



**T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KOYUNLARDA FARKLI DOĞUM İNDÜKSİYON YÖNTEMLERİNİN
HORMONAL VE İMMÜNOLOJİK YÖNDEN KARŞILAŞTIRILMASI**

E. Sinem ÖZDEMİR SALCI

(DOKTORA TEZİ)

Bursa-2015



T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI

KOYUNLARDA FARKLI DOĞUM İNDÜKSİYON YÖNTEMLERİNİN
HORMONAL VE İMMÜNOLOJİK YÖNDEN KARŞILAŞTIRILMASI

E. Sinem ÖZDEMİR SALCI

(DOKTORA TEZİ)




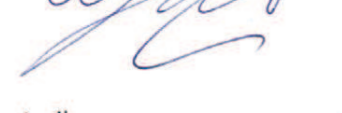


Danışman: Prof. Dr. Kamil SEYREK İNTAŞ

Bursa-2015

Bu Tez, Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
OUAP(MPMYO)-2013/44 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Doktora öğrencisi Emsal Sinem ÖZDEMİR SALCI tarafından hazırlanan "Koyunlarda Farklı Doğum İndüksiyon Yöntemlerinin Hormonal ve İmmünolojik Yönden Karşılaştırılması" konulu Doktora tezi 11/02/2015 günü, 11:00-12:30 saatleri arasında yapılan tez savunma sınavında jüri tarafından oybirliği/oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	<u>Adı-Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Tez Danışmanı	Prof. Dr. Kamil SEYREK İNTAŞ	
Üye	Prof. Dr. Nesrin ÖZFİLİZ	
Üye	Prof. Dr. Ahmet GÜMEN (Papazlı)	
Üye	Prof. Dr. Ragıp KILIÇARSLAN	
Üye	Prof. Dr. İsmail Kırşan	
Yedek Üye	Prof. Dr. Yavuz NAK	

Bu tez Enstitü Yönetim Kurulu'nun tarih ve sayılı toplantısında alınan numaralı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Metin PETEK

Enstitü Müdürü

İÇİNDEKİLER

TÜRKÇE ÖZET	II
İNGİLİZCE ÖZET	III
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	6
GEREÇ ve YÖNTEM	45
BULGULAR.....	50
TARTIŞMA ve SONUÇ.....	66
KAYNAKLAR	77
TEŞEKKÜR	87
ÖZGEÇMİŞ	88

ÖZET

Bu çalışmanın amacı koyunlarda farklı doğum indüksiyon yöntemlerini serum prolaktin, oksitosin ile kolostrum ve kuzularda serum IgG düzeyleri yönünden hormonal ve immünolojik olarak karşılaştırmaktır. Çalışma materyalini Kıvırcık ırkı, 3. gebelik döneminde sağlıklı, toplam 24 adet koyun (n=24) ve bu koyunlardan doğmuş sağlıklı 24 adet kuzu (n=24) oluşturdu. Koyunlar her grupta rastgele 6 koyun ve 6 kuzu olacak şekilde 4 gruba ayrıldı [grup I (GRI), grup II (GRII), grup III (GRIII), grup IV (GRIV)]. 138. gebelik gününde yapılan klinik, hematolojik ve ultrasonografik muayeneler sonrası, GRI'e 1ml, im. %0,9 NaCl; GRII'ye 16 mg, im. deksametazon; GRIII'e 5mg/kg, sc. aglepriston ve GRIV'e 2,5 mg/kg, sc. aglepriston + 8 mg, im. deksametazon kombinasyonu uygulandı. Bu uygulamaların takibinde ve doğumdan sonraki 2. güne kadar 12 saat aralıklarla prolaktin, oksitosin analizi için koyunlardan kan numuneleri, doğum sonrası ve takip eden 2 gün boyunca 12 saat aralıklarla IgG düzeyi tespiti için kolostrum numunesi alındı. Doğum sonrası kolostrum alımı öncesi ve sonraki 12, 24, 36 ve 48. saatlerde kuzulardan serum IgG düzeyi tespiti için kan numuneleri alındı. Alınan numunelerin serum prolaktin, oksitosin, kolostrum ve kuzu serum IgG düzeyleri ELISA ile analiz edildi. Elde edilen veriler gruplar arası ve grup içi olarak sırasıyla Kruskal Wallis ve Mann Whitney U, Friedman ve Wilcoxon testleri ile değerlendirildi. Kolostrum ve kuzu serum IgG düzeylerinin korelasyonu Spearman Korelasyon testi ile yapıldı. Doğum indüksiyon günü (138. gün) baz alınarak yapılan karşılaştırmalarda prolaktin düzeyleri yönüyle doğum sonrası 24. saatte GRIII ve GRIV arasında anlamlı bir fark belirlenmiş olup ($p \leq 0,05$), doğumun olduğu an baz alınarak yapılan karşılaştırmada da gruplar arası fark belirlenmemiştir ($p > 0,05$). Benzer şekilde yine kontrol ve deney grupları arasında oksitosin hormon seviyesi yönüyle da anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Kolostrum IgG seviyeleri yönünden ise sadece doğum sonrası 48. saatte GRII ve GRIII arasında farklılık saptanmıştır ($p \leq 0,05$). Kuzu serum IgG seviyeleri bakımından gruplardaki kuzular karşılaştırıldığında da sadece doğum sonrası 24. saatte GRIII'te bir farklılık gözlenmiştir ($p \leq 0,05$). Prolaktin ve oksitosin hormonu ile kolostrum ve kuzu serum IgG seviyelerinde istatistiksel olarak gruplar arası ve grup içi bariz bir fark görülmemesi, deney gruplarında uygulanan doğum indüksiyonun yöntemlerinin hormonal ve immünolojik yönden güvenilir olduğunu göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Endokrinoloji, immünoloji, doğum indüksiyonu, koyun

SUMMARY

Endocrinological and Immunological Comparison of Different Parturition Induction Methods in Ewes

The aim of this study is to endocrinological and immunological comparison of different parturition induction methods in terms of serum prolactin, oxytocin and colostrums in ewes and serum IgG levels in lambs. Material of the study consisted of Curly-fleeced breed, in 3rd parturition period, healthy total 24 ewes (n=24) and their born healthy 24 lambs (n=24). Ewes were randomly separated as 6 ewes and 6 lambs in 4 groups [group I (GRI), group II (GRII), group III (GRIII), group IV (GRIV)]. After clinical, hematological and ultrasonographical examinations on 138th day of parturition, 1ml, im 0.9% NaCl in GRI, 16 mg, im dexamethasone in GRII, 5mg/kg, sc aglepristone in GRIII and 2.5 mg/kg sc aglepristone + 8 mg im dexamethasone in GRIV were administered. Since then this application and to the postpartum 2nd day, blood samples were collected from ewes with 12 hours intervals for prolactin and oxytocin analysis, and colostrum samples were taken after parturition and during follow up 2 days with 12 hours intervals. After parturition but before colostrums intake and following at 12, 24, 36 and 48th hours, blood samples were collected from lambs to determinate their serum IgG levels. Prolactin, oxytocin, colostrum and serum IgG levels of the samples were analyzed by ELISA. The statistical analyses between the groups and within the groups were assessed by Kruskal Wallis and Mann Whitney U tests, Friedman and Wilcoxon tests respectively. Correlation between the colostrums and lamb serum IgG levels were tested with Spearman correlation test. In comparison based on the induction day (138. day), there was no significant difference at postpartum 24th hour between GRIII and GRIV; in comparison based on the parturition day, there was no difference between the groups. Similarly, also between the control and experimental groups, there was no significant difference regarding oxytocin hormone levels ($p>0.05$). In terms of colostrum IgG levels, difference was determined at 48th hours after parturition between GRII and GRIII ($p\leq 0.05$). Comparing to the lambs in groups in terms of serum IgG levels, only the GRIII had a significant difference over the groups at 24th hours after parturition ($p\leq 0.05$). No obvious statistically difference between the groups about prolactin, oxytocin and IgG

levels seen between the induction methods are reliable based hormonal and immunological aspects.

Key words: Endocrinology, immunology, induction of parturition, ewe

GİRİŞ

Doğum, gelişimini tamamlamış fötusun normal gebelik süresinin sonunda dış ortama gönderilmesi olarak tanımlanırken (1, 2); doğum indüksiyonu ise, doğuma yakın dönemde mekanik ölçemler ya da medikal ajanlar ile uterus kasılmalarının başlatılıp doğumun planlanan bir zaman dilimi içerisinde meydana getirilmesidir (3-5).

Doğum indüksiyonu, doğum zamanı yaklaşmış olan hayvanlarda, fizyolojik ya da patolojik nedenlerden dolayı uygulanabilmektedir (3). Fizyolojik olarak; gebelik tarihi bilinen sürülerde doğumları senkronize ederek, doğumun şekillenmesini yakından takip etme, doğum esnasında karşılaşılabilecek komplikasyonları ve güç doğuma bağlı şekillenen yavru ve anne ölümleri ile sürüdeki bireylerin yavruya zarar verebileceği durumları önlemek amacıyla uygulanmaktadır. Zamanı önceden tahmin edilebilen bir doğum, pre-, intra ve postpartum süreçte anne ve yavrulara anlık müdahale etme, doğumun daha kontrollü ve hijyenik şartlarda gerçekleştirilmesini sağlama ve yavru bakımlarıyla ilgilenebilme olanağı sağlamaktadır. Bu sayede hem anne ve yavru kayıplarının en aza indirilmesi hem de şekillenebilen sağlık problemlerinin önlenmesi mümkün olmaktadır. Ayrıca yavrunun doğum sonrası kolostrum alımının düzenli olması, doğumun belirli bir zaman dilimi içerisinde toplanarak işletme iş gücünün azaltılması gibi nedenlerden dolayı da doğum indüksiyonu ekonomik olarak önem taşımaktadır (1, 3, 6-12).

Tıbbi endikasyonlar olarak, anne sağlığının bozulduğu durumlar, fötal membranların hidropsu, ventral hernia, prepubik tendo rupturu, uzayan gebelik olguları ve gebelik toksemisi gibi bazı patolojiler nedeniyle de insan ve hayvanlarda doğum indüksiyonu gerekli olmaktadır (1, 3, 4, 10, 13, 14).

Doğum indüksiyonu, anne ve yavrularda oluşabilecek bazı komplikasyonları önlemek ve doğumun normal yolla şekillenmesini başlatmak için uygulanmaktadır (15, 16). Ancak normal doğumun şekillenemeyeceği uterusu ilişkin (torsiyon uteri vs.), maternal (pelvis çapının darlığı vs.) ve fötal (acaibatlar vs.) durumlar tespit edildiğinde benzer şekilde doğum indüksiyonu hem hayvan hem de insanlarda kontraendike olmaktadır (2, 15).

Koyunlarda doğum indüksiyonu, tahmini doğum terminine yakın bir dönemde yapılmadığında (133. günden önce doğan kuzuların ölüm oranı %70) premature doğacak olan yavrunun akciğerinin gelişmemiş olması, vücut ısısını muhafaza edememesi, anneyi emememe ya da kolostrumu yeterli sindirememesi gibi problemlerin ortaya çıkmasına neden

olur (13, 17). Şekillenecek hipoksi, asidoz, hipoglisemi, hipotermi ya da immün yetersizlik sonucu yavrunun kaybı söz konusu olabilmektedir (17).

Doğum indüksiyonu amacıyla kullanılan herhangi bir yöntemin geçerli sayılabilmesi için bu yöntemin bazı kriterleri sağlaması gerekir. Yöntem; doğumu kesinlikle başlatmalı, uygulama sonrası yavru canlılığı ve laktasyon durumu ile anne ve/veya yavru sağlığı üzerine herhangi bir yan etki oluşturmamalıdır (1, 17).

Doğumun medikal ya da mekanik olarak indüksiyonu insanlarda (2, 4) ve hayvanlarda (3, 7, 8, 13, 15) bildirilmektedir. Koyunlarda doğum indüksiyonu amacıyla medikal olarak adrenokortikotropin hormon (ACTH), kortikosteroidler (glukokortikoidler), prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}) ve analogları, östrojenler, sentetik prostaglandin E₁ (PGE₁) analogu (misopristol), progesteron reseptör blokörleri, 3β-hidroksi steroid dehidrojenaz enzim inhibitörleri (epostan, trilostan) kullanılmıştır ve halen daha kullanılmaktadır (13, 15).

Koyunlarda doğum olayı, fetal hipotalamus-hipofiz ve adrenal korteks aktivasyonunun bir sonucu olarak meydana gelmektedir. Fötusun olgunlaşan hipofiz bezinden ACTH hormonunun salınması fetal kortizol konsantrasyonunda artışa sebep olmaktadır (1, 9, 15, 18, 19). Fötusa yapılan ACTH ve kortikosteroid infüzyonunun doğumun uyarılmasında etkili olduğu bildirilmektedir (16, 20).

Koyunlarda doğum indüksiyonu ya da gebelik sonlandırılması amacıyla glukokortikoidler de uygulanmaktadır (11, 21-25). Deksametazon ve diğer sentetik glukokortikoidler koyunlara uygulandığında, fetal kortizol etkilerini taklit eder ve doğum belirtilerinin oluşmasıyla fötusun dış ortama çıkmasını sağlar (3, 8, 19).

Koyunlarda gebeliğin devamından plasental progesteron sorumlu olduğundan dolayı PGF_{2α} ve analoglarının doğum indüksiyonu amacıyla uygulanması etkili değildir (3, 8, 15). Benzer şekilde, doğum indüksiyonunda östrojenlerin kullanımına ilişkin bilgi de literatürde mevcut bulunmaktadır ancak günümüzde yan etkileri nedeniyle pratik kullanımı yoktur (26-28). Koyunlarda doğum indüksiyon amacıyla sentetik PGE₁ analogu olan misopristolün intravaginal yoldan uygulanması ile başarılı sonuçlar alınmaktadır (29). 3β-hidroksi steroid dehidrojenaz enzim inhibitörleri (epostan, trilostan) pregnenolondan progesterona çevrilme basamağını inhibe etmek suretiyle etki göstererek, progesteron üretimini baskılamakta ve doğumu uyarmaktadır (30-32).

Koyunlarda gebeliğin devamında progesteronun önemli bir rol oynaması göz önüne alınarak progesteron reseptör blokörlerinin (antiprogestinler) doğumu uyarmada kullanılabildiğine ilişkin bilgi literatürlerde mevcuttur (33-37).

Progesteron reseptör blokörleri içerisinde en çok bilinen Roussel Uclaf Laboratuvarları tarafından geliştirilmiş mifepriston ve aglepriston bulunmaktadır. Mifepriston, önce insan hekimliğinde kullanılmak üzere geliştirilmiş ve sonrasında Veteriner Hekimlikte kullanım alanı bulmuştur (34, 36, 38). Ancak aglepriston sadece Veteriner Hekimliğe spesifik bir preparattır (34). Progesteron reseptör blokörleri, progesteron ile yarışır ve progesteron reseptörlerine daha hızlı bir şekilde bağlanarak onları bloke ederler. Bunlar progesteron etkisi göstermezler (31, 34, 39, 40). Aglepriston, progesteronun reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek, önce servikal açılmayı sağlar ve ardından plasentasyonda çözülmeye, uterustaki yavrunun yabancı cisim kabul edilerek dışarı çıkartılmasına yol açar (33, 37).

Doğum indüksiyonu amacıyla çeşitli medikal kombinasyonlar da kullanılmaktadır (19, 41). Bu amaçla flumetazon ile birlikte PGF₂ α analogları (41) ve deksametazon ile kombine kloprostenol kullanımı (19) koyunlarda uygulanmıştır. Koyunlarda kuzulama zamanı arasındaki varyansın azaltılması amacıyla flumetazon ile birlikte klenbuterol ve oksitosin de kullanılmıştır (42).

Koyunlar sindesmokoryal plasenta yapısına sahip olduklarından dolayı kuzular immünglobulinlerden yoksun olarak doğmakta (43, 44) ve 2 haftalık yaşa kadar da immünglobulin üretememektedirler (45). Bu nedenle, kuzular kendi savunma mekanizmaları gelişene kadar zararlı patojenlerden korunmak için immünglobulinleri pasif transfer ile annelerinden almak zorundadırlar (44, 46).

Kuzularda pasif immünitinin transferi; vitaminler, immünglobulinler, hormon, büyüme faktörleri, sitokinler ve enzimler gibi birçok biyolojik aktif maddeyi içeren besin değeri oldukça yüksek kolostrumun alımı ile gerçekleşmektedir (47-49).

Pasif immünite için intestinal emilim piki sonlanmadan, yani ilk 24 saate kadar olan zamanda, kuzuların kolostrumu emmesi sağlanmalıdır. Bu nedenle doğumdan sonraki ilk gün, kuzular için oldukça önemlidir. Yetersiz kolostrum alımı ya da immünglobulin içeriği yetersiz olan kolostrum, kuzularda zayıf bir immünite gelişimine yol açmaktadır. Kolostrumda bulunan antikor konsantrasyonundaki azlık, yavru serum immünglobulin seviyesindeki azlığa, yani dolaylı olarak zayıf immünite gelişimine neden olmaktadır (45, 50). Bu sebeple, kolostrumun içerdiği immünglobulin seviyesi yeni doğan yavru sağlığı için önemli bir faktördür (44, 51).

Diğer ruminantlardakine benzer şekilde, kuzularda da doğum sonrası intestinal epitel geçirgenliği oldukça yüksektir. Ancak bu geçirgenlik çok hızlı bir şekilde azalarak 48 saat sonunda yeni doğan kuzuların maternal antikorları emme yeteneğini ortadan kaldırır (45).

Yavruların 24 ve 48. saatlerde serum immünglobulin seviyelerinin ölçümü pasif transfer hakkında daha gerçekçi bilgi vermektedir (52).

Laktasyon, direk ya da indirek olarak progesteron, plasental laktojen, östrojen, ACTH, glukokortikoidler, büyüme hormonu, tiroit uyarıcı hormon, insülin, paratiroid hormonu, prolaktin ve oksitosinin etkisinde olduğu kompleks bir süreçtir (53).

Gebeliğin son döneminde azalan progesteron seviyesinin yerini artan östrojen, ACTH ve prolaktin hormonu almakta ve böylece laktojenik aktivite başlamaktadır (53-55).

Prolaktin hormonu hipofiz bezinin ön lobundan salgılanan polipeptit yapıları laktojenik bir hormondur (56). Meme bezi üzerine direk etki ederek meme gelişimi ve laktasyona hazırlanma, laktoz, süt yağı ve süt protein sentezi ile laktasyonun başlaması ve devamlılığında görev alır (53, 57, 58). ACTH, glukokortikoidlerin salınımını uyarır; glukokortikoidler ve östrojen varlığında prolaktinin laktojenik üzerindeki etkilerini güçlendirir (54). Oksitosin ise hipotalamusta sentez edilen ve gerektiğinde arka hipofizden salınan süt ejeksiyonu için gerekli nöroendokrin bir hormondur. Sütün alınabilmesi için oksitosin hormonuna ihtiyaç duyulurken, süt sentezi ve sekresyonun devamlılığı için birçok hormona gereksinim duyulmaktadır (53). Bu hormonlar içerisinde prolaktin, laktasyonun stimülasyonu ve meme bezine olan direk etkisi bakımından önemlidir (58).

Gebeliğin son haftaları prekolostrol formasyonun şekillendiği dönemdir. Bu yüzden bu dönemde koyunların bakımı ve yapılan medikal uygulamalar bütün hormonal aktiviteyi ve laktasyon başlangıcını etkileyerek sonuçta kolostrum kalitesinde de indirekt farklılıklar meydana getirir (48).

Doğum indüksiyonlarının oksitosin ve prolaktin seviyesini ne şekilde etkilediği tam olarak bilinmemektedir. Keçilerde PGF2 α ile yapılan doğum indüksiyonu sonrası laktojenik prolaktin stimüle edilerek kolostrum immünglobulin G (IgG) seviyesinde azalma meydana gelmektedir. Doğum öncesi yükselen prolaktin seviyesi meme sekresyonunda IgG transferinin yani dolaylı olarak kolostrumda IgG seviyesinin azalmasına sebep olmaktadır (59).

Yukarıda verilen literatür bilgileri ışığı altında yapılan bu çalışma aşağıdaki hipotezlere cevap oluşturmak için amaçlanmıştır.

- Koyunlarda doğum indüksiyon yöntemlerinin hormonal ve immünolojik bulgularını değerlendirerek, koyun ve kuzu sağlığı açısından en güvenilir ve pratikte en uygulanılabilir doğum indüksiyon yöntemini belirlemek,
- Doğum indüksiyon yöntemlerinin koyunlarda laktasyondan sorumlu hormonlar üzerinde nasıl bir etki meydana getirdiğini gözlemlemek,

- Doğum indüksiyon yöntemlerinin kolostrum kalitesini ne şekilde etkilediğini kolostrum IgG seviyesi ölçümleri ile değerlendirmek,
- Kuzuların immün sistemi ve pasif transfer durumunu serum IgG seviyeleri ölçümü yaparak ortaya koymak ve bu seviyelerin kolostrum IgG seviyesi ile ilişkilendirilerek buradan elde edilen bilgi ile hangi yöntemin pasif immünitede daha etkin olduğunu belirlemek.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koyunlarda Genital Sistem Anatomisi

Dişi üreme organları, yerleşimsel ve fonksiyonel açıdan iç ve dış üreme organları olarak iki gruba ayrılırlar (60). Koyunlarda iç üreme organları ovaryum, tuba uterina, uterus, vagina, vestibulum, dış üreme organları ise vulva ve klitoristen oluşmaktadır (15, 60-63). Üreme organlarını kaslar, ligamentler ile tüber sakrale, tüber coxae ve tüber ischiadicum gibi kemik dokular çevreler. Pelvis gövdesini iki os coxae ve sacrum kemiği, sacrumu da koyunda dört adet omur meydana getirmektedir. Os coxae; ilium, ischi ve pubis kemiklerinden oluşur. Os coxae'nın tabanında damar ve sinirlerin geçtiği foramen obturatum ve ventromedialinde ise symphysis pelvina eklemi bulunur (15, 54).

Koyunlarda doğum kanalının kesiti yuvarlaktır. Kanalın tabanı çukur olmasına rağmen, tavanı sakrumun son omurları kaynaşık olmadığından hareket edebilmektedir. Kanalın vertikal çapının sakrumun arka ucuna hatta kuyruk omurları üzerine düşmesi ve symphysis pelvina'nın geç kemikleşmesi nedeniyle doğum kanalı rahatlıkla genişleyebilmektedir. Kanalın çıkış doğrusu ise düz ve yataydır. Bu nedenle doğum kanalı doğum olayını engellemez (15, 54, 64).

2.1.1. Ovaryum

Koyunların ovaryumu yuvarlak-oval, badem şeklinde, parlak beyaz, pembemsi beyaz veya grimtrak renklidir. Cavum abdominis'te ve genellikle sublumbal bölgede, böbreklerin gerisinde, pelvik kanalın sağ ve solunda, ligamentum lata uteri'nin mezovarium denen cranial kısma bağlanmaktadır (15, 60-63). Ovaryum, korteks ve medulla olmak üzere iki fonksiyonel kısma sahiptir. Ovaryumlarda dıştan tunica albuginea denen sert bir zar bulunur (15, 60-62). Başlıca görevi dişi gamet hücresi üretmektir ancak endokrin fonksiyonları da olan bir organdır (15, 48, 54, 61, 62).

2.1.2. Tuba Uterina

Ovaryumu uterusu bağlayan, ovumu uterusu ve spermatozoa'yı da ovuma ileten tubuler yapılardır. Tuba uterina infundibulum, ampulla ve istmus olmak üzere üç bölüme ayrılır. Döllenmenin gerçekleştiği yerdir (15, 60, 62).

2.1.3. Uterus

Koyunlarda uterus iki kornulu olup önde tuba uterina, arkada vagina ile bağlantılıdır. Mezometriyum ile sublumbal bölge ve pelvisin yan duvarlarına bağlanır. Uterus önden arkaya doğru kornu, korpus ve serviks uteri olmak üzere üç kısma ayrılır. Gebe olmayan koyunda kornu ve korpus kısa, kornular hafif helezonik bir yay çizmektedir. Kornu uteriler silindirik ve kıvrık, korpus uteriye doğru geniştir. İçbükey olan kenarı ligamentum latum uteri ile lumbal bölgeye bağlanır. Dışbükey ve serbest kenarı korpus uteriye yakın kısımlarına dorsale dönük olarak bulunur. Her iki kornu uteri, korpus uteriye yakın kısımda interkornual ligament ile birbirine yapışır (15, 54, 62).

2.1.4. Serviks

Serviks uteri, uterusun vagina ile birleşen kısmıdır ve dış bakıda uterus ile belirgin bir sınırı yoktur. Koyunlarda 5-6 cm uzunluğundadır. Servikal kanalın içerisinde halka şeklinde kıvrımlar bulunur. Bu kıvrımlar kanalın daralıp, zikzaklı bir görünüm almasına neden olur (15, 54, 62). Serviks, vagina gibi kolay dilate olmadığı ve düzensiz seyirli halkalar içermesi nedenleriyle, özellikle koyunlarda suni tohumlamayı ve serviksin biyoteknolojik amaçlarla geçilmesini zorlaştırmaktadır (15). Serviks'in kızgınlık döneminde mukus üretmesi, gebelik süresinde ise sıkı sıkıya kapalı kalarak mikroorganizmaların içeriye geçişine izin vermemesi bariyer görevi üstlenmesi bakımından önemlidir (54, 60, 62).

2.1.5. Vagina

Horizontal pozisyonda, pelvis boşluğunda yer alan çiftleşme organıdır. Elastik ve tubuler yapıda olup, 9-15 cm uzunluğundadır. Serviks uteri ve vulva arasında bulunur. Üstte rektum ve kanalis analis ile altta vezika üriinarya ve üretra ile temas halindedir. Mukoza tabakasında mukozal plikalar bulunur. Bu uzunlamasına seyreden mukozal katmanları doğum ve çiftleşme sırasında fötüs ve penisin kanalda ilerlemesini kolaylaştırır (15, 54, 62).

2.1.6. Vestibulum

Vestibulum klitoris hem hemen kraniyalinde bulunan vagina ve vulva arasındaki bölümdür. Genişleyebilen elastik duvarlıdır. Üstten rektum ile temas halindedir (15, 54). Dışide üretra, vestibulum vaginaya açılır (54, 60, 62).

2.1.7. Vulva

Dişi genital sistemin en dış kısmı olup, koyunlarda geriye doğru belirgin şişkinlik yapar ve yaklaşık 2 cm uzunluğundadır (15). Vulva dudakları (labium) yağ doku ve vulvanın kasılmasını sağlayan m. konstriktor vulva'nın deri ile örtülmesiyle oluşmuştur. Her iki labium dorsal ve ventral kommissurada birleşir (15, 54, 62).

2.1.8. Klitoris

Labiyumlar aralandığında ventral kommissuranın içinde olduğu görülür. Penise benzer ve erektil dokuya sahip bir organdır (15, 54, 62). Koyunda 2-2,5 cm uzunluğunda olup serbest ucu geriye doğru çengel şeklinde çıkıntı yapar (15). Üzerini örten mukozada genital duyu cisimcikleri bulunur (15, 54).

2.2. Koyunlarda Genital Sistem Histolojisi

Genital kanal duvarı histolojik olarak dört katmandan oluşur. Bunlar lumenden itibaren sırasıyla; tunika mukoza, submukoza, tunika muskularis ve serozadır. Tunika seroza peritonun viseral yaprağıdır. Tunika muskularis içte sirküler, dışta longitudinal seyirlidir. Tunika mukoza ise lamina epitelyalis ve lamina propriya olmak üzere iki katmandan oluşur. Genital kanalın tüm katmanları birarada olabileceği gibi, bir kısmı değişikliğe uğramış ya da ortadan kalkmış olarak da bulunabilmektedir (15, 62, 63).

2.2.1. Ovaryum

Ovaryum, koyunlarda genellikle peritondan gelen kübik şekilli germinatif epitelle kaplı olmaktadır. Ovaryum korteksinde çeşitli gelişim aşamalarındaki folikül (primer ve sekonder folikül, ovum ve atretik folikül), korpus luteum (CL) (korpus hemorrajikum, korpus luteum, korpus albicans), interstisyel hücre ve stromal yapılar görülür (15, 61, 62).

2.2.2. Tuba Uterina

Tunika mukozadan lumene uzanan, yüksekliği ve sayısı tuba uterina'nın bölümlerine göre değişen, infundibulum ve ampullada çok ve uzun, istmusta ise az ve kısa olan plikalar bulunmaktadır. Lamina epitelyalis tek katlı, yer yer yalancı çok katlı prizmatik hücrelerden oluşur. Silyumsuz sekretorik (progesteron etkisi altında) ve silyumlu nonsekretorik (östrojen etkisi altında) hücreler barındırır. Ovosit ya da embriyo silyumlu hücrelerin hareketiyle uterusu doğru ilerletilirken, sekretorik hücreler vasıtasıyla beslenir. Tunika muskularis, infundibulum ve ampullada ince, istmusta kalındır. Bu sayede

kontraksiyonlarıyla zigotun uterusu geçmesini kısa bir süre engelleyerek endometriyuma implantasyon için gerekli ortamın sağlanmasına fırsat verir. Tunika seroza belirgin bir vasküler katmandan oluşur (15, 54, 63).

2.2.3. Uterus

Uterus duvarı içten dışa doğru endometriyum (tunika mukoza), miyometriyum (tunika muskularis) ve perimetriyum (tunika seroza) olarak adlandırılır. Uterus morfolojisi östrus siklusuna paralel bir değişime sahiptir. Endometriyum bu endokrin değişikliklere bağlı olarak proliferasyon, sekresyon ve involusyon devrelerini gösterir (15, 54, 62, 63). Uterusun içini örten endometriyum, bez (glandula uterina) ve kan damarı bakımından çok zengindir. Bu bezler koyunda yoğun olarak görülür (15, 65). Endometriyum, luminal ve glandular epitel olmak üzere iki tip hücreden oluşur. Endometriyumda bulunan bezler konseptusun gelişimi ve beslenmesi için gerekli protein yapıda histotrof adı verilen bir takım maddeler sentezler. Bu beslenmeye histotrofik beslenme denir (15, 66-68) ve implantasyon öncesinde/süresince gebeliğin oluşması/devamı için gereklidir (65, 66). Ruminantlarda uterus bezlerinin ağız kısımlarının üzerinde uterus sütünün transport ve absorpsiyon alanları olarak özelleşen areolalar gözlenir (65-67). Endometriyumda pembe-gri renkli, konveks yapıda yaklaşık 100 adet karunkula adı verilen maternal kripler bulunur. Karunkulalar implantasyon ve plasentasyonun şekillendiği alanlardır ve üzerindeki kotiledon adı verilen fetal villus kümelerine kenetlenirler (15, 54, 62-66). Karunkulalar ile kotiledonların kenetlenmesiyle oluşan maternofetal proliferasyon alanlarına plasentom adı verilmektedir (15, 54, 66, 67). Karunkulalar bez içermeyen basit luminal epitel ile örtülürken, interkarunkular alanlar yoğun biçimde glandular epitel sahiptir (15, 66). İnterkarunkular alanlarda çok sayıda dallanmış uterus bezi bulunur. Bu bezler enzimler, büyüme faktörü, sitokinler, lenfokinler, hormonlar, transport proteinler ve diğer yapıları (histiotrof) üretip salgılar (15, 65, 67).

2.2.4. Serviks

Tunika mukoza, tunika muskularis ve tunika seroza olmak üzere üç katmandan oluşmaktadır. Tunika mukozanın lamina epitelyalisi mukus salgılayan tek katlı prizmatik hücrelerden oluşur. Bu hücrelerin arasında kadeh hücreleri de yer almaktadır (54, 63). Servikal mukusun akışkanlığı, seksüel siklusun devrelerine göre değişir. Östrusta sulu kıvamda iken, gebelikte ve luteal devrede koyu kıvamlıdır. Gebelikte bariyer görevini gören jelatin görünümündeki servikal tıpayı oluşturur (54, 62, 63).

2.2.5. Vagina

Vagina, fibromuskuler karakterli bir kanaldır. Tunika mukoza, tunika muskularis ve tunika seroza olmak üzere üç tabakadan oluşur. Tunika mukoza çok katlı yassı epitelden oluşur (15, 54, 63). Vaginadaki epitelin kalınlığı ve hücrelerin şekli seksüel sıklusa göre değişir. Gebelik durumunda epitelin kalınlığı azalır (54, 62, 63). Tunika muskularis içte sirküler dışta longitudinal seyreden düz kas tellerinden ibarettir. Tunika seroza büyük kan damarları ve sinirlerden zengindir (15, 54, 63).

2.2.6. Vestibulum

Müköz bezlerden zengin, çok katlı squamöz epitelle örtülüdür. Vestibulum koyunlarda orifisyum üretrale civarında paramediyan bezlere sahiptir. Vestibulum duvarının histolojik yapısı, vaginanın kaudal kesiminin devamıdır. Lamina epitelyalisin üst sırasındaki hücreler tamamen yassılaştırmış, hafif keratinize olmuştur (15, 63).

