Tarık Berke TEKİN DOĞUM VE JİNEKOLOJİ YÜKSEK LİSANS ŞANLIURFA - 2022

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DOĞUM ve JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI

İLERİ GEBE İVESİ IRKI KOYUNLARA MELATONİN UYGULