



T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İZ MİNERAL ENJEKSİYONLARININ ANÖSTRUS
DÖNEMİNDE SENKRONİZE EDİLEN KOYUNLARDA SERUM
İZ MİNERAL SEVİYELERİ VE REPRODÜKTİF
PARAMETRELERE ETKİSİ**

Araş. Gör. Atakan ÇORTU

DOKTORA TEZİ

DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI

**Danışman
Prof. Dr. Örsan GÜNGÖR**

BURDUR-2021

T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İZ MİNERAL ENJEKSİYONLARININ ANÖSTRUS
DÖNEMİNDE SENKRONİZE EDİLEN KOYUNLARDA SERUM
İZ MİNERAL SEVİYELERİ VE REPRODÜKTİF
PARAMETRELERE ETKİSİ**

Araş. Gör. Atakan ÇORTU

DOKTORA TEZİ

DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Örsan GÜNGÖR

*Bu Araştırma Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinatörlüğü tarafından 0599-DR-19 proje numarası ile desteklenmiştir.*

BURDUR-2021

TEŞEKKÜR

Başta bana çok şey öğreten ve hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen, birlikte çalışmaktan zevk ve onur duyduğum danışman hocam Prof. Dr. Örsan GÜNGÖR olmak üzere, bana bilimsel düşünmeyi öğretmeye çalışan ve eğitim hayatımda büyük katkıları olan Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. İbrahim TAŞAL, Prof. Dr. Yunus ÇETİN, Prof. Dr. Ali Reha AĞAOĞLU, Dr. Öğr. Üyesi Afşin KÖKER, Dr. Öğr. Üyesi Mesih KOCAMÜFTÜOĞLU, Dr. Öğr. Üyesi Gökhan BOZKURT ve çalışma arkadaşım Araş. Gör. Mehmet YILDIZ'a, tez çalışmamda koyunlar üzerindeki her türlü uygulamada yanımda olup bana yardım eden Veteriner Hekim Murat ARIKAN, Veteriner Hekim Nihat ŞAHİNER ve Veteriner Hekim Emir GÜL'e, beni doğaya ve canlılara karşı duyarlı olarak yetiştirmeye çalışan ve Veteriner Hekim olmamda büyük katkıları olan annem Hürmüz ÇORTU ve babam Ali Osman ÇORTU'ya, hayvan materyalini sağlayan İsmet ÇAM'a, son olarak da tez projemin yürütülmesi için gerekli maddi desteği sağlayan Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI	i
KABUL VE ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
BEYAN SAYFASI	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER	vi
TABLolar	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii
TÜRKÇE ÖZET	ix
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Koyunlarda Seksüel Siklusun Dönemleri	4
2.1.1. Proöstrus	4
2.1.2. Östrus	5
2.1.3. Metöstrus	6
2.1.4. Diöstrus	6
2.1.5. Anöstrus	8
2.2. Koyunlarda Folikülogenezis ve Foliküler Dinamikler	8
2.3. Koyunlarda Gebelik Fizyolojisi	10
2.4. Koyunlarda Fertilitiyi Etkileyen Faktörler	13
2.4.1. Yaş	14
2.4.2. Kuzulama Aralığı	14
2.4.3. Genetik	15
2.4.4. Mevsim	15
2.4.5. Stres ve Çevre	16
2.4.6. Beslenme ve Vücut Kondisyon Skoru	16
2.5. Mineraller	17
2.5.1. Bakır	23
2.5.2. Selenyum	25
2.5.3. Manganez	26
2.5.4. Çinko	28
2.6. Koyunlarda Östrus Senkronizasyonu Yöntemleri	30
2.6.1. Doğal Yöntemler	31
2.6.1.1. Flushing Besleme	31
2.6.1.2. Fotoperiyod	32
2.6.1.3. Koç Etkisi	33
2.6.2. Medikal Yöntemler	35
2.6.2.1. Progesteron	35
2.6.2.2. Kısırak Koryonik Gonadotropini	37
2.6.2.3. Gonadotropin Salgılatıcı Hormon	38
2.6.2.4. İnsan Koryonik Gonadotropin	39
2.6.2.5. Prostaglandin F2 α	40
2.6.2.6. Melatonin	42

2.7. Koyunlarda Östrus Senkronizasyonu Üzerine Yapılan Bazı Çalışmalar	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM	49
3.1. Hayvan Materyali	49
3.2. Grupların Oluşturulması	50
3.3. Östrusların Senkronize Edilmesi	51
3.4. Çiftleşmelerin Takibi	53
3.5. Kan Örneklerinin Alınması, Serumların Çıkarılması ve Saklanması	53
3.6. Gebelik Muayenelerinin Yapılması	54
3.7. Doğum Takibinin Yapılması	55
3.8. Reprodüktif Özelliklerin Değerlendirilmesi	55
3.9. İz Mineral Seviyelerinin Belirlenmesi	56
3.10. İstatistiksel Analiz	57
4. BULGULAR	59
4.1. İz Mineral Seviyeleri	59
4.1.1. Bakır	59
4.1.2. Manganez	60
4.1.3. Çinko	61
4.2. eCG Tedavisi ile Östrus Başlangıcı Arasındaki Süre	62
4.3. Ortalama Östrus Süresi	63
4.4. Östrus Görülme Oranı	64
4.5. Gebelik Oranı	65
4.6. Konsepsiyon Oranı	65
4.7. Kuzulama Oranı	66
4.8. Tekiz Doğum Oranı	67
4.9. Çoğuz Doğum Oranı	67
4.10. Güç Doğum Oranı	68
5. TARTIŞMA	70
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	79
KAYNAKLAR	80
ÖZGEÇMİŞ	105

ŞEKİLLER

Şekil 2.1.	Koyunlarda foliküler dalganın şematize edilmiş hâli (Seekallu ve ark., 2010)	10
Şekil 2.2.	Çinko yetersizliğinin hayvan türlerine göre fertilite üzerine etkileri (Favier, 1992; Masters ve Moir, 1983)	30
Şekil 2.3.	Koyunlarda melatonin hormonunun gonadlar üzerine etkisinin gösterimi (Sahai ve Sahai, 2003)	33
Şekil 2.4.	Prostaglandin F _{2α} 'nın lizis mekanizması (Crowe, 2016)	40
Şekil 3.1.	Vajina içerisine uygulanan süngerlerin çıkarılması	52
Şekil 3.2.	Kan örneklerinin alınması	53
Şekil 3.3.	Nüve NF1200 Santifüj cihazı	54
Şekil 3.4.	Serumların -20°C'de saklanması	54
Şekil 3.5.	Gebelik muayenelerinin yapılışı (A) ve çiftleşme sonrası 50. günde gebeliğin ultrasonografik görüntüsü (B).	55
Şekil 3.6.	8 ml %65'lik Nitrik Asit ve 1 ml %30'luk Hidrojen Peroksit eklenen serumların 170°C'de 35 dakika ısıtılması	57
Şekil 3.7.	Optima 8000 ICP-OES sistemi	57
Şekil 4.1.	Gruplara göre eCG tedavisi ile östrus başlangıcı arasındaki süre grafiği	63
Şekil 4.2.	Gruplara göre eCG tedavi ile östrus başlangıcı arasındaki sürenin yüzdesel dağılımı grafiği	63
Şekil 4.3.	Gruplara göre ortalama östrus süresi grafiği	64
Şekil 4.4.	Gruplara göre ortalama östrus sürelerinin yüzdesel dağılımı grafiği	64
Şekil 4.5.	Gruplara göre östrus görülme oranı grafiği	65
Şekil 4.6.	Gruplara göre gebelik oranı grafiği	65
Şekil 4.7.	Gruplara göre konsepsiyon oranı grafiği	66
Şekil 4.8.	Gruplara göre kuzulama oranı grafiği	66
Şekil 4.9.	Gruplara göre tekiz doğum oranı grafiği	67
Şekil 4.10.	Gruplara göre çoğuz doğum oranı grafiği	68
Şekil 4.11.	Gruplara göre güç doğum oranı grafiği	68

TABLÖLAR

Tablo 2.1.	Koyunların bazı reprodüktif özellikleri	8
Tablo 3.1.	Koyunlara verilen pelet yemin vitamin mineral içeriği (1 kg için)	50
Tablo 3.2.	Çalışmadaki uygulama grupları	51
Tablo 3.3.	Çalışmada belirlenen reprodüktif özelliklerin hesaplama yöntemleri	56
Tablo 4.1.	Gruplara göre serum bakır seviyeleri (µg/L)	60
Tablo 4.2.	Gruplara göre serum manganez seviyeleri (µg/L)	61
Tablo 4.3.	Gruplara göre serum çinko seviyeleri (µg/L)	62
Tablo 4.4.	İz mineral ve kontrol gruplarına ait reprodüktif özellikler	69

SİMGELER ve KISALTMALAR

°C	Derece Santigrat
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
CIDR-G	Kontrollü İntravajinal İlaç Salınımı
CL	Korpus Luteum
eCG	Kısrak Koryonik Gonadotropini
FGA	Flugeston Asetat
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon
g	Gram
GnRH	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
hCG	İnsan Koryonik Gonadotropin
ICP-AES	İndüksiyonla Birleşmiş Plazma Atomik Emisyon Spektroskopisi
IU	İnternasyonal Ünite
Kg	Kilogram
L	Litre
LH	Luteinleştirici Hormon
MAP	Medroksiprogesteron Asetat
Mg	Miligram
MHz	Megahertz
ml	Mililitre
mm	Milimetre
NaCl	Sodyum Klorür
ng	Nanogram
Pg	Pikogram
PGF_{2α}	Prostaglandin F _{2α}
µg	Mikrogram

ÖZET

İz mineral enjeksiyonlarının anöstrus döneminde senkronize edilen koyunlarda serum iz mineral seviyeleri ve reproduktif parametrelere etkisi

Sunulan çalışma ile İvesi ırkı koyunlarda progesteron temelli östrus senkronizasyonu öncesinde uygulanan iz mineral enjeksiyonlarının, serum iz mineral seviyeleri ile reproduktif parametrelere etkisinin araştırılması amaçlandı. Çalışmada 2-5 yaşları arasında vücut kondisyon skoru ortalama 3 olan 300 baş koyun, rastgele 3 eşit gruba ayrıldı. İz mineral grubuna (grup iz, n=100), östrus senkronizasyonu uygulamasından 14 gün önce 5 mg bakır glukonat, 2,5 mg sodyum selenit, 10 mg mangan glukonat ve 10 mg çinko (Activate®, Alke, Türkiye) (2 ml) kas içi uygulandı. Kontrol grubuna (grup kontrol, n=100) ve NaCl grubuna (grup NaCl, n=100) 2 ml %0,9 NaCl kas içi uygulandı. İz mineral ve kontrol grubundaki koyunlara 12 gün süre ile 60 mg MAP içeren süngerler (Esponjavit®, Hipra, İspanya) intravajinal uygulandı. NaCl grubuna östrus senkronizasyonu uygulanmadı. Süngerlerin çıkarıldığı gün iz mineral ve kontrol grubundaki koyunlara kas içi 500 IU eCG (Oviser®, Hipra, İspanya), NaCl grubundaki koyunlara ise 5 ml %0,9 NaCl enjeksiyonu yapıldı. Her gruptaki 10 adet koyundan örneklem amacıyla iz mineral enjeksiyonları yapılmadan önce, süngerlerin uygulandığı ve çıkarıldığı günlerde kan örnekleri alınarak toplam 3 kez serum bakır, mangan ve çinko seviyeleri belirlendi. Koyunlar eCG enjeksiyonu yapıldıktan 12 saat sonra koçlarla 5 gün boyunca, sabah 07:00-09:00 ve akşam 19:00-21:00 aralıklarında 12 saatte bir olmak üzere elde sıfat usulü ile çiftleştirildi. Sırasıyla serum bakır seviyesi (µg/L) grup iz'de 1.085±103; 1.009,4±99,2; 1.053,1±53,3; grup kontrol'de 977,6±49,2; 1.096,4±86,8; 1.159,6±70,6; grup NaCl'de 958±79,7; 1.027,3±63,4; 1.002,5±34,7; serum mangan seviyesi (µg/L) grup iz'de 1,976±0,135; 2,036±0,123; 1,956±0,129; grup kontrol'de 1,834±0,138; 1,8878±0,0728; 1,8597±0,0802; grup NaCl'de 1,8164±0,0795; 1,9636±0,0602; 1,8023±0,0852; serum çinko seviyesi (µg/L) grup iz'de 674,8±14,9; 696,1±21,4; 667,92±8; grup kontrol'de 673,9±25,8; 635,22±9,97; 665,9±12,1; grup NaCl'de 708,7±21,7; 684,1±35,7 ve 734,5±15,4 olarak belirlendi. Yapılan istatistiksel analizde 1, 2 ve 3. ölçümlerde gruplar arasında serum bakır, çinko ve mangan seviyeleri açısından anlamlı bir fark bulunamadı (p>0,05). NaCl grubunda östrus aktivitesi gözlenmediği için reproduktif parametreler bu grupta değerlendirmeye alınmadı. İz mineral ve kontrol gruplarında sırasıyla eCG tedavisi ile östrus başlangıcı arasındaki süre (saat) 38,069±0,789; 36,837±0,743; ortalama östrus süresi (saat) 29,655±0,958; 26,093±0,892; östrus görülme oranı %87, %86; gebelik oranı %66, %63; konsepsiyon oranı %75,86; %73,25; kuzulama oranı %62, %59; tekiz doğum oranı %59,67; %59,32; ikiz doğum oranı %35,48; %35,59; üçüz doğum oranı %4,83; %5,08; çoğuz doğum oranı %40,32; %40,67; güç doğum oranı ise %14,51; %10,16 olarak belirlendi. İz mineral grubundaki koyunlardan 90, kontrol grubundaki koyunlardan 86 adet kuzu elde edildi. Ortalama östrus süresinin grup iz'de 3,562 saat daha uzun sürdüğü ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (p<0,05). Grup iz'de eCG tedavisi ile östrus başlangıcı arasındaki süre, östrus, konsepsiyon, gebelik, kuzulama, tekiz doğum, güç doğum oranı ve toplam kuzu sayısının; grup kontrolde ise ikiz, üçüz ve çoğuz doğum oranının sayısal olarak daha yüksek olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark belirlenemedi.

($p>0,05$). Sonuç olarak vitamin ve mineral bakımından dengeli bir rasyon ile beslenen İvesi ırkı koyunlarda östrus senkronizasyonu öncesinde enjektabl olarak uygulanan iz minerallerin, intravajinal süngerlerin uygulandığı ve çıkarıldığı dönemde serum iz mineral seviyeleri ile reproduktif parametreleri istatistiksel olarak önemli ölçüde etkilemediği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, İz element, Koyun, Mineral, Östrus.



ABSTRACT

The effect of trace mineral injections on serum trace mineral levels and reproductive parameters in ewe synchronized during anoestrus.

With the presented study, it was aimed to investigate the effect of trace mineral injection before progesterone based oestrous synchronization on some serum trace mineral levels, oestrus and some reproductive parameters in Awassi ewes. In the study, 300 ewes between 2-5 years old with a body condition score of approximately 3 were randomly divided into 3 equal groups. In the trace element (group trace, n=100) group, 5 mg copper gluconate, 2,5 mg sodium selenite, 10 mg manganese gluconate and 10 mg zinc (Activate[®], Alke, Turkey) (2 ml) was administered intramuscularly 14 days before the oestrus synchronization application. In the control group (group control, n=100) and NaCl group (group NaCl, n=100) 2 ml 0,9% isotonic NaCl was administered intramuscularly. Ewes in trace element and control groups were placed intravaginally with sponges containing 60 mg MAP (Esponjavet[®], Hipra, Spain) for 12 days. Oestrus synchronization was not applied to the NaCl group. On the day the sponges were removed, 500 IU eCG (Oviser[®], Hipra, Spain) was injected intramuscularly to the ewes in the trace mineral and control groups and 5 ml of 0.9% isotonic NaCl was injected to the ewes in NaCl group. Serum copper, manganese and zinc levels were determined 3 times in total by blood samples from 10 ewes in each group, on the days when the sponges were applied and removed, before the trace mineral injections were made for sampling purposes. Ewes were hand mated with rams for 5 days, every 12 hours between 07:00 and 09:00 in the morning and 19:00-21:00 in the evening, 12 hours after eCG injection. Serum copper level ($\mu\text{g/L}$) was 1.085 ± 103 ; $1.009,4\pm 99,2$; $1.053,1\pm 53,3$ in group trace, $977,6\pm 49,2$; $1.096,4\pm 86,8$; $1.159,6\pm 70,6$ in group control and $958\pm 79,7$; $1.027,3\pm 63,4$; $1.002,5\pm 34,7$ in group NaCl; serum manganese level ($\mu\text{g/L}$) was $1,976\pm 0,135$; $2,036\pm 0,123$; $1,956\pm 0,129$ in group trace, $1,834\pm 0,138$; $1,8878\pm 0,0728$; $1,8597\pm 0,0802$ in group control and $1,8164\pm 0,0795$; $1,9636\pm 0,0602$; $1,8023\pm 0,0852$ in group NaCl; serum zinc level ($\mu\text{g/L}$) was $674,8\pm 14,9$; $696,1\pm 21,4$; $667,92\pm 8,00$ in group trace, $673,9\pm 25,8$; $635,22\pm 9,97$; $665,9\pm 12,1$ in group control and $708,7\pm 21,7$; $684,1\pm 35,7$ and $734,5\pm 15,4$ in group NaCl respectively. In the statistical analysis, no significant difference was found between the groups in terms of serum copper, zinc and manganese levels in the 1st, 2nd and 3rd measurements ($p>0,05$). Since estrus activity was not observed in the NaCl group, reproductive parameters were not evaluated in this group. The time between eCG treatment and the onset of oestrus (hours) $38,069\pm 0,789$; $36,837\pm 0,743$; mean duration of estrus (hours) $29,655\pm 0,958$; $26,093\pm 0,892$; the incidence of oestrus 87%, 86%; pregnancy rate 66%, 63%; conception rate 75,86%; 73,25%; lambing rate 62%, 59%; singleton birth rate 59,67%; 59,32%; multiple birth rate 40,32%; 40,67%; twin birth rate 35,48%; 35,59%; triplet birth rate 4,83%; 5,08%; and dystocia rate were 14,51%; 10,16% in group trace and control, respectively. Ninety lambs from group trace and 86 lambs from group control were obtained. It was observed that the mean duration of oestrus lasted longer in group trace and this was statistically significant ($p<0,05$). In group trace, the time between eCG treatment and the onset of estrus, estrus,

conception, pregnancy, lambing, single birth, difficult birth rate and total number of lambs; in the control group, the rate of multiple, twins and triplets was higher numerically, but no statistically significant difference could be determined between the groups ($p>0,05$). As a result, it is thought that injectable trace minerals before estrus synchronization in Awassi ewe fed a balanced ration in terms of vitamins and minerals could not statistically significantly affect serum trace mineral levels during the application and removal of intravaginal sponges and reproductive parameters.

Keywords: Estrus, Ewe, Mineral, Pregnancy, Trace element.



1. GİRİŞ

Dünya tarihine bakacak olursak, evcilleştirilen ilk hayvan türlerinden birisinin koyunlar olduğunu görürüz. Binlerce yıl önce olduğu gibi, günümüzde de giderek artan dünya nüfusu karşısında koyunlar, gıda ve yün verimi ile insanlar için önem arz etmektedir (Gordon, 1997).

Koyun yetiştiriciliği özellikle Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde, çiftçiler için önemli bir gelir kaynağıdır (Gonzalez-Bulnes ve ark., 2005; Teker, 2012). Koyunlar; bakım kolaylığı, mera alanlarından yüksek oranda yararlanabilme ve düşük maliyet ile yetiştirilebilmeleri gibi özelliklerinden dolayı tercih edilen çiftlik hayvanlarından birisidir. Ayrıca süt, yapağı, et, gübre ve deri üretimi amacıyla yetiştirilmektedir. Elde edilen bu ürünler ise özellikle iç pazarlarda satışa sunulmaktadır (Gül ve Örnek, 2018).

Türkiye’de dengeli beslenme ve yeterli hayvansal protein alımı üzerinde durulması gereken konulardır. Her ne kadar teknoloji gelişmeye devam etse ve sanayileşme politikaları artış gösterse de hayvancılık sektörü stratejik önemini hâlâ korumaktadır. Ancak Türkiye, hayvansal ürünlerin maliyeti yüksek olan bir ülke olduğu için küresel anlamda rekabet şansı bulamamaktadır (Albez, 2018). Öte yandan gelişmiş ülkelerde tarımsal gelirin %60-80’i hayvancılıktan sağlanırken, Türkiye’de bu oran %21,68’dir. Bu bağlamda ulusal anlamda hayvancılığın istenilen seviyede olmadığı söylenebilmektedir (Kan ve Direk, 2004).

Türkiye’de insanlar, nüfusun hızlı bir şekilde artması ve et fiyatlarındaki yükselme nedeniyle yeterince kırmızı et tüketememektedirler (Karacan, 2017). Kırmızı et tüketiminin %9,1’i koyunlardan sağlanmaktadır (TÜİK, 2020). Türkiye’nin coğrafi ve ekonomik koşulları düşünüldüğünde, koyun yetiştiriciliği oldukça önemli bir konumdadır. Koyun yetiştiriciliğinde önemli bir yer tutan mera alanlarının giderek azalması ve çiftçilerde eğitim seviyesinin düşük olması gibi sebepler ise koyun yetiştiriciliği için problem oluşturmaktadır (Gökkuş, 2018; Murat, 2017). Koyun yetiştiriciliğinde yaşanan problemler nedeniyle hayvansal üretimin azalması kırsal yoksulluğu artırmakla birlikte, hayvansal ürünlerin de fiyatının

yükselmesine ve halkın bu ürünlere ulaşmasının zorlaşmasına neden olmaktadır (Saygın ve Demirbaş, 2017).

Koyunlarda üreme verimliliğini artırmak, hayvansal ürünleri ve dolayısıyla çiftçilerin gelirlerini yükselttiği gibi, ülke ekonomisinin de gelişmesine destek olmaktadır (Hasani ve ark., 2018). Sürü reproduksiyon yönetimi, diğer ruminant türlerinde olduğu gibi, koyunlarda da hem et hem de süt verimini etkileyen ana faktördür (Gonzalez-Bulnes ve ark., 2005). Bu amaçla östrus senkronizasyonu protokollerinin uygulanması ve modifiye edilerek daha da geliştirilmesi, koyunların yavru verimini artırmaktadır (Hasani ve ark., 2018). Östrus senkronizasyonu yöntemlerinin kullanım alanları arasında; üreme sezonu dışında gebelik elde edilmesi, ovulasyon oranlarının artırılması, embriyo transfer uygulamaları, kuzuların daha erken yaşta pubertaya erişmesi ve kuzulamaların toplulaştırılarak iş gücünden tasarruf edilmesi bulunmaktadır (Gordon, 1997).

Ruminantlarda iz minerallerin foliküler gelişim, konsepsiyon oluşumu ve embriyonik gelişimi etkilediği bilinmektedir (Bhalakiya ve ark., 2019). Bu nedenlerle iz mineraller üreme verimliliği üzerinde önemli bir faktör durumundadır (Springman ve ark., 2018). Son yıllarda inekler üzerinde yapılan bazı çalışmalarda, östrus senkronizasyonu öncesinde iz mineral takviyesi enjektabl olarak yapılmış ve böylece oral olarak uygulanan iz minerallerin gastrointestinal sistemde birbirleri ile negatif etkileşimleri ve ruminasyonun iz mineraller üzerindeki emilimi azaltıcı etkisi ortadan kaldırılmaya çalışılmıştır (Springman ve ark., 2018; Stokes ve ark., 2017; Stokes ve ark., 2018). Bu bilgiler ışığında anöstrus döneminde bulunan İvesi ırkı koyunlara, östrus senkronizasyonu öncesinde iz mineral enjeksiyonları yapılarak, üreme verimliliğini artırabileceğimizi öngördük. Sunulan tez çalışması ile, 2-5 yaş aralığındaki, daha önce doğum yapmış, üreme sezonu dışında olan İvesi ırkı koyunlara progesteron+eCG temelli östrus senkronizasyonundan önce bakır, selenyum, manganez ve çinko içeren bir preparatın (Activate®, Alke, Türkiye) enjektabl olarak uygulanmasının, serum mineral seviyeleri, senkronizasyon etkinliği (östrus oranı, östrusun başlama zamanı ve ortalama süresi) ile bazı reproduktif parametrelere olan etkisi araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Koyunlar 6-9 aylık olduklarında puberta yaşına, 9-15 aylık olduklarında ise yetiştirme yaşına ulaşırlar (Canoğlu ve Sarıbay, 2012). Yılın yalnızca belirli dönemlerinde siklik aktivite göstermelerinden dolayı, koyunlar mevsimsel poliöstrik olarak kabul edilen canlılardır. Koyunların evcilleştirilmiş olması, mevsimin üremeleri üzerindeki etkisini değiştirememiştir (Abecia ve ark., 2012).

Türkiye gibi kuzey yarımkürede bulunan ülkelerde, üreme sezonu gün ışığı süresinin kısalması nedeniyle, sonbahar aylarının başında başlayarak, kış ayları biterken sona erer (Karsch ve ark., 1979; Kaya, 2017). Bölgesel olarak üreme sezonu; Ege, Marmara, Güneydoğu Anadolu ve Akdeniz bölgesinde Ağustos-Eylül; Doğu Anadolu Bölgesinde ise Ekim-Kasım aylarında başlar (Akçapınar, 1994). Böylece, bu aylar aralığında çiftleşen koyunların yavruları, kendileri için yılın en uygun zamanı olan bahar aylarında doğarlar (Abecia ve ark., 2012). Başka bir deyişle, koyunlarda üremenin mevsime bağlı olması, kuzuların yaşam kabiliyetlerinin düşük olacağı aylarda doğmasının önüne geçmektedir (Lehman ve ark., 1997).

Küçükbaş hayvanlarda üremenin mevsime bağlı olması fertlileteyi sınırlandıran en önemli faktörlerin başında gelmektedir (Lima ve ark., 2019; Takada ve ark., 2012). Üremenin mevsime bağlı olması, kuzuların yılın belirli bir döneminde doğması, anne koyunların sağıldıkları takdirde de süt ve süt ürünlerinin yine bu dönemde üretilmesiyle sonuçlanmaktadır. Bu durum et ve süt tedarikinin yüksek olduğu dönemlerde (kış sonlarından sonbahar başlarına kadar olan dönem) fiyatların düşmesi, yılın geri kalan dönemlerinde de fiyatların artması anlamına gelmektedir (Abecia ve ark., 2012).

Koyunlarda üreme sezonu, koyunun ırkına ve bulunduğu coğrafi bölgeye göre değişmekle birlikte yaklaşık 180-250 gün sürer (Chemineau ve ark., 1992). Üreme sezonunda olan sağlıklı bir koyunda gebelik şekillenmediği sürece yaklaşık 17 günde bir olmak üzere östrus davranışları gözlenir ve ovulasyon oluşur. Bu süre, korpus luteumun (CL) ömrüne bağlı olarak uzayıp kısalabilir. Sıcak iklimlere sahip

lkelerde ve üreme sezonunun sonuna doğru östrus siklusu süresi genellikle uzamaktadır (O'Shea ve ark., 1986). Ancak, anöstrus ile üreme sezonu arasındaki geçiş döneminde özellikle 12 günden daha az süren kısa östrus siklusları sık görülür. Üreme sezonunda ilk ovulasyonun oluştuğu zaman diliminde genellikle östrus davranışları görülmez ve koçlar tarafından bile fark edilemeyen bu duruma sessiz östrus da denilir (Jordan ve ark., 2009).

2.1. Koyunlarda Seksüel Siklusun Dönemleri

Seksüel siklus, iki farklı östrus döneminin başlangıcı ya da iki ovulasyon arasındaki gün sayısı olarak tanımlanmaktadır (Hafez ve Hafez, 2000). Koyunların seksüel siklusları proöstrus, östrus, metöstrus, diöstrus ve mevsimsel anöstrus dönemlerinden oluşur. Koyunlarda foliküler ve luteal faz olarak da sınıflandırma yapılabilir. Foliküler faz (Proöstrus ve östrus dönemi) yaklaşık 2-3 gün sürer ve östrus davranışlarının görülmesi, preovulatör luteinleştirici hormon (LH) pulzasyonu ve ovulasyon ile karakterizedir (Gordon, 1997).

2.1.1. Proöstrus

Koyunlarda proöstrus dönemi genellikle 2-3 gün sürer (Kaya, 2017). Bu dönemde folikül uyarıcı hormonun (FSH) etkisiyle ovaryumlardaki foliküller hızlı bir şekilde büyür ve farklılaşırlar (Campbell ve ark., 2007). Gelişen foliküllere ve lize olan CL'ye bağlı olarak vücuttaki östrojen hormonunun düzeyi giderek artarken progesteron hormonunun seviyesi giderek azalır (Pineda, 2003). Artan strojen hormonuna bağlı olarak genital organlarda strusla ilişkili değişiklikler oluşur (Kalkan ve Horoz, 2007). Bu değişiklikler serviksin az miktarda mukus salgılaması, vulvada vaskülarizasyon artışı ve vajina epitel dokusundaki farklılaşmayı içermektedir (Theodosiadou ve ark., 2004). Proöstrus dönemindeki koyunları belirlemek g olsa da, bazı koyunlar bu dönemin sonuna doğru koa yaklaşmaya ve koçların skrotumlarını koklamaya başlarlar (Canoğlu ve Sarıbay, 2012).

2.1.2. Östrus

Koyunlarda östrus dönemi yaşa, ırka, koç varlığına ve mevsime göre değişmekle birlikte 24-36 saat arasında sürmektedir. Yün için yetiştirilen ırklarda östrus süresi etçi ırklara göre daha uzun sürmektedir. Östrus süresi, üreme sezonu başlangıcında ve sonunda, koç varlığında ve genç koyunların ilk üreme sezonunda daha kısa sürmektedir (Hashemi ve ark., 2006). Östrus döneminde koyun koçu arar ve genellikle koçun yanında durur (Gordon, 1997). Vulvası hafif ödemlenir ve vulva dudakları arasından ineklerde olduğundan çok daha az miktarda şeffaf bir akıntı gelebilir. Koyun östrus döneminde iştahsızdır, koçu arar, koçun yanında belirgin bir şekilde kuyruğunu sallayarak skrotumunu koklar. Östrus döneminin en belirgin özelliği koyunun koçun aşım yapmasına izin vermesidir. Sürüde koçun olmadığı durumlarda, östrusları belirleyebilmek oldukça zor olmaktadır (Edmondson ve ark., 2012). Ovulasyon ise genellikle çiftleşmeden sonra gerçekleşmektedir (Hafez, 2000).

Ovulasyon mekanizması- Folikül büyüklüğü 2,5 mm'nin üzerine çıktığında büyük ve küçük antral foliküllerden salgılanan inhibinin miktarı artar. Artan inhibin miktarı negatif geri bildirim ile ön hipofiz bezinden FSH salınımını baskılayarak, preovulatör LH pulzasyonu ve ovulasyon şekillenir (Souza ve ark., 1998). Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) ve LH'nin preovulatör pulzasyonu, ovulasyondan yaklaşık 14 saat önce pik seviyeye ulaşır (80 ng/ml/30-60 dk). Luteinleştirici hormonun bu şekilde normale göre yüksek seviye ve sıklıkta salgılanması, östrus döneminin son aşamasında folikülerde artan östrodiolün pozitif geri bildirimi ile uyarılır (Gordon, 1997). Bunu takiben preovulatör folikülün granuloza hücrelerinden salgılanan prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) ve prostaglandin E_2 ovaryum kontraksiyonlarını ve proteolitik enzimlerin salınımını uyarır. Böylece folikül duvarı eriyerek oosit dışarı atılır (Cuetvo-Arango ve Martínez-Boví, 2016). Ovulasyona kadar yüksek seviyede olan östrojen hormonu seviyesi, ovulasyondan sonra hızla azalarak yerini progesterona bırakır (Gordon, 1997). Ovulasyon genellikle östrusun başlamasından 24-27 saat sonra spontan olarak gerçekleşir. Koyunlarda ikiz-üçüz ovulasyonlar yaygın şekilde görülmekle birlikte ovulasyonların tamamı yaklaşık 2 saat içerisinde gerçekleşmektedir. Oosit, dölleme yeteneğini 10-25 saat boyunca muhafaza eder. Sperm ise genital kanalda dölleme

yeteneğini yaklaşık 30 saat korur (Hafez ve Hafez, 2000). Koyunlarda ovulasyon oranı; ırk, yaş, seksüel siklusun dönemi, mevsim, beslenme durumu ve vücut kondisyon skoru gibi bir dizi faktörden etkilenmektedir (Schoenian ve Burfening, 1990).

Östrus döneminin sonunda ovulasyonun şekillenmesi ile birlikte, foliküler evreden luteal evreye geçiş başlar. Luteal evre metöstrus ve diöstrus dönemlerini kapsar. Yaklaşık 15 gün sürer (Gordon, 1997).

2.1.3. Metöstrus

Koyunların çiftleşmeyi reddetmesi ile başlayan, CL'nin oluşmaya başladığı dönemdir. Bunun sonucunda da dolaşımdaki progesteron seviyesi yükselirken östrojen seviyesi azalır. Yaklaşık olarak 2 gün sürmektedir (Edmondson ve ark., 2012; O'Connor, 1993). Korpus luteumun oluşma aşamasında olduğu bu dönemdeki hâline korpus hemorajikum adı verilmektedir. Korpus luteumun oluşumu LH hormonunun etkisi ile gerçekleşir. Luteinleştirici hormon, rupture olan foliküllerin granüloza ve teka hücrelerinde bir dizi fonksiyonel ve fenotipik değişikliklere yol açar (Bartlewski ve ark., 2011; Niswender ve ark., 2000).

2.1.4. Diöstrus

Korpus luteumun tam olarak şekillenmiş olması ve progesteron salgılaması ile karakterize olan, seksüel siklusun en uzun dönemine diöstrus dönemi denilir (Gordon, 1997). Östrus siklusunun 3-4. günlerinde başlar ve yaklaşık olarak 12-14 gün sürer (Chemineau ve ark., 1988).

Korpus luteum'un oluşumu ve lizisi- Ovulasyon sonrasında CL oluştuktan sonra, 2. günden 12. güne kadar büyümesini hızlı bir şekilde sürdürür. Burada bulunan steroid yapıda olmayan endotel hücreleri CL'nin büyümesi için prolifiye olurlar. Ovulasyondan 3 ile 4 gün sonra, koyun CL'si 6-8 mm çapındadır ve yaklaşık 8. günde 11-14 mm'lik maksimum çapına ulaşır. Korpus luteum büyüdükçe daha fazla miktarda progesteron salgılar. Progesteron konsantrasyonu 4-8 ng/ml olmak

üzere diöstrus süresince yüksek seviyededir. Dolaşımdaki progesteron seviyesi siklusun 8. gününde pik seviyeye ulaşır ve diöstrusun sonuna doğru azalmaya başlar (Gordon, 1997). Diöstrus döneminde CL'den salgılanan progesteron hormonu; sekonder ve tersiyer foliküllerin gelişimini, dolayısıyla östrojen hormonu ve buna bağlı olarak da LH pulzasyon sıklığını baskılar (Chemineau ve ark., 1992). Eğer çiftleşme ve konsepsiyon gerçekleşirse yaklaşık 145-152 gün sürecek olan gebelik dönemi başlar (Domingues ve ark., 1991). Uterusta bir gebelik şekillenmediyse, foliküllerde bulunan östradiol uterus endometriyumundan $PGF_{2\alpha}$ salgılanmasını uyarır ve $PGF_{2\alpha}$ CL'yi lize eder. Korpus luteumun lizisi, ovulasyon sonrası 12-15. günleri içine alan 2-3 günlük süreçte ortaya çıkan bir gelişmedir (Bartlewski ve ark., 2011; Farin ve ark., 1989). Korpus luteumun lizisi sonrası dolaşımdaki progesteron seviyesi hızlı bir şekilde azalır (Martins ve ark., 2021). Siklusun 16. gününde serum progesteron seviyesi 0,2 ng/ml'nin altındadır (Domingues ve ark., 1991). Bu durum progesteronun hipotalamus ve hipofiz bezi üzerindeki negatif etkisinin ortadan kalkmasına ve yeni bir foliküler gelişimin başlamasına neden olur (Herbison, 2020). Şayet üreme sezonunda çiftleşme olmaz ise seksüel siklus periyodik olarak devam eder. Üreme sezonu dışına çıkılan zaman aralığında ise anöstrus dönemi başlar. Bu nedenlerle, luteal evreden foliküler evreye geçiş, foliküler evreden luteal evreye geçişe göre daha komplike bir aşama olarak görülmektedir (Gordon, 1997).