2.3. Koyunlarda Üreme Fizyolojisi

2.3.1. Puberte

Puberte, dişilerin düzenli olarak kızgınlık göstermeye başladığı, düzenli ve siklik değişikliklerin şekillendiği dönem olarak kabul edilir. Koyunlarda puberte yaşı ortalama 7 aydır (5-12 ay) (15, 54, 62). Puberteyi ırk, yaş, canlı ağırlık ve mevsim olmak üzere dört ana faktör etkiler (15, 54). Koyun ırklarının çoğu ergin ağırlıklarının ancak %40-50'sini kazandığında puberteye ulaşır (15). Koyunlar 9-15 aylık olduğunda yetiştirme olgunluğuna eriştiğinden dolayı (15, 54) canlı ağırlıklarının 2/3'üne ulaşmadan çiftleştirilmemelidirler (15).

2.3.2. Koyunlarda Seksüel Siklus ve Evreleri

Dişilerin bir takım ruhsal ve fizyolojik belirtiler sergileyip erkekleri kendilerine yakın hissetmeleri veya kabul etmelerine kızgınlık (östrus), iki östrus arası geçen süreye de östrus siklusu (seksüel siklus) denilmektedir (15, 54, 60, 62).

Östrus siklusu ise erişkin dişilerde, follikül gelişimi, ovulasyon, luteinizasyon ve luteolizis gibi evreler içeren bir kavramdır. Bu dönemde hormonal durum farklılık gösterir (15, 61, 69).

Seksüel siklus koyunlarda ortalama 16-17 gün sürer. Siklus süresi ırk, yaş, üreme mevsiminin dönemi, bakım, besleme, çevre ısısı, koçla birarada bulunma gibi faktörlere

bağlı olarak değişebilmektedir. Seksüel siklus proöstrus, östrus, metöstrus ve diöstrus ile çiftleşme mevsimi dışındaki anöstrus evrelerinden oluşur (15, 54, 62).

Proöstrus: Bu evre genelde fark edilmeden geçer. Dönemin sonuna doğru, koyunlarda koça yaklaşma ve arkasında dönme, skrotumu koklama, başın koça döndürülmesi, koç tarafından kuyruğun koklanmasına izin verilmesi, kuyruk sallama görülür (15). Bu evre 2-3 gün sürer (15, 54).

Östrus: Aşımın kabul edildiği ve ovulasyonun meydana geldiği östrus döneminin süresi, hayvanın yaşı, ırkı, ortamda koçun veya tekenin bulunması ve mevsime bağlı olarak değişir. Koyunlarda ortalama 36 (18-72) saat sürer (15, 54, 62, 70).

Östrustaki koyunlarda huzursuzluk, vulvada şişkinlik, servikste açıklık, vulvadan servikal kökenli akıntının gelmesi, vestibulumun hiperemik olması, vagina mukozasının nemli ve hiperemik olması gibi fiziksel belirtiler görülmesine rağmen davranış belirtileri diğer türlere göre daha zayıftır. En önemli belirti koyunun koç skrotumunu koklaması ve çiftleşmek için koçun önünde durmasıdır. Bu belirtiler en iyi günün erken saatlerinde gözlenir (15, 54, 70). Östrus sonuna doğru çara beyazlaşıp koyulaşır, serviksin rengi solgunlaşır ve servikal açıklık azalır (15).

Koyunlarda kızgınlık durumu sürüye arama koçu katılarak gözlemlenip tespit edilebilir. Kızgınlığı belirlemek için koç başına 40-50 koyun hesap edilmeli ve koçlar günde en az iki saat sürüde kalmalıdır (15, 54).

Ovulasyon: Germinatif epitelde var olan ilkel follüküllerin gelişip graaf follükülü haline alması ve follükül duvarının enzimatik etkilenme ile parçalanıp ovumun dışarıya atılması olayıdır (54, 61). Koyunlarda ovulasyon östrusun sonuna doğru, östrus başlangıcından yaklaşık 24-30 saat sonra olur (54, 69).

Döllenme (Fekondasyon, Fertilizasyon): Evcil hayvanların çoğunluğunda ovulasyon sonrası yumurta ancak 12 saat (maksimum 24) canlı kalabilmektedir (61, 69). Koyunda spermatozoonlar dişi genital kanalda döllenme yeteneklerini 30-48 saat kadar koruyabilirler. Bu süre zarfında spermatozoitler kapasitasyon adı altında birtakım değişikliklere uğradıktan sonra döllenme gücüne ulaşırlar. Bu nedenle çiftleşme zamanı ayrı bir önem arz etmektedir (69).

Metöstrus: Hayvanın çiftleşmeyi reddetmesi ile başlayan, bir ya da daha fazla aktif korpus luteum oluşuncaya kadar geçen dönemdir. Koyunlarda yaklaşık olarak iki gün sürer. Metöstrus evresinin sonuna doğru luteal yapının olgunlaşmasına bağlı olarak progesteron seviyesi kanda belirlenebilecek düzeye ulaşır (15, 54, 62).

Diöstrus: Korpus luteumun tam olarak geliştiği ve etkin olduğu dönemdir.

Koyunlarda yaklaşık 12-14 gün sürer (15). Bu dönemde üreme organları tamamıyla progesteron etkisi altındadır. Progesteron etkisiyle uterus bezlerinden uterus sütü salgınmasıyla uterus gebeliğe hazırlanır (15, 54).

Anöstrus: Seksüel dinlenme dönemi olup, günlerin uzamaya başladığı kış sonundan yaz ortalarına kadar sürebilir. Anöstrus süresi ırk, beslenme durumu, iklim, coğrafi konum ve laktasyon gibi faktörlerden etkilenir. Doğumdan sonra prolaktin seviyesinin hızla yükselmesiyle gonadotropinler baskılanır. Böylece hayvanlar laktasyon anöstrusuna girer ve bunu mevsimsel anöstrus takip eder (15, 69).

2.3.3. Üremede Sinirsel-Hormonal Denetim

Dişilerde üreme, normal bakım ve dengeli besleme ile birlikte sinirsel ve hormonal olarak da denetlenmektedir (61).

Ovaryum ve hormonları: Ovaryumlar dişi cinsiyet hücresi üretirken aynı zamanda dişi üreme organları ile bedeninin diğer organ sistemlerinde birtakım gelişim ve değişimlere neden olan steroid yapıda (östrojenler, 17 β -östradiol, östron, progesteron) ve steroid yapıda olmayan (inhibin, oksitosin ve relaksin) hormonları da üretirler (54, 61, 69).

Östrojenler: Uterusun gelişmesi, endometrial bezlerin büyümesi, dişinin erkeği kabul etmesini kolaylaştıran davranışlar göstermesi, meme bezlerinin gelişmesi, ergenliğe ulaşma döneminde cinsel organların gelişimi, östrusta genital organlarda proliferasyon ve ödemle karakterize çiftleşmeyi kolaylaştırmaya yönelik gelişmelerin şekillenmesi, hipofiz bezinin lüteinleştirici hormon (LH) salgınlamının düzenlenmesi gibi birçok etkiye sahiptir (61, 69).

Progesteron: Korpus luteum ile birlikte plasenta ve böbreküstü bezinin korteksinden salgılanır (54, 61). Özellikle östrojenler ile birlikte uterus ve meme dokusu üzerinde etkilere sahiptir (61). LH salgınlamını baskılar, gebeliğin hazırlanması ve devamı anlamında birçok etkisi vardır (61, 69).

Relaksin: Kızgınlık döneminde follikül gelişiminin düzenlenmesini sağlar. Pelvisteki ligamentlerin gevşemesi ve doğum kanalının genişlemesine neden olarak doğumun kolay oluşmasına katkıda bulunmaktadır (54, 61).

Inhibin: İnhibin hormonunun kızgınlık gösteren dişilerde follikül stimüle edici hormon (FSH) salgılanmasını duraksatabileceği bildirilmektedir. Granulosa hücreleri tarafından salgılanan inhibin, hipotalamus ve hipofiz ön lobunu baskı altına alarak bu etkiyi ortaya koyar (54, 61).

Oksitosin: Hipofiz arka lobu ve ovaryumlardan salgılanan oksitosin hormonu, reseptörlere bağlanıp progesteron salgılanımını duraksatır. Oksitosin diğer taraftan ovidukt yoluyla yumurtanın taşınma ve dışının erkeği kabul etmesine katkıda bulunur (54, 61).

Koyunlar mevsimsel poliöstrik hayvanlardır ve üremenin faaliyetlerini kontrol eden en önemli çevresel faktör gün uzunluğudur. Bunun yanında çevre sıcaklığı, laktasyon, ırk, koçun varlığı, koku, görme, ses, yaş, beslenme ve önceki reproduktif durum da ovaryum fonksiyonlarını etkiler. Gün uzunluğunun kısalmasıyla, retinadaki ışık sinyalleri azalır ve epifizden salgılanan melatonin düzeyi artmaya başlar. Hipotalamus uyarılır ve burada bulunan nörosekretör hücrelerden gonotropin salgılatma faktörü (GnRH) salınımı şekillenerek mevsimsel üreme aktivasyonu başlar (15, 54, 62, 70).

Üremede hipotalamus esas sinirsel merkezdir. Hipotalamusta üretilen GnRH, hipofiz bezine gelerek buradan gonadotropinlerin (LH, FSH) salınımını uyarır (15, 54, 61, 62). FSH, ovaryumdaki folliküllerin gelişmesine neden olur (54, 61, 62, 69). Follikülerin gelişmesi ile kandaki östrojen hormon (östradiol) seviyesi artar ve östrusun birtakım fiziksel ve davranışsal değişikliklerine sebep olur. Östradiol maksimum seviyeye ulaştığı zaman ovaryum granulosa hücrelerinden salgılanan inhibin hipofiz ön lobunu uyarır. Negatif geri bildirim ile FSH salgısı inhibe edilirken pozitif geri bildirim ile LH'nin salgılanması sağlanır. LH ise CL oluşumu ve ovulasyonun gerçekleşmesine yardım eder. Progesteron olası bir gebelik ihtimaline karşı embriyonun uterusu tutunması ve beslenmesini sağlamak amacıyla genital organlardaki kontraksiyonları azaltır ve uterus bezlerinin sekresyonunu başlatır (15, 54, 62, 69).

Ovaryumda şekillenen folliküler gelişmelere bağlı olarak salgılanan östrojen, endometriyumdaki oksitosin reseptörü sayısında artışa neden olur. Oksitosin, hipofiz orta lobu ve/veya CL'den salınır ve PGF2 α salınımını stimüle eder. Reseptörler yeterli sayıda olduğunda PGF2 α salınımı başlamaktadır. Gebelik şekillenmemişse siklusun 13. günü civarında uterustan salgılanmaya başlayan PGF2 α , CL regresyonuna, dolayısıyla da kandaki progesteron düzeyinin düşmesine sebep olur. Progesteron düzeyinin düşmesi sonucu hipotalamus ile hipofiz üzerindeki baskılayıcı etki ortadan kalkar ve GnRH salınımı ile yeni bir siklus başlar (15, 54, 62, 70).

2.4. Koyunlarda Gebelik Fizyolojisi

Her hayvan türünde fertilizasyondan doğuma kadar geçen gebelik süresi genetik olarak belirlidir. Koyunlarda ortalama 150 gün olan bu süre; blastogenezis, embriyonal ve fetal dönem olmak üzere başlıca üç dönemi içermektedir (15, 60).

2.4.1. Gebelik Dönemleri

2.4.1.1. Blastogenezis Dönemi

Blastogenezis dönemi, fertilizasyondan gebeliğin maternal kabulüne kadar olan dönemdir. Erkek ve dişi pronükleuslarının birleşmesiyle meydana gelen zigot, birbirini takip eden mitotik bölünmelere uğrar. İlk bölünmeyi takiben her biri blastomer olarak adlandırılan iki hücreli embriyo oluşur. Blastomerler sert ve sıkı bir zar olan zona pelusida içerisinde bölünmektedirler (15, 54).

Embriyo 8-16 hücreli haldeyken, 4. günde uterusu ulaşır ve daha sonra blastosit haline gelir ve takibinde 7-8. günlerde hatch (sarkmış embriyo) şeklindedir. Konseptus implantasyondan önceki 4-15. günler arasında uterus içerisinde serbest bir şekilde bulunur ve histiyotrof beslenme ile beslenir. Blastosit aşamasında zona pellusida yırtılmakta ve konseptus uzayarak filamentöz hale dönüşmektedir (11-16 günler arası) (15, 68, 71). Gebeliğin 15. gününde blastosit, kornu uterinin yüzeyine temas eder ve trofoblast hücreler karunkular epitele tutunur. Bu dönemde konseptus teratojenik etkilere karşı oldukça dayanıklıdır (15).

2.4.1.2. Embriyonal Dönem

Koyunlarda, embriyonal dönem, blastogenezisin sonundan 34. güne kadar olan süredir. Embriyonal dönem; gebeliğin maternal kabulünden sonra embriyonun uterus duvarına tutunarak ekstra embriyonik membranların oluşması ile organ ve dokuların gelişmesine kadar geçen dönem olarak da tanımlanabilir. Bu dönem sonunda embriyo, anılan türün minyatür bir modelini oluşturur (15, 54, 71).

Embriyonal dönemdeki embriyonunun gelişim sürecinde, farklılaşma ve organogenezis veya metamorfozis evresi bulunmaktadır. Embriyonal dönem organizmanın gelişimi ve yaşamını devam ettirmesi için en kritik dönemdir. Bu dönemde embriyo teratojenlere karşı oldukça duyarlıdır (15, 54).

2.4.1.3. Fötal Dönem

Fötal dönem ise embriyonal dönemin sonundan doğuma kadar olan periyottur (15). Uterus bezlerinin salgılarıyla sağlanan histiyotrofik beslenmenin yerini hemotropik beslenme alır (15, 65, 66, 69). En fazla ağırlık artışı gebeliğin son 1/3'ünde görülür (15, 54, 71). Fötüs besin ihtiyacını plasenta yoluyla maternal dolaşımdan alır. Besin maddeleri

plasental membranlardan diffüzyonla geçerek fötusa ulaşır. Fötüs için asıl ve en önemli besin kaynağı glikozdur (15, 54, 66).

2.4.1.4. Gebeliğin Maternal Kabulü

Gebeliğin maternal kabulü, konseptus ve maternal ortam arasındaki immün, vasküler ve endokrin sistemleri kapsayan kompleks bir olaydır (15, 68).

Koyunlarda östrus siklusuna bağlı olarak, siklusun 14-16. günleri arasında endometriyumdan PGF2 α salınımı artmakta ve buna bağlı olarak CL'nin regresyonu gerçekleşmektedir. Bu nedenle gebeliğin kabulünde endometriyal PGF2 α salınımının engellenmesi gerekir (15, 62, 67, 72).

Koyunlarda serbest dolaşan blastosit spesifik proteinler üretir. Bu spesifik proteinler ovine trofoblastik protein-1 (oTP-1) olarak adlandırılmakta ve aktif interferonlar veya interferon tau (IFN-tau) olarak bilinmektedir (15, 62, 67, 73).

Gebeliğin maternal kabulü için, konseptus blastositten filamentöz forma dönüşerek, endometriyal luteolitik mekanizmanın gelişimine engel olan IFN-tau salgılar. IFN-tau'nun antiluteolitik etkisi, fonksiyonel bir CL varlığı ile sonuçlanır ve dolayısıyla gebeliğin oluşması ve devamı için gerekli olan progesteron hormonu salgılanmaya devam eder (15, 68, 71, 73). IFN-tau'nun etki mekanizması, endometrial östradiol reseptörlerini baskı altında tutarak oksitosin reseptörlerinin sentezini önlemesi ve dolayısıyla PGF2 α salınımını engellemesi şeklinde açıklanmaktadır (15, 66, 71).

2.4.1.5. İmplantasyon

Ekstraembriyonik keselerin gelişimi ile birlikte embriyonun genel vücut formu da gelişmeye başladığında, ekstraembriyonik keseler endometriyuma bağlanır. Bu olaya implantasyon denir (15, 66, 73). Koyunlarda blastosit aşamasında gerçekleşir (15, 71).

İmplantasyon, konseptus trofektoderminin plazma membranı ile uterus luminal epitel arasında karşılıklı temasla başlayan ve sonuçta plasentanın formasyonu ile sonuçlanan, gebelik boyunca embriyonik ve fetal gelişmeyi destekleyen bir oluşumdur. Hücrelerarası temas başlamadan önce embriyodan ve uterus endometriyumundan (histiyotrof) üretilen ortak etkili sekresyon, daha sonra konseptusun gelişimine destek olmaktadır. Embriyo taslağı bu sekresyon içerisinde yüzer ve plasental areolalar tarafından absorbe edilerek konseptusun beslenmesi sağlanır (15, 68). Yüzeysel implantasyon ve plasentasyon, gebeliğin 15-16. günlerinde başlar, 50-60. günlere kadar tamamlanır (15, 65, 66, 68).

Ruminantlarda implantasyon süreci 3 aşamadan oluşmaktadır. Birincisi, tutunma öncesi, konseptusun uzadığı süreçtir. İkincisi, bu aşamada embriyonal zarların trofoblast tabakası ve uterus epiteli arasında hücrel temasın olduğu karşılaşma aşamasıdır. Üçüncüsü, yapışma aşamasıdır (15, 65, 67, 71). Bu aşamada ise epiteliokoryal plasentanın hücrel yapılarının artışı gerçekleşir. İmplantasyon, bütün memeli hayvanlarda zona pellusidanın yırtılmasıyla oluşur. İmplantasyonun gerçekleşmesi için öncelikle mononükleer trofoblast hücrelerinin endometriyal luminal hücrelere yapışması gerekmektedir. Bu iki tabakanın kaynaşmasıyla sinsityanın formasyonu şekillenir (15, 71).

2.4.1.6. Plasentasyon

Döllenen yumurtanın uterus mukozasına tutunmasıyla, koryon ile uterus mukozası arasında yavrunun gelişmesi ve korunması için gelişen ekstraembriyonal doku olan plasenta, gebelikte şekillenen geçici bir yapıdır (15, 61). Plasenta, gebeliğin oluşması, meme bezlerinin stimülasyonu ve fetal büyümeyi destekleyen geçişli bir endokrin organdır (61, 62).

Plasenta implantasyonla birlikte şekillenir ve 50-60. günlerde tamamlanır (15, 66, 68). İçten dışa doğru amniyon, allantois ve koryon olmak üzere 3 ayrı zardan oluşur (15, 54).

Koryon üzerindeki villuslar, belli odaklar halinde bulunur ve kotiledon olarak adlandırılır. Koyunda 80-100 adet kotiledon vardır. Kotiledonlar plasentomların fetal kısmı olup maternal kısmı ise karunkuladır. Karunkulaların bulunduğu bölgeler implantasyon alanlarıdır (15, 54, 62, 66). İmplantasyon sürecinde endometriyal yüzeyde derin karunkular kriptler şekillenir, bunlar fetal koryoallantoisin kotiledoner villilerine çok miktarda dallanarak girmektedir (15). Koyunlarda plasentom çapı 10-50 mm, sayısı fetus başına 20-70 arasındadır (15, 66). Konseptus geliştikçe plasentomların çapı da artmaktadır. Uterusun, luminal çapının genişlemesiyle birlikte karunkular kriptlerin derinlikleri de artmakta, özellikle karunkulalarda vaskülarizasyon şekillenmektedir (15).

Küçük ruminantlarda plasenta, jinekolojik yönden uterus epitelindeki yüzeysel kaynaşmalar nedeniyle desidualı plasentalar ile adesidual tip plasentalar arasında yer alır ve bu nedenle intermedia tip plasentadan söz edilebilir. Histolojik yönden sindesmokoryalistir, korionik epitel uterus dokusu ile direk temas haldedir. Morfolojik yönden villi koryalislerin yerleşmesine göre lokal plasentadır. Villi koryalisler yuvarlak ve oval kümeler halinde lokalize olmuşlardır. Bu yapılardan dolayı kotiledoner plasenta sınıfına girerler (15, 54, 62, 66).

Plasentanın görevi, embriyonun beslenmesini, gelişmesini, solunum ve boşaltımını sağlamak, maternal ve fetal dolaşım arasında metabolik artıkların ve gazların değişimini gerçekleştirmek; immünolojik bariyer oluşturmak ve gebelik süresince hormonal sekresyon yapmaktır (15, 61, 62, 66). Küçük ruminantlarda placentadan salgılanan en önemli hormonlar progesteron, östrojenler ve plasental laktojenlerdir. Bu hormonlar gebeliğin devamı, fötusun büyümesi, meme bezi gelişimi ve fonksiyonları için gereklidir (15, 61, 62, 66). Koyun plasentasından yüksek oranlarda progesteron salgılandığı için, gebeliğin 50-60. gününden sonra CL uzaklaştırılsa bile gebelik kesintiye uğramaz (15, 62, 66).

Plasenta seçici geçirgen bir özelliğe sahiptir. Plasentadan maddeler serbest difüzyon, kolaylaştırılmış difüzyon ve aktif transport olmak üzere 3 yolla geçebilirler (62). Su, hormonlar, CO₂, O₂ ve elektrolitler fetal ve maternal plasenta dolaşım arasında yoğunluk farkına göre serbestçe taşınırlar (54, 61, 62). Glukoz, aminoasitler gibi birçok besin maddeleri trofoblastta bulunan taşıyıcı sistemler ile sodyum, potasyum, kalsiyum gibi elektrolitler ise aktif transport ile taşınırlar (54, 62). Plasenta fötüs için akciğer, karaciğer, sindirim organı, böbrek ve endokrin bez görevi üstlenmiştir. Plasenta, bakteri ve virusların fötusa geçişini önleyen bir engel görevini de yapar (54, 61). Ancak Brusella gibi bazı mikroorganizmalar plasentayı geçebilmektedir (54, 62).

Uterusa yerleşen embriyo anne için yabancı bir cisimdir. Anne kanındaki bellek hücreleri normalde yabancı cisimleri ortadan kaldırır ancak plasenta, farklı mekanizmalar ile anne kanındaki lenfositleri baskı altına alarak fötusun yabancı doku olarak değerlendirilmesini önler (54, 61).

Fötusa plasenta vasıtasıyla pasif olarak antikor geçişi fetal bağışıklığa katkıda bulunur. Ancak plasental bağışıklık transferi tüm hayvan türleri için geçerli olan bir yol değildir. Maternal antikorların fötusa geçişi plasentanın yapısı ile ilişkilidir. Bunda da anne ile fötüs dokuları arasındaki ilişki rol oynar. Plasentanın histolojik katları ne kadar çoksa, antikor geçişi de o kadar zor olur (47, 54, 62).

2.5. Koyunlarda Gebelik Endokrinolojisi

Gebelik süresince, fertilizasyondan doğuma kadar olan süreçte, gebeliğin maternal kabulü, embriyonun ve fötusun gelişmesi, yavrunun sağlıklı bir şekilde uygun zamanda doğması için uterus ve embriyo üzerinde etkili hormonların salınımı gerçekleşir (15, 69).

Gebeliğin devamını sağlayan hormon progesterondur (15, 54, 62, 70). Gebeliğin oluşmasından doğum başlayana kadar etkin olan progesteronun yanı sıra, östrojen

hormonu da gebeliğin özellikle son döneminde seviyesi yükselerek doğumda etkin olan önemli bir hormondur (15, 62).

2.5.1. Progesteron

Plasenta, CL ve böbreküstü bezi korteksinden salgılanır. Dişilerde östrojenler ile birlikte uterus ve meme bezi üzerine etkileri vardır (61). Progesteron ovidukt ve endometriyal bezlerin salgısını kamçılıyarak implantasyon öncesi embriyo için gerekli besin hazırlanmış olur (61, 68). Progesteron, uterus kasılmalarını azaltır, bu etki ile gebe hayvanda fötusun dışarıya atılması önlenir (54, 61). Gebelik sırasında progesteron hormonu etkisiyle uterus kasları gelişir, uterusun hacmi artar ve doğum sırasında kuvvetlenen bu kasların etkisiyle yavru dışarıya daha kolay itilir. Gebelik sırasında hipotalamusu baskılayarak gonadotropinlerin (LH, FSH) salgılanımını ayarlayıp kızgınlık siklusunu baskı altına alır ve gebeliğin devamını sağlar (61). Progesteron etkisiyle meme dokusunda alveolar büyüme, ona bağlı olarak da lobuler büyüme gerçekleşir (54, 61).

Koyunlarda gebelik süresince gebeliğin devamı için gerekli olan progesteron kaynağı gebeliğin ilk 50-60 günü lüteal yapı ve daha sonra ise esas kaynak plasenta olmaktadır (15, 54, 62).

Koyunlarda progesteron düzeyi 50. gün civarından gebeliğin ilk yarısına kadar yavaş yavaş artmaya başlar. Üçüncü ayda belirgin bir artış gösterir ve 4. ay civarında pik seviyeye ulaştıktan sonra yavaş yavaş azalarak doğumdan kısa bir süre önce hormon seviyesi belirgin miktarda azalır (15, 73, 74). Ellinci günde 2-3 ng/ml iken, 90. günde önemli derecede artar ve 125. günde pik yaparak 12-20 ng/ml'ye yükselir. Doğumdan birkaç gün önce düşmeye başlar ve 1ng/ml'ye kadar düşer (15, 73).

2.5.2. Plasental Laktojen

Koyunlarda plasental laktojen, konseptus trofektoderminin çift çekirdekli trofoblast hücreleri tarafından 16. günde salgılanmaya başlar (67, 68, 72). Gebeliğin 50. günü civarında ise tespiti mümkündür. Pik yaptığı zaman 120-130. günlerdir ve gebelik süresince varlığını sürdürür. Plasental laktojen, memelerin gelişmesi ve fötal büyümenin sağlanmasında önemlidir (15, 67, 68).

2.5.3. Östrojen

Östrojen düzeyi gebeliğin 70. gününden itibaren 0,1-0,7 ng/ml arasındadır. Doğumdan 2 gün önce pik yaparak 15-50 ng/ml düzeyine çıkmaktadır. Östrojen düzeyi

fötüs sayısına göre değişebilmektedir. Gebe koyunlarda östradiolün gebeliğin 31. gününde 56 pg/ml olduğu, 80. gününden itibaren artış gösterdiği ve 120. günde 500 pg/ml seviyesine ulaştığı, 140. güne kadar bu seviyede kaldığı belirtilir (15).

Doğumdan 15 gün önce (147 gün) fetal kortikosteroid dalgalanması başlar (16). Yaklaşık 7-10 gün önce, maternal plazma kortikosteroid konsantrasyonundan bağımsız fetal plazma konsantrasyonunda artış meydana gelerek doğum için hazırlıklar başlamış olur (75, 76). Yine gebeliğin son döneminde relaksin etkisiyle servikal yumuşama, pelvik ligamentlerde gevşeme meydana gelmektedir (15, 77). Ancak gebelikte esas önemli olan hormonlar progesteron ve östrojendir. Prostaglandin, kortizol, relaksin ve oksitosin gibi diğer hormonlar daha çok doğumun hazırlanması ve doğumda önemli olmaktadır (15).

2.6. Koyunlarda Gebelik Tanısı

Koyunlarda gebelik tanısı, yetiştirici için ekonomik ve sürüde yönetimsel planların yapılması açısından oldukça büyük değer taşımaktadır (15, 71, 78). Gebe hayvanların kesime gitmesinin önlenmesi, ikiz-üçüz gebeliklerin belirlenerek bakım ve beslemede gerekli özenin gösterilmesi, abortus ve metabolizma hastalıkları gibi sorunlarla karşılaşmadan gebeliklerin sağlıklı olarak sürdürülmesinin sağlanması (15, 70, 71) ve gerektiğinde başarılı bir doğum indüksiyonunun gerçekleştirilebilmesi yönleriyle de gebelik tanısı koyunlarda oldukça önemlidir (71).

Koyunlarda gebelik tanısı amacıyla birçok yöntem kullanılmaktadır (15, 78). Bunlar; sürü içinde arama koçu kullanımı, görüntülü tanı yöntemleri, klinik muayene, laboratuvar tanıları (hormonal, immünolojik yöntemler, gebelik proteinlerinin değerlendirilmesi) gibi birçok yöntemi kapsar (71). Ekonomik, pratik ve saha şartlarında uygulanabilir olmaması, gebelik tanısının erken döneminde sonuç vermemesi, doğruluk oranının düşük olması, anne ve yavruya zararlı etkilerinin bulunması, sonuçların elde edilmesinin uzun zaman alması, deneyime ya da donanımlı laboratuvara gereksinim göstermesi gibi nedenlerden dolayı yöntemlerin birçoğunun uygulama alanı sınırlıdır. Fötüs, ana ve operatör üzerinde zararlı bir etkisinin olmaması, saha şartlarında kolaylıkla uygulanabilmesi ve çabuk sonuç alınması nedeniyle günümüzde kullanılan yöntemler içerisinde en çok başvurulanı real-time ultrasonografidir (15, 78).

2.6.1. Gebelik Tanısında Kullanılan Yöntemler

2.6.1.1. Radyografi

Gebeliğin 70. gününden itibaren fetal iskelet kalsifiye olduğundan gebelik tanısı ve fetal sayı tahmini kesin olarak yapılabilir. Ekipman maliyeti ve operatöre verdiği zarardan dolayı kullanımını kısıtlıdır (15, 64, 70, 78).

2.6.1.2. Ultrasonografi

Koyunların gebelik tanısında A-mode, doppler ve real-time olmak üzere üç tip ultrasonografi sistemi kullanılmaktadır (15, 78).

A-mode ultrasonografi: Gebeliğin 50-120. günleri arasında açlık çukurluğunun altından uygulanan güvenilir bir yöntemdir. Ancak fetal sayı tahmini bu yöntemde yapılamamaktadır (15, 70, 78).

Doppler ultrasonografi: Çalışma prensibi, fetal kalp atımı, fetal ve uterustaki damarların kan akımının tespitine ve hızının ölçülmesine dayanmaktadır. Koyunlarda gebeliğin 40. gününden itibaren bu yöntemle doğru tanı koyulabilmektedir (15, 78).

Real-time ultrasonografi: Gebeliğin kesin tanısı, fetal canlılık ve sayı tahmininin kesinliği, fetal yaş tayininde hızlı, güvenilir ve pratik olması yönleriyle diğerlerinden üstündür (15, 71, 78).

2.6.1.2.1. Koyunlarda Real-time Ultrasonografi Tekniği

Real time ultrasonografik muayene transrektal ve transabdominal yolla yapılır (15, 54, 70, 71). Muayene sırtüstü yatırılarak yapıldığında, reproduktif organlar ve özellikle uterus içeriği daha yakından gözlenebilmektedir. Transrektal muayenenin daha rahat yapılabilmesi ve görüntü kalitesinin daha iyi olması için rektumdaki dışkıının uzaklaştırılması gerekmektedir (15, 54).

Transrektal ultrasonografinin doğruluk derecesi, gebeliğin 35. gününe kadar transabdominal ultrasonografiden daha yüksektir. Transrektal olarak 17-19. günden itibaren yavru kesesi, 25. günden itibaren de embriyo belirlenebilmektedir (15, 78, 79).

Transabdominal ultrasonografik muayene ventral transabdominal, sağ ve/veya sol inguinal bölgelerden yapılmaktadır (15, 54, 70, 79). Transabdominal olarak gebelik 17-30. günlerde teşhis edilebilir (71). Fetal kalp atımı en erken 29. günde gözlenir (54). Transabdominal ultrasonografik muayene ile saha koşullarında gebelik tanısı pratik ve güvenilir bir yöntemdir, bu nedenle gebeliğin ikinci yarısında tercih sebebidir (15, 71).

Fötal sayı belirlemek amacıyla muayene transrektal yolla 40. güne kadar yapılırken, transabdominal yol ile 45-100. günler arasında en güvenilir sonuç elde edilir (71, 79).

Gebelik tarihinin bilinmediği durumlarda fötüs yaşının tahmini embriyonik kese, fötüs uzunluğu, fötal baş çapları, torasik çap ve plasentom çapı gibi embriyonik ve fötal parametrelerin görüntülenmesiyle ve yapılan hesaplamalar ile gebelik yaşı belirlenebilmektedir (71, 78). Bu yöntemin en geçerli olduğu aralık 40-80. günlerdir (71).

2.6.1.3. Laparotomi ve Laparoskopji

Gebeliğin 4. haftasında fossa paralumbalisten bir ensizyon yapılarak pelvis boşluğu gözle ya da endoskopta gözlenir. Riskleri diğer yöntemlere göre çok daha fazla olan bu yöntemde gebelik durumunda uterusun gergin, kalın duvarlı, 1 cm çapında ve pelvik çatının önünde olduğu tespit edilebilmektedir (15).

