

T. C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DOĞUM VE JİNEKOLOJİ (VET) ANABİLİM DALI



**ÜREME SEZONUNDA FLUOROGESTONE ASETAT İLE
SENKRONİZE EDİLEN KEÇİLERDE AŞIM SONRASINDA
YAPILAN STEROİD VE NON STEROİD ANTİENFLAMATUAR
ENJEKSİYONLARININ GEBELİK ORANLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Konca AKSU

Danışman

Prof. Dr. Gökhan DOĞRUER

Hatay/2019

T. C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DOĞUM VE JİNEKOLOJİ (VET) ANABİLİM DALI

**ÜREME SEZONUNDA FLUOROGESTONE ASETAT İLE
SENKRONİZE EDİLEN KEÇİLERDE AŞIM SONRASINDA
YAPILAN STEROİD VE NON STEROİD ANTİENFLAMATUAR
ENJEKSİYONLARININ GEBELİK ORANLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Konca AKSU

Danışman

Prof. Dr. Gökhan DOĞRUER

Hatay/2019

T. C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DOĞUM VE JİNEKOLOJİ (VET) ANABİLİM DALI

**ÜREME SEZONUNDA FLUOROGESTONE ASETAT İLE
SENKRONİZE EDİLEN KEÇİLERDE AŞIM SONRASINDA
YAPILAN STEROİD VE NON STEROİD ANTİENFLAMATUAR
ENJEKSİYONLARININ GEBELİK ORANLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

Yüksek Lisans Tezi

Konca AKSU

Bu tez aşağıda isimleri yazılı tez jürisi tarafından 23/08/2019 günü sözlü olarak yapılan tez savunma sınavında oyçokluğu/oybirliği ile kabul edilmiştir.

Tez Jürisi: Jüri başkanı: Prof. Dr. Hasan Ceyhun MACUN

Üye: Prof. Dr. Gökhan DOĞRUER

Üye: Doç. Dr. M. Kemal SARIBAY

Bu tez, Enstitümüz Doğum ve Jinekoloji (VET) Anabilim Dalında hazırlanmıştır.

Prof. Dr. İbrahim Halil ÇERÇİ

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Keçi tarihsel süreçte Türk kültüründe maddi ve manevi değer sahip bir canlıdır. Her ne kadar bir dönem orman kayıpları ile ilişkilendirilse de ürünlerinin besleyici değeri ve kalitesi keçi yetiştiriciliğini tekrar popüler bir hayvancılık kolu haline getirmiştir. Hayvansal verim döl verimi ile direkt ilişkilidir. Keçi yetiştiriciliğinde de diğer hayvancılık dallarında olduğu gibi embriyonik ölümler, önemli sayılabilecek infertilite ve ekonomik kayıp nedenidir. Çiftlik hayvanlarında verim düzeylerini artırma, işletme ve işgücü olanaklarından azami düzeyde yararlanmak amacıyla seksüel senkronizasyon uygulamaları yapılmaktadır. Bu uygulamaların embriyonik ölüm oranında artışlara neden olabileceği literatür bilgilerle ortaya konmaktadır. Embriyonik ölümlerin engellenmesi stratejileri içinde luteolitik ajanlardan yararlanmak gittikçe popüler bir hal almaktadır. Temel amacı PGF2 α 'yı baskılamak olan ilaçlar non-steroid antienflamatuarlar bu amaçla kullanılmaktadır. Steroid antienflamatuarlar da prostaglandinleri baskılamaktadır. Ayrıca steroid antienflamatuarlar immun sisteme olan etkileri ile ön plana çıkmaktadır. Hem dolaylı olarak konseptus tarafından luteotrofik aktiviteyi desteklemek hem de maternal luteolizisi engellemek amacıyla steroid ve non steroid antienflamatuarların maternal kabul günlerinde uygulanmasının gebelik oranlarına etkisini incelediğimiz tez çalışmamın her aşamasında yakın ilgi ve desteğini esirgemeyen, her konuda yol gösterici danışman hocam sayın Prof. Dr. Gökhan DOĞRUER'e, bilgi ve birikimlerinden her zaman yararlanmamı sağlayan Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Doç. Dr.. M. Kemal SARIBAY'a, Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Merve KÖSE'ye, Dr. Öğr. Üyesi Ece KOLDAŞ ÜRER'e istatistik uygulamalarında destek sağlayan Zootehni Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Dr. Öğr. Üyesi. Cafer Tayyar ATEŞ'e, hayvan materyalinin sağlanmasında bizlere her türlü kolaylığı sağlayan Pan Keçi işletmesi ve sahibi Sn. Veteriner Hekim Haydar DEMİREZER'e ve fedakarlıklarını esirgemeyen aileme teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	Kabul ve Onay	II
	ÖNSÖZ	III
	İÇİNDEKİLER	IV
	ŞEKİLLER DİZİNİ	V
	ÇİZELGELER DİZİNİ	
VI	SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	
VII	ÖZET	
VIII	ABSTRACT	
IX	1. GİRİŞ	1
	2. GENEL BİLGİLER	3
	2.1. Keçi Yetiştiriciliği ve Damaskus ırkı	3
	2.2. Keçilerde Üreme	
	2.2.1. Pubertas	5
	2.2.2. Seksüel siklus	5
	2.3. Keçilerde Üremenin Denetlenmesi	7
	2.3.1. Üreme sezonundaki girişimler	7
	2.3.1.1. Prostaglandinler ve analoglarının uygulamaları	8
	2.3.1.2. Progestagen uygulamaları	8
	2.3.1.3. Teke etkisi	9
	2.3.1.4. Hormonal kombinasyonlar	10
	2.3.2. Anöstrüs sezonundaki girişimler	10
	2.4. Gebeliğin maternal kabulü	11
	2.5. Embriyonik ölümler ve önleme stratejileri	12
	2.6. Non-steroid antienflamatuar ajanlar (NSAID) ve reproduksiyon ile ilişkileri	13
	2.7. Glukokortikoidler ve reproduksiyon ile ilişkileri	14
	3. GEREÇ ve YÖNTEM	17
	3.1. Etik kurul izni	17
	3.2. Çalışmanın yapıldığı lokalizasyon	17
	3.3. Hayvan materyali	17
	3.4. Senkronizasyon ve aşım protokolü	17
	3.5. Tedavi protokolü	18
	3.6. Gebelik muayeneleri ve istatistik analizler	18
	4. BULGULAR	19
	5. TARTIŞMA	20
	6. SONUÇ	23

7. KAYNAKLAR	24
ÖZGEÇMİŞ	29

24
29

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Damaskus keçisi.....	4
Şekil 2.2. NSAID etki mekanizması.....	14
Şekil 2.3. Steroid ve non sterion antienflamatuvarların prostaglandin sentezine etkileri	15

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1. Çalışma gruplarında elde edilen gebelik muayene bulguları	19
--	----

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

CG	: Kontrol grubu
CIDR	: Kontrollü intravaginal salınım yapan araç
CL	: Korpus luteum
COX	: Siklik oksijenaz
COX1	: Siklik oksijenaz 1
COX2	: Siklik oksijenaz 1
DFSG	: Dİklofenak sodyum grubu
DMG	: Deksametazon grubu
FGA	: Fluogestron asetat
FSH	: Folikül stimülan hormon
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
hCG	: İnsan koryonik gonadotropini
IFNT	: İnterferon tau
IVF	: İn vitro fertilizasyon
Kg	: kilogram
LH	: Lüteinleştirici hormon
LHRH	: Lüteinleştirici hormon salgılatıcı hormon
Lt	: Litre
MAP	: Medroksiprogesteron asetat
Mhz	: Megahertz
ml	: Mililitre
NSAID	: Non steroid antienflamatuvar ilaçlar
PG	: Prostaglandin
PGF _{2α}	: Prostaglandin F2 alfa
PGH2	: Prostaglandin H2
PGH2	: Prostaglandin G2
PMSG	: Gebe kısarak serum gonadotropini

ÖZET

Üreme Sezonunda Fluorogestone Asetat ile Senkronize Edilen Keçilerde Aşım Sonrasında Yapılan Steroid ve Non Steroid Antienflamatuvar Enjeksiyonlarının Gebelik Oranları Üzerine Etkisi

Araştırmada aşım sezonunda fluorogeston asetat içeren süngerler ile östrüsleri senkronize edilen damaskus keçilerinde aşım sonrası 14-15. günlerde deksametazon ve diklofenak sodyum enjeksiyonlarının gebelik üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlandı. Bu amaçla yaşları 3-6 arasında değişen, entansif sistemde serbest olarak yetiştirilen laktasyondaki 125 baş damaskus keçisi kullanıldı. Çalışmada fluorogeston asetat emdirilmiş süngerler (Chronogest, Intervet, Türkiye) vaginada 9 gün tutuldu. Süngerlerin çıkarılması anında keçilere 500 IU PMSG (Chronogest PMSG, Intervet, Türkiye) ve 125 mcg kloprostenol (Estrumate, MSD, Türkiye) kas içi yolla uygulandı. Östrüslerin belirlenmesi ve aşımın gerçekleştirilmesi amacıyla 20 damaskus ırkı teke kullanıldı. Tekeler süngerlerin çıkarılmasından 12 saat sonra sürüye katıldı. Östrüste olan keçilerin aşımları gerçekleştirildi. Aşımın yapıldığı keçiler üç gruba ayrıldı. Bütün gruplara enjeksiyonlar aşım sonrası 14-15. günlerde yapıldı. DFSG grubuna (n=40) Diklofenak sodyum (Reuflogin, Vetaş TÜRKİYE) DMG grubuna (n=38) deksametazon (Vetakort, Vetaş, Türkiye) kas içi yolla enjekte edildi. Üçüncü grup (CK, n=47) kontrol grubu olarak bırakıldı ve hiçbir uygulama yapılmadı. Gebelik oranları DFSG keçilerde %82.5 (33/40), DMG keçilerde %78.9 (30/38), CG keçilerde ise %61.7 (29/47) olarak belirlendi. DFSG ile CG gruplarının gebelik oranları arasında istatistiksel fark belirlenirken ($p=0.03$), DMG grubunun CG grubuna göre gebelik oranları arasında rakamsal olarak artış belirlenmesine rağmen istatistiksel fark tespit edilemedi ($p=0.086$).