2.1.5. Anöstrus

Koyunlarda anöstrus dönemi, seksüel davranışların olmaması ile karakterize olan seksüel dinlenme dönemidir (Chemineau ve ark., 1992). Anöstrus dönemindeki koyunlarda foliküler gelişim devam etse de GnRH pulzasyonları olmadığı için östrus ve ovulasyonlar şekillenmez (Malpoux ve ark., 1996).

Koyunlarda anöstrus dönemi, kış sonu/ilkbahar başından yaz ortası/sonuna kadar olan dönemi kapsamaktadır (Abecia ve ark., 2012). Doğum sonrası dönemde prolaktin hormonunun seviyesi yükselerek hipotalamus ve hipofiz bezini baskılar. Bu duruma laktasyon anöstrusu denilir. Laktasyon dönemi bittikten sonra da fizyolojik anöstrus dönemi başlar (Canoğlu ve Sarıbay, 2012).

Koyunların bazı reprodüktif özellikleri tablo 2.1.'deki gibi özetlenebilmektedir (Hafez ve Hafez, 2000).

Tablo 2.1. Koyunların bazı reprodüktif özellikleri (Hafez ve Hafez, 2000).

Puberta yaşı	6-9 ay
Yetiştirme yaşı	9-15 ay
Östrus siklusu uzunluğu	14-19 gün
Östrus döneminin uzunluğu	24-36 saat
Ovulasyon sayısı	1-3
Korpus luteumun ömrü	12-14 gün
Oositin canlılığını koruduğu süre	10-25 saat

2.2. Koyunlarda Folikülogenezis ve Foliküler Dinamikler

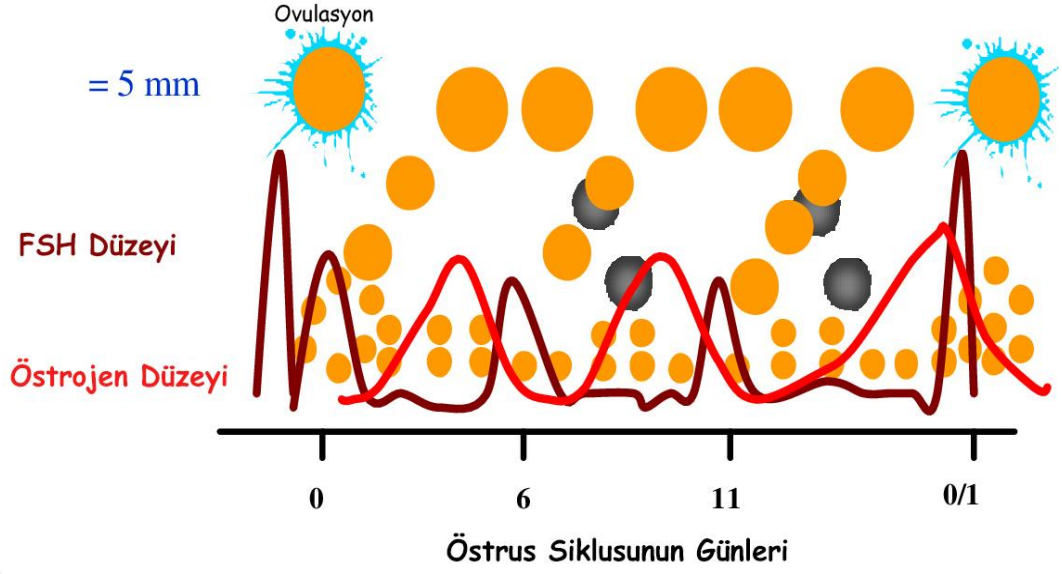
Koyunlarda folikülogenezis, intrafoliküler steroidler, büyüme faktörleri, ovaryum dışı faktörler ve hipotalamus-hipofiz bezi-ovaryum geri bildirim sistemi arasındaki ilişkiler tarafından kontrol edilir. Folikülogenezis, folikülün preovulatör büyüklüğe erişebilmesi için aşamalı olarak büyüme kat ettiği döneme verilen isimdir (Campbell ve ark., 1995).

Koyunlarda, üreme sezonu ve anöstrus döneminde foliküller, dalgalanma benzeri bir gelişim gösterirler. Foliküler dalganın başladığı günler yaklaşık olarak, ovulasyon sonrası 0, 5, 9 ve 12. günlerdir (Bartlewski ve ark., 2011, 1999).

Koyunlarda üreme veriminden bağımsız olmakla birlikte, tipik olarak 3-4 dalga hâlinde foliküler gelişim gözlenir. Folikül uyarıcı hormon seviyesindeki periyodik artış sonucu, her 3-5 günde bir; 1, 2 ile 3 mm boyutları arasındaki küçük folikül havuzundan bir ya da birden fazla antral folikül seçilerek büyümeye başlar ve ovule ya da regrese olmadan önce ≥ 5 mm boyutuna ulaşır (Campbell ve ark., 1995). Folikül uyarıcı hormon artışı yaklaşık 3-4 gün sürer ve bu durum foliküler dalganın başlaması için mutlak gereklidir (Bartlewski ve ark., 2011). Foliküler dalganın ilk 4 gününde giderek büyüyen preovulatör folikül, 5. günde ovaryum üzerindeki en

büyük folikül durumundadır. Foliküllerin büyüme aşamalarının doğru zamanda ve sırayla gerçekleştirilememesi, büyüme işleminin başarısız olmasına ve folikülün atrezi olmasına yol açmaktadır (Campbell ve ark., 1995).

Foliküler dalga boyunca en büyük folikül, dominant durumda olur ve kendisinden daha küçük boyutta olan foliküllerin gelişimini baskılar (Evans, 2003). Folikül çapı 4 mm'den daha büyük olduğunda, preovulatör hâle gelerek LH reseptörleri içeren granuloza hücreleri ile kaplı hâlde olur. Luteinleştirici hormon reseptörlerinin granuloza hücreleri üzerinde oluşmasıyla birlikte dominant folikül FSH'dan ziyade LH'a duyarlı hâle gelir (Rivera ve ark., 1998). Bir folikül preovulatör LH pulzasyonuna neden olabilecek kadar östradiol üretebiliyorsa ovüle olabilir. Çünkü preovulatör folikülün regrese veya ovule olması LH düzeyine bağlıdır. Luteinleştirici hormon pulzasyonu gerçekleşmez ise, dominant folikül atretik hâle gelir ve bunun yerine gonadotropine duyarlı folikül havuzundan seçilen başka bir folikül grubu büyümeye başlar (Şekil 2.1.) (Bartlewski ve ark., 2011). Diöstrus döneminin başında ve ortasında oluşan ilk iki foliküler dalgadaki dominant folikül, preovulatör LH pulzasyonu şekillenmediği için ovule olamamakta ve regrese olmaktadır. Diöstrüs döneminin sonuna doğru CL'nin lize olması ve progesteron seviyesinin azalmasıyla birlikte LH pulzasyonları yeniden gerçekleşmektedir. Preovulatör LH pulzasyonu her 6 saatte 1 yaklaşık 1-6 pulzasyon şeklinde gerçekleşmektedir (Seekallu ve ark., 2010). Böylece gelişen foliküllerden bir ya da birkaçı LH pulzasyonları ile ovule olabilmektedir (Bartlewski ve ark., 2011).



Şekil 2.1. Koyunlarda foliküler dalganın şematize edilmiş hâli (Seekallu ve ark., 2010).

Koyunlarda verim kayıpları nedenlerinden birisi foliküler popülasyondaki azalma ve dolayısıyla düşük ovulasyon oranıdır (Hashem ve ark., 2015).

2.3. Koyunlarda Gebelik Fizyolojisi

Koyunlarda gebelik süresi yaklaşık olarak 145-152 gün sürmektedir (Edmondson ve ark., 2012). Toplam gebelik süresi embriyonal ve fetal dönem olmak üzere ikiye ayrılır. Fertilizasyon sonrasında zigotun oluşmasıyla başlayıp, embriyonik membranlar, doku ve organların gelişmesine kadar süren dönem embriyonik dönem olarak isimlendirilir. Bu süreç koyunlarda çiftleşme sonrası 24. saat ile 33-34. günlere kadar olan dönemi ifade eder. Embriyonik dönemin bitiminden doğuma kadar devam eden sürece ise fetal dönem ismi verilir (Ley, 1985).

Embriyonal hayatın ilk 24 saatinde zigot ilk bölünmesini gerçekleştirerek iki hücreli embriyo hâlini alır. Daha sonra yaklaşık 24 saatte 1 bölünme geçirerek 4-5. günlerde 16-32 hücreli morula aşamasına geçer (Bazer FW, 2005; Johnson GA, 2005). Morula evresindeki embriyo, çiftleşmeden sonra yaklaşık 4. günde oviduktan

uterusa iner (Edmondson ve ark., 2012). Koyunlarda östrus dönemi ve çiftleşmeyi takiben embriyoların 5. günde (0. gün=östrus/çiftleşme günü olarak kabul edilir) morula, 6. günde geç morula veya erken blastosist aşamasında olduğu bilinmektedir (Aghdam ve ark., 2002). Altıncı günde morula aşamasındaki embriyonun kompaktlaşarak gelişmesi sonucu blastosist oluşur. Blastosist, tek katmanlı hücre ve trofektoderm ile çevrili sıvıyla dolu bir blastosel içerir. Zona pellusida, trofoblastın endometriyum lumeni ile temas etmesini ve ona yapışmasını engellemekte, aynı zamanda blastosisti dış etkenlerden korumaktadır. Blastosist yeterince büyüdüktan sonra proteazlar tarafından lize edilmektedir. Blastosist 8. günde küresel yapıda, 200 mm çapında ve yaklaşık 300 hücre içermektedir. Onuncu güne gelindiğinde embriyo 400-900 mm çapındadır ve yaklaşık 3000 hücre içermektedir. Onuncu günden sonra, embriyo genişler ve önce tübüler daha sonra da ipliksi bir yapıya dönüşür (Spencer ve ark., 2004; Wintenberger Torres ve Flechon, 1974). Embriyonun uzayarak plasental trofektoderm yüzey alanını genişletmesi hem beslenebilmesi hem de ileride uterusa implante olabilmesi için avantaj sağlamaktadır. On bir ile 17. günler arasında hızla büyümekte olan embriyo 17. günde yaklaşık 25 mm çapa ulaşır. Bu aşamada embriyo hâla uterusa tam olarak bağlı değildir ve uterus lümenindeki besin maddeleri ile beslenmektedir (Spencer ve ark., 2004).

Yaklaşık 10. günde embriyonun gönderdiği sinyaller vasıtası ile CL'nin lizis mekanizması engellenir ve gebeliğin anne tarafından tanınarak devam etmesi sağlanır (Edmondson ve ark., 2012). Gebeliğin 10–21. günleri arasında embriyonun mononuklear trophoblast hücrelerinden salgılanarak gönderilen bu sinyalin adı interferon- τ 'dır (Newton ve ark., 1996). İnterferon- τ sayesinde uterusta bulunan östrojen reseptörlerinde azalma gözlenir. Östrojen reseptörlerindeki azalma ise oksitosin reseptörlerinin azalmasına yol açar. Luteal oksitosinin reseptörlerine tutunamaması ise endometriyumdan PGF_{2 α} salınımını ve dolayısı ile luteolizis mekanizmasını sekteye uğratar (Edmondson ve ark., 2012). Bu aşamaların sonucu olarak gebelik anne tarafından tanınmış olur (Bazer, 1989).

Gebeliğin önemli aşamalarından birisi olan embriyonun uterusa implantasyonu, zona pellusidanın gebeliğin 8-9. günlerinde yırtılması ile başlayarak, yaklaşık 22. günde tamamlanır (Edmondson ve ark., 2012). Zona pellusidanın

yırılması sonucu trofoblastın endometriyumda bulunan integrin gibi yapışkan reseptörlere tutunmasını önlemek için endometriyumdan müsin glikoprotein 1 salgılanır. Bu aşamada endometriyal lümen ve glandüler epitelden salgılanan histotrof, gelişen blastosisti besler. Embriyo, 11 ile 15. günler arasında tübüler bir hâl olarak kornu uterinin ortasına doğru göç ederken, endometriyumdan salgılanan müsin glikoprotein 1 seviyesi azalır ve embriyo uterus endometriyumuna hafifçe tutunmaya başlar. On beş-16. günlerde trofoblastın mononükleer hücreleri ile endometriyum arasındaki bağ giderek güçlenir. Embriyonun uterusu implantasyonu, gebelik sırasında konseptusun (embriyo/fötüs ve ekstraembriyonik membranların) devamlı olarak yeterli şekilde beslenmesi ve korunması için gereklidir. Embriyonun uterusu implantasyonunda trofektoderm ve endometriyum epitel dokusu görev alır (Spencer ve ark., 2004).

Koyunlarda kotiledoner, epitelyokoryal yapıda olan plasenta gebeliğin 15-16. günlerinde şekillenmeye başlar ve 50-60. günlere kadar gelişimini sürdürür (Guillomot, 1995). Plasenta diğer bazı evcil memelilerde (at, kedi, köpek) olduğu gibi, koyunlarda da gebelik sırasında anneden fötüse besin ve oksijen; fötüsten anneye de artık maddeleri taşıyan geçici fonksiyonel yapıdadır. Aynı zamanda yabancı maddelerin anne ve fötüs arasında geçiş yapmasını önleyen bir bariyer görevi de görür (Braun ve ark., 2012; David ve ark., 2010; Govaere ve ark., 2014; Peter, 2013; Saulnier ve ark., 2016). Plasentanın oluşmaya başlaması ile birlikte koyunlarda organogenezis de başlar. Fötal sindirim sistemi gebeliğin yaklaşık 30. gününde, sinir ve solunum sistemi ise 40. günde makroskopik olarak belirgin hâle gelmektedir (Alcorn ve ark., 1981; David ve ark., 2010; McIntosh ve ark., 1979).

Koyunlarda da diğer birçok canlıda (kedi, köpek, kısırak, keçi) olduğu gibi gebeliğin anahtar hormonu progesterondur (Domosławska ve ark., 2014; Goel ve Kharche, 2012; Rahman, 2006; Rani ve ark., 2018; Siemieniuch ve ark., 2012). Progesteron hormonu siklik aktivitenin yeniden başlamasını önler, uterusu implantasyona hazırlar ve myometriyumdaki kasılmaları engeller (Lye, 1996). Ayrıca östrojen hormonu ile birlikte hem implantasyon öncesi hem de sonrasında konseptusun beslenmesi için uterus endometriyumunun süt salgısı yapmasını sağlamaktadır. Dolaşımdaki progesteron hormonu miktarı gebeliğin başlangıcından

itibaren yükselir (>2 ng/ml), yaklaşık 125-130. günlerde pik seviyeye ulaşır ve doğumdan birkaç gün öncesinde ise azalarak bazal seviyeye geriler. Gebeliğin ilk 50 günü progesteron yalnızca CL'de sentezlenip salgılanırken gebeliğin geri kalan bölümünde hem plasenta hem de CL'den salgılanır (Liggins ve Thorburn, 1994). Gebeliğin 50. gününden sonra progesteron üretimi plasentaya CL'ye olduğundan daha fazla bağlıdır. Öyle ki bu dönemden sonra luteolitik dozdaki eksojen $\text{PGF}_{2\alpha}$ enjeksiyonları gebeliği sonlandırmakta yetersiz kalırlar (Manvi, 2014).

Gebe koyunların plazmasında bulunan başlıca östrojenler, çiftleşme sonrası 70. günden doğum anına kadar giderek artan östron ve östradiol-17 α 'nın sülfokonjugatlarıdır. Çiftleşme sonrası 120. güne kadar, maternal plazmadaki serbest östron ve östradiol-17b konsantrasyonu bazal seviyede seyreder, ancak bu günden sonra plasentadan sentezlenerek salgılanan progesteronun östrojene dönüştürülmesi nedeni ile plazma östrojen seviyesi belirgin şekilde artış gösterir. Plazmadaki östrojen seviyesi gebeliğin son günlerinde ise ani bir şekilde pik seviyeye ulaşır (Liggins ve Thorburn, 1994). Dolaşımda bulunan serbest östrojen seviyesindeki bu artış uterusun yeniden kontraktıl bir hâl almasını, endometriyumdan $\text{PGF}_{2\alpha}$ salınımını, serviksin açılmasını ve doğumun başlatılmasını uyarır (Lye, 1996).

Gebelikle ilişkili bir diğer hormon koryon epitelinden salgılanan plasental laktojendir. Plasental laktojenin görevleri arasında fötüsün büyümesi ve meme bezlerinin gelişimi yer almaktadır. Gebe koyunlarda plasental laktojen 50. günde maternal dolaşımda belirlenebilir seviyeye gelir, 120 ve 140. günler arasında yaklaşık 1-2 $\mu\text{g/ml}$ olmak üzere pik yapar ve doğum yaklaştıkça azalma eğilimi gösterir (Gootwine, 2004; Kappes ve ark., 1992; Koo ve ark., 2002).

2.4. Koyunlarda Fertilitiyi Etkileyen Faktörler

Koyunlarda fertilitiyi etkileyen faktörler şu şekilde sıralanabilir;

- Yaş
- Koç etkisi
- Genel sağlık durumu

- Kuzulama aralığı
- Genetik
- Mevsim
- Stres ve çevre
- Beslenme ve vücut kondisyon skoru

Bu faktörlerden her birinin gebe kalma oranı üzerinde önemli bir etkisi bulunmaktadır; ancak bazı durumlarda, bu faktörlerin birden fazlasının aynı anda gerçekleşmesi de gebe kalma sorunlarına neden olmaktadır. Özellikle üreme sezonu dışında başarılı bir sonuç alabilmek için her bir faktörün iyi yönetilmesi gerekir. Gebe kalma oranları beklenenden daha düşükse, koç yönetimi, hayvanların sağlık durumu, beslenme, kuzulama aralığı, yaş, genetik özellikler, stres ve ısı gibi çevresel faktörler de dâhil olmak üzere tüm sürü yönetim faktörleri gözden geçirilmelidir (Hafez ve Hafez, 2000).

2.4.1. Yaş

Genel olarak 1 yaşından küçük olan koyunlarda fertilite oranı 1 yaşından büyük olan koyunlara göre daha düşüktür (Newton Turner ve ark., 1968). Ancak 1 yaşından küçük yaşta gebe kalan koyunlar yaşamları boyunca daha fazla sayıda kuzulayabilirler (Baker ve ark., 1978; Gaskins ve ark., 2005; Hulet ve ark., 1969). Bununla birlikte ilk doğumlarını 1 yaş ve altındayken yapan koyunlardan doğan kuzuların yaşama kapasitelerinin daha düşük olduğu bilinmektedir (Dýrmundsson, 1973; Forrest ve Bichard, 1974; Gaskins ve ark., 2005). Ayrıca bir yaşında ya da daha küçük yaşta doğum yapanlarda güç doğum görülme sıklığı artmaktadır (Gaskins ve ark., 2005; Laster ve ark., 1972).

2.4.2. Kuzulama aralığı

Diğer birçok hayvan türünde (kısarak, inek, köpek) olduğu gibi koyunlarda da doğum sonrası uterusun involü olmas ve ovaryumların siklik faaliyete geçmesi, fertilite açısından önem taşımaktadır (Al-Bassam ve ark., 1981; Anel ve ark., 2005; Katila ve Reilas, 2001; Melendez ve ark., 2004). Doğum sonrası ilk 50 günden önce

çiftleştirme ya da suni tohumlama uygulaması yapılan koyunlarda fertilitite oranı düşük olmaktadır (Anel ve ark., 2005). İşletmelerin karlılığı ve fertilitite başarısı düşünüldüğünde koyunların doğum sonrası ilk 50-95. günler aralığında çiftleştirilmeleri en idealidir. Bu şekilde koyunlar 2 yılda üç kez kuzulamaktadırlar (Goulet ve ark., 2001).

2.4.3. Genetik

Koyun ırkları arasında genetik özellikler açısından farklılıklar vardır ve bu farklılıklar fertilititeyi çeşitli derecelerde etkilemektedir. Örneğin, kuzulama oranı (doğan kuzu sayısı/toplam koyun sayısı) $\times$ 100) İvesi ırkında %100, Sakız ırkında %170, Romanov ırkında ise %250'dir (Petrovic ve ark., 2012; Talafha ve Ababneh, 2011; Tekerli ve ark., 2002). Reprodüktif özelliklerden birisi olan puberta yaşına bakacak olursak, İvesi ırkı koyunlar 8-9 aylık olduklarında puberta yaşına ulaşırken, Romanov ırkı 3, Sakız ırkı ise yaklaşık 10 aylık olduğunda ulaşır (Sezenler ve ark., 2014; Sezenler ve ark., 2014).

Ayrıca bazı koyunlarda sterilititeye neden olabilecek genetik mutasyonlar şekillenebilmektedir. Bu mutasyonlar embriyoların anormal gelişimine yol açabilmektedir. Bunu takiben fötüs düzgün gelişemeyerek ölebilmekte ya da atrofiye olabilmektedir. Bu tür olgulara letal genetik faktörler denilir (Petrovic ve ark., 2012).

2.4.4. Mevsim

Koyunlar mevsimsel poliöstrik canlılar olduğundan, fertilititeyi etkileyen ana faktörlerden birisi mevsimdir. Genel olarak, özellikle yüksek enlemde (> 40°) bulunan koyunlarda mevsim, fertilititeye doğrudan etki etmektedir (Santolaria ve ark., 2011). Yüksek enlemli ılıman bölgelerde günlük aydınlık/karanlık oranı ve çevre sıcaklığındaki değişimler üreme davranışları üzerinde daha fazla etkili olurken, tropikal bölgelerde ise yıllık yağış miktarı ve buna bağlı olarak bitkilerin gelişimi daha etkili olmaktadır (Rosa ve Bryant, 2003).

Mevsimsellik koyunlarda sadece seksüel olarak olgun hayvanları etkilemekle kalmaz, aynı zamanda puberta yaşını da etkiler. Puberta yaşı üzerinde genetik faktörler oldukça etkili olsalar da, kuzuların doğdukları mevsim de puberta yaşına önemli derecede etki etmektedir. Örneğin yaz aylarının sonunda doğan yavrular, sonbaharın başında ya da kış sonlarında doğan yavru­lardan daha geç puberta yaşına erişirler. Ayrıca koçlar normalde yılın herhangi bir zamanında çiftleşebilirken, sonbaharda daha yüksek çiftleşme aktivitesi göstermektedirler. İlkbahar ve yaz aylarında çiftleşen koçlarda sperm üretimi azalmakta, anormal sperm sayısı artmakta ve bunlara bağlı olarak fertilite düşmektedir (Foster ve ark., 1985).

2.4.5. Stres ve Çevre

Koyunlarda mevsim sıcaklığı aşırı soğuk ya da aşırı sıcak olduğunda ve taşınma durumlarında strese bağlı olarak östruslar baskılanabilmektedir (Maurya ve ark., 2005). Ayrıca diğer çevresel stres faktörleri (gürültü, yalnız bırakılma vb.) östrus davranışlarını baskılayabilmekte, fakat çiftleşme ve ovulasyon oluşumuna etki etmemektedirler (Pierce ve ark., 2008).

2.4.6. Beslenme ve Vücut Kondisyon Skoru

Koyunlarda beslenme diğer birçok canlıda olduğu gibi, fertiliteyi etkileyen en önemli parametrelerden biridir (Branca ve ark., 2000). Özellikle üreme sezonu, gebelik ve laktasyon dönemlerinde koyunların karbonhidrat, protein, yağ, vitamin ve mineraller bakımından dengeli bir rasyonla beslenmeleri gerekmektedir (Alçıçek ve Yurtman, 2009).

Vücut kondisyon skoru kötü olan koyunlarda fertilite oranları düşmekte, östruslar baskılanmakta ya da gecikmekte, doğum-ilk östrus aralığı uzamaktadır (Dobson ve ark., 2012). Yapılan bir araştırmada, vücut kondisyon skoru 1,5; 2,5 ve 3 (1 en zayıf, 5 en yağlı) olan koyunlarda ortalama ovulasyon sayısı sırasıyla 1,09; 1,60 ve 1,93 olarak bildirilmiştir (Gunn ve Doney, 1975).

Öte yandan beslenmenin fertiliteye olan etkisi sadece kısa vadede değil uzun vadede de etkilerini göstermektedir. Gebelik döneminde zayıf beslenen koyunlardan doğan yavruların ileride hormonal profillerinin daha zayıf olduğu ve daha düşük fertilitite oranlarına sahip oldukları bilinmektedir (Long ve ark., 2010).

2.5. Mineraller

Mineraller doğal bir şekilde oluşan, belirli bir kimyasal yapıya sahip katı hâldeki inorganik maddelerdir (McDowell, 2003). Yirminci yüzyılın sonlarında moleküler biyolojide yaşanan gelişmeler, mineral maddelerin yapılarını, canlı organizmalardaki işlevlerini ve metabolizmalarını anlamamıza katkıda bulunmuştur (Mayland ve Shewmaker, 2001). Minerallerin; canlıların büyüyüp gelişmesi ve özellikle de üreme fonksiyonlarında önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (Berrett, 2013; Council, 2000; McDowell, 2003). Genel olarak minerallerin görevleri şu şekilde sıralanabilir;

- I. Fizyolojik fonksiyon: Vücut sıvı ve dokularında bulunan kalsiyum, magnezyum, fosfor, sodyum, potasyum ve klor gibi elektrolitler; asit baz dengesi, tansiyon ve sinirsel iletimi düzenlerler.
- II. Yapısal fonksiyon: Kalsiyum, fosfor ve flor kemik, diş vb. sert dokuların yapısını oluştururken, silisyum ve fosfor ise kas dokusunun yapısında bulunur.
- III. Düzenleyici fonksiyon: Çinko, bakır, iyot ve kalsiyum gibi mineraller hormonların sentezlenip salgılanması, hücrelerin fiziksel-kimyasal yollarla haberleşmeleri ve bölünüp çoğalmalarında görev alırlar.
- IV. Katalitik fonksiyon: Bakır, çinko, manganez, selenyum, iyot, kobalt ve fosfor gibi mineraller enerji transferi ve protein sentezinde hayati öneme sahiptirler. Selenyum ve bakır gibi mineraller glutatyon peroksidaz ve sitokrom C oksidaz gibi hücreleri oksidatif strese koruyan ve enerji transferini sağlayan enzimlerin yapısına katılarak katalizör görevi görürler.

Mineraller fonksiyonlarını genellikle birbirlerine bağı bir şekilde gerçekleştirirler. Nasıl ki kalsiyum, fosfor ve flor kemik dokunun yapısını oluşturuyor ise; demir, bakır ve kobalt hemoglobin sentezi ile eritrosit oluşumunda; bakır çinko, selenyum ve demir de immun sistemin oluşumunda birlikte rol almaktadır (McDowell, 2003).

Yetişkin canlıların vücut doku ve sıvılarında bulunan mineraller eksojen kaynaklardan elde edilir ve canlı organizma tarafından sentezlenemezler (McDowell, 2003). Bir canlının vücut ağırlığının yaklaşık %4'ünü mineraller oluşturmaktadır (Mayland ve Shewmaker, 2001).

Dişi memeli canlılarda mineral miktarı laktasyon, hastalık, büyüme-gelişme, çiftleşme dönemi ve gebelik gibi çeşitli faktörlere bağı olarak yıl boyunca değişmektedir (Van Emon ve ark., 2020). Metabolizma faaliyetlerinin değiştiği bu dönemlerde canlı, oksidatif strese daha çok maruz kalmakta, bu nedenle mineral madde ihtiyacı artmaktadır (Grace ve Knowles, 2012). Bu nedenle ruminant sürülerine mineral maddelerin bu dönemlerde ek olarak verilmesi faydalı olmaktadır (McDowell, 2003).

Mineraller canlıların ihtiyaç duyduğu ya da besin maddelerinin içerdiği miktara bağı olarak kendi içerisinde mikro-iz ve makro mineraller olmak üzere ikiye ayrılırlar. Makro mineraller besin maddelerinde 100 mg/kg'den daha fazla, iz mineraller ise daha az miktarda bulunurlar (Berrett, 2013; Council, 2000; McDowell, 2003). Vücut dokularında ise, makro minerallerin konsantrasyonu 50 mg/kg'den daha fazlayken, iz mineral konsantrasyonu daha azdır (Bednarek ve Bik, 1994; Radwińska ve Zarczyńska, 2014). Bu açıklamayı daha basitleştirmek gerekirse, makro minerallere iz minerallerden daha fazla miktarlarda ihtiyaç duyarız. Ancak iz minerallerin vücutta ve besin maddelerinde az miktarda bulunması, metabolizma için önemlerinin az olduğu anlamına gelmemektedir (McDowell, 2003).

Bir mineralin vücutta bulunup bulunmaması, diğer tüm değerlerin optimal olduğu bir durumda, yeterli büyüme, üreme ve sağlıklı bir hayat sürebilmeyi tek başına etkileyebiliyorsa, bu durum ilgili mineralin esansiyel olduğunu

göstermektedir. Bilim insanları uzun yıllar süren araştırmalar neticesinde, farklı canlı türlerinde esansiyel mineralleri belirlemişlerdir. (McDowell, 2003). Ruminantlarda fosfor, potasyum, kükürt, magnezyum, sodyum ve klorür esansiyel makro minerallerdir. Bakır, selenyum, manganez, çinko, iyot, kobalt ve demir ise esansiyel iz minerallerdir (Berrett, 2013; Council, 2000).

İz minerallerin büyüme, üreme, vitamin sentezi, hormon üretimi, enzim aktivitesi, enerji üretimi, O₂ taşınımı, hücresel ozmotik basıncın düzenlenmesi, kollajen oluşumu, dokuların yapım ve yıkım aşamaları gibi fizyolojik süreçler için vücutta mutlaka belirli bir miktarda bulunması gerekmektedir (Kundu ve ark., 2014).

Genel olarak, çiftlik hayvanlarında iz mineral seviyelerinin değerlendirilmesi, bireysel ve sürü sağlığı yönetiminde değerli bir araçtır (Kincaid, 2000). Bir iz mineral seviyesinin belirlenmesi, iz mineral eksikliği ya da fazlalığına bağlı olabilecek hastalıkların ve iz mineral takviyesi yapılan canlılarda elde edilen yanıtın belirlenmesi amaçlarıyla yapılmaktadır. İz mineral seviyesinin belirlenmesi karışık ve pahalı bir işlem olduğundan dolayı, mümkün olduğunca minimum sayıda örnek ile çalışmak önemlidir (McDowell, 2003). Canlı vücudunda bulunan iz mineral miktarı, karaciğer, kan, böbrek, kas dokusu ya da kostalardan alınan örnekler ile belirlenebilmektedir (Haenlein ve Anke, 2011). İz mineraller doku ve sıvılarda oldukça küçük miktarda bulundukları için, örneklerin alınması, taşınması ve saklanması sırasında örneklerin giysi, kıl ve deri ile kontamine olmamasına dikkat edilmelidir. Çünkü bu materyaller iz mineral içerebilmektedir. Ayrıca hiçbir aşamada doku ya da sıvıların metal ile temas etmemesi gerekmektedir. Polietilen, teflon ve plastikten üretilmiş malzemeler örneklerin toplanması ve saklanması için ideal malzemelerdir (Suttle, 2000). İz minerallerin ölçümünde prensip olarak organik madde yüksek sıcaklıkta yakılır ve geriye kalan inorganik maddelerde iz mineral seviyesi belirlenir. Atomik absorpsiyon spektroskopisi ve nötron aktivasyon analizi en sık kullanılan iz mineral analiz yöntemlerindendir. İndüksiyonla birleşmiş plazma atomik emisyon spektroskopisi (ICP-OES), X-Işını Floresans Spektrometresi, izotop seyreltmeli kütle spektroskopisi, proton kaynaklı x-ışını emisyonu ve yakın kızılötesi yansıma spektroskopisi teknikleri de iz mineral ölçümü için kullanılabilir. Ölçüm yapılacak örneklerin türü, sayısı, miktarı, kaç farklı iz mineralin ölçüleceği,

deneyimli personel gereksinimi, maliyet ve ölçüm yapılacak cihazın bulunabilirliğine göre en uygun ölçüm metodu seçilmelidir (McDowell, 2003).

Dolaşımda bulunan iz mineraller ihtiyaç duyulduğunda hücre ve dokular tarafından kullanılırlar. Fazla miktardaki iz mineraller ise depolanmak ya da vücuttan atılmak üzere karaciğere giderek proteinlere bağlanırlar (Suttle, 2000). Depo halindeki iz mineral seviyeleri en doğru şekilde karaciğerden alınan doku örnekleri sayesinde belirlenebilmektedir. Ancak daha kolay bir yöntem olması ve canlıya daha az zarar verilmesinden dolayı, iz mineral seviyesinin ölçümü için genellikle kan örnekleri kullanılmaktadır (Haenlein ve Anke, 2011; Kincaid, 2000). Laktasyon, hastalık, büyüme-gelişme, çiftleşme dönemi ve gebelik gibi durumlarda iz mineral seviyelerindeki değişimler serum iz mineral ölçümü ile belirlenebilmektedir (Suttle, 2000).

İz mineral eksiklikleri, besinler ile yetersiz seviyede iz mineral alınmasından (primer eksiklik) veya emilim bozukluğundan kaynaklanabilmektedir (sekonder eksiklik) (Olson, 2007).

Yetersiz mineral alımı ya da herhangi bir sebeple vücut mineral rezervlerinin tükenmesi durumunda bazı sorun ve hastalıklar meydana gelir. Bu sorunlar canlının türüne, yaşına, mineral madde eksikliğinin gelişim hızına ve seviyesine bağlı olarak değişmektedir (McDowell, 2003). Esansiyel iz mineral eksikliklerinde; gelişim geriliği, kıl dökülmesi, derinin keratinleşmesi, zayıflık, zehirlenme belirtileri, infertilite ve dolayısıyla da hayvansal üretimde azalma meydana gelmektedir (Berrett, 2013; Council, 2000). Hayvansal üretimde azalma da doğrudan üreticinin ekonomik kaybı demektir (Spears, 1996). İz mineral eksikliklerinin bu denli önemli oluşu; canlılarda protein, lipit ve karbonhidrat metabolizmasının molekül komplekslerini oluşturmalarından kaynaklanmaktadır (Ashworth, 2001). Ruminantlarda fertilitiyi etkileyen en önemli iz mineraller bakır, selenyum, manganez ve çinkodur. Gebelik döneminde bu iz minerallerden bir ya da birkaçında oluşabilecek eksiklik, yalnızca annede değil, doğacak olan yavrudaki iz mineral doku rezervlerinin de eksik olmasına neden olmaktadır (Nennich ve ark., 2010).

İz mineraller vücuda genellikle besin maddeleri ile birlikte alınırlar. Her bir iz mineralin besin maddelerinde bulunduğu miktar farklıdır (Mehri, 2020). Mera ve ticari yemlerin iz mineral içerikleri toprağın türü, durumu, gübre uygulamaları ve bitkisel faktörlerden etkilenmektedir. Örneğin fazla yağış alan ya da yeterince havalandırılmayan topraklarda yetişen bitkilerde kobalt, bakır, demir, selenyum ve manganez gibi iz minerallerin miktarları azalmaktadır. Böylece bu bitkilerle beslenen canlılarda iz mineral eksikliği gözlenebilmektedir (Grace ve Clark, 1991).

İz minerallerin metabolizması oldukça karışıktır. Her iz mineral, görevli olduğu işlev, yararlanıldığı miktar, yararlanımı etkileyen faktörler, depo edildiği ve atıldığı organ bakımından kendine özgü bir metabolizma modeline sahiptir (Grace ve Clark, 1991; Underwood, 1977).

Mineral madde takviyeleri blok, bolus, enjektabl, toz ve sıvı premiks hâlinde piyasada bulunmaktadır. Çoğu koyunculuk işletmesinde mineral takviyesi yapılmamakta ya da premiks ve blok şeklinde yemlere ek olarak verilmektedirler. Bununla birlikte, iz mineraller bahsi geçen ürünlerin içeriğine bazen dâhil edilmemektedir. Bu nedenle katkıları ya hiç olmamakta ya da istenilen seviyeye ulaşamamaktadır. Ayrıca bu durum bazı bölgelerde bitki ve sulardaki iz mineral eksiklikleri ile birleşerek daha kötü bir hâl alabilmektedir (McDowell, 2003). Türkiye’de Erdoğan ve ark. Hatay ilinde, Akar Gaziantep ilinde, Kargın ve ark. ise Aydın ilinde birçok farklı işletmeden elde ettikleri koyun kan serumları ile yaptıkları kapsamlı araştırmalarda serum bakır ve çinko seviyesinin referans aralığının altında olduğunu belirlemişlerdir (Akar ve Özsoy, 2016; Erdoğan ve ark., 2017; Kargın ve ark., 2004).