2.6.1.4. Klinik Yöntemler

2.6.1.4.1. Rektal–abdominal Palpasyon

Yöntemin prensibi; genişleyen uterusun, rektuma sokulan bir prob ile tespiti esasına dayanmaktadır. Kayganlaştırılmış bir cam çubuğun (1,5x50 cm) sırt üstü yatırılmış koyunun rektumuna yerleştirilmesiyle yapılmaktadır. Bir elle çubuk idare edilirken, diğer el abdomenin üstüne koyulur. Bu yöntem, basit, hızlı ve düşük maliyetli olmasına rağmen, yöntemin rektum mukozasında hasara ve abortusa neden olması gibi dezavantajları bulunmaktadır (15, 54, 64, 78).

2.6.1.4.2. Abdominal Palpasyon

Bu yöntemle gebeliğin ilerleyen dönemlerinde (90-130. günler) %80-95 doğrulukta gebelik tanısı yapılabilmektedir (15, 64). Abdominal palpasyonun gebeliğin ilerleyen dönemlerinde uygulanabilmesi ve fötal sayı tahmininin yapılamaması nedeniyle fazla önemli bir değeri yoktur (15).

2.6.1.4.3. Meme Sekresyonu

İlk kez gebe kalan koyunlarda gebeliğin 3. ayından itibaren memeden yapışkan, bal benzeri bir sıvı geldiği, çok sayıda doğum yapmış olan koyunlarda bu sekresyonun daha sulu olduğu belirtilmektedir. Dolayısıyla bu bulgular gebelik tanı yöntemi olarak değerlendirilebilir (15, 54).

2.6.1.4.4. Vücut Ağırlığının Artması

İkiz gebe koyunların aşım öncesi vücut ağırlığıyla gebeliğin 4. ayındaki vücut ağırlığı kıyaslandığı zaman %13-16 oranında artış gösterdiği, tek yavru taşıyanlarda aynı dönemde ağırlık artışının %6-12 oranında olduğu bildirilmektedir (15). Gebe kaldığı düşünülerek fazla beslenen koyunlarda yanlış değerlendirme yapılabilmektedir (54).

2.6.1.4.5. Sakral Refleks

Gebe olmayan koyunlarda 1 ve 2. sakral vertebranın her iki tarafının dorsaline 1-1,5 kiloluk mekanik bir basınç uygulandığında gayret sarf ettikleri tespit edilmiştir. Gebe olan koyunlarda ise bu refleks gözlenmemiştir. Ayrıca karakteristik olarak, gebe olmayan koyunların sağrı kaslarının daha aşağıda olduğu belirtilmektedir (15).

2.6.1.4.6. Caudal Uterus Arterinin Genişlemesi

Gebe koyunlarda arteria uterina caudalis sert ve kalın bir hal almakta ve gebelik ilerledikçe de daha kolay farkedilebilmektedir. Arterin pulzasyonu gebeliğin 60. gününden sonra vaginaya yerleştirilen parmakla rahatlıkla hissedilir (15, 80).

2.6.1.5. Arama Koçları

Arama koçlarının sürü içerisine salınarak östrusta bulunan koyunları bulmaları en eski yöntemlerden biridir. Yöntem gebe kalmayan koyunların tekrar östrus göstermeleri ve bunun belirlenmesi esasına dayanır. Sezon dışında östrusların uyarıldığı durumlarda gebe kalmayan hayvanların mevsimsel anöstrusta bulunmaları, uzayan östrus, kalıcı CL yalancı gebelik gibi nedenlerden dolayı beklenen tarihte östrus gözlenmemesi yöntemin güvenilirliğini düşürmektedir (15).

2.6.1.6. Endokrinolojik Muayeneler

2.6.1.6.1. Plazma Progesteron Analizi

Koyunlarda plazma progesteron düzeylerinin belirlenmesi aşımından sonraki 17-18. günlerde gebe olmayan koyunlarda %100, gebe hayvanlarda %85-100 oranında doğru tanı koyulabilmektedir (15, 78, 80). Analiz maliyetleri, zaman alması, donanımlı bir laboratuvar gereksinimi yöntemin dezavantajlarıdır (15).

2.6.1.6.2. Süt Progesteron Analizi

Gebe olmayan koyunların belirlenmesi amacıyla aşımından sonra 18. günde yapılan süt progesteron analizinde doğruluk oranı %92-100 arasında değişmektedir. Süt progesteron düzeyinin aşımından sonraki 22-26. günlerde 10ng/ml'nin üzerinde olması gebelik yönünden pozitif olarak değerlendirilmektedir. Gebe olanları belirleme oranı %86, gebe olmayanları doğru belirleme oranı %100 olarak bilinmektedir (15).

2.6.1.6.3. Plazma Östrojen Analizi

Östrojen plasentadan sentezlenip salgılanır ve maternal dolaşımında belli düzeyde bulunur. Koyunlarda gebelik ilerledikçe ve özellikle gebeliğin 70. gününden itibaren plazma östrojen düzeyi belirgin olarak artar (15, 78). Östrojen düzeyi fötüs sayısına göre değişebilmektedir (15).

2.6.1.6.4. Koryonik Somatotropin veya Plasental Laktojen (PL)

Gebeliğin 64. gününde PL'nin RIA yöntemi ile ölçülmesiyle gebe ve gebe olmayan hayvanlarda sırasıyla %97 ve %100 doğrulukta sonuç elde edilmiştir (15, 78).

2.6.1.7. Gebelik Proteinlerinin Değerlendirilmesi

2.6.1.7.1. Gebelik Spesifik Protein B (GSPB)

Bu protein fötal trofoektoderminin binükleat hücrelerinden salınmaktadır. Koyunlarda gebeliğin 26-106. günleri arasında gebe olan ve olmayanların sırasıyla %100 ve %83 kesin tanı yapılabilmektedir (15, 70). GSPB plasentanın gelişimi ve fonksiyonunun yanı sıra fötal distres ve gebelik sonlanmasının belirlenmesinde güvenilir bir belirleyicidir (78).

2.6.1.7.2. Gebelik Glikoproteinleri

Koyun gebelik glikoproteinleri trofobastın iki çekirdekli hücreleri tarafından sentezlenmektedir (15, 78). Gebeliğin 3-9. haftasından itibaren gebelik glikoproteinleri düzeyinde artış daha yavaştır. Gebelik proteinlerinin tespit yönteminin modifiye kiti saha koşullarında kolaylıkla uygulanabilmesi nedeniyle radyoaktif risk taşıyan ve laboratuvar donanımına gereksinim duyulan radio immünassay (RIA) yöntemine göre avantajlıdır (15).

2.6.1.8. İmmünolojik Testler

Antijenler, aşımından 24 saat gibi kısa bir süre sonra maternal dolaşımında tespit edilebilmektedir. Fertilizasyondan kısa bir süre sonra lenfosit aktivitesinde değişiklikler meydana gelmekte ve bu sayede embriyonun maternal doku tarafından reddi engellenmektedir. Koyunlarda erken gebelik; gebelik spesifik antijenin hemaglutinasyon testi ile belirlenmesi ile tespit edilebilmektedir. Gebeliğin 6-50. günleri arasındaki koyunlardan alınan birkaç damla kana tavşan anti koyun embriyo serumu katıldığı zaman hemaglutinasyon oluşmaktadır. Bu yöntem, gebeliğin çok erken dönemde tespitine olanak sağlamaktadır ancak uygulanabilirliği sınırlıdır (15).

2.6.1.9. Vaginal Biyopsi

Gebe olmayan koyunlarda vaginal epitel 12 hücre katmanından oluşmakta olup, lumene bakan hücreler düz ve squamözdür. Gebe koyunlarda ise epitel 5 hücre katmanından oluşur ve lumene bakan hücreler kübik ve primordiyaldir. Vaginal biyopside epitel katının incelenmesi ve hücrelerdeki morfolojik değişikliklerin izlenmesiyle gebeliğin 40. gününden itibaren gebelikler büyük oranda saptanmaktadır (15, 54, 81).

2.6.1.10. Vaginal Smear

Gebeliğin 1. ayında vaginal smear bulguları değerlendirilerek gebelik tanısı yapılabilmektedir. İlk aydan sonraki zamanda gebe hayvanların vaginal smear bulguları anöstrustaki hayvanlarınkine benzerlik göstermesi nedeniyle gebelik varlığı kesin olarak belirlenemez (81).

2.6.1.11. Diğer Yöntemler

2.6.1.11.1. Servikal Mukusun Viskozitesi

Servikal mukusun akışkanlığı ve elastikiyetindeki değişikliklere göre gebeliğin 50. gününden sonra mukus örneğinin bulanık olması hayvanın %100 gebe olduğunu göstermektedir (15).

2.6.1.11.2. Servikal Mukus Kaynatma Testi

Servikal mukusta bulunan proteinlerin yapısında gebelik veya siklusta meydana gelen değişikliklerin belirlenmesi esasına dayanmaktadır. Servikal mukus kaynayan suda dağılıyorsa gebelik negatif, dağılmıyorsa gebelik pozitif olarak belirlenir (15, 78).

Ayrıca yukarıdaki bu iki yöntemin haricinde servikovaginal mukus arborizasyon testi, idrar kreatinin oranı, östrojen enjeksiyonları, kan şekeri seviyesi, antikolostrum testi, fetal elektrokardiyogram gibi kullanılan diğer yöntemler de bulunmaktadır (15, 54).

2.7. Koyunlarda Doğum

Koyunlarda gebelik ortalama 150 gün sürmekte ve gebeliğin devamını da progesteron hormonu sağlamaktadır. Koyunlarda gebelik süresince progesteron kaynağı gebeliğin ilk 50-60 günü lüteal yapı, daha sonra ise plasenta olmaktadır (1, 3, 6, 37, 70). Koyunlarda gebeliğin devamını sağlayan progesteron kaynağına bakılmaksızın doğum öncesi dönemde annede meydana gelen hormonal değişikliklerin sebebi fötustur (1). Doğum fötüs tarafından başlatılmakta (62, 76, 82, 83), fetal hipotalamus, hipofiz ve adrenal korteksin aktivasyonunun bir sonucu olarak meydana gelmekte ve 3 aşamada incelenmektedir (1, 9, 15, 19, 62, 83).

I. Aşama: Serviksin gevşemesi, uterus duvarının hem longitudinal hem de sirküler kaslarının aktif kasılmaları ile karakterizedir (15, 62, 64). Koyunlarda 6-12 saat sürer. Hayvanlar kendini sürüden ayırır ve zemini eşeler. Huzursuzdurlar ve yatıp kalkarlar. Sık ve kısa aralıklarla idrar yapar veya dışkılarlar. Bazı koyunlarda bu belirtiler görülmeyebilir (15, 83). Bu periyotta serviks gevşer ve sert, yapışkan, sarımsı kahverengi renkteki tıpa açılır. Uterus kasılmaları, plasentayı, fötüsü ve fetal sıvıları servikse doğru iterek serviksi daha da genişletir (15, 62, 64).

II. Aşama: Uterus kasılmaları, fötüs/fötüslerin genişleyen doğum kanalına girmesi, amniyon kesesinin yırtılması ve vulvadan yavrunun çıkması ile karakterizedir (15, 62, 83). Koyunlarda bu aşama yaklaşık 1 saat (0,5-2) içerisinde tamamlanır. Eğer ikizlik veya üçüzlük varsa bu süre uzayabilir. Kuzuların büyük çoğunluğu anterior presentasyonda kanala girer. Bazı kuzular ise arka bacakları ile kanala girer ve posterior presentasyonda doğar. Anterior presentasyondaki küçük kuzular, bir ön bacak bükülü bile olsa doğabilirler. Koyunların çoğu doğum için yere yatar, bazı yaşlı hayvanlar doğum anında ayakta durabilir. Yatma sonrası güçlü bir şekilde ıkmır, kafasını yukarı doğru kaldırır ve inlerler. En güçlü kasılmalar yavrunun kafası vulvaya girdiğinde görülür (15, 69, 83). Plasenta vaginaya ulaştıktan sonra koryoallantois yırtılır, vaginal kanal kayganlaşır. Amniyon kesesi vulvadan görülür, sonra yırtılır ve yavru kurtulur. II. aşama yavrunun dışarı çıkmasıyla son bulur. Kuzuların yaklaşık %50'si yırtılmamış amniyon içinde doğabilir. Çoğul doğumlarda hayvanlar, doğumlar arasında dinlenebilir (15, 62).

III. Aşama: Koyunlarda bu aşama yavru zarlarının atılması ile karakterizedir.

Koyunlarda yavru zarları doğum sonrası 3-4 saat içerisinde atılır (15, 83). Plasenta 12 saat içerisinde atılmazsa retensiyo secundinarum olarak düşünülür (15).

Fizyolojik ve patolojik doğumlar arasındaki farkı iyi tespit edebilmek için normal doğum çok iyi bilinmelidir (15, 83).

2.7.1. Doğum Öncesi Değişiklikler

Doğuma yakın zamanda başta relaksin hormonu etkisiyle pelvik ligamentlerde gevşeme görülür (15, 77, 83). Vulvada gevşeme ve genişleme şekillenir. Gebeliğin ikinci yarısından sonra 2 memenin ayırım çizgisi kaybolmaya başlar. Bu gelişme 3-4. aydan sonra olur. Kolostrum doğum öncesi 24 saat içinde memelerde mevcuttur (15, 83).

2.7.2. Doğumun Başlamasının Kontrolü

Deneyisel çalışmalar ve klinik gözlemlere bağlı olarak fötusun gebelik süresi üzerinde daha etkin olduğu, bu süreye annenin etkisinin ise kısıtlı olduğu görüşü hakimdir (15, 84, 76)

Doğumu başlatan sinyaller fötal hipotalamus-hipofiz bezinden kaynaklanır. Fötusun beyni ve maternal kaynaklı hormonal uyarımlar koordineli olarak çalışır. Fötal hipofiz ve adrenal sistemin yeterince olgunlaşmaması, aplazisi, displazisi ya da birtakım bitkisel toksinlerin benzer fötal lezyonlara neden olması, gebelik uzunluğu ile seyreden olguların patolojileri, bu bezlerin cerrahi olarak uzaklaştırılması, fötusa gebeliğin erken döneminde yapılan ACTH ve kortizol infüzyonlarının aborta sebep olması gibi yapılan klinik çalışmalar doğumun başlamasında fötusun kontrolünün olduğunu göstermektedir (15, 23, 76, 84).

Gebeliğin devamını sağlayan progesteron üretimi türler arasında farklılık gösterir. Doğumu başlatan mekanizma, gebeliğin devamını sağlayan progesteron kaynağının farklı olduğu türlere göre değişiklik göstermektedir (15).

2.7.3. Doğumun Hormonal Mekanizması

Gebeliğin son 2-3 haftasında fötusta kortikotropin releasing hormon (CRH), adrenokortikotropik hormon (ACTH), adrenal kortizol ve androstenedion konsantrasyonu artar. Fötusun olgunlaşan hipofiz bezinden ACTH hormonunun salınması fötal kortizol konsantrasyonunu artırır (1, 9, 15, 19, 62, 83, 85). Koyunlarda fötal kortizol maternal dolaşıma karışarak direkt plasental enzimleri etkiler. Plasental enzimler (17 α hidroksilaz),

plasental progesterondan östrojen yapımına sebep olur. Kan progesteron seviyesi hızla düşer. Plasental östrojen, PGF2 α sentezine sebep olur ve uterus kasılmaları görülür (1, 9, 15, 19, 54, 62).

Östrojen-progesteron oranındaki değişim, doğumun başlamasında etkilidir. Östrojenin artması, progesteronun düşmesi; miyometrial kontraktıl proteinlerin üretimini, enerji üretimi için gerekli enzimleri, oksitosine duyarlı reseptör sayısını arttırarak doğumun başlamasında etkilidir (9, 12, 15, 54).

Oksitosin, uterus kasılmalarını hem direk hem de endometriyumdan prostaglandinlerin salınımını sağlayarak uyarır. PGF2 α 'daki artış, peristaltik uterus kasılmalarını, servikal gevşemeyi ve doğumu başlatır. Prostaglandinler, ayrıca relaksin salınımını uyarır. Relaksin de serviksteki gevşemeye ve fötusun dışarı çıkarılmasına katkıda bulunur (1, 15, 62). Doğumun endokrin olaylarının meydana getirdiği farklı önemli değişiklikler de gözlenmiştir. Fötal kuzu akciğerlerinin olgunlaşması özellikle alveolar sürfektan üretimi kortizol tarafından uyarılmaktadır (15, 75). Plasentanın ayrılmasında ACTH ve östrojen artışının etkili olduğu, bu hormonların deneysel olarak uygulanmasının, plasentanın aktif dejenerasyonuna sebep olduğu gözlenmiştir (15).

2.8. Koyunlarda Doğum İndüksiyonu

Doğum zamanı yaklaşmış hayvanlarda, gebelik süresinde sapmalar oluşturan fizyolojik ve patolojik durumlarda, koyunda oluşan hastalık ve benzeri patolojik bozukluklarda ya da fizyolojik olarak doğumun uyarılması gerektiğinde doğumun uyarılmasının zorunluluğu ortaya çıkmaktadır (3, 15).

Doğum indüksiyonu amacıyla kullanılan herhangi bir yöntemin geçerli sayılabilmesi için bu yöntemin bazı kriterleri sağlaması gerekmektedir. Yöntem; doğumu kesinlikle başlatmalı, uygulama sonrası yavru canlılığı ve laktasyon durumu ile anne ve/veya yavru sağlığı üzerine herhangi bir yan etki meydana getirmemelidir (1, 17).

Medikal ya da mekanik olarak doğumun indüklenebildiği insanlarda (77) ve hayvanlarda (3, 7, 8, 13, 15) bildirilmektedir. Koyunlarda doğum indüksiyonu amacıyla medikal olarak ACTH, kortikosteroidler (glukokortikoidler), PGF2 α ve analogları, östrojenler, sentetik PGE₁ analogu (misopristol), progesteron reseptör blokörleri, 3 β -hidroksi steroid dehidrojenaz enzim inhibitörleri (epostan, trilostan) kullanılmıştır ve kullanılmaktadır (13, 15).

2.9. Koyunlarda Doğum İndüksiyonunun Endikasyonları

Doğum indüksiyonu, doğum zamanı yaklaşmış olan hayvanlarda, fizyolojik ya da patolojik nedenlerden dolayı uygulanır (3).

Gebelik tarihi bilinen sürülerde doğumları senkronize ederek doğumu yakından takip etme, güç doğuma bağlı şekillenen yavru ve anne ölümleri ile doğum esnasında karşılaşılabilecek komplikasyonları önlemek, sürüdeki diğer hayvanların doğan yavrulara zarar vermesine mani olmak amacıyla uygulanır. Zamanı önceden tahmin edilebilen bir doğum için pre-, intra ve postpartum süreçte anne ve yavrulara müdahale etme, doğumun daha kontrollü ve hijyenik şartlarda gerçekleştirilmesini sağlama ve yavru bakımlarıyla ilgilenebilme olanağı da sağlar. Anne ve yavru kayıpları en aza indirilirken hem de şekillenebilecek sağlık problemleri de önlenmiş olur. Ayrıca yavrunun doğum sonrası düzenli kolostrum alımının sağlanması, doğumun belirli bir zaman dilimine toplanarak işletme iş gücünün azaltılması gibi nedenlerden dolayı da doğum indüksiyonu ekonomik olarak da önem taşır (1, 3, 6-12).

Tıbbi endikasyonları içerisinde özellikle anne sağlığının bozulduğu durumlarda, fötal membranların hidropsu, ventral hernia, prepubic tendo rupturu, uzayan gebelik olguları, respiratorik ve metabolik rahatsızlıklar (gebelik toksemisi, ketozis) gibi bazı patolojiler nedeniyle de veteriner hekimlikte doğum indüksiyonu gerekli olmaktadır (1, 3, 10, 13, 14, 17, 19, 86-88).

2.9.1. Uzayan Gebelik Olguları

Koyunlarda gebelik tarihi 150 günü aşılıyorsa, gebeliğin uzamış olma ihtimali artmaktadır. Fötal mumifikasyon, uzamış gebeliğin sebeplerinden birisi olabilir ve ultrasonografik muayenede ekojenik bir kitle tespit edilirken, fötal canlılık, fötal sıvılar ve kotiledonlar görülmemektedir. Bu şekildeki anormal gebelikler uygun yöntem ile sonlandırılabilir (15, 83, 86).

Canlı fötusun bulunduğu gerçek uzayan gebelikler genellikle gelişen yavrudaki hipotalamus-hipofiz-adrenal bezlerdeki bir problemten kaynaklanmaktadır. Fötal hipofiz ve adrenal sistemin yeterince olgunlaşmaması, aplazisi ve displazisi uzayan gebeliğe sebep olur (9, 15, 24, 84, 89).

Viral olarak Border disease ve Akabane virus gibi bir takım etkenler hipofiz aplazisine ve hidroensefaliye neden olabilmektedir (15, 83, 84).

Çeşitli bitkisel toksinler de (Salsola tuberculatiformis, Veratrum californicum) benzer lezyonlar meydana getirerek, fötal hipofizin yetersiz gelişimine sebep olabilmektedir (15,

83, 84, 89). Etkilenen fötüs doğumu başlatmak için gerekli ACTH ve kortizol üretimini sağlayamadığından bu tür olgularda gebelik 200 günden daha fazla olabilmektedir (15).

2.9.2. Gebelik Toksemisi

Gebe koyunlarda gebeliğin son döneminde karbonhidrat ve yağ metabolizmasındaki anormalliklere bağlı şekillenen bir metabolizma bozukluğudur (54, 71, 90-92). Hastalık genelde gebeliğin son 6 haftasında ve ikiz ya da daha fazla yavru taşıyan koyunlarda görülür (90-92). Gebeliğin ilerleyen döneminde artan uterus hacmi hayvanın artan enerji ihtiyacını karşılayacak yeterli yem tüketmemesine sebep olmaktadır. Yetersiz yem tüketimi, ani yem değişiklikleri, yemleme sisteminin kötü olması, açlık, stres, nakil, ani iklim değişiklikleri gebelik toksemisine yol açmaktadır (90, 92).

Gebeliğin ileri döneminde fötüsün artan glikoz ihtiyacı karşılanamazsa, vücut glikojen rezervi ve yağlar gibi diğer enerji kaynaklarını kullanır. Buna bağlı olarak keton cisimciklerinin (aseton, asetoasetik asit, β -hidroksi bütirik asit) oranı idrarda ve kanda artar. Yağların mobilizasyonu sonucu ortaya çıkan yağ asitleri karaciğerde birikir ve hepatik lipidozis şekillenir (15, 90-92).

Hafif olgularda halsizlik, durgunluk ve koordinasyon bozuklukları ile dış gıcırdatma görülür. Keton cisimciklerinin artması ve beyine yeterli düzeyde glikoz gelmemesine bağlı olarak sinirsel belirtiler de görülür. Hipogliseminin uzun süre devam etmesi geri dönüşü olmayan ensefalopatiye yol açar. Göz, dudak ve kulaklarda titreme, görme bozukluğu, kendi etrafında dönme, boylu boyunca yatma, şiddetli olgularda ayağa kalkamama, rumen hareketleri ve gıda alımının tamamen durması ve koma durumu gözlenir. Keton cisimciklerinin artışı kanda bikarbonat iyonlarının seviyesini düşürmekte, metabolik asidoz ve dehidrasyon şekillenmektedir. Bikarbonat iyonlarının aşırı miktarda azalması hayvanı koma durumuna sokmaktadır. Gebelik toksemisinin son safhasında su tüketimi ve idrar azalmakta, böbrek fonksiyonları bozulmaktadır. Kan şeker düzeyi gebelik toksemisinin son safhasında adrenal bezlerin etkisiyle artış göstermektedir (15, 90, 92).

Hayvanın abort yapması sonrası belirtiler tipik olarak ortadan kalkar (15, 92). Hastalığın tedavisinde erken teşhis oldukça önemli olmaktadır (15). Tedavi edilmeyen olgularda ölüm oranı yaklaşık %90'dır (90).

Tedavide, kan glikoz düzeyinin yükseltilmesi ve enerji ihtiyacını arttıran faktörlerin ortadan kaldırılması temel alınmalıdır (92).

İlk dönemlerde hipoglisemiye karşı tedavi yapılmalıdır. Glikoneogenezisi uyarmak amacıyla glikokortikoidler uygulanabilir ancak bunların aynı zamanda doğumu ya da

abortu uyaracağı ve endotoksik şoka (90) sebep olacağı dikkate alınmalıdır (15, 92). Tedaviye yanıt alınamayan vakalarda anneyi kurtarmak amacıyla sezeryan operasyonu yapılabilir veya doğum uyarılması yoluna gidilebilir (83, 87).

2.10. Koyunlarda Doğum İndüksiyonunda Uygulanılan Yöntemler

2.10.1. ACTH

Fötusun olgunlaşan hipofiz bezinden ACTH hormonunun salgılanması fetal kortizol konsantrasyonunda artışa sebep olmaktadır (1,9, 15, 18, 19). Fötusa ACTH ve kortikosteroid infüzyonu yapmak pratik olmayan ancak doğumu uyarmada etkili bir yöntemdir (16). Doğum indüksiyonu amacıyla ACTH genelde 4-10 µg/h dozda kullanılmakta olup 1 µg/h dozda kullanımının da doğumu uyardığı bildirilmektedir (93). ACTH'nın 0,24 mg/24 saat şeklinde intrafötal infüzyonu da doğumu uyarmaktadır (20).

2.10.2. Glukokortikoidler

Kortikoidler 1950'li yıllardan beri yalnız ya da diğer ilaçlar ile kombine olarak iskelet-kas sistemine dair patolojilerde, alerjik reaksiyonlarda, enfeksiyon ve şok olgularında destekleyici bir tedavi olarak kullanılmaktadır (11, 94). Kortikosteroidlerin erken doğuma sebep olduğuna ilişkin literatürler 1960'lı yılların sonlarına doğru rapor edilmiştir (11). Amerika, Güney Afrika ve Avrupa'da 1967-1972 yılları arasında bulunan çalışmalarda glukokortikoidlerin ruminant gebeliği üzerine beklenmeyen etkisinin olduğu, gebeliğin son dönemindeki sığırdaki ve gebeliğin son haftalarındaki koyunlarda erken doğuma sebep olduğu bildirilmektedir. Bu durum kortikosteroidlerin etkisinin anlaşılmasına yol açarak doğumun mekanizmasının da daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Bu beklenmeyen etki klinik kullanıma aktarılmış, gebeliğin son döneminde tedavi amacıyla kullanılmak üzere günümüzde yerini almıştır (95).

Koyunlarda glukokortikoidler doğum indüksiyonu veya istenmeyen gebeliklerin sonlanması amacıyla kullanılmaktadır (11, 21-25, 88). Glukokortikoidler koyunlarda fötusun kortizol etkilerine benzer etki oluşturarak fötusun doğum kanalından dışarı çıkmasını sağlar (3, 8, 19). Örnek olarak yapılan bir çalışmada deksametazon'un 0,06-4 mg/gün dozda intrafötal infüze edilmesinin premature doğumlar meydana getirdiği bildirilmektedir (23).

Glukokortikoidler ile yapılan uygulamaların ancak 138. gün ve sonrasında yavru sağlığı üzerine etkisinin olmayacağı bildirilse de (22, 96), gebeliğin erken döneminde

oluşan rahatsızlıklarda gebeliğin sonlandırılması gerekirse kullanılmak üzere 138. günden önce tekrarlayan dozlarda deksametazon kullanımıyla yapılan çalışmalar da vardır (88).

2.10.3. Prostaglandin ve Analogları

Koyunlarda gebeliğin devamından plasental progesteron sorumlu olduğundan dolayı PGF_{2α} ve analoglarının doğum indüksiyonu amacıyla uygulanması etkili değildir (3, 8, 15, 97).

2.10.4. Östrojenler

Doğum indüksiyonunda östrojenler eskilerde kullanılmıştır ancak günümüzde östrojenlerin insanlarda ortaya çıkarılan yan etkileri nedeniyle eti yenen evcil hayvanlarda kullanımı bulunmamaktadır (26-28).

2.10.5. Sentetik PGE₁ Analöğü (Misopristol)

Sentetik PGE₁ analöğü olan misopristol koyunlarda doğum indüksiyon amacıyla intravaginal olarak başarıyla kullanılmaktadır (29). İnvaginal 800µg x 2 dozda kullanılan misopristolün oral kullanıma göre daha etkin olduğu bildirilir (2, 29).

2.10.6. 3β-Hidroksi Steroid Dehidrojenaz Enzim İnhibitörleri (epostan, trilostan)

3β-hidroksi steroid dehidrojenaz enzim inhibitörleri (epostan, trilostan) pregnenolondan progesterona çevrilme basamağını inhibe etmek suretiyle etki göstererek progesteron üretimini baskılamakta ve doğumu uyarmaktadır (30-32, 98).

Epostan'ın gebeliğin ileri döneminde uygulandığında, uygulamadan sonraki ortalama 44±3 saatte (31) ve 33-36 saatte (32) sağlıklı yavruların doğumuna sebep olduğu bildirmiştir. Epostanın 1,5 mg/kg dozda iv. infüzyonunu takiben ortalama 33 saat içerisinde doğumların başladığı belirtilmektedir (32).

Bir 3β-hidroksisteroid dehidrojenaz δ isomeraz inhibitörü olan trilostan iv. yolla farklı dozlarda uygulanmış, progesteronun gebeliğin ileri döneminde doğumu başlatmadaki rolü ile hormon konsantrasyonlarında meydana gelen değişiklikler yine yapılan bir çalışma ile belirtilmiştir (30).

2.10.7. Progesteron Reseptör Blokörleri (antiprogestinler, progesteron antagonistleri)

Koyunların gebeliklerinin devamında progesteron önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle progesteron reseptör blokörlerinin koyunlarda doğumu uyarmada kullanımı mevcuttur (33-35, 38). Progesteron reseptör blokörleri, progesterondan daha fazla progesteron reseptörlerine bağlanma isteği göstererek bu reseptörleri bağlarlar. Ancak etkileri progesteron gibi değildir (31, 34, 39, 40, 99).

Mifepriston ve aglepriston en çok bilinen progesteron reseptör blokörleridir. Mifepriston, Roussel Uclaf Laboratuvarları tarafından beşeri hekimlik için geliştirilen ve sonrasında veteriner hekimlikte kullanılan (34, 38), bir progesteron ve glukokortikoid reseptör antagonistidir (100, 101). Antiprogestagenik aktivitesini rodent, tavşan, maymun ve köpeklerde, antikortikoid aktivitesini de rodentlerde, erkeklerde ve köpeklerde göstermektedir. Maymun, kadın ve köpeklerde gebeliği sonlandırmak amacıyla kullanıldığı gibi (100) koyunlarda da doğum indüksiyonu amacıyla kullanılmıştır (36).

Aglepriston yine Roussel Uclaf Laboratuvarları tarafından üretilmiş ancak veteriner hekimliğe spesifik bir preparattır (34, 102). Progesteronun etkisini ortadan kaldırarak servikal açılmayı sağlamak ve sonrasında doğumu uyarmaktadır (33, 37). Aglepriston tek başına ve bazen farklı kombinasyonlar ile farklı hayvan türlerinde, gebeliğin önlenmesi (103), gebeliği sonlandırma (104-106), pyometra tedavisi (39, 107-110), kistik endometriyal hiperplazi-pyometra kompleksi (111), vaginal fibroma (112) ve doğum indüksiyonu (33, 37, 113, 114) amacıyla kullanılmaktadır.

2.10.8. Kombinasyonlar

Doğum indüksiyonu amacıyla çeşitli medikal kombinasyonlar kullanılmaktadır (19, 41, 97, 115). Bu amaçla flumetazon ile birlikte PGF_{2α} analogları (41), deksametazon ile kombine kloprostenol kullanımı (19) ve deksametazon ile östrojen kombinasyonu (97) koyunlarda uygulanmaktadır. Östrojen kombinasyonları doğum süresi üzerine olumlu etki yapar ancak yan etkileri bulunmaktadır (97). Dietilstilbestrol ve sentetik kortikosteroidin kombine kullanımı %53 oranında doğumları uyarmaktadır (115). Koyunlarda kuzulama zamanı arasındaki varyansın azaltılması amacıyla flumetazon ile birlikte klenbuterol ve oksitosin kullanıldığı görülmektedir (42).

2.11. Doğum İndüksiyonunun Komplikasyonları

2.11.1. Doğumla İlişkili Olanlar

Doğum indüksiyonu normal doğumun şekillenemeyeceği uterusu ilişkin (torsiyon uteri vs.) maternal (vücut ölçüleri, pelvis çapının darlığı vs.) ve fetal (acaibatlar vs.) durumlar tespit edildiğinde hem hayvanlar ve hem de insanlarda kontraendike olmaktadır (2, 15). Doğum indüksiyonu amacıyla uygulanan protokoller bazen doğumu uyarmaya yeterli olamayabildiği gibi (23, 116) bazen de servikal genişlemenin istenildiği gibi gelişmeyip güç doğum şekillenmesine neden olur. Güç doğumun diğer bir sebebi ise fetal maldispozisyon olabildiğinden doğum indüksiyonu sonrası doğum olayı yakından takip edilmelidir (13). Östradiol kullanılarak doğum indüksiyonu yapılan bir çalışmada güç doğum oranı %16 olarak bildirilmektedir (26).