Sonuç olarak FGA süngerlerle östrüsleri senkronize edilen laktasyondaki damaskus keçilerinde aşım sonrası 14-15. günlerde yapılan diklofenak sodyum enjeksiyonlarının gebelik oranlarını artırdığı belirlendi. Çalışma sonuçlarına göre deksametazon enjeksiyonlarının fertilitiyi rakamsal olarak artırmasına rağmen istatistik olarak anlamlı kabul edilen sınırlarda değildi ($P=0.086$). Deksametazonun damaskus keçilerinde fertilitiyeye etkisi konusunda daha fazla örnekle ve hormonal incelemelerle ileri çalışmalara gereksinim duyulduğu kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Keçi, antienflamatuvar ilaçlar, fertilité

ABSTRACT

Effect of Postbreeding Steroid and Non-Steroid Antiinflammatory Injections on Pregnancy Rates in Goats Synchronized with Fluorogestone Acetate During Breeding Season

In this study it was aimed to determine the effects of dexamethasone and diclofenac sodium injections at 14-15 days postmating on pregnancy of lactating damascus goats of which the estrous were synchronized with FGA impregnated vaginal sponges. For this purpose, 125 lactating Damascus goats, aged between 3-6 years, breed freely in the intensive system were used. Fluorogestone acetate impregnated sponges (Chronogest, Intervet, Turkey) were kept in vagina for 9 days during the study. At the time of sponge removal 500 IU PMSG (Chronogest PMSG, Intervet, Turkey) and 125 mcg cloprostenol (Estrumat to MSD, Turkey) was administered intramuscularly to the goats. Twenty Damascus bucks were used for the detection of oestrus and mating. The bucks were introduced into the flock 12 hours after removal of the sponges and the goats in estrous were mated. The goats were allocated into three groups. Injections to all groups were exceeded 14-15 days postmating. While DFSG (n=40) group received Diclofenac sodium (Reuflogin, Vetaş TURKEY) DMG group (n=38) received dexamethasone (Vetakort, Vetaş, Turkey) intramuscularly. The third group (CK, n = 47) was left as the control group and no treatment was performed. Pregnancy rates were 82.5% (33/40) in DFSG goats, 78.9% (30/38) in DMG goats and 61.7% (29/47) in CG goats. While the statistical difference was determined between DFSG and CG groups ($p = 0.03$), there was no statistical difference between the DMG group and CG group ($P = 0.086$).

As a result, it was concluded that diclofenac sodium injections performed on 14-15 days postmating in lactating damascus goats which the estrus were synchronized with FGA sponges increased pregnancy rates. According to the results of the study, although dexamethasone injections improved the fertility numerically, it was not within the limits accepted as statistically significant ($P = 0.086$). Further studies on the effect of dexamethasone on fertility in damascus goats and hormonal examinations are needed.

Key Words: Goat, anti inflammatory drugs, fertility

1.GİRİŞ

Keçi yetiştiriciliği ekonomik olarak yeterli olmayan ülkeler ve bölgelerde kritik bir hayvansal üretim alanıdır. Koyun ve sığırlar tarafından değerdendirmeyen alanlarda keçi yetiştiriciliği faaliyetleri karlı bir şekilde yapılabilmektedir (Kaymakçı ve Engindeniz 2010). Özellikle Akdeniz ve Güneydoğu Anadolu'da iklim özelliklerinin uygun olmasına bağılı olarak keçi yetiştiriciliğinin yoğunlaştığı görülmektedir. Keçilerin yemi süte çevirebilme randımanı, ucuz maliyetli yemlerden yüksek oranda yararlanmaları, tesislerinin ucuz maliyetlerle kurulabilmesi, hastalıklara ve zor koşullara koyun ve ineklere göre daha dayanıklı olması ile vücut ve tırnak yapısının zor koşullara dayanıklı olması sebebiyle keçi yetiştiriciliği önemini arttırmaktadır.

Keçi yetiştiriciliği, Türk kültüründe önemli bir yer tutmaktadır. Türklerin beslenmesi, giyimi, barınması gibi ekonomik bir olgu olduğu gibi, manevi olarak da önemli bir rol üstlenmiştir (Kaymakçı ve Engindeniz 2010)

Modern hayvan yetiştiriciliği ile hayvan başına daha çok yavru elde etmek, yıl içinde birden fazla doğum sağlamak ve yaşam boyu daha çok yavru almak mümkün hale gelmiştir. Aşım sezonunda uygulanacak senkronizasyon işlemlerinin erkek hayvanlardan daha verimli yararlanmayı sağlaması, kaliteli ve birörnek yavrulara sahip olunması, doğumların belli bir zamanda toplanması ve denetlemelerin kolaylaşması, pazara birörnek yavrular çıkarılabilmesi, yapılacak antiparaziter ilaçlama ve aşılama uygulamalarının toplulaştırılması, gebelerde yem değişikliklerinin daha kolay yapılabilmesi gibi avantajları bulunmaktadır (Alaçam 2002).

Küçük ruminantlarda erken embriyonik ölümler fertilizasyon sonrası dönemdeki kayıplarda önemli bir yer tutmaktadır. Embriyonik ölümlerin önüne geçerek gebelik oranlarının arttırılmasında preovulator foliküllerin çapının arttırmak, korpus luteumun gelişme hızını arttırmak, luteal fazı uzatmak, dominant folikülün etkisinin azaltılması, konseptustan gönderilen antiluteolitik sinyalin arttırılması, luteolitik cevabın azaltılması gibi belli başlı stratejiler mevcuttur (Binelli ve ark. 2001). Luteolitik cevabın azaltılması için flunixin meglumin, diklofenak sodyum ve meloksikam gibi non-steroidal antienflamatuarlar kullanılmaktadır.

Bu çalışmada, luteolitik cevabın azaltılması amacıyla üreme sezonunda fluorogestone asetat ile senkronize edilen keçilerde aşım sonrasında yapılan steroid ve non steroid antienflamatuar enjeksiyonlarının gebelik oranları üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Keçi Yetiştiriciliği ve Damaskus ırkı

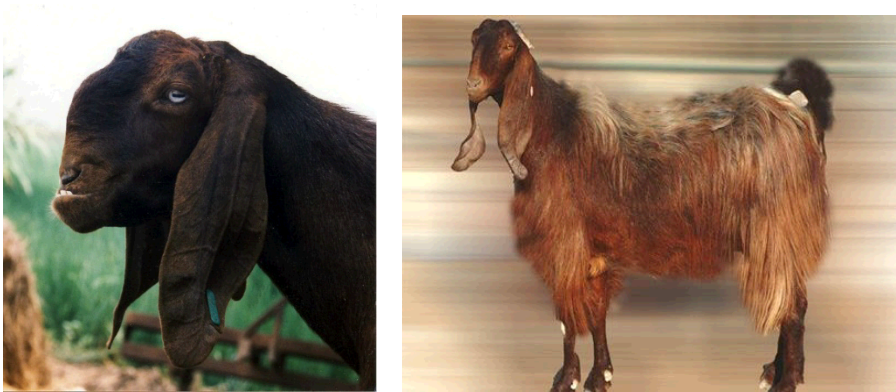
Keçi yetiştiriciliği, bitkisel üretim yapılacak arazisi bulunmayan orman içi ve kenarı yerleşim birimlerinin en önemli hayvansal geçim kaynağıdır. Basit ve ucuz maliyetli barınaklarda yetiştirilebilmeleri, sevk ve idarelerinin, bakım, beslemelerinin ve sağımının çok kolay olması diğer avantajlarıdır. Et, süt, kıl, tiftik, deri, post, bağırsak, gübre gibi çeşitli amaçlarla kullanılabilen çok sayıda ürüne sahiptirler (Kaymakçı ve Aşkın 1997, Şengonca ve Koşum 2005, Kaymakçı ve Engindeniz 2010, Fatet ve ark. 2011). Keçiler; sığır ve koyun gibi türler tarafından değerlendirilemeyen düşük kaliteli mera alanlarını, değerlendirerek et, süt ve diğer ürünlerine dönüştürülmesine imkân tanıyan bir hayvanlardır (Kaymakçı ve Engindeniz 2010). Ayrıca, keçiler sıcaklık stresi başta olmak üzere olumsuz koşullara en iyi adapte olabilen hayvanlardır (Fatet ve ark 2011). Bu özelliği nedeniyle keçiler dünya üzerinde pek çok yerde yetiştirilmekle birlikte en çok Akdeniz ülkeleri ile Hindistan'a kadar olan ılıman iklim kuşağındaki Orta Doğu ülkelerinde beslenmektedir. Keçinin bu bölgelerde yoğun olarak bulunmasının tesadüfi olmayıp, keçinin yetiştirme ve beslenme biyolojisi ile bu bölgenin arazi yapısı, iklim ve bitki örtüsü örtüşmektedir (Günlü ve Alaşahan 2010).

Keçi yetiştiriciliği, Anadolu kültüründe maddi ve manevi bir öneme sahiptir. Keçi, Türk insanının beslenmesi, giyinmesi, barınması gibi ekonomik bir öge olduğu kadar, manevi alanda da tarihi süreç içerisinde önemli bir rol üstlenmiştir (Kaymakçı ve Engindeniz 2010). Bu özelliklerinden dolayı keçi yetiştiriciliği Türkiye'de yaygın olarak yürütülmektedir. Özellikle de yoksul ailelerin hayvansal protein ihtiyaçlarının karşılanmasında önemli bir kaynak olma durumundadır. Ancak, yetiştirme alanları ve temel fizyolojik ve davranış özellikleri gereği ormanlık ve fundalık alanlarda meydana getirdiği zarar ve tahribatlardan dolayı sürekli olarak varlığı tartışılan bir hayvan durumundadır (Günlü ve Alaşahan 2010).

Dünyada 1970-2004 yılları arasında hayvan sayısındaki artışta keçi %110 ile ilk sırayı almıştır, bunu %60 ile manda, %24 ile sığır izlemiştir. Ülkemizde 2007 yılında hayvan varlığı içerisinde keçinin yerinin %19 olduğu ifade edilmektedir. Son yıllarda yapılan ıslah

çalışmalarıyla keçinin süt verimi 56 kg'lardan 110 kg'lara yükselmiştir (Günlü ve Alaşahan 2010).

Damaskus keçisi köken itibarı ile tartışmalıdır. Literatürde Şam keçisi olarak da geçmektedir. Hindistan'da yetiştirilen süt keçilerinden köken aldığı, ırk özelliklerinin Nubya keçisinden orijinlendiği veya yaygın olarak da yerli Suriye keçileri arasında uygulanan seleksiyon çalışmalarının ürünü olduğu düşünülmektedir. Suriye, Lübnan, Filistin ve Kıbrıs ve Türkiye'de yetiştirilmektedir. Kahverengi veya kırmızı renkte sütçü bir varyetesinin yanında Halep, Member ya da Filistin keçisi olarak bilinen başka bir varyetesi daha vardır. Genellikle ova ve düz arazilerde yetiştirilir. Yüksek ve soğuk yerlere adaptasyon sorunları gözlenebilmektedir. Çevre ülkelerdeki bazı sütçü ırkların ortaya çıkmasına katkıda bulunmuştur. Ülkemizde en önemli örneği Kilis keçisidir (Kaymakçı ve Aşkın 1997). İri yapılı bir ırktır, dişileri 40-60 kg ve tekeleri 60-80 kg canlı ağırlığa sahiptir. Damaskus keçisi, koçbaşlı, geniş, uzun ve sarkık kulaklıdır (Şekil 2.1). Sarkık meme yapısı vardır. Yüksek süt ve döl verimine sahiptir. Cidago yüksekliği tekelerde 75 cm dolayındadır. Vücudu genellikle kırmızı kahve, ya da gri renkte uzun kıllarla kaplıdır. Damaskus keçilerinde hem boynuzluluk hem de boynuzsuzluk ırk özelliğidir. Boynuz keçilerde kısa ve düz, tekelerde yanlara doğru kıvrımlı bir yapıdadır. Ortalama süt verimi 500 kg, ırkın laktasyon uzunluğu 200-290 gün arasındadır. Oğlak verimi ise %180 dolayındadır. Elit sürülerde laktasyon süt verimi 500-700 kg ve bir doğuma düşen oğlak sayısı 2.2'dir (Şengonca ve Koşum 2005, Anonim 2010).