Öte yandan yapılan çalışmalar ile, mineral maddelerin ruminant rasyonlarına eklenmesiyle üreme verimliliği geliştirilmeye çalışılmaktadır (Abdollahi ve ark., 2014). Ancak rasyonlara mineral madde takviyesi yapıldığında, mineraller sindirim kanalında birbirleri ile antagonist bir etkileşim içerisine girebilmekte ve bu nedenle bağırsaklardan yeterince emilemeyebilmektedir (Nennich ve ark., 2010). Bu durum sekonder mineral eksikliğine yol açabilmektedir (Olson, 2007). Örneğin ruminantlarda oral olarak yüksek miktarda çinko, demir, selenyum ve molibden

alınması bakır emilimini azaltmaktadır (McDowell, 2003; Nennich ve ark., 2010). Rasyonda fazla miktarda çinko bulunması da özellikle sığır ve koyunlarda dolaşımdaki bakır seviyesini azaltabilmektedir (Kellogg ve ark., 1989; Nennich ve ark., 2010). Ayrıca, karma hâlde rasyona eklenen mineral maddeler ile fazla miktarda molibden alındığında, rumende bakır tiyomolibdatların oluşması nedeniyle bağırsaklarda bakır emilimi ve bakırdan yararlanım azalmakta ve böylece karaciğerdeki rezerv hâlde bulunan bakır konsantrasyonu da düşürmektedir (Kincaid ve White, 1988). Bazı yazarlara göre de iz minerallerin rasyon ve sulara eklenmesi ya da blok hâlinde yemliklere konulması bireysel olarak bu takviyelerden yararlanımın kontrolünü zorlaştırmakta ve bu nedenle bireyler arası iz mineral dengesizlikleri oluşabilmektedir (Van Emon ve ark., 2020). Yapılan bir araştırmada sığırların toz hâlde rasyona eklenen iz minerallerden yararlanma oranının mevsime bağlı olarak değişkenlik gösterdiği ve bu durumun bazı hayvanlarda iz mineral seviyesinin yetersiz olmasına neden olduğu belirlenmiştir (Manzano ve ark., 2012). Örneğin sıvı premikslerin sulara katılması, kışın soğuk havalarda koyunların daha az su içmelerinden dolayı mineral yararlanımını azaltabilmektedir. Blok hâlde uygulanan mineral takviyeleri de sürü içerisinde bazı koyunların mineral takviyesinden yararlanamamasına neden olmaktadır (Grace ve Knowles, 2012).

İz mineraller enjektabl olarak kullanıldıklarında, gastrointestinal sisteme uğramadan doğrudan dolaşıma girmiş olurlar. Böylece minerallerin gastrointestinal kanalda birbirleri ve diğer besinsel öğelerle negatif etkileşimleri gerçekleşmez. Ayrıca iz minerallerin bireysel olarak her hayvana istenilen miktarda verilmesi yalnızca enjektabl olarak uygulandıklarında mümkündür (Arthington ve Swensont, 2004).

Tüm bu sebeplerden dolayı, enjekte edilebilir iz minerallerin kullanımı veteriner hekimliğinde ilgi alanlarından birisi hâline gelmiştir (Nennich ve ark., 2010).

2.5.1. Bakır

Arkeolojik kayıtlara göre bakır, taş devrinden beri hayatımızda olan bir iz mineraldir. Ancak bakırın canlı metabolizmasında bulunduğu 1800'lü yıllarda belirlenmiştir. Canlı metabolizmasındaki görevlerinden birisini ise ilk kez Hart ve arkadaşları tespit etmiştir. İlgili çalışmada, bakır eksikliği bulunan ratlarda gelişim geriliği ve hemoglobin seviyesinin azaldığı ortaya konulmuştur (Hart ve ark., 1928). Ruminantlarda ise bakır eksikliği ilk kez 1931 yılında belirlenmiş ve gelişim geriliğine neden olduğu belirtilmiştir (McDowell, 2003). Takip eden yıllarda Fevold ve arkadaşları yemine bakır eklenen ratlarda FSH ve LH salınımının uyarıldığını ve ovulasyonun meydana geldiğini bildirmiştir (Fevold ve ark., 1936).

Hart ve arkadaşlarının keşfinden bu yana, bakırın çok sayıda metabolik faaliyette görev aldığı keşfedilmiştir (Berrett, 2013). Bakır; vücutta melanin, hemoglobin, kemik ve keratin yapımında görev almaktadır. Ayrıca hücresel solunum, çapraz bağlar, merkezi sinir sistemi, üreme sistemi ve immun sistemde faaliyet gösteren enzimlerin önemli bir bileşenidir (Brasche, 2015; Council, 2000, Qu ve ark., 2018; Roychoudhury ve ark., 2016). Bu enzimler fizyolojik faaliyetler için önemli olan, sitokrom oksidaz, lizil oksidaz, bakır-çinko süperoksit dismutaz, dopamin-B-hidroksilaz ve tirozinaz'dır. İz mineraller arasında yalnızca çinko bakırdan daha fazla sayıda enzimin yapısına katılmaktadır (McDowell, 2003). Enzimlerden nöropeptitlere kadar çok çeşitli protein türleriyle ilişkilendirilen bakır, tüm canlılar için mitokondriyal enzim aktivitesindeki fonksiyonundan dolayı çok önemli bir iz mineraldir (Gao ve ark., 2017; Peacey ve ark., 2020). Büyüme ve üreme işlevlerinin yerine getirilebilmesi için ruminant metabolizmasında bulunması gerekmektedir (Brasche, 2015).

Koyunlarda günlük alınması gereken bakır miktarı yaklaşık 7-11 mg/kg'dir. Kimyasal yapısından dolayı hayvanlarda emilimi oldukça düşüktür. Genç hayvanlarda emilim seviyesi yaşlılara göre genellikle daha yüksektir. Ruminantlarda yalnızca %1-3'ü bağırsaklar tarafından emilir. Koyunlarda bakır emilimi büyük oranda ince bağırsaklarda gerçekleşirken küçük bir miktarı da kalın bağırsaklardan emilir. Emilim seviyesi canlının ihtiyaç durumuna göre bağırsaklardaki

metallotiyoneinler tarafından düzenlenmektedir. Metallotiyoneinler bakıra bağlanarak bakır emilimini azaltabilmektedir (McDowell, 2003). Oral olarak fazla miktarda çinko alındığında; bağırsaklarda metallotiyoneinlerin sentezini artırarak bakır emilimini negatif etkileyebilmektedir (Nollet, 2004). Benzer şekilde fazla miktarda molibden ve sülfür alınması ise bakırın taşıyıcısı olan seruloplazmin proteinlerinin sentezinin azalması ve neticede bakır emiliminin azalması ile sonuçlanmaktadır. Ruminantlarda ruminasyon işlemleri sırasında bakterilerin sülfür üretmesi de oral olarak uygulanan iz mineral takviyelerinde bakır yararlanımını sınırlandırmaktadır (McDowell, 2003).

Vücut doku ve sıvılarındaki bakır seviyesi beslenme, sağlık durumu, fizyolojik aktiviteler, yaş ve cinsiyete bağlı olarak değişebilmektedir (Qu ve ark., 2018). Sağlıklı koyunlarda bakırın referans aralığı kan serumunda 570-760 µg/L, karaciğer dokusunda ise 200–600 µg/g'dir (Herdt ve Hoff, 2011; Schweinzer ve ark., 2017). Fizyolojik faaliyetlerdeki rolü nedeniyle, bakır eksiklikleri büyüme ve üreme verimliliğinde azalma ile immun sistemin baskılanmasıyla ilişkilendirilmiştir (Brasche, 2015; Council, 2000). Ayrıca lipid metabolizması, hemoglobin sentezi, kardiyovaskular fonksiyon, kıl pigmentasyonu, kemik metabolizması, merkezi sinir sistemi, immun sistem ve üreme sistemi bakır eksikliğinden olumsuz etkilenmektedir (Berrett, 2013).

Üreme sistemi açısından bakır, birçok enzimin işlevinde önemli bir rol oynar. Bakır eksikliği bulunan rat, domuz ve ruminantlarda gebe kalma oranlarında azalma, infertilite, sterilité, abortus ve retensiyon sekondinarum şekillenebileceği bilinmektedir (Brasche, 2015; Mudgal ve ark., 2014). Anke ve arkadaşları bakır eksikliği bulunan keçilerde gebelik oranlarının düşük olduğunu gözlemlemiş, bakır eksikliği bulunan keçilerin %50'sinde de abort şekillendiğini belirtmişlerdir (Anke ve ark., 1973). Buna benzer şekilde Nazıroğlu ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 148 adet abort yapan koyunda iz mineral seviyelerinin abort yapmayan koyunlara göre istatistiksel olarak daha düşük seviyede olduğunu ve bunlar arasında kontrol grubuna göre en düşük iz mineral seviyesinin bakır olduğunu belirtmişlerdir (Nazırlıoğlu ve Çay, 1998). Du Plessis ve arkadaşları, koyunlarda bakır eksikliğinin

östrus belirtilerini baskıladığını, ancak ovulasyonların bu durumdan etkilenmediğini belirlemişlerdir (Du Plessis ve ark., 1999).

Bakır eksikliği bulunan canlılarda anemi ile nötropeni şekillenmektedir ve embriyonik gelişim sırasında bu durumun plasenta oluşumunu olumsuz etkilediği bilinmektedir (McDowell, 2003; Wazir ve Ghobrial, 2017).

Bakırın memeli üreme sistemindeki etkileri 80 yıldan daha uzun bir süre önce keşfedilmiş olmasına rağmen, GnRH'nın yapı ve fonksiyonlarını nasıl etkilediğine dair ayrıntılar ancak günümüzde belirlenebilmiştir. Memelilerde hipotalamustan salgılanan GnRH üzerinde bakır koordine eden bir dizi motif bulunuyor oluşu, bakırın üreme biyolojisinde önemli bir yeri olduğunu göstermektedir (Peacey ve ark., 2020).

2.5.2. Selenyum

Selenyum canlıların büyüüp gelişmesi ve hayatlarını sağlıklı bir şekilde sürdürebilmeleri için metabolizmalarında bulunması gereken iz minerallerden bir tanesidir (Rooke ve ark., 2004). Normalde toprakta bulunan ve bitkiler tarafından depo edilen selenyum, memeliler tarafından besinlerle alındığında ince bağırsaklarda emilir ve proteinlere bağlanır (Mistry ve ark., 2012).

Selenyum tiroid uyarıcı hormon metabolizmasında görev alan, ayrıca immünomodülatör ve antioksidan etkileri olan bir iz mineraldir. Selenyum hücre membranlarını oksidatif stresten koruyarak güçlü bir antioksidan özellik göstermektedir (Kangalgil ve Yardımcı, 2017; Minson, 1990; Rooke ve ark., 2004).

Koyunlarda günlük alınması gereken selenyum miktarı günlük yaklaşık 0,10-0,20 mg/kg olmakla birlikte selenyumun referans aralığı kan serumunda 53–176 µg/L, karaciğerde ise 0.8-3 µg/g'dir (Herdt ve Hoff, 2011; McDowell, 2003; Schweinzer ve ark., 2017). Selenyum ince bağırsaklarda emilerek, karaciğerde %30, kaslarda %30, böbreklerde %15, kan plazmasında %10 ve diğer organlarda ise %15

olmak üzere vücut dokularında değişen yoğunluklarda depolanır (Mistry ve ark., 2012).

Oral olarak mineral takviyesi uygulanan bazı bölgelerde, selenyum yetersizliğine bağlı hastalık ve problemlerin yine de gerçekleştiği bilinmektedir (Norton ve McCarthy, 1986). Türkiye de özellikle mera alanlarında selenyum eksikliği olan bir ülkedir (Karadaş, 2014). Yapılan araştırmalara göre, selenyum eksikliği ekonomik açıdan önemli olan birçok sürü sağlığı sorununa yol açmaktadır. Selenyum eksikliğine bağlı gelişen sorunlardan en önemlileri; infertilite, retensiyo sekundinarum, abortus ve beyaz kas hastalığıdır (Gabryszuk ve Klewec, 2002).

Yapılan bir çalışmada selenyumun antioksidan özelliği sayesinde erken gebelik döneminde CL'nin lize olmasını engellediği belirtilmiştir (Al-Gubory ve ark., 2004). Gabryszuk ve Klewec koç katımından 3 hafta önce kas içi 5 ml %0,1 selenyum enjeksiyonu yapılan koyunlarda, östrus, gebelik ve kuzulama oranlarının arttığını belirtmişlerdir (Gabryszuk ve Klewec, 2002). Benzer bir şekilde Koyuncu ve Yerlikaya çiftleşme öncesinde kas içi 5 ml %0,1 selenyum enjeksiyonu yapılan koyunlarda östrus, gebelik ve kuzulama oranlarının arttığını bildirmişlerdir (Koyuncu ve Yerlikaya, 2007).

Ruminantlarda östrus senkronizasyonu için kullanılan intravajinal progesteron içeren sünger ve aparatların oksidatif stres parametrelerinde artışa neden olduğu bilinmektedir. Antioksidanların progesteron temelli senkronizasyon programlarına ek olarak uygulanmasının ovaryum ve oositleri oksidatif stresten koruduğu ve fertilite parametrelerini yükselttiği bilinmektedir (Oral ve ark., 2015).

2.5.3. Manganez

Manganez, bakır ve çinko ile benzer biyolojik fonksiyonlarda görev alan, hemen her besinin içerisinde yer alan bir iz mineraldir (Aschner ve Aschner, 2005). Manganezin varlığı, Antik Roma döneminden beri bilinmektedir. Manganez ismi, Yunanca'da sihir anlamına gelen bir kelimeden türemiştir. Bertrand ve arkadaşları manganezin üreme organlarında diğer organlara göre daha yoğun miktarda

bulunduğunu 1928 yılında belirlemişlerdir (McDowell, 2003). Manganez eksikliğine bağlı hastalıklar ise ilk olarak 1936 yılında kümes hayvanlarında, 1951 yılında ise ruminantlarda bildirilmiştir (Bentley ve Phillips, 1951; Wilgus ve ark., 1936).

Manganez, canlıların vücudunda amino asit, lipid, protein ve karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesi için gerekli olan birçok enzimin kofaktörüdür (Michalke ve ark., 2007). Bu nedenle diğer iz minerallere göre daha az miktarda bile olsa neredeyse bütün vücut dokularında bulunur. Manganez; üremenin düzenlenmesi, immun sistemin görevlerini yerine getirmesi, kan glikoz seviyesi ile hücrelere enerji geçişinin düzenlenmesi, sindirim sisteminin çalışması, kemiklerin büyümesi ve onarımı ile serbest radikallere karşı hücrelerde defans mekanizmasının oluşması gibi çok sayıda biyolojik faaliyette rol oynamaktadır. Ayrıca önemli bir görevi de K vitamini ile birlikte kan pıhtılaşması ve hemostazı desteklemesidir (Aschner ve Aschner, 2005; Chen ve ark., 2020; Koh ve ark., 2014; Pepa ve Brandi, 2016; Taylor ve ark., 2019). Öte yandan, aşırı manganez alımı ciddi nörotoksisite, immunotoksisite ve gelişim geriliğine neden olmaktadır (Michalke ve ark., 2007).

Koyunların günlük alınması gereken manganez miktarı yaklaşık 20-40 mg/kg olmak üzere, manganezin referans aralığı kan serumunda 1–6 µg/l, karaciğer dokusunda ise 3,5-20 µg/g'dir (Herdt ve Hoff, 2011). Koyunlarda ve diğer ruminantlarda rasyonla alınan manganezin yalnızca %1 kadarı emilmektedir. Emilim ince bağırsaklarda gerçekleşmektedir. Manganez; kemik, karaciğer, böbrek ve pankreasta depolanır. Bakır, çinko ve selenyum gibi diğer iz minerallerin aksine karaciğerde depolanımı daha azdır (Commun ve ark., 2019; Grüngreiff ve ark., 2016; van Bruwaene ve ark., 1984; Yang ve ark., 2016). Manganez eksikliği, yeterli düzeyde besinsel öge içeren rasyonla beslenen kümes hayvanlarında, domuzlarda ve ruminantlarda doğal olarak ortaya çıkabilmektedir (Black ve ark., 1985; Hidiroglou, 1979; Sawyer ve ark., 2007; Swiatkiewicz ve Koreleski, 2008). Bu durumun K vitamini eksikliğiyle ilişkisinin olduğu bilinmektedir. Ayrıca kobalt ve demir, manganezin bağlandığı proteinlere bağlanabilmekte ve bu nedenle fazla miktarda kobalt ve demir alımı manganez eksikliğine yol açabilmektedir (McDowell, 2003).

Ruminantlarda manganez eksikliği olasılığı; bakır, çinko ve selenyuma göre daha düşüktür. Çünkü ruminantların beslenmesinde bulunan tahıl, ot, silaj ve baklagillerin hemen hepsinde yeteri kadar manganez bulunmaktadır. Manganez eksikliği bulunan ruminantlarda, kemik ve yumuşak dokularda gelişim geriliği, süt üretiminde azalma, infertilite, fütüste gelişim geriliği ve abortus görülmektedir (McDowell, 2003). Yapılan bir çalışmada manganez eksikliği bulunan ratlarda, östrus sikluslarının düzensizleştiği, gebe olanlarda doğan yavruların kısa bir süre sonra öldüğü ya da kalıcı ataksiler olduğu belirlenmiştir. Manganez eksikliği bulunan koyun ve ineklerde östrus ve gebelik oranlarının azaldığı, gebelikte yavru gelişiminin zayıfladığı bildirilmiştir (Anke ve ark., 1973; Egan, 1975; Hansen ve ark., 2006).

2.5.4. Çinko

Çinko insanlar tarafından yaklaşık 2000 yıldır çeşitli amaçlarla kullanılan bir iz mineraldir. Canlıların rasyonlarında bulunması gerektiği ilk olarak Bertrand ve Bhattacharjee tarafından fareler üzerinde, Todd ve arkadaşları tarafından ise ratlar üzerinde yapılan bir araştırmada belirlenmiştir (Bertrand ve Bhattacharjee, 1934; McDowell, 2003; Todd ve ark., 1933).

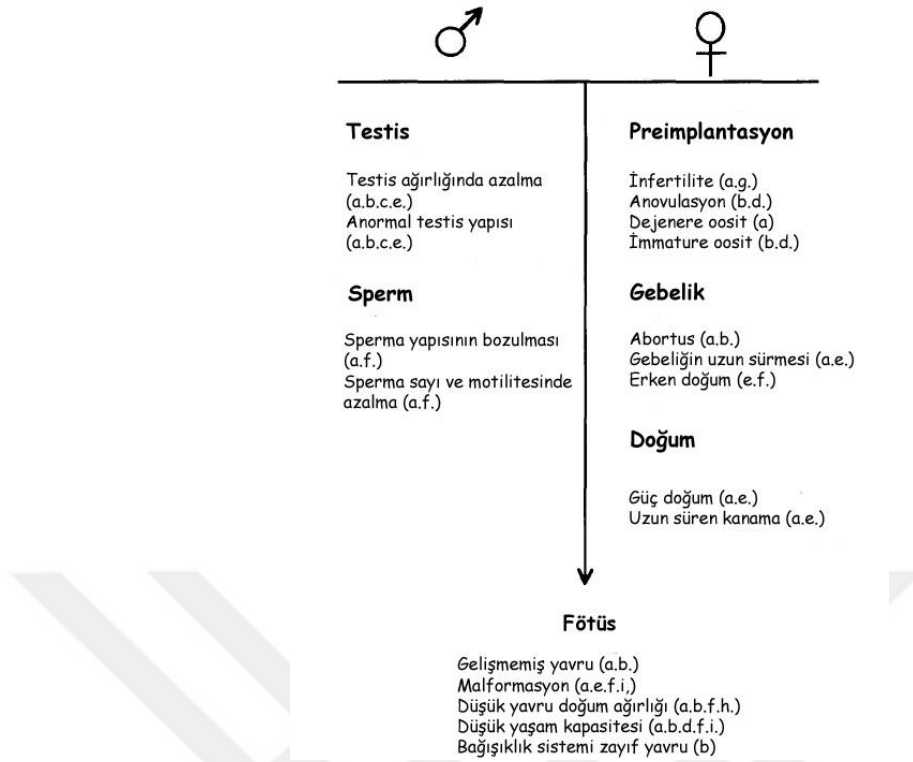
Çinko büyüme, gelişme, üreme ve humoral immün sistemin oluşması gibi çok çeşitli metabolik aktivitelerde rol almakla birlikte, yaklaşık 300 enzimin bir bileşeni ya da aktivatörü durumundadır (Kundu ve ark., 2014; Miao ve ark., 2013). Büyüme hormonu, tiroid uyarıcı hormon, glukagon, insülin, FSH, LH ve adrenokortikotropik hormon da dâhil olmak üzere birçok hormonun sentezlenmesi ve salgılanması için gereklidir (Alves ve ark., 2012; Das ve ark., 2013; Du ve Chen, 2001; Hardy ve ark., 2011; Ishihara ve Wollheim, 2016; Jalali ve ark., 2010). Karbondioksit taşınımı, vitamin A sentezi, kollajen liflerin oluşumu, serbest radikallerin yıkımlanması, esansiyel yağ asitlerinin düzenlenmesi, karbonhidrat-protein sentezi, nükleik asitlerin metabolizması ve alyuvar membranlarının bütünlüğünün korunmasında çinko aktif olarak rol almaktadır (McCall ve ark., 2000; Powell, 2000; Rubio ve ark. 2007; Stefanidou ve ark., 2005; Vázquez-Armijo ve ark., 2011). Bu nedenlerle çinkonun, hücre seviyesindeki faaliyetleri oldukça önemlidir. Özellikle de hücre bölünmesi ve

çoğalması gibi anabolizan faaliyetlerin sürekli olarak gerçekleştiği gonadlarda bu durum daha da öne çıkmaktadır (MacDonald, 2000).

Koyunlarda günlük alınması gereken çinko miktarı yaklaşık 20-33 mg/kg olmak üzere çinkonun referans aralığı kan serumunda 700–1400 µg/l, karaciğer dokusunda ise 80–300 µg/g'dir (Herdt ve Hoff, 2011; Schweinzer ve ark., 2017; Wachnik, 1988). Çinko canlılarda büyük oranda kemiklerde depo edilmektedir. Bağırsaklardan emilim için bakır ile rekabet halindedir. Bu açıdan bakıldığında; bakır ve çinko arasındaki ilişki, kalsiyum ve fosfor arasındaki ilişkiye oldukça benzemektedir (Wachnik, 1988). Bakır haricinde kalsiyum, fosfor ve kromiyum da oral olarak fazla miktarda alındığında çinko emilimini negatif etkileyerek eksikliğe yol açabilmektedir (O'Brien ve ark., 2000).

Tek midelilerde çinko genellikle ince bağırsaklarda emilirken, koyunlarda büyük bir kısmı rumen tarafından az bir kısmı ise ince bağırsaklardan emilir (McDowell, 2003). Oral olarak alınan çinkonun yaklaşık %15-60'ı vücut tarafından depolanmaktadır (Bedwal ve Bahuguna, 1994).

Çinko eksikliği bulunan koyunlarda genel olarak iştahsızlık, kilo kaybı, kaşıntı, kıl dökülmesi, hipogonadizm ve reproduktif özelliklerde azalma gözlenir (Bedwal ve Bahuguna, 1994). Üreme açısından bakılacak olursa yapılan araştırmalarda çinko eksikliği bulunan canlılarda seksüel siklusun baskılandığı, ovulasyonun hiç şekillenmediği ya da dejenere oositlerin ovule olduğu, embriyonal-fötal ölüm, doğumsal malformasyon, güç doğum, zayıf ve yaşam kapasitesi düşük olan yavru doğum insidensinin arttığı belirlenmiştir (Şekil 2.2.) (Bro ve ark., 1988; Haynes ve ark., 1987; Hinks ve ark., 1989; Neggers ve ark., 1991; Simmer ve Thompson, 1985; Wells ve ark., 1987). Bunlara ek olarak çinko eksikliği bulunan koyunlarda embriyonun uterusu implantasyonu, uterusun involusyonu, rejenerasyonu ve siklik aktivitenin yeniden başlamasında da aksamalar yaşandığı tespit edilmiştir (Apgar, 1992; Apgar ve ark., 1993; Fitzgerald ve ark., 1986).



Şekil 2.2. Çinko yetersizliğinin hayvan türlerine göre fertilite üzerine etkileri a=rat, b=fare, c=gine domuzu, d=hamster, e=domuz, f=koyun, g=bonnet maymunu, h= hint maymunu, i= tavuk (Favier, 1992; Masters ve Moir, 1983).

Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada günlük diyet 12-120 mg/kg aralığında çinko ilave edilmesinin çiftleşme ve yavru sayısını artırdığı bildirilmiştir (Wei ve ark., 2003). Yine ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda, çinko seviyesi düşük ratlarda, doğum sırasında aşırı kanama görülebildiği ve güç doğum insidensinin arttığı, bu nedenlere bağlı olarak da annenin doğum sırasında ölebildiği belirtilmiştir (Apgar, 1992; Reinstein ve ark., 1984). Tavşanlarda çinko yetersizliğinde östrus siklusunun baskılandığı ve ovulasyonların oluşmadığı bildirilmiştir (Favier, 1992). Yapılan başka bir çalışmada yetersiz çinko alımı bulunan koyunlarda güç doğum, gebelik toksemisi ve retensiyo sekundinarum oranının arttığı belirtilmiştir (Apgar ve ark., 1993).

2.6. Koyunlarda Östrus Senkronizasyonu Yöntemleri

Dünya genelinde koyunlarda üreme verimliliğini artırmak için östrus senkronizasyonu yöntemleri sıklıkla uygulanmaktadır (Boscós ve ark., 2002).

Koyunlarda gebeliğin yaklaşık 148 gün sürüyor olması, 1 yılda koyun başına düşen kuzu sayısının artmasına olanak sağlamaktadır. Ancak üremenin mevsime bağlı oluşu, üreticilerin bu durumdan yararlanamamasına neden olmaktadır (Daniel ve ark., 2001). İşletmelerde özellikle anöstrus dönemi uzun süren koyunlar ekonomik kayba yol açmakta, bundan dolayı da kesime sevk edilebilmektedir (Gordon, 1997). Sekiz ayda bir ya da diğer bir deyişle 2 yılda üç kez kuzulama sistemini uygulayan işletmelerde de koç katım dönemlerinden en az birisi üreme sezonu dışına denk gelmektedir (Fogarty ve Gilmour, 1998).

Öte yandan hem üreme sezonunda, hem de üreme sezonu dışında kuzulamaların kısa bir zamanda tamamlanması, işletme yönetimini kolaylaştırmakla birlikte, iş gücünün ve yem kaynaklarının daha verimli kullanılmasına olanak sağlamaktadır. Etkinliği ve maliyeti değişmekle birlikte, koyunların östruslarının senkronize edilmesi amacıyla çeşitli yöntemler denenmiş ve bu yöntemler geliştirilmeye devam edilmektedir (Daniel ve ark., 2001).

Östrus senkronizasyonu yöntemleri doğal (hormonal olmayan) ve hormonal yöntemler olmak üzere ikiye ayrılır. Doğal yöntemler arasında flushing besleme, fotoperiyod ve koç etkisi bulunmaktadır (Gordon, 1997). Hormonal yöntemler ise progesteron, PGF_{2α}, GnRH, insan koryonik gonadotropin (hCG), eCG ve melatonin içeren preparatlardan oluşmaktadır (Abecia ve ark., 2012).

2.6.1. Doğal Yöntemler

2.6.1.1. Flushing Besleme

Çiftleşme dönemi öncesinde ve sırasında koyun ve koçların besin alımlarını artırma uygulamasına flushing besleme denir. Özellikle üreme sezonuna geçiş döneminde koyunlara yüksek enerjili yemler verilmesi ile daha yüksek bir fertilité oranı elde edilebilmektedir. Bunun normalden daha fazla sayıda oositin ovule olması ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu sayede, ikiz doğumlar ve kuzulama yüzdesi artmaktadır (Petrovic ve ark., 2012).

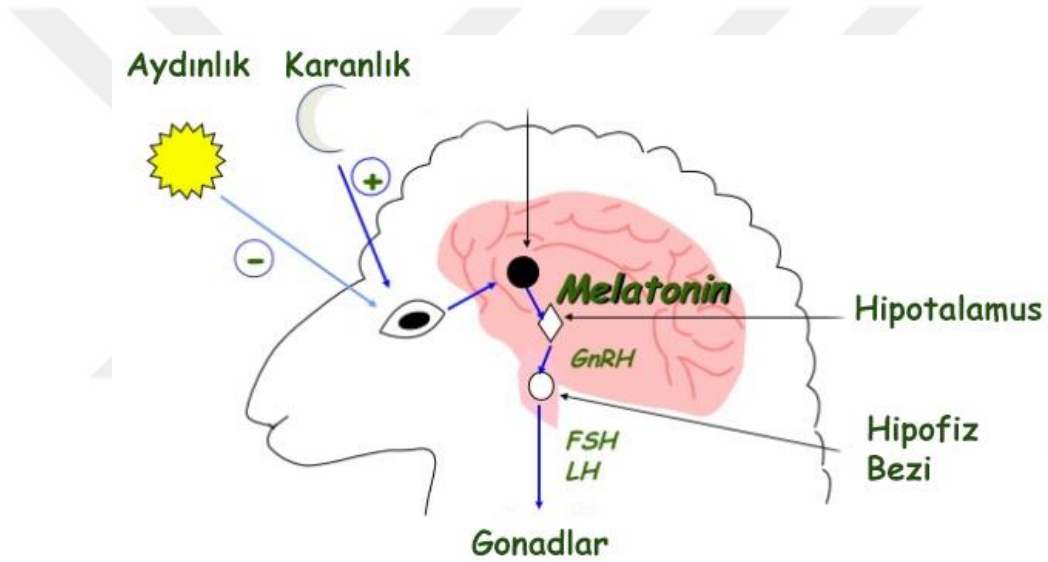
Koyunlarda üreme verimliliğinin ana belirteçlerinden birisi ovulasyon oranıdır. Çiftleşmeden 2 hafta önce flushing besleme ile canlı ağırlık ve yağ oranı artırılan koyunların, zayıf durumda olanlara göre gebelik ve ikiz-üçüz kuzulama oranlarının daha yüksek olduğu bilinmektedir. Enerji ve protein miktarı yüksek besinlerin alınması, insülinin pankreastan daha fazla salgılanmasına neden olarak dokulara glikoz geçişini hızlandırmaktadır. Bunu takiben hepatik steroid metabolize edici enzimlerin seviyesi artarak dolaşımdaki steroid seviyesini düşürür ki bu da LH'nın pulzasyon sıklığını artırmaktadır (Smith, 1988). Luteinleştirici hormonun pulzasyon sıklığının artması, foliküllerin preovulatör büyüklüğe erişip olgunlaşması ve ovule olabilmesi için gereklidir. Flushing besleme uygulamasına çiftleşme döneminden genellikle 2 hafta önce başlanılır ve en az 2-4 hafta boyunca devam edilir. Flushing besleme sayesinde embriyonun uterusu daha iyi tutunması sağlanır ve erken embriyonik ölümlerin de önüne geçilir. Bu özel besleme tipinin daha uzun süre devam ettirilmesi ise hem gereksiz bir maliyet oluşturur hem de progesteron hormonunun salınımını olumsuz yönde etkileyerek embriyo ve fötüsün zarar görmesine yol açabilir (Shad, 2011).

2.6.1.2. Fotoperiyod

Fotoperiyod, canlıların 24 saatlik zaman diliminde maruz kaldıkları gün ışığı süresini ifade eden bir terimdir (Abuelsoud ve ark., 2020). Koyunlarda üreme sezonu günlerin kısaldığı aylarda gerçekleştiği için üremedeki anahtar rolü fotoperiyod üstlenmektedir (Wyse ve ark., 2018).

Retina tarafından karanlığın algılanması, sinir sistemi ile epifiz bezine sinyal göndermektedir (Mura ve ark., 2019). Epifiz bezi beynin arka kısmında yer alan ve çam kozalağına benzediği için İngilizce'de *pineal gland* adı verilmiş bir organdır (*pine cone*=çam kozalağı). Işıkla ilgili sinyalleri algıladığı için üçüncü göz olarak da isimlendirilir. Epifiz hücreleri sinirsel uyarım sonrası salgıladığı melatonin hormonu sayesinde, hipotalamusu uyarak koyunlarda östrus siklusu üzerine doğrudan etki göstermektedir (Şekil 2.3.) (Wyse ve ark., 2018). Karanlıkta melatonin hormonu daha fazla üretildiği için, gün içerisinde maruz kalınan karanlık süresi arttıkça dolaşımdaki melatonin seviyesi de artmaktadır (Mura ve ark., 2019).

Fotoperiyodun koyunlarda östrusu kontrol etmekteki rolü, aydınlık/karanlık sürelerinin değiştirilmesi ile tasarlanan çok sayıda çalışmayla ortaya konulmuştur (Lincoln, 1992; Mura ve ark., 2019; Wyse ve ark., 2018). Başka hiçbir çevresel faktör değiştirilmeden yalnızca uzun süre karanlıkta (8 saat ışık/16 saat karanlık) tutulan koyunlarda üreme sezonu yılda 6 ay kadar uzayabilmekte, hatta bu şekilde devam edildiğinde koyunlarda yıl boyu östrus gözlenebilmektedir. Fotoperiyodun seksüel siklus üzerindeki bu özelliğinden yararlanarak 6 ayda bir, en az bir ay boyunca ışık kısıtlamaları yapmak, koyunların 2 yılda 3 kez kuzulmasını sağlayabilmektedir. Işık süresi günde 12 saatten uzun olduğunda ise ovaryum aktivitesi geçici olarak durmaktadır (Chemineau ve ark., 1992).



Şekil 2.3. Koyunlarda melatonin hormonunun gonadlar üzerine etkisinin gösterimi (Sahai ve Sahai, 2013).

2.6.1.3. Koç Etkisi

Koç etkisi, anöstrus döneminde koçların koyunlardan ayrı tutulup daha sonra bir araya getirilmeleri ile östrus ve ovulasyonların uyarılmasını ifade etmektedir (Jordan ve ark., 2009). Bu amaçla koçlar, en az 30 gün süreyle koyunları görmelerine, koklamalarına ve duymalarına engel olduktan sonra koyunların arasına katılmaktadır. Bu durum koyunlarda östrus ve ovulasyonun uyarılmasına neden olarak seksüel siklusların senkronize olmasını sağlamaktadır (Daniel ve ark., 2001).

Anöstrus döneminde bulunan koyunlarda GnRH ve LH salgısı üreme sezonundaki koyunlara göre daha düşük seviyede olmaktadır. Koçların uzun süre ayrı tutulmasından sonra koyunlarla bir araya getirilmeleri, koyunlarda ilk olarak foliküler fazın başlaması ve LH salınımını uyarmaktadır. Koçlarla bir araya getirilen koyunlarda 6-8 saat sonra LH pulzasyonları gerçekleşmektedir (Rosa ve Bryant, 2003). Luteinleştirici hormon pulzasyonları da ovulasyonları uyarmaktadır. Koç katımından yaklaşık 50 saat sonra sürüdeki birçok koyunda ovulasyon şekillenmektedir (Martin ve ark., 1986). Koçların koyunlar üzerindeki bu etkisine, fiziksel ve görsel temas olmadan da gerçekleşiyor olmasından dolayı, daha çok feromonların neden olduğu düşünülmektedir (Gootwine, 2011).

Koç etkisine yanıt olarak ovulasyon gözlenen koyunlarda östrus davranışları genellikle zayıf olmakta ya da gözlenmemektedir (Daniel ve ark., 2001). Ovulasyon sonrası oluşan CL'nin ömrü yaklaşık 6 gün olmakta ve normal luteal döneme göre daha düşük miktarda progesteron salgılamaktadır. Östrus koçların katılmasından yaklaşık 17-19 gün sonra şekillenmektedir (Ungerfeld ve ark., 2003). Bu durumun üstesinden gelmek için, koç katımından önce koyunlara progesteron temelli östrus senkronizasyon programları uygulandığında ovulasyonlar ve CL'nin yapısı fizyolojilerine uygun bir şekilde gerçekleşmektedir (Martin ve ark., 1986).

Koç etkisi genellikle üreme sezonu dışında kullanılsa da, üreme sezonunda da senkronizasyon başarısı ve gebelik oranını artırdığı bilinmektedir (Gootwine, 2011). Üreme sezonunda yapılan bir araştırmada, Romano ve ark. üreme sezonu içinde ve dışında progesteron temelli senkronize edilen koyunlarda koç etkisinin süngerlerin çıkarılmasını takiben östrus başlangıcı ve ovulasyonların oluşumuna kadar geçen süreyi kısalttığını belirtmişlerdir (Romano ve ark., 2001). Vasques ve arkadaşları, üreme sezonunda yaptıkları benzer bir çalışmada, koç etkisinin senkronizasyon sonrası östrus ve ovulasyonların daha kısa sürede gerçekleşmesine, ayrıca östrus gösterme oranının artmasına neden olduğunu belirtmiştir (Vasques ve ark., 2006).