2.11.2. Retensiyon Sekundinarum

Doğum indüksiyonunun en önemli komplikasyonu ineklerde yavru zarlarının atılmamasıdır (15, 24). Plasenta retensiyonunu takiben endometritis olguları da komplikasyon olarak bildirilmektedir (24). Yavru zarlarının atılmaması, ineklerdekinin aksine koyunlarda daha az rastlanan bir problemdir. Bu konuyla ilgili yapılan bir çalışmada sadece bir koyunda retensiyon sekundinarum gözlemlendiği (96), başka bir çalışmada ise 3 yıllık sürede 5 kez retensiyon sekundinarumla karşılaşıldığı bildirilmiştir (117).

2.11.3. Kolostrum Noksanlığı (miktar, immünglobulin)

Doğumu uyarılan hayvanların süt verimi, normal doğum yapan hayvanlara göre daha düşük olduğu belirtilmektedir (15) ve aynı zamanda kolostrum miktarının da daha düşük seviyede olduğu gözlemlenmiştir (27). Doğum indüksiyonunun kolostrum immünglobulin seviyesini etkilemediğini belirten çalışmalar da olmasına rağmen, kolostrum immünglobulin seviyesinde azalma meydana getirdiği bildirilmektedir (15, 59, 118). Buna ilaveten doğum indüksiyonu sonrası annelik davranışlarının ortaya çıkmadığı, memelerin laktasyona hazır olmadığı gibi durumların da gözlemlendiği belirtilmektedir (97).

2.11.4. Yavruda Gelişme Problemleri ve İmmünite Noksanlığı

Doğum indüksiyonu koyunlarda tahmini doğum zamanına yakın yapılmazsa doğacak yavrunun akciğerinin gelişmemiş olması, vücut ısısı dengesizliği, anneyi emememe ya da kolostrumu yeterli sindirememesi gibi problemler ortaya çıkar (13, 17). Şekillenen hipoksi,

asidoz, hipoglisemi, hipotermi ve immün yetersizlik sonucu yavru kaybı söz konusu olur (15, 17). İneklerde normal doğum süresinden 2 hafta önce kısa etkili kortikosteroid ile yapılan doğum indüksiyonu sonucu doğan buzağılarda, gamaglobulin seviyelerinin normal buzağuların da sağlıklı olduğu, aksine doğumdan 3 hafta önce yapılan doğum indüksiyonu sonucu ise doğan yavruların yaşama şansının zayıf olduğu görülmüştür (15).

2.12. Koyunlarda Laktasyon Fizyolojisi

Laktasyon fizyolojisi, üreme fizyolojisi ile iç içedir. Östrus siklusu, çiftleşme, gebelik, fetal gelişim ve doğum süreçleri başarılı olsa bile, laktasyon başarılı bir şekilde oluşmadığında yeni doğan kuzu hayatta kalamaz (insan müdahalesi yok ise) ve bu da sürecin başarısız olduğu anlamına gelir (53).

Laktasyon, sütün sekresyonu ve memeden salınımı anlamına gelmektedir (53). Doğum yaklaşırken memedeki alveolar hücreler birçok faktör etkisi altında süt sentezi yeteneği kazanırlar. Bu olay mammogenez olarak adlandırılırken, süt sekresyonunun başlaması laktogenez ve süt sekresyonunun devamlılığı ise galaktopoez olarak adlandırılır (53, 54).

Mammogenez; kolostrogenez, laktogenez, galaktopoez ve involusyon olmak üzere farklı aşamaları içerir (48). Mammogenez ve meme büyümesi gebelikte ve laktasyonda hormonal gelişimlerin etkisi altındadır (53, 54, 69). Meme bezinin birçok yapısal değişimi gebelikte meydana gelmektedir. Meme bezi, gebelikte gelişiminin en yüksek olduğu dönemde ve erken laktasyonda, içerisinde miyoepitel hücreler, yağ hücreleri, fibroblastlar bulunan heterojen hücre matriksi tarafından sarılı kanallardan ve sekretorik alveoler epitelyum hücrelerinden oluşur (53, 69). Laktogenez-kolostrogenez, meme alveol hücrelerinin enzimatik ve sitolojik farklılaşması, süt salgılama yeteneği kazanması, sentezlenen sütün alveollerin lumeni, kanallar ve sinuslarda birikmesi ve doğumdan kısa bir süre önce bol miktarda tüm süt bileşenlerinin hormonal ve sinirsel etkilerle dışarıya alınması sürecidir (53, 54). Tip I (büyüme, farklılaşma, kolostrogenez) ve tip II (laktasyon, süt sekresyonu) olmak üzere ikiye ayrılır (58, 119). Laktasyonun devamlılığı için alveol hücre sayısının, her bir hücrenin sentez yeteneğinin ve süt salınım refleksinin devamlılığı şarttır (53). Yeterli hormonal dengenin bulunduğu durumlarda, süt meme bezinden sık bir şekilde uzaklaştırılmadığında süt sentezi devam etmez. Bu nedenle süt sentezi ve sütün uzaklaştırılması laktasyonun devamlılığı için önemli fizyolojik bir olaydır (53, 69).

2.12.1. Laktasyonun Hormonal Düzeni: Prolaktin ve Oksitosin Hormonları

Gebeliğin son dönemlerinde kanda progesteron varlığı laktogenezisi belirgin biçimde bloke eder. İleri gebelik evresinde, progesteron konsantrasyonunda meydana gelen düşme laktojenik hormonları harekete geçirir ve meme bezi laktojenik kompleks hormonlarına (insülin, glukokortikoidler, prolaktin) cevap verebilir hale gelir. Laktojenik hormonların etkisiyle, memenin sekretorik hücrelerinde farklılaşma meydana gelir. Laktogenezde, granüllü endoplazmik retikulum, granülsüz endoplazmik retikulum ve golgi aygıtındaki gelişme, memede sırasıyla protein, yağ ve laktoz sentezlenmesine rol açar (53, 54, 58). Süt sekresyonunun endokrin kontrolünde hipofiz bezi ve hormonları oldukça önemlidir. Glukokortikoidler, büyüme hormonu, tiroit hormon, insülin hormonu ve paratiroid hormon laktasyonun devamlılığı için gereklidir (53, 69).

Plasental laktojenin meme gelişimi üzerine etkisi vardır (15, 58, 68). Progesteron laktogenezde büyük bir rol oynamaktadır. Progesteronun ortamdaki çekilmesi, prolaktin ve glukokortikoidlerin varlığı laktogenezisi tetikler (53, 54). Progesteron, prolaktinin kendi reseptörüyle stimüle edilmesini inhibe eder, ayrıca süt proteinleri için mRNA'nın transkripsiyonu, stabilizasyonu ve translasyonu dahil olmak üzere prolaktinin diğer birçok faaliyetini inhibe eder. Progesteron, laktoz sentez enzimiyle ilişkili olan α -laktalbuminin prolaktin tarafından indüklenmesini engeller. Bunun da ötesinde progesteron, östrojen ile prolaktin arasındaki sinerjiyi belirgin derecede azaltır (53, 58). Plazma progesteron seviyesindeki geciken düşmeler, prenatal az kolostrum birikimi ve laktogenezisin yavaş başlamasına sebep olduğu bildirilmektedir (58). Östrojen glukokortikoidler ile birlikte meme membranlarındaki prolaktin reseptörlerinin sayısını artırır ve mammogenezis üzerine etki yapar (15, 58). Tiroit süt sentezini, süt sekresyonunun yoğunluğunu ve devamlılığını etkiler (53).

Laktojenik hormonların etkisi olarak insülin; meme bezindeki birçok geni stimüle eder. Protein sentezi için insülin gereklidir ve insülin varlığı diğer hormonlara olan duyarlılığı indükler (53). ACTH ve glukokortikoidler doğum indüksiyonu (13, 95, 120) yanı sıra, laktasyon indüksiyonunda da kullanılmaktadır (121). ACTH, glukokortikoidlerin salınımını uyarırken, glukokortikoidler de prolaktinin laktogenezis üzerine etkilerini güçlendirir (54). Salgı hücrelerinden dışarıya verilecek olan serum proteinleri ile kazein proteinin sentezlendiği yer olan granüllü endoplazmik retikulumun farklılaşması şekillenir (53).

2.12.1.1. Prolaktin

Prolaktin hormonu hipofiz ön lobunda asidofilik hücreler olan laktoroplar tarafından salgılanır (53). Prolaktin meme gelişimi, laktasyonun başlaması ve devamlılığını sağlayan, memede laktoz, süt yağı, protein sentezi, alveolar hücre farklılaşması ve çoğalmasını aktive eden laktojenik bir hormondur (53, 58). Prolaktin, kazein ile diğer protein genlerinin transkripsiyonunu doğrudan stimüle eder, süt protein genleri tarafından mRNA transkripsiyon oranını artırır, süt proteinleri için üretilmiş olan mRNA'ların yıkılma oranını azaltarak etki gösterir (53). Progesteron konsantrasyonundaki azalma, prolaktini stimüle ederken, ortamda bulunan glukokortikoid ve östrojenler prolaktin etkilerini güçlendirir (53, 54). Prolaktin konsantrasyonu birçok çevresel faktörden etkilenmektedir. Tutma ve kan almadaki stres, gebe ve/veya laktasyondaki koyunlarda gün uzunluğundaki artış ve günlük şekillenen etkilenimler prolaktin seviyesini etkilemektedir (58).

2.12.1.2. Oksitosin

Oksitosin, hipotalamusun paraventricüler nükleusundaki nöronlar tarafından sentez edilen, uygun uyarımlar olduğu zaman dolaşıma salınacağı nörohipofizdeki sinir uçlarına taşınan oktapeptid yapılı bir hormondur (53, 54). Oksitosin sekresyonunun regülasyonu için meme uçlarının uyarılması sonucu oluşan impulslar primer uyarılardır. Vajinal ve uterusu ait gerilmeler sekonder uyarılardır. Sütün memeden indirilmesini sağlar ve doğum anında uterus kas kontraksiyonlarını artırır (53, 54, 58).

Sütün memeden indirilmesi: Süt ejeksiyonuna neden olan nörohormonal reflekse bağlıdır (53, 54). Bu süreç, meme başı derisindeki sinir reseptörlerinin aktivasyonu sonucu gerçekleşir. Meme başlarının mekaniksel uyarımı sonucu meme başından omuriliğe, hipotalamusun paraventricüler ve supraoptik hücrelerine ve oradan da nörohipofize (hipofiz bezinin arka lobuna) bu uyarı gider ve oksitosin kan dolaşımına verilir. Oksitosin salınımı, yüksek beyin merkezlerince şartlı yanıtlar veya dış uyarılar sonucu da olmaktadır (53). Oksitosin miyoepitel hücrelerin reseptörlerine bağlanarak kasılmalara neden olur. Bu da döngünün tamamlanması ve sütün ejeksiyonuna yol açar (53, 54). Sütün memeden uzaklaştırılması laktasyonun devamlılığı için oldukça önemlidir. Meme bezinden süt sık olarak uzaklaştırılmadığında, yeterli hormonla denge sağlanmış olsa dahi süt sentezi devam etmez (53).

2.12.2. Kolostrum (ağız sütü)

Besin değeri ve bağışıklık maddeleri bakımından oldukça yüksek yoğunlukta olan kolostrum ile besleme kuzuları enfeksiyonlara karşı korumada oldukça önemlidir. Bu nedenle kuzuların olabildiğince erken sürede kolostrum alımı gerçekleştirilmelidir (48, 122, 123). Doğumdan sonraki dönemde kuzular 18 saat boyunca her iki saatte bir 270 ml kolostrum/kg içebilir (123). Kolostrum alımı ilk 6 saatte minimum 200 ml olmalıdır (124). Dış ortamda, 0-10 °C'de, rüzgarlı ya da yağmurlu ortamda doğan kuzuların ilk 18 saat içerisinde 210 ml/kg kolostruma ihtiyaç duyduğu, kapalı ortamda ve 2-10°C arasında doğan kuzuların ise 180 ml/kg kolostrum almaları gerektiği belirtilmektedir (123). Kolostrum, meme salgılarının ve kandan geçen proteinlerin birikmesiyle oluşan, biyolojik birçok aktif maddeyi içeren, doğuma yakın dönemde ya da doğumda meme bezinin ilk sekresyonudur (47-49).

2.12.2.1. Kolostrumun Yapısı, Sentezi ve İçerdiği İmmünglobulinler

Kolostrum, yağ, protein, laktoz ve mineral gibi besinsel değeri olan birçok maddenin karışımından oluşmaktadır. Bununla birlikte kolostrum, vitaminleri, immünglobulinleri, hormon, büyüme faktörleri, sitokinleri, enzimleri ve birçok farklı peptid içermektedir. Kolostrumda leptin, adinopektin, antioksidan (koenzim Q), immün hücreler (nötrofil, makrofaj, lenfosit) gibi immüniteyle ilişkili birçok maddenin bulunduğu bildirilmektedir (47-49, 119, 125). Kolostrumda bulunan antikorların çoğu östrojen ve progesteron hormonlarının etkisi ile anne kanından aktif olarak geçer (47).

Kolostrum IgG yönünden çok zengindir, Evcil hayvanların çoğunda kolostrumdaki immünglobulinlerin %65-90'ını IgG oluşturur. Bunun yanında daha az miktarlarda fakat önemli fonksiyonlara sahip IgA, IgM ve IgE'ler de bulunur. İnsan ve primatlarda ise kolostrumda en yüksek konsantrasyonda bulunan immünglobulin sınıfı IgA'dır. Ruminantların gerek kolostrumlarında gerekse sütlerindeki baskın immünglobulin sınıfı IgG1'dir. IgG kolostrumdaki immünglobulinlerin %95-98'ini oluşturur. Kolostrumdaki IgG1'lerin tümü, IgM'lerin çoğu ve IgA'ların yarısı serumdan geçer. IgG1'lerin serumdan kolostruma geçmelerinde, üzerlerinde seçici Fc reseptörleri taşıyan epitel hücrelerinin önemli rolü vardır. Bu hücreler bağladıkları IgG1'leri endositoz ile hücre içine alır ve diğer taraftan hücre dışına salgı kanallarına bırakırlar. Ruminantlarda maternal sirkülasyondan kolostruma IgG transferi doğuma birkaç hafta kala başlar ve doğumdan önce hızlı bir kesintiye uğrar (48). Serumdan memeye çok yoğun IgG1 geçişi nedeniyle, doğum sırasında anne serumundaki IgG1 miktarı çok düşük düzeye iner (47, 48).

Bu durum hormonların kontrolü altında olmaktadır. Kolostrogenesis östradiol ve progesteron tarafından başlatılırken, durdurulması ise laktojenik hormonların etkisiyle gerçekleşir (48). Prolaktin, laktasyonun başlangıcında sığırdaki IgG1 reseptörünü ve kolostrogenesisini inhibe etmektedir (119).

İlk emzirmeden sonra kolostrumun içeriği saatler ile ifade edilebilecek kadar kısa sürede değişir ve süt niteliği kazanmaya başlar. Dolayısıyla bağışıklık maddelerinin konsantrasyonu da hızla düşer. Kolostrumun süte dönüşmesi yağ, protein, laktoz konsantrasyonlarındaki değişimler ile karakterizedir ve değişim antikör ve sodyum konsantrasyonunda belirgin azalma, potasyum ve laktoz konsantrasyonunda artmanın eşliğinde kademeli olarak gerçekleşir (47, 48, 123, 126). Kolostrum kalitesi, içerdiği IgG miktarı, ırk, yaş, gebelik süresi, bir batında doğan yavru sayısı, besleme ve bakım koşulları, doğum indüksiyonu gibi birçok genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişim göstermektedir (48, 127, 128).

2.12.2.2. Kolostrumun Fonksiyonu

Kolostrumdaki immünglobulinlerin bir kısmı kuzuların bağırsak duvarını kaplarken, kalan kısmı da kan dolaşımına karışarak enfeksiyonlardan korunmaya yardımcı olur (48, 123). Küçük ruminantlarda plasentanın pasif immünite transferine engel olması nedeniyle, kuzularda kolostrumun sağladığı immünglobulinler ile immünitenin kazandırılması oldukça önemlidir (48). Kuzularda hastalıklara karşı direnç oluşması ve doğum sonrası canlılık oranının artması için tek yol yeterli kolostrum alınımının sağlanmasıdır (122, 129, 130). Kolostrum ayrıca ısı üretimine yardımcı olan besin öğelerini de içerdiğinden kuzuların hipotermiye girmesini önler (123). Kolostrumda doğumdan sonraki ilk 24 ve 48 saat içerisinde bağırsak büyümesini ve farklılaşmasını destekleyen büyüme faktörleri de bulunmaktadır. Bu faktörler kuzunun bağırsak yolunun oluşumuna ve güçlenmesine katkı sağlar (123, 125).

2.13. Kuzularda İmmünite (neonatal bağışıklık)

Gebe uterus normal koşullarda steril bir ortamdır. Gebe uterusun steril ortamından dış dünyaya gelen kuzu doğum anında ve sonrasında bir çok mikroorganizmayla ilk kez karşılaşır (47, 131). Kuzuların immün sistemi gebeliğin son dönemindeki fötusun immün sisteminin bir devamıdır. Doğum anındaki fötusun immün kapasitesi, kuzuda da aynıdır. Doğumla birlikte kuzu tüm immün yeteneklerini bir anda kazanmaz ve doğal olarak immün sistemleri yaşamın ilk ayında kendi immünglobulinlerini üretmekten yoksundur

(47, 48). Uterin ortamda immüneyi almaktan yoksun olan kuzuların (129, 130) enfeksiyonlardan korunabilmesi için iki olası yol vardır. Bunlar kuzunun kendi immün sisteminin çalışması ve pasif bağışıklık transferidir (47).

2.13.1. Yenidoğanların İmmün Sistemi

Birçok hayvan türünde, yavruların immün sistemleri anatomik yönden gelişmiş olarak doğmasına rağmen kapasiteleri yetersizdir. Bunun nedenleri arasında maternal antikorlar, maternal anti-idiotipik antikorlar, doğum anında glukokortikoid düzeyinin ve supresör T hücre aktivitesinin artması, yavruların patojenlerle ilk kez karşılaşılıyor olmaları sayılabilir. Doğum anında, bağışıklık sisteminin kapasitesi tama yakın olmasına rağmen, deneyimi eksiktir. Antijenik uyarım olmaksızın primer lenfoid organlarda geliştirilen lenfositler sekonder lenfoid organlara yerleşmişlerdir. Ancak bunların aktif olabilmeleri için antijenlerle karşılaşmaları gerekmektedir (47). Yenidoğanların çeşitli antijenlerle karşılaşması immün sistemin olgunlaşması için gerekli bir aşama olmakla beraber, spesifik primer immün yanıt oluşması ve primer immün yanıtın koruyucu düzeye çıkabilmesi için en az 1-2 hafta geçmesi gerekir. Bu durumda patojenler hastalık tablosunu hızla şiddetlendirirken, antijene spesifik immün yanıt, yenidoğanı patojenlerden korumakta geç ve yetersiz kalır (47, 131). Spesifik bağışıklığın henüz etkili olamadığı yenidoğanlarda savunma işi spesifik olmayan nötrofillere ve komplemente kalmaktadır (47, 131, 132). Yenidoğan buzağı ve kuzularda toplam komplement aktivitesi ise erişkin düzeyinin %15-60'ı kadardır. Bu nedenle, yenidoğanlarda serumun opsonik aktivitesi de geç ortaya çıkar (47, 131). Doğum anında, yenidoğanların dolaşımlarındaki B lenfositlerinin sayısı erişkinlerin üçte biri kadardır. B lenfosit sayısı 20-30 günde erişkin düzeyine ulaşır. Yenidoğanlar tarafından üretilen ilk antikorlar doğumdan birkaç gün sonra kanda görülmeye başlar (47). Yenidoğanlarda lokal ve hücresele bağışıklık da geç başlamaktadır (47, 131).

Bir genelleme yapmak gerekirse, yenidoğanların yeterli immünolojik kapasiteye 30 günden sonra ulaştığı söylenebilir (47).

2.13.2. Yenidoğanlarda Pasif Bağışıklık Transferi

Pasif bağışıklık, anneden yavruya uterus içerisinde ya da kolostrum aracılığı ile immünglobulinlerin transfer olmasıdır. İnsan gibi birçok türde pasif bağışıklık transferi gebelikte plasenta yoluyla olmaktadır. Küçük ruminantlarda plasenta yapısına bağlı olarak çok az miktarda immünglobulin uterus ortamına transfer olur. Doğum anında

agammaglobulinemik ya da hipogammaglobulinemik olan yavruya pasif bağışıklık transferi kolostrum sayesinde olur (47, 48, 129, 131). Bu immünolojik koruma yenidoğanı kendi immün sistemi oluşana kadar dış çevredeki patojenlere karşı korur (129). Kuzularda etkin bir pasif bağışıklık transferinin şekillenmesi için iyi kalitede kolostrumun yeterli miktarlarda ve erken zamanda alınması gerekir (50, 129, 133). Yetersiz miktarda ya da düşük immünglobulin içeriğine sahip kolostrum alımı pasif immüitenin transferinde eksikliklere sebep olarak, yenidoğan kuzuların hastalığa yakalanma ve ölüm oranlarını arttırmaktadır (127, 129, 130, 134).

2.13.3. Bağırsaktan Kolostrum Emilimi

Yenidoğanların sindirim sistemindeki proteolitik aktivite düşüklüğü ve kolostrumda bulunan tripsin inhibitörleri tarafından baskılanması, emilen kolostrumdaki proteinlerin ve hücrelerin tahrip olmadan bağırsağa ulaşmasına neden olur (47, 131). Kolostral immünglobulinler, başta IgG olmak üzere bağırsaktan emilirler (47, 135) ve bağırsak epitel hücreleri üzerindeki özel Fc reseptörlerine (FcRn) bağlanırlar. FcRn'ler immünglobulin sınıflarına spesifik değildir, her Ig sınıfına bağlanabilirler. FcRn'lere bağlandıktan sonra, antikorlar epitel hücrelerinin içine alınır ve hücrelerin lamina propriaya bakan yüzünden içeriye bırakılırlar (47). Antikorlar buralardan lenfatiklere ve kan dolaşımına geçerler (47, 135). Kolostrumla alınan hücreler ise epitel aralarından geçerek lenfoid sisteme yerleşirler (47, 136).

Bağırsağın geçirgenliği, doğumdan sonraki ilk 6 saatte maksimum düzeydedir ve bundan sonra hızla düşer. Çünkü antikorları alan hücreler, daha olgun hücrelerle değişmektedir. Ayrıca bağırsakta proteolitik enzim aktivitesi artar ve ön mide pH'sı düşer (47, 136). Antikor absorpsiyonu 24-48. saatte minimal düzeye iner (47, 134, 135).

2.13.4. Yenidoğanlarda Maternal Bağışıklık

Anneden yavruya transfer edilen antikorlara maternal antikor, bu yolla sağlanan pasif bağışıklığa maternal bağışıklık denir (47). Maternal bağışıklığın yavruyu tüm enfeksiyonlara karşı koruduğu söylenemez. Yavru sadece maternal antikorların oluşumuna yol açan enfeksiyöz etkenlere karşı korunabilir. Dolayısıyla, yavru maternal bağışıklık kazansa bile, eğer annenin hiç karşılaşmadığı bir patojenle karşılaşarsa, maternal antikorların hiçbir koruyucu etkisi olmaz. Bu nedenle maternal antikorlar, daha çok hergün karşılaşılan çevresel mikroorganizmalara ve annenin aşılandığı enfeksiyonlara karşı bir koruma sağlar (47, 137).

Kolostrum ile emilen antikorların yenidoğanların kanındaki seviyesi, bağırsaktan absorpsiyon işleminin özelliği nedeniyle 12-24 saat içinde maksimum düzeye çıkar. Ayrıca maternal immün sistem hücreleri, yavrunun immün sistemi tarafından reddedilene kadar vücutta kalırlar. Dolayısıyla bu hayvanlar birçok enfeksiyona karşı pasif yolla korunmuş olur. Absorpsiyon bittikten sonra normal katabolik işlemlerle yıkılanan maternal antikorların konsantrasyonu azalmaya başlar (47).

Kolostrum bir taraftan yavruyu pasif olarak korurken, diğer taraftan yenidoğanın immün sistemini spesifik ve nonspesifik olarak baskılar (47, 131). Kolostrum almayan yavrularda nonspesifik antikor sentezinin, alanlara göre daha erken başladığı saptanmıştır. Spesifik baskılamada ise, yavru kolostrumla aldığı bir antikora spesifik antijenle karşılaşır, bu antijene karşı immün yanıt oluşturamaz. Buradan da, yavrunun kendi antikor yanıtını oluşturabilmesi için, maternal antikorların minimal düzeye inmesi gerektiği anlaşılmaktadır. Bu nedenle, pasif maternal bağışıklıktan aktif bağışıklığa geçiş periyodu, yavrunun enfeksiyonlara en duyarlı olduğu dönemlerden biridir. Buna rağmen kolostrumun yenidoğanları korumadaki değeri tartışılmayacak kadar önemlidir. Yavrunun kolostrum alamaması sonucu serum antikor düzeyleri düşük olur ve yavru enfeksiyonlara oldukça duyarlı hale gelir. Bunun sonucunda ortaya çıkan hastalıklar pasif transfer yetmezliği denen özel bir grup içinde değerlendirilir (47, 130, 134, 135). Kuzuların pasif transfer durumu hakkında bilgi edinmek için birçok yöntem kullanılmakla birlikte, immünglobulin seviyesinin belirlenmesi en güvenilir ve direk yöntemdir. Kuzularda pasif transfer yetmezliğinin önlenmesi için 1-2 günlük yaşta IgG konsantrasyonlarının 1000-1200 mg/dl seviyesinden yüksek olması gerektiği belirtilmiştir (130, 138).

2.14. İmmünglobulinler

Antikorların moleküler yapısı immünglobulinler olarak ifade edilir (47). İmmünglobulinler yüksek spesifite ve affinite ile antijenlere bağlanan glikoproteinlerdir (133). İmmünglobulinler 4 polipeptit zincirden oluşmuş temel bir yapıya sahiptirler. İki hafif ve iki ağır zincirleri kovalent disülfid bağlar ve kovalent olmayan bağlarla bağlanmıştır. Antikor proteolitik olarak 2 Fab parça (antijen ile bağlanmayı sağlayan bölgeleri içerir, immünolojik fonksiyonu ile ilgili) ve 1 Fc parçası (immünglobulinin hücrelere veya Fc reseptörlerine bağlanmasını sağlar, biyolojik fonksiyonu ile ilgili) olmak üzere 2 farklı yapıya ayrılır (47, 133, 139). İmmünglobulinlerin kimyasal ve fiziksel olarak farklı alt sınıfları vardır (G, M, A, D, E) (47, 133).

İmmünglobulin G (IgG): Dört alt tipi bulunan IgG dalak, lenf nodülleri ve kemik iliğindeki plazma hücreleri tarafından üretilir ve salgılanır (47). En küçük immünglobulin sınıfı olduğu için damarlardan diğer sınıflara göre daha kolay geçer. Bu nedenle doku sıvılarındaki ve bazı mukozal yüzeylerdeki (ruminantlarda) bağışıklık olaylarına da katılır. En önemli fonksiyonu mikroorganizmaları etkisiz hale getirmesi ve toksinleri nötralize etmesidir (47, 133). Koyunlarda IgG'nin 3 alt sınıfı bulunmaktadır (47).

İmmünglobulin M (IgM): İki ağır ve iki hafif zincirden oluşmuş monomer yapıdaki IgM, sadece B hücreleri üzerinde B hücre reseptörü olarak bulunur ve ortama salınmaz. IgM'nin sadece insanlarda iki alt tipi vardır (IgM1, IgM2). Hayvanların hiçbirinde alt sınıflara ayrılmaz. Pentamerik IgM, dalak, lenf nodülleri ve kemik iliğindeki plazma hücreleri tarafından üretilir ve salgılanır (47). En büyük IgG sınıfı olduğu için damarlardan kolay geçemez. Bu nedenle doku sıvılarındaki ve mukozal yüzeylerdeki bağışıklık olaylarına çok az katılır. Başlıca kanda görev alır. Dolaşımında IgM toplam 10 bağlanma bölgesine sahip 5 adet 4'er polipeptit zincirli birimden oluşan formdadır. Yüksek bağlanma kapasitesi ile yeterli IgG üretilmeden önce patojenlere karşı etkili immün cevabın verilmesini sağlar (47, 133).

İmmünglobulin A (IgA): İki alt sınıfı bulunan IgA (IgA1, IgA2) mukozal yüzeylerdeki, bölgesel lenfoid dokulardaki ve derideki plazma hücreleri tarafından üretilir (salgısal-dimerik IgA, plazma hücrelerinde lokal olarak üretilir). Mukozal yüzeylerden (gastrointestinal, respiratuar ve genitoüriner kanallar) vücuda giren mikroorganizmalara karşı korumanın ilk hattını oluşturur. Salgısal IgA, mukozal yüzeylerin savunmasında, tüm vücudun korunmasında oldukça önemlidir ve koyunlarda 2 alt sınıfı vardır (47, 133).

İmmünglobulin D (IgD): B lenfositlerin reseptörüdür, serumda spontan olarak bulunan immünglobulin sınıfıdır (47,133). Koyunlarda bulunmamaktadır (47).

İmmünglobulin E (IgE): Sadece köpek IgE'sinde 2 alt sınıf bulunur (IgE1, IgE2). Vücut yüzeyinde bulunan lenfoid dokudaki plazma hücreleri tarafından üretilir ve salınır. Paraziter ve alerjik reaksiyonlarda görev alan en önemli immünglobulin sınıfıdır (47, 133).

Koyunlarda IgD dışındaki tüm sınıflar saptanmıştır. IgG'nin 3 alt sınıfı (IgG1, IgG2, IgG3), IgA'nın iki alt sınıfı (IgA1, IgA2) vardır (47).

2.14.1. İmmünglobulinlerin Belirlenmesi

Kolostrum kalitesi ve pasif tranferin etkinliği, kolostrumda ve yavru serumunda IgG konsantrasyonunun ölçülmesi ile yapılabilir (44). Ruminantlarda kolostrum ve yavru

serumundaki immünglobulin seviyesini belirlemek amacıyla direk ve indirek olmak üzere birçok yöntem kullanılmaktadır (44, 50, 140).

2.14.1.1. Direkt Yöntemler

Prensipleri antijen antikör reaksiyonuna dayanan radial immünodifüzyon (RID), enzyime linked immünosorbent assay (ELISA) ve single radial immünodifüzyon (SRID) yöntemleri ile kolostrum ve serumdaki IgG miktarları direk olarak belirlenebilir. Bunlar en güvenilir yöntemlerdir (44, 140, 141).

RID: Ruminantlarda serum ve kolostrumdaki IgG seviyelerini belirlemek için referans yöntemdir. RID yöntemi, laboratuvarında uzun uğraşı gerektiren, zaman harcayan, bir analiz sonuçlanması 48-72 saat süren, inkübasyon periyodundan dolayı uzun zaman gerektiren zahmetli bir yöntemdir (44, 51).

ELISA: Bu yöntemle de immünglobulin seviyesi doğrudan belirlenebilmektedir. Ticari olarak ulaşılabilen kitlerle işlem bir iş günü içerisinde tamamlanabilir. Kısa sürmesi bakımından RID yöntemine göre avantajlıdır. Örneklerin immünglobulin seviyesinin tam olarak belirlenebilmesi, yöntemin diğer bir avantajı olmasına rağmen, uygulanabilmesi için laboratuvar donanımına gerek duyulması, ekonomik olmaması ve saha koşullarında uygulama olanağının bulunmaması yöntemin dezavantajıdır (44, 141).

SRID: Esas olarak kolostrumdaki Ig seviyesinin belirlenmesi amacıyla dizayn edilmiş, kantitatif bir yöntemdir. Bunun yanında serum Ig seviyesinin belirlenmesinde de başarıyla kullanılmaktadır. Bu yöntem ile istenilen immünglobulin sınıfının tayini yapılabilmektedir. Ticari olarak bulunan SRID kitleri en fazla IgG seviyesinin belirlenmesi amacıyla kullanılır. Kit prosedüründe belirtilen işlemler yapıldıktan sonra plak üzerinde çökelme oluşan dairenin çapı standarda göre ölçülerek değerlendirme yapılır. Değerlendirme sonrası sonuçlar mg/dl olarak belirlenir. SRID yöntemi güvenilir ve saha koşullarında kolaylıkla uygulanabilir yöntemlerden olmakla birlikte sonuçların geç elde edilmesi dezavantajıdır (94, 127, 130, 141).

2.14.1.2. İndirekt Yöntemler

Kolostrometre, brix refraktometresi, renk metodu, hydrometre, GGT enzim aktivitesi kolostrum IgG seviyesini indirek olarak belirleyen pratik, çoğunluğu saha koşullarında kullanılabilen tekniklerdir (45, 50, 51, 140, 142, 143).