Şekil 2.1 Damaskus keçisi (Anonim)

2.2. Keçilerde Üreme

Keçilerde üreme mevsimsel olarak tanımlanmaktadır. Üreme mevsiminin başlangıcı ve uzunluğu enlem, iklim, ırk, fizyolojik evre, ortamda erkeğin varlığı, yetiştirme sistemi ve özellikle fotoperyot gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Ilıman bölgelerde keçilerde üreme mevsimseldir, sonbahar ve kış aylarında seksüel aktivite gözlenir. Irk ve lokasyon mevsimsellik açısından önemlidir. Tropikal bölgelerde, keçiler poliöstrik kabul edilir; Bununla birlikte, kısıtlı beslenme koşullarında çoğu zaman uzamış anöstrüs periodları gözlenir bu da düşük fertilité ve yavru verimine neden olmaktadır. Üreme sezonu boyunca keçilerin gösterdikleri östrüs siklus sayıları sezonun uzunluğuna ve ırka bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (Fatet ve ark. 2011). Aşım sezonunda keçiler, gebe kalmamaları durumunda ortalama 4-7 arasında östrüs gösterebildikleri vurgulanmaktadır (Alaçam 1987, Mc Donald 1989).

2.2.1. Pubertas

Pubertas türe özgü seksüel faaliyetlerin başlaması olarak tanımlanmakta ve düzenli östrüs göstermekle karakterize edilmektedir (Kalkan ve Horoz 2002, Canoğlu ve Sarıbay 2015). Keçilerde ırk, ısı, ışık, doğum mevsimi ve beslenme gibi çevresel faktörlere bağlı olarak pubertas yaşlarının değişebileceği bildirilmiştir (Tekin ve Muyan 1985). Pubertasın ırk, yaş, canlı ağırlık ve mevsimle ilişkili olduğu belirtilmektedir (Canoğlu ve Sarıbay 2015). Ülkemizin önemli lokal ırkı olan Ankara keçilerinde doğumu izleyen ilk aşım sezonunda veya 7 aylıkken ilk kızgınlığın görülebildiği bildirilirse (Tekin ve Muyan 1985) de bu sürenin 18-20 aya kadar uzayabileceği ifade edilmektedir (Ünal 2002).

2.2.2. Seksüel siklus

Östrüs siklusu, ovaryumlar ve genital kanaldaki morfolojik ve fizyolojik değişikliklerden; östrüs gösterme (erkeği kabul fazı) ve ovulasyon ile fertilizasyon ve implantasyon için genital kanalın hazırlanmasını sağlayan tüm morfolojik ve fizyolojik değişiklikleri kapsar (Fatet ve ark. 2011). Östrüs siklusu uzunluğu iki östrüs arasındaki veya iki ovulasyon arasındaki süre olarak tanımlanır. Irka, beslenmeye ve fotoperiyoda bağlı

değişkenlik göstermekle birlikte ortalama 21 (17-25 gün) gündür (Fatet ve ark. 2011, Haldar ve Ghosh 2015).

Keçilerde gün uzunluğunun azalması, retinadan alınan ışık uyarımların azalmasına dolayısıyla epifiz bezinden melatonin hormonu salınımı artmaktadır. Melatonin hormonu salınımı artışı hipotalamusta bulunan eminensiya medianayı uyarmakta ve Gonadotropin salınım hormonu (GnRH) salınımı sağlanmaktadır. Böylece mevsimsel üreme aktivitesi (üreme sezonu) başlamaktadır (Simoes 2015, Canoğlu ve Sarıbay 2015).

Östrüs siklusu sırasında, ovaryumlar çok sayıda morfolojik (foliküler seçim ve büyüme), biyokimyasal (folikül maturasyonu) ve ovulasyonu sağlayan fizyolojik (endokrin düzenlemeler) değişikliklerden geçer. Gonadlardaki bu sıklık değişikliklere ovaryum siklusu denir (Fatet ve ark. 2011).

Foliküler büyüme, keçilerde siklus boyunca dalgalar halinde gelişir. Bir foliküler dalga, foliküler büyümedeki üç gonadotropin bağımlı olayın dizilimi ile karakterize edilir: alım, seçim ve dominans (Driancourt 2001, Fatet ve ark. 2011). Keçilerde östrüs siklusu sırasında iki veya beş folikül gelişimi dalgası olduğu ve üç veya dört dalganın en yaygın gözlemlendiği bildirilmektedir (Simoes ve ark. 2006, Haldar ve Ghosh 2015). Son dalgada ovulatör folikülün geliştiği ifade edilmektedir. İkiz ovulasyonların genellikle aynı dalgadan türetilmiş foliküller olduğu bildirilmekte, ancak bazı durumlarda art arda iki folikül dalgasından oluşabileceği de vurgulanmaktadır (Fatet ve ark. 2011).

Ovaryum siklusu klasik olarak iki evreye ayrılır: foliküler faz ve luteal faz. Foliküler faz, ovulatör folikülü geliştiren folikül dalgasına karşılık gelir ve ovulasyona kadar (terminal büyüme) gonadotropin bağımlı foliküllerin matürasyonunu içerir. Foliküler faz sırasında, hipofiz bezinden salgılanan follikül stimülan hormon (FSH), foliküler büyümeyi uyarır. 2-3 mm çapında gonadotropin bağımlı antral foliküllerin bir grubu alınarak terminal büyüme aşamasına girmektedir. Bu foliküllerin sadece 2-3'ü 4mm çapa ulaşır ve dominans fazına girmek için seçilir. Dominant foliküller lüteinleştirici hormon (LH)'nın etkisi altında, ovulasyon öncesi aşamaya (6-9 mm) ulaşırken, alt foliküller dejenere olur (foliküler atrezi). Daha büyük foliküller tarafından salgılanan, östradiol-17 β 'nın periferik konsantrasyonlarındaki artışı, östrus davranışını indükler ve gonadotropik eksen üzerinde pozitif bir feedback görevi görür. Sonuçta ortaya çıkan GnRH salınımının artması, 20-26

saat sonra ovulasyonu sağlayacak preovülatör LH dalgalanmasını ve ardından foliküler hücrelerin luteinize edilmesini sağlar (Fatet ve ark. 2011).

Luteal faz ovulasyon ile başlar. Östrusun başlamasından yaklaşık 5 gün sonra, ovule olan folikülün hücreleri luteal hücrelere dönüşür ve korpus luteumu (CL) oluşturur. 16 gün boyunca progesteron salgılarlar progesteron konsantrasyonlarının artmasını ve yüksek seviyede ($> 1 \text{ ng / ml}$) kalmasını sağlarlar. Luteal fazda da gonadotropin bağımlı foliküler büyüme, dalga benzeri bir şekilde devam eder, ancak progesteron ovulasyonu engeller. Luteal fazın sonunda, östrustan 16-18 gün sonra, gebe olmayan uterus tarafından salgılanan prostaglandin F2 alfa ($\text{PGF2}\alpha$), luteoliz denilen CL regresyonuna ve progesteron salgılanmasının azalmasına neden olur. Progesteronun plazma konsantrasyonlarının azalması, gonadotropik hormon salgılanmasının inhibisyonunu kademeli olarak ortadan kaldırır ve daha sonra yeni bir foliküler faz başlar. Luteal faz ayrıca, progesteronun periferik konsantrasyonları yükselmeye başladığında metöstrüs ve progesteronun periferik konsantrasyonları luteolizin başlangıcına kadar yüksek olduğunda diöstrüs şeklinde bölünebilen postöstrüs dönem olarak da adlandırılır (Fatet ve ark. 2011).

2.3. Keçilerde Üremenin Denetlenmesi

Keçilerde üremenin denetlenmesi çerçevesinde üreme mevsiminde östrüslerin senkronizasyonu ve fertilitenin artırılması, üreme mevsimi dışında ise ovaryum işlevlerinin uyarılması hedeflenmektedir (Alaçam 2002).

2.3.1. Üreme sezonundaki girişimler

Östrüslerin istenen zamanda toplulaştırılması uygulamalarının tamamına östrüs senkronizasyonu adı verilmektedir. Keçilerde östrüs senkronizasyonu; östrüslerin kısa bir süre içerisinde toplanarak tohumlama ve aşımaların toplulaştırılması, gebe kalmayan keçilerin takiplerinin kolaylaştırılması, yıl içinde fazla sayıda yavru alınabilmesi, gebe keçilerde rasyon değişiklikleri, aşılama ve antiparaziter ilaçlamaların kolay yapılabilmesi, doğumları toplu bir şekilde yaptırarak yavru kayıplarının minimize edilmesi, pazarda homojen yavru ile yer alınması, sürüde gençleşmenin kolaylaştırılması, ağıl, işçi ve malzemelerden daha verimli yararlanılması gibi avantajlar sağlamaktadır (Alaçam 2002).

Küçük ruminantlarda üreme sezonunda östrüs senkronizasyonu eksojen hormonlar ile yapılmaktadır. Bu uygulamalar luteal ve foliküler fazı manipüle etmektedir.

Senkronizasyon amacıyla luteolitik etkili ($\text{PGF}_{2\alpha}$) ya da yapay korpus luteum etkili hormonlar (progestagenler) kullanılmaktadır (Wildeus 2000, Alaçam 2002, Simoes 2015). $\text{PGF}_{2\alpha}$ intramuskuler enjeksiyon, progestagenler ise implant (Özer ve Doğruer 2011), sünger (Karaca ve ark. 2010, Özer ve Doğruer 2011) ve CIDR formlarında kullanılmaktadır (Doğruer ve ark. 2019).

2.3.1.1. Prostaglandinler ve analoglarının uygulamaları

Küçük ruminantlarda üremenin kontrolündeki alternatif yöntemlerden birisi luteolizisin indüksiyonunun ve devamında foliküler aktivitenin sağlanmasıdır. Ruminantlardaki primer luteolitik faktör $\text{PGF}_{2\alpha}$ 'dır. $\text{PGF}_{2\alpha}$ 'nın en önemli avantajları sadece kas içi enjeksiyonla uygulanabilmesi ve progestagenlere göre daha hızlı metabolize olması nedeniyle daha az kimyasal rezidüsünün olmasıdır. Yöntemin başarılı olmasındaki temel koşul aktif bir korpus luteumun bulunması gerekliliğidir. Küçük ruminantlarda korpus luteumun prostaglandinlere duyarlı olabilmesi için en erken siklusun 3. gününden itibaren kullanılması önerilmektedir (Abecia ve ark. 2012). Ayrıca çift doz protokolü çok tercih edilen bir yöntemdir. Keçilerde çift doz protokülünde $\text{PGF}_{2\alpha}$ 'nın 10-14 gün ara ile uygulanması gerektiği ifade edilmektedir (Holtz 2005, Uçar ve Özyurtlu 2015). $\text{PGF}_{2\alpha}$ uygulamalarının, erken ve orta luteal dönemler kıyaslandığında, en etkin olduğu dönemin erken luteal evreler olduğu ifade edilmekte bu durumun da ilk foliküler dalgada gelişen folliküllerin etkin olarak kullanımından kaynaklandığı ifade edilmektedir (Abecia ve ark. 2012). Keçilerde prostaglandin analoglarından kloprostenol'ün dozunun 125 mcg olduğu ifade edilmektedir. Ancak dozun 62.5 mcg'a düşürülmesinin fertilité üzerinde herhangi bir olumsuz etkisinin olmadığı da ifade edilmektedir. Östrüs davranışlarının prostaglandin uygulamalarından ortalama 46-48 saat sonra %95-100 oranında görüldüğü, uygulama yapılan keçilerde ovulatör LH pikinin enjeksiyondan 62-64 saat sonra şekillendiği belirlenmiştir (Wildeus 2000).