2.6.2. Medikal Yöntemler

2.6.2.1. Progesteron

Koyunlarda hem üreme sezonunda hem de üreme sezonu dışında en sık kullanılan östrus senkronizasyonu yöntemleri arasında progesteron uygulamaları yer almaktadır. Progesteron ve analoglarının kullanımı, CL'nin progesteron salgılamasına benzer bir etki göstererek, hipofiz ön lobunun gonadotropinleri salgılamasını engeller. Böylece preovulatör foliküllerin LH hormonu ile mature hale gelmesi, östrus ve dolayısıyla da ovulasyonlar baskılanır. Luteinleştirici hormona duyarlı 4 mm ya da daha büyük çaptaki foliküller progesteron etkisi altında olgunlaşamaz ve atretik hale gelir. Progesteron etkisi sona erene kadar da herhangi bir folikül ovule olamaz. Progesteron kaynağı uzaklaştırıldıktan sonra ise, hipofiz bezi üzerindeki negatif etki ortadan kalkar, gonadotropinler yeniden salgılanarak folikülleri olgunlaştırır ve ovulasyonlar şekillenir (Abecia ve ark., 2012). Östruslar progesteron etkisinin ortadan kalkmasından 24-48 saat sonra başlar ve ovulasyonlar yaklaşık 72 saat sonra şekillenir (Doğan ve ark., 2004). Böylece luteal evrenin taklit edilmesi koyunlarda östrusların benzer zaman dilimlerinde başlamasını sağlar (Abecia ve ark., 2012).

Progesteron temelli senkronizasyonlar ilk olarak 1948 yılında Dutt ve Casida tarafından 14 gün boyunca 2 ml mısır yağı ile karıştırılan 10 mg doğal progesteronun deri altı enjekte edilmesi ile ortaya çıkmıştır. Ancak doğal progesteronun bu şekilde uygulanmasının, uterus ve tuba uterina üzerinde istenilenden daha uzun süre etki göstermesinden dolayı, senkronizasyon sonrası fertilité oranları düşük kalmıştır (Dutt ve Casida, 1948). Bu sorunu aşmak amacıyla Southcott ve arkadaşları 1962 yılında bir progesteron analogu olan 6-methyl-17-acetoxypregesterone'i oral olarak kullanmış tedavi sonrasında progesteronun genital kanala olan etkilerinin daha kısa sürmesini sağlamışlardır (Southcott ve ark., 1962). Robinson ve ark. ise 1960'lı yılların ortalarından itibaren progesteron içeren süngerleri çalışmalarında intravajinal uygulayarak progesteron kaynağını istedikleri zaman uzaklaştırmayı ve dolayısıyla progesteronun genital kanal üzerinde istenildiği süre kadar etki etmesini sağlamışlardır (Abecia ve ark., 2012; Robinson, 1965; Robinson ve ark., 1970).

Günümüzde östrus senkronizasyonu amacıyla kullanılan sentetik progesteronlar; oral, enjektabl, deri altı implant ve intravajinal aparatlar halinde piyasada bulunabilmektedir. Uygulama yöntemine göre değişmekle birlikte progesteron tedavisi sonrası 1-4 gün içerisinde serum progesteron seviyesinde yükselme görülmektedir (Alaçam, 1993).

En sık tercih edilen yöntemler arasında progesteron emdirilmiş intravajinal sünger ya da kontrollü intravajinal ilaç salınımı yapan elastik silikonların (CIDR-G) (CIDR®G, Zoetis, ABD) kısa (5-7 gün) ya da uzun (12-14 gün) süreli vajinaya uygulanması yer almaktadır (Knights ve ark., 2011; Swelum ve ark., 2019). Progesteron emdirilmiş sünger ve silikonlar ovaryumlar üzerinde endojen progesterona benzer bir etki göstermektedirler (Mohan, 2017). Vajinaya uygulanan sünger ya da silikonda bulunan progesteron, dolaşıma vajina duvarından emilerek girmektedir (Gordon, 1997). Serum progesteron seviyesi progesteron içeren aparatlar vajinaya uygulandıktan sonra yaklaşık 4. günde yükselmeye başlamakta (≥ 1 ng/ml) ve aparatların çıkarılmasını takiben 24 saat içerisinde bazal seviyeye gerilemektedir ($< 0,2$ ng/ml) (Husein ve Kridli, 2002).

Progesteron içeren süngerlerde 60 mg medroksiprogesteron asetat (MAP) (Esponjavet®, Hipra, İspanya) ya da 20-30-45 mg flugeston asetat (FGA) (Chronogest CR, MSD, ABD) bulunmaktadır (Doğan ve ark., 2004; Doğruer ve ark., 2015; Uçar ve ark., 2005;). Bir diğer preparat CIDR-G ise 30 mg progesteron içermektedir (Abecia ve ark., 2012). İntravajinal uygulamaların yanı sıra ineklerde kullanılmak üzere piyasada bulunan 3.3 mg norgestomet içeren implantların (Crestar®, MSD, ABD) 6-14 gün süreyle kulak derisi altına uygulanması ile de östruslar uyarılabilmektedir (Boscov ve ark., 2002; Jabbar ve ark., 1994, Júnior ve ark., 2019).

Koyunlarda progesteron temelli bir diğer östrus senkronizasyonu yöntemi ise melengestrol asetatın oral olarak uygulanmasıdır. On iki-14 gün boyunca rasyon ile ya da ayrı olarak 12 saatte bir 0,125 mg melengestrol asetat (MGA®, Zoetis, ABD) verilmesi ile östrusların uyarılabildiği bilinmektedir (Abecia ve ark., 2012; Daniel ve ark., 2001).

2.6.2.2. Kısırak Koryonik Gonadotropini

Kısırak koryonik gonadotropini ya da diğer adıyla gebe kısırak serum gonodotropini kısıraklarda gebelik döneminde fetal trofoblast hücreleri tarafından sentezlenen ve salgılanan, diğer tüm gonadotropinler gibi glikoprotein yapıda bir hormondur (Combarnous ve ark., 2019; Farmer ve Papkoff, 1979). Heterolog kökenli, büyük moleküler boyutlu ve uzun yarılanma ömrü nedeniyle immunojenik özelliğe sahiptir (Sun ve ark., 2019).

Kısırak koryonik gonadotropini, kısıraklarda gebeliğin 35 ile 38. günlerinde maternal endometriyumda bulunan fetal trofoblast hücreleri tarafından üretilmeye başlanır. Bu hücreler, gebeliğin 60. gününe kadar boyut olarak artmaya devam ederek beyaz, şişkin plaklar olan "endometrial kapları" oluşturur. Endometrial kaplara karşı maternal immünolojik reaksiyon, 70. günde başlar ve artık işlevsel olmadıkları zaman dilimi olan 120. güne kadar devam ederek endometrial kap boyutlarında azalmaya neden olur. Kısırak koryonik gonadotropininin plazma konsantrasyonu endometrial kapların boyutuna bağlı olarak değişiklik gösterir. Özetle ilk olarak 35 ile 40. günler arasında plazmada belirlenebilir, 60 ile 65. günler arasında pik seviyeye ulaşır ve 120 ile 150. günler arasında ise belirlenemez seviyeye gelir. Bu hormon kısıraklarda LH benzeri bir etkiyle foliküllerin ovule ya da luteinize olarak sekonder CL oluşturmaya neden olmaktadır (McKinnon ve Pycock, 2007).

Hem kimyasal yapısı hem de biyolojik aktivitesi yönüyle eCG, hipofizer gonadotropinler ile benzer aktivite gösterir (Farmer ve Papkoff, 1979). Ruminantlarda eksojen yolla uygulandığında FSH reseptörlerine bağlanarak foliküllerin gelişimini sağlarlar (Murphy, 2012). Bu özelliği yüksek miktarda FSH az miktarda LH etkisi göstermesinden kaynaklanır (Moore ve Ward, 1980). Erişilebilirliğinin kolay, üretim maliyetinin düşük ve ayrıca birden fazla türde kullanılabilir olması; eCG'nin foliküler gelişimi uyarma ve ovulasyonları kontrol altına almada kullanımını yaygınlaştırmıştır (Sun ve ark., 2019). Yasal düzenlemeler ile östrojen kullanımının yasaklanması eCG'yi daha da ön plana çıkarmıştır (Abecia ve ark., 2012). Kısırak koryonik gonadotropini bu nedenlerle çok uzun süredir çeşitli

memelilerde ovulasyon indüksiyonu ve süperovulasyon amacıyla kullanılmaktadır (Combarous ve ark., 2019).

Koyunlarda östrusların senkronize edilmesinde eCG'nin kullanımı yaygın olarak başvurulmuş bir yöntemdir. Genellikle progesteron kaynağı uzaklaştırılırken ya da 24 saat öncesinde uygulanan 500 IU eCG, ovaryum yanıtını güçlendirmekte, konsepsiyon olasılığı ve ikiz üçüz gebeliklerin sayısını artırmaktadır. Ayrıca koyun ve keçi gibi mevsimsel poliöstrik canlılarda, üreme sezonu dışında eCG kullanımı östrus davranışlarını daha belirgin hale getirmekte, östrusun süresini uzatmakta ve ovulasyon sayısını da artırmaktadır (Aghdam ve ark., 2002). Özellikle üreme sezonu dışında yalnızca progesteron içeren preparatlar ile senkronize edilen koyunlarda gebelik oranları, LH pulzasyonlarındaki değişimler nedeniyle üreme sezonuna oranla daha düşük olmaktadır (Gonzalez-Bulnes ve ark., 2005). Progesteron tedavisine ek olarak eCG enjeksiyonu ile ovulasyon, gebelik ve kuzulama oranlarını artırmak mümkün olmaktadır (Boscov ve ark., 2002). Ayrıca progesteron tedavisi sonrasında eCG kullanımı koyunlarda östrus davranışlarının gözlenme süresindeki zaman farklılıklarını ortadan kaldırmaktadır (Hasani ve ark., 2018).

2.6.2.3. Gonadotropin Salgılatıcı Hormon

Gonadotropin salgılatıcı hormon hipotalamustan sentezlenerek, ön hipofiz lobundan FSH ve LH salınımını uyarmak suretiyle üremeyi düzenleyen peptit yapıda bir hormondur. İlk olarak 1971 yılında, domuz hipotalamusundan elde edildiği bildirilmiştir (Millar ve ark., 2004; Schally ve ark., 1971). Endojen GnRH, FSH ve LH sentezlenmesini ve salgılanmasını uyarmak için dişi memelinin östrus dönemine bağlı olarak her 30–120 dakikada bir yaklaşık 1000 adet nöronun sinir uçlarından hipofizel portal sistemine senkronize pulzasyonlar halinde salınır (Millar ve ark., 2004).

Gonadotropin salgılatıcı hormonun pulzasyon sıklığı özellikle östrus döneminde en sık seviyesine ulaşırken, diöstrus döneminde ise minimuma iner (Millar ve ark., 2004). Koyunlarda ovulasyondan önce LH'nın pulzasyonu, hem

GnRH'nin hipotalamustan salgılanmasını uyaran hem de GnRH'ya hipofizer yanıtı güçlendiren foliküllerdeki östradiol artışıyla ilişkilidir (Bowen ve ark., 1998).

Üreme sezonunda bulunan koyunlarda aktif CL'den yararlanarak, 0. gün GnRH, 7. gün $\text{PGF}_{2\alpha}$ ve eCG uygulanması ile östrus senkronizasyonu yapılabilmektedir. Bu yöntemde 0. gün uygulanan GnRH yeni bir foliküler bir dalga başlatırken, 7. gün uygulanan $\text{PGF}_{2\alpha}$ ise olası bir CL'yi lize ederek foliküllerin gelişimini destekler. Kısırak koryonik gonadotropini ise daha fazla sayıda folikülün ovule olmasını sağlar (Martemucci ve D'Alessandro, 2010). Geçiş ve üreme sezonu dışında ise aktif CL bulunmadığı için bu şekilde uygulanan tedavilerin başarı oranı düşük olmaktadır (İbiş ve Ağaoğlu, 2016). Bu dönemlerde 0. gün GnRH'ya ek olarak CL'yi taklit etmek amacı ile progesteron uygulanması ve progesteron kaynağının uzaklaştırılmasından 24-36-48 saat sonra GnRH enjeksiyonu yapılması senkronizasyonun başarısını artırmaktadır (Mulvaney ve ark., 2013; Walker ve ark., 1989). Genel olarak koyunlarda östrus senkronizasyonu protokollerinde progesteron kaynağı uzaklaştırıldıktan ya da $\text{PGF}_{2\alpha}$ uygulandıktan 24 saat sonra GnRH uygulanması senkronizasyon başarısını artırmaktadır (Vallejo ve ark., 2019).

2.6.2.4. İnsan Koryonik Gonadotropin

İnsan koryonik gonadotropin, ilk olarak 1927 yılında gebe kadınların idrarında saptanmıştır (Zondek ve Aschheim, 1927). Kadınlarda fertilizasyondan sonraki ilk günlerde embriyo tarafından, gebeliğin ilerleyen dönemlerinde de plasental sinsityotrofoblast hücreleri tarafından sentezlenerek salgılanan hCG, glikoprotein yapıda bir hormondur (Stenman ve ark., 2006). Görevi özellikle erken gebelik döneminde CL'nin progesteron salınımını desteklemek ve embriyonun uterusu tutunmasını sağlamaktır (Filicori ve ark., 2005; Malassiné ve ark., 2003). İnsan koryonik gonadotropin, etkisini LH reseptörlerine bağlanarak göstermektedir (Motta ve ark., 2020).

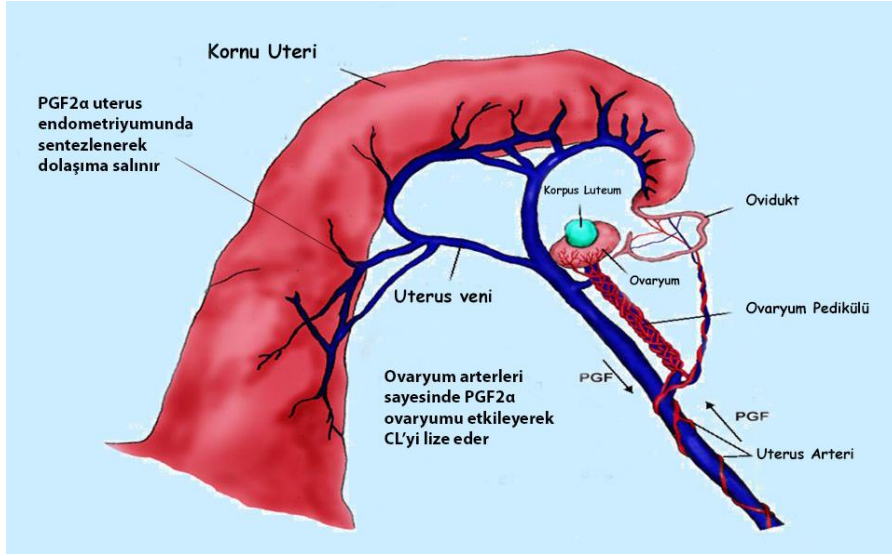
Luteinleştirici hormon ve hCG biyolojik aktivite bakımından yaklaşık %80 oranında birbirine benzediğinden dolayı, hCG güçlü bir LH agonisti olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle ruminantlarda dominant folikülün ovule olması ve erken

gebelikte luteal yapıyı desteklemek amacıyla kullanılmaktadır (Pierce ve Parsons, 1981; Rajamahendran ve Sianangama, 1992; Urzúa González ve ark., 2017). Koyunlarda çiftleşme ya da suni tohumlama anında 200 IU hCG enjeksiyonu ovulasyon başarısını artırmaktadır. Ayrıca progesteron temelli östrus senkronizasyonlarında progesteron kaynağı uzaklaştırırken 200 IU hCG enjeksiyonu yapılması da aynı etkiyi göstermektedir (Moeini ve ark., 2009).

2.6.2.5. Prostaglandin F_{2α}

Prostaglandinler, 20 karbon atomu içeren modifiye edilmiş uzun zincirli yağ asitleridir. (Coffman ve Pinto, 2016; Ginther ve First, 1971). Prostaglandin F_{2α}; lipid yapıda bir hormon olmakla birlikte, CL fonksiyonu, uterus kontraktilesi, ovulasyon ve embriyonun uterusu tutunması gibi biyolojik faaliyetlerde önemli bir düzenleyicidir (De Rensis ve ark., 2012).

Koyunlarda östrus siklusunun 7-8. günlerinde CL'den salgılanan oksitosin, uterus reseptörleri aracılığı ile uterus endometriyumundan PGF_{2α} salınımını uyarır (Wathes ve Swann, 1982). On-11. günlerde uterus endometriyumundan salgılanmaya başlayan PGF_{2α}, uterus ve ovaryumu besleyen damarlar sayesinde ovaryuma ulaşır ve CL'nin lizisi başlar (Şekil 2.4.). Prostaglandin F_{2α} seviyesinin dolaşımda seksüel siklus boyunca en yüksek seviyede olduğu günler olan 15-16. günlerde ise CL tamamen lize olmuş durumdadır (Baird ve Scaramuzzi, 1975). Böylece gelişmekte olan dominant folikül üzerindeki CL kaynaklı progesteronun baskılayıcı etkisi ortadan kalkar. İki-üç gün içerisinde dominant folikül, Graaf folikülü halini alır ve bu sayede de östrus dönemi yeniden başlar (Tysseling ve ark., 1998).



Şekil 2.4. Prostaglandin $F_{2\alpha}$ 'nın lizis mekanizması (Crowe, 2016)

Sentetik olarak üretilmiş olan $PGF_{2\alpha}$ analogları uygulandıklarında endojen $PGF_{2\alpha}$ ile aynı şekilde CL'nin lizisine neden olmaktadır. İlk sentetik $PGF_{2\alpha}$ ürünü 1979'da piyasaya sürülmüştür. Daha sonra 80'li yıllarda farklı $PGF_{2\alpha}$ agonistleri ve doğal $PGF_{2\alpha}$ ürünü daha piyasaya sürülmüştür (De Rensis ve ark., 2012). Dinoprost, cloprostenol, luprositol, delprostenat, prostalen, tiaprost, fenprostalen, ve fluprostenol $PGF_{2\alpha}$ analoglarıdır (Yılmaz, 1999). Birçok araştırmacı tarafından bu bileşiklerin benzer bir luteolitik etkiye sahip oldukları bildirilmiştir (Armstrong ve ark., 1989; Peters, 1984; Rişvanlı ve ark., 2010; Schams ve Karg, 1982; Tolleson ve Randel, 1988; Wildeus, 2000). Piyasada bulunan mevcut ürünler arasındaki temel fark, bazılarının kimyasal yapı olarak uterus endometriyumundan elde edilen doğal $PGF_{2\alpha}$ ile, bazılarının da $PGF_{2\alpha}$ agonisti kloprostenol sodyum ile aynı olmasıdır (De Rensis ve ark., 2012).

Prostaglandin $F_{2\alpha}$ analogları luteolitik etkilerinden dolayı özellikle üreme sezonu olan Eylül-Ocak ayları arasında koyunlarda östrusları senkronize etmek amacıyla kullanılabilmektedir (Hackett ve Robertson, 1980; Wade ve Lewis, 1996). Bu amaçla 8-10 gün ara ile yapılacak 2 ayrı $PGF_{2\alpha}$ enjeksiyonu koyunlarda östrusları senkronize edilebilmektedir. Bunun sebebi ilk enjeksiyon sırasında olmasa bile 2. enjeksiyon sırasında ovaryumlarda fonksiyonel bir CL bulunacak olmasıdır (Abecia ve ark., 2012). Ovaryumlarında aktif bir CL bulunan koyunlarda, $PGF_{2\alpha}$

uygulanmasını takiben yaklaşık 48 saat içerisinde CL lize olur ve dolayısıyla dominant folikül üzerindeki progesteron baskısı da ortadan kalkarak östrus şekillenir (Hackett ve Robertson, 1980; Wade ve Lewis, 1996). Üreme sezonu dışında koyun ovaryumlarında aktif CL bulunmadığından dolayı PGF_{2α} kullanımı bu dönemde faydasız olmaktadır. Birçok koyun çiftliğinde ovaryum ve östrus takibi yapılmadığından dolayı PGF_{2α} progesteron temelli senkronizasyonlar ile birlikte uygulanmaktadır. Ovaryumlar üzerinde bulunabilecek bir CL, folikül gelişimini sınırlayabileceği için progesteron kaynağı uzaklaştırılırken ya da 24-48 saat öncesinde PGF_{2α} yapılması CL'yi lize eder ve folikülün gelişimini olumlu yönde etkiler (Abecia ve ark., 2012; Özyurtlu ve ark., 2010).

2.6.2.6. Melatonin

Melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin), bitkiler ve omurgalı hayvanların hemen hepsinde bulunan, birincil olarak epifiz bezinden, kısmi olarak da bağırsak, gonadlar, retina ve immünokompetan hücrelerden salgılanan bir hormondur. Nöroendokrin sisteme retina tarafından algılanan aydınlık-karanlık süresi ile ilgili bilgileri aktardığı bilinmektedir (Abecia ve ark., 2006; Barros ve ark., 2020; Wang ve ark., 2019). İlk olarak ineklerde epifiz bezinden izole edilmiştir (Lerner ve ark., 1958).

Koyunlarda üreme sezonu günlerin uzamasına bağlı olarak başlamaktadır (Abecia ve ark., 2006). Bunun sebebi melatoninin, karanlıkta aydınlıkta olduğundan daha yüksek miktarlarda salgılanmasıdır (Vázquez ve ark., 2013). Koyunlarda melatonin hormonuna bağlı olarak GnRH ve LH pulzasyon sıklığı geceleri gündüze göre daha yüksektir (Misztal ve ark., 2002). Melatonin koyunlarda GnRH'nin pulsatil sekresyonunu düzenlemek için mediobasal hipotalamusa etki eder (Vázquez ve ark., 2013). Bu mekanizma melatoninin hipotalamusun eminensiya mediyasını baskılayarak tirozin hidroksilaz ve dolayısıyla dopamin sekresyonunu baskılamasından ileri gelmektedir. Dopaminerjik sistemin koyunlarda mevsimsel anöstrus döneminde LH sekresyonunu baskılamasından dolayı, bu dönemde melatonin uygulamaları koyunlarda üreme faaliyetlerinin başlamasına neden olmaktadır (Abecia ve ark., 2012; Vigüie ve ark., 1995).

Melatonin; ovaryumlara, beyin-hipotalamus-hipofiz yolu ile gelir ve ovaryumda bulunan reseptörleri aracılığıyla etki eder. Gonadotropin salgılatıcı hormon ve reseptör ekspresyonunu düzenleyerek, FSH ve LH'nin salgılanmasına dolaylı olarak etki eder. Böylelikle folikül büyümesi, ovulasyon, luteinizasyon ve gebelikte CL'nin desteklenmesi üzerine etki gösterir. Melatonin ayrıca insanlar da dâhil olmak üzere çeşitli memelilerde steroidogenezi düzenler (Barros ve ark., 2020; Maganhin ve ark., 2014; Qin ve ark., 2015; Riaz ve ark., 2019; Yu ve ark., 2018).

Koyunlarda özellikle üreme sezonu dışında, östrusların uyarılması amacıyla 18 mg melatonin hormonu içeren deri altı implantlar (Regulin®, Ceva, ABD) kullanılmaktadır (Abecia ve ark., 2006). Bu preparatlar Türkiye, İngiltere, Fransa, Yunanistan, Portekiz, İspanya ve İtalya gibi birçok ülkede bulunmaktadır (Mura ve ark., 2019). İmplantların deri altı uygulanması ile melatonin yavaş bir şekilde dolaşıma salınır ve bu da üreme organları üzerinde günlerin kısılmasına benzer bir etki gösterir. Böylelikle üreme sezonu normalden daha erken başlatılabilir ve üreme verimliliği artar (Vázquez ve ark., 2013). Melatonin implantları koyunlarda deri altına uygulandıktan sonra 35. günden itibaren GnRH pulzasyonlarında artış olduğu ve hipofiz bezinin buna bağlı olarak uyarıldığı bilinmektedir (Viguie ve ark., 1995).

Melatonin implantları, daha önce bahsedilen beyin-hipotalamus-hipofiz-ovaryum eksenini endojen melatonin ile aynı şekilde etkinleştirmektedir (Misztal ve ark., 2002). Endojen melatonin üretimine herhangi bir olumsuz etkileri yoktur ve dolaşımdaki melatonin seviyesi uygulama sonrasında 100 pg/ml'nin üzerine çıkmaktadır (Abecia ve ark., 2012).

İmplantlar uygulandıktan 35 gün sonra progesteron, eCG ve PGF_{2α} gibi diğer hormonal yöntemlerin de senkronizasyon programına dâhil edilmesi ile daha başarılı sonuçlar elde edilebildiği belirtilmektedir (Lalotis ve ark., 1998).

2.7. Koyunlarda Östrus Senkronizasyonu Üzerine Yapılan Bazı Çalışmalar

Zelege ve arkadaşları üreme sezonu dışında Dorper ırkı koyunlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, 1. gruba (n=102) 60 mg MAP+300 IU eCG (14. gün), 2.

gruba (n=100) 40 mg FGA (14 gün)+300 IU eCG (14. gün) uygulamışlar ve sırasıyla östrus oranını %98 ve %96; eCG ile östrus başlangıcı arasındaki süreyi 41,9 ve 41,7 saat; östrus süresini 19,9 ve 20,3 saat; gebelik oranını ise %70,6 ve %74 olarak bildirmişlerdir. Gruplar arasında bu değerler arasındaki farkın istatistiksel olarak önemsiz olduğu belirtilmiştir ($p>0,05$) (Zelege ve ark., 2005).

Uçar ve arkadaşları üreme sezonu dışında Tuj ırkı koyunlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, 1. gruba (n=9) 30 mg FGA (14 gün)+600 IU eCG (n=9), 2. gruba (n=8) 30 mg FGA (14 gün)+%0.9 NaCl (14. gün) uygulamışlar ve sırasıyla eCG ile östrus başlangıcı arasındaki süreyi 48,29 ve 53,50 saat; östrus süresini 33,14 ve 9,75 saat; östrus oranını %77,8 ve %100; kuzulama oranını ise %57,1 ve %50 olarak tespit etmişlerdir. Birinci grupta östrus süresinin 2. gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun sürdüğü ($p<0,05$), diğer değerler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir ($p>0,05$) (Uçar ve ark., 2005).

Vasquez ve arkadaşları üreme sezonu dışında Merinos ırkı koyunlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, 1. gruba (n=27) 45 mg FGA (12 gün)+500 IU eCG (12. gün), 2. gruba (n=29) 45 mg FGA (12 gün)+500 IU eCG (12. gün)+koç etkisi uygulamışlar ve kuzulama oranını %66,66 ve % 65.51 olarak belirtmişlerdir. Gruplar arasında bu değerler arasındaki farkın istatistiksel olarak önemsiz olduğu tespit edilmiştir ($p>0,05$) (c).

deNicolo ve arkadaşları üreme sezonu dışında Romney ırkı koyunlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, 1. gruba (n=107) CIDR-G (9 gün)+600 IU eCG, 2. gruba (n=97) CIDR-G (9 gün)+18 mg melatonin (35 gün)+600 IU eCG, 3. gruba (n=96) CIDR-G (9 gün)+18 mg melatonin (35 gün) uygulamışlar ve sırasıyla östrus oranını %85,8; %81,5; %13,5; konsepsiyon oranını %46,6; %66,7; %42,9; gebelik oranını %39,7; %54,5; %6,1 olarak bildirmişlerdir. İstatistiki olarak östrus oranları arasındaki farkın 1 ve 2. gruplar arasında önemsiz olduğu ($p>0,05$); ancak her iki grubun 3. gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Konsepsiyon ve gebelik oranları değerlendirildiğinde 2. grubun 1 ve 3. gruba göre

istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek konsepsiyon ve gebelik oranına sahip olduğu belirtilmiştir (deNicolo ve ark., 2008).

Demiral ve İşcan üreme sezonunda Akkaraman ırkı koyunlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, 1. gruba (n=160) 150 µg cloprostenol (-9 ve 0. gün)'a ek olarak 4 hafta flushing besleme (-28'den 0. güne kadar), 2. gruba (n=160) ise kontrol amacıyla 150 µg cloprostenol (-9 ve 0. gün) uygulamışlar ve sırasıyla gebelik oranını %27,5 ve %33,75; kuzulama oranını %27,5 ve %33,75; ikiz doğum oranını ise %25 ve %20,37 olarak tespit etmişlerdir. Yapılan istatistiksel değerlendirmede gruplar arasındaki gebelik, kuzulama ve ikiz doğum oranı açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$) (Demiral ve İşcan, 2012).

Swelum ve arkadaşları üreme sezonunda Najdi ırkı koyunlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, 1. gruba (n=150) 30 mg FGA (14 gün)+600 IU eCG (14. gün), 2. gruba (n=150) CIDR-G (14 gün)+600 IU eCG (14. gün) uygulamışlar ve sırasıyla östrus oranını %95,75 ve %96,95; gebelik oranını %62,41 ve %77,86; kuzulama oranını %60,99 ve %75,57; ikiz doğum oranını ise %18,60 ve %34,34 olarak bildirmişlerdir. Birinci ve 2. grup arasındaki östrus oranı farkının istatistiksel olarak önemsiz olduğu ($p>0,05$); ancak 1. gruptaki koyunlarda gebelik, kuzulama ve ikiz doğum oranının 2. gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmiştir ($p<0,05$) (Swelum ve ark., 2015).

Hashem ve arkadaşları üreme sezonunda Rahmani ırkı koyunlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, 1. gruba (n=12) 125 µg cloprostenol (0 ve 11. gün)+4 mg buserelin asetat (çiftleşme anında), 2. gruba (n=9) 125 µg cloprostenol (0 ve 11. gün)+%0.9 NaCl (çiftleşme anında) uygulamışlar ve sırasıyla östrus oranını %100 ve %100; konsepsiyon oranını %91,66 ve %83,33; kuzulama oranını ise %75 ve %33,33 olarak tespit etmişlerdir. Birinci ve 2. grup arasındaki östrus ve konsepsiyon oranı farkının istatistiksel olarak önemsiz olduğu ($p>0,05$), ancak kuzulama oranının 1. gruptaki koyunlarda 2. gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmiştir ($p<0,05$) (Hashem ve El-Azrak ve ark., 2015).

Martinez ve arkadaşları üreme sezonu dışında Romney ırkı koyunlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, 1. gruba (n=96) CIDR-G (7 gün)+50 µg gonadorelin diasetat (0.gün)+125 µg cloprostenol+400 IU eCG (7. gün), 2. gruba (n=96) CIDR-G (12 gün)+400 IU eCG (12. gün) uygulamışlar ve sırasıyla gebelik oranını %68,8 ve %55,2 olarak bildirmişlerdir. Birinci grupta 2. gruba göre gebelik oranının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmiştir ($p<0,05$) (Martinez ve ark., 2015).

Doğruer ve arkadaşları üreme sezonu dışında İvesi ırkı koyunlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, 1. gruba (n=40) 30 mg FGA (12 gün)+400 IU eCG (12. gün)+125 µg cloprostenol (12. gün)+5 µg buserelin asetat (süngerler çıkarıldıktan 40 saat sonra), 2. gruba (n=40) 30 mg FGA (12 gün)+400 IU eCG (10. gün)+125 µg cloprostenol (10. gün)+5 µg buserelin asetat (süngerler çıkarıldıktan 40 saat sonra) uygulamışlar ve sırasıyla östrus oranını %68,4 ve e %89,4; gebelik oranını %55,2 ve %76; konsepsiyon oranını %55,2 ve %85,2 olarak tespit etmişlerdir. Östrus oranının 2. grupta 1. gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu ($p<0,05$); gebelik ve konsepsiyon oranı açısından ise her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı belirtilmiştir ($p>0,05$) (Doğruer ve ark., 2015).

Özyurtlu ve arkadaşları üreme sezonuna geçiş döneminde İvesi ve Zom ırkı koyunlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, 1. grupta bulunan İvesi ırkı koyunlara (n=26) 20 mg FGA (12 gün)+400 IU eCG (11. gün)+ 125 µg cloprostenol (11. gün), 2. grupta bulunan Zom ırkı koyunlara (n=24) 20 mg FGA (12 gün)+400 IU eCG (11. gün)+ 125 µg cloprostenol (11. gün) uygulamışlar ve sırasıyla östrus oranını %96,2 ve %95,8; gebelik oranını %52,0 ve %43,5; ikiz doğum oranını %23,1 ve %20 olarak belirlemişlerdir. Yapılan istatistiksel analizde gruplar arasındaki reproduktif özelliklerin farkı önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$) (Özyurtlu ve ark., 2010).

Mura ve arkadaşları üreme sezonu dışında Sarda ırkı koyunlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, 10 Şubat (n=100), 10 Mart (n=100), 10 Nisan (n=100) ve 10 Mayıs (n=100) tarihlerinde 18 mg melatonin (30 gün) implantı uygulamışlar ve gebelik oranını sırasıyla %68, %75, %81 ve %83 olarak bildirmişlerdir. Mart ve Nisan aylarında melatonin implantı uygulanan koyunlarda gebelik oranlarının Ocak

ve Şubat aylarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmiştir ($P < 0,05$) (Mura ve ark., 2017).

Kuru ve arkadaşları üreme sezonu dışında Pırlak ırkı koyunlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, 1. gruba ($n=50$) 60 mg MAP (11 gün)+500 IU eCG (11. gün), 2. gruba ($n=25$) 60 mg MAP (11 gün)+500 IU eCG (11. gün)+1 mg/kg selenyum uygulamışlar ve sırasıyla östrus oranını %100 ve %92; eCG ile östrus başlangıcı arasındaki süreyi 44.52 ve 45.08 saat; gebelik oranını %44 ve %40; kuzulama oranını %44 ve %40; ikiz doğum oranını % 22,72 ve %20 olarak tespit etmişlerdir. Gruplar arasında bu değerler arasındaki farkın istatistiksel olarak önemsiz olduğu belirtilmiştir ($P > 0,05$) (Kuru ve ark., 2017).

Mirzaei ve arkadaşları Karagül ırkı koyunlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, 1. gruba üreme sezonunda ($n=40$) 150 µg cloprostenol (-10 ve 0. gün), 2. gruba ($n=40$) üreme sezonu dışında GnRH (-15. gün)+150 µg cloprostenol (-10 ve 0. gün) uygulamışlar ve sırasıyla kuzulama oranını %73 ve %90; ikiz doğum oranını ise %40,7 ve %22,2 olarak bildirmişlerdir. Kuzulama oranının hem üreme ($P < 0,05$) sezonu hem de üreme sezonu dışında ($p<0,05$) 1. grupta 2. gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek olduğu, ikiz doğum oranının ise üreme sezonu dışında 1. grupta ($p<0,05$), üreme sezonunda ise 2. grupta ($p<0,05$) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Mirzaei ve ark., 2017).

Swelum ve arkadaşları üreme sezonunda İvesi ırkı koyunlara ($n=20$, her bir grup için) CIDR-G (3, 6, 9 ya da 12 gün)+300 IU eCG (3, 6, 9, ya da 12. gün) uygulamışlar ve sırasıyla östrus oranını %45, %80, %84,21, %100; gebelik oranını %25, %55, %68.42, %52.63; ikiz doğum oranını %0, %27,27; %7,69 ve %20 olarak belirtmişlerdir. Altı, 9 ve 12 gün CIDR-G uygulanan gruplarda östrus, gebelik ve ikiz doğum oranının 3 gün CIDR-G uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu ($p<0,05$) tespit edilmiştir (Swelum ve ark., 2018).

Hasani ve arkadaşları üreme sezonunda Ghezel ırkı koyunlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, 1. gruba ($n=8$) 75 µg cloprostenol (-12 ve 0. gün)+500 IU

eCG (0. gün), 2. gruba (n=9) 75 µg cloprostenol (-12 ve 0. gün), 3. gruba 60 mg MAP (12 gün)+500 IU eCG uygulamışlar ve sırasıyla gebelik oranını %87,50, %22,22, %90; ikiz doğum oranını %100, %100, %87,50 olarak bildirmişlerdir. Gebelik oranının 1 ve 3. grupta 2. gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu ($p<0,05$), ikiz doğum oranı açısından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir ($p>0,05$) (Hasani ve ark., 2018).

Bragança ve arkadaşları üreme sezonunda Texel ırkı koyunlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, 1. gruba (n=30) 1.5 mg norgestomet implantı (6 gün)+263 µg cloprostenol (6. gün)+250 IU eCG (6. gün), 2. gruba (n=25) daha önceden kullanılmış 1.5 mg norgestomet implantı (6 gün)+ 263 µg cloprostenol (6. gün)+250 IU eCG (6. gün) uygulamışlar ve sırasıyla östrüs oranını %93,3 ve %90,0; gebelik oranını %73,3 ve %68 olarak elde ettiklerini bildirmişlerdir. Yapılan istatistiksel analizde reproduktif özellik farkının önemsiz olduğu ifade edilmiştir ($>0,05$) (Bragança ve ark., 2019).