Çinkosülfat türbiditi test, sodyum sülfat presipitasyon testi, glutraldehit çökelme testi, gamaglutamil transferaz seviyesi, refraktometre ile total serum protein miktarının

ölçülmesi gibi testler ile serumdaki toplam antikor miktarına ilişkin bilgi elde edilebilir. Bu testler oldukça kısa sürede sonuç vermekle birlikte, özel ekipman ve donanım gerektirmediğinden dolayı saha koşullarında kolaylıkla uygulanabilmektedir. Ancak yanıltıcı sonuçlar elde etme olasılığı diğer testlere göre yüksektir ve güvenilirlikleri şüphelidir (44, 130, 140, 141, 144).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Gereç

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından OUAP(MPMYO)-2013/44 nolu proje olarak desteklendi ve Uludağ Üniversitesi Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurulu (Karar no: 2013-12/02) onayı alınarak gerçekleştirildi.

Çalışmada gereç olarak Kıvrıkcık ırkı, 3. gebelik döneminde, sağlıklı ve daha önceki gebelik dönemlerinde genital ve/veya başka bir sisteme ait bir hastalık geçirmemiş (abort, güç doğum, metabolik bozukluk vs.) aşım tarihleri kayıtlı, toplam 24 adet koyun (n=24) ve bu koyunlardan doğmuş sağlıklı 24 adet kuzu (n=24) kullanıldı (Tablo 1).

3.2. Yöntem

Koyunlar uygulanacak yönteme göre her grupta rastgele 6 koyun ve sağlıklı 6 kuzu olacak şekilde 4 gruba ayrıldı: grup I (GRI) kontrol; grup II (GRII) deksametazon; grup III (GRIII) aglepriston; grup IV (GRIV) aglepriston+deksametazon. Koyun ve kuzuların gruplara göre dağılımı ve numaralandırması Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Gruplarda uygulanan yönteme göre koyun ve kuzuların dağılımı.

Grup	Yöntem	Koyun sayısı ve numaraları	Kuzu sayısı ve numaraları
GRI	Kontrol	n=6 K1, K2, K3, K4, K5, K6	n=6 Ky1, Ky2, Ky3, Ky4, Ky5, Ky6
GRII	Deksametazon	n=6 D1, D2, D3, D4, D5, D6	n=6 Dy1, Dy2, Dy3, Dy4, Dy5, Dy6
GRIII	Aglepriston	n=6 A1, A2, A3, A4, A5, A6	n=6 Ay1, Ay2, Ay3, Ay4, Ay5, Ay6
GRIV	Aglepriston + Deksametazon	n=6 AD1, AD2, AD3, AD4, AD5, AD6	n=6 ADy1, ADy2, ADy3, ADy4, ADy5, ADy6

3.2.1. Doğum İndüksiyonu Öncesi

Kızgınlıkları gözlenerek (gözlem yoluyla ve sürünün başındayken koç sürü içerisinde tutularak) elde aşım yöntemiyle çiftleştirilmiş koyunların gebeliklerinin tespiti 30. günde yapılan ultrasonografik muayenede yavru kesesi ve suları ile yavru ve fetal kalp atımının izlenmesiyle belirlendi. Gebeliklerin devamı ve fetal gelişimler 60, 90, 120 ve 138. günlerde tekrarlanan ultrasonografik muayeneler ile değerlendirildi.

Koyunların 138. gebelik gününde rutin genel muayeneleri (beden ısısı, mukozal membran rengi, pulzasyon, respirasyon, kapillar dolum zamanı ve lokal lenf yumrularının muayenesi) yapıldı. Ayrıca genel metabolik durumun tespiti ve gebelik durumunun kontrolü için rutin idrar strip (Mission[®], USA) testi (dansite, pH, lökosit, nitrit, protein, glikoz, keton, ürobilinojen, bilirubin ve kan), vaginal akıntı varlığı ve karakteri muayene edildi.

Koyunların vena jugularis'inden EDTA'lı ve steril, vakumlu tüplere kan numuneleri alınarak rutin hematolojik ve serobiyokimyasal analizler gerçekleştirildi. Hematolojik olarak total lökosit (WBC), lenfosit (LYM), nötrofil (NEU), monosit (MON), eozinofil (EOS), bazofil (BAS), eritrosit (RBC) ve hematokrit (HCT) değerlerinin, serobiyokimyasal olarak da total protein (TP), glikoz (GLU), üre (URE), kreatinin (CRE), kreatin kinaz (CK), laktat dehidrojenaz (LDH), alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) değerlerinin analizleri yapıldı.

3.2.2. Doğum İndüksiyonu

Gebeliğin 138. gününde GRI'deki koyunlara bir kez 1ml %0,9 NaCl (im.), GRII'dekilere bir kez 16 mg (im.) deksametazon, GRIII'dekilere bir kez 5mg/kg (sc.) aglepriston ve GRIV'dekilere de yine bir kez 2,5 mg/kg (sc.) aglepriston + 8 mg (im.) deksametazon kombinasyonu ayrı enjektörde uygulandı.

3.2.3. Doğum İndüksiyonu Sonrası

Doğum indüksiyonlarının hemen takibinde ve doğumdan sonraki 2. güne kadar 12 saat aralıklarla serum hormon seviyelerinin (prolaktin, oksitosin) analizi için gruplardaki tüm koyunların vena jugularis'inden kan numuneleri alındı. Tüm koyunlar muhtemel şekillenebilecek güç doğum vs. gibi nedenlerden dolayı müdahale gerekliliği nedeniyle doğum şekilleninceye kadar klinik olarak gözlendi ve doğumun spontan gerçekleşmesi beklendi. Doğum sonrası ve takip eden 2 gün boyunca 12 saat aralıklarla IgG düzeyi tespiti için kolostrum numunesi steril tüplere alındı.

Doğumun gerçekleşmesi sonrası kuzulara ilk müdahale (solunum yollarının temizliği, kuzunun kurulanması ve annenin yanına bırakılması vs.) yapıldı ve kuzuların yaşam refleksleri gözlemlendikten sonra beden ısıları, kilo ve cinsiyetleri kayıt edildi. Doğum sonrası kolostrum alımından hemen önce ve sonraki 12, 24, 36 ve 48. saatlerde kuzuların vena jugularis'lerinden serum IgG düzeylerinin tespiti için kan numuneleri alındı.

3.2.4. Laboratuvar Muayeneleri

3.2.4.1. Hematolojik ve Serobiyokimyasal Analizler

Koyunlardan 138. günde EDTA'lı tüplerde alınan kan numuneleri rutin hemogram muayenesi amacıyla hemogram cihazında (Vetscan HM 5[®], Abaxis, Amerika) analiz edildi. Steril tüplerdeki kan numuneleri 1.000 devirde, 15 dakika süre ile santrifüj edildi (NF 615[®], Nüve, Türkiye) ve kanların serumları ayrıldı. Biyokimyasal değerlerden GLU, URE, CRE, CK, ALT ve AST değerleri test cihazı (Reflotron Plus[®], Roche, Amerika) ve kiti ile, LDH değeri analiz cihazı (FujiDriChem NX500İ[®], Hasvet, Türkiye) ve spesifik kiti ile, TP ise el refraktometresi ile analiz edildi.

3.2.4.2. Prolaktin, Oksitosin, Kolostrum ve Kuzu Serum IgG Analizleri

138. gün sonrasında 12 saat aralıklarla koyunlardan ve doğum sonrası yavrulardan alınan kan numuneleri 1000 devir, 15 dakika süre ile santrifüj edildikten sonra serumlarına ayrıldı. Bu serumlar ependorflara alındı ve koyunlarda prolaktin ve oksitosin, yavrularda IgG analizleri için -20°C'de muhafaza edildi. Kan serumundaki prolaktin ve oksitosin hormon seviyeleri ile kuzuların kan serumlarının IgG düzeyleri, bu serumların çözdürülmesi sonrasında ELISA tekniği ile analiz edildi.

Koyunlardan doğum sonrası 12 saat aralıklarla steril tüplere 10 ml alınan kolostrum örnekleri de yine -20°C'de muhafaza edildi. Analiz için çözdürüldüğünde 1000 devirde 15 dakika santrifüj edildi ve üstte biriken kısım uzaklaştırıldı. Ependorfun orta bölümünden 1 ml kadar alındı ve steril boş ependorflara aktarıldı. Bu 1 ml'lik örneklerden 50 µl alınarak ELISA analizleri gerçekleştirildi.

3.2.4.3. Koyun Serumunda Prolaktin ve Oksitosin Hormon Analizleri (ELISA)

Prolaktin ve oksitosin miktarını ölçmek için kullanılan ELISA kiti koyun serumundaki prolaktin ve oksitosin konsantrasyonunun kantitatif olarak belirlenmesinde kullanılan sırasıyla CUSABIO[®] firmasının CSB-E13161Sh ve CSB-E13236Sh numaralı kitleriydi.

Prosedürü kompetatif inhibisyon enzim immünoanaliz tekniğine dayanan bu ELISA kitlerinin mikropleytlerinin tabanları goat-anti-rabbit antikoruna ile kaplıydı. Standartlar ve örnekler pleytin kaplı kuyucuklarına otomatik pipetler ile uygun miktarlarda koyuldu. Kompetatif inhibisyon reaksiyonu antikor ile işaretli hormon arasında, Horseradish Peroksidaz (HRP) ile işaretli hormon arasında gerçekleştirildi. Kuyucuklara substrat solüsyonu eklendikten sonra, örneklerdeki prolaktin ve oksitosin miktarına göre renk değişiklikleri meydana geldi ve renk değişimi stop solüsyonu ile durdurularak, rengin yoğunluğu ELISA okuma cihazında (Biotek ELx808[®], Amerika) ölçüldü. Kitin ölçüm aralığı prolaktin için 5µIU/ml - 2000 µIU/ml, oksitosin için ise 12,5 pg/ml - 500 pg/ml idi.

3.2.4.4. Kolostrumda ve Kuzu Serumunda IgG Analizi (ELISA)

Kolostrum ve yavru serum IgG düzeyleri ELISA tekniği ile ölçüldü. Kullanılan ELISA kiti, CUSABIO firmasının CSB-E14400Sh katalog numaralı kiti idi. Serum, plazma, hücre kültürü süpernatantı, doku homojenatlarında kullanabilen bu kit, projemizdeki serum ve kolostrum materyallerinde çalışıldı. Prosedürü kompetatif inhibisyon enzim immünoanaliz tekniğine dayanan bu ELISA testinin mikropleytlerinin tabanları koyun IgG'si ile kaplıydı. Kit prosedürünün yönlendirmesiyle kolostrum örneklerine 400 ve 1000 kat sulandırma, kuzu serumlarına ise 400 kat sulandırma yapıldı. Bu 400 ve 1000 kat sulandırılmış örnekler ve test standartları, eklenen bu mikropleytlerin gözlerine Horseradish Peroksidaz (HRP) konjugatı eklendikten sonra, bağlanmayan ve fazla reagentleri ortamdan uzaklaştırmak için yıkama yapıldı. Yıkanan pleytlere kitin içeriğinde belirtilen miktarda substrat solüsyonu eklendikten sonra, örneklerdeki IgG miktarına göre gözlerde renk değişimleri meydana geldi. Belirtilen süreden sonra (renk değişimlerinin yanlış sonuçlara ulaşma anı) renk değişimi stop solüsyonu ile durduruldu ve ELISA okuma cihazında (Thermo Multiscan FC[®], Amerika) ölçümleri yapıldı. Çıkan sonuçlar sulandırma katsayısı ile çarpılarak değerler elde edildi.

3.2.5. İstatistiksel Analizler

Çalışmada yapılan klinik verilerin ortalama ve standart sapmaları ile gruptaki koyunların serum prolaktin, oksitosin ve kolostrum IgG verileri, kuzuların serum IgG verilerinin ortalama ve standart sapmaları Microsoft Office 2007 Excel programında hesaplandı ve grafikleri çizdirildi. Bu veriler bulgular kısmında aktarılmıştır.

Tüm istatistik analizleri istatistik programı (IBM SPSS 20.0 Statistics® ,Amerika) kullanılarak gerçekleştirildi. Elde edilen veriler istatistiksel anlamlılık yönünden p değeri ($p \leq 0,05$) dikkate alınarak karşılaştırıldı.

Her grup kendi içerisinde Friedman Testi ile prolaktin ve oksitosin için 138. gün, doğum öncesi 48, 36, 24, 12. saat, doğumun olduğu an, doğum sonrası 12, 24, 36 ve 48. saat; kolostrum ve kuzu serum IgG için ise doğumun olduğu an ve sonraki 12, 24, 36 ve 48. saatleri karşılaştırıldı. Bu ölçüm zamanları arasında farklılığın anlamlılığı Wilcoxon Testi ile oksitosin ve prolaktin için 138. gün ve doğumun olduğu gün, kolostrum ve kuzu serum IgG için ise sadece doğumun olduğu gün baz alınarak değerlendirildi.

Gruplar arası karşılaştırmalar ise prolaktin ve oksitosin için 138. gün ve doğumun olduğu gün, kolostrum ve kuzu serum IgG için doğumun olduğu gün baz alınarak, diğer günlerde yapılan ölçümler bu zamanlara göre yüzde değişimleri hesaplanarak anlamlı farklılık Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Gruplar arası anlamlılıklar grupların Mann Whitney U testi ile ikişerli karşılaştırılması ile elde edildi.

Her grupta bulunan koyunların kolostrum IgG verileri ile aynı grupta bulunan kuzu serum IgG verileri arasındaki korelasyonları doğumun olduğu an baz alınarak Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi (r: korelasyon kat sayısı).

4. BULGULAR

4.1. Doğum İndüksiyonu Öncesi

Koyunların 30. gebelik gününde yapılan transrektal ve abdominal ultrasonografik muayenede fetal kalp atımı ve yavru keseleri izlenerek gebelik tanıları konuldu. Gebeliğin 60, 90, 120 ve 138. günlerinde tekrarlanan abdominal ultrasonografik muayenede gebeliklerin sağlıklı olarak devam ettiği, fetal gelişimlerin şekillendiği teyit edildi.

İndüksiyon öncesi tüm gruplardaki koyunların 138. gebelik gününde yapılan rutin klinik muayenelerinde ortalama beden ısısı: $38,83 \pm 0,32^{\circ}\text{C}$, pulzasyon: $79 \pm 8'$, respirasyon: $21 \pm 4'$ ve mukozal membran rengi: gülgünü pembe, kapillar dolun zamanı: 1,5-2 sn ve lokal regional lenf yumruları da normal idi. Ayrıca bu bulguların haricinde koyunların vital parametrelerine yansımamış herhangi bir lokal ve sistemik bir anormal durumla da karşılaşılmaı. Koyunların manuel olarak alınan idrarlarında yapılan strip muayenelerinde dansite, pH, lökosit, nitrit, protein, glikoz, keton, ürobilinojen, bilirubin ve kan parametrelerinde herhangi bir anormal bulguya da rastlanmadı. Koyunlarda vaginal akıntı da gözlenmedi.

Koyunların 138. gebelik gününde vena jugularis'ten alınan kan numunelerinin hematolojik ve serobiyokimyasal analiz sonuçları Tablo 2 ve 3'de verilmiştir.

4.2. Doğum İndüksiyonu Sonrası

İndüksiyon sonrası GRI'de 8 canlı 1 ölü, GRII'de 6 canlı 1 ölü (20 saat), GRIII'te 7 canlı 2 ölü ve GRIV'de 6 canlı 2 ölü (3 ve 5 saat) yavru doğumu gerçekleşti. Gruplarda ortalama gebelik süreleri GRI'de $145,6 \pm 2,94$, GRII'de $142,3 \pm 1,21$, GRIII'te $141,3 \pm 0,81$ ve GRIV'te $141,3 \pm 0,51$ gün olarak tespit edildi. İndüksiyon sonrası doğumun başlamasına kadar geçen ortalama süre de GRI'de $177,5 \pm 71,29$, GRII'de $98,66 \pm 31,55$, GRIII'te $74,83 \pm 17,31$ ve GRIV'te $73,33 \pm 13,89$ saat olarak belirlendi. Bu bulgulara ait detaylar Tablo 4'te verilmiştir.

Gruplardaki koyunların doğumları müdahalesiz olarak gerçekleşti. Koyunların doğan canlı ve ölen kuzuların beden ısıları, kilo ve cinsiyetlerine ait tüm bulgular ve gruplarda kullanılan kuzuların açıklaması Tablo 5'te detaylandırılmıştır.

GRI'de ikiz yavruleyen K2'ye ait 1 kuzu ölü olarak dünyaya geldi. İkiz kuzu doğuran K5 ve K6'nın birer dişi yavrularının gelişimi küçük olduğu için yaşama şansı düşük olabileceği düşünülerek bu kuzular çalışmaya dahil edilmedi ve yerine bu iki koyunun

birer erkek yavruları çalışmaya katıldı. GRİİ'de D4'ün ikiz kuzularından dişi olanı 20 saat sonra öldüğü için 6 canlı kuzunun tamamı çalışmada kullanıldı. GRİİİ'de tekli doğum yapan A1 ve A4'ün yavruları ölü olarak dünyaya geldi. A2'nin dişi olan yavrusu başka anneye adapte olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. GRİV'de AD3'ün yavrusu doğum sonrası 5 saat ve ikiz doğum yapan AD5'in dişi yavrusu da doğum sonrası 3 saat yaşadığı için bu kuzular çalışmaya dahil edilmedi. Böylece çalışmaya 48 saat boyunca yaşayan 24 adet kuzu dahil edilmiş oldu.

4.3. Laboratuvar Muayeneleri

Gruplardaki koyunlara ait doğum öncesi, esnası ve sonrasındaki kan serum prolaktin ve oksitosin hormon analiz bulguları grup ortalamaları dikkate alınarak sırasıyla Tablo 6 ve 7'de verilmiş, Şekil 1 ve 2'de de sırasıyla grafik olarak detaylandırılmıştır.

Gruplardaki koyunların kolostrum IgG analiz ortalama verileri Tablo 8 ve Şekil 3 de verilmiştir. Gruplardaki kuzuların da yine kan serum IgG analiz ortalama verileri Tablo 9 ve Şekil 4'te verilmiştir.

Tablo 2. Gruplardaki olguların 138. gündeki hematolojik değerleri.

	P	WBC (10 ⁹ /L)	LYM (10 ⁹ /L)	NEU (10 ⁹ /L)	MON (10 ⁹ /L)	EOS (10 ⁹ /L)	BAS (10 ⁹ /L)	RBC (10 ¹² /L)	HCT (%)
	R A	4-12	2-9	0,7-7,3	0-0,75	0-1	0-0,3	9-15,8	27-45
GRI	K1	10,03	7,71	2,27	0,05	0	0	12,21	37,31
	K2	9,79	8,09	1,65	0,05	0	0	10,61	27,38
	K3	14	7,14	6,72	0,14	0	0	11,6	38
	K4	8,34	5,68	2,61	0,04	0	0	14,43	40,09
	K5	8,46	4,54	3,88	0,04	0	0	9,05	30,69
	K6	14,34	8,1	6,16	0,07	0	0	10,48	28,14
GRII	D1	12,61	9,33	3,22	0,06	0	0	9,67	32,4
	D2	9	3,96	4,86	0,09	0,09	0	8,8	35
	D3	8,2	5,57	2,54	0,82	0	0	6,8	28
	D4	6,9	1,38	5,38	0,06	0,06	0	10,2	36
	D5	8,6	6,02	2,4	0,17	0	0	8,8	38
	D6	8,5	2,8	5,44	0,17	0,08	0	7,2	29
GRIII	A1	14	6,72	7	0,28	0	0	9,6	33
	A2	6,57	4,09	2,44	0,03	0	0	8,7	27,1
	A3	13,59	6,89	6,63	0,07	0	0	11,5	33,13
	A4	12,8	4,73	8,06	0	0	0	8,6	32
	A5	7,6	4,4	3,19	0	0	0	8,3	31
	A6	13	3,64	9,1	0,26	0	0	9,9	35
GRIV	AD1	12,5	5	7,5	0	0	0	6,9	33
	AD2	13,2	5,29	7,65	0,26	0	0	8,9	35
	AD3	9,6	3,64	5,76	0,19	0	0	7,6	29
	AD4	12,4	7,44	4,96	0	0	0	5,3	28
	AD5	6,84	5,65	1,15	0,03	0	0	8,28	25
	AD6	13,4	6,29	7,1	0	0	0	8,2	30

(WBC: Total lökosit sayısı, LYM: Lenfosit, NEU: Nötrofil, MON: Monosit, EOS: Eozonofil, BAS: Bazofil, RBC: Eritrosit sayısı, HCT: Hematokrit, P: Parametre, RA: Referans aralığı)

Tablo 3. Gruplardaki olguların 138. gündeki serobiyokimyasal değerleri.

		TP (g/dl)	GLU (mg/dl)	URE (mg/dl)	CRE (mg/dl)	CK (U/L)	LDH (U/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)
	R A	5,9-7,8	44-81	17-45	0,9-2	7,7-101	83-476	15-44	49-123
GRI	K1	7,1	83,7	31,1	0,849	16	97	4,2	74,8
	K2	5,4	62	32,7	0,539	59,7	99	6,88	83,9
	K3	7,6	88,8	34,6	0,653	46,2	97	5,5	86,7
	K4	8	82,9	42	0,639	17,6	75	7,89	87,8
	K5	7,8	53,1	41,7	0,665	15,2	87	6,45	80,3
	K6	7	62,7	34,2	0,889	45,3	78	9,78	84,1
GRII	D1	6,2	58,1	34,6	0,745	16,2	90	7,59	86,7
	D2	7	88,7	33,4	0,576	37,3	88	10,4	63,3
	D3	7,3	62,4	43,6	0,698	35,2	79	13,1	89
	D4	5,9	86,5	40,5	0,911	37,1	94	11,6	65,2
	D5	8	59,2	40	0,721	29,2	80	6,92	73,1
	D6	6,2	58,9	38,8	0,783	36,8	86	12,1	77,7
GRIII	A1	6	64,3	41,8	0,723	33	98	7,5	76,4
	A2	5,8	57,1	39,6	0,661	13,1	83	8,32	57,3
	A3	7	83,5	43,1	0,511	18	94	7,13	68,1
	A4	7	59,9	24,7	0,969	<10	95	11,3	73,7
	A5	6	59,1	29,1	0,862	<10	103	9,68	72,5
	A6	6,8	58,6	27,4	0,788	23,2	98	9,31	61,9
GRIV	AD1	8	63,3	42,8	0,849	19,9	84	9,89	65,6
	AD2	8,1	62,5	40,9	0,763	10,1	82	12,1	76,1
	AD3	7,2	61,3	27,4	0,837	<10	100	6,74	62,9
	AD4	6,3	81,7	29,9	0,864	<10	99	8,43	74,6
	AD5	7	68,5	<20	0,769	33,7	84	9,06	90,2
	AD6	8,2	60,3	30,4	0,575	32,5	99	6,37	63,7

(TP: Total protein, GLU: Glikoz, URE: Üre, CRE: Kreatinin, CK: Kreatin kinaz, LDH: Laktat dehidrojenaz, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, RA: Referans aralığı)

Tablo 4. Gruplardaki koyun numaralarına göre canlı (C) ve ölü (Ö) doğan ya da ölen kuzu sayısı, ortalama değerleri ile birlikte gebelik süresi ve induksiyon ile doğum zamanı arasında geçen süreler.

Grup no	Koyun no	Kuzu sayısı	Toplam gebelik süresi (gün)	Ortalama gebelik süresi (gün)	İndüksiyon doğum arası süre (saat)	İndüksiyon doğum arası ortalama süre (saat)
GRI	K1	1C	144	145,6±2,94	130	177,5±71,29
	K2	1C+1Ö	142		84,5	
	K3	1C	148		225,5	
	K4	1C	150		286,5	
	K5	2C	146		179	
	K6	2C	144		159,5	
GRII	D1	1C	142	142,3±1,21	85,5	98,66±31,55
	D2	1C	144		141,5	
	D3	1C	143		117,5	
	D4	1C+1Ö	141		70	
	D5	1C	141		60,5	
	D6	1C	143		117	
GRIII	A1	1Ö	140	141,3±0,81	45	74,83±17,31
	A2	2C	142		84,5	
	A3	2C	142		82	
	A4	1Ö	141		69	
	A5	2C	141		73	
	A6	1C	142		95,5	
GRIV	AD1	2C	141	141,3±0,51	73,5	73,33±13,89
	AD2	1C	142		94	
	AD3	1Ö	141		72,5	
	AD4	1C	142		83	
	AD5	1C+1Ö	141		60	
	AD6	1C	141		57	

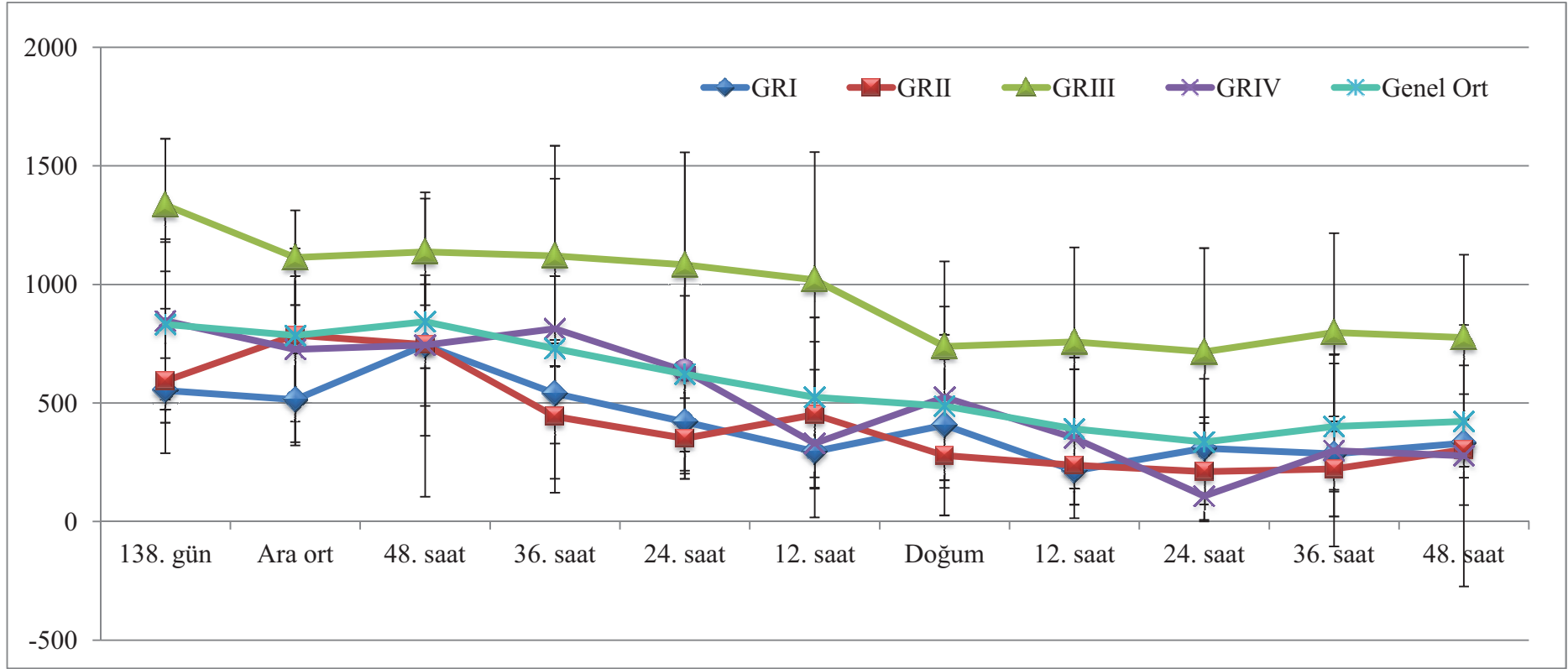
Tablo 5. Gruplardaki koyunlara ait doğan kuzulara ilişkin bilgiler.

Grup no	Koyun no	Toplam kuzu sayısı (n=33)	Tüm kuzuların cinsiyeti	Tüm kuzuların kiloları (kg)	Çalışmada kullanılan kuzuların beden ısısı (°C)	Çalışmada kullanılan kuzuların cinsiyeti	Kuzu No
GRI	K1	1C	♂	4	38,9	♂	Ky1
	K2	1C + 1Ö	♂ + ♀	3 + 2,7	38,8	♂	Ky2
	K3	1C	♂	3,2	39,7	♂	Ky3
	K4	1C	♀	2,9	39,5	♀	Ky4
	K5	2C	♂ + ♀	3,4 + 2,8	39,5	♂	Ky5
	K6	2C	♂ + ♀	3 + 2,3	39,2	♂	Ky6
GRII	D1	1C	♂	3,2	38,2	♂	Dy1
	D2	1C	♀	2,8	38,7	♀	Dy2
	D3	1C	♂	3	38,9	♂	Dy3
	D4	1C + 1Ö	♂ + ♀	2,9 + 2,7	38,0	♂	Dy4
	D5	1C	♂	3	38,0	♂	Dy5
	D6	1C	♂	2,8	38,7	♂	Dy6
GRIII	A1	1Ö	♂	2,9	-	-	-
	A2	2C	♂ + ♀	2,7 + 2,5	37,9	♂	Ay1
	A3	2C	♂ + ♀	2,85 + 2,6	37,9+37,1	♂ + ♀	Ay2+Ay3
	A4	1Ö	♀	2,9	-	-	-
	A5	2C	♂ + ♀	3,1 + 2,8	37,8+37,5	♂ + ♀	Ay4+Ay5
	A6	1C	♂	3	37,9	♂	Ay6
GRIV	AD1	2C	♀ + ♀	2,9 + 2,5	37,1+37,0	♀ + ♀	ADy1+ADy2
	AD2	1C	♀	3	38,0	♀	ADy3
	AD3	1Ö	♂	3	-	-	-
	AD4	1C	♂	3,3	38,1	♂	ADy4
	AD5	1C + 1Ö	♂ + ♀	2,7 + 2,4	37,0	♂	ADy5
	AD6	1C	♀	2,6	37,0	♀	ADy6

Not: “+” öncesi ve sonrası ifadeler aynı sırayla sütunlarda verilmiştir.

Tablo 6. Zaman aralıklarına göre gruplardaki prolaktin hormon seviyelerinin ortalama ve standart sapma verileri ($\mu\text{IU/ml}$).

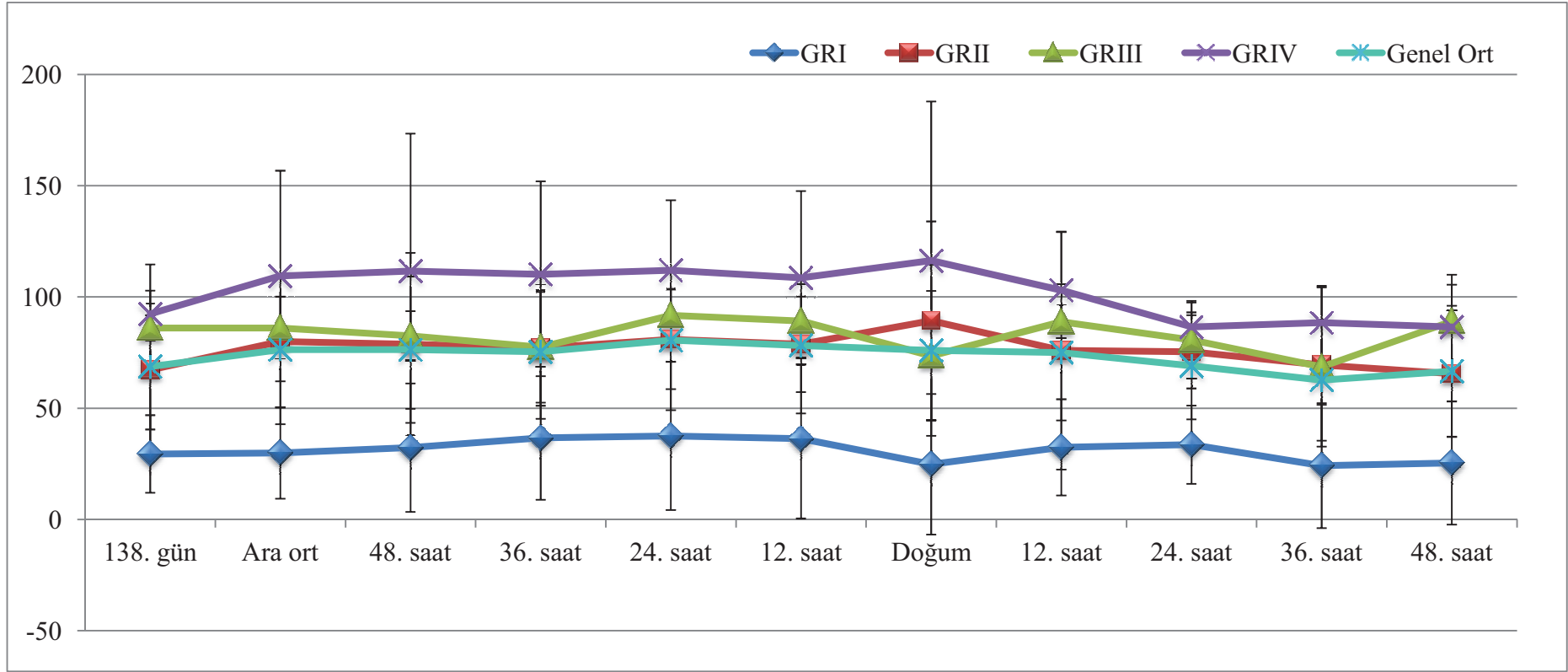
Zaman	GRI	GRII	GRIII	GRIV	Genel Ort
138. gün	553,15 \pm	593,36 \pm	1334,86 \pm	845,95 \pm	831,83 \pm
	136,22	304,77	279,75	333,27	359,52
Ara ort	513,77 \pm	785,80 \pm	1113,09 \pm	726,00 \pm	784,67 \pm
	192,71	363,89	199,68	391,29	248,12
48. saat	744,53 \pm	746,84 \pm	1137,40 \pm	743,87 \pm	843,16 \pm
	256,74	641,98	224,74	381,92	196,16
36. saat	539,99 \pm	443,30 \pm	1120,39 \pm	813,35 \pm	729,26 \pm
	210,35	321,03	464,68	632,75	304,22
24. saat	420,38 \pm	350,66 \pm	1082,53 \pm	635,63 \pm	622,30 \pm
	205,23	170,34	474,77	433,14	329,92
12. saat	295,52 \pm	451,29 \pm	1019,87 \pm	329,52 \pm	524,05 \pm
	156,56	307,76	538,88	311,64	337,24
Doğum	406,915 \pm	279,07 \pm	738,88 \pm	524,61 \pm	487,37 \pm
	380,64	104,34	358,65	382,08	195,36
12. saat	214,27 \pm	237,68 \pm	757,50 \pm	352,76 \pm	390,55 \pm
	142,99	165,17	398,61	338,48	252,00
24. saat	308,94 \pm	211,09 \pm	715,60 \pm	107,03 \pm	335,67 \pm
	131,70	204,17	437,72	106,14	266,37
36. saat	285,05 \pm	221,94 \pm	797,13 \pm	299,38 \pm	400,87 \pm
	158,22	200,14	419,13	404,24	266,30
48. saat	330,83 \pm	303,76 \pm	776,25 \pm	277,67 \pm	422,13 \pm
	101,50	234,08	349,68	550,86	237,07



Şekil 1. Zaman aralıklarına göre gruplardaki koyunların ortalama prolaktin hormon seviyeleri ve standart sapma verilerinin grafik üzerinde karşılaştırmalı görünümü (µIU/ml).