2.3.1.2. Progestagen uygulamaları

Progesteron veya analoglarını kullanan yöntemler, hipofizden LH salgısının kontrol edilmesinden sorumlu olan, ovulasyon sonrası korpus luteumda üretilen doğal progesteronun etkisinin taklit edilmesinden hareket ederler. Böylece, korpus luteumun ömrünün kontrol edilmesi veya dolaşımdaki progesteron konsantrasyonlarının

manipölasyonu ile östrus ve ovulasyonun kontrol edilebilmesine izin verir. Progestagen uygulamaları başlangıcında enjeksiyon tarzında yapılmış elde edilen düşük fertilité oranları nedeniyle ve progesteron hormonunun dolaşımdaki kontrolü ve aniden çekiliminin sağlanması amacıyla 1960'lı yıllarda vaginal sünger formunda progestagenler geliştirilmiştir. 1980'li yıllarda da medikal silikon ve doğal progesteronun kombine edildiği CIDR bulunmuştur (Abecia ve ark. 2012). Progestagenler siklusun luteal fazına etki ederler yeni bir foliküler dalga başlatırlar (Abecia ve ark. 2012, Amridis ve Cseh 2012). Foliküler fazda kullanılırsa büyük östrojenik folliküllerin presistensine neden olarak ovulasyon oranında ve fertilitéde düşüşe neden olmaktadır (Amridis ve Cseh 2012).

Üremenin denetlenmesi amacıyla aşım sezonunda progestagenler; Fluorogeston asetat (FGA) ve medroksiprogesteron asetat (MAP) emdirilmiş vaginal sünger (Motlomelo ve ark. 2002, Uslu ve Gülyüz 2009, Karaca ve ark. 2010, Sarıbay ve ark 2012), norgestomet içeren subkutan implant,(Özer ve Doğruer 2011, Acar ve ark. 2013) ve medikal silikondan yapılmış CIDR formlarında kullanılmaktadır (Uslu ve Gülyüz 2009, Doğruer ve ark. 2019).

Sıklık keçilerde vaginal sünger formundaki progestagenler 8-20 gün arasında değişen sürelerde uygulanmaktadır. Süngerlerin çıkarılmasını izleyen 2-3 gün içinde östrüsler şekillenmektedir. Östrüs yanıtı %80-100 arasında değişkenlik göstermekte olup %50-75 arasında gebelik oranları belirlenmiştir (Doğan ve ark. 2004, Karaca ve ark. 2010, Sarıbay ve ark. 2012, Özer ve Doğruer 2011, Acar ve ark. 2013, Simoes 2015).

2.3.1.3 Teke etkisi

Sürülere teke sokulması, takip eden günlerde senkronize ovulasyonlara neden olur. Tekelerle temas, keçilerde ovulasyonu başlatmak için bir preovulatör LH dalgalanmasının ortaya çıkmasına neden olan LH pulzasyon sayısında ve sıklığında ani bir artışa neden olur. İlk indüklenen ovulasyonlar % 40'ında östrüs belirtileri gözlenmeden şekillenir ve bunu % 75 gibi bir oranda kısa bir luteal faz izler. Daha sonra sikluslar yenilenir (Chemineau 1987). Kısa siklusların görülmesinin veya luteal yetmezliğin sebebini de Delgadillo ve ark. (2014) progestagenlerle yapılan senkronizasyona göre corpus luteumun hücresel kompozisyonunda şekillenen farktan kaynaklanabileceği şeklinde yorumlamışlar, teke etkisinin fertilitésinin

artırılması amacıyla progestagenlerle kombine kullanımın faydalı olabileceğini ifade etmişlerdir.

2.3.1.4 Hormonal kombinasyonlar

Keçilerde progestagenler hormonal kombinasyon tarzında kullanılırlar. Progestagen kaynaklarının çıkarılmasından 24-48 saat önce veya progestagenlerin tedavisinin kesildiği anda mevcut siklik korpus luteumların lize edilmesi amacıyla PGF_{2α} analogları ve foliküler gelişimin stimülasyonu amacıyla gebe kısarak serum gonadotropini (PMSG) hormonları kullanılmaktadır (Greyling ve Niekerk 1990, Motlomelo ve ark. 2002, Holtz 2005, Karaca ve ark. 2010, Özer ve Doğruer 2011, Sarıbay ve ark. 2012, Acar ve ark. 2013). Ovulasyonun indüklenmesi ve fertilitenin artırılması amacıyla GnRH analogları kullanılabilmekte ancak fertilitede beklenen artış sağlanamamaktadır (Sarıbay ve ark. 2011, Sarıbay ve ark. 2012, Acar ve ark. 2013).

2.3.2. Anöstrüs sezonundaki girişimler

Keçilerde anöstrüs sezonunda en rasyonel siklus uyarımları progestagenlerle sağlanabilir (Gordon 1997). Progestagen kaynağı olarak sezon uygulamalarındaki gibi FGA içeren süngerler, norgestomed kulak implantları ve CIDR kullanılabilmektedir. 6-14 gün arasındaki sürelerde progestagen tedavisi uygulamasının sonlanması anında 200-600 IU PMSG uygulanması ile keçilerde sikluslar uyarılabilmektedir (Sarıbay ve ark. 2008, Çetin ve ark. 2009). Anöstrüs sezonunda progestagenler kullanılarak yapılan siklus uyarımlarında elde edilen östrüs oranları %68 ile %100 arasında değişiklik göstermektedir (Leboeuf ve ark. 2000, Sarıbay ve ark. 2004, Çetin ve ark. 2009). Sarıbay ve ark. (2008), anöstrüs sezonunda keçilerde yaptıkları çalışmalarında insan koryonik gonadotropini (hCG) ve GnRH hormonlarının fertiliteye katkısının olmadığını ifade etmektedirler.

Sezon dışında keçilerde siklusların uyarımında ikinci bir seçenek de melatonin hormonu uygulamalarıdır. Melatonin epifiz bezinden salgınır ve sezon aktivitesini kontrol eden hormon olarak tanımlanır (Canooğlu ve Sarıbay 2015). Melatoninin pulsatil reproduktif aktivitesini merkezi olarak uyarması için yaklaşık 40 gün gereklidir. Etki bölgesi ve şekli henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, radyoaktif melatoninin spesifik olarak bağlandığı ve lokal olarak verilen melatoninin lüteinleştirici hormon salgılatıcı hormon (LHRH) aktivitesini uyardığı bir hipotalamik bölge tanımlanmıştır. Veteriner Hekimliği

kliniğinde, deri altı implant tarzında kullanılmaktadır. Tek başına veya diğer hormonal tedaviler ile birlikte veya yapay bir fotoperiodik tedaviden sonra kullanılabilir (Haldar ve Ghosh 2015). Melatonin uygulamaları tek başına yapılabildiği gibi progestagen tedavileri ile de kombine edilebilmekte ve sadece melatonin veya sadece progestagen kullanılan hayvanlara göre kombine kullanmanın fertilitede artış sağladığı ifade edilmektedir (Çetin ve ark. 2009).

2.4. Gebeliğin Maternal Kabulü

Evcil ruminantlarda (koyun, sığır, keçi) gebeliğin şekillenmesi konseptus aşamasında başlar (Spencer ve ark. 2004) ve gebelik kabul sinyallerini, implantasyonu ve plasentasyonu içerir. Morula aşamasındaki embriyo, aşım/tohumlama sonrası 4-6 günde uterus girer ve daha sonra bir tek trofektoderm tabakası ile çevrili bir iç hücre kütlesi ve bir blastoseli (merkezi boşluk) içeren blastosisti oluşturur. Zona pellusida'dan sarktıktan sonra (8-9. günler), blastosist yavaş yavaş tübüler veya oval bir formda büyür ve daha sonra bir konseptus (embriyo-fetus ve ilişkili ekstraembriyonik membranlar) olarak adlandırılır. Oval konseptus, koyunlarda 12. günde veya sığırlarda 15. günde uzamaya başlar ve CL'un ipsilateralindeki uterus kornusunun tüm uzunluğunu kaplayan uzunluğu 10-15 cm veya daha fazla olan filamentli bir konseptus oluşturur. Konseptus uzaması, fonksiyonel bir plaseenta oluşumu ve ekstraembriyonik membran farklılaşmasını başlatır (Dorniak ve ark.2012). Ruminantlarda gebeliğin maternal kabulü bir seri biyokimyasal reaksiyon sonucunda şekillenmektedir. Keçilerde gebeliğin maternal kabulünün gebeliğin 15-17. Günlerinde şekillendiği ifade edilmektedir (Gnatek ve ark. 1989). Ovaryumlardaki CL'dan sentezlenen progesteron, preimplantasyon dönemindeki blastosistin büyümesini ve ruminantlarda conceptus uzamasını uyarmak için uterus üzerinde de etki eder. İnterferon tau (IFNT), ruminantlarda gebeliğin maternal olarak tanınması için bir işaretir ve çoğunlukla konseptus uzaması sırasında salgılanır. Ruminantlarda, IFNT'nin konseptus tarafından salgılanması, korpus luteum fonksiyonunun korunması ve gebeliğin devam ettirilmesini sağlar (Guillomot ve ark. 1998, Dorniac ve ark. 2012, Ealy ve ark. 2004, Spencer ve ark. 2004, Roberts 2007). Bir gebelik tanıma sinyali olan, IFNT, PGF_{2α}'nın pulsatil salınımı için gerekli olan endometrial luteolitik mekanizmanın gelişmesini engellemek için endometriyum üzerinde parakrin bir şekilde hareket eder, böylece CL tarafından progesteronun sürekli üretimini temin eder (Spencer ve ark. 2004, Dorniac ve ark. 2012). Keçilerde, trofoblastın 17. güne

kadar iki farklı IFNT izotipi salgıladığı tespit edilmiştir (Somi 2003). Gebelik tanıma sırasında konseptus tarafından üretilen IFNT, endometrial hücreler üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olabilir; işlevsel östrojen ve oksitosin reseptörünün ortaya çıkmasını önlemek veya ruminantlarda PGF2a'nın pulsatil salımını bloke etmek (Asselin ve ark. 1997). Ek olarak, IFNT, implantasyonunun sağlanmasında yer alan endometriyum içerisindeki hücrelere spesifik birçok genin ve çeşitli enzimlerin aktivitelerinin transkripsiyonunu uyarır. Dahası, endometrium ile oval ve uzayan konseptus, endometriyal fonksiyon ve konseptus gelişiminde biyolojik rolleri olan PG ve kortizol üretir (Dorniak ve ark. 2012).