Koyuncu ve arkadaşları üreme sezonu dışında Kıvırcık ırkı koyunlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, 1. gruba (n=18) CIDR-G (12 gün)+500 IU eCG (12. gün), 2. gruba CIDR-G (12 gün)+500 IU eCG (12. gün)+Vit A+E+Selenyum (0 ve 12. gün) uygulamışlar ve sırasıyla gebelik oranını %83,3 ve %100; kuzulama oranını %83,3 ve %100; çoğuz doğum oranını ise %0 ve %30 olarak bildirmiştir. Gebelik, kuzulama ve çoğuz doğum oranının 2. grupta 1. gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmiştir ($p<0,05$) (Koyuncu ve ark., 2020).

Kuru ve arkadaşları üreme sezonu dışında Pırlak ırkı koyunlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, 1. gruba (n=30) 60 mg MAP (0 ve 10. gün arası)+400 IU eCG (10. gün), 2. gruba (n=30) 60 mg MAP (0 ve 10. gün arası)+400 IU eCG (10. gün)+vitamin mineral içeren bolus (Toryum) uygulamışlar ve sırasıyla eCG ile östrüs başlangıcı arasında geçen süreyi 37,3 ve 36,5 saat; östrüs oranını %100 ve % 96,7; gebelik oranını %66,7 ve % 46,7; kuzulama oranını %66,66 ve %46,66; çoğuz doğum oranını ise %50 ve % 14,3 olarak tespit etmişlerdir (Kuru ve ark., 2020).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hayvan Materyali

Sunulan tez çalışması 12 Mart 2020-15 Ekim 2020 tarihleri arasında 37° 13' 7,7196 enlemi ve 30° 13' 18,0552 boylamı üzerinde yer alan Antalya ili Korkuteli ilçesi Yelten köyünde İsmet ÇAM'a ait TR070100001096 işletme numaralı ticari koyunculuk işletmesinde yapıldı. Hayvan materyalini 2-5 yaş aralığında, daha önce doğum yapmış ve reprodüktif olarak sorun yaşamamış, sağlıklı 300 baş anöstrus döneminde olan İvesi ırkı koyun oluşturdu. Çalışma öncesi tüm hayvanların rektal yolla vücut sıcaklığı ölçüldü, referans aralık dışında olanlar (<38,3°C ve >39,9°C) çalışmaya alınmadı. Çalışma süresi boyunca koyunların sağlık durumları takip edildi. Koyunların ulaşabilecekleri yerlerde devamlı taze su bulunduruldu. İz mineral enjeksiyonu haricinde flushing uygulaması ya da oral olarak herhangi bir mineral madde takviyesi yapılmadı. Çalışma süresi boyunca sabah ve akşamları olmak üzere koyunlara günde 2 kez ham protein oranı %18 olan 350 g pelet yem ile 750 g saman verildi ve gün içerisinde merada otlatıldılar. Pelet yemin 1 kg'sinde bulunan vitamin mineral içeriği tablo 3.1.'de verilmiştir. Çalışma, MAKÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığının 17.07.2019 tarih ve 529 sayılı izni ile gerçekleştirildi.

Tablo 3.1. Koyunlara verilen pelet yemin vitamin mineral içeriği (1 kg için).

Vitamin/Mineral Türü	Değeri
Vitamin A	5.000 IU
Vitamin D	1.000 IU
Vitamin E	10 mg
Demir	25 mg
Bakır	5 mg
Çinko	25 mg
Manganez	25 mg
Sodyum	%0,36
Selenyum	0,075 mg
İyot	0,4 mg
Kobalt	0.075 mg
Ham Protein	%14
Ham Yağ	%3,4
Ham Selüloz	%8,84
Ham Kül	%6,10

3.2. Grupların Oluşturulması

Çalışmanın yapıldığı işletmede koç katımı Eylül ayının başında yapılmaktadır. Östrus senkronizasyonları için her bir koyunun son doğumunun üzerinden en az 2 ay süre geçmiş olmasına dikkat edildi. Gruplar oluşturulurken, vücut kondisyon skoru ortalama 3 olan 300 baş koyun, rastgele 3 eşit gruba ayrıldı. Birinci gruba (grup iz, n=100), prospektüs bilgisine göre östrus senkronizasyonu amacıyla süngerlerin uygulanmasından 14 gün önce 5 mg bakır glukonat, 2,5 mg sodyum selenit, 10 mg manganez glukonat ve 10 mg çinko (Activate®, Alke, Türkiye) (2 ml) kas içi uygulandı. İkinci gruba kontrol amacıyla (grup kontrol, n=100) eş zamanlı olarak 2 ml %0,9 NaCl kas içi yolla uygulandı. Üçüncü gruba (grup NaCl, n=100) ise eş zamanlı olarak 2 ml %0,9 NaCl uygulandı ancak bu süre zarfında doğal bir şekilde üreme aktivitesi görülüp görülmeyeceğinin anlaşılması için

bu gruba östrus senkronizasyonu yapılmadı. Bu kapsamda oluşturulan gruplar tablo 3.2.'de gösterildi.

Tablo 3.2. Çalışmadaki uygulama grupları.

Gruplar	Koyun Sayısı	-14.Gün	0. gün	12. gün
İz mineral grubu	100	İz Mineral ^b (2 ml /baş)	Esponjavet ^a	500 IU eCG
Kontrol grubu	100	%0,9 NaCl (2 ml/baş)	Esponjavet ^a	500 IU eCG
NaCl grubu	100	%0,9 NaCl (2 ml/baş)	-	%0,9 NaCl (5 ml/baş)

a:60 mg MAP.

b: 1 ml, 2,5 mg bakır glukonat; 1,25 mg sodyum selenit, 5 mg manganez glukonat ve 5 mg çinko.

3.3. Östrusların Senkronize Edilmesi

İşletmede koç sayısının yetersiz olmasından dolayı, östrus senkronizasyonları 01 Nisan 2020-10 Mayıs 2020 tarihleri arasında 20 gün ara ile 3 aşamada gerçekleştirildi. İlk uygulamada iz mineral (n=40) ve kontrol (n=40) grubundan toplam 80 adet, 2. uygulamada iz mineral (n=40) ve kontrol (n=40) grubundan toplam 80 adet, 3. uygulamada ise iz mineral (n=20) ve kontrol (n=20) grubundan toplam 40 adet koyunun östrus senkronizasyonu yapıldı. Çalışmaya dahil edilen koyunlar henüz dahil olmayan koyunlardan intravajinal süngerlerin uygulandığı ve çiftleşme takibinin yapıldığı süre boyunca ayrı tutuldular.

Koyunlara östrus senkronizasyonu amacıyla, 60 mg MAP içeren süngerler özel uygulama aplikatörü yardımıyla vajina içerisine uygulandı. Koyunlar, bu işlem sırasında hareketlerinin kısıtlanması amacıyla iki kişi tarafından zapt-ı rapt edildi. Bir kişi ön tarafta koyunun baş kısmını yukarı doğru sabit tutarken, diğer yardımcı kişi arka bacaklarını ve kuyruğunu sabitleyerek vulva dudaklarının kolay görünmesini sağladı. Koyunların vulva dudakları ve aplikatör, her uygulama öncesinde 100 mg/125 ml yoğunlukta povidon-iyot (Poviiodeks %10, Kim-Pa, Türkiye) ile temizlenerek kağıt havlular ile kurulandı. Aplikatör, jel ile kayganlaştırıldıktan sonra, vulva dudaklarının arasından kranio-dorsal yönde ilerletildi ve süngerler çekme ipleri

dışarıda kalacak şekilde anterior vajinaya uygulandı. Süngerlerin 12 gün vajinada kalması sağlandı. On ikinci gün süngerler vajinadan çıkarıldı (Şekil 3.1.). Grup iz ve kontrol grubuna süngerlerin çıkarılması esnasında kas içi yolla 500 IU eCG (Oviser®, Hipra, İspanya), NaCl grubuna ise 5 ml %0,9 NaCl uygulandı. Daha sonra 2 aydır sürüden ayrı olan, 12 adet daha önce aşım yapmış sağlıklı koç sürü içerisine katıldı.



Şekil 3.1. Vajina içerisine uygulanan süngerlerin çıkarılması.

3.4. Çiftleşmelerin Takibi

Koyunlar, süngerler çıkarıldıktan 12 saat sonra başlamak üzere, 5 gün boyunca, sabah 07:00-09:00 ve akşam 19:00-21:00 saatleri arasında 10 koyuna 1 koç düşecek şekilde elde sıfat usulü ile çiftleştirilerek, çiftleştiği belirlenen koyunlar çiftleşme zamanı ile birlikte kayıt edilerek östrus gözlenen koyun sayısı belirlendi. Bir koyunun ilk kez çiftleştiği zaman dilimi ile eCG ya da %0,9 NaCl enjeksiyonunun yapıldığı saat arasındaki süre östrus başlangıcına kadar geçen süre olarak tespit edildi. Daha önceki gözlem süresi içerisinde çiftleşmiş bir koyun çiftleşmeyi kabul etmediğinde, östrus süresinin sonlandığına karar verildi. İlk çiftleşme zaman aralığı ile son çiftleşme arasındaki süre östrus süresi olarak tespit

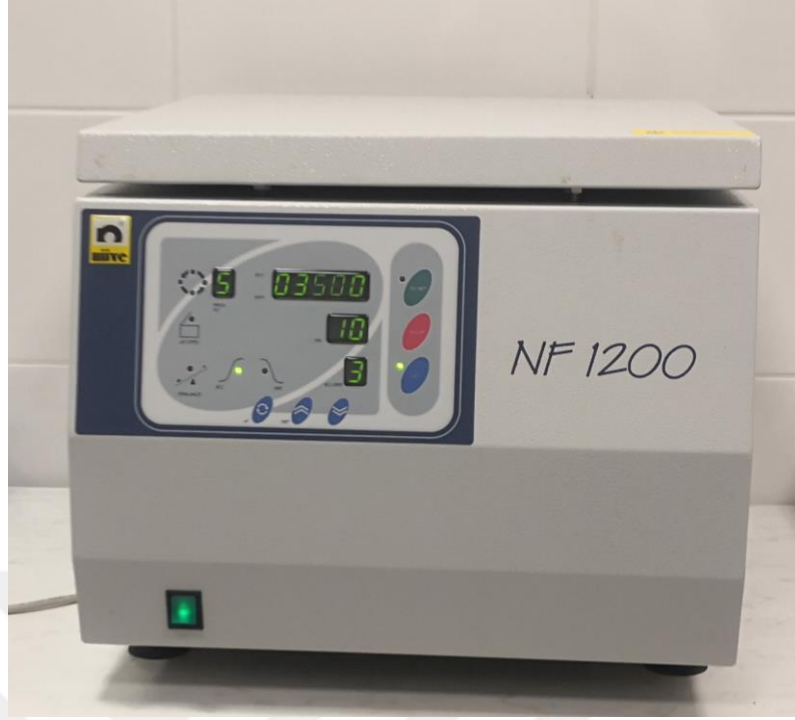
edildi. Östrus takip süresi sonunda koçlar ve östrus görülmeyen koyunlar sürüden ayrıldı.

3.5. Kan Örneklerinin Alınması, Serumların Çıkarılması ve Saklanması

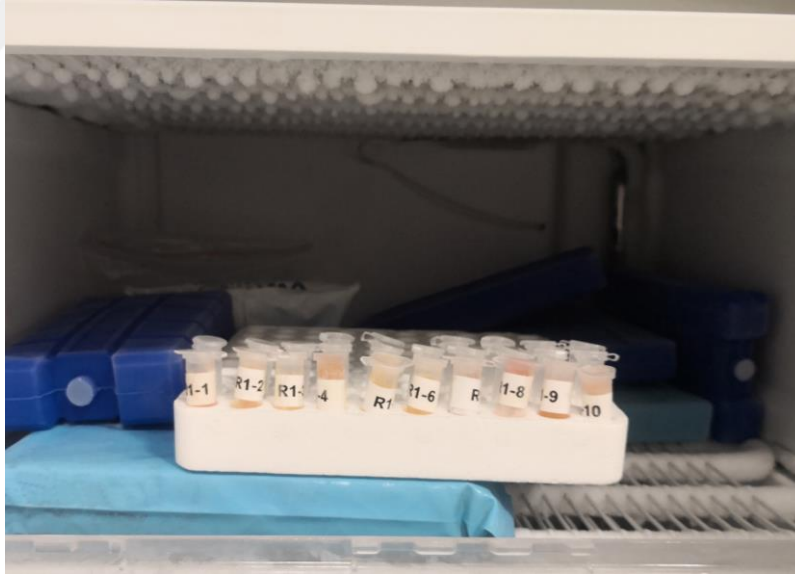
Her gruptaki 10 adet koyundan örneklem amacıyla, iz mineral ya da %0,9'luk İzotonik NaCl enjeksiyonundan hemen önce, süngerlerin vajina içerisine uygulandığı ve çıkarıldığı günler olmak üzere toplam üçer kez, sol ya da sağ vena jugularisten vacutainer ve kan alma holderi yardımı ile k2 edtalı tüplere (5 ml) kan örneği alındı (Şekil 3.2.). Kan örnekleri alınmadan önce yemleme yapılmamış olmasına dikkat edildi. Toplanan kan örnekleri soğuk zincirde taşınarak, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı'na ait Nüve NF1200 marka santrifüj cihazında 3500 devirde 10 dakikada santrifüj edildi (Şekil 3.3.). Santrifüj işleminden sonra elde edilen serumlar yedeklerinin de olması amacıyla 2 ayrı 1,5 ml ependorf tüpe aktarılarak Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Merkez laboratuvarına götürülene dek 2 ayrı derin dondurucuda -20°C'de depolandı (Şekil 3.4.).



Şekil 3.2. Kan Örneklerinin Alınması.



Şekil 3.3. Nüve NF1200 Santifüj Cihazı.



Şekil 3.4. Serumların -20°C’de saklanması.

3.6. Gebelik Muayenelerinin Yapılması

Gebelik muayeneleri koç katımının yapıldığı 1. gün referans alınarak 40-50. günler aralığında transrektal ve transabdominal yolla yapıldı. Bu amaçla Kaixin

KX5100 Ultrason Cihazı ve 7.5 MHz linear prob kullanıldı (Şekil 3.5.). Gebeliği belirlenen koyunlar kayıt altına alınarak gebe olmayan koyunlardan ayrıldı ve doğumları gerçekleşinceye kadar ayrı bir bölümde bakıldı.



Şekil 3.5. Gebelik muayenelerinin yapılışı (A) ve çiftleşme sonrası 50. günde gebeliğin ultrasonografik görüntüsü (B).

3.7. Doğum Takibinin Yapılması

Koyunların doğumları 25 Ağustos 2020-15 Ekim 2020 tarihleri arasında gerçekleşti. Doğum yapan koyunların kuzuları sayılarak kayıt altına alındı. Yavru suları geldikten sonra 2 saat içerisinde doğumun kendiliğinden tamamlanmadığı, bu nedenle yardım gerektiren olgular güç doğum olarak ayrıca kayıt edildi.

3.8. Reprodüktif Özelliklerin Değerlendirilmesi

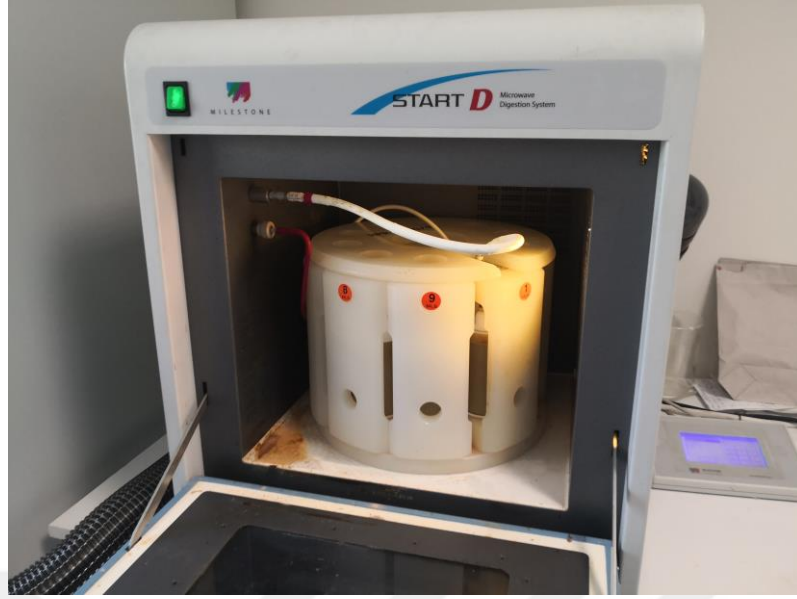
Östrusların takibi, gebelik muayenesi ve koyunların doğum bilgilerinden yararlanılarak östrus görülme oranı, eCG tedavisi ile östrus başlangıcı arasındaki süre, ortalama östrus süresi, gebelik, konsepsiyon, kuzulama, tekiz, ikiz, üçüz, çoğuz doğum ve güç doğum oranları incelendi. Bu reprodüktif özelliklerin hesaplama yöntemleri tablo 3.3.'de belirtildi (Koyuncu ve Yerlikaya, 2007).

Tablo 3.3. Çalışmada belirlenen reproduktif özelliklerin hesaplama yöntemleri.

Reproduktif Özellik	Hesaplama Yöntemi
Östrus Görülme Oranı (%)	$(\text{Östrus gösteren koyun sayısı} / \text{Toplam koyun sayısı}) \times 100$
eCG Tedavisi ile Östrus Başlangıcı Arasındaki Süre	eCG enjeksiyonu yapıldıktan sonra östrus başlangıcına kadar geçen süre (saat)
Ortalama Östrus Süresi	Östrusun başlangıcı ile bitişi arasında geçen süre (saat)
Gebelik Oranı (%)	$(\text{Gebe koyun sayısı} / \text{Toplam koyun sayısı}) \times 100$
Konsepsiyon Oranı (%)	$(\text{Gebe koyun sayısı} / \text{Östrus gösteren koyun sayısı}) \times 100$
Kuzulama Oranı (%)	$(\text{Doğuran koyun sayısı} / \text{Toplam koyun sayısı}) \times 100$
Tekiz Doğum Oranı (%)	$(\text{Tekiz doğuran koyun sayısı} / \text{Doğuran koyun sayısı}) \times 100$
İkiz Doğum Oranı (%)	$(\text{İkiz doğuran koyun sayısı} / \text{Doğuran koyun sayısı}) \times 100$
Üçüz Doğum Oranı (%)	$(\text{Üçüz doğuran koyun sayısı} / \text{Doğuran koyun sayısı}) \times 100$
Çoğuz Doğum Oranı (%)	$(\text{Çoğuz doğuran koyun sayısı} / \text{Doğuran koyun sayısı}) \times 100$
Güç Doğum Oranı (%)	$(\text{Güç doğum yapan koyun sayısı} / \text{Doğuran koyun sayısı}) \times 100$

3.9. İz Mineral Seviyelerinin Belirlenmesi

İz mineral düzeylerinin belirlenmesi için -20°C’de depolanmış olan serumlar soğuk zincirde Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Merkez Laboratuvarına götürüldü. Daha sonra oda sıcaklığında bekletilerek sıvı hale getirildi. Hassas terazi yardımı ile 1 ml ağırlığında olacak şekilde tartıldıktan sonra her birinin üzerine 8 ml %65’lik nitrik asit ve 1 ml %30’luk hidrojen peroksit eklendi. Daha sonra elde edilen bileşik START D Microwave Digestion System cihazında 170°C’de 35 dakika boyunca mikrodalga ışınlarla ısıya maruz bırakıldı (Şekil 3.6.). Bu işlem ile organik maddelerden arınan serumların üzerine 50 ml’ye tamamlanacak şekilde ultra saf su eklenilerek iz minerallerin ölçümleri yapılmak üzere Optima 8000 ICP-OES cihazına aktarıldı (Şekil 3.7.).



Şekil 3.6. 8 ml %65'lik nitrik asit ve 1 ml %30'luk hidrojen peroksit eklenen serumların 170°C'de 35 dakika ısıtılması.



Şekil 3.7. Optima 8000 ICP-OES sistemi.

3.10. İstatistiksel Analiz

Çalışma gruplarında iz mineral ve %0,9 NaCl enjeksiyonları öncesi ve sonrasındaki iz mineral seviyelerinin ortalama değerleri hesaplanırken tanımlayıcı istatistik testi, iz mineral seviyesi verileri grup içerisinde ve gruplar arasında karşılaştırılırken tek yönlü varyans analizi testi kullanıldı.

Grupların kendi içerisinde eCG tedavisi ile östrus başlangıcı arasındaki süre ve östrus süresi verilerinin ortalamalarının hesaplanmasında tanımlayıcı istatistik testi, gruplar arası verilerdeki farklılıkların belirlenmesi için ise bağımlı örneklem t testi kullanıldı. Reprodüktif parametreler birbirleri ile karşılaştırılırken Khi-Kare (χ^2) testi kullanıldı.

Önemlilik düzeyi olarak tüm analizler için $p < 0,05$ düzeyi dikkate alındı. P değeri 0,05'den düşük olduğunda elde edilen veriler istatistiksel olarak önemli, yüksek olduğunda ise önemsiz olarak belirtildi. Bu çalışmada elde edilen tüm veriler Minitab 16 yazılımı kullanılarak analiz edildi.



4. BULGULAR

Grup NaCl'deki koyunlarda östrus takibi yapılan süre boyunca östrus aktivitesi gözlenmedi. Bu nedenle reproduktif parametre bulguları bu grupta değerlendirmeye alınmadı. İz mineral ve kontrol gruplarında dörder adet koyunun gebeliğin 55 ile 82. günleri arasında abort yaptığı belirlendi.

İz mineral ve kontrol grubundaki koyunlarda süngerlerin vajina içerisinde bırakıldığı 12 günlük süreç boyunca, süngerlerin vajinadan dışarı çıkmadığı gözlemlendi. Süngerlerin çıkarılacağı gün, bazı koyunlarda sünger iplerinin vajina içerisine girdiği görüldü. Bu durumda 100 mg/125 ml yoğunlukta povidon-iyot ile temizlenen bir vajinal spekulum yardımı ile süngerler çıkarıldı. Koyunların hiçbirisi çalışma süresince hastalanmadı ve çalışmadan çıkarılmadı.

4.1. İz Mineral Seviyeleri

4.1.1. Bakır

Çalışmada, 1., 2. ve 3. ölçümlerde bakır seviyesi ($\mu\text{g/L}$) sırasıyla grup iz'de 1.085 ± 103 ; $1.009,4 \pm 99,2$; $1.053,1 \pm 53,3$; grup kontrol'de $977,6 \pm 49,2$; $1.096,4 \pm 86,8$; $1.159,6 \pm 70,6$; grup NaCl'de $958 \pm 79,7$, $1.027,3 \pm 63,4$ ve $1.002,5 \pm 34,7$ olarak belirlendi (Tablo 4.1.). Grup iz'de serum bakır seviyesinin 2. kez alınan kan örneklerinde 1.'ye göre azalış gösterdiği, 3. kez alınan kan örneklerinde ise 2.'ye göre artış, 1.'ye göre azalış gösterdiği gözlemlendi. Yapılan istatistiksel analizde grup iz'de bulunan koyunlardan alınan 1, 2 ve 3. kan örneklerinde bakır seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,832$). Grup kontrol'de serum bakır seviyesinin 2. kez alınan kan örneklerinde 1.'ye göre artış gösterdiği, 3. kez alınan kan örneklerinde de 1 ve 2.'ye göre artış gösterdiği belirlendi. Yapılan istatistiksel analizde grup kontrol'de bulunan koyunlardan alınan 1, 2 ve 3. kan örneklerinde bakır seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,192$). Grup NaCL'de serum bakır seviyesinin 2. kez alınan kan örneklerinde 1.'ye göre artış gösterdiği, 3. kez alınan kan örneklerinde ise 1.'ye göre artış 2.'ye göre azalış gösterdiği belirlendi. Yapılan istatistiksel analizde grup NaCl'de bulunan

koyunlardan alınan 1, 2 ve 3. kan örneklerinde bakır seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,728$). Ayrıca yapılan 1., 2. ve 3. ölçümlerde gruplar arasında serum bakır seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,491$; $p=0,745$; $p=0,130$).

Tablo 4.1. Gruplara göre serum bakır seviyeleri ($\mu\text{g/L}$).

Gruplar	-14. gün	0. gün*	12. gün	Referans Aralık
İz mineral grubu	1.085 ± 103^{a1}	$1.009,4 \pm 99,2^{a1}$	$1.053,1 \pm 53,3^{a1}$	570-760
Kontrol grubu	$977,6 \pm 49,2^{a1}$	$1.096,4 \pm 86,8^{a1}$	$1.159,6 \pm 70,6^{a1}$	
NaCl grubu	$958 \pm 79,7^{a1}$	$1.027,3 \pm 63,4^{a1}$	$1.002,5 \pm 34,7^{a1}$	

*İntravajinal süngerlerin uygulandığı gün

Farklı harf sel üstbilgiler satırlar arası istatistiksel farkın önemli olduğunu, farklı sayısal üstbilgiler ise sütunlar arası istatistiksel farkın önemli olduğunu ifade etmektedir ($p<0,05$).

4.1.2. Manganez

Çalışmada, 1., 2. ve 3. ölçümlerde manganez seviyesi ($\mu\text{g/L}$) sırasıyla grup iz'de $1,976 \pm 0,135$; $2,036 \pm 0,123$; $1,956 \pm 0,129$; grup kontrol'de $1,834 \pm 0,138$; $1,8878 \pm 0,0728$; $1,8597 \pm 0,0802$; grup NaCl'de $1,8164 \pm 0,0795$; $1,9636 \pm 0,0602$ ve $1,8023 \pm 0,0852$ olarak belirlendi (Tablo 4.2.). Grup iz'de serum manganez seviyesinin 2. kez alınan kan örneklerinde 1.'ye göre artış gösterdiği, 3. kez alınan kan örneklerinde ise 1 ve 2.'ye göre azalış gösterdiği belirlendi. Yapılan istatistiksel analizde grup iz'de bulunan koyunlardan alınan 1, 2 ve 3. kan örneklerinde manganez seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,902$). Grup kontrol'de serum manganez seviyesinin 2. kez alınan kan örneklerinde 1.'ye göre artış gösterdiği, 3. kez alınan kan örneklerinde ise 1.'ye göre artış, 2.'ye göre azalış gösterdiği belirlendi. Yapılan istatistiksel analizde grup kontrol'de bulunan koyunlardan alınan 1, 2 ve 3. kan örneklerinde manganez seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,932$). Grup NaCL'de serum manganez seviyesinin 2. kez alınan kan örneklerinde 1.'ye göre artış gösterdiği, 3. kez alınan kan örneklerinde ise 1 ve 2.'ye göre azalış gösterdiği

belirlendi. Yapılan istatistiksel analizde grup NaCl'de bulunan koyunlardan alınan 1, 2 ve 3. kan örneklerinde manganez seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,277$). Ayrıca yapılan 1., 2. ve 3. ölçümlerde gruplar arasında serum manganez seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,591$; $p=0,508$; $p=0,555$).

Tablo 4.2. Gruplara göre serum manganez seviyeleri ($\mu\text{g/L}$).

Gruplar	-14. gün	0. gün*	12. gün	Referans Aralık
İz mineral grubu	1,976 $\pm$ 0,135 ^{a1}	2,036 $\pm$ 0,123 ^{a1}	1,956 $\pm$ 0,129 ^{a1}	
Kontrol grubu	1,834 $\pm$ 0,138 ^{a1}	1,8878 $\pm$ 0,0728 ^{a1}	1,8597 $\pm$ 0,0802 ^{a1}	1–6
NaCl grubu	1,8164 $\pm$ 0,0795 ^{a1}	1,9636 $\pm$ 0,0602 ^{a1}	1,8023 $\pm$ 0,0852 ^{a1}	

*İntravajinal süngerlerin uygulandığı gün

Farklı harf sel üstbilgiler satırlar arası istatistiksel farkın önemli olduğunu, farklı sayısal üstbilgiler ise sütunlar arası istatistiksel farkın önemli olduğunu ifade etmektedir ($p<0,05$).

4.1.3. Çinko

Çalışmada, 1., 2. ve 3. ölçümlerde çinko seviyesi ($\mu\text{g/L}$) sırasıyla grup iz'de 674,8 $\pm$ 14,9; 696,1 $\pm$ 21,4; 667,92 $\pm$ 8,00; grup kontrol'de 673,9 $\pm$ 25,8; 635,22 $\pm$ 9,97; 665,9 $\pm$ 12,1; grup NaCl'de 708,7 $\pm$ 21,7; 684,1 $\pm$ 35,7; ve 734,5 $\pm$ 15,4 olarak belirlendi (Tablo 4.2.). Grup iz'de serum çinko seviyesinin 2. kez alınan kan örneklerinde 1.'ye göre artış gösterdiği, 3. kez alınan kan örneklerinde ise 1 ve 2.'ye göre azalış gösterdiği belirlendi. Yapılan istatistiksel analizde grup iz'de bulunan koyunlardan alınan 1, 2 ve 3. kan örneklerinde çinko seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,426$). Grup kontrol'de serum çinko seviyesinin 2. kez alınan kan örneklerinde 1.'ye göre azalış gösterdiği, 3. kez alınan kan örneklerinde ise 1.'ye göre azalış, 2.'ye göre artış gösterdiği belirlendi. Yapılan istatistiksel analizde grup kontrol'de bulunan koyunlardan alınan 1, 2 ve 3. kan örneklerinde çinko seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,266$). Grup NaCl'de serum çinko seviyesinin 2. kez alınan kan örneklerinde 1.'ye göre azalış gösterdiği, 3. kez alınan kan örneklerinde ise 1 ve 2.'ye göre artış

gösterdiği belirlendi. Yapılan istatistiksel analizde grup kontrol’de bulunan koyunlardan alınan 1, 2 ve 3. kan örneklerinde çinko seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,392$). Ayrıca yapılan 1., 2. ve 3. ölçümlerde gruplar arasında serum çinko seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,427$; $p=0,139$; $p=0,110$).

Tablo 4.3. Gruplara göre serum çinko seviyeleri ($\mu\text{g/L}$).

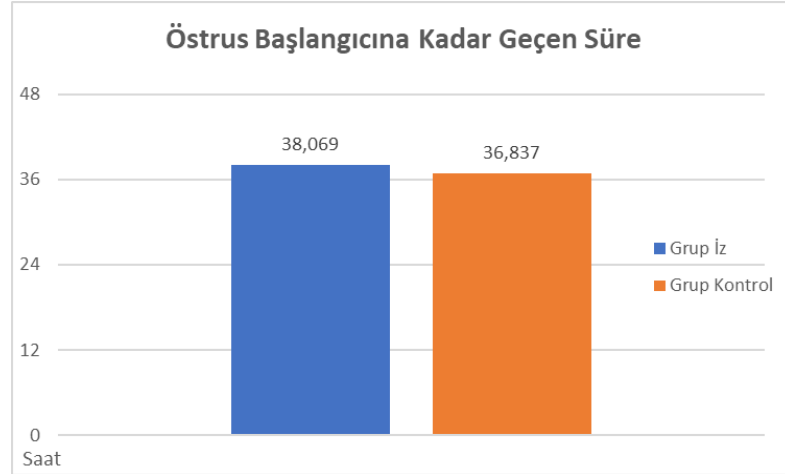
Gruplar	-14. gün	0. gün*	12. gün	Referans Aralık
İz mineral grubu	674,8 $\pm$ 14,9 ^{a1}	696,1 $\pm$ 21,4 ^{a1}	667,92 $\pm$ 8,00 ^{a1}	700–1400
Kontrol grubu	673,9 $\pm$ 25,8 ^{a1}	635,22 $\pm$ 9,97 ^{a1}	665,9 $\pm$ 12,1 ^{a1}	
NaCl grubu	708,7 $\pm$ 21,7 ^{a1}	684,1 $\pm$ 35,7 ^{a1}	734,5 $\pm$ 15,4 ^{a1}	

*İntravajinal süngerlerin uygulandığı gün

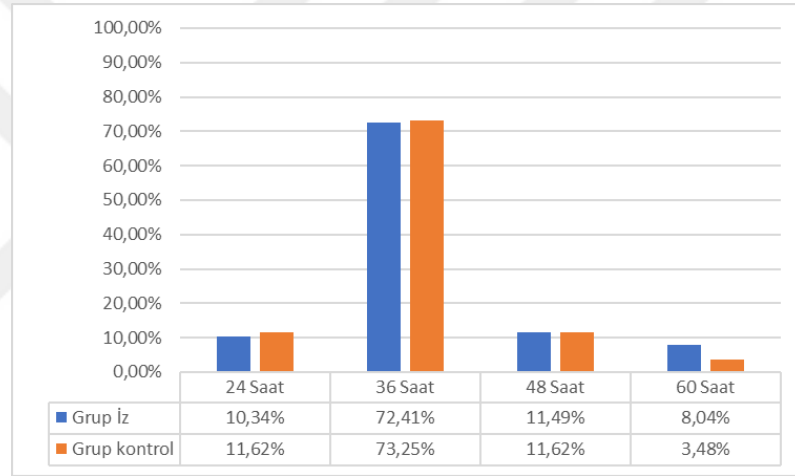
Farklı harf sel üstbilgiler satırlar arası istatistiksel farkın önemli olduğunu, farklı sayısal üstbilgiler ise sütunlar arası istatistiksel farkın önemli olduğunu ifade etmektedir ($p<0,05$).

4.2. eCG tedavisi ile östrus başlangıcı arasındaki süre

Çalışmada eCG tedavisi sonrası grup iz’de bulunan koyunların 38,069 $\pm$ 0,789 saat, grup kontrol’de bulunan koyunların ise 36,837 $\pm$ 0,743 saat sonra östruslarının başladığı belirlendi (Şekil 4.1.). Gruplara göre eCG tedavisi ile östrus başlangıcı arasındaki sürenin yüzdesel dağılımı şekil 4.2.’de gösterildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak eCG tedavisi ile östrus başlangıcına kadar geçen süre açısından önemli bir fark saptanmadı ($p=0,181$).



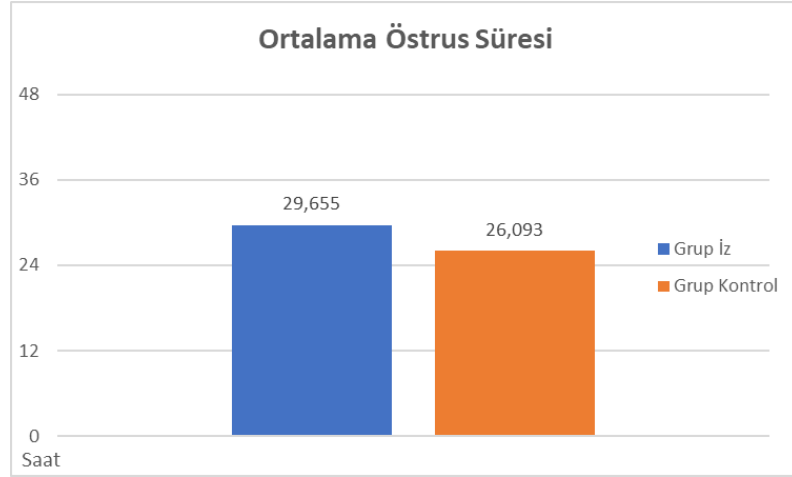
Şekil 4.1. Gruplara göre eCG tedavisi ile östrus başlangıcı arasındaki süre grafiği.



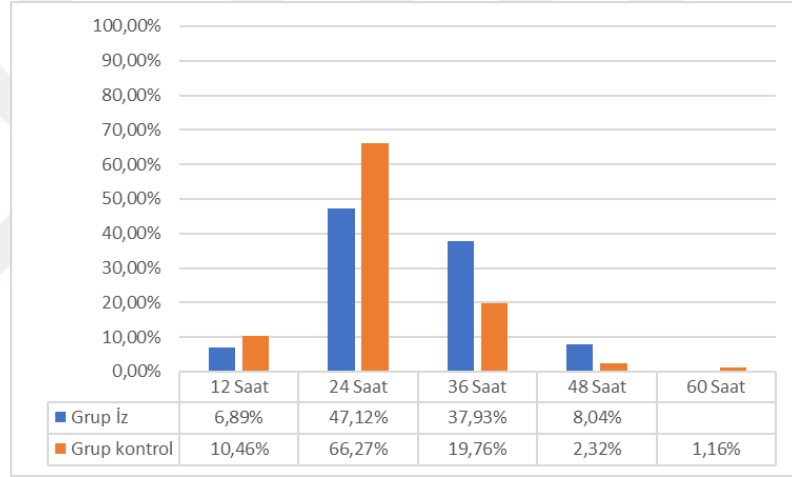
Şekil 4.2. Gruplara göre eCG tedavi ile östrus başlangıcı arasındaki sürenin yüzdesel dağılımı grafiği.

4.3. Ortalama Östrus Süresi

Çalışmada ortalama östrus süresi grup iz’de bulunan koyunlarda $29,655 \pm 0,958$ saat, grup kontrol’de bulunan koyunlarda ise $26,093 \pm 0,892$ saat olarak belirlendi (Şekil 4.3.). Gruplara göre ortalama östrus sürelerinin yüzdesel dağılımı şekil 4.4.’da gösterildi. İz mineral grubunda ortalama östrus süresinin 3,562 saat daha uzun sürdüğü ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p=0,006$).