Tablo 7. Zaman aralıklarına göre gruplardaki oksitosin hormon seviyelerinin ortalama ve standart sapma verileri (pg/ml).

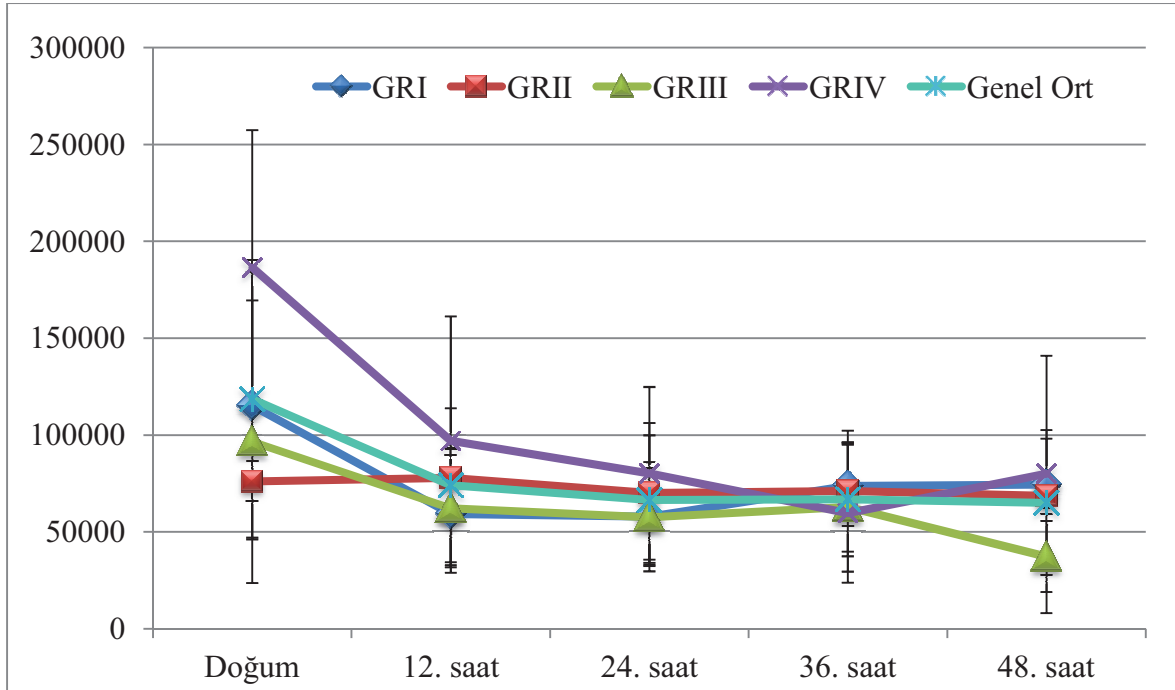
Zaman	GRI	GRII	GRIII	GRIV	Genel Ort
138. gün	29,46 ±	67,22 ±	85,98 ±	92,34 ±	68,75 ±
	17,42	35,69	5,69	22,30	28,27
Ara ort	29,89 ±	79,97 ±	86,08 ±	109,45 ±	76,35 ±
	20,53	29,56	14,05	47,33	33,47
48. saat	32,27 ±	78,74 ±	82,48 ±	111,62 ±	76,28 ±
	28,87	41,12	11,19	61,85	32,81
36. saat	36,63 ±	77,05 ±	77,44 ±	110,16 ±	75,32 ±
	27,74	25,92	24,86	41,79	30,10
24. saat	37,57 ±	81,00 ±	91,74 ±	112,02 ±	80,58 ±
	33,33	22,41	11,99	31,48	31,42
12. saat	36,29 ±	78,71 ±	89,20 ±	108,55 ±	78,19 ±
	35,84	21,46	16,55	39,03	30,54
Doğum	24,85 ±	89,35 ±	73,58 ±	116,31 ±	76,02 ±
	31,59	44,61	29,15	71,60	38,40
12. saat	32,44 ±	75,92 ±	88,83 ±	103,04 ±	75,06 ±
	21,60	53,43	7,49	26,16	30,49
24. saat	33,60 ±	75,36 ±	80,69 ±	86,48 ±	69,03 ±
	17,55	16,47	17,60	11,04	24,05
36. saat	24,23 ±	69,43 ±	68,56 ±	88,42 ±	62,66 ±
	28,06	17,86	35,78	16,56	27,20
48. saat	25,42 ±	65,49 ±	89,13 ±	86,49 ±	66,63 ±
	27,67	28,37	20,91	19,01	29,43



Şekil 2. Zaman aralıklarına göre gruplardaki koyunların ortalama oksitosin hormon seviyeleri ve standart sapma verilerinin grafik üzerinde karşılaştırmalı görünümü (pg/ml).

Tablo 8. Zaman aralıklarına göre gruplardaki koyunların kolostrumundaki ortalama IgG düzeyleri ve standart sapma değerleri ($\mu\text{g/ml}$).

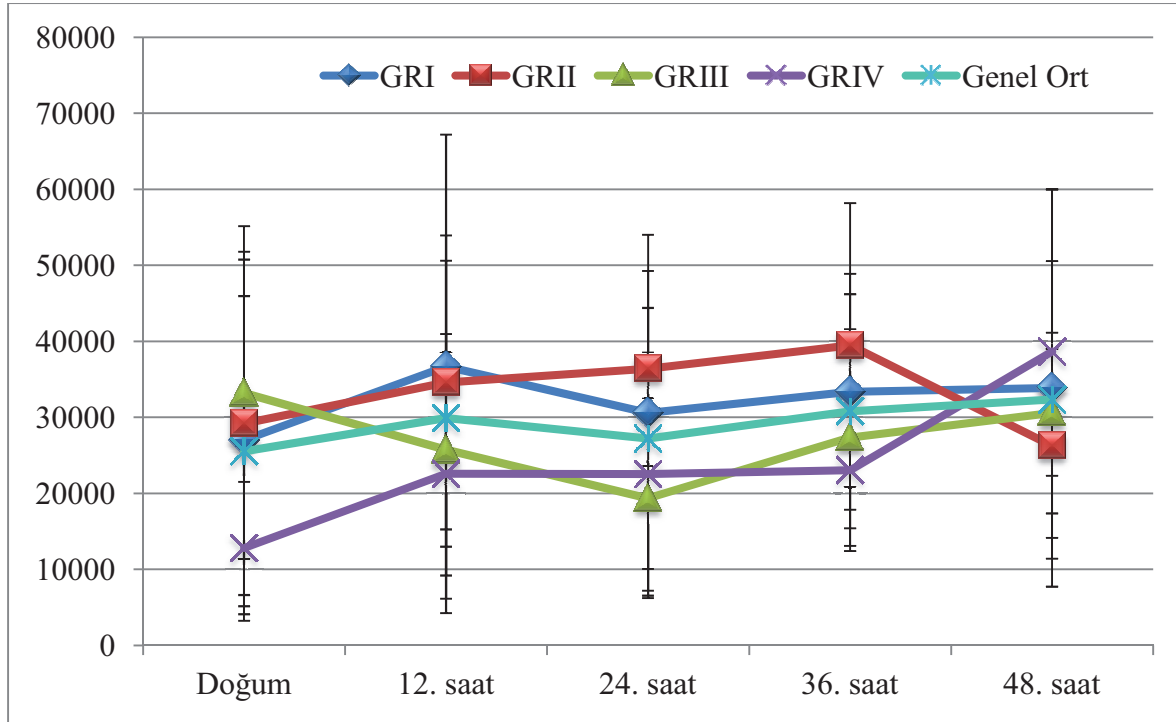
Grup no	Doğum	12. saat	24. saat	36. saat	48. saat
GRI	115100 \pm 68963,3	59200 \pm 30339,9	57800 \pm 28169,5	73800 \pm 21230,5	74466,7 \pm 66465,2
GRII	76000 \pm 10313,5	77866,7 \pm 14989,4	70100 \pm 36081,6	71066,7 \pm 31230,4	68533,3 \pm 9787,07
GRIII	96533,3 \pm 72916,2	62133,3 \pm 30391,2	57533,3 \pm 25152,9	62800 \pm 33357,2	37200 \pm 18263,8
GRIV	186500 \pm 70902	96966,7 \pm 64206,7	80233,3 \pm 44550,1	59733,3 \pm 35993,5	80000 \pm 18066,5
Genel Ort	118533 \pm 71498,5	74041,7 \pm 39765,7	66416,7 \pm 33433,7	66850 \pm 29466,5	65050 \pm 37571,1



Şekil 3. Gruplardaki koyunların zaman aralıklarına göre kolostrum IgG düzeylerinin ortalama ve standart sapma değerlerinin grafiksel ifadesi ($\mu\text{g/ml}$).

Tablo 9. Zaman aralıklarına göre gruplardaki kuzuların serumundaki ortalama IgG düzeyleri ve standart sapma değerleri ($\mu\text{g/ml}$).

Grup no	Doğum	12. saat	24. saat	36. saat	48. saat
GRI	27000 \pm	36666,7 \pm	30600 \pm	33366,7 \pm	33866,7 \pm
	23749	30535,1	23398,8	15503,5	26140,1
GRII	29200 \pm	34600 \pm	36400 \pm	39466,7 \pm	26266,7 \pm
	22576,4	19339,1	12862,3	18709,9	14850
GRIII	33200 \pm	25733,3 \pm	19333,3 \pm	27333,3 \pm	30600 \pm
	21933,7	12749,1	13108	14236,1	8293,61
GRIV	12800 \pm	22600 \pm	22533,3 \pm	23066,7 \pm	38666,7 \pm
	8701,26	18354,3	15993,3	10645,3	21301,1
Genel Ort	25550 \pm	29900 \pm	27216,7 \pm	30808,3 \pm	32350 \pm
	20399,9	20705,2	17171,7	15397,9	18208,2



Şekil 4. Gruplardaki kuzuların zaman aralıklarına göre serumundaki ortalama IgG düzeyleri ve standart sapma değerlerinin grafiksel ifadesi ($\mu\text{g/ml}$).

4.4. İstatistiksel Analiz Bulguları

4.4.1 Prolaktin

Her grup kendi içerisinde prolaktin düzeylerine ölçüm zamanlarının etkisi yönünden değerlendirildiğinde grupların anlamlı olduğu görüldü [GRI (p=0,001), GRII (p=0,05), GRIII (p=0,001) ve GRIV (p<0,001)].

Gruplar kendi içerisinde 138. gün baz alınarak değerlendirildiğinde;

Grup I'de doğum öncesi 48 (p=0,345), 36 (p=0,753) ve 24. saatler (p=0,249) ile doğumun olduğu an (p=0,345) değerleri arasındaki farkın anlamlı olmadığı; doğum öncesi 12. saat (p=0,028), doğum sonrası 12 (p=0,028), 24 (p=0,028), 36 (p=0,028) ve 48. saat (p=0,028) değerleri arasındaki farkın ise anlamlı olduğu belirlendi.

Grup II'de doğum öncesi 48 (p=0,917), 36 (p=0,345), 24 (p=0,173) ve 12. saat (p=0,345) ile doğum sonrası 48. saat (p=0,075) arasındaki farkın anlamlı olmadığı; doğumun olduğu an (p=0,046), doğum sonrası 12 (p=0,046), 24 (p=0,046) ve 36. saatler (p=0,046) arasında farkın anlamlı olduğu görüldü.

Grup III'de doğum öncesi 48 (p=0,225), 36 (p=0,463), 24 (p=0,6) ve 12. saatler (p=0,463) arasındaki farkın anlamsız olduğu; doğumun olduğu an (p=0,028), doğum sonrası 12 (p=0,046), 24 (p=0,028), 36 (p=0,028) ve 48. saatler (p=0,046) arasında farkın ise anlamlı olduğu tespit edildi.

Grup IV'te doğum öncesi 48 (p=0,5), 36 (p=0,917) ve 24. saatler (p=0,116) arasında anlamlı fark bulunmazken; doğum öncesi 12. saat (p=0,028), doğumun olduğu an (p=0,028), doğum sonrası 12 (p=0,028), 24 (p=0,028), 36 (p=0,028) ve 48. saatlerde (p=0,046) anlamlı farklılık saptandı.

Gruplar doğumun olduğu an baz alınarak değerlendirildiğinde;

Grup I'de 138. gün (p=0,345), doğumdan önceki 36 (p=0,345), 24 (p=0,753) ve 12. saatler (p=0,917) ile doğum sonrası 12 (p=0,116), 24 (p=0,6), 36 (p=0,917) ve 48. saatler (p=0,917) arasında farkın anlamsız olduğu; doğumdan önceki 48. saatte (p=0,046) ise farkın anlamlı olduğu belirlendi.

Grup II'de doğumdan önceki 36 (p=0,753), 24 (p=0,116) ve 12. saat (p=0,173) ile doğumdan sonraki 12 (p=0,345), 24 (p=0,345), 36 (p=0,463) ve 48. saatlerde (p=0,917) farkın anlamsız olduğu, 138. gün (p=0,046) ve doğumdan önceki 48. saatte ise (p=0,028) farkın anlamlı olduğu saptandı.

Grup III'te 138. gün (p=0,028), doğumdan önceki 48 (p=0,028), 36 (p=0,028) ve 24. saat (p=0,028) arasındaki farkın anlamlı; doğumdan önceki 12 (p=0,116) ve doğumdan

sonraki 12 (p=0,917), 24 (p=0,753), 36 (p=0,463) ve 48. saatlerde (p=0,345) ise farkın anlamsız olduğu tespit edildi.

Grup IV'te 138. gün (p=0,028), doğum sonrası 24 (0,028) ve 36. saat (p= 0,028) arasında fark anlamlı olup; doğum öncesi 48 (p=0,173), 36 (p=0,116), 24 (p=0,463) ve 12. saatlerde (p=0,075) ise farkın anlamsız olduğu belirlendi.

Gruplar 138. gün baz alınarak birbiriyle karşılaştırıldığında doğum öncesi 48 (p=0,556), 36 (p=0,878), 24 (p=0,742) ve 12. saatler (p=0,226), doğumun olduğu an (p=0,909), doğum sonrası 12 (p=0,391), 36 (p=0,322) ve 48. saatler (p=0,235) için gruplar arasında anlamlı farklılığın olmadığı; doğum sonrası 24.saat (p=0,049) için gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu saptandı. Sadece doğum sonrası 24. saat için gruplar ikili olarak karşılaştırıldığında GRI ile GRII (p=0,31), GRI ile GRIII (p= 0,699), GRI ile GRIV (p=0,009), GRII ile GRIII (p=0,24), GRII ile GRIV (p=0,31) arasında farkın anlamsız, GRIII ile GRIV (p=0,041) arasında ise farkın anlamlı olduğu görüldü.

Yine gruplar doğumun olduğu an baz alınarak birbiriyle karşılaştırıldığında diğer ölçüm zamanları ile doğumun olduğu an arasındaki değişimlerin gruplar arasında anlamlı bir farka sahip olmadığı tespit edildi [138. gün (p=0,909), doğum öncesi 48 (p=0,974), 36 (p=0,841), 24 (p=0,876) ve 12. saatler (p=0,409), doğum sonrası 12 (p= 0,316), 24 (p= 0,108), 36 (p=0,248) ve 48. saatler (p=0,173)].

4.4.2. Oksitosin

Her grup kendi içerisinde değerlendirildiğinde GRI (p=0,731), GRII (p=0,257), GRIII (p=0,843) ve GRIV'te (p=0,117) ölçüm zamanları arasında farklılık bulunmadı.

Gruplar 138. gün baz alınarak birbiriyle karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı [doğumdan önceki 48 (p=0,407), 36 (p=0,690), 24 (p=0,352) ve 12. saatler (p=0,777), doğumun olduğu an (p=0,115), doğum sonrası 12 (p=0,569), 24 (p=0,731), 36 (p=0,613) ve 48. saatler (p=0,35)].

Gruplar doğumun olduğu an baz alınarak karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı [138. gün (p=0,115), doğumdan önceki 48 (p=0,473), 36 (p=0,183), 24 (p=0,251) ve 12. saatler (p=0,201), doğumdan sonraki 12 (p=0,26), 24 (p=0,234), 36 (p=0,845) ve 48. saatler (p=0,449)].

4.4.3. Kolostrum

Gruplardaki değerler doğumun olduğu an baz alınarak grup içi karşılaştırıldığında GRI (p=0,397), GRII (p=0,758) ve GRIII'ün (p=0,179) anlamsız, GRIV'ün (p=0,033) anlamlı

farklılığa sahip olduğu belirlendi. GRIV grup içi karşılaştırıldığında doğum sonrası 12 (p=0,046), 24 (p=0,028), 36 (p=0,046) ve 48. saatlerde (p=0,046) anlamlı farklılık bulundu.

Doğumun olduğu an baz alınarak yapılan gruplar arası karşılaştırmada anlamlı fark sadece 48. saatte belirlendi [12 (p=0,293), 24 (p=0,255), 36 (p=0,263) ve 48. saatler (p=0,049)]. Doğumun olduğu an ile doğum sonrası 48. saat arasındaki farkın sadece GRII ile GRIII arasında anlamlı olduğu tespit edildi [GRI ile GRII (p=0,093), GRI ile GRIII (p=0,485), GRI ile GRIV (p=0,699), GRII ile GRIII (p=0,004), GRII ile GRIV (p=0,065), GRIII ile GRIV (p=0,818)].

4.4.4. Kuzu Serum IgG

Her grup kendi içinde zamanlar yönüyle karşılaştırıldığında anlamlı farklılık belirlenmedi [GRI (p=0,641), GRII (p=0,267), GRIII (p=0,308) GRIV (p=0,424)]. Yapılan gruplar arası karşılaştırmada, doğumun olduğu an ile 12 (p=0,579), 36 (p=0,272) ve 48. saatler (p=0,169) arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Ancak doğumun olduğu an ile 24. saat (p=0,040) arasında anlamlı farklılık tespit edildi. Bu farklılığın anlamlılığını gruplar arasında sırasıyla GRI ile GRII (p=0,589), GRI ile GRIII (p=0,026), GRI ile GRIV (p=1), GRII ile GRIII (p=0,026), GRII ile GRIV (p=1), GRIII ile GRIV (p=0,015) analiz edildiğinde GRIII ile GRI, GRII, GRIV arasındaki fark anlamlı bulundu.

4.4.5. Kolostrum ve Kuzu Serum IgG Arasındaki Korelasyon

Gruplarda doğumun olduğu an baz alınarak yapılan kolostrum ile kuzu serum IgG düzeylerinin korelasyon analizi sonucunda;

GRI'de 12. saat (r=0,714; p=0,111), 24. saat (r=0,886; p=0,019), 36. saat (r=0,371; p=0,468), 48. saat (r=0,714, p=0,111) verileri elde edildi ve 24. saatte korelasyonun anlamlı ve pozitif bir korelasyon olduğu görüldü.

GRII'de 12. saat (r=0,143; p=0,787), 24. saat (r=0,886; p=0,019), 36. saat (r=0,371; p=0,468), 48. saat (r= - 0,143; p=0,787) verileri elde edildi ve 24. saatte korelasyonun anlamlı ve pozitif bir korelasyon olduğu saptandı.

GRIII'de 12. saat (r=0,543; p=0,266), 24. saat (r= - 0,029; p=0,957), 36. saat (r= - 0,429; p=0,397), 48. saat (r= - 0,886; p=0,019) verileri elde edildi ve 48. saatte korelasyonun anlamlı ve negatif bir korelasyon olduğu tespit edildi.

GRIV'te 12. saat ($r = -0,314$; $p=0,544$), 24. saat ($r = -0,371$; $p=0,468$), 36. saat ($r = -0,029$; $p=0,957$), 48. saat ($r=0,086$; $p=0,872$) verileri elde edildi ve korelasyonlar anlamsız bulundu.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Günümüzde doğum indüksiyonu amacıyla mekanik ya da medikal yöntemler kullanılmaktadır (3, 4). İlk uygulanan medikal yöntem olarak çingıraklı yılan ekstresinin kullanıldığı o günden bugüne (5), insanlardakine benzer şekilde, hayvanlarda ve özellikle koyunlarda uygulanan doğum indüksiyonu, doğum zamanının kontrolüne olanak tanımakta, solunum sistemi hastalıkları, metabolik bozukluklar ve yaralanmalar gibi çeşitli patolojik durumlarda koyun ve kuzuya etkin bir müdahale imkanı sağlamaktadır (3, 8, 9, 13, 17, 71). Veteriner Hekimlik alanında doğum indüksiyon yöntemleri pek çok türde farklı açıdan karşılaştırılmış ve halen de bu karşılaştırmalı çalışmalar devam etmektedir (5, 9, 59, 88, 145, 146). Çalışmalar özellikle uygulanan yöntemin etki süresi, mekanizması ve yeni doğanların fizyolojik parametreleri üzerine yoğunlaşmaktadır (6-10, 13, 33, 117).

Ruminant plasentasının fötusa maternal antikor geçişi için izin vermemesi nedeniyle uterus ortamında immünglobulinleri almaktan yoksun doğan kuzular kendi immün sistemleri yeterli düzeye ulaşıncaya kadar pasif immünite için doğum sonrası olabildiğince erken kolostrum almalıdırlar (43, 45, 48, 122, 129). Buna dayanarak anneden yavruya pasif immünite transferini sağlayan immünglobulinlerin (özellikle IgG) kolostrumdaki düzeyi ve laktogenezisi stimüle ederek sütün indirilmesini sağlayan prolaktin ve oksitosin hormonlarının doğum indüksiyon yönteminden ne kadar etkilendiğinin araştırılmasına ihtiyaç doğmuştur. Bu konuda yapılmış az sayıda çalışma olmakla birlikte kuzularda IgG emilim düzeylerini araştırılan kapsamlı bir çalışma da bulunmamaktadır (59, 118, 146). Bu bağlamda, oluşabilecek soruların cevaplanması ve detaylı araştırılması amacıyla koyunlarda farklı doğum indüksiyon yöntemlerini immünolojik ve hormonal yönden karşılaştırılması bu çalışmada ele alındı.

Koyunlarda gebeliğin tespiti abdominal palpasyon, kan progesteron konsantrasyonunun ölçümü, radyolojik ve ultrasonografik muayeneler gibi pek çok yöntemle yapılabilmektedir (15, 54, 78). Bu yöntemler arasında saha şartlarında uygulanması kolay, güvenilir, doğru ve hızlı sonuç verebilen teknik ultrasonografik muayenedir (71, 78). Özellikle koyunlara abdominal yoldan yapılan ultrasonografik muayene pratik bir uygulamadır. Gebelikten şüphelenilen hayvanlarda 30. gün ve sonrasında yapılan ultrasonografik muayene ile embriyonik ölümler gibi gebelik patolojilerinin ayrımı yapılabilmekte ve fötal kalp atımının izlenmesiyle sağlıklı gebelikler tanınabilmektedir (15, 71, 78, 147). Sunulan çalışmada elde aşım yöntemiyle

çiftleştirilmiş koyunlarda çiftleşmeyi takiben 30. günde yapılan ultrasonografik muayene ile gebelikler belirlendi. Gebeliklerin sağlıklı olarak devam ettiği 60, 90, 120 ve 138. günlerde yapılan ultrasonografik muayenelerde fetal kalp atımının ve yavru hareketlerinin değerlendirilmesi ile kontrol edildi.

Gebeliğin ileri döneminde koyunlar klinik olarak sağlıklı görünseler bile, hastalık subklinik seyredebildiğinden ya da sistemik fonksiyonlardaki bozukluk henüz klinik tabloya yansımadığından dolayı doğuma yakın ortaya çıkan birtakım hastalıklar atlanabilmektedir. Hematolojik, serobiyokimyasal ve idrar strip muayeneleri olmak üzere yapılan laboratuvar muayenelerinde herhangi bir enfektif, sistemik ya da metabolik rahatsızlığın habercisi ya da göstergesi olabilecek bulgular tespit edilebilmektedir (14, 148, 149). Gebelik döneminde annede anemi tablosu şekillenebilmekte ve şiddetli anemi tablosu fetal büyümede gerileme, erken doğum, düşük doğum ağırlığı gibi sonuçlar verebilmektedir. Kandaki GLU seviyesi fötusun artan GLU ihtiyacına karşı gebeliğin son dönemindeki koyunlar için oldukça önemli olmaktadır. Klinik bulgu göstermese bile, gebelik toksemisinin erken safhasında kan GLU seviyesi 40mg/dl'den daha da azalmakta ve idrar muayenesinde keton gözlenebilmektedir. Diğer taraftan, kanda URE, CRE herhangi bir renal disfonksiyona ilişkin bilgi verirken, ALT ve AST karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi, TP, CK, LDH yangısal ve/veya miyoziter bir hastalık durumu hakkında fikir edinmemize yardımcı olmaktadır. İdrar muayenesi gebe koyunlarda, vücuttaki metabolik değişimlerin en önemli ve en basit göstergesi sayılmaktadır (14, 71, 80, 148-150). Sunulan çalışmada 138. günde yapılan ultrasonografik muayene ile birlikte klinik muayenede de koyunların ve fötusun sağlıklı oldukları tespit edildi. Subklinik hastalık varlığının olabileceği ihtimalini ortadan kaldırmak için hematolojik, serobiyokimyasal testler ve idrar analizleri gerçekleştirildi. Bu bulgulara yansıyan, herhangi bir metabolik, enflamatif, enfektif ya da sistemik bir rahatsızlık tablosu çalışmamızdaki koyunlarda tespit edilmedi.

Doğum indüksiyonu sonucu canlı yavru elde edilebilen ve yavru canlılığının kontrol grubuyla karşılaştırabildiği en erken gebelik günününün 138. gün ve sonrası olduğu pek çok araştırmacı tarafından bildirilmektedir (9, 14, 22, 96). Bazı araştırmacılar 138. günde yapılan doğum indüksiyonunun etkisiz kaldığını ya da doğan yavrunun küçük ve ekstra bakım gerektirebildiğini belirtmişlerdir (24, 117). Flumetazonun farklı dozlarının uygulandığı bir çalışmada 138-140. gebelik gününde yapılan uygulamanın gebelik süresini etkili bir şekilde kısalttığı ortaya konulmuştur (151). Gebeliğin 138. gününde 24 saat ara ile iki kez 1,5 mg dozda flumetazon uygulamasının doğumları ortalama 69 saatte %100, 3mg tek doz

uygulamanın ise 73 saatte % 90 oranında uyardığı bildirilmektedir (152). Doğumların 137. gününden sonra 15-20 mg dozda kas içi yolla uygulanan deksametazonun doğumu uyardığı ancak gebeliğe 1 hafta kala yapılan deksametazonun daha etkin sonuç verdiği belirtilmektedir (14). Bunlara ek olarak epostan'ın 137-139. gebelik günlerinde uygulanmasıyla ortalama $33,4 \pm 1,2$ saatte doğumun uyarılarak, doğan yavruların canlı olduğu da literatürde bildirilmektedir (32). Herhangi bir istenmeyen durum ile karşılaşıldığında, anneye ve yavruya zarar vermeden doğumun olabildiğince erken uyarılmasının gerekliliğine yönelik çalışmalar da yapılmaktadır (22, 23, 88). Çalışmamızda bu literatür bilgileri ışığında tüm gruplarda objektif sonuçlara ulaşmak ve yavru canlılığının temini için doğum indüksiyon yöntemlerini 138. günde planladık. Kontrol grubu ve indüksiyon gruplarında güç doğum komplikasyonu ile karşılaşmadığı gibi tüm gruplarda kabul edilebilir sayıda kayıplar ile canlı kuzular elde edildi.

Klinik ve deneysel çalışmalar dikkate alındığında koyunlarda doğum indüksiyon amacıyla farklı pek çok medikal yöntemin kullanıldığı görülmektedir (13, 15, 19, 32, 36, 41, 153). Yöntemler arasında prostaglandin F₂α'nın doğumu uyarmada yetersiz kaldığı (8, 15, 17), bunun yanında prostaglandin E1 analogu misopristol'ün 142. gebelik gününde toplam 1600 µg dozda vaginal yolla kullanımının 69,2 saatte doğumu uyararak etkili bir sonuç verdiği gözlenmiştir (29). Östrojenlerin kullanımına ilişkin ise östradiol benzoat ile doğumların uyarılmasının ardından koyunların %16'sında güç doğumun şekillendiği, yeni doğanların yaşam yüzdelerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu bildirilmiştir (26). Bir diğer çalışmada ise, östradiol benzoatın 140-144. gebelik günleri arasında uygulamasıyla, 141. gebelik gününde optimum senkronizasyon sağlayarak doğumu uyardığı, doğum indüksiyon ve senkronizasyonu açısından 141. gebelik gününde kısa ya da uzun etkili kortikosteroidlerden daha üstün olduğu rapor edilmesine rağmen (28) günümüzde eti ve sütü tüketilen hayvanlarda kullanımı yasaklanmıştır. Bunun yanında, glukokortikoidler fetal kortizol etkilerini taklit ederek doğumu uyarmanın yanında fötusun dış dünyaya adaptasyonunu sağlayan bir dizi olgunlaşmayı ve özellikle akciğer gelişimini destekliyor olması nedeniyle de, konvensiyonel uygulanan doğum indüksiyon protokollerinde sıklıkla yerini almaktadır (16, 17, 24, 88, 145).

Gebeliğin 142. gününde 6-12mg deksametazonun im. yolla tek enjeksiyonu ile güç doğum olmaksızın ve yavru canlılığını etkilemeden doğumu uyardığı ve kuzulama zamanı arasında senkronizasyon sağladığı bildirilmektedir (154). Bir progesteron reseptör blokörü olan mifepristonun doğum indüksiyonu amacıyla gebe koyunlara 144-145. günde 4mg/kg dozda im. uygulanması ile güç doğum, retensiyon sekundinarum ve postpartum geciken

fertilite gibi problemlere sebep olmadığı, güvenli ve etkili bir metot olduğu belirtilmektedir (36). Aglepristonun tek başına ya da kombinasyonlar ile doğumu uyarmak amacıyla köpeklerde 15 mg/kg tekrarlayan dozda kullanıldığı bildirilmiş (33, 113, 114), keçilerde ise gebeliğin 145. gününde aglepristonun 4 farklı dozu ile doğumların uyarıldığı rapor edilmiştir (37). Batista ve arkadaşları (37) keçilerde aglepristonu gebeliğin 145. gününde sc. yolla dört farklı dozda (5-3,3-2,5-1,5 mg/kg,) uygulayarak kontrol grubuyla (1ml sc. %0,9 NaCl) karşılaştırmış ve aglepristonun doğum indüksiyonunda etkinliğini göstermişlerdir. Çalışmamız dört grup altında değerlendirildi ve GRI kontrol grubu olarak düşünüldü. Dekametazonun fetal gelişime ve özellikle akciğer olgunlaşmasına olan katkıları göz önüne alarak GRII’de total 16 mg dozda kullanıldı. Dekametazonun yararlarının yanında zararlarının da bulunması nedeniyle farklı bir medikal ajan olan aglepriston 5 mg/kg dozda (keçilerde düşük dozda tek uygulama yapılarak etkinliği önceden çalışılmış) GRIII’teki koyunlara uygulandı. GRIV’te aglepriston ve deksametazonun normal dozları yarıya düşürülerek (total 2,5mg/kg aglepriston + 8mg deksametazon) kombine kullanımının sinerjik etkisi ve sonuçları incelendi.