2.5. Embriyonik ölümler ve önleme stratejileri

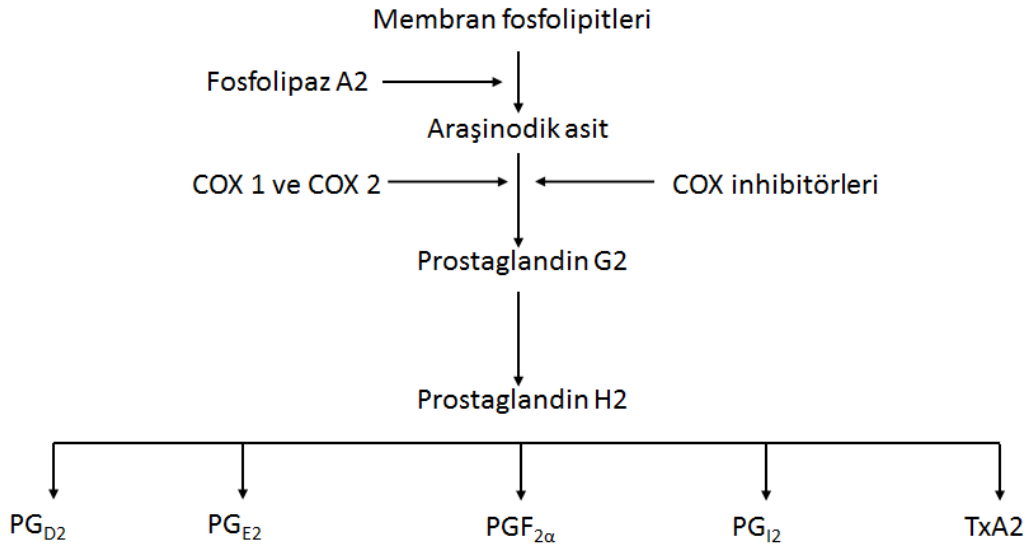
Çiftlik hayvanlarında embriyonik ölümler aşım sezonu içerisinde gebelik ve doğum sürecinde aksamalara, çoğul gebeliklerde yavru veriminin düşmesine neden olan kompleks bir olgudur (Erdem ve ark.2006). Küçük ruminantlarda gebeliğin ilk 3 haftasında fertilize oositlerin %30-40'lık kısmının öldüğü (Nanacarrow 1994, Çam ve Kuran 2004), bu oranın %70-80'inin aşım sonrası 8-16. günler arasında şekillendiği ifade edilmektedir (Sreenan ve ark. 1996). Ayrıca gebelikte embriyonik ölümler açısından 15-17. günlerin özel bir önemi olduğu da ifade edilmektedir. Zira bu günlerde embriyo gebeliğin kabulü ile ilgili mekanizmaları başlatmaktadır (Binelli ve ark. 2001). Embriyonik ölümlerin engellenmesinde öncelikle gebeliğin maternal kabulünün ve bu kritik aşamadaki fizyolojik sürecin bilinmesi gerekmektedir. Embriyonik ölümlerin engellenmesine yönelik uygulamaların küçük ruminantlarda yavru veriminde artışa neden olabileceği belirtilmektedir (Erdem ve ark. 2006). Binelli ve ark. (2001), embriyonik ölümlerin engellenmesinde kullanılan stratejileri 6 başlıkta toplamaktadır.

1. Preovulatör foliküllerin çapının arttırarak daha büyük CL elde etmek.
2. Korpus luteumun gelişim düzeyini artırmak
3. Luteal faz progesteron düzeylerini yükseltmek
4. Kritik günlerde dominant follikül aktivitesini azaltmak
5. Konseptus tarafından snetezlenen antilutolitik süreci desteklemek
6. Maternal luteolitik aktiviteyi baskılamak.

2.6. Non-steroid antienflamatuar ajanlar (NSAID) ve reproduksiyon ile ilişkileri

Veteriner hekimlikte NSAİD'lerin analjezik ve antipiretik etkilerinden yararlanılmaktadır (EMEA 2003). Son yıllarda araştırmacılar tarafından ineklerde reproduktif performansı ve fertilitiyi artırmak amacıyla suni tohumlama anında ve sonrasında, (Doğruer ve ark. 2007, Güzeloğlu ve ark. 2007, Erdem ve Güzeloğlu 2010, Emre ve ark 2012), repeat breeder sendromunda (Doğruer ve ark. 2007), embriyo transferlerinde (Bülbül ve ark. 2010), farklı derecelerdeki endometritislerde (Alkan ve Erdem 2018) ve güç doğumlar sonrasında (Alkan ve Erdem 2018) kullanılmıştır. Keçilerde aşım sonrasında gebelik oranlarının artırılması için de çalışmalar yapılmıştır (Doğruer ve ark.2012, Çetin ve ark. 2014) .

Uterusta yoğun miktarlarda araşidonik asit bulunmaktadır. Luteolizis veya uterus manipasyonlarından sonra araşidonik asit içinde PGF_{2α}'nın bulunduğu farklı metabolitlere dönüşebilmektedir. PGF_{2α}'nın sentezi, sitozolik fosfolipaz A₂'nin etkisiyle araşidonik asidin membran fosfolipitlerden serbest bırakılması ile başlar. Serbest araşidonik asit siklik oksijenaz (COX) 1 ve COX 2 enzimleri aracılığı ile PG_{G2} ve PG_{H2}'ye dönüştürülür. Son olarak prostaglandin F sentaz enzimi ile PG_{H2}, PGF_{2α}'ya dönüşür (Paksoy ve Daş 2013). PGF_{2α} siklik luteolizisi sağlayan hormondur (Alkan ve Erdem 2018). NSAID'lar etkilerini COX enzimlerini baskılayarak gösterirler. Yalnız COX 1'i baskılayan NSAID (aspirin), non spesifik olarak COX enzimini baskılayanlar (diklofenak, ketorolak, fluniksin meglumin), COX 2 selektif NSAID (meloksikam, karprofen), COX 2 spesifik ajanlar (selokoksib, rofekoksib) şeklinde baskıladıkları COX enzimine göre sınıflandırılmaktadır (Paksoy ve Daş 2013, Alkan ve Erdem 2018). NSAID etki mekanizması şekil 2.2'de şematize edilmiştir.

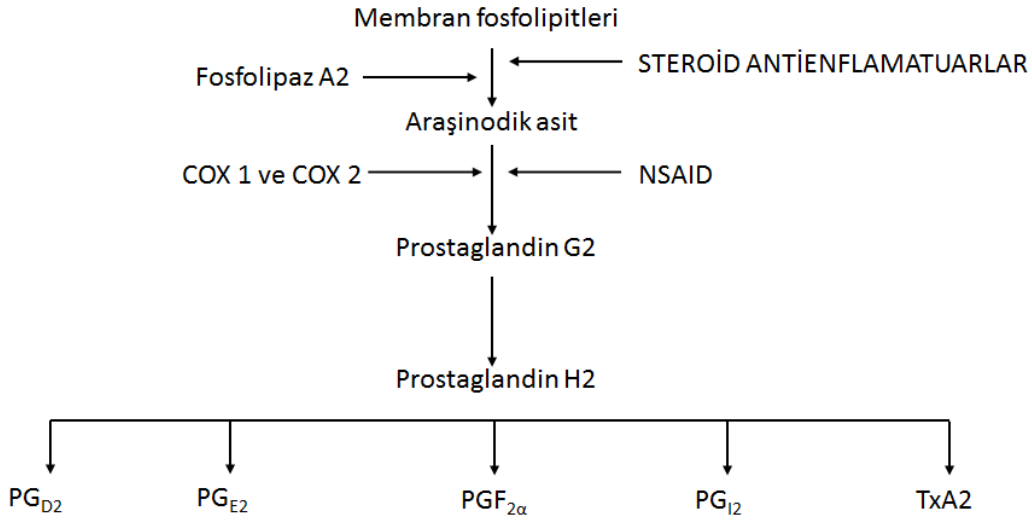


Şekil 2.2. NSAID etki mekanizması (Paksoy ve Daş 2013).

Non steroid antienflamatuar ajanlar aşım/suni tohumlama sonrası kullanımındaki mekanizma aşağıdaki gibi teorize edilmektedir. Ana ile embriyonun gelişiminde şekillenebilecek asinkroni neticesinde embriyo yeterince gelişemez ise embriyonun maternal kabul için gerekli olan IFNT sentezini gerçekleştiremez (Alkan ve Erdem 2018). Non steroid antienflamatuar ajanların prostaglandinlerin sentezini baskılayarak zayıf gelişen ancak canlılığını devam ettiren embriyolara baskılama sürecinde IFNT sentezleyebilecek gelişme aşamasına ulaşabilmesi için ek zaman kazandırılması amaçlanmaktadır (Doğruer ve ark. 2012, Alkan ve Erdem 2018). NSAID'ların embriyo transferlerinde kullanımında uterusun manipülasyonları, kateter uygulamaları neticesinde uterus artması muhtemel prostaglandinlerin baskılanması amaçlanmaktadır Endometritislerde ise yangı olgularında şekillenebilecek prostaglandinlerin baskılanması hedef alınmaktadır (Alkan ve Erdem 2018).

2.7. Glukokortikoidler ve reproduksiyon ile ilişkileri

Steroid antienflamatuarlar veya glukokortikoidler Tıpta ve Veteriner hekimlikte antienflamatuar etkilerinden yararlanılmak amacıyla yaygın şekilde kullanılırlar. Glukokortikoidlerin yangının engellenmesinde etkilerinden ilki yangının mediatörlerinden prostaglandinlerin salınımının engellenmesidir. Bu etkisini Fosfoliaz A₂ enzimini inhibe eden lipokrin denen peptinin üretimini indükleyerek göstermektedir (Şekil 2.3) (Kayaalp 2000, Kaya 2007, Kester ve ark. 2015).



Şekil 2.3. Steroid ve non sterion antienflamatuvarların prostaglandin sentezine etkileri (Paksoy ve Daş 2013'ten modifiye edilmiştir).