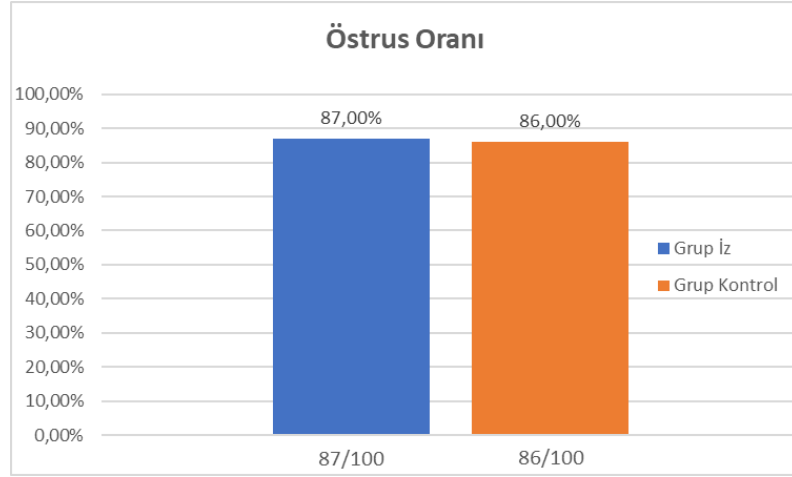
Şekil 4.3. Gruplara göre ortalama östrus süresi grafiği.



Şekil 4.4. Gruplara göre ortalama östrus sürelerinin yüzdesel dağılımı grafiği.

4.4. Östrus Görülme Oranı

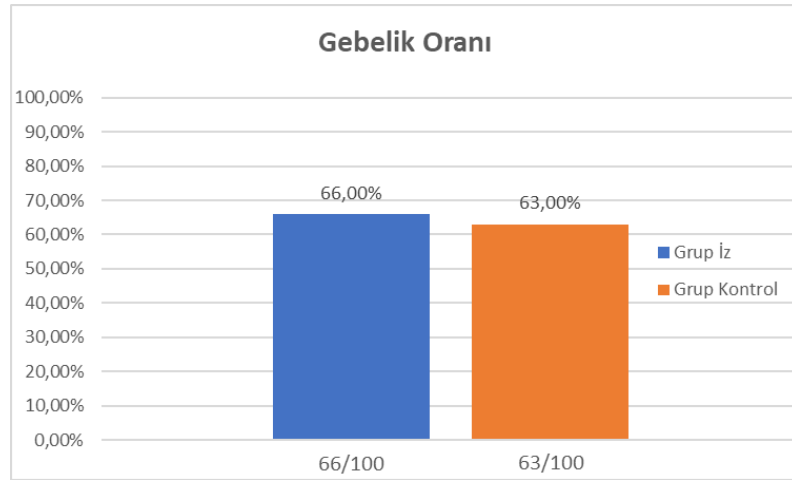
Çalışmada grup iz’de bulunan koyunların %87’sinde (87/100), grup kontrol’de bulunan koyunların ise %86’sında (86/100) östrus gözlemlendiği belirlendi (Şekil 4.5.). Gruplar arasında istatistiksel olarak östrus görülme oranı açısından önemli bir fark saptanmadı ($p=0,836$).



Şekil 4.5. Gruplara göre östrus görülme oranı grafiği.

4.5. Gebelik Oranı

Çalışmada gebelik oranı grup iz’de bulunan koyunlarda %66 (66/100), grup kontrol’de bulunan koyunlarda ise %63 (63/100) olarak belirlendi (Şekil 4.6.). Gruplar arasında istatistiksel olarak gebelik oranı açısından önemli bir fark saptanmadı ($p=0,658$).

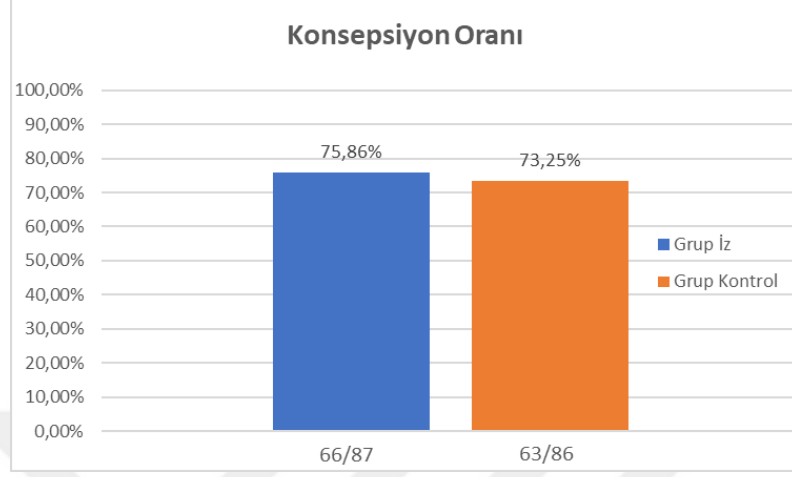


Şekil 4.6. Gruplara göre gebelik oranı grafiği.

4.6. Konsepsiyon Oranı

Çalışmada konsepsiyon oranı grup iz’de bulunan koyunlarda %75,86 (66/87), grup kontrol’de bulunan koyunlarda ise %73,25 (63/86) olarak belirlendi (Şekil 4.7.).

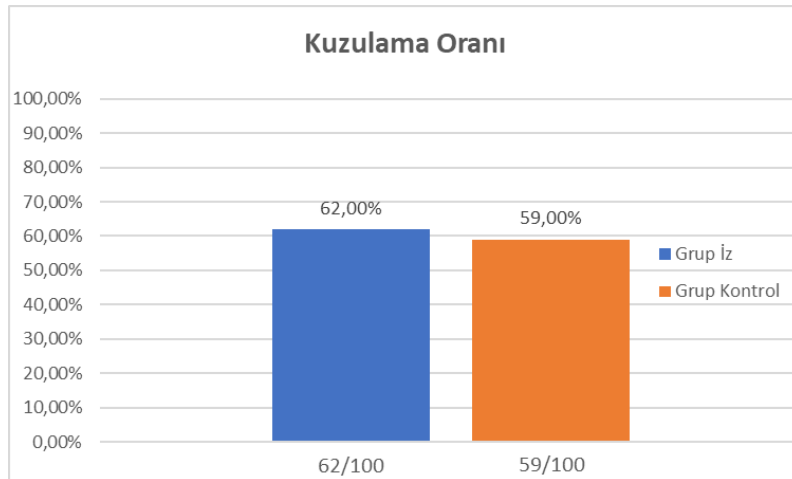
Gruplar arasında istatistiksel olarak konsepsiyon oranı açısından önemli bir fark saptanmadı ($p=0,694$).



Şekil 4.7. Gruplara göre konsepsiyon oranı grafiği.

4.7. Kuzulama Oranı

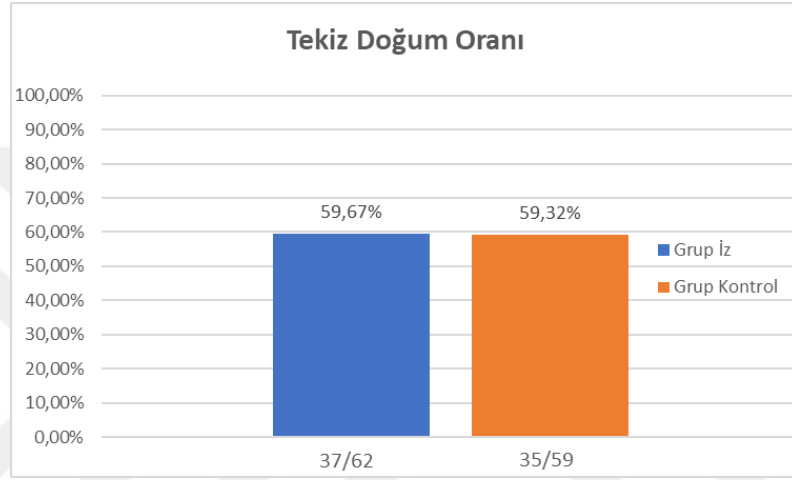
Çalışmada kuzulama oranı grup iz’de bulunan koyunlarda %62 (62/100), grup kontrol’de bulunan koyunlarda ise %59 (59/100) olarak belirlendi (Şekil 4.8.). Gruplar arasında istatistiksel olarak kuzulama oranı açısından önemli bir fark saptanmadı ($p=0,664$).



Şekil 4.8. Gruplara göre kuzulama oranı grafiği.

4.8. Tekiz Doğum Oranı

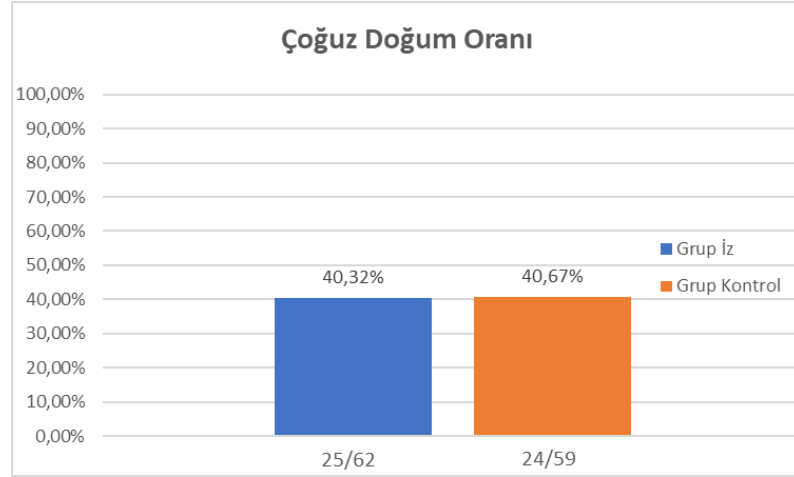
Çalışmada tekiz doğum oranı grup iz’de bulunan koyunlarda %59,67 (37/62), grup kontrol’de bulunan koyunlarda ise %59,32 (35/59) olarak belirlendi (Şekil 4.9.). Grup iz’de 37 koyunun, grup kontrol’de ise 35 koyunun tekiz doğum yaptığı gözlemlendi. Gruplar arasında istatistiksel olarak tekiz doğum oranı açısından önemli bir fark saptanmadı ($p=0,968$).



Şekil 4.9. Gruplara göre tekiz doğum oranı grafiği.

4.9. Çoğuz Doğum Oranı

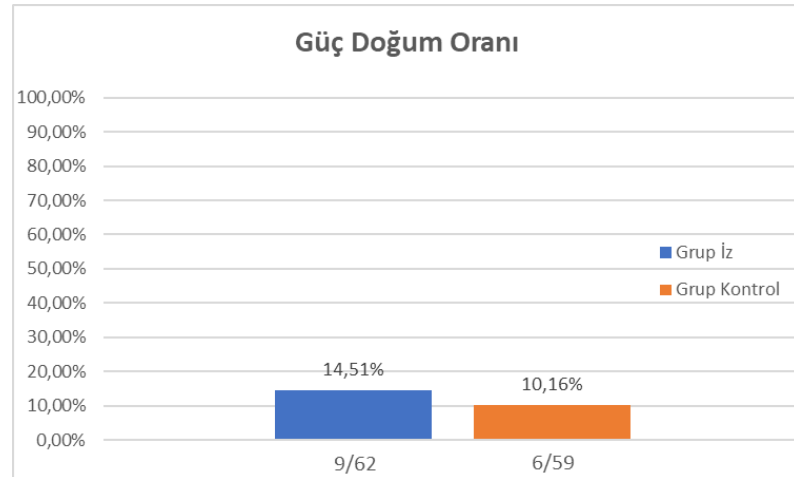
Çalışmada ikiz, üçüz ve çoğuz doğum oranları grup iz ve kontrol’de sırasıyla %35,48 (22/62)-%35,59 (21/59); %4,83 (3/62)-%5,08 (3/59); %40,32 (25/62)-%40,67 (24/59) olarak belirlendi (Şekil 4.10.). İki grupta bulunan koyunlar arasında istatistiksel olarak ikiz, üçüz ve çoğuz doğum oranı açısından önemli bir fark saptanmadı ($p=0,990$; $p=0,950$; $p=0,968$).



Şekil 4.10. Gruplara göre çoğuz doğum oranı grafiği.

4.10. Güç Doğum Oranı

Çalışmada güç doğum oranı grup iz’de bulunan koyunlarda %14,51 (9/62), grup kontrol’de bulunan koyunlarda ise %10,16 (6/59) olarak belirlendi (Şekil 4.11.). Hem iz mineral grubunda (%66,66-6/9) hem de kontrol grubunda (%83,33-5/6) güç doğum olgusunun tekiz doğum yapan koyunlarda daha sık gözlemlendiği belirlendi. Gruplar arasında istatistiksel olarak güç doğum oranı açısından önemli bir fark saptanmadı ($p=0,468$).



Şekil 4.11. Gruplara göre güç doğum oranı grafiği.

Çalışmada iz mineral ve kontrol gruplarına ait elde edilen reproduktif özellikler tablo 4.4.'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. İz mineral ve kontrol gruplarına ait reproduktif özellikler.

Reproduktif Özellik	İz mineral grubu	Kontrol grubu
eCG Tedavisi İle Östrus Başlangıcı Arasındaki Süre	38,069±0,789 saat ^a	36,837±0,743 saat ^a
Ortalama Östrus Süresi	29,655±0,958 saat ^a	26,093±0,892 saat ^b
Östrus Görülme Oranı	%87 ^a (87/100)	%86 ^a (86/100)
Gebelik Oranı	%66 ^a (66/100)	%63 ^a (63/100)
Konsepsiyon Oranı	%75,86 ^a (66/87)	%73,25 ^a (63/86)
Kuzulama Oranı	%62 ^a (62/100)	%59 ^a (59/100)
Tekiz Doğum Oranı	%59,67 ^a (37/62)	%59,32 ^a (35/59)
İkiz Doğum Oranı	%35,48 ^a (22/62)	%35,59 ^a (21/59)
Üçüz Doğum Oranı	%4,83 ^a (3/62)	%5,08 ^a (3/59)
Çoğuz Doğum Oranı	%40,32 ^a (25/62)	%40,67 ^a (24/59)
Toplam Kuzu Sayısı	90	86
Güç Doğum Oranı	%14,51 ^a (9/62)	%10,16 ^a (6/59)

Farklı harf sel üstbilgiler satırlar arası istatistiksel farkın önemli olduğunu ifade etmektedir (p<0,05).

5. TARTIŞMA

Koyun ırklarının birçoğu, üreme sezonu dışında seksüel olarak inaktif olduğu için, östrusları eksojen hormonların kullanımı ile uyarılmaktadır. Bu sayede koyun yetiştiriciliğinde verim ve yetiştiricilerin kazançları artırılmaktadır. Östrus senkronizasyonu amacıyla en yaygın olarak tercih edilen senkronizasyon yöntemi progesteron temelli senkronizasyondur. Anöstrus dönemindeki koyunlara progesteronun eksojen olarak uygulanması, diöstrus dönemindeki CL'ye benzer bir etki gösterir. Bu şekilde dolaşımda bulunan progesteronun kontrolü östrus ve ovulasyonun kontrol edilmesine olanak sağlar (Abecia ve ark., 2012).

Progesteron tedavisine ek olarak folikül gelişimi, ovulasyon oranı ve dolayısıyla yavru sayısını artırmak amacıyla eCG de senkronizasyon programlarına sıklıkla dâhil edilmektedir. Koyunlarda özellikle anöstrus döneminde progesteron hormonu içeren süngerlerin eCG ile birlikte kullanılması, fertilitiyi artırmaktadır (Martinez-Ros ve ark., 2018). Bu çalışmada anöstrus döneminde bulunan İvesi ırkı koyunlarda östrus senkronizasyonu amacıyla 60 mg MAP içeren sünger ve 500 IU eCG kullanılmıştır.

Yapılan literatür taramasında anöstrus döneminde senkronize edilen koyunlarda, iz minerallerin enjektabl olarak uygulanmasının serum iz mineral seviyesi ve reproduktif özelliklere etkisi üzerine bir araştırma bulunamamıştır. Buna bağlı olarak bu çalışmada, progesteron+eCG ile senkronize edilen koyunlarda senkronizasyon öncesinde iz mineral enjeksiyonu yapılmasının serum iz mineral seviyesi ve bazı reproduktif özelliklere etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmadan elde edilen veriler enjektabl iz minerallerin sığırlar üzerindeki etkinliğinin araştırıldığı ve iz mineral içeren bolusların koyunlar üzerindeki etkinliğinin araştırıldığı çalışmalar ile karşılaştırılacaktır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde sığırlar üzerinde yapılan bazı çalışmalarda iz mineral enjeksiyonları için multimin® 90 (Fort Collins, ABD) isimli preparat kullanılmıştır (Daugherty ve ark., 2002; Kirchhoff, 2012; Nennich ve ark., 2010; Stokes ve ark., 2018). Bu preparat her 1 ml'sinde 15 mg bakır glukonat, 5 mg

sodyum selenit, 10 mg manganez glukonat ve 60 mg çinko içermektedir. Prospektus bilgisine göre sığırlarda 50 kg'ye 1 ml; koyun, keçi ve buzağılarda ise 1 ml olarak uygulanmaktadır. Bu preparatın farklı ırk canlılarda serum iz mineral seviyesine etkilerinin araştırıldığı bilimsel çalışmalarda, serum iz mineral seviyeleri tedavi öncesine göre bazı çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde değişmez iken bazılarında ise değişiklik göstermiştir. Yine aynı şekilde reproduktif özelliklere olan etkileri üzerine yapılan araştırmalar arasında da birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir (Daugherty ve ark., 2002; Kirchhoff, 2012; Nennich ve ark., 2010; Stokes ve ark., 2017; Stokes ve ark., 2018; Vedovatto ve ark., 2019).

Daugherty ve arkadaşları doğumdan yaklaşık 30 gün önce multimin® 90 ve E vitamini uygulanan sütçü ineklerde (n=34), doğum anında alınan kan örneklerinde iz mineral ve E vitamini uygulanan grupta serum bakır, çinko ve selenyum seviyesini (µg/L) sırasıyla 740, 990 ve 252,3 olarak belirlemiştir. Kontrol grubundan (n=32) alınan kan örneklerinde ise bu değerler (µg/L) sırasıyla 720, 1000 ve 231,5 olarak belirlenmiş ve iz mineral enjeksiyonlarının bakır ve çinko düzeylerini istatistiksel olarak etkilemediği ancak selenyum seviyesini istatistiksel olarak önemli derecede artırdığı bildirilmiştir (Daugherty ve ark., 2002). Nennich ve arkadaşları, 60 adet 1 günlük buzağıya 1 ml multimin® 90 enjeksiyonu uygulamış ve uygulama öncesi ile 43 gün sonrası bakır, manganez ve çinko seviyesini (µg/L) sırasıyla 450-420, 1-1, 1.990-1020 olarak bildirmişlerdir. Neticede iz mineral enjeksiyonlarının iz mineral seviyelerini istatistiksel olarak önemli derecede etkilemediği belirtilmiştir (Nennich ve ark., 2010). İlgili çalışmaların aksine bazı çalışmaların sonuçlarında farklılık gözlenmiştir (Kirchhoff, 2012; Stokes ve ark., 2018). Kirchhoff, 1 ml/68 kg dozunda multimin® 90 enjeksiyonu yapılan boğalarda (n=26) 8 saat sonra serum bakır, çinko, manganez ve selenyum seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu fakat 24 saat sonra yapılan ölçümde serum iz mineral seviyelerinin tekrar eski haline gerilediğini belirtmiştir (Kirchhoff, 2012). Stokes ve arkadaşları, süten kesim sonrası 221, 319, 401 ve 521. günlerde 1 ml/45 kg dozunda multimin® 90 enjeksiyonu yapılan düvelerde (n=30) 422. gün serum bakır (850 µg/L) ve selenyum (75,1 µg/L) seviyelerinin 221. yani çalışma başlangıcındaki serum bakır (800 µg/L) ve selenyum (60,5 µg/L) seviyelerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artış

gösterdiğini, çinko ve manganez seviyelerinin ise azaldığını ancak bunun istatistiksel olarak önemsiz olduğunu belirtmiştir (Stokes ve ark., 2018).

Koyunlar üzerinde yapılan araştırmalara baktığımızda, Abdollahi ve arkadaşları bir çalışmada, 1. gruptaki koyunlara (n=20) CIDR-G+eCG'ye ek olarak CIDR-G'lerin intravajinal uygulanmasından 4 hafta önce, 0,396 g demir, 0,333 g bakır, 0,036 g çinko, 0,024 g iyot, 0,008 g selenyum, 0,06 g kobalt iz mineralleri ve %0,711 magnezyum, %6,9 kalsiyum, %0,312 sodyum makro minerallerini içeren boluslardan (Ferrobloc®, Laprovit, Fransa) 1 adet, 2. gruptaki koyunlara (n=20) eş zamanlı olarak 2 adet, 3. gruba (n=20) CIDR-G+eCG ve 4. gruba kontrol amacıyla yalnızca CIDR-G uygulamışlardır. Sonuç olarak bolus uygulanan gruplarda serum bakır ve selenyum seviyesinin hem çiftleşme hem de gebeliğin 3. ayında tedavi öncesine ve diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseldiği, ancak çinko ve manganez seviyesinin etkilenmediği belirlenmiştir (Abdollahi ve ark., 2014). Hemingway ve arkadaşları ise koyunları (n=120) 4 eşit gruba ayırarak, üreme sezonunda koç katımından 10 gün önce 1. gruba 4700 mg çinko, 100 mg iyot, 3250 mg manganez, 90 mg kobalt, 50 mg selenyum, 5300 mg bakır iz mineralleri ve 268,000 IU A, 54,000 IU D₃, 800 IU E vitamini içeren 1 adet bolus, 2. gruba 12,5 mg bakır enjeksiyonu, 3. gruba oral olarak 3,4 g bakır uygulamışlar, 4. gruba ise kontrol amacıyla herhangi bir uygulama yapmamışlardır. Çalışmada tedaviden hemen önceki ve gebeliğin 4. ayındaki serum bakır seviyesi karşılaştırılmıştır. Yalnızca bolus içirilen grupta serum bakır seviyesinin gebeliğin 4. ayında (1520 µg/L) tedavi öncesine (1320 µg/L) göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükseldiği bildirilmiştir (Hemingway ve ark., 2001).

Bu çalışmada, 3 grupta da yapılan tüm ölçümlerde serum bakır seviyesinin referans aralığının üzerinde olduğu görüldü. Özellikle çiftleşme ve gebelik döneminde vücutta bulunan iz mineral rezervinin referans aralıktan daha yüksek olmasının yararlı olabileceği bilinmektedir (Stokes ve ark., 2017). Buna karşın iz mineral ve kontrol grubunda serum çinko seviyesi tüm ölçümlerde referans aralığının altındaydı. Hem iz mineral uygulanan grupta hem de kontrol grubunda süngerlerin çıkarıldığı günde dahi serum çinko seviyesi referans aralığa ulaşamadığı görüldü. Bunun sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte, iştahsızlık, kilo kaybı, kaşıntı, kıl dökülmesi gibi

Çinko eksikliğine bağlı semptomlar gözlenmediği için karaciğer dokusunda bulunan çinko rezervinin yetersiz olduğu düşünölmemektedir (Stokes ve ark., 2017). İz mineral eksikliklerinde klinik belirtiler karaciğer doku rezervi azaldığında ortaya çıkmaktadır (Whitelaw ve ark., 1979). Plazma veya serum gibi kan örnekleri iz mineral ölçümü için kullanıldığında, bazen sonuçlar homeostatik mekanizmalardan dolayı karaciğerde bulunan rezervleri tam olarak yansıtamamaktadır. Bu nedenle karaciğer rezervi önemli ölçüde tükenene kadar dolaşımdaki iz mineral değışiklikleri hakkında sınırlı bilgi elde edilmektedir (Stokes ve ark., 2017). Serum manganez seviyesinin ise 3 grupta da tüm ölçümlerde referans aralıkta olduğu göröldü. Bu çalışmada koyunlarda östrus senkronizasyonu amacıyla intravajinal süngerlerin uygulanmasından 14 gün önce iz mineral enjeksiyonu yapılmasının, progesteron içeren süngerlerin uygulandığı ve eCG tedavisinin yapıldığı günlerde serum bakır ($p=0,832$), çinko ($p=0,426$) ve manganez ($p=0,902$) seviyesini istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde değıştirmedeği ortaya konuldu.

Kirchhoff çalışmasında serum iz mineral ölçümünü bu tez çalışması ve diğer benzer çalışmalara göre tedavi sonrası olduğa kısa bir süre sonra (8 saat) yapmıştır. Serum iz mineral seviyelerinde iz mineral enjeksiyonundan 14 ve 26 gün sonra bu nedenle artış gözlenmemiş olabilir (Kirchhoff, 2012). Bir diğer sebep ise Stokes ve arkadaşlarının çalışmasındaki gibi bu çalışmada iz mineral enjeksiyonlarının belirli aralıklarla tekrarlanmamış olması olabilir (Stokes ve ark., 2018).

İlaçların yarılanma ömürleri uygulama yollarına göre farklılık gösterebilmektedir (Hallare ve Gerriets, 2020). Bu çalışmada iz minerallerin koyunlara enjektabl olarak uygulanmış olmasından dolayı, tedavi sonrasında iz mineral seviyeleri Abdollahi ve arkadaşları ile Hemingway ve arkadaşlarının çalışmalarındaki gibi artış göstermemiş olabilir. İz mineral içeren boluslar dolaşıma yaklaşık 6 ay içerisinde yavaş bir şekilde salınarak girerler. Bu nedenle yarılanma ömürleri olduğa uzundur (Abdollahi ve ark., 2014; Hemingway ve ark., 2001).

Bir östrus senkronizasyonunun başarılı olabilmesi için senkronizasyon sonrası elde edilen östrus oranı büyük önem taşımaktadır (Zelege ve ark., 2005). Genel olarak koyun sürülerinde senkronizasyon sonrası östrus başlangıcı, östrus

oranı ve ortalama östrus süresi arasında farklılıklar bulunmaktadır. Bu farklılıklar; ırka, mevsime, koç etkisine, vücut kondisyon skoruna, çiftlikteki sürü yönetimine, koyunların bulunduğu çiftliğin rakımına, progesteronun uygulanma şekli ve tedavinin uzunluğuna bağlı olarak değişebilmektedir (Moeini ve ark., 2007; Santos ve ark., 2011; Timurkan ve Yıldız, 2005; Üstüner ve ark., 2007; Yadi ve ark., 2011). Bu sebeplerden dolayı östrus senkronizasyon programları uygulanan ruminant sürülerinde, östrus takibinin yapılabilmesi bir problem olmayı sürdürmektedir. Tedavi sonrası östrus başlangıcına kadar geçen süre ve ortalama östrus süresinin bilinmesi bu takibin yapılmasını kolaylaştırmaktadır (Romano, 2004).

Foliküler sıvı kanın serum kısmına benzer bir özellik göstermektedir. Bu sıvı, gelişmekte olan oositin besin gereksinimlerini karşılamaya yanı sıra, nihai olgunluğa erişebilmesi için de uygun bir ortam sağlamaktadır. Ayrıca foliküler sıvı iz mineralleri vücutta rezerv hâlde bulundukları oranda içermektedir (Albomohsen ve ark., 2011). Bu metabolik özellikten dolayı, folikül büyüme aşamasındayken, kan-folikül bariyerinin de değişimiyle birlikte folikül içerisindeki iz mineral seviyesinin tıpkı dolaşımdaki gibi artış gösterdiği bilinmektedir (Gérard ve ark., 2002).

Bu çalışmada, koyunlarda eCG tedavisinden östrus başlangıcına kadar geçen süre, ortalama östrus süresi ve östrus oranının belirlenmesi için eCG enjeksiyonu yapıldıktan 12 saat sonra başlamak üzere 5 gün boyunca her 12 saatte bir, koyunlar elde sıfat yöntemi ile fertil koçlarla bir araya getirildi. Bazı koyunların koçlarla ilgili olmamalarına rağmen çiftleşmeyi kabul ettikleri, bazılarının da koçlara ilgi duydukları, koçların skrotumlarını kokladıkları ve koçların önünde durarak kuyruklarını salladıkları görüldü. Genel olarak koçların varlığı olmadan östrus davranışlarının tespitinin zor olacağı kanısına varıldı. Çok az koyunda hafif mukoid vajinal akıntı görüldü. Ayrıca vajinal akıntının östrus takibi amacıyla gözlemlenmesinin, İvesi ırkı koyunların kuyruklarının yağlı ve büyük olmasından dolayı kullanışsız olacağı kanısına varıldı.

Sunulan tez çalışmasında eCG tedavisini takiben östrus başlangıcına kadar geçen süre, grup iz'de $38,069 \pm 0,789$; grup kontrol'de ise $36,837 \pm 0,743$ saat olarak belirlendi. İstatistiki olarak anlamlı bir fark olmasa da grup iz'de östrusların daha geç

başladığı ortaya konuldu ($p=0,181$). Ortalama östrus süresi iz mineral grubunda $29,655\pm0,958$; kontrol grubunda ise $26,093\pm0,892$ saat olarak belirlendi. Ortalama östrus süresinin grup iz'de 3,562 saat daha uzun sürdüğü ve bunun istatistiksel olarak önemli olduğu ortaya konuldu ($p=0,006$). Östrus oranı grup iz'de %87, grup kontrol'de ise %86 olarak belirlendi. İz mineral grubunda kontrol grubuna göre östrus gözlenen koyun yüzdesinin daha yüksek olduğu, fakat istatistiksel olarak bunun önemsiz olduğu görüldü ($p=0,836$).

İz minerallerin enjektabl olarak uygulanması ile östrus gözlenen koyun sayısında artış olabileceğini, koyunlarda foliküler gelişimin hızlanabileceğini ve bu nedenle östrusların daha kısa bir sürede başlayabileceğini öngörmüştük. Ancak öyle görünüyor ki eCG tedavisinden 26 gün önce uygulanan iz mineral enjeksiyonu, eCG tedavisi ile östrus başlangıcı arasında geçen süreyi kısaltamamakta ve östrus görülme oranını artırsa bile bu durum istatistiksel olarak anlamlı olmamaktadır.

Östrus senkronizasyonu yapılan koyun sürülerinde konsepsiyon ve gebelik oranları, önemli reproduktif parametrelerdir. Çünkü senkronizasyon sonrası östrus oranı ne kadar yüksek olursa olsun, konsepsiyon ve gebelik oranı düşük olduğunda senkronizasyonun başarısı da buna bağlı olarak düşmektedir (Harl, 2014). Fertil bir koç ile çiftleşen koyunlarda oositlerin yaklaşık %90-95'i fertilize olabilmektedir. Ancak gebeliğin ilk 30 gününde gebeliğin herhangi bir şekilde sonlanması ile embriyoların yaklaşık %30'u rezorbe olmaktadır. Embriyonik kayıp yaşanan birçok koyunda bu kaybın, gebeliğin anne tarafından tanındığı zaman dilimi olan 10-21. günlerde CL'nin lize olmasına bağlı olarak gerçekleştiği bilinmektedir (Hostetler ve ark., 2003). Bu aşamada serbest radikallerin seviyesinin artması LH pulzasyonunu baskılamakta ve bu nedenle luteal hücrelerin ölümüne yol açabilmektedir. Oksijen ve hidrojen peroksit gibi serbest radikallerin hücrelerin protein, lipid ve nükleik asit mekanizmalarını bozarak apoptozise yol açtığı bilinmektedir (Al-Gubory ve ark., 2004). İz mineraller oosit, embriyo ve CL'yi serbest radikallerden koruyarak konsepsiyon ve gebelik oranlarını artırmaktadır (Al-Gubory ve ark., 2004; Oral ve ark., 2015). Enjektabl olarak uygulanan iz minerallerin ruminantlarda antioksidanların seviyesini artırdığı bilinmektedir (Machado ve ark., 2014). Yapılan bir çalışmada sağlıklı bir gebelik geçiren koyunlarda bakır, çinko ve manganeye

bağlı olan süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon s-transferaz seviyesinin gebeliğin 15-40. günlerinde giderek yükseldiği görülmüştür. Antioksidan özelliğindeki enzimler; serbest radikallerin toksik etkilerini, dismutasyon reaksiyonu ile ortadan kaldırmaktadır (Kavas, 1994). Fertilizasyon ile fötüsün doku ve organlarının normal bir şekilde gelişimini sürdürebilmesi annenin iz mineral ve diğer besinsel öğelerine doğrudan bağlıdır (Hostetler ve ark., 2003). Bununla birlikte östrus senkronizasyonu için kullanılan intravajinal progesteron içeren sünger ve aparatların da oksidatif stres parametrelerinde artışa neden olduğu bilinmektedir (Oral ve ark., 2015).

Öte yandan iz mineraller, immünomodülatör etkilerinden dolayı fertilizasyon şekillendikten sonra embriyonun, maternal immun sistem tarafından korunmasına destek olmaktadır. Koyunlarda gebeliğin erken döneminde makrofajlar, doğal öldürücü hücreler ve T lenfositler uterusu gelerek salgıladıkları sitokinler ile fotal-plasental yapının büyümesini uyarmaktadır (Lee ve ark., 1988; Starkey ve ark., 1988). Ayrıca organogenezis aşamasında fötüs interferon salınımını uyarır. İnterferonlar immun sistemi ve hücrel büyüme kontrol eden mekanizmada rol oynamaktadır (Cross ve Roberts, 1989).

Kirchhoff progesteron temelli senkronize edilen ineklere suni tohumlamadan 4 hafta önce 1 ml/68 kg dozunda multimin[®] 90 enjeksiyonu yapılan grupta (n=39) gebelik oranını %51,28; kontrol grubunda (n=43) ise %25,58 olarak belirtmiştir (Kirchhoff, 2012). Sales ve arkadaşları ise progesteron temelli senkronize edilen ve embriyo transferinden 25 gün önce 1 ml/50kg dozunda multimin[®] 90 enjeksiyonu yapılan düvelerde (n=375) gebelik oranını %43, kontrol grubunda (n=451) ise %30 olarak belirlemiştir (Sales ve ark., 2011).

Bu çalışmada grup iz ve kontrolde sırasıyla gebelik oranı %66; %63; konsepsiyon oranı %75,86; %73,25; kuzulama oranı %62; %59 olarak belirlendi. İz mineral grubunda konsepsiyon, gebelik ve kuzulama oranının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu fakat bunun istatistiksel olarak önemsiz olduğu ortaya konuldu (p=0,694; p=0,658; p=0,664).

Bu çalışmada istatistiksel olarak önemli bir sonuç çıkmamasına rağmen inekler üzerinde yapılan çalışmalar gibi iz mineral enjeksiyonu yapılan koyunlarda gebelik oranının sayısal olarak arttığı belirlendi. İz mineral grubunda konsepsiyon, gebelik ve kuzulama oranının daha yüksek olması iz minerallerin immünomodülatör etkisinden ve antioksidan seviyesinin yükselmesine bağlı olarak gerçekleşmiş olabilir. Ancak bu çalışmada antioksidanların seviyesi ölçülmediği ve immünolojik fonksiyon testleri yapılmadığı için bu konuda bir bilgi elde edilememiştir.

Koyun yetiştiriciliğinin avantajlarından bir tanesi de, çoğu koyun ırkının bir seferde birden fazla yavru doğurabilmesidir (Wildeus, 2000). Koyunlarda beslenme durumu ve dolayısıyla metabolizmada bulunan besinsel öğelerin seviyesi ovulasyon oranı ve yavru sayısı ile doğrudan ilişkilidir (Petrovic ve ark., 2012). Vitamin ve mineral seviyesi daha iyi durumda olan koyunlarda, foliküler dalga başlangıcında FSH'ya duyarlı folikül sayısının arttığı ve böylece daha fazla sayıda antral folikülün seçilerek ovulatör boyuta ulaşabildiği bilinmektedir (Muñoz-Gutiérrez ve ark., 2002).

Abdollahi ve arkadaşları 2 adet mineral bolus uygulanan grupta çoğuz doğum oranının %80 (16/20) olmak üzere istatistiksel olarak 1 adet bolus uygulanan %30 (6/20), yalnızca CIDR-G+eCG uygulanan %33,33 (6/18) ve kontrol amacıyla yalnızca CIDR-G uygulanan gruba %25 (4/16) göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (Abdollahi ve ark., 2014). Hemingway ve arkadaşları ise üreme sezonunda koç katımı öncesinde vitamin mineral içeren bolusların uygulandığı koyunlarda ikiz doğum oranının %65,51 (19/29), bakır enjeksiyonu yapılan %44,82 (13/29), oral olarak bakır verilen %39,28 (11/28) ve herhangi bir bakır uygulaması yapılmayan kontrol grubundaki koyunlara %17,85 (5/28) göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (Hemingway ve ark., 2001).