Doğum indüksiyonunun yapıldığı zaman ile doğuma kadar geçen süre arasındaki farklılık, kullanılan medikal ilacın uygulama dozuna ve gebelik gününe bağlı olarak değişmektedir (25). Kortikosteroidlerin farklı günlerde uygulamalarına örnek olarak; Columbia-Western ırkı koyunlarda 10-20 mg dozda deksametazonun 133-142. günler arasında uygulanması sonucu doğumlar 72 saat içerisinde 23 koyunun 11’inde meydana gelmiştir (24). Yine deksametazonun farklı dozları farklı günlerde uygulanarak yapılan bir çalışmada 25 mg deksametazon 135. günde uygulandığında $48 \pm 2,5$ saatte; 16 mg dozda 141. günde uygulandığında $45 \pm 8,4$ saatte; 135. günde uygulandığında da $59 \pm 7,6$ saatte doğumlar meydana gelmiştir (120). Santana ve arkadaşları (155) 144. gebelik gününde uyguladıkları 16 mg dozda deksametazon ile $78,28 \pm 7,22$ saatte doğumun gerçekleştiğini bildirerek kontrol grubunda $122,40 \pm 37,19$ saatte doğumların gerçekleştiğini rapor etmişlerdir. Kortikosteroidlerden flumetazon, tek sefer 138-140. gebelik günlerinde 0,5 mg dozda uygulandığında $142,5 \pm 0,67$ günde, 1mg dozda $141,3 \pm 0,58$ günde, 1,5 mg dozda $141,4 \pm 0,66$ günde doğumu uyardığı; gebelik süresi $149,7 \pm 1,31$ gün olan kontrol grubuyla gebelik süresi arasında anlamlı fark olduğu, ancak büyüme oranı değerlendirildiğinde kontrol grubundaki yavrularla anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (151). Emady ve arkadaşları (96), 138. gebelik gününde 1 ve 2,5 mg tek doz şeklinde yaptıkları kortikosteroid uygulamalarından sırasıyla $115,10 \pm 32,62$ ve $56,25 \pm 11,62$ saatlerde doğumların başladığını 140. gebelik gününde 2,5 mg tek doz uygulama ile de doğumların

44,94±13,85 saatte şekillendiğini belirtmektedirler. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada 135. günden başlayarak 12 saat ara ile doğum gerçekleşene kadar fetal akciğer gelişimine olan faydalanmak amacıyla tekrarlayan dozlarda uygulanan 16 mg deksametazon ile 137-139. günler arasında ortalama 70,8. saatte doğumlar meydana gelmiştir (88).

Deksametazonu 16 mg dozda kas içi yoldan uygulayarak yaptığımız GRII'deki koyunların doğum indüksiyonları sonrasında doğumlar ortalama 98,66±31,55 saat içerisinde yani en erken 50 ve en geç 141,50 saatlerde gerçekleşti. Diğer araştırmacıların bahsettiği gibi (32, 117) deksametazon uygulanması sonrasında koyunlarda doğumların gerçekleştiği zamanlar arasında geniş bir dağılım görüldü. Doğumların belli bir zaman dilimine planlanması yani tam olarak senkronize bir doğum olayı görülmedi.

Gebe koyunlara 144-145. günde 4mg /kg dozda im. olarak uygulanan mifepristonun sirkülasyondaki progesteron düzeyini hızlı bir şekilde düşürdüğü, güç doğum, retensiyon, sekondinarum ve postpartum geciken fertilitate gibi problemlere sebep olmaksızın doğumu uyarmada güvenli ve etkili bir metot olduğu bildirilmiştir (36). Batista ve arkadaşları (37), keçilerin doğum indüksiyonunda aglepristonu gebeliğin 145. gününde sc. yolla ve farklı dozlarda uygulamışlardır. Uygulanan aglepristonun 5mg/kg dozda 29,5±2,7 saat; 3,3 mg/kg dozda 33,7±2,1 saat; 2,5 mg/kg dozda 32,9±2,5 saat ve 1,5 mg/kg dozda 46,8±3,5 saatte doğumları uyardığını ve kontrol grubunda (1 ml sc. %0,9 NaCl) ise 112,7±5,7 saatte doğumların başladığını bildirmişlerdir. Canlı yavru oranlarını sırasıyla %95,7 - %95,3 - %95,0 - %81,2 - %83,4 ve güç doğum oranlarını ise yine sırasıyla %16,6 - %16,6 - %25 - %25 - %27,3 olarak tespit etmişlerdir. Sunulan çalışmada GRIII'te aglepriston'u tek başına sc. 5mg/kg dozda uyguladığımızda doğumlar ortalama 74,83±17,31 saatte gerçekleşti. Deksametazon ve aglepristonun yarı dozlarını kombine olarak uyguladığımız GRIV'te ise doğumlar 73,33±13,89 saatte gerçekleşti. İndüksiyon sonrası doğumun başlamasına kadar geçen ortalama süre de GRI'de 177,5±71,29, GRII'de 98,66±31,55, GRIII'te 74,83±17,31 ve GRIV'te 73,33±13,89 saat olarak belirlendi. Gruplarda ortalama gebelik süreleri GRI'de 145,6±2,94, GRII'de 142,3±1,21, GRIII'te 141,3±0,81 ve GRIV'te 141,3±0,51 gün olarak hesaplandı. Gruplardaki koyunların doğumları müdahalesiz olarak gerçekleşti ve postpartum süreçte herhangi bir komplikasyon ile karşılaşılmadı. İndüksiyon sonrası GRI'de 8 canlı 1 ölü (ölü doğum), GRII'de 6 canlı 1 ölü (20 saat yaşadı), GRIII'te 7 canlı 2 ölü (ölü doğum) ve GRIV'de 6 canlı 2 ölü (3 ve 5 saat yaşadı) yavru doğumu gerçekleşti.

Deney grupları ile kontrol gruplarının doğan yavrular yönünden karşılaştırıldığı doğum indüksiyon çalışmalarında, deney grubundaki yavru doğum ağırlıklarının kontrol

grubuna göre daha az olduğu bildirilmiştir (6, 9, 10, 117, 156). Gebeliğin 145. gününde 15 mg dozda deksametazon uygulanan deney ve kontrol grubundaki yavruların doğum ağırlıkları sırasıyla 3,8-4,2 kg, canlı doğum oranı %92,8-93,3 ve 1 aylık yaştaki yaşama oranları %66,6-71,4 arasında olduğu bildirilerek plasental retensiyonla da gruplarda karşılaşılmadığı belirtilmiştir (85). Benzer şekilde 142. günde 6-12 mg deksametazon uygulanan bir çalışmada da kontrol grubuyla deney grubunu yavru doğum ağırlıkları ve yavru yaşam oranlarının gruplar arasında farklı olmadığı tespit edilmiştir (154).

Çalışmamızda induksiyon sonrası grupların canlı yavru doğum oranları GRI'de %88,8, GRII'de %100, GRIII'te %77,7 ve GRIV'te %100 idi. GRI'de ikiz doğum yapan K2 nolu koyuna ait 1 kuzu ölü dünyaya geldi. Bununla birlikte ikiz kuzu doğuran K5 ve K6'nın birer dişi yavruları (2,8-2,3 kg) küçük olduğu için yaşam şansı düşük olabileceği düşünülerek bu kuzular çalışmaya dahil edilmedi. GRII'de D4'ün ikiz kuzularından dişi olanı (2,7 kg) 20 saat sonra öldü. GRIII'de tekli doğum yapan A1 ve A4'ün yavruları (2,9-2,9 kg) ölü olarak dünyaya geldi. GRIV'de AD3'ün yavrusu (3 kg) doğum sonrası 5 saat ve ikiz doğum yapan AD5'in dişi yavrusu (2,4 kg) yine doğum sonrası 3. saatte ölmeleri nedeniyle bu kuzular çalışmaya dahil edilmedi.

Doğum induksiyon yöntemleri hormonal düzende değişiklikler meydana getirdiği için dolaylı olarak laktasyon da etkilenmektedir (78, 146). Doğum induksiyonlarının laktasyon durumunu etkilemediğini belirten araştırmacılar olsa da (27, 117, 153), induksiyon sonrası laktasyonun başlamadığı durumlar da olabilmektedir (97). Başarılı bir doğum induksiyonu sonrası doğum şekillenmeli ve yavruların beslenebilmesi için beraberinde laktasyon da başlamalıdır (17). Bütün memelilerde emme ve sağım nöroendokrin refleksiyle başlamakta ve prolaktin, oksitosin gibi hormonlar da süt salınımı ve sekresyonunda görev yapmaktadır (157). Çalışmamızda koyunlarda doğum induksiyon yöntemlerinin etkilerinin karşılaştırılmasında ve laktasyon durumunun değerlendirilmesi amacıyla prolaktin ve oksitosin hormonlarının analizi gerçekleştirildi. Ayrıca kolostrum içeriğindeki IgG düzeyi ile bu kolostrumla kuzulara pasif immün transfer olarak geçen IgG düzeyleri araştırıldı.

Koyunların serum prolaktin düzeyinin doğumdan 24 saat önce yükseldiği (281-727 ng/ml), gebeliğin 145. gününde 426,2±151,8 ng/ml ve doğumdan sonraki 24. saatte ise 495,8±142,8 ng/ml olduğu, belirtilen günlerde 2 saatte bir numune alındığı ve doğum anında ise 2 dakikada bir numune alındığı belirtilerek, prolaktin seviyesinin pik yaptığı zamanın ancak numune alma sıklığıyla tespit edilebileceği bildirilmektedir (158).

Prolaktin seviyesi doğuma birkaç gün kala yükselmekte, özellikle doğumun olduğu gün yüksek kalarak laktasyonun erken döneminde serumdaki seviyesi düştüğü bildirilmektedir

(159). Yapılan bir çalışmada, 2 koyunda prolaktin seviyesi doğumdan 3 gün önce başlanarak doğum zamanına kadar ve 4 koyunda da doğumdan sonraki 30. saate kadar ölçülmüş, bütün koyunlarda prolaktin seviyelerinin doğuma 2 gün kala hızla yükselmeye başladığı, 2 hayvanda bu yükseliş esnasında küçük dalgalanmalar meydana geldiği, doğumdan 3 gün önce 2-29 ng/ml civarında iken doğum zamanında 100-640 ng/ml civarında olduğu, 3 koyunda doğumdan sonra prolaktin seviyesinin düştüğü ve 4. günden sonra da yükselmeye devam ettiği saptanmıştır (55). Başka bir çalışmada ise doğuma 3-5 gün kala prolaktin seviyesinin yükseldiği ve doğumda en yüksek seviyeye ulaştığı (402 ng/ml), laktasyonun erken döneminde düşüş görülürken özellikle ölçümlerde stres kaynaklı değişiklikler olduğu görülmüştür (160). Çalışmamızda prolaktin düzeyleri grup içerisinde ölçüm zamanlarına göre 138. gün baz alınarak değerlendirildiğinde, GRI'de doğum öncesi 12. ve doğum sonrası 12, 24, 36 ve 48. saatlerde prolaktin seviyelerinin daha düşük ve bu durumun istatistiksel anlamlı olduğu görüldü ($p \leq 0,05$). Prolaktin seviyesi doğum öncesi 12. saatte düşük ve doğum anında da yüksekti. Ancak doğum anındaki prolaktin seviyesinin yükselmesiyle 138. gün arasında anlamlı fark yoktu. Doğum öncesi 48, 36 ve 24. saatlerde de prolaktin seviyesi yüksekti ancak aradaki fark yine anlamlı değildi. GRII'de doğum anı ve sonrası 12, 24 ve 36. saatlerde, GRIII'te doğum anı ve sonrası 12, 24, 36 ve 48. saatlerde ve GRIV'te doğum öncesi 12. saat, doğum anı ve sonrası 12, 24, 36 ve 48. saatlerde prolaktin seviyesi daha düşük düzeydeydi ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı ($p \leq 0,05$). GRIV'te doğum öncesi 12. saatte belirgin derecede az olan prolaktin düzeyi doğum anında yüksek ve sonrasında ise daha düşük seviyelerdeydi. Doğum anı baz alındığında; GRI'de doğum öncesi 48. saatte, GRII'de 138. gün ve doğumdan 48 saat önce, GRIII'te 138. gün ve doğumdan önceki 48, 36 ve 24. saatlerde ve GRIV'te de 138. günde prolaktin seviyesi yüksekti ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı ($p \leq 0,05$). GRIV'te prolaktin seviyesi doğum sonrası 24 ve 36. saatlerde daha düşük seviyede seyretti. GRI ve GRIV'te prolaktin seviyesi yükselse de tüm gruplarımızda literatürlerde bahsedildiği gibi (ancak literatürde hayvan sayısı az ve ölçümler sadece aynı gün baz alınarak yapılan tekrar ölçümler için) doğum anında belirgin bir prolaktin pik düzeyi görülmedi.

Progesteron ve prolaktinin kan serumundaki değişikliği doğum ve laktogenezis için önemli bir belirteçdir (161). Laktogenezisin erken uyarımı IgG seviyesinde dilusyona sebep olarak kolostrum IgG miktarını da etkilemektedir (162, 163). Aynı zamanda doğumdan önce erken dönemde prolaktin seviyesinin pik yapması immünglobulinlerin kan dolaşımından meme sekresyonuna transferini durdurmaktadır (48, 162).

Keçilerde luprostiöl kullanılan bir çalışmada deney grubunda doğumdan 24 saat önce prolaktin seviyesinde pik meydana gelmiş ve kontrol grubundan daha erken zamanda prolaktin pik seviyesine ulaşılmıştır (59). Domuzlarda alfaprostol kullanılarak yapılan bir doğum indüksiyon çalışmasında da, doğumdan 48 saat önce ve sonra prolaktin seviyeleri kontrol edilmiş, uygulanan indüksiyon yönteminin sirkülasyondaki prolaktin seviyesine bir etkisi olmadığı saptanmıştır. Ancak kontrol grubuyla deney grubu karşılaştırıldığında indüksiyondan 1 saat sonra prolaktin seviyesinin yükseldiği gözlenmiştir (146). Çalışmamızda doğum indüksiyon yöntemlerinin kontrol ve deney grupları arasındaki prolaktin hormon konsantrasyonları zaman içerisindeki değişimleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmadığı tespit edildi.

Oksitosin seviyesinin çalışmalarda farklılık gösterdiği ve 3-5 pg/ml üzerindeki oksitosin seviyesinin sütün dışarıya alınması için yeterli olduğu bildirilmiştir. Oksitosin kuzuların emmesi esnasında 2-5 dakika gibi bir yarılanma ömre sahiptir (164). Yapılan bir çalışmada oksitosinin laktasyonun 93-99. günleri arasındaki koyunlarda sonbaharda $27,5 \pm 1,9$ pg/ml, ilkbaharda $12 \pm 1,4$ pg/ml minimum konsantrasyonlar saptanmış ve sağım anında 158-214 pg/ml'ye çıktığı tespit edilmiştir (157). Başka bir çalışmada da oksitosin seviyeleri gebeliğin son döneminde ortalama $29,1 \pm 2,6$ pg/ml ve gebeliğin 136-142. günleri arasında da $20,1 \pm 3,3$ pg/ml seviyelerinde ölçülmüştür (165). Çalışmamızda oksitosin düzeyleri GRII, GRIII ve GRIV'te GRI'e (kontrol grubu) göre daha yüksek seviyede görüldü. Ancak bu durum istatistiki açıdan anlamlı olarak belirlenmedi.

Kolostrum, kuzular için biyolojik fonksiyonu olan ve anneden yavruya immünglobulin geçişine olanak tanıyan ilk besin kaynağıdır. Kolostrumun içerdiği immünglobulin miktarı yenidoğan sağlığı için oldukça önemlidir ve pek çok neonatal hastalık ve neonatal mortalite kolostrumda IgG miktarının düşük konsantrasyonda olmasıyla ilişkilidir (45, 48, 50, 125, 127, 129). Kolostrum immünglobulin seviyesi erken doğum yapan hayvanlarda daha düşük olduğu gibi bu seviyeyi etkileyen pek çok faktör de bulunmaktadır (48, 125, 135). Özellikle doğum indüksiyonu uygulamalarında meydana gelen hormonal değişiklikler nedeniyle de kolostrum IgG seviyesinin etkilendiği bildirilmiştir (48, 59). Gebeliğin 142-145 günlerinde 15 mg östradiol benzoat ya da 10, 17,5 ve 25 mg deksametazon ile doğumu uyarılan koyunların kolostrumun immünglobulin konsantrasyonları östradiol uygulanan grupta değişmezken, farklı doz deksametazon uygulanan bütün gruplarda azalma meydana geldiği saptanmıştır (118). Keçilerde luprostiöl ile doğumların uyarılması sonrası doğum anındaki kolostrum IgG miktarının kontrol grubundan daha düşük seviyede olduğu belirlenmiştir. Bunun nedeni prolaktinin

doğum indüksiyonu yapılan grupta 24 saat önce pik yapmış olması, prolaktinin laktogenezisi erken stimüle etmesi ve IgG'lerin meme sekresyonuna göçünün prolaktin tarafından durdurulması olarak açıklanmıştır (59). Domuzlarda alfaprostol ile doğumların uyarılması sonrası deney grubu ile kontrol grubu arasında kolostrum IgG konsantrasyonları yönünden bir fark olmadığı görülmüştür (146). Farklı medikal preparatlar kullanılarak yapılan çalışmamızda, doğum indüksiyonları sonrası (deksametazon, aglepriston ve aglepriston + deksametazon) gruplar birbiriyle kolostrum IgG seviyesi yönünden doğum anı baz alınarak karşılaştırıldığında, sadece 48. saatte GRII ile GRIII arasında anlamlı fark bulunmakla birlikte bunun klinik bir öneme sahip olmadığı kanısına varılmıştır. Bazı araştırmacılar (59, 118) sunulan çalışmamızdaki bulguların aksine doğum indüksiyonunun kolostrum IgG miktarını azalttığını belirtmişlerdir. Kolostrum IgG konsantrasyonu GRIV'te doğum anında en yüksek seviyede görülmüş ve bu durumu GRI, GRII ve GRIII takip etmiştir. Gruplardaki bu farklılık istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bulunmamıştır.

Literatürde kolostrum IgG konsantrasyonları doğum anında ortalama $115,1 \pm 10,1$ mg/ml, kuzular emmeden önce $101,21 \pm 7,24$ (50-164) mg/ml olarak belirlenmiştir (136). Selenyum takviyesinin etkinliği konusunda yapılan bir çalışmanın 2 kontrol grubunun kolostrum seviyeleri sırasıyla doğumdan bir saat sonra 88,6 g/l, 107,5 g/l; 10 saat sonra 51,2 g/l, 55,9 g/l; 18 saat sonra 20,9 g/l, 30 g/l tespit edilmiştir (166). Bir diğer çalışmada da doğumdan bir saat sonra 85,5 g/l, 10 saat sonra 49g/l, 18 saat sonra 19,1 g/l olarak bulunmuştur (167). Farklı araştırmacı grupları tarafından yapılan çalışmalarda IgG seviyeleri 19-154 mg/dl arasında belirlenmiş, sürü içerisinde bireysel farklılıkların olduğu görülmüştür (127, 135). Kuzuların emmesinin ardından hızlı bir şekilde kolostrumdaki immünglobulin seviyesi düşmekte ve doğumdan 36 saat sonra düşük bir seviyeye ulaşmaktadır (168). Çalışmamızda doğum esnasında gruplardaki IgG konsantrasyonları; GRI'de 115100 ± 68963 µg/ml, GRII'de 76000 ± 10313 µg/ml, GRIII'te 96533 ± 72916 µg/ml ve GRIV'te 186500 ± 70902 µg/ml olup genel olarak diğer çalışmalarda ölçülen değerlere benzerlik gösterdi. GRIV dışında zamanın etkisi gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. GRIV'te ise kolostrum IgG düzeyi doğumun olduğu anda en yüksek seviyede saptandı. Bunun doğum sonrası 12. saatten itibaren düşmeye başladığı ve IgG düzeyindeki değişimin zamana göre anlamlı olduğu belirlendi.

Maternal immünglobulinler kuzunun kendi immün sistemi aktif hale gelene kadar neonatal hastalıklara karşı savunma mekanizmasını sağlar (43, 45, 46, 129, 135). Kuzularda sirkulasyondaki immünglobulin konsantrasyonu kolostrum ile emilen

antikorların göstergesi ve immün durumun ortaya konmasında en önemli belirleyicisidir (129). Kuzuların 24 ve 48. saatlerde serum immünglobulin seviyelerinin ölçümü pasif immün transfer hakkında gerçek bilgi vermektedir (52, 129). Doğum sonrası 24. saatte serumunda 0,5 g/100 ml'den az IgG bulunan kuzuların yaşam oranı daha az olmaktadır (52). Pasif transfer yetmezliğinden korunmak için 1-2 günlük kuzuların serumunda 1000 mg/dl'den fazla immünglobulin konsantrasyonu bulunmalıdır (130). Çalışmamızdaki kuzuların serum IgG konsantrasyonu doğum esnası ve 48 saat sonrasına kadar 0,5 g/100 ml'den fazla tespit edildi. Bu durum doğan kuzularda literatür bilgilere dayanarak pasif immün transfer yetmezliği bulgusu olmadığını gösterdi.

Kuzuların immün durumunu farklı yöntemlerle belirlendiği bir çalışmada 47 kuzuda serum IgG konsantrasyonları doğumdan hemen sonra $28,4 \pm 6,6$ mg/dl, 24. saatte 2695 ± 2290 mg/dl ve 48. saatte de 2634 ± 1980 mg/ml olarak belirlenmiştir (130). Benzer bir başka çalışmada ise kuzuların serum IgG konsantrasyonları doğumdan hemen sonra $289,1 \pm 220,44$ mg/dl; 24. saatte $2121,2 \pm 350,03$ mg/dl; 48. saatte $2401,2 \pm 230,99$ mg/dl olarak saptanmıştır (122). Kuzularda kolostrum alımı sonrası emilim düzeylerini araştıran bir çalışmada da serum IgG seviyelerini doğumdan 24 saat sonra $41,7 \pm 4,4$ mg/ml seviyede tespit edilmiştir (136). Kuzu serum IgG konsantrasyonları çalışmalarda farklılık gösterse de, genel olarak kolostrum alımı sonrası 24. saatte serum IgG konsantrasyonları anlamlı bir şekilde yükselmektedir (122, 130, 169). Özellikle ilk beslemeden 30 saat sonra kuzunun dolaşımındaki IgG seviyesi ile tükettiği kolostrum miktarı arasında pozitif bir korelasyon olduğu belirtilmektedir (168). Ancak başka bir çalışmada da kolostrum IgG seviyesi ile kuzu serum IgG konsantrasyonları arasında 24. saatte istatistiksel bir korelasyon bulunmamıştır (122). Bununla birlikte yenidoğan ve emmemiş bir yavrunun serumunda yüksek düzeyde antikor bulunması yavrunun anne karnında bir enfeksiyon geçirdiğini veya antijenik uyarım olduğunun bir göstergesi olabilmektedir (47). Çalışmamızdaki kuzuların grup içi serum IgG düzeyleri ile ölçüm zamanı arasında istatistiksel anlamlılık bulunmamakla birlikte, GRIV'te kuzu serum IgG konsantrasyonlarının zamanla birlikte artış eğilimi gösterdiği ve bunun istatistiksel bir öneminin olmadığı belirlendi. Kolostrum ve kuzu serum IgG düzeyleri arasında GRI ve GRII'de 24. saatte pozitif bir korelasyon saptandı. GRIII'te 48. saatteki kolostrum IgG seviyesi düşük iken kuzu serum IgG düzeyi yüksek olup negatif bir korelasyon belirlendi. GRIV'te ise benzer ya da farklı bir korelasyon gözlenmedi. Bunun klinik bir önemi olmadığı kanısına varıldı.

Gebeliğin 143. gününde östradiol benzoat veya deksametazon ile doğumların uyarılmasının ardından kuzular koyunlardan ayrılıp, kontrol grubundaki koyunların

kolostrumu ile beslenerek, 24. saatte deksametazon grubundaki kuzuların IgG düzeylerinin östradiol uygulanan gruptan daha düşük seviyede olduğu görülmüştür (118). Domuzlarda alfaprostol ile doğumların uyarılması sonrası doğan yavruların 24. saatteki IgG konsantrasyonları ile kontrol grubu arasında farklılık olmadığı saptanmıştır (146). Sunulan çalışmamızdaki kuzularda gruplar arasında sadece 24. saatte GRIII ile diğer gruplar arasında anlamlı fark bulundu ($p \leq 0,05$). GRIII'teki 24. saat IgG seviyesi, doğumun olduğu an ve doğum sonrası 12. saatteki seviyesinden daha düşük bir düzeydeydi ve diğer gruplardan da daha düşüktü. Takip eden 36. ve 48. saatlerde de IgG seviyesi tekrar yükseldi.

Sonuç

Çalışmamızda, gebeliğin 138. gününde uygulanan doğum indüksiyonları sonucu kontrol (GRI) ile deney grupları (GRII, GRIII, GRIV) arasında prolaktin ve oksitosin hormon düzeyleri açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p > 0,05$).

Prolaktin hormonu için doğum indüksiyon günü (138. gün) baz alınarak yapılan gruplar arası karşılaştırmalarda doğum sonrası 24. saatte GRIII ve GRIV arasında anlamlı bir fark belirlenmiş olup ($p \leq 0,05$), doğumun olduğu an baz alınarak yapılan karşılaştırmalarda da gruplararası fark belirlenmemiştir ($p > 0,05$).

Benzer şekilde yine gruplar arasında oksitosin hormon seviyesi yönüyle de anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Kolostrum IgG seviyeleri yönünden sadece doğum sonrası 48. saatte GRII ve GRIII arasında farklılık saptanmıştır ($p \leq 0,05$).

Kuzu serum IgG seviyeleri bakımından ise gruplardaki kuzular karşılaştırıldığında sadece doğum sonrası 24. saatte GRIII'te bir farklılık gözlenmiştir ($p \leq 0,05$).

Grup içi ölçüm zamanının etkisi prolaktin hormonu için gözlenirken ($p \leq 0,05$), yine kolostrum IgG konsantrasyonları açısından da sadece GRIV'te gözlenmiştir ($p \leq 0,05$). Oksitosin hormonu ve kuzu serum IgG seviyeleri için grup içi ölçüm zamanının etkisi anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Yukarıdaki sonuçlar dikkate alındığında, prolaktin ve oksitosin hormonu ile kolostrum ve kuzu serum IgG seviyelerinde istatistiksel olarak gruplar arası ve grup içi bariz bir farkın olmaması nedeniyle, koyunlarda doğum indüksiyon yöntemi olarak tek başına deksametazon ve aglepriston ile aglepriston ve deksametazon kombinasyon kullanımının hormonal ve immünolojik yönden güvenilir olduğu vurgulanmaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. PUROHIT G. Parturition in domestic animals: a review. *Reproduction*, 1(10): WMC00748, 2010.
2. CUNNINGHAM FG, GANT NF, LEVENO KJ, GILSTRAP III LC, HAUTH JC, WENSTROM KD. Williams obstetrics (Williams doğum bilgisi). Çeviren: AKMAN AC, 21. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, sayfa 5, 469-481, 2005.
3. PUROHIT G, SHEKHER C, KUMAR P, SOLANKI K. Induced termination of pregnancy in domestic farm animals. *Iranian Journal of Applied Animal Science*, 2: 1-12, 2012.
4. KARADEMİR Ö. Bishop skorunun başarılı doğum indüksiyonunun öngörülmesindeki değeri. Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2005.
5. GELEGEN K. Postdate gebelik nedeni ile doğum indüksiyonu uygulanan düşük servikal bishop skoru olan gebelerde indüksiyon başarısını etkileyen faktörler. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Uzmanlık Tezi, Adana, 2013.
6. SANCHEZ-APARICIO P, MOTA-ROJAS D, TRUJILLO-ORTEGA ME, ZARCO-QUINTERO LA, BECERRIL-HERRERA M, ALONSO-SPILSBURY M, ALFARO-RODRIGUEZ A. Effect of prostaglandins for inducing birth on weight, vitality and physiological response in newborn pigs. *Journal of Applied Animal Research*, 36: 113-118, 2009.
7. WEHREND A, STRATMANN N, FAILING K, BOSTEDT H. Influence of partus induction on the pH value in the blood of newborn piglets. *Journal of Veterinary Medicine A, Physiology, Pathology, Clinical Medicine*, 52: 472-473, 2005.
8. HARMAN EL, SLYTER AL. Induction of parturition in the ewe. *Journal of Animal Science*, 50: 391-393, 1980.
9. SIR C, BARTLEWSKI PM. Analyses of parental and seasonal influences on the synchrony of dexamethasone-induced lambing and lamb characteristics. *Livestock Science*, 131: 119-124, 2010.
10. BATISTA M, NINO T, ALAMO D, GONZALEZ F, SANTANA M, RODRIGUEZ N, CABRERA F, GRACIA A. Use of luproliol and cloprostenol for induction of parturition in pregnant goats. *Reproduction in Domestic Animals*, 44: 83-87, 2009.
11. CARROLL EJ. Induction of parturition in farm animals. *Journal of Animal Science*, 38: 1-9, 1974.
12. TSILIGIANNI T, NTOVOLOU E, AMIRIDIS GS. Synchronisation of lambing with low doses of dexamethasone in Chios ewes--short communication. *Acta Veterinaria Hungarica*, 56: 393-397, 2008.
13. INGOLDBY L, JACKSON P. Induction of parturition in sheep. *In Practice*, 23: 228-231, 2001.
14. PUGH DG. Sheep and goat medicine. 1st edition, Saunders, USA, pages 97, 98, 169, 2002.
15. SEMACAN A, KAYMAZ M, FINDIK M, RİŞVANLI A, KÖKER A. Çiftlik hayvanlarında doğum ve jinekoloji. 1. baskı, Medipres, Malatya, sayfa 217-221, 521-650, 2012.
16. KUNZEL W, JENSEN A. The endocrine control of the fetus. 1st edition, Springer, Berlin, pages 401-411, 1988.
17. SILVER M. Prenatal maturation, the timing of birth and how it may be regulated in domestic animals. *Experimental Physiology*, 75: 285-307, 1990.

18. FORD MM, YOUNG IR, CADDY DJ, THORBURN GD. Fetal and maternal endocrine changes approaching parturition in the goat: lack of evidence for prostaglandins E₂ and F_{2α} as signals for luteolysis. *Biology of Reproduction*, 58: 1065-1070, 1998.
19. KASTELIC JP, COOK RB, McMAHON LR, McALLISTER TA, McCLELLAND LA, CHENG KJ. Induction of parturition in ewes with dexamethasone or dexamethasone and cloprostenol. *Canadian Veterinary Journal*, 37: 101-102, 1996.
20. MITCHELL MD, ANDERSON AB, BRUNT JD, CLOVER L, ELLWOOD DA, ROBINSON JS, TURNBULL AC. Concentrations of 6-oxo-prostaglandin F_{1α} in the maternal and foetal plasma of sheep during spontaneous and induced parturition. *Journal of Endocrinology*, 83: 141-148, 1979.
21. GONZALEZ C, CATALANO R, OLIVERA O, ZEBALLOS H. Induction of parturition in dairy ewes, using dexamethasone. *Revista Argentina de Produccion Animal*, 15: 994-996, 1995.
22. LUCAS JM, NOTMAN A. The use of corticosteroids to synchronize parturition in sheep. *British Veterinary Journal*, 130: 1-5, 1974.
23. LIGGINS GC. Premature delivery of foetal lambs infused with glucocorticoids. *Journal of Endocrinology*, 45: 515-523, 1969.
24. ADAMS WM, WAGNER WC. The role of corticoids in parturition. *Biology of Reproduction*, 3: 223-228, 1970.
25. BOSCH MJ. Review of methods of inducing parturition in the ewe and cow. *Recueil de Medecine Veterinaire*, 149: 1463-1480, 1973.
26. CAHILL LP, KNEE BW, LAWSON RAS. Induction of parturition in ewes with a single injection of oestradiol benzoate. *Theriogenology*, 5: 289-294, 1976.
27. EDEY TN, ALSTON BT, TAYLOR P. Early induction of parturition and initiation of lactation in sheep. *Theriogenology*, 18: 255-260, 1982.
28. RESTALL BJ, HERDEGEN J, CARBERRY P. Induction of parturition in sheep using oestradiol benzoate. *Australian Journal of Experimental Agriculture and Animal Husbandry*, 16: 462-466, 1976.
29. TAŞAL İ, ALAN M, SABAN E, ÇETIN Y. Koyunlarda doğumun misoprostol ile uyarılması. *Hayvancılık Araştırma Dergisi*, 11: 16-19, 2001.
30. JENKIN G, THORBURN GD. Inhibition of progesterone secretion by a 3β-hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor in late pregnant sheep. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 63: 136-142, 1985.
31. TAYLOR MJ. Concentrations of progesterone and oestradiol-17 beta after administration of a 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor to sheep in late pregnancy. *Journal of Endocrinology*, 113: 97-101, 1987.
32. SILVER M. Effects on maternal and fetal steroid concentrations of induction of parturition in the sheep by inhibition of 3 β-hydroxysteroid dehydrogenase. *Journal of Reproduction and Fertility*, 82: 457-465, 1988.
33. FIENI F, MARNET PG, MARTAL J, SILIART B, TOUZEAU N, BRUYAS JF, TAINTURIER D. Comparison of two protocols with a progesterone antagonist aglepristone (RU534) to induce parturition in bitches. *Journal of Reproduction and Fertility*, 57: 237-242, 2001.
34. FIENI F, BRUYAS JF, BATTUT I, TAINTURIER D. Clinical use of anti-progestins in the bitch. Editörler: CONCANNON PW, ENGLAND G, VERSTEGEN J. Recent advances in small animal reproduction. *International Veterinary Information Service*, Uthaca, New York, USA, 2001.