Glukokortikoidler lizozomlardaki membranların dayanıklılığını artırarak proteinlerin parçalanmalarına yol açan enzimleri inhibe ederler, savunma sistemi hücrelerinden nötrofil lökositlerin bölgeye göçünü inhibe ederler (Kaya 2007). Ayrıca erken gebelikte uterusu doğal katil hücrelerinin göçünü de engelledikleri ifade edilmektedir (Boosma ve ark. 2012). Gebeliğin maternal kabulünün olabilmesi için embriyonun uzayıp IFNT sentezlemesi gerekmektedir (Dorniac ve ark. 2012). Kortizol kortizona dönüşerek gebeliğin maternal kabulünde hem embriyonun uzamasında hem de endometrial fonksiyonlar üzerine etki eder (Dorniac ve ark. 2012). Sejian ve ark.(2008) keçilerde yaptıkları çalışmalarında glukokortikoid enjeksiyonlarının plazma kortizon seviyelerini düşürdüğünü, plazma glukoz seviyelerini artırdığını özellikle sıcaklı stresi ile baş etmede etkin rol oynadıklarını ifade etmişlerdir. Ayrıca keçilere hidrokortizon enjeksiyonlarının plazma melatonin seviyelerinde artışa neden olduğu da ifade edilmektedir (Sejian ve ark. 2008). Boosma ve ark. (2012) infertil kadınlarda in vitro fertilizasyondan (IVF) veya intrasitoplazmik sperma enjeksiyonu uygulamalarından sonra embriyonun implantasyonuna yardımcı olmak amacıyla glukokortikod uygulanmasını inceledikleri çalışmalarında glukokortikoidlerin intrauterin ortamı düzenleyerek IVF uygulaması yapılan kadınlarda implantasyonu artırdığını ifade etmektedirler. Bu etkilerini de uterustaki doğal katil hücrelerin sayılarını azaltarak aynı zamanda da endometrial yangıyı baskılayarak endometriumda sitokin ekspresyonunun engellenmesi sonucu göstermiş olabileceğini ifade etmektedirler.

Yapılan çalışmada aşım sezonunda fluorogeston asetat içeren süngerler ile östrüsleri senkronize edilen damaskus keçilerinde aşım sonrası 14-15. Günlerde dexametazon ve diklofenak sodyum enjeksiyonlarının gebelik üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Etik kurul izni

Çalışma Mustafa Kemal Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulunun 25/08/2016 tarihli ve 2016/7-2 sayılı etik kurul izni ile yapılmıştır.

3.2 Çalışmanın yapıldığı lokalizasyon

Bu çalışma Gaziantep ilinin Nurdağı ilçesinde faaliyet gösteren ticari damızlık amaçlı damaskus keçisi yetiştiriciliği yapan PAN KEÇİ işletmesinde 2016 yılının Ekim ayında yürütüldü. İşletmenin lokalizasyonu 36°90” kuzey boylamı ve 37°15” doğu enlemindeydi.

Çalışmanın yürütüldüğü günlerde işletmenin bulunduğu lokalizasyonda ortalama gündüz sıcaklık 30°C, gece 25°C idi.

3.3 Hayvan materyali

Çalışmada 125 baş damaskus keçisi kullanıldı. Keçilerin yaşları 3-6 arasında değişmekteydi. Keçiler entansif sistemde serbest olarak yetiştirilmekteydi. Keçilerin günlük süt verimi ortalamaları 1.7 lt idi. Keçiler 2800 kcal/kg metabolik enerji, %18 ham protein içeren rasyonlarla beslenmekte, günde 2 kez sağılmaktaydı. İşletmede keçiler su ve mineral bloklara ad libitum erişebilmekteydi.

3.4. Senkronizasyon ve aşımların protokolü

Çalışmada fluorogeston asetat emdirilmiş süngerler (Chronogest®, Intervet, Türkiye) özel üretilmiş aplikatörleri yardımıyla vaginaya yerleştirildi. Aplikatörler her kullanımdan sonra dilüe edilmiş Benzalkolyum klorür (Zefiran®) solüsyonunda 5 dakika bekletildi. Antiseptik solüsyondan çıkarıldıktan sonra distile suda 5 dakika bekletildi ve sonrasında kurulandı. Aplikatörler ultrason jeli ile kayganlaştırıldıktan sonra tekrar kullanıldı.

Süngerler vaginada 9 gün tutuldu sonrasında vaginadan sarkan iplerinden tutularak vaginadan çıkarıldı. Süngerlerin vaginadan çıkarılması anında keçilere 500 IU PMSG (Chronogest® PMSG, Intervet, Türkiye) ve 125 mcg kloprostenol (Estrumate®, MSD, Türkiye) kas içi yolla uygulandı.

Östrüslerin belirlenmesi ve aşımların gerçekleştirilmesi amacıyla işletmede barındırılan fertilitesi önceden tespit edilmiş 20 damaskus ırkı Teke kullanıldı. Tekeler süngerlerin çıkarılmasından 12 saat sonra sürü içerisine katıldı. Östrüste olan keçilerin aşımları gerçekleştirildi. Tekeler süngerlerin çıkarılmasından 96 saat sonra sürüden uzaklaştırıldı.

3.5. Tedavi protokolü

Aşımları yapılan keçiler üç gruba ayrıldı. Birinci gruba (DFSG) (n=40) aşımların sonrası 14-15. günlerde sabahları Diklofenak sodyum (Reuflogin®, Vetaş TÜRKİYE) 2.5 mg/kg dozda kas içi enjekte edildi. İkinci gruba (DMG) (n=38) aşımların sonrası 14-15. günlerde sabahları deksametazon (Vetakort®, Vetaş, Türkiye) 1.5ml/50 kg dozunda kas içi yolla

enjekte edildi. Üçüncü grup (CK) (n=47) kontrol grubu olarak bırakıldı hiçbir uygulama yapılmadı.

3.6. Gebelik muayeneleri ve İstatistik analizler

Çalışmadaki keçilerin gebelik muayeneleri B- mod 5-7.5 Mhz sektör problu ultrasonografi cihazı (Pie medical,Hollanda) ile çiftleşmeyi takip eden 50. günde abdominal yoldan gerçekleştirildi. Gebelik muayenelerinin sonuçları SPSS paket programında Khi Kare testi ile kıyaslandı.

4. BULGULAR

Çalışma sonucunda aşım sonrası 50. günde transabdominal yolla yapılan gebelik muayenelerinde gebelik oranları DFSG keçilerde %82.5 (33/40), DMG keçilerde %78.9 (30/38), CG keçilerde ise %61.7 (29/47) olarak belirlendi. DFSG ile CG gruplarının gebelik oranları kıyaslandığında istatistik fark belirlenirken ($p=0.03$), DMG grubunun CG grubuna göre gebelik oranları arasında rakamsal olarak artış belirlenmesine rağmen istatistik fark tespit edilemedi ($P=0.086$). Çalışma gruplarında elde edilen gebelik muayene bulguları çizelge 4.1’de gösterilmektedir.

Çizelge 4.1. Çalışma gruplarında elde edilen gebelik muayene bulguları

Grup	DFSG % (n/n)	DMG % (n/n)	CG % (n/n)
Gebelik oranı	%82.5 (33/40) ^a	%78.9 (30/38) ^{ab}	%61.7 (29/47) ^b

*Satırlardaki farklı harfler istatistik farklılığı göstermektedir.(DFSG: Diklofenak sodyum grubu, DMG deksametazon grubu, CG kontrol grubu)

5. TARTIŞMA

Aşım sezonunda keçilerde yapılan seksüel senkronizasyon çalışmalarında östrüsler, doğumlar senkronize edilmekte, böylece barınak ve işgücünden azami istifade sağlanmaya çalışılmaktadır. Senkronizasyon uygulamaları gebe keçilerde dönemsel yem değişikliği, antiparaziter ve aşı uygulamalarında kolaylık sağlamaktadır. Pazara sunulan süt ve birörnek yavrulardan da ekonomik getiri sağlanmaktadır (Alaçam 2002). FGA emdirilmiş süngerler östrüslerin senkronizasyonu amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (Kusina ve ark. 2000, Wildeus 2000, Doğan ve ark. 2005, Karaca ve ark. 2010, Amridis ve Cseh 2012). Süngerler vaginada 9-19 gün arasında değişen sürelerde bekletilmektedir (Wildeus 2000). Özer ve Doğruer (2011), 6 ve 14 gün süre ile sünger kullanımının fertilitateye etkisini inceledikleri çalışmalarında gruplarda sırasıyla %68.2 ve %72.7 oranında gebelik elde ettiklerini belirtmektedirler. Karaca ve ark. (2010), keçilerde FGA içeren süngerlerin 8 gün tutulduğu çalışmalarında %70.8 oranında gebelik elde ettiklerini belirtmektedirler. Motlomelo ve ark. (2002) keçilerde çalışmamız CG grubuna benzer protokol kullanarak yaptıkları çalışmalarında % 47 oranında gebelik elde ettiklerini ifade etmektedirler. Doğan ve ark. (2004), CG grubuna benzer protokolle çalıştıkları ancak servikal tohumlama yaptıkları çalışmalarında %50 gebelik elde etmişlerdir. Çalışmada süngerlerin vaginada 9 gün bekletildiği CG grubunda elde edilen %61.7'lik gebelik oranı literatür verileriyle uyum göstermektedir. Elde edilen gebelik oranları bazı araştırmacıardan (Motlomelo ve ark. 2002,

Doğan ve ark. 2004) yüksek bulunmuş olup bu durumun kullanılan aşım ve tohumlama tekniğinin, kullanılan keçi ırkının ve lokalizasyonun farkından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Çalışmada kontrol grubu olarak kullanılan gruptan elde edilen gebeliğin literatür verileriyle uyum göstermesi fertilitenin artırılması amacıyla kullanılan ilaçların gebelik oranındaki dolayısıyla karlılıktaki artışlarını daha iyi ortaya koyabileceğini düşündürmektedir.

Çiftlik hayvanlarında döl verimine bağlı ekonomik kayıplar arasında embriyonik ölümler önemli bir yer tutmaktadır. Keçilerde embriyonik kayıp prevalansının %10'lar civarında değişkenlik gösterdiği bildirilmektedir (Engeland ve ark.. 1998, Anwar ve Ahmad 1999). Embriyonik ölümlerin önemli bir kısmı maternal ve embriyonal asinkroniden kaynaklanmaktadır bu durum da antiluteolitik sinyalde görev alan IFNT sentezinin aksamasından kaynaklanmaktadır (Martinod ve ark. 1991). Embriyonik ölümlerin engellenmesinde araştırmacılar (Alaçam ve ark.1999, Çam ve Kuran 2004, Fonseca ve ark. 2005) luteal yapının desteklenmesi amacıyla aşım sonrasında GnRH ve hCG enjeksiyonları üzerine yoğunlaşmışlar ancak Fonseca ve ark. (2005), uygulamanın kan progesteron seviyelerinde artış sağlamasına rağmen fertilitede bir etki sağlamadığını ifade etmektedirler. Doğruer ve ark. (2012), aşım sezonunun girişinde teke etkisi ile senkronize edilmiş laktasyondaki keçilerde aşım sonrası 15-16. günlerde iki doz diklofenak sodyum enjeksiyonunun gebelik oranlarına etkilerini inceledikleri çalışmalarında deneme grubunda %77.8, kontrol grubunda ise % 51.9 gebelik oranı elde ettiklerini ifade etmektedirler. Elde edilen gebelik oranları arasında anlamlı bir fark bulduklarını ve aşım sonrası 15-16. günlerde iki doz diklofenak sodyum enjeksiyonunun fertilitayı artırdığını vurgulamışlardır. Çetin ve ark. (2014), FGA içeren süngerle senkronize ettikleri saanen keçilerinde aşım sonrası 15. Günde tek doz flunixin meglumin enjeksiyonunun fertilitaya etkisini inceledikleri çalışmalarında geç luteal dönemde flunixin meglumin uygulamasının keçilerde erken gebeliğe zarar verdiğini belirtmektedirler. Çiftlik hayvanlarında senkronizasyon çalışmalarında embriyonik ölüm oranında artış olduğu ifade edilmektedir (Nancarrow 1994). Çalışmada FGA emdirilmiş süngerler kullanılarak senkronize edilen damaskus keçilerinde DFSG grubundaki keçilerde, CG grubundaki keçilerde göre gebelik oranlarında istatistik olarak anlamlı bir artış belirlendi. Elde edilen veriler Doğruer ve ark. (2012) ile uyumlu iken Çetin ve ark. (2014)'ten yüksek bulundu. Bu farkın kullanılan NSAID farkından veya