Bu çalışmada tekiz doğum oranı grup iz'de %59,67; grup kontrol'de %59,32; çoğuz doğum oranı ise grup iz'de %40,32; grup kontrol'de %40,67 olarak belirlendi. Öyle görünüyor ki, üreme sezonu dışında senkronizasyon öncesi uygulanan iz mineral enjeksiyonları koyunlarda çoğuz doğum oranını artırmamaktadır.

İz mineraller makro minerallere göre üreme sistemini daha fazla etkiliyor olsa da, makro minerallerden özellikle kalsiyum ve fosforun foliküler gelişim ve dolayısıyla fertilitiyi etkilediği bilinmektedir (Talukdar ve ark., 2016). Bu nedenle Abdollahi'nin çalışmasında iz ve makro mineral içeren bolus uygulanan koyunlarda çoğuz doğum oranı artmış olabilir. Hemingway'in çalışmasında ise iz minerallere ek olarak bolusun içerisinde vitamin A, D₃ ve E'nin olduğu belirtilmiştir. Vitamin A'nın embriyo gelişimini etkilediği, vitamin D₃'ün fertilitite oranını artırdığı ve Vitamin E'nin de embriyo üzerinde antioksidan özellik gösterdiği bilinmektedir (Kalampokas ve ark., 2014; Mutalip ve ark., 2018; Pilz ve ark., 2018). Bu durumların hepsi potansiyel olarak çoğuz doğum oranını etkileyebilir. Bu nedenle Hemingway'in çalışmasında iz mineral ve vitamin A, D₃ ve E içeren boluslar çoğuz doğum oranlarını artırmış olabilir.

Genel olarak yardım gerektiren doğumlara güç doğum denilmektedir (Zaborski ve ark., 2009). Koyunlarda prenatal dönemde kuzu kayıplarının en önemli nedenlerinden birisi güç doğumlardır. Tek yavru doğuran koyunlarda yavrunun normale göre daha iri olabildiği ve bunun da güç doğuma sebebiyet verebildiği bilinmektedir (Jacobson ve ark., 2020). Yapılan bir araştırmada güç doğum oranının tekiz doğum yapan koyunlarda (%19) çoğuz doğum yapanlara (%7,8) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Scales ve ark., 1986). Bu çalışmada güç doğum oranı grup iz'de %14,51; grup kontrol'de ise %10,16 olarak belirlendi. Güç doğum oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen, grup iz'de güç doğum oranı daha yüksek bulunmuştur. Bu durum iz mineral grubunda tekiz doğum sayısının daha yüksek olmasıyla ilgili olabilir. Scales ve ark.'ın çalışmasının sonuçları bu çalışma ile benzerlik göstermektedir. Sonuç olarak bu çalışma ile östrus senkronizasyonu öncesinde uygulanan iz mineral enjeksiyonlarının güç doğum oranlarını azaltmadığı ortaya konulmuştur.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan bu çalışma ile anöstrus döneminde İvesi ırkı koyunlara progesteron+eCG temelli östrus senkronizasyonundan 14 gün önce iz minerallerin enjektabl olarak uygulanmasının;

1. Süngerlerin vajinaya uygulandığı ve çıkarıldığı günlerde serum bakır, manganez ve çinko seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı ($p>0,05$);
2. Ortalama östrus süresinin kontrol grubuna göre 3,562 saat daha uzun sürmesine neden olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0,05$);
3. eCG tedavisi ile östrus başlangıcı arasındaki süre, östrus, konsepsiyon, gebelik, kuzulama, tekiz doğum, güç doğum oranı ve elde edilen kuzu sayısının kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına neden olduğu ancak bunun istatistiksel olarak önemsiz olduğu ($p>0,05$);
4. İkiz ve üçüz doğum oranının kontrol grubuna göre daha düşük olmasına neden olduğu ancak bunun istatistiksel olarak önemsiz olduğu kanısına varıldı ($p>0,05$).

Bu bilgiler ışığında koyunlarda östrus senkronizasyonu öncesinde enjektabl olarak uygulanan iz minerallerin;

- Özellikle östrus senkronizasyonu ve çiftleşme döneminde vücut iz mineral seviyesine etkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için karaciğer üzerinden alınacak doku örnekleri ile iz mineral ölçümü yapılmasının faydalı olacağı,
- Vitamin ve mineral bakımından dengeli bir rasyon ile beslenen İvesi ırkı koyunlarda, reproduktif özellikleri istatistiksel olarak önemli ölçüde etkileyemediği, bu nedenle çiftleşme döneminde tekrarlanmasının faydalı olabileceği kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

- Abdollahi E, Kohram H, Shahir MH, Nemati MH (2014).** The influence of a slow-release multi-trace element ruminal bolus on trace element status, number of ovarian follicles and pregnancy outcomes in synchronized Afshari ewes. *Iran. J. Vet. Res.*, **16**(1), 63-8.
- Abecia JA, Forcada F, González-Bulnes A (2012).** Hormonal control of reproduction in small ruminants. *Anim. Reprod. Sci.*, **130**, 173–179.
- Abecia JA, Palacín I, Forcada F, Valares JA (2006).** The effect of melatonin treatment on the ovarian response of ewes to the ram effect. *Domest. Anim. Endocrinol.*, **31**, 52–62.
- Abuelsoud W, Cortleven A, Schmülling T (2020).** Photoperiod stress induces an oxidative burst-like response and is associated with increased apoplastic peroxidase and decreased catalase activities. *J. Plant Physiol.*, **253**, 1-13.
- Aghdam H, Birler S, Alkan S, Pabucçuoğlu S (2002).** Kıvırcık ırkı koyunlarda mevsim içi ve dışı östrus senkronizasyonu ve embriyo transfer çalışmaları. *İstanbul Üniversitesi Vet. Fakültesi Derg.*, **28**, 475-487.
- Akar, E., Özsoy B (2016).** Gaziantep ilinde yetiştirilen ivesi ırkı toklularda serum bakır, çinko ve magnezyum düzeylerinin araştırılması. *Yem Mag.*, **2**, 41-48.
- Akçapınar (1994).** *Koyun Yetiştiriciliği*, 1. Baskı, Ankara: Medisan Yayınevi, s: 75-89.
- Al-Bassam MA, Thomson RG, O'Donnell L (1981).** Normal postpartum involution of the uterus in the dog. *Can. J. Comp. Med.*, **45**, 217–232.
- Al-Gubory KH, Bolifraud P, Germain G, Nicole A, Ceballos-Bicot I (2004).** Antioxidant enzymatic defence systems in sheep corpus luteum throughout pregnancy. *Reproduction.*, **128**, 767–774.
- Alaçam E (1993).** Koyunlarda siklik düzen ve üremenin denetlenmesi. *Hayvancılık Araş Derg.*, **3**, 65-69.
- Albez A (2018).** Erzurum ölçeğinde kırmızı et sektörü Karlılık ve Maliyet Analizi. *Atatürk Üniversitesi Sos. Bilim. Enstitüsü Derg.*, **22**, 2969-2986.
- Albomohsen H, Mamouei M, Tabatabaei S, Fayazi J (2011).** Metabolite composition variations of follicular fluid and blood serum in Iranian dromedary camels during the peak breeding season. *J. Anim. Vet. Adv.*, **10**, 327–331.
- Alçıçek A, Yurtman Y (2009).** Entansif koyunculukta besleme. *Bursa Uludag Üniv. Ziraat Fak. Derg.*, **23**, 1–13.
- Alcorn DG, Adamson TM, Maloney JE, Robinson PM (1981).** A morphologic

and morphometric analysis of fetal lung development in the sheep. *Anat. Rec.*, **201**, 655–667.

Alves CX, Vale SHL, Dantas MMG, Maia AA, Franca MC, Marchini JS, Leite LD, Brandao-Neto J (2012). Positive effects of zinc supplementation on growth, GH, IGF1, and IGFBP3 in eutrophic children. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, **25**, 881–887.

Anel L, Kaabi M, Abroug B, Alvarez M, Anel E, Boixo JC, De La Fuente LF, De Paz P (2005). Factors influencing the success of vaginal and laparoscopic artificial insemination in churra ewes: A field assay. *Theriogenology.*, **63**, 1235–1247.

Anke A, Hennig A, Groppel B, Dittrich G, Grün M, Schellner G (1973). Manganese deficiency in ruminants. 4. Effect of manganese deficiency on the concentration of fat, protein manganese, ash, calcium, phosphorous, zinc and copper in newborn lambs. *Arch. Tierernahr.*, **23**, 213–233.

Apgar J (1992). Zinc and reproduction: an update. *J. Nutr. Biochem.*, **3**, 266–278.

Apgar J, Everett GA, Fitzgerald JA (1993). Dietary zinc deprivation affects parturition and outcome of pregnancy in the ewe. *Nutr. Res.*, **13**, 319–330.

Armstrong JD, O’Gorman J, Roche JF (1989). Effects of prostaglandin on the reproductive performance of dairy cows. *Vet. Rec.*, **125**, 597–600.

Arthington JD, Swensont CK (2004). Effects of trace mineral source and feeding method on the productivity of grazing braford cows. *Prof. Anim. Sci.*, **20**, 155–161.

Aschner JL, Aschner M (2005). Nutritional aspects of manganese homeostasis. *Mol. Asp. Med.*, **26**, 353–362.

Ashworth C (2001). Micronutrient programming of development throughout gestation. *Reproduction.*, **122**, 527–535.

Baird DT, Scaramuzzi RJ (1975). Prostaglandin f2 α and luteal regression in the ewe : comparison with 16 aryloxyprostaglandin. *Ann. Biol. Anim.*, **15**, 161-174.

Baker RL, Steine TA, Våben AW, Bekken A, Gjedrem T (1978). Effect of mating ewe lambs on lifetime productive performance. *Acta Agric. Scand.*, **28**, 203–217.

Barros VRP, Monte APO, Santos JMS, Lins TLBG, Cavalcante AYP, Gouveia BB, Müller MC, Oliveira JL, Donfack NJ, Araújo VR, Matos MHT (2020). Melatonin improves development, mitochondrial function and promotes the meiotic resumption of sheep oocytes from in vitro grown secondary follicles. *Theriogenology.*, **144**, 67–73.

Bartlewski P, Baby T, Giffin J (2011). Reproductive cycles in sheep. *Anim. Reprod. Sci.*, **124**, 259–268.

Bartlewski P, Beard A, Cook S, Chandolia R, Honaramooz A, Rawlings N

(1999). Ovarian antral follicular dynamics and their relationships with endocrine variables throughout the oestrous cycle in breeds of sheep differing in prolificacy. *J. Reprod. Fertil.*, **115**, 111–124.

Bazer FW, Johnson GA, Spencer TE (2005). *Growth and development: pre-implantation embryo*. In: Pond WG, Bell AW (Eds), New York, NY: Marcel Dekker, p: 1-3.

Bazer FW (1989). Establishment of pregnancy in sheep and pigs. *Reprod. Fertil. Dev.*, **1**, 237–242.

Bednarek D, Bik D (1994). Influence of selenium on animals' health. Part II. Result of deficiency. *Życie Wet.*, **7**, 269-272.

Bedwal RS, Bahuguna A (1994). Zinc, copper and selenium in reproduction. *Experientia.*, **50**, 626–640.

Bentley OG, Phillips PH (1951). The Effect of Low Manganese Rations upon Dairy Cattle. *J. Dairy Sci.*, **34**, 396–403.

Berrett CJ (2013). *Influence of trace mineral concentration and source on yearling feedlot steer performance, carcass characteristics, and trace mineral status*. Thesis of Master Degree, Colorado State University, Colorado, USA.

Bertrand G, Bhattacharjee RC (1934). L'action combinee du zinc et des vitamines dans l'alimentation des animaux. *Rend. Acad. Sci.*, **198**, 1823, 1934.

Bhalakiya N, Haque N, Patel P, Joshi P (2019). Role of Trace Minerals in Animal Production and Reproduction. *Int. J. Livest. Res.*, **9(9)**, 1–12.

Black JR, Ammerman CB, Henry PR (1985). Effects of high dietary manganese as manganese oxide or manganese carbonate in sheep. *J. Anim. Sci.*, **60(3)**, 861-866.

Boscós CM, Samartzi FC, Dellis S, Rogge A, Stefanakis A, Krambovitis E (2002). Use of progestagen-gonadotrophin treatments in estrus synchronization of sheep. *Theriogenology.*, **58**, 1261–1272.

Bowen JM, Dahl GE, Evans NP, Thrun LA, Wang Y, Brown MB, Karsch FJ (1998). Importance of the gonadotropin-releasing hormone (GnRH) surge for induction of the preovulatory luteinizing hormone surge of the ewe: Dose- response relationship and excess of GnRH. *Endocrinology.*, **139**, 588–595.

Bragança JFM, Oliveira Drissen R, Abreu Machado S, Bennemann PE, da Rocha RX (2019). Efficacy of the re-utilization of an ear implant impregnated with progestogen in estrus synchronization response and pregnancy in sheep. *Trop. Anim. Health Prod.*, **51**, 1763–1765.

Branca A, Molle G, Sitzia M, Decandia M, Landau S (2000). Short-term dietary effects on reproductive wastage after induced ovulation and artificial insemination in primiparous lactating Sarda ewes. *Anim. Reprod. Sci.*, **58**, 59–71.

Brasche C (2015). *Effect of a trace mineral injection on beef cattle performance.* Thesis of Master Degree, University of Nebraska, Lincoln, USA.

Braun BC, Zschockelt L, Dehnhard M, Jewgenow K (2012). Progesterone and estradiol in cat placenta - Biosynthesis and tissue concentration. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **132**, 295–302.

Bro S, Berendtsen H, Nørgaard J, Høst A, Jørgensen PJ (1988). Serum zinc and copper concentrations in maternal and umbilical cord blood. Relation to course and outcome of pregnancy. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **48**, 805–811.

Campbell BK, Kendall NR, Baird DT (2007). The effect of the presence and pattern of luteinizing hormone stimulation on ovulatory follicle development in sheep. *Biol. Reprod.*, **76**, 719–727.

Campbell BK, Scaramuzzi RJ, Webb R (1995). Control of antral follicle development and selection in sheep and cattle. *J. Reprod. Fertil. Suppl.*, **49**, 335–350.

Canoglu E, Sarıbay K (2012). *Üreme kanalının morfolojisi ve üreme fizyolojisi.* In: Semacan A, Kaymaz M, Fındık M, Rışvanlı A, Köker A. (Eds), K. A. Semacan A, Kaymaz M, Fındık M, Rışvanlı A (Ed.), *Çiftlik Hayvanlarında Doğum ve Jinekoloji*, Ankara, Medipres Yayınevi, s: 521-548.

Chemineau P, Malpoux B, Delgadillo JA, Guérin Y, Ravault JP, Thimonier J, Pelletier J (1992). Control of sheep and goat reproduction: Use of light and melatonin. *Anim. Reprod. Sci.*, **30**, 157–184.

Chemineau P, Martin GB, Saumande J, Normant E (1988). Seasonal and hormonal control of pulsatile LH secretion in the dairy goat (*Capra hircus*). *J. Reprod. Fertil.*, **83**, 91–98.

Chen J, Rao D, Dong H, Sun B, Shao B, Cao G, Guan X (2019). The Role of Active Manganese Species and Free Radicals in Permanganate/Bisulfite Process. *J. Haz. Mat.*, **12**, 17-35.

Coffman EA, Pinto CR (2016). A review on the use of prostaglandin F2 α for controlling the estrous cycle in mares. *J. Equine Vet. Sci.*, **40**, 34–40.

Combarnous Y, Mariot J, Relav L, Nguyen TMD, Klett D (2019). Choice of protocol for the in vivo bioassay of equine Chorionic Gonadotropin (eCG / PMSG) in immature female rats. *Theriogenology.*, **130**, 99–102.

Council NR (2000). Nutrient requirements of beef cattle, 7th Edition, National Academies Press, p: 150-168.

Cross JC, Roberts M (1989). Porcine conceptuses secrete an interferon during the preattachment period of early pregnancy. *Biol. Reprod.*, **40**, 1109–1118.

Crowe MA (2011) *Reproduction, events and management. Estrous cycle:*

characteristics. Encyclopedia of dairy sciences. 2nd Edition, San Diego, Academic Press, p: 428-433.

Cuetvo-Arango J, Martínez-Boví R (2016). The role of PGE2 and PGF2 α in follicle wall rupture and their implications in the development and treatment of luteinized unruptured follicles. *Pferdeheilkunde.*, **32**, 54–56.

Daniel JA, Sterle SW, McFadin-Buff EL, Keisler DH (2001). Breeding ewes out-of-season using melengestrol acetate, one injection of progesterone, or a controlled internal drug releasing device. *Theriogenology.*, **56**, 105–110.

Daugherty SR, Carstens GE, Herd DB, Barling KS, Randel RD (2002). Effects of prenatal and prebreeding trace mineral/vitamin E injections on calf health and reproductive performance of beef cows. *Beef Cattle Res. Texas.*, **3**, 39–43.

David AL, Abi-Nader KN, Weisz B, Shaw SWS, Themis M, Cook T, Coutelle C, Rodeck CH, Peebles DM (2010). Ultrasonographic development of the fetal sheep stomach and evaluation of early gestation ultrasound-guided In utero intragastric injection. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.*, **49**, 23–29.

Das JK, Kumar R, Salam R, Bhutta Z (2013). Systematic Review of Zinc Fortification Trials. *Ann. Nutr. Metab.*, **62(1)**, 44-56.

De Rensis F, Saleri R, Tummaruk P, Techakumphu M, Kirkwood RN (2012). Prostaglandin F2 α and control of reproduction in female swine: A review. *Theriogenology.*, **77**, 1–11.

Demiral K, İşcan KM (2012). Akkaraman ırkı koyunlarda flushing uygulamasının dölverimi özelliklerine etkisi. *Erciyes. Üniv. Vet. Fak. Derg.*, 2012; **9(1)**, 23-28.

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

Dobson H, Fergani C, Routly JE, Smith RF (2012). Effects of stress on reproduction in ewes. *Anim. Reprod. Sci.*, **130**, 135–140.

Doğan I, Nur Z, Gunay U, Soylu MK, Sonmez C (2004). Comparison of fluorgestone and medroxyprogesterone intravaginal sponges for oestrus synchronization in Saanen does during the transition period. *South African J. Anim. Sci.*, **34**, 18–22.

Doğruer G, Ergün Y, Karaca F, Sarıbay MK, Ateş CT, Aköz M, Aydın İ (2015). The effect of applications of eCG and PGF2 α at different times with FGA containing vaginal sponges on reproductive parameters in ewes at anestrous season. *Eurasian J Vet Sci.*, **31**, 158–162.

Domingues F, Dez-Tejerina J, Miro-Roig J, Carbajo R (1991). Induction and synchronization of oestrus during seasonal anoestrus in improves Ripollesa ewes by means of FGA-impregnated vaginal sponges and PMSG injections. *Anim Breed.*, **59**,

1797.

Domosławska A, Jurczak A, Janowski T (2014). Progesterone level does not distinguish the different course of canine ovulation determined by ultrasonography. *Pol. J. Vet. Sci.*, **17**, 293–297.

Du K, Chen J (2001). Effect of zinc on adrenocorticotrophic hormone secretion in the pituitary cell line AtT-20. *Wei. Sheng. Yan. Jiu.*, **30(2)**, 88–89.

Du Plessis SS, Van Niekerk FE, Coetzer WA (1999). The effect of dietary molybdenum and sulphate on sexual activity and plasma progesterone concentrations of ewes. *Small Rumin. Res.*, **33**, 71–76.

Dutt RH, Casida LE (1948). Alteration of the estrual cycle in sheep by use of progesterone and its effect upon subsequent ovulation and fertility. *Endocrinology.*, **43**, 208–217.

Dýrmundsson ÓR (1973). Puberty and early reproductive performance in sheep. I. Ewe lambs. *Anim. Breed. Abstr.*, **41**, 273–289.

Edmondson MA, Roberts JF, Baird AN, Bychawski S, and Pugh DG (2012). Theriogenology of Sheep and Goats. In: Pugh D.G., Baird A.N., (Eds). *Sheep and Goat Medicine*, 2nd Edition. Maryland Heights, MO: Elsevier-Saunders, 150–231.

Egan A (1975). *The diagnosis of trace element deficiencies in the grazing ruminant.* In: Nicholas EA (Eds), *Trace Elements in Soil-Plant-Animal Systems*. New York, Academic Press, p: 371–384.

Erdoğan S, Karadaş F, Yilmaz A, Karaca S (2017). The effect of organic selenium in feeding of ewes in late pregnancy on selenium transfer to progeny. *Rev. Bras. Zootec.*, **46**, 147–155.

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

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

Farmer SW, Papkoff H (1979). Immunochemical studies with pregnant mare serum gonadotropin. *Biol. Reprod.*, **21**, 425–431.

Favier AE (1992). The role of zinc in reproduction - Hormonal mechanisms. *Biol. Trace Elem. Res.*, **32**, 363–382.

Fevold HL, Hisaw FL, Greep R (1936). Augmentation of the gonad stimulating action of pituitary extracts by inorganic substances, particularly copper salts. *Am. J. Physiol. Content.*, **117**, 68–74.

Filicori M, Fazleabas AT, Huhtaniemi I, Licht P, Rao CV., Tesarik J, Zygmunt M (2005). Novel concepts of human chorionic gonadotropin: Reproductive system

interactions and potential in the management of infertility. *Fertil. Steril.*, **84**, 275–284.

Fitzgerald JA, Everett GA, Apgar J (1986). Effect of low zinc intake during pregnancy on plasma prolactin, progesterone, prostaglandin, cortisol and protein concentrations of ewes during the periparturient period. *Can. J. Anim. Sci.*, **66**, 643–651.

Fogarty NM, Gilmour AR (1998). *Effect of season on lambing performance of selection and control flock ewes tested in an 8-monthly lambing system.* Proceedings of the 6th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production, Orange/Australia, p:55–58.

Forrest PA, Bichard M (1974). Analysis of production records from a lowland sheep flock 2. Flock statistics and reproductive performance. *Anim. Prod.*, **19**, 25–32.

Foster DL, Yellon SM, Olster DH (1985). Internal and external determinants of the timing of puberty in the female. *J. Reprod. Fertil.*, **75**, 327–344.

Gabryszuk M, Klewicz J (2002). Effect of injecting 2- and 3-year-old ewes with selenium and selenium-vitamin E on reproduction and rearing of lambs. *Small Rumin. Res.*, **43**, 127–132.

Gao L, Doan H, Nidumolu B, Kumar A, Gonzago D (2017). Effects of copper on the survival, hatching, and reproduction of a pulmonate snail (*Physa acuta*). *Chemosphere.*, **185**, 1208–1216.

Gaskins CT, Snowden GD, Westman MK, Evans M (2005). Influence of body weight, age, and weight gain on fertility and prolificacy in four breeds of ewe lambs. *J. Anim. Sci.*, **83**, 1680–1689.

Gérard N, Loiseau S, Duchamp G, Seguin F (2002). Analysis of the variations of follicular fluid composition during follicular growth and maturation in the mare using proton nuclear magnetic resonance (¹H NMR). *Reproduction.*, **124**, 241–248.

Ginther OJ, First NL (1971). Maintenance of the corpus luteum in hysterectomized mares. *Am J Vet Res.*, **32**, 1687–1691.

Goel A, Kharche S (2012). Ovulatory pattern and serum progesterone levels during oestrous cycle in Jamunapari goats. *J. Ani . Sci.*, **82**, 468–471.

Gökkuş A (2018). Meralarımız ile ilgili bir değerlendirme. *Türktob derg.*, **25**, 6-8.

Gonzalez-Bulnes A, Veiga-Lopez A, Garcia P, Garcia-Garcia RM, Ariznavarreta C, Sanchez MA, Tresguerres JAF, Cocero MJ, Flores JM (2005). Effects of progestagens and prostaglandin analogues on ovarian function and embryo viability in sheep. *Theriogenology.*, **63**, 2523–2534.

Gootwine E (2004). Placental hormones and fetal-placental development. *Anim. Reprod. Sci.*, **82**, 551–566.

Gootwine E (2011). *Sheep: Reproductive Management*. In: Furquay JW, Fox PF, McSweeney PLH (Eds), *Encyclopedia of Dairy Sciences*. Amsterdam, Elsevier, p: 887–892.

Gordon I (1997). *Controlled reproduction in sheep and goats*. CAB International, Cambridge, University Press, p: 273-285.

Goulet F, Castonguay FW, Castonguay FW 2002, Et Castonguay FW 2002 (2001). Influence of lambing-to-rebreeding interval on ewe reproductive performance in the anestrous season. *Can. J. Anim. Sci.*, **155**, 453-456.

Govaere J, Hoogewijs M, De Schauwer C, Roels K, Vanhaesebrouck E, De Lange V, Ververs C, Piepers S (2014). Placenta evaluation in Warmblood horses. *J. Equine Vet. Sci.*, **34**, 237.

Grace N, Clark R (1991). Trace Element Requirements, Diagnosis and Prevention of Deficiencies in Sheep and Cattle. *Proceedings of the Seventh International Symposium on Ruminant Physiology*, Elsevier, p: 321–346.

Grace N, Knowles S (2012). Trace element supplementation of livestock in New Zealand: Meeting the challenges of free-range grazing systems. *Vet. Med. Int.*, **2012**, 1-8.

Grüngreiff K, Reinhold D, Wedemeyer H (2016). The role of zinc in liver cirrhosis. *Ann. Hepatol.*, **15(1)**, 7-16.

Guillomot M (1995). Cellular interactions during implantation in domestic ruminants. *J. Reprod. Fertil. Suppl.*, **49**, 39–51.

Gül S, Örnek H (2018). Gaziantep İlinde Küçükbaş Hayvan Yetiştiriciliğinin Yapısal Özellikleri I. Koyun Yetiştiriciliği. *MKÜ Ziraat Fakültesi Derg.*, **23**, 306-314.

Gunn RG, Doney JM (1975). The interaction of nutrition and body condition at mating on ovulation rate and early embryo mortality in scottish blackface ewes. *J. Agric. Sci.*, **85**, 465–470.

Hackett AJ, Robertson HA (1980). Effect of dose and time of injection of prostaglandin F2α in cycling ewes. *Theriogenology.*, **13**, 347–351.

Haenlein GFW, Anke M (2011). Mineral and trace element research in goats: A review. *Small Rumin. Res.*, **15**, 2–19.

Hafez B, Hafez E (2000). *Reproduction in Farm Animals*. 7th Edition, Baltimore: Williams & Wilkins, p: 55-67.

Hallare J, Gerriets V (2020). HalfLife.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554498/> (Erişim tarihi: 01.04.2021).

Hansen SL, Spears JW, Lloyd KE, Whisnant CS (2006). Feeding a Low Manganese Diet to Heifers During Gestation Impairs Fetal Growth and

Development. *J. Dairy Sci.*, **89**(11), 4305–4311.

Harl A (2014). *Comparison of short-term vs. Long-term estrous synchronization protocols using CIDR devices in sheep and goats during and outside the natural breeding season.* Thesis of Master Degree, Kansas State University, Kansas.

Hart EB, Steenbock H, Waddell J, Elvehjem CA, Donk E Van, Riising BM (1928). Iron in nutrition. *J. Biol. Chem.*, **77**, 797–812.

Hasani N, Ebrahimi M, Ghasemi-Panahi B, HosseinKhani A (2018). Evaluating reproductive performance of three estrus synchronization protocols in Ghezel ewes. *Theriogenology.*, **122**, 9–13.

Hashem NM, El-Azrak KM, Nour El-Din ANM, Taha TA, Salem MH (2015). Effect of GnRH treatment on ovarian activity and reproductive performance of low-prolific Rahmani ewes. *Theriogenology.*, **83**, 192–198.

Hashem NM, El-Zarkouny SZ, Taha TA, Abo-Elezz ZR (2015). Oestrous response and characterization of the ovulatory wave following oestrous synchronization using PGF2 α alone or combined with GnRH in ewes. *Small Rumin. Res.*, **129**, 84–87.

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

Haynes DC, Golub MS, Gershwin ME, Hurley LS, Hendrickx AG (1987). Long-term marginal zinc deprivation in rhesus monkeys. II. Effects on maternal health and fetal growth at midgestation. *Am. J. Clin. Nutr.*, **45**, 1503–1513.

Hemingway RG, Parkins JJ, Ritchie NS (2001). Enhanced reproductive performance of ewes given a sustained-release multi-trace element/vitamin ruminal bolus. *Small Rumin. Res.*, **39**, 25–30.

Herbison AE (2020). A simple model of estrous cycle negative and positive feedback regulation of GnRH secretion. *Front. Neuroendocrinol.*, **57**, 100-137.

Herdt TH, Hoff B (2011). The Use of Blood Analysis to Evaluate Trace Mineral Status in Ruminant Livestock. *Vet. Clin. North Am. - Food Anim. Pract.*, **27**, 255–283.

Hidiroglou (1980). Zinc, copper and manganese deficiencies and The ruminant skeleton: a review. *Can. J. Anim. Sci.*, **60**, 579-590.

Hinks LJ, Ogilvy-Stuart A, Hambidge KM, Walker V (1989). Maternal zinc and selenium status in pregnancies with a neural tube defect or elevated plasma alpha-fetoprotein. *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.*, **96**, 61–66.

Hostetler C, Kincaid R, Mirando M (2003). The role of essential trace elements in embryonic and fetal development in livestock. *Vet. J.*, **166**, 125–139.

Hulet C V., Wiggins EL, Ercanbrack SK (1969). Estrus in Range Lambs and Its Relationship to Lifetime Reproductive Performance. *J. Anim. Sci.*, **28**, 246–252.

Husein MQ, Kridli RT (2002). Reproductive Responses of Awassi Ewes Treated with either Naturally Occurring Progesterone or Synthetic Progestagen. *Asian-Australasian J. Anim. Sci.*, **15**, 1257–1262.

İbiş M, Ağaoğlu AR (2016). Koyun ve keçilerde üremenin senkronizasyonu. *MAE. Vet. Fak. Derg.*, **1**, 47-53.

Jabbar G, Umberger SH, Lewis GS (1994). Melengestrol acetate and norgestomet for the induction of synchronized estrus in seasonally anovular ewes. *J. Anim. Sci.*, **72**, 3049–3054.

Jacobson C, Bruce M, Kenyon PR, Lockwood A, Miller D, Refshauge G, Masters DG (2020). A review of dystocia in sheep. *Small Rumin. Res.*, **192**, 1-12.

Jalali GR, Roozbeh J, Mohammadzadeh A, Sharifian M, Sagheb MM, Hamidian Jahromi A, Shabani S, Ghaffarpasand F, Afshariani R (2010). Impact of oral zinc therapy on the level of sex hormones in male patients on hemodialysis. *Ren Fail.*, **32(4)**, 417-419.

Jordan K, Inskeep E, Knights M (2009). Use of gonadotropin releasing hormone to improve reproductive responses of ewes introduced to rams during seasonal anestrus. *Anim. Reprod. Sci.*, **116**, 254–264.

Júnior L, Farias D, Barreto JVP, Sterza FDAM, Souza-Cáceres MB, Pontes VP, Zundt M, Castilho C, Cunha Filho LFCD (2019). Effectiveness of a low-dose Norgestomet ear implant in short-term protocols to induce oestrus in ewes during the non-breeding season in Brazil. *R. Bras. Zootec.*, **48**, 1-7..

Kalampokas T, Shetty A, Maheswari A (2014). Vitamin A Deficiency and Female Fertility Problems: A Case Report and Mini Review of the Literature. *J Women's Heal. Care.*, **3**, 1-3.

Kalkan C, Horoz H (2007). *Pubertas ve seksüel sikluslar*. In: Alaçam E, (Eds); Evcil Hayvanlarda Dogum ve İnfertilite. 3. Baskı, Ankara: Medisan Yayınevi, s: 23–40.

Kan A, Direk M (2004). Konya ilinde kırmızı et fiyatlarındaki gelişmeler. *Selcuk J Agr. Food Sci.*, **18**, 35–40.

Kangalgil M, Yardımcı H (2017). Selenyumun insan sağlığı üzerine etkileri ve diyabetes mellitusla ilişkisi. *Bozok. Tıp. Derg.*, **7(4)**, 66-71.

Kappes SM, Warren WC, Pratt SL, Liang R, Anthony R V. (1992). Quantification and cellular localization of ovine placental lactogen messenger ribonucleic acid expression during mid- and late gestation. *Endocrinology.*, **131**, 2829–2838.

Karacan R (2017). Türkiye’de Kırmızı Et Talebinin, Beyaz Et Tüketimi ve Gelir Dağılımı Açısından Değerlendirilmesi. *Finans Polit. ve Ekon. Yorumlar Derg.*, **54**, 67–74.

Karadaş F (2014). Scientific data on selenium status in Turkey. *Agricultural Sciences.*, **5**, 87-93.

Kargin F, Seyrek K, Bildik A, Aypak S (2004). Determination of the levels of Zinc, Copper, Calcium, Phosphorus and Magnesium of Chios Ewes in the Aydın Region. *Turkish J. Vet. Anim. Sci.*, **28**, 609–612.

Karsch FJ, Foster DL, Legan SJ, Ryan KD, Peter GK (1979). Control of the preovulatory endocrine events in the ewe: Interrelationship of estradiol, progesterone, and luteinizing hormone. *Endocrinology.*, **105**, 421–426.

Katila T, Reilas T (2001). The post partum mare. *Pferdeheilkunde.*, **17**, 623–626.

Kavas G (1994). Reaktif oksijen metabolitlerine fizyopatolojik yaklaşım. *J. Fac. Med.*, **47**, 579–592.

Kaya F (2017). Coğrafi potansiyelleri temelinde Türkiye jeopolitiği ve dünya siyasetindeki yeri. *Aicused.*, **3**, 1–14.

Kellogg DW, Rakes JM, Gliedt D (1989). Effect of zinc methionine supplementation on performance and selected blood parameters of lactating dairy cows. *Nutr. Rep. Int.*, **40**, 1049-1057.

Kincaid RL (2000). Assessment of trace mineral status of ruminants: A review. *J. Anim. Sci.*, **77**, 1-10.

Kincaid RL, White CL (1988). The effects of ammonium tetrathiomolybdate intake on tissue copper and molybdenum in pregnant ewes and lambs. *J. Anim. Sci.*, **66**, 3252–3258.

Kirchhoff A (2012). *The effect of a supplemental trace mineral injection on developing beef bull and heifer reproduction.* Thesis of Master Degree, Kansas State University, Kansas.

Knights M, Ramgattie R, Siew N, Singh-Knights D, Bourne G (2011). Effectiveness of a short-term treatment with progesterone injections on synchrony of lambing and fertility in tropical hair sheep. *Anim. Reprod. Sci.*, **126**, 70–75.

Koh ES, Kim SJ, Yoon HE, Chung JH, Chung S, Park CW, Chang YS, Shin SJ (2014). Association of blood manganese level with diabetes and renal dysfunction: a cross-sectional study of the Korean general population. *BMC. Endocr. Disord.*, **8**, 14-24.

Koo DB, Kang YK, Choi YH, Park JS, Kim HN, Oh KB, Son DS, Park H, Lee KK, Han YM (2002). Aberrant allocations of inner cell mass and trophectoderm cells in bovine nuclear transfer blastocysts. *Biol. Reprod.*, **67**, 487–492.

Koyuncu M, Öziş Altınçekiç Ş, Nageye FI (2020). Anöstrus dönemindeki koyunlarda CIDR, vitamin A, E + selenium kullanımının döl verimine etkileri. *KSÜ. Tar. Doga. Derg.*, **22**, 179-187.

Koyuncu M, Yerlikaya H (2007). Effect of selenium-vitamin E injections of ewes on reproduction and growth of their lambs. *South African J. Anim. Sci.*, **37**, 233–236.

Kundu MS, De AK, Jeyakumar S, Sunder J, Kundu A, Sujatha T (2014). Effect of zinc supplementation on reproductive performance of Teressa goat. *Vet. World.*, **7**, 380–383.

Kuru M, Boga Kuru B, Sogukpinar O, Cebi Sen C, Oral H, Kırmızıbayrak 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. *J. Vet. Res.*, **64**, 573–579.

Kuru M, Soğukpinar O, Makav M, Çetin N (2017). Effect of barium selenate injections on fertility of Pirlak ewes subjected to estrus synchronization during non-breeding season. *Med. Weter.*, **73**, 479–482.

Laliotis V, Vosniakou A, Zafrakas A, Lymberopoulos A, Alifakiotis T (1998). The effect of melatonin on lambing and litter size in milking ewes after advancing the breeding season with progestagen and PMSG followed by artificial insemination. *Small Rumin. Res.*, **31**, 79–81.

Laster DB, Glimp HA, Dickerson GE (1972). Factors Affecting Reproduction in Ewe Lambs. *J. Anim. Sci.*, **35**, 79–83.

Lee CS, Gogolin-Ewens K, Brandon MR (1988). Identification of a unique lymphocyte subpopulation in the sheep uterus. *Immunology.*, **63**, 157–164.