35. HOFFMANN B, GOERICKE-PESCH S, SCHULER G. Antiprogestins; high potential compounds for use in veterinary research and therapy: A review. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 27: 77-86, 2011.
36. GAZAL OS, LI Y, SCHWABE C, ANDERSON LL. Attenuation of antepartum relaxin surge and induction of parturition by antiprogestosterone RU 486 in sheep. *Journal of Reproduction and Fertility*, 97: 233-240, 1993.
37. BATISTA M, REYES R, SANTANA M, ALAMO D, VILAR J, GONZALEZ F, CABRERA F, GRACIA A. Induction of parturition with aglepristone in the Majorera goat. *Reproduction in Domestic Animals*, 46: 882-888, 2011.
38. CONCANNON PW, YEAGER A, FRANK D, IYAMPILLAI A. Termination of pregnancy and induction of premature luteolysis by the antiprogestagen, mifepristone in dogs. *Journal of Reproduction and Fertility*, 88: 99-104, 1990.
39. GOBELLO C, CASTEX G, KLIMA L, RODRIGUEZ R, CORRADA Y. A study of two protocols combining aglepristone and cloprostenol to treat open cervix pyometra in the bitch. *Theriogenology*, 60: 901-908, 2003.
40. KINDAHL H. Placenta functions with special emphasis on endocrine changes - a comparative overview. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 49: 15, 2007.
41. HARMAN EL. Induction of parturition in the ovine. *Dissertation Abstracts International*, B, 36: 4242, 1976.
42. KIESLING DO, MEREDITH S. Decreasing the variance of lambing time in crossbred ewes using flumethasone, clenbuterol and oxytocin. *Theriogenology*, 36: 999-1008, 1991.
43. ARGUELLO A, CASTRO N, ALVAREZ S, CAPOTE J. Effects of the number of lactations and litter size on chemical composition and physical characteristics of goat colostrum. *Small Ruminant Research*, 64: 53-59, 2006.
44. COONS DM, THOMPSON KA, LAMBERSKI N, CHIGERWE M. Quantitative indirect ELISA-based method for the measurement of serum IgG in springbok calves. *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*, 10: 142-146, 2012.
45. ZARRILLI A, MICERA E, LACARPIA N, LOMBARDI P, PERO ME, PELAGALLI A, d'ANGELO D, MATTIA M, AVALLONE L. Evaluation of ewe colostrum quality by estimation of enzyme activity levels. *Revue de Medecine Veterinaire*, 154: 521-523, 2003.
46. STEWART WC, BOBE G, VORACHEK WR, STANG BV, PIRELLI GJ, MOSHER WD, HALL JA. Organic and inorganic selenium: IV. passive transfer of immunoglobulin from ewe to lamb. *Journal of Animal Science*, 91:1791-1800, 2013.
47. DIKER KS, *İmmunoloji*. 1. baskı, Medisan, Ankara, sayfa 41-53, 179-186, 1998.
48. CASTRO N, CAPOTE J, BRUCKMAIER RM, ARGUELLO A.: Management effects on colostrogenesis in small ruminants: a review. *Journal of Applied Animal Research*, 39: 85-93, 2011.
49. GÜLER Z, ŞANAL H. Changes in inorganic substances and color values of Awassi sheep colostrum during ten days after parturition. *Gıda*, 32: 235-240, 2007.
50. RUDOVSKY A, LOCHER L, ZEYNER A, SOBIRAJ A, WITTEK T. Measurement of immunoglobulin concentration in goat colostrum. *Small Ruminant Research*, 74: 265-269, 2008.
51. BIELMANN V, GILLAN J, PERKINS NR, SKIDMORE AL, GODDEN S, LESLIE KE. An evaluation of Brix refractometry instruments for measurement of colostrum quality in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 93: 3713-3721, 2010.
52. VIHAN VS. Immunoglobulin levels and their effect on neonatal survival in sheep and goats. *Small Ruminant Research*, 1: 135-144, 1988.

53. REECE WO. Dukes' Physiology of domestic animals (Dukes veteriner fizyoloji). Çeviren: YILDIZ S, II. cilt, Türkçe 1. baskı, Medipres, Malatya, sayfa: 611-655,677-724, 2008.
54. ALAÇAM E. Evcil hayvanlarda doğum ve infertilite, 7. baskı, Medisan, Ankara, sayfa 1-10, 15-24, 31, 32, 41-54, 99-120, 143-153, 165-168, 2010.
55. CHAMLEY WA, BUCKMASTER JM, CERINI ME, CUMMING IA, GODING JR, OBST JM, WILLIAMS A, WINFIELD C. Changes in the levels of progesterone, corticosteroids, estrone, estradiol-17 β , luteinizing hormone, and prolactin in the peripheral plasma of the ewe during late pregnancy and at parturition. *Biology of Reproduction*, 9: 30-35, 1973.
56. FERNANDEZ ML, CYMES GD, CURTO LM, WOLFENSTEIN-TODEL C. Ovine placental lactogen and ovine prolactin: partial proteolysis and conformational stability. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 32: 597-608, 2000.
57. CUPPS PT. *Reproduction in domestic animals*. 4th edition, Academic Press, California, pages 25-80, 1991.
58. PETERSON SW. The role of prolactin in the control of ovine lactogenesis. PhD thesis, Massey University, Palmerston North, New Zealand. 1992.
59. CASTRO N, CAPOTE J, BATISTA M, BRUCKMAIER RM, ARGUELLO A. Effects of induced parturition in goats on immunoglobulin G and chitoriosidase activity in colostrum and plasma and on plasma concentrations of prolactin. *Domestic Animal Endocrinology*, 40: 192-196, 2011.
60. BAHADIR A, YILDIZ H. Veteriner anatomi II - iç organlar. Ezgi Kitabevi, Bursa, sayfa 99-111, 2005.
61. YAMAN K. Fizyoloji. 3. baskı, VİPAŞ A.Ş., Bursa, sayfa 494-505, 1999.
62. SENGER PL. Pathways to pregnancy and parturition. 1st edition, Current Conceptions, Washington, pages 8-31, 78-128, 148-166, 220-247, 1997.
63. ÖZER A. Veteriner özel histoloji. 3. baskı, Nobel Yayın Dağıtım, Ankara, sayfa 219-249, 2011.
64. BAIER W, SCHAETZ F. Tierärztliche geburtskunde. 5. auflage, Enke, Stuttgart, seite 42-51, 85-97, 1984.
65. SPENCER TE, BAZER FW. Uterine and placental factors regulating conceptus growth in domestic animals. *Journal of Animal Science*, 82: E4-E13, 2004.
66. KARACA T, YÖRÜK M. Ruminant plasentalarının yapı ve fonksiyonları. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 21: 191-194, 2010.
67. IGWEBUIKE UM. Trophoblast cells of ruminant placentas--A mini review. *Animal Reproduction Science*, 93: 185-198, 2006.
68. SPENCER TE, BAZER FW. Biology of progesterone action during pregnancy recognition and maintenance of pregnancy. *Frontiers in Bioscience*, 7: 1879-1898, 2002.
69. WITTKER G. Lehrbuch der veterinaer-physiologie. 7. auflage, Paul Parey, Berlin und Hamburg, seite 478-540, 1987.
70. YOUNGQUIST RS, THRELFALL WR. Current therapy in large animal theriogenology, Saunders, St. Louis, pages 268, 645, 697-699, 1997.
71. FTHENAKIS GC, ARSENOS G, BROZOS C, FRAGKOU IA, GIADINIS ND, GIANNENAS I, MAVROGIANNI VS, PAPADOPOULOS E, VALASI I. Health management of ewes during pregnancy. *Animal Reproduction Science*, 130: 198-212, 2012.
72. THORBURN GD. The fetus, pregnancy and parturition. *Annales Recherches Veterinaires*, 8: 428-437, 1977.

73. RAHMAN ANMA. Hormonal changes in the uterus during pregnancy- lessons from the ewe: a review. *Journal of Agricultural and Rural Development*, 4: 1-7, 2006.
74. ALWAN AF, AMIN FAM, İBRAHİM NS. Blood progesterone and estrogen hormones level during pregnancy and after birth in Iraqi sheep and goat. *Basrah Journal of Veterinary Research*, 10: 153-157, 2010.
75. LIGGINS GC. The role of cortisol in preparing the fetus for birth. *Reproduction, Fertility and Development*, 6: 141-150, 1994.
76. CHALLIS JR, THORBURN GD. Prenatal endocrine function and the initiation of parturition. *British Medical Bulletin*, 31: 57-61, 1975.
77. TAVERNE MAM. Physiology of parturition. *Animal Reproduction Science*, 28: 433-440, 1992.
78. ULUSOY H, KAYMAZ M. Koyunlarda gebelik tanısı. *Veteriner Hekimler Derneği Dergisi* 80: 31-36, 2009.
79. DESCOTEAUX L, GNEMMI G, COLLOTON J. Practical atlas of ruminant and camelid reproductive ultrasonography. 1st edition, Wiley-Blackwell, USA, pages 181-200, 2010.
80. AYTUĞ CN, ALAÇAM E, ÖZKOÇ Ü, YALÇIN BC, GÖKÇEN H, TÜRKER H. Koyun-keçi hastalıkları ve yetiştiriciliği. *Tüm Vet*, İstanbul, sayfa 277-281, 361, 362, 1990.
81. DOĞANELİ MZ, TANYOLAÇ A, ALAÇAM E. Koyunlarda gebeliğin çeşitli evrelerinde vaginal smear ve vaginal biyopsi yöntemleriyle çalışmalar. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 26: 177-183, 1979.
82. INSKEEP EK. Potential uses of prostaglandins in the control of reproductive cycles of domestic animals. *Journal of Animal Science*, 36: 1149-1157, 1973.
83. JACKSON PGG. Handbook of veterinary obstetrics. 2nd edition, Saunders, UK, pages 1-7, 13-29, 2004.
84. THORBURN GD, CHALLIS JRG, ROBINSON JS. Endocrine control of parturition. Editor: WYNN RM. *Biology of the uterus*. Plenum, New York, pages 653-732, 1977.
85. BAILOS SA, KASSIM MS, AL-ORAMARY RAS. Induction of parturition in ewes (local breeds) and subsequent survival of neonates. *Egyptian Journal of Sheep and Goat Sciences*, 3: 65-72, 2008.
86. VANDEPLASSCHE M, BOUTERS R, SPINCEMAILLE J, BONTE P. Induction of parturition in cases of pathological gestation in cattle. *Theriogenology*, 1: 115-121, 1974.
87. Hunt ER. Treatment of pregnancy toxemia in ewes by induction of parturition. *Australian Veterinary Journal*, 52(7): 338-339, 1976.
88. VASSILIADIS PM. Etablierung einer methode zur frühgeburtsseinleitung beim schaf. Dissertationarbeit, Ludwig Maximilian Universitaet Tieraerztliche Fakultat, München, 2013.
89. TURNBULL AC, ANDERSON AB. Evidence of a foetal role in determining the length of gestation. *The Postgraduate Medical Journal*, 45: 65-67, 1969.
90. UMUCALILAR HD, GÜLŞEN N. Çiftlik hayvanlarında beslenme hastalıkları. *Selçuk Üniversitesi Basımevi*, Konya, sayfa 109-112, 2005.
91. HARMEYER J, SCHLUMBOHM C. Pregnancy impairs ketone body disposal in late gestation ewes: Implications for onset of pregnancy toxemia. *Research in Veterinary Science*, 81: 254-264, 2006.
92. BAŞTAN İ, SALAR S. Koyun ve keçilerde gebelik toksemisi. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2: 42-47, 2013.
93. CABALUM TC, OAKES GK, JANSEN CAM, YU HK, HAMMER T, BUSTER JE, NATHANIELSZ PW. Induction of parturition in sheep by low dose intrafetal

- infusion of synthetic adrenocorticotropin-(1-24) at 120-130 days gestation. *Endocrinology*, 110: 1408, 1981.
94. STITES DP, TERR AI, PARSLOW TG. Basic and clinical immunology. 8th edition, Appleton & Lange, Stamford, pages 151-193, 786-789, 1994.
 95. JOCHLE W. Corticosteroid-induced parturition in domestic animals. *Annual Review of Pharmacology*, 13: 33-55, 1973.
 96. EMADY M, NOAKES DE, HADLEY JC, ARTHUR GH. Corticosteroid induced lambing in the ewe. *Veterinary Record*, 95: 281-285, 1974.
 97. RUMMER HJ, ROMMEL W. Induction of parturition in sheep with dexamethasone. *Tierhygiene-Information*, 16: 153-161, 1984.
 98. SILVER M, FOWDEN AL. Induction of labour in sheep by inhibition of 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase: role of the fetal adrenal. *Journal of Developmental Physiology*, 15: 169-174, 1991.
 99. CORRADA Y, GARCIA P, de la SOTA PE, HUZMAN M, LANDONI MF, GOBELLO C. Decrease of body temperature after aglepristone treatment in bitches. *Animal Reproduction Science*, 87: 295-299, 2005.
 100. CONCANNON PW, YEAGER A, FRANK D, IYAMPILLAI A. Termination of pregnancy and induction of premature luteolysis by the antiprogesteragen, mifepristone, in dogs. *Journal of Reproduction and Fertility*, 88: 99-104, 1990.
 101. VAN LOOK PFA, VON HERTZEN H. Clinical uses of antiprogestogens. *Human Reproduction Update*, 1: 19-34, 1995.
 102. HOFFMANN B, SCHULER G. Grundlagen der wirkungsweise und sich daraus ergebende klinische anwendungen von antigestagenen bei hund und katze. *Tieraerztliche Praxis Kleintiere*, 34: 399-408, 2006.
 103. GOERICKE-PESCH S, GEORGIEV P, WEHREND A. Prevention of pregnancy in cats using aglepristone on days 5 and 6 after mating. *Theriogenology*, 74: 304-310, 2010.
 104. GALAC S, KOOISTRA HS, BUTINAR J, BEVERS MM, DIELEMAN SJ, VOORHOUT G, OKKENS OC. Termination of mid-gestation pregnancy in bitches with aglepristone, a progesterone receptor antagonist. *Theriogenology*, 53: 941-950, 2000.
 105. GEORGIEV P, WEHREND A. Mid-gestation pregnancy termination by the progesterone antagonist aglepristone in queens. *Theriogenology*, 65: 1401-1406, 2006.
 106. ÖZALP GR, SEYREK-İNTAŞ K, ÇALIŞKAN Ç, WEHREND A. Mid-gestation pregnancy termination in rabbits by the progesterone antagonist aglepristone. *Theriogenology*, 69: 1056-1060, 2008.
 107. METCALFE S, VISCHER C. Medical treatment of pyometra and the use of aglepristone. *Australian Veterinary Practitioner*, 36: 171-174, 2006.
 108. TRASCH K, WEHREND A, BOSTEDT H. Follow-up examination of bitches after conservative treatment of pyometra with the antigestagen aglepristone. *Journal of Veterinary Medicine A, Physiology, Pathology, Clinical Medicine*, 50: 375-379, 2003.
 109. VON ENGELHARDT AB. Behandlung des Endometritis / Pyometra Komplexes eines Meerschweinchens mit Aglepristone-ein Fallbericht. *Praktische Tierarzt*, 87: 14-16, 2006.
 110. NAK D, NAK Y, TUNA B. Follow-up examinations after medical treatment of pyometra in cats with progesterone-antagonist aglepristone. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11: 499-502, 2009.

111. FIENI F. Clinical evaluation of the use of aglepristone, with or without cloprostenol, to treat cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in bitches. *Theriogenology*, 66: 1550-1556, 2006.
112. ROLLON E, MILLAN Y, de las MULAS JM. Effects of aglepristone, a progesterone receptor antagonist, in a dog with a vaginal fibroma. *Journal of Small Animal Practice*, 49: 41-43, 2008.
113. BAAN M, TAVERNE MAM, KOOISTRA HS, de GIER J, DIELEMAN SJ, OKKENS AC. Induction of parturition in the bitch with the progesterone-receptor blocker aglepristone. *Theriogenology*, 63: 1958-1972, 2005.
114. FIENI F, GOGNY G. Clinical evaluation of the use of aglepristone associated with oxytocin to induce parturition in bitch. *Reproduction in Domestic Animals*, 44: 167-169, 2009.
115. PADUCHEVA AL, YAKUBOV BZH. Hormonal stimulation of lambing. *Ovtsevodstvo*, 3: 29, 1977.
116. CURRIE WB, THORBURN GD. Induction of premature parturition in goats by prostaglandin F_{2α} administered into the uterine vein. *Prostaglandins*, 4: 201-214, 1973.
117. ROMMEREIM DN, SLYTER AL. Effect of day of gestation on induction of lambing with flumethasone. *Journal of Animal Science*, 53: 564-566, 1981.
118. DAWE ST, HUSBAND AJ, LANGFORD CM. Effects of induction of parturition in ewes with dexamethasone or oestrogen on concentrations of immunoglobulins in colostrum, and absorption of immunoglobulins by lambs. *Australian Journal of Biological Sciences*, 32: 223-229, 1982.
119. BAUMRUCKER CR, BRUCKMAIER RM. Colostrogenesis: IgG1 transcytosis mechanisms. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 19: 103-117, 2014.
120. HARRISON FA. Dexamethasone-induced parturition in sheep. *British Veterinary Journal*, 138: 402-408, 1982.
121. FULKERSON WJ, McDOWELL GH. Artificial induction of lactation in ewes. *Journal of Endocrinology*, 63: 167-173, 1974.
122. AKDOĞAN KAYMAZ A, BAKIREL U, ÇAĞTAY P, TAN H. The effects of serum IgG and trace elements copper and zinc on the development of Kıvrıkcık lambs following colostrum intake. *İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 26: 475-481, 2000.
123. MELLOR D. Meeting colostrum needs of newborn lambs. *In Practice*, 12: 239-244, 1990.
124. CORBIERE F, SAGOT L, GAUTIER JM. Colostrum in sheep: passive transfer of immunity and other aspects important for lambs. *Bulletin des Groupements Techniques Veterinaires*, 71: 63-69, 2013.
125. HERNANDEZ-CASTELLANO LE, ALMEIDA AM, VENTOSA M, COELHO AV, CASTRO N, ARGUELLO A. The effect of colostrum intake on blood plasma proteome profile in newborn lambs: low abundance proteins. *Bio Med Central Veterinary Research*, 10: 85, 2014.
126. HADJIPANAYIOTOU M. Composition of ewe, goat and cow milk and of colostrum of ewes and goats. *Small Ruminant Research*, 18: 255-262, 1995.
127. TABATABAEI S, NIKBAKHT G, VATANKHAH M, SHARIFI H, ALIDADI N. Variation in colostrum immunoglobulin G concentration in fat tailed sheep and evaluation of methods for estimation of colostrum immunoglobulin content. *Acta Veterinaria Brno*. 82: 271-275, 2013.
128. BANCHERO GE, QUINTANS G, MARTIN GB, LINDSAY DR, MILTON JT. Nutrition and colostrum production in sheep. 1. Metabolic and hormonal responses to

- a high-energy supplement in the final stages of pregnancy. *Reproduction, Fertility and Development*, 16: 633-643, 2004.
129. AHMAD R, KHAN A, JAVED MT, HUSSAIN I. The level of immunoglobulins in relation to neonatal lamb mortality in Pak-Karakul sheep. *Veterinarski Arhiv*, 70: 129-139, 2000.
 130. BRITTI D, MASSIMINI G, PELI A, LUCIANI A, BOARI A. Evaluation of serum enzyme activities as predictors of passive transfer status in lambs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 226: 951-955, 2005.
 131. WALSER K, BOSTEDT H. *Neugeborenen- und sauglingskunde der tiere*. Enke, Stuttgart, seite 30-37, 1990.
 132. RODRIGUEZ C, CASTRO N, CAPOTE J, MORALES-DELANUEZ A, MORENO-INDIAS I, SANCHEZ-MACIAS D, ARGUELLO A. Effect of colostrum immunoglobulin concentration on immunity in Majorera goat kids. *Journal of Dairy Science*, 92: 1696-1701, 2009.
 133. LYDYARD P, WHELAN A, FANGER M. Bios instant notes immunology. Çeviren: ERGANIŞ O, UÇAN SU, Nobel Akademik Yayıncılık, sayfa 69, 73-75, 2013.
 134. VATANKHAH M. Relationship between Immunoglobulin concentrations in the ewe's serum and colostrum, and lamb's serum in Lori-Bakhtiari Sheep. *Iranian Journal of Applied Animal Science*, 3: 539-544, 2013.
 135. GILBERT RP, GASKINS CT, HILLERS JK, PARKER CF, McGUIRE TC. Genetic and environmental factors affecting immunoglobulin G1 concentrations in ewe colostrum and lamb serum. *Journal of Animal Science*, 66: 855-863, 1988.
 136. CAMPELL SG, SIEGEL MJ, KNOWLTON BJ. Sheep immunoglobulins and their transmission to the neonatal lamb. *New Zealand Veterinary Journal*, 25: 361-365, 1977.
 137. KÖKSAL N, AYDOĞDU H, ŞENTÜRK E, PERÇİN K, ÖZKAN H. Anne sütünün immunolojik özellikleri. *Güncel Pediatri*, 3: 74-77, 2005.
 138. O'BRIEN JP, SHERMAN DM. Field methods for estimating serum immunoglobulin concentrations in newborn kids. *Small Ruminant Research*, 11: 79-84, 1993.
 139. GAPPER LW, COPESTAKE DE, OTTER DE, INDYK HE. Analysis of bovine immunoglobulin G in milk, colostrum and dietary supplements: a review. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 389: 93-109, 2007.
 140. ÇAKIROĞLU D, MERAL Y, PEKMEZCİ D, ONUK EE, GÖKALP G. Yeni doğan buzağılarda çeşitli hematolojik ve biyokimyasal parametreler ile kolostral immunoglobulinler arasındaki ilişkinin belirlenmesi. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi*, 24: 43-46, 2010.
 141. GÜNGÖR Ö, ÖZYURTLU N. Neonatal buzağılarda pasif transfer yetersizliğinin belirlenmesinde belirlenen testler. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 11: 185-188, 2005.
 142. ARGUELLO A, CASTRO N, CAPOTE J. Short communication: evaluation of a color method for testing immunoglobulin G concentration in goat colostrum. *Journal of Dairy Science*, 88: 1752-1754, 2005.
 143. CHAVATTE P, CLEMENT F, CASH R, GRONGNET JF. Field determination of colostrum quality by using a novel, practical method. *Proceedings of American Association of Equine Practitioners*, 44: 206-209, 1998.
 144. TESSMAN RK, TYLER JW, PARISH SM, JOHNSON DL, GANT RG, GRASSESCHI HA. Use of age and serum gamma-glutamyltransferase activity to assess passive transfer status in lambs. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 211: 1163-1164, 1997.

145. MATI JKG, HORROBIN DF, BRAMLEY PS. Induction of labour in sheep and in humans by single doses of corticosteroids. *British Medical Journal*, 2: 149-151, 1973.
146. FOISNET A, FARMER C, DAVID C, QUESNEL H. Farrowing induction induces transient alterations in prolactin concentrations and colostrum composition in primiparus sows. *Journal of Animal Science*, 89: 3048-3059, 2011.
147. SCHATTEN H, CONSTANTINESCU GM. *Comparative reproductive biology*. 1st edition, Blackwell, USA, pages 337-341, 2007.
148. EL-EBISSY EAM. Relationship between metabolic parameters and TNF α in the peripartal period in ewes. Dissertation, University of Leipzig Faculty of Veterinary Medicine, Leipzig, 2011.
149. SARIPINAR D, KARADENİZ A, ŞİRELİ M, SULU N. Sakız koyunlarında gebelik ve doğum sonrası dönemde belirlenen bazı hematolojik değerler. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 10(1): 53-57, 2004.
150. CAL-PEREYRA L, ACOSTA-DIBARRAT J, BENECH A, DA SILVA S, MARTIN A, GONZALES-MONTANA JR. Toxemia de la gestacion en ovejas. Revision. *Revista Mexicana de Ciencias Pecuarias*, 3(2): 247-264, 2012.
151. SKINNER JD, JOCHLE W, NEL JW. Induction of parturition in Karakul and cross-bred ewes with flumethasone. *Agroanimalia*, 2: 99-100, 1970.
152. RUBIANES E, RODAS E, BENECH E, CARRAU A, FERREIRA A. Lambing and placental expulsion time after dexamethasone-induced parturition in Corriedale and Polwarth ewes. *Theriogenology*, 36: 329-334, 1991.
153. BOSCH MJ. The induction and synchronization of lambing with the aid of dexamethasone. *Journal of Reproduction and Fertility*, 28: 347-357, 1972.
154. WEBSTER GM, HARESIGN W. A note on the use of dexamethasone to induce parturition in the ewe. *Animal Reproduction*, 32: 341-344, 1981.
155. SANTANA AF de, BRANDAO LS, SOUSA FP, LIMA MC, GOMES WO. Induction of parturition in ewes of Santana Ines breeds using different concentrations of dexamethasone. *Londrina*, 4: 108, 2010.
156. MANUNTA G, CAPPAL P. Hormonal induction and synchronisation of lambing in sheep. *Archivio Veterinario Italiano*, 27: 9-12, 1976.
157. MARNET PG, NEGRO JA, LABUSSIÈRE J. Oxytocin release and milk ejection parameters during milking of dairy ewes in and out of natural season of lactation. *Small Ruminant Research*, 28: 183-191, 1998.
158. BRYANT GD, CHAMLEY WA. Plasma relaxin and prolactin immunoactivities in pregnancy and at parturition in the ewe. *Journal of Reproduction and Fertility*, 48: 201-204, 1976.
159. CONVEY EM. Serum hormone concentrations in ruminants during mammary growth, lactogenesis, and lactation: a review. *Journal of Dairy Science*, 57: 905-917, 1974.
160. DAVIS SL, REICHERT LE Jr, NISWENDER GD.: Serum Levels of prolactin in Sheep as measured by radioimmunoassay. *Biology of Reproduction*, 4: 145-153, 1971.
161. GROSS JJ, KESSLER EC, BJERRE-HARPOTH V, DECHOW C, BAUMRUCKER CR, BRUCKMAIER RM. Peripartal progesterone and prolactin have little effect on the rapid transport of immunoglobulin G into colostrum of dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 97: 2923-2931, 2014.
162. BARRINGTON GM, McFADDEN TB, HUYLER MT, BESSER TE. Regulation of colostrogenesis in cattle. *Livestock Production Science*, 70: 95-104, 2001.

163. GUY MA, MCFADDEN TB, COCKRELL DC, BESSER TE. Effects of unilateral prepartum milking on concentrations of immunoglobulin G1 and prolactin in colostrum. *Journal of Dairy Science*, 77: 3584-91, 1994.
164. MARNET PG, MCKUSICK BC. Regulation of milk ejection and milkability in small ruminants. *Livestock Production Science*, 70: 125-133, 2001.
165. DAWOOD MY, KHAN-DAWOOD FS, AYROMLOOI J, TOBIAS M. Maternal and fetal plasma oxytocin levels during pregnancy and parturition in the sheep. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 147: 584-588, 1983.
166. BOLAND TM, CALLAN JJ, BROPHY PO, QUINN PJ, CROSBY TF. Lamb serum vitamin E and immunoglobulin G concentrations in response to various maternal mineral and iodine supplementation regimens. *Animal Science*, 82: 319-325, 2006.
167. BOLAND TM, KEANE N, NOWAKOWSKI P, BROPHY PO, CROSBY TF. High Mineral and Vitamin E intake by pregnant ewes lowers colostral immunoglobulin G absorption by the lamb. *Journal of Animal Science*, 83: 871-878, 2005.
168. SHUBBER AH, DOXEY DL, BLACK WJ, FITZSIMONS J. Immunoglobulin levels in ewe colostrum and in lamb serum. *Research in Veterinary Science*, 27: 283-285, 1979.
169. RODINOVA H, KROUPOVA V, TRAVNICEK J, STANKOVA M, PISEK L. Dynamics of IgG in the blood serum of sheep with different selenium intake. *Veterinarni Medicina*, 53: 260-265, 2008.

TEŞEKKÜR

Her şeyden önce Veteriner Fakültesi hiç aklımda yok iken fikriyle bu günlere ulaştığım ve her ihtiyacım olduğunda arkamda olan babam M. Halil ÖZDEMİR'e, sevgisini ve desteğini benden esirgemeyen annem Nilüfer ÖZDEMİR'e, hayatımda ayrı bir anlamı olan anneannem ve rahmetli babaanneme, doğdukları günden bugüne beni varlıklarıyla mutlu eden kardeşlerim Yasemin Esra ve Bahar Şule'ye, beni karşılıksız seven dostlarıma ve bu tezimi kendisine ithaf ettiğim hayatıma farklı bir mana katan biricik oğlum TAHA'ya sonsuz teşekkür ederim.

Akademik kariyerimin henüz başında iken geçilmesi uzun ve zorlu bir süreç olan doktora eğitimini tamamlarken bu süreçte bana destek olan tez danışmanım sayın hocam Prof.Dr. Kamil SEYREK İNTAŞ'a, tez izleme komitemde yer alan değerli hocam Prof.Dr. Nesrin ÖZFİLİZ'e, çalışmamın sağlanmasındaki desteklerinden dolayı Yrd.Doç.Dr. Gülşen GONCAGÜL'e, laboratuvar çalışmamın her aşamasında yardımcı olan Prof.Dr. Zeki YILMAZ, Prof.Dr. Tayfun ÇARLI, Yrd.Doç.Dr. Serpil KAHYA ve Doç.Dr. Nazmiye GÜNEŞ'e, çalışmamın istatistiklerini yapan Araş.Gör. Ender UZABACI'ya, her kadamede yardımları dokunan ismini burada saymadığım tüm çalışma arkadaşlarıma ve son olarak emeklerinden dolayı eşim Doç.Dr. Hakan SALCI'ya teşekkürü bir borç bilirim...

ÖZGEÇMİŞ

22 Nisan 1986 yılında İzmir’de doğdum. İlkokulu İzmir Selçuk Yaşar Alaybey İlköğretim Okulunda, ortaokul ve liseyi de İzmir Yunus Emre Anadolu Lisesi’nde okudum. 2004 yılında Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesinde üniversite eğitimine başladım. ERASMUS bursu ile 3. sınıfı Almanya Giessen Justus-Liebig Üniversitesi Veteriner Fakültesi’nde okudum. Aynı üniversitenin küçük hayvan cerrahi ve sığır kliniklerinde birer aylık süreyle yaz stajı yaptım. Ardından dördüncü yılın zorunlu yaz stajını IAECTE bursu kazanarak yine Almanya Giessen Justus-Liebig Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum, Jinekoloji ve Androloji Klinikleri’nde yaptım. Üniversite eğitimimi ikincilik ile 2010 yılında tamamlayarak, 2010 yılı güz yarısında Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı’nda doktora başladım. Aralık 2011’de Araştırma Görevlisi ünvanını aldım. Aralık 2013 yılında YÖK’ün anabilim dalımızda açmış olduğu Öğretim Üyesi Yetiştirme Programı (ÖYP) kadrosuna girmeye hak kazanarak naklen bu kadroya geçiş yaptım. Halen ÖYP kadrosunda aynı anabilim dalında Araştırma Görevlisi olarak görevime devam etmekteyim. Evli ve 1 çocuk annesiyim.