araştırmacıların (Çetin ve ark 2014), NSAID uygulamasını tek doz kullanmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. İneklerde yapılan çalışmalarda farklı NSAID ile yapılan çalışmalarda uyumlu olmayan sonuçlar elde edilmektedir. Non steroid antienflamatuvar grubundan fluniksin meglumin kullanan araştırmacılar (Güzeloğlu ve ark. 2007, Doğruer ve ark. 2010) düvelerde fertilitiyi artırdığını ifade ederlerken, von Krueger ve Heuweiser (2010) sütçü ineklerde fluniksin megluminle birlikte karprofen kullandıkları çalışmalarında ne fluniksin megluminin ne de carprofenin fertilitiyi artırmadığını ifade etmişlerdir. Erdem ve Güzeloğlu (2010), bir NSAID olan meloksikamın düvelerde fertiliteye etkisini inceledikleri çalışmalarında deneme grubunda daha düşük gebelik oranı elde ettiklerini bildirmişler bu durumu meloksikamın etki süresinin uzunluğuna dolayısıyla maternal kabul için gerekli olan prostaglandinlerin de baskılanabileceğine bağlamışlardır. NSAID ilaçların fertiliteye etkisi hayvan türüne, doğum yapıp yapmadığına, metabolik statüsüne (laktasyon), kullanılan NSAID ilaca, etki süresine, uygulama şekline göre değişiklik göstermektedir. Çalışmada laktasyondaki damaskus keçilerinde diklofenak sodyumun fertiliteye katkı sağladığı ancak hormonal incelemelerin de yapıldığı daha ileri çalışmalarla mekanizmanın tam olarak açıklanması gerektiği kanısına varıldı.

Çalışma sonuçları DMG ile CG arasında rakamsal bir artışı göstermesine karşın istatistik olarak anlamlı bir fark olmadığını ($P>0.05$) göstermektedir. Boosma ve ark. (2012) infertil kadınlarda IVF veya intrasitoplazmik sperma enjeksiyonu uygulamalarından sonra embriyonun implantasyonuna yardımcı olmak amacıyla glukokortikod uygulanmasını inceledikleri çalışmalarında glukokortikoidlerin intrauterin ortamı düzenleyerek IVF uygulaması yapılan kadınlarda implantasyonu artırdığını ifade etmektedirler. Bu etkilerini de uterustaki doğal katil hücrelerin hücrelerin sayılarını azaltarak aynı zamanda da endometrial yangının baskılanarak endometriumda sitokin ekspresyonunu engelleyerek göstermiş olabileceğini ifade etmektedirler. Çalışma sonuçlarından yola çıkılarak keçilerde deksametazonun fertilité üzerine etkisi daha fazla sayıda örnek ve hormonal incelemelerle detaylı bir şekilde incelenmesi gerektiği kanısına varılmıştır.

Erken embriyonik ölümler corpus luteumun sürekli hale geldiği 15. günlerde şekillenmektedir. Konseptus olarak adlandırılan yapının keçilerde gebeliğin 15-17. günler arasında uterusta bulunması gerektiği vurgulanmaktadır (Gnatek ve ark. 1989). Çalışmada

ilaç uygulamalarında maternal kabul günleri dikkate alınmış ve uygulamalar ilaçların prospektüs bilgileri doğrultusunda yapılmıştır.

6. SONUÇ

Sonuç olarak FGA süngerlerle östrüsleri senkronize edilen laktasyondaki damaskus keçilerinde aşım sonrası 14-15. günlerde yapılan diklofenak sodyum enjeksiyonlarının gebelik oranlarını artırdığı saptandı. Çalışma sonuçlarına göre deksametazon enjeksiyonları fertilitayı rakamsal olarak artımasına rağmen istatistik olarak anlamlı kabul edilem sınırlarda değildi ($P=0.086$). Deksametazonun damaskus keçilerinde fertilitaya etkisi konusunda daha fazla örnekle ve hormonal incelemelerle ileri çalışmalara gereksinim duyulduğu kanısına varıldı.

7. KAYNAKLAR

1. **Abecia JA, Forcada F, Gonzales-Bulnes A.** Hormonal control of reproduction in small ruminants. *Anim Reprod Sci*, **2012**; 130: 173-179.
2. **Acar DB, Birdane MK, Özenç E, Yeni D, Doğan İ.** Effectiveness of Different Progesterone Analogues and GnRH on Reproductive Parameters in Nulliparous Saanen Goats at the End of the Transition Period. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 2013s. .19 (Suppl-A): A181-A186.
3. **Alaçam E.** Koyunculukta Modern Üretim Yöntemleri, S.Ü Veteriner Fakültesi, Koyun Yetiştiriciliği ve Hastalıkları Sempozyumu, 11-12 Mayıs **1987**, 32-40.
4. **Alaçam E.** *Koyun ve Keçide Döl Verimi*. Kitap: Aytuğ CN Ed, Koyun-Keçi Hastalıkları ve Yetiştiriciliği, **1990**, İstanbul: Teknografik Matbaası, 355-377.
5. **Alaçam E.** *Üremenin Denetlenmesi*. Kitap: Alaçam E. Ed, *Evcil hayvanlarda doğum ve infertilite*. 4. Baskı, Ankara: Medisan, **2002**, 71-80.
6. **Alaçam E, Güven B, Ayar A, Saban E.** Effect of Gonadoreline Administration on Blood Progesterone, Oestradiol 17 β Concentration and Some Fertility Parameters in Angora Goats. *Tr J Vet Anim Sci*, **1999**, 23, 77-81.
7. **Alkan H, Erdem H.** İneklerde Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçların Reprodüktif Amaçlı Kullanımı, *Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg.* **2018**; 13(1): 112-120.
8. **Amridis GS, Cseh S.** Assisted reproductive Technologies in the reproductive management of small ruminants. *Anim Reprod Sci*, **2012**; 130: 152-161.
9. **Anvar M, Ahmad K M.** Ovulation rate, number of fetuses and embryo loss in Teddy goats of Pakistan *Small Rum Res*, **1999**, 31, 281-283.
10. **Asselin E, Bazer FW, Fortier MA.** Recombinant Ovine and Bovine Interferons Tau Regulate Prostaglandin Production and Oxytocin Response in Cultured Bovine Endometrial Cells. *Biol Reprod*, **1997**, 56, 402-408.
11. **Binelli M, Thatcher WW, Mattos R, Baruselli PS.** Antiluteolytic strategies to improve fertility in cattle. *Theriogenology*, **2001**, s. 56, 1451-1463.
12. **Boosma CM, Keay SD, Macklon NS.** Peri-implantation glucocorticoid administration for assisted reproductive technology cycles (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2012**, Issue 6. Art. No.: CD005996.
13. **Bülbül B, Dursun Ş, Kırbaş M, Köse M, Ümütlü S.** Düvelerde embriyo transferi öncesi flunixin meglumin uygulamasının gebelik oranı üzerine etkisi. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, **2010**, 16, 105-109.
14. **Cam MA, Kuran M.** Technical note GnRH agonist treatment on day 12 post-mating to improve reproductive performance in goats. *Small Rum Res*, **2004**, s. 52, 169–172.
15. **Canooğlu E, Sarıbay MK.** *Üreme kanalının morfolojisi ve üreme fizyolojisi* In Çiftlik Hayvanlarında Doğum ve Jinekoloji. 2'nci baskı, Medipres, Malatya, **2015**, s.467-490.
16. **Chemineau P.** Possibilities for using bucks to stimulate ovarian and oestrous cycles in anovulatory goats-a review. *Livest. Prod. Sci*, **1987**, 17, 135-147.
17. **Çetin Y, Sağcan S, Güngör O, Özyurtlu N, Uslu B A.** Effects of CIDR-G and Melatonin Implants, and their Combination on the Efficacy of Oestrus Induction and Fertility of Kilis Goats, *Reprod Dom Anim*, **2009**, s. 44, 659–662.

18. Çetin Y, Kocamuftuoglu M, Özyurtlu N, Küçükaslan İ, Şendag S et al. Effect of flunixin meglumine or prostaglandin E2 treatment 15 days after breeding on fertility in Saanen does. *Theriogenology*, **2014**, 81, 424–427.
19. Delgadillo JA, Flores JA, Duarte G, Vielma J, Hernández H et al. Out-of-season control of reproduction in subtropical goats without exogenous hormonal treatments, *Small Ruminant Research*, **2014**, 121, 7–11.
20. Doğan I, Nur Z, Günay U, Soylu MK, Sönmez C. Comparison of fluorogestone and medroxyprogesterone intravaginal sponges for oestrus synchronization in saanen does during the transition period. *South African J Anim Sci*, **2004**; 34 (1): 18-22.
21. Doğan İ, Nur Z, Günay Ü, Sağırkaya H, Soylu MK et al. Estrous synchronization during the natural breeding season in Anatolian black does. *Vet Med-Czech*, **2005**, 50, 33-38.
22. Doğruer G, Karaca F, Koldaş Ürer E, Coşkun N, Köse AM et al. Determination of efficient CIDR application periods in timed artificial insemination of Damascus goats during the breeding season. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, **2019**, 66, 67-72.
23. Doğruer G, Sarıbay MK, Karaca F. Repeat breeder sorunlu düvelerde flunixin meglumin uygulamalarının gebelik oranı üzerine etkisi. *Fırat Üniv Sağ Bil Derg*, **2007**, s. 21, 6, 263 – 268.
24. Doğruer G, Karaca F, Sarıbay MK, Ateş CT. The effect of postmating Diclofenac sodium injections on the pregnancy rate of the lactating goats synchronized by buck effect at the initiation of breeding season. *YYU Vet Fak Derg*. **2012**;23 (1), 19-22.
25. Dorniak P, Bazer FW, Wu G, Spencer TE. Conceptus-derived prostaglandins regulate endometrial function in sheep. *Biol Reprod*, **2012**;87(1),9,1-7.
26. Driancourt MA. Regulation of ovarian follicular dynamics in farm animals. Implications for manipulation of reproduction. *Theriogenology*, **2001** Apr 1;55(6):1211-39.
27. Ealy AD, Wagner SK, Sheils AE, Whitley NC, Kiesling DO et al. Identification of interferon- γ isoforms expressed by the peri-implantation goat (*Capra hircus*) conceptus. *Domestic Animal Endocrinology*, **2004**, 27,39–49.
28. EMEA. Committee for Veterinary medicinal products diclofenac summary reports. *The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Veterinary Medicines and Inspections*, EMEA/MRL/885-03/Final **2003**.
29. Emre B, Zonturlu AK, Korkmaz Ö. Sütçü ineklerde ovsynch protokolünü takiben uygulanan flunixin meglumin'in gebelik oranları üzerine etkisi. *Harran Üniv Vet Fak Derg*, **2012**, 1, 88-91.
30. Engeland IV, Waldeland H, Andresen E, Loken T, Bjorkman C et al. Foetal loss in dairy goats: An epidemiological study in 22 herds. *Small Rum Res*, **1998**,s. 30,37-48.
31. Erdem H, Sarıbay MK, Tekeli T. Aşım sezonunda östrüsleri senkronize edilen konya merinosu koyunlarda embriyonik ölümlerin real-time ultrason ile belirlenmesi *Hayvancılık Araştırma Dergisi*, **2006**, 16, 1: 14–18.
32. Erdem H, Güzelöğlu A. Effect of meloxicam treatment during early pregnancy in holstein heifers. *Reprod Domest Anim*, **2010**, s. 45, 625-628.
33. Fatet A, Pellicer-Rubio MT, Leboeuf B. Reproductive cycle of goats. *Anim. Reprod. Sci.*, **2011**, s. 124, 211–219.
34. Fonseca JF, Bruschi JH, Santos ICC, Viana JHM, Magalhaes ACM. Induction of estrus in non-lactating dairy goats with different estrous synchrony protocols. *Anim Reprod Sci*, **2005**, 85, 117-124.
35. Gnatek GG, Smith LD, Duby RT, Godkin JD. Maternal Recognition of Pregnancy in the Goat: Effects of Conceptus Removal on Interestrus Intervals and Characterization of Conceptus Protein Production during Early Pregnancy. *Biol Reprod*, **1989**, 41, 655-663.
36. Gordon I. Artificial control of oestrus and breeding activity in goats. In: *Controlled Reproduction in Sheep and Goats*, 2Ed, Ireland, **1997**: 374-394.
37. Greyling JPC and Niekerk CHV (1990) Effect of pregnant mare serum gonadotrophin (PMSG) and route of administration after progestagen treatment on oestrus and LH secretion in the Boer goat, *Small Ruminant Research*, **1990**, s. 3,5, 511-516.
38. Guillomot M, Reinaud P, Bonnardi CL, Charpigny G. Characterization of conceptus-produced goat interferon and analysis of its temporal and cellular distribution during early pregnancy. *J Reprod Fertil*, **1998**, 112, 144-156.

39. **Günlü A, Alaşahan S.** Türkiye’de Keçi Yetiştiriciliği ve Geleceği Üzerine Bazı Değerlendirmeler, *Vet Hekim Der Derg*, **2010**, s. 81(2): 15-20.
40. **Güzeloğlu A, Erdem H, Sarıbay MK, Thatcher WW, Tekeli T.** Effect of the administration of flunixin meglumine on pregnancy rates in Holstein heifers. *Vet Rec*, **2007**, s. 160, 404-406.
41. **Haldar C and Ghosh S,** Dynamics and regulation of goat reproduction, *Int.J.Curr.Res.Aca.Rev*, **2015**;s. 3(8),1-18.
42. **Holtz W.** Recent developments in assisted reproduction in goats, *Small Rumin Res*, **2005**; 60: 95-110.
43. **Kalkan C ve Horoz H.** Pubertas ve seksüel sikluslar. In, Evcil hayvanlarda doğum ve infertilite.4. Baskı, Ankara: Medisan, **2002**, s. 25–42.
44. **Karaca F, Doğruer G, Sarıbay MK, Ates CT.** Oestrus synchronization with short-term and long-term progestagen treatments in goats: The use of GnRH prior to short-term progestagen treatment. *Ital J Anim Sci*, **2010**; 9: 117-120.
45. **Kaya S.** Veteriner farmakoloji, Cilt 2, 4. Baskı, Medisan, **2007**, Ankara
46. **Kayaalp OS,** Tıbbi farmakoloji, 2. Cilt, 9. Baskı, Hacettepe Taş, Ankara, **2000**, s. 1294-1325.
47. **Kaymakçı M, Aşkın Y.** Keçi Yetiştiriciliği. 1.Baskı. Baran Ofset, Bornova, **1997**.
48. **Kaymakçı M, Engindeniz S.** Türkiye Keçi Yetiştiriciliği; Sorunlar ve Teknik-Ekonomik Çözümler, Ulusal Keçicilik Kongresi, 24 Haziran **2010**, Çanakkale, s.1-25.
49. **KesterM, Vrana EK, Karpa DK.** Elsevier’in gözden geçirilmiş entegre farmakolojisi. Çeviri Ed. Küçükhüseyin C, Küçükhüseyin Ö. **2015**, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
50. **Kusina NT, Tarwirei F, Hamudikuwanda H, Agumba G, Mukwena A.** Comparison of the effects of progesterone sponges and ear implants, PGF2alpha, and their combination on efficiency of estrus synchronization and fertility of Mashona goat does. *Theriogenology*, **2000**, 53, 1567-1580.
51. **Leboeuf B, Restall B, Salomon S.** Production and storage of goat semen for artificial insemination. *Anim Reprod Sci*, **2000**; 62: 113-141.
52. **Martinod S, Maurer RR, Siegenthaler B, Gerber C, Hansen PJ.** The effects of recombinant bovine interferon-a on fertility in ewes. *Theriogenology*, **1991**, 36, 231-239.
53. **Mcdonald LE.** Reproductive Patterns of Sheep and Goat. In: Veterinary Endocrinology and Reproduction, 4th Ed. Philadelphia, **1989**, s 438-443.
54. **Motlomelo KC, Greyling JPC, Schwalbach LMJ.** Synchronisation of estrus in goats. The use of different prostagen treatments. *Small Rum Res*, **2002**, 45, 45-49.
55. **Nancarrow CD.** Embryonic mortality in the ewe and doe. Embryonic Mortality in Domestic Species. CRD Press, London, **1994**, s. 79-97.
56. **Özer MÖ, Doğruer G.** The effects of long and short term applications of progestogen containing vaginal sponges and subcutaneous implants on fertility during breeding season in Damascus goats. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, **2011**s.17 (1): 47-52.
57. **Paksoy Z, Daş H.** Nonsteroid anti-inflammatory drugs to improve fertility in cows. In “Success in Artificial Insemination - Quality of Semen and Diagnostics Employed”, Eds: Lemma A, 1st ed., **2013**, Intech, Hırvatistan s. 73-92.
58. **Roberts RM.** Interferon-tau, a Type 1 interferon involved in maternal recognition of pregnancy, *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **2007** s. 18, 403–408.
59. **Sarıbay MK, Doğruer G, Ergün Y, Karaca F, Ates CT.** Üreme sezonu dışında laktasyondaki kıl keçilerinde flourogestone acetat içeren vajinal süngerlerle östrüslerin uyarılması; GnRH ve hCG uygulamalarının döl verimi üzerine etkisi. *Vet Bil Derg (Eurasian J Vet Sci)*,**2008**, 24 (1): 21-27.
60. **Sarıbay MK, Karaca F, Doğruer G, Ateş CT.** Effect of long and short-term progestagen treatments plus GnRH followed by TAI on fertility parameters in lactating hair goats during the transition period. *Kafkas Univ Vet Fak. Derg*, **2012**;18 (3): 507-511.
61. **Sarıbay MK, Karaca F, Doğruer G, Ergün Y, Yavaş İ et al.** Oestrus synchronization by short and long term intravagina spone treatment in lactating goats during the breeding season: the effects of GnRH administrations immediately after matings in fertility. *JAVA*, **2011**, 10(23),3134-3139.

62. **Sejian V, Srivastava RS, Varshney VP.** Pineal-adrenal Relationship: Modulating Effects of Glucocorticoids on Pineal Function to Ameliorate Thermal-stress in Goats. *Asian-Aust. J. Anim. Sci.* **2008**, 21(7):988-994.
63. **Simões J, Almeida JC, Valentim R, Baril G, Azevedo J, Fontes P et al.** Follicular dynamics in Serrana goats. *Anim Reprod Sci*, **2006**; 95: 16-26.
64. **Simões J.** Recent advances on synchronization of ovulation in goats, out of season, for a more sustainable production. *Asian Pacific Journal of Reproduction*, **2015**; 4(2): 157-165.
65. **Somi SS.** Cytokines during early pregnancy of mammals: a review *Anim Reprod Sci*, **2003**, 75, 73–94.
66. **Spencer TE, Burghardt RC, Johnson GA, Bazer FW.** Conceptus signals for establishment and maintenance of pregnancy, *Animal Reproduction Science*, **2004**, 82–83 s. 537–550
67. **Sreenan JM, Diskin MG, Dunne L.** Embryonic mortality: the major cause of reproductive wastage in cattle. In: Proceedings of the 47th Annual Meeting of the European, **1996**.
68. **Şengonca M, Koşum N.** Koyun ve Keçi Yetiştirme. Ege Üniversitesi Basımevi, **2005**, İzmir.
69. **Tekin N ve Muyan M.** Keçilerde başlıca dölerme özellikleri, *Doğa Bilim Dergisi*, **1985**, 9(2), 208-219.
70. **Uçar M, Özyurtlu N.** Üremenin denetlenmesi. In Çiftlik Hayvanlarında Doğum ve Jinekoloji. 2'nci baskı, Medipres, Malatya, **2015**, s.491-505.
71. **Uslu BA, Gülyüz F.** The effects of GnRH injection after intravaginal sponge, CIDR-G and ear implant application in coloured Mohair goats during early anoestrus season. *Kafkas Univ Vet Fak Derg.* **2009**; 15 (3): 385-390.
72. **Ünal E F.** Küçük ruminantlarda infertilite sorunu. Kitap: Alaçam E. Ed, *Evcil hayvanlarda doğum ve infertilite*. 4. Baskı, Ankara: Medisan, **2002**, 311-314.
73. **von Krueger X, Heuwieser W.** Effect of flunixin meglumine and carprofen on pregnancy rates in dairy cattle. *J Dairy Sci*, **2010**, s. 93, 5140-5146.
74. **Wildeus S.** Current concepts in synchronization of estrus: Sheep and goats, *Journal of animal science*, s. **2000**, 77,1-14.

ÖZGEÇMİŞ

18.10.1985'te Erzincan'da doğdu. İlk ve ortaokulu Niğde/ Ulukışla ilçesinde Kemalpaşa ilkokulunda tamamladı. Lise eğitimini Niğde Atatürk Lisesinde tamamladı. 2006 yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesini kazandı, 2011 yılında mezun oldu. 2013 yılında Gaziantep Nurdağı İlçesinde Gıda Tarım ve Orman Bakanlığına bağlı olan İlçe Tarım Müdürlüğüne Veteriner Hekim olarak atandı. Halen aynı görevde çalışmaktadır. Evli ve 2 çocuk annesidir.