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

Lerner A, Case JD, Takahashi Y, Lee T, Mori W (1958). Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 2587.

Ley W. (1985). Influence of the sire of on early embryonic loss in domestic large animals. *Compand. Canii Edu. Pr. Vet.*, **7**, 277-284.

Liggins G, Thorburn G (1994). *Initiation of parturition*, In: Lammig GE. (Eds), Marshall's Physiology of Reproduction. Londra: Chapman and Hall, p: 863-1002.

Lima DF, Barreto JVP, de Andrade Melo Sterza F, Souza-Cáceres MB, Pontes VP, Zundt M, Castilho C, da Cunha Filho LFC (2019). Effectiveness of a low-dose norgestomet ear implant in short-term protocols to induce estrus in ewes during the non-breeding season in Brazil. *Rev. Bras. Zootec.*, **48**, 1-7.

Lincoln GA (1992). Photoperiod-pineal-hypothalamic relay in sheep. *Anim. Reprod.*

Sci., **28**, 203–217.

Long NM, Nijland MJ, Nathanielsz PW, Ford SP (2010). The effect of early to mid-gestational nutrient restriction on female offspring fertility and hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to stress. *J. Anim. Sci.*, **88**, 2029–2037.

Lye SJ (1996). Initiation of parturition. *Anim. Reprod. Sci.*, **42**, 495–503.

MacDonald RS (2000). The role of zinc in growth and cell proliferation. *J. Nutr.*, **130**, 1500–1508.

Machado VS, Oikonomou G, Lima SF, Bicalho MLS, Kacar C, Foditsch C, Felipe MJ, Gilbert RO, Bicalho RC (2014). The effect of injectable trace minerals (selenium, copper, zinc, and manganese) on peripheral blood leukocyte activity and serum superoxide dismutase activity of lactating Holstein cows. *Vet. J.*, **200**, 299–304.

Maganhin CC, Simões RS, Fuchs LFP, Sasso GRS, Simões MJ, Baracat EC, Soares JM (2014). Melatonin influences on steroidogenic gene expression in the ovary of pinealectomized rats. *Fertil. Steril.*, **102**, 291–298.

Malassiné A, Frendo JL, Evain-Brion D (2003). A comparison of placental development and endocrine functions between the human and mouse model. *Hum. Reprod. Update.*, **9**, 531–539.

Malpaux B, Vigué C, Skinner DC, Thiéry JC, Pelletier J, Chemineau P (1996). Seasonal breeding in sheep: Mechanism of action of melatonin. *Anim. Reprod. Sci.*, **42**, 109–117.

Manvi Y (2014). Studies on Estrus Synchronization and Fertility in Ewes, Thesis of Master Degree, Veterinary, Animal And Fisheries Sciences University, Bidar.

Manzano RP, Paterson J, Harbac MM, Lima Filho RO (2012). The effect of season on supplemental mineral intake and behavior by grazing steers. *Prof. Anim. Sci.*, **28**, 73–81.

Martemucci G, D'Alessandro AG (2010). Estrous and fertility responses of dairy ewes synchronized with combined short term GnRH, PGF2 α and estradiol benzoate treatments. *Small Rumin. Res.*, **93**, 41–47.

Martin GB, Oldham CM, Cognié Y, Pearce DT (1986). The physiological responses of anovulatory ewes to the introduction of rams - A review. *Livest. Prod. Sci.*, **15**, 219–247.

Martinez-Ros P, Astiz S, Garcia-Rosello E, Rios-Abellan A, Gonzalez-Bulnes A (2018). Effects of short-term intravaginal progestagens on the onset and features of estrus, preovulatory LH surge and ovulation in sheep. *Anim. Reprod. Sci.*, **197**, 317–323.

Martinez MF, McLeod B, Tattersfield G, Smaill B, Quirke LD, Juengel JL

(2015). Successful induction of oestrus, ovulation and pregnancy in adult ewes and ewe lambs out of the breeding season using a GnRH+progesterone oestrus synchronisation protocol. *Anim. Reprod. Sci.*, **155**, 28–35.

Martins JPN, Acevedo MJT, Piterini CG, Cunha TO, Pursley JR (2021). Effect of PGF2 α treatments during early corpus luteum development on circulating progesterone concentrations and ovulation in breeding-age Holstein heifers. *Theriogenology.*, **173**, 12–18.

Maurya VP, Naqvi SMK, Gulyani R, Joshi A, Mittal JP (2005). Effect of thermal stress on sexual behaviour of superovulated Bharat Merino ewes. *Asian-Australasian J. Anim. Sci.*, **18**, 1403–1406.

Mayland HF, Shewmaker GE (2001). Animal health problems caused by silicon and other mineral imbalances. *J. Range Manag.*, **54**, 441–446.

McCall KA, Huang C, Fierke CA (2000). Function and Mechanism of Zinc Metalloenzymes. *J. Nutr. Health Aging.*, **130(5)**, 1437S–1446S.

McDowell LR (2003). *Minerals in Animal and Human Nutrition.*: 2nd Edition, Gainesville: Elsevier Inc, p: 1-32.

Mcintosh GH, Baghurst KI, Potter BJ, Hetzel BS (1979). Foetal brain development in the sheep. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, **5**, 103–114.

McKinnon AO, Pycock JF (2007). *Maintenance of pregnancy*, In: Samper JC, Pycock JF, McKinnon AO (Eds), Current Therapy in Equine Reproduction. Saunders Elsevier, p: 389–409.

Mehri A (2020). Trace elements in human nutrition (II) - An update. *Int. J. Prev. Med.*, **11**, 1-14.

Melendez P, McHale J, Bartolome J, Archbald LF, Donovan GA (2004). Uterine involution and fertility of Holstein cows subsequent to early postpartum PGF2 α treatment for acute puerperal metritis. *J. Dairy Sci.*, **87**, 3238–3246.

Miao X, Sun W, Fu Y, Miao L, Cai L (2013). Zinc homeostasis in the metabolic syndrome and diabetes. *Front. Med. China.*, **7**, 31–52.

Michalke B, Halbach S, Nischwitz V (2007). Speciation and toxicological relevance of manganese in humans. *J. Environ. Monit.*, **9**, 650–656.

Millar RP, Lu ZL, Pawson AJ, Flanagan CA, Morgan K, Maudsley SR (2004). Gonadotropin-releasing hormone receptors. *Endocr. Rev.*, **25**, 235–275.

Minson D (1990). *Forage in Ruminant Nutrition.* 2nd Edition, California, Academic Press., p: 483-485.

Mirzaei A, Mohebbi-Fani M, Omid A, Boostani A, Nazifi S, Mahmoodian-Fard HR, Chahardahcherik M (2017). Progesterone concentration and lambing rate of

Karakul ewes treated with prostaglandin and GnRH combined with the ram effect during breeding and non-breeding seasons. *Theriogenology.*, **100**, 120–125.

Mistry HD, Broughton Pipkin F, Redman CWG, Poston L (2012). Selenium in reproductive health. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **206**, 21–30.

Misztal T, Romanowicz K, Barcikowski B (2002). Effect of melatonin on daily LH secretion in intact and ovariectomized ewes during the breeding season. *Anim. Reprod. Sci.*, **69**, 187–198.

Moeini MM, Alipour F, Moghadam A (2009). The effect of human chorionic gonadotropin on the reproduction performance in lory sheep synchronized with different doses of pregnant mare serum gonadotrophin outside the breeding season. *Asian J. Anim. Vet. Adv.*, **4**, 9–15.

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

Mohan KM (2017). Progesterone concentration in EWES synchronized with Controlled Internal Drug Releasing (CIDR) device. *Pharma Innov. J.*, **6**, 72–74.

Moore WT, Ward DN (1980). Pregnant mare serum gonadotropin. Rapid chromatographic procedures for the purification of intact hormone and isolation of subunits. *J. Biol. Chem.*, **255**, 6923–6929.

Motta JCL, Madureira G, Silva LO, Alves RLOR, Silvestri M, Drum JN, Consentini CEC, Prata AB, Pohler KG, Wiltbank MC, Sartori R (2020). Interactions of circulating estradiol and progesterone on changes in endometrial area and pituitary responsiveness to GnRH $\dagger$. *Biol. Reprod.*, **103**, 643–653.

Mudgal V, Gupta VK, Pankaj PK, Srivastava S, Ganai, AA (2014). Effect of copper supplementation on the onset of estrus in anestrus buffalo cows and heifers. *Buffalo. Bull.*, **33(1)**, 1-5.

Mulvaney FJ, Morris ST, Kenyon PR, Morel PCH, West DM, Viñoles C, Glover KMM (2013). Comparison between the reproductive performance of ewe hoggets and mature ewes following a progesterone-based oestrus synchronization protocol. *New Zeal. J. Agric. Res.*, **56**, 288–296.

Muñoz-Gutiérrez M, Blache D, Martin GB, Scaramuzzi RJ (2002). Folliculogenesis and ovarian expression of mRNA encoding aromatase in anoestrous sheep after 5 days of glucose or glucosamine infusion or supplementary lupin feeding. *Reproduction.*, **124**, 721–731.

Mura C, Luridiana S, Pulinas L, Bizzarri D, Cosso G, Carcangiu V (2019). Melatonin treatment and male replacement every week on the reproductive performance in Sarda sheep breed. *Theriogenology.*, **135**, 80–84.

Mura MC, Luridiana S, Farci F, Di Stefano MV, Daga C, Pulinas L, Starič J, Carcangiu V (2017). Melatonin treatment in winter and spring and reproductive recovery in Sarda breed sheep. *Anim. Reprod. Sci.*, **185**, 104–108.

Murat F (2017). Küçük ruminantlarda reproduktif sürü yönetimi. *Türkiye Klin. J Vet Sci Obs. Gynecol-Special Top.*, **3**, 96-98.

Murphy BD (2012). Equine chorionic gonadotropin: an enigmatic but essential tool. *Anim Reprod.*, **9**, 223–230.

Mutalip S, Ab-Rahim S, Rajikin M (2018). Vitamin E as an antioxidant in female reproductive health. *Antioxidants.*, **7**, 1-15.

Nazırhoğlu M, Çay M (1998). Plasma Levels of Some Vitamins and Elements in Aborted Ewes in Elazığ Region. *Turkish J. Vet. Anim. Sci.*, **22**, 171–174.

Neggers YH, Cutter GR, Alvarez JO, Goldenberg RL, Acton R, Go RCP, Roseman JM (1991). The relationship between maternal serum zinc levels during pregnancy and birthweight. *Early Hum. Dev.*, **25**, 75–85.

Nennich TD, Crenwelge JR, Lambert BD, Cherry NM, Jordan ER (2010). Effects of Supplementing Injectable Trace Minerals on Dairy Calf Performance. *Prof. Anim. Sci.*, **26**, 667–671.

Newton GR, Ott TL, Woldesenbet S, Shelton AH, Bazer FW (1996). Biochemical and immunological properties of related small ruminant trophoblast interferons. *Theriogenology.*, **46**, 703–716.

Newton Turner H, Brown GH, Ford GH (1968). The influence of age structure on total productivity in breeding flocks of merino sheep i. Flocks with a fixed number of breeding ewes, producing their own replacements. *Aust. J. Agric. Res.*, **19**, 443–475.

Niswender G, Juengel J, Silva P, Rollyson M, McIntush E (2000). Mechanisms controlling the function and life span of the corpus luteum. *Physiol. Rev.*, **80**, 1–29.

Nollet LML (2004). *Handbook of Food Analysis*. Physical Characterization and Nutrient Analysis, 2nd Edition, New York: Marcel Dekker Inc. p: 747–770.

Norton SA, McCarthy FD (1986). Use of injectable vitamin E and selenium-vitamin E emulsion in ewes and suckling lambs to prevent nutritional muscular dystrophy. *J. Anim. Sci.*, **62**, 497–508.

O'Brien KO, Zavaleta N, Caulfield LE, Wen J, Abrams SA (2000). Prenatal iron supplements impair zinc absorption in pregnant peruvian women. *J. Nutr.*, **130**, 2251–2255.

O'Connor M (1993). Heat detection and timing of insemination for cattle. *Pennsylvania State Univ. Press.*, **402**, 1–8.

O'Shea JD, Rodgers RJ, Wright PJ (1986). Cellular composition of the sheep

corpus luteum in the mid- and late luteal phases of the oestrous cycle. *J. Reprod. Fertil.*, **76**, 685–691.

Olson KC (2007). Management of Mineral Supplementation Programs for Cow-Calf Operations. *Vet. Clin. North Am. - Food Anim. Pract.*, **23**, 69–90.

Oral H, Öğün M, Kuru M, Kaya S (2015). Kısa süreli PRID uygulanan düvelerde bazı oksidatif stres parametrelerinin değerlendirilmesi. *Kafkas Univ. Vet. Fak. Derg.*, **21**, 569–573.

Özyurtlu N, Küçükaslan I, Cetin Y (2010). Characterization of oestrous induction response, oestrous duration, fecundity and fertility in awassi ewes during the non-breeding season utilizing both cidr and intravaginal sponge treatments. *Reprod. Domest. Anim.*, **45**, 464–467.

Peacey L, Elphick MR, Jones CE (2020). Roles of copper in neurokinin B and gonadotropin-releasing hormone structure and function and the endocrinology of reproduction. *Gen. Comp. Endocrinol.*, **287**, 1-25.

Pepa GD, Brandi ML (2016). Microelements for bone boost: the last but not the least. *Clin. Cases. Miner. Bone. Metab.*, **13(3)**, 181–185.

Peter AT (2013). Bovine placenta: A review on morphology, components, and defects from terminology and clinical perspectives. *Theriogenology.*, **80**, 693–705.

Peters AR (1984). Luteolysis in cows using the prostaglandin F2 α analogue, tiaprost, and the effect of mode of administration. *Vet. Rec.*, **114**, 418–421.

Petrovic M, Caro-Petrovic V, Ruzic-Muslic D, Maksimovic N, Ilic Z, Milosevic B, Stojkovic J (2012). Some important factors affecting fertility in sheep. *Biotechnol. Anim.*, **28**, 517–528.

Pierce BN, Hemsworth PH, Rivalland ETA, Wagenmaker ER, Morrissey AD, Papargiris MM, Clarke IJ, Karsch FJ, Turner AI, Tilbrook AJ (2008). Psychosocial stress suppresses attractivity, proceptivity and pulsatile LH secretion in the ewe. *Horm. Behav.*, **54**, 424–434.

Pierce JG, Parsons TF (1981). Glycoprotein hormones: structure and function. *Annu. Rev. Biochem.*, **50**, 465–495.

Pilz S, Zittermann A, Obeid R, Hahn A, Pludowski P, Trummer C, Lerchbaum E, Pérez-López F, Karras S, März W (2018). The role of vitamin D in fertility and during pregnancy and lactation: A review of clinical data. *Int. J. Environ. Res. Public Health.*, **15**, 1-19.

Pineda MH (2003). *Reproductive patterns of sheep and goat.* In: Donald M. (Eds) Mc Donald's Veterinary Endocrinology and Reproduction., Philadelphia: Wiley-Blackwell, p: 435– 446.

Powell SR (2000). The Antioxidant Properties of Zinc. *J. Nutr. Health Aging.*,

130(5), 1447–1454.

Qin F, Zhang J, Zan L, Guo W, Wang J, Chen L, Cao Y, Shen O, Tong J (2015). Inhibitory effect of melatonin on testosterone synthesis is mediated via GATA-4/SF-1 transcription factors. *Reprod Biomed Online.*, **31(5)**, 638-46.

Qu X, He Z, Qiao H, Zhai Z, Mao Z, Yu Z, Dai K. (2018). Serum copper levels are associated with bone mineral density and total fracture. *J. Orthop. Translat.*, **14**, 34–44.

Radwińska J, Zarczyńska K (2014). Effects of mineral deficiency on the health of young ruminants. *J. Elem.*, **19**, 915–928.

Rahman ANMA (2006). Hormonal changes in the uterus during pregnancy - lessons from the Ewe: A review. *J. Agric. Rural Dev.*, **4**, 1–7.

Rajamahendran R, Sianangama PC (1992). Effect of human chorionic gonadotrophin on dominant follicles in cows: Formation of accessory corpora lutea, progesterone production and pregnancy rates. *J. Reprod. Fertil.*, **95**, 577–584.

Rani P, Chandolia RK, Dutt R, Soni N, Pandey AK, Singh G, Kumar S, Dhaka SS (2018). Circulating progesterone concentrations in cows during early pregnancy and embryonic mortality condition. *Int. J. Curr. Microbiol. Appl. Sci.*, **7**, 1448–1454.

Reinstein NH, Lonnerdahl B, Keen CL, Hurley LS (1984). Zinc-copper interactions in the pregnant rat: Fetal outcome and maternal and fetal zinc, copper and iron. *J. Nutr.*, **114**, 1266–1279.

Riaz H, Yousuf MR, Liang A, Hua GH, Yang L (2019). Effect of melatonin on regulation of apoptosis and steroidogenesis in cultured buffalo granulosa cells. *Anim. Sci. J.*, **90**, 473–480.

Rişvanlı A, Demiral O, Abat M, Saat N, Bekyürek T, Kulahci F, Niksaroglu S, Balci T (2010). Effect of different forms of prostaglandin f2 α analogues administration on hormonal profile, prostaglandin f2 α binding rate and reproductive traits in akkaraman sheep during the breeding season. *Acta Sci. Vet.*, **38**, 391-398.

Rivera GM, Goñi CG, Chaves MA, Ferrero SB, Bo GA (1998). Ovarian follicular wave synchronization and induction of ovulation in postpartum beef cows. *Theriogenology.*, **49**, 1365–1375.

Robinson TJ (1965). Use of progestagen-impregnated sponges inserted intravaginally or subcutaneously for the control of the oestrous cycle in the sheep. *Nature.*, **206**, 39–41.

Robinson TJ, Moore NW, Lindsay DR, Fletcher IC, Salamon S (1970). Fertility following synchronization of oestrus in the sheep with intravaginal sponges. I. Effects of vaginal douche, supplementary steroids, time of insemination, and numbers and dilution of spermatozoa. *Aust. J. Agric. Res.*, **21**, 767–781.

Romano JE (2004). Synchronization of estrus using CIDR, FGA or MAP intravaginal pessaries during the breeding season in Nubian goats. *Small Rumin. Res.*, **55**, 15–19.

Romano JE, Fernandez Abella D, Villegas N (2001). A note on the effect of continuous ram presence on estrus onset, estrus duration and ovulation time in estrus synchronized ewes. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, **73**, 193–198.

Rooke JA, Robinson JJ, Arthur JR (2004). Effects of vitamin E and selenium on the performance and immune status of ewes and lambs. *J. Agric. Sci.*, **142**, 253–262.

Rosa HJD, Bryant MJ (2003). Seasonality of reproduction in sheep. *Small Rumin. Res.*, **48**, 155–171.

Roychoudhury S, Nath S, Massanyi P, Stawarz R, Kacaniova M, Kolesarova A (2016). Copper-induced changes in reproductive functions: in vivo and in vitro effects. *Physiol Res.*, **65**(1), 11-22.

Rubio CD, González WRE, Martín-Izquierdo C, Revert IR, Hardisson A (2007). El zinc: oligoelemento esencial. *Nutr. Hosp.*, **22**: 101-107.

Sahai A, Sahai RK (2013). Pineal gland: A structural and functional enigma. *J. Anat. Soc. India.*, **62**, 170–177.

Santolaria P, Palacin I, Yaniz J (2011). *Management factors affecting fertility in sheep.* In: Manafi M. (Eds) *Artificial Insemination in Farm Animals.* Rijeka: IntechOpen, p: 167-190.

Santos GMG, Silva-Santos KC, Melo-Sterza FA, Mizubuti IY, Moreira FB, Seneda MM, (2011). Reproductive performance of ewes treated with an estrus induction/synchronization protocol during the spring season. *Anim. Reprod.*, **8**, 3–8.

Saulnier N, Loriau J, Febre M, Robert C, Rakic R, Bonte T, Buff S, Maddens S (2016). Canine placenta: A promising potential source of highly proliferative and immunomodulatory mesenchymal stromal cells?. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **171**, 47–55.

Sawyer JT, Tittor AW, Apple JK, Morgan JB, Maxwell CV, Rakes LK, Fakler TM (2007). Effects of supplemental manganese on performance of growing-finishing pigs and pork quality during retail display. *J. Anim. Sci.*, **85**(4), 1046-1053.

Saygın Ö, Demirbaş N (2017). Türkiye’de kırmızı et sektörünün mevcut durumu ve çözüm önerileri. *Hayvansal Üretim.*, **58**, 74–80.

Scales GH, Burton RN, Moss RA (1986). Lamb mortality, birthweight, and nutrition in late pregnancy. *New Zeal. J. Agric. Res.*, **29**, 75–82.

Schally A V., Arimura A, Baba Y, Nair RMG, Matsuo H, Redding TW, Debeljuk L, White WF (1971). Isolation and properties of the FSH and LH-releasing hormone. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **43**, 393–399.

Schams D, Karg H (1982). Hormonal responses following treatment with different prostaglandin analogues for estrous cycle regulation in cattle. *Theriogenology.*, **17**, 499–513.

Schoenian SG, Burfening PJ (1990). Ovulation rate, lambing rate, litter size and embryo survival of Rambouillet sheep selected for high and low reproductive rate. *J. Anim. Sci.*, **68**, 2263–2270.

Schweinzer V, Iwersen M, Drillich M, Wittek T, Tichy A, Mueller A, Krametter-Froetscher R (2017). Macromineral and trace element supply in sheep and goats in Austria. *Vet. Med. (Praha).*, **62**, 62–73.

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

Sezenler T, Yaman Y, Ceyhan A, Küçükkebabçı M, Yüksel M (2014). Sakız koyunlarında seksüel aktivite ile ilgili bazı özellikler. *Akdeniz Univ. Ziraat Fak. Derg.*, **27**, 69–73.

Sezenler T, Köycü E, Yaman Y, Ceyhan A, Küçükkebabçı M, Yüksel MA (2014). Reproductive and growth characteristics during the first age of Kıvırcık, Sakız and Gökçeada indigenous sheep breeds. *TURJAF.*, **2**, 106.

Shad FI, Tufani NA, Ganie AM, Ahmed HA (2011). Flushing in Ewes for Higher Fecundity and Fertility. *Livest. intern.*, **15**, 10–14.

Siemieniuch MJ, Jursza E, Szostek AZ, Skarzynski DJ, Boos A, Kowalewski MP (2012). Steroidogenic capacity of the placenta as a supplemental source of progesterone during pregnancy in domestic cats. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, **10**, 1-10.

Simmer K, Thompson RPH (1985). Maternal zinc and intrauterine growth retardation. *Clin. Sci.*, **68**, 395–399.

Smith JF (1988). Influence of Nutrition on Ovulation Rate in the Ewe. *Aust. J. Bioi. Sci.*, 1988, **41**, 27-36.

Southcott WH, Braden AWH, Mottle GR (1962). Synchronization of oestrus in sheep by an orally active progesterone derivative. *Aust. J. Agric. Res.*, **13**, 901–906.

Souza CJH, Campbell BK, Baird DT (1998). Follicular waves and concentrations of steroids and inhibin A in ovarian venous blood during the luteal phase of the oestrous cycle in ewes with an ovarian autotransplant. *J. Endocrinol.*, **156**, 563–572.

Spears JW (1996). Organic trace minerals in ruminant nutrition. *Anim. Feed Sci. Technol.*, **58**, 151–163.

Spencer TE, Johnson GA, Bazer FW, Burghardt RC (2004). Implantation mechanisms: Insights from the sheep. *Reproduction.*, **128**, 657–668.

Springman SA, Maddux JG, Drewnoski ME, Funston RN (2018). Effects of injectable trace minerals on reproductive performance of beef heifers in adequate trace mineral status. *Prof. Anim. Sci.*, **34**, 649–652.

Starkey PM, Sargent IL, Redman CW (1988). Cell populations in human early pregnancy decidua: characterization and isolation of large granular lymphocytes by flow cytometry. *Immunology.*, **65**, 129–134.

Stefanidou M, Maravelias C, Dona A, Spiliopoulou C (2005). Zinc: a multipurpose trace element. *Arch. Toxicol. Suppl.*, **80(1)**, 1–9.

Stenman UH, Tiitinen A, Alfthan H, Valmu L (2006). The classification, functions and clinical use of different isoforms of HCG. *Hum. Reprod. Update.*, **12**, 769–784.

Stokes R, Ralph AR, Mickna AJ, Chapple WP, Schroeder AR, Ireland FA, Shike DW (2017). Effect of an injectable trace mineral at the initiation of a 14 day CIDR protocol on heifer performance and reproduction. *Transl. Anim. Sci.*, **1**, 458–466.

Stokes R, Volk M, Ireland F, Gunn P, Shike D (2018). Effect of repeated trace mineral injections on beef heifer development and reproductive performance. *J. Anim. Sci.*, **96**, 3943–3954.

Sun S, Liu S, Luo J, Chen Z, Li C, Looor JJ, Cao Y (2019). Repeated pregnant mare serum gonadotropin-mediated oestrous synchronization alters gene expression in the ovaries and reduces reproductive performance in dairy goats. *Reprod. Domest. Anim.*, **54**, 873–881.

Suttle N (2000). *Mineral Nutrition of Livestock*, 4th Edition, New York: Cabi Publishing, p: 50-110.

Swelum AAA, Alowaimer AN, Abouheif MA (2015). Use of fluorogestone acetate sponges or controlled internal drug release for estrus synchronization in ewes: Effects of hormonal profiles and reproductive performance. *Theriogenology.*, **84**, 498–503.

Swelum AAA, Saadeldin IM, Moumen AF, Ali M, Ba-Awadh H, Alowaimer AN (2019). Effects of long-term controlled internal drug release reuse on reproductive performance, hormone profiles, and economic profit of sheep. *Rev. Bras. Zootec.*, **48**, 1-10.

Swelum AAA, Saadeldin IM, Moumen AF, Ali MA, Alowaimer AN (2018). Efficacy of controlled internal drug release (CIDR) treatment durations on the reproductive performance, hormone profiles, and economic profit of Awassi ewes. *Small Rumin. Res.*, **166**, 47–52.

Swiatkiewicz S, Koreleski J (2008). The effect of zinc and manganese source in the diet for laying hens on eggshell and bones quality. *Veterinárni medicína.*, **53**, 555–563.

Takada L, Bicudo SD, de Carvalho Rodrigues CF, de Alencar Coelho L, Mendes LCN, Perri SHV (2012). Ovarian response of Suffolk ewes to estrous synchronization using shortterm protocol. *Rev. Bras. Zootec.*, **41**, 314–319.

Talafha AQ, Ababneh MM (2011). Awassi sheep reproduction and milk production: Review. *Trop. Anim. Health Prod.*, **43**, 1319–1326.

Talukdar DJ, Talukdar P, Ahmed K (2016). Minerals and its impact on fertility of livestock: A review. *Agric. Rev.*, **37**, 333–337.

Taylor CA, Hutchens S, Liu C, Jursa T, Shawlot W, Aschner M, Smith DR, Mukhopadhyay S (2019). SLC30A10 transporter in the digestive system regulates brain manganese under basal conditions while brain SLC30A10 protects against neurotoxicity. *J. Biol. Chem.*, **4(6)**, 1860-1876.

Teker S (2012). Sermaye piyasaları yapısal karşılaştırması: gelişmiş, gelişmekte olan ülkeler ve Türkiye. *Journal. Mufad.*, **8**, 1–10.

Tekerli M, Gündoğan M, Akinci Z, Akcan A (2002). Akkaraman, Dağlıç, Sakız ve İvesi koyunlarının afyon koşullarındaki verim özelliklerinin belirlenmesi. *Lalahan Hay. Araşt. Enst.*, **42**, 29-36.

Theodosiadou E, Goulas P, Kouskoura T, Smokovitis A (2004). Oestrogen and progesterone concentrations in plasma and oviductal tissue of ewes exhibiting a natural or induced oestrus. *Anim. Reprod. Sci.*, **80**, 59–67.

Timurkan H, Yıldız H (2005). Synchronization of oestrus in hamdani ewes: the use of different PMSG doses. *Bull Vet. Inst. Pulawy.*, **49**, 311–314.

Todd WR, Elvehjem CA, Hart EB (1933). Zinc in the nutrition of the rat. *Am. J. Physiol. Content.*, **107**, 146–156.

Tolleson DR, Randel RD (1988). Effects of Alfaprostol and uterine palpation on postpartum interval and pregnancy rate to embryo transfer in Brahman influenced beef cows. *Theriogenology.*, **29**, 555–564.

Türkiye İstatistik Kurumu (2020). Kırmızı Et Üretim İstatistikleri, 2020. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Kirmizi-Et-Uretim-Istatistikleri-IV.-Ceyrek:Ekim---Aralik,-2019-33680> (Erişim tarihi 20.04.2021).

Tysseling KA, Thatcher WW, Bazer FW, Hansen PJ, Mirando MA (1998). Mechanisms regulating prostaglandin F2 α secretion from the bovine endometrium. *J. Dairy Sci.*, **81**, 382–389.

Uçar O, Kaya M, Yıldız S, Önder F, Çenesiz M, Uzun M (2005). Effect of progestagen/PMSG treatment for oestrus synchronization of Tuj ewes to be bred after the natural breeding season. *Acta. Vet. Brno.*, **74**, 385–393.

Underwood E (1977). *Trace elements in human and animal nutrition*. 4th Edition, New York: Academic Press, p: 545-555.

Ungerfeld R, Suárez G, Carbajal B, Silva L, Laca M, Forsberg M, Rubianes E (2003). Medroxyprogesterone priming and response to the ram effect in Corriedale ewes during the nonbreeding season. *Theriogenology.*, **60**, 35–45.

Urzúa González E, Ángel Valdés Pérez L, Garza A, Mapes G, Gutiérrez CG, Hernández-Cerón J (2017). Pregnancy rate in dairy cows treated with human chorionic gonadotropin five days after insemination. *Austral. J. Vet. Sci.*, **49**, 119–122.

Üstüner B, Günay U, Nur Z, Üstüner H (2007). Effects of long and short-term progestagen treatments combined with PMSG on oestrus synchronization and fertility in Awassi ewes during the breeding season. *Acta Vet. Brno.*, **76**, 391–397.

Vallejo DA, Londoño JD, Yepes YA, Tamayo V, Mejia AF, Maldonado JG (2019). Pregnancy rates in hair sheep after Ovsynch synchronization and a combined intracervical fixed-time artificial insemination and 10-day mating period. *Vet. World.*, **12**, 1779–1783.

Van Bruwaene R, Gerber GB, Kirchmann R, Colard J, Van Kerkom J (1984). Metabolism of ⁵¹Cr, ⁵⁴Mn, ⁵⁹Fe and ⁶⁰Co in lactating dairy cows. *Health. Phys.*, **46**(5), 1069-1082.

Van Emon M, Sanford C, McCoski S (2020). Impacts of bovine trace mineral supplementation on maternal and offspring production and health. *Animals.*, **10**, 1–19.

Vasques MI, Cavaco-Gonçalves S, Marques CC, Barbas JP, Baptista MC, Cunha TP, Horta AEM (2006). *The effect of ram exposure previous to progestagen oestrus synchronization on corpus luteum function and fertility in crossbred ewes.* International Symposium on Comparative Advantages for Typical Animal Products from the Mediterranean Areas, Vale de Santarém, p: 343–348.

Vázquez-Armijo JF, Rojo R, López D, Tinoco JL, González A, Pescador N, Domínguez-Vara IA (2011). Trace elements in sheep and goats reproduction: a review. *Trop. Subtrop. Agroecosystems.*, **14**, 1-13.

Vázquez MI, Forcada F, Sosa C, Casao A, Sartore I, Fernández-Foren A, Meikle A, Abecia JA (2013). Effect of exogenous melatonin on embryo viability and uterine environment in undernourished ewes. *Anim. Reprod. Sci.*, **141**, 52–61.

Vedovatto M, Moriel P, Cooke R, Costa D, Faria F, Cortada Neto I, Pereira C, Bento AL, de Almeida R, Santos S, Franco G (2019). Effects of a single trace mineral injection on body parameters, ovarian structures, pregnancy rate and components of the innate immune system of grazing Nellore cows synchronized to a fixed-time AI protocol. *Livest. Sci.*, **225**, 123–128.

Viguie C, Caraty A, Locatelli A, Malpoux B (1995). Regulation of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) secretion by melatonin in the ewe. II. Changes in N-methyl-D,L-aspartic acid-induced LHRH release during the stimulation of

luteinizing hormone secretion by melatonin. *Biol. Reprod.*, **52**, 1156–1161.

Wachnik A (1988). The physiological role of copper and the problems of copper nutritional deficiency. *Food / Nahrung.*, **32**, 755–765.

Wade DE, Lewis GS (1996). Exogenous prostaglandin F(2 α) stimulates utero-ovarian release of prostaglandin F(2 α) in sheep: A possible component of the luteolytic mechanism of action of exogenous prostaglandin F(2 α). *Domest. Anim. Endocrinol.*, **13**, 383–398.

Walker SK, Smith DH, Godfrey B, Seamark RF (1989). Time of ovulation in the South Australian Merino ewe following synchronization of estrus. 1. Variation within and between flocks. *Theriogenology.*, **31**, 545–553.

Wang S, Shi XC, Laborda P (2019). Indole-based melatonin analogues: Synthetic approaches and biological activity. *Eur. J. Med. Chem.*, **185**, 1-49.

Wathes DC, Swann RW (1982). Is oxytocin an ovarian hormone?. *Nature.*, **297**, 225–227.

Wazir SM, Ghobrial I (2017). Copper deficiency, a new triad: anemia, leucopenia, and myeloneuropathy. *J. Community Hosp. Intern. Med. Perspect.*, **7**, 265–268.

Wei Q, Fan R, Yang X CT (2003). Effect of zinc on reproductive toxicity in rats. *Wei Sheng Yan Jiu.*, **32**, 618-619.

Wells JL, James DK, Luxton R, Pennock CA (1987). Maternal leucocyte zinc deficiency at start of third trimester as a predictor of fetal growth retardation. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed).*, **294**, 1054–1056.

Whitelaw A, Armstrong RH, Evans CC, Fawcett AR (1979). A study of the effects of copper deficiency in Scottish blackface lambs on improved hill pasture. *Vet. Rec.*, **104**, 455–460.

Wildeus S (2000). Current concepts in synchronization of estrus: Sheep and goats. *Proc. Am. Soc. Anim. Sci.*, **39**, 1–14.

Wilgus HS, Norris LC, Heuser GP (1936). The rôle of certain inorganic elements in the cause and prevention of perosis. *Science.*, **84**, 252–253.

Wintenberger Torres S, Flechon JE (1974). Ultrastructural evolution of the trophoblast cells of the pre implantation sheep blastocyst from day 8 to day 18. *J. Anat.*, **118**, 143–153.

Wyse CA, Zhang X, McLaughlin M, Biello SM, Hough D, Bellingham M, Curtis AM, Robinson JE, Evans NP (2018). Circadian rhythms of melatonin and behaviour in juvenile sheep in field conditions: Effects of photoperiod, environment and weaning. *Physiol. Behav.*, **194**, 362–370.

Yadi J, Moghaddam M, Khalajzadeh S, Ali Solati A (2011). *Comparison of estrus*

synchronization by PGF2 α , CIDR and sponge with PMSG in Kalkuhi ewes on early anestrus season. World Buiatrics congress. Singapoorei p: 61-65. 61-65.

Yang Z, Yan C, Liu G, Niu Y, Zhang W, Lu S, Li X, Zhang H, Ning G, Fan J, Qin L, Su Q (2016). Plasma selenium levels and nonalcoholic fatty liver disease in Chinese adults: a cross-sectional analysis. *Sci. Rep.*, **17(6)**, 372-388.

Yılmaz B (1999). *Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi*, Ankara, Feryal Matbaacılık, s: 17-25.

Yu K, Deng SL, Sun TC, Li YY, Liu YX (2018). Melatonin regulates the synthesis of steroid hormones on male reproduction: A review. *Molecules.*, **23(2)**, 447.

Yu L, Liou IW, Biggins SW, Yeh M, Jalikis F, Chan LN, Burkhead J (2019). Copper Deficiency in Liver Diseases: A Case Series and Pathophysiological Considerations. *Hepatol. Commun.*, **3(8)**, 1159-1165.

Zaborski D, Grzesiak W, Szatkowska I, Dybus A, Muszynska M, Jedrzejczak M (2009). Factors affecting dystocia in cattle. *Reprod. Domest. Anim.*, **44**, 540–551.

Zelege M, Greyling JPC, Schwalbach LMJ, Muller T, Erasmus JA (2005). Effect of progestagen and PMSG on oestrous synchronization and fertility in Dorper ewes during the transition period. *Small Rumin. Res.*, **56**, 47–53.

Zondek B, Aschheim S (1927). Das hormon des hypophysenvorderlappens - I. Testobjekt zum nachweis des hormons. *Klin. Wochenschr.*, **6**, 248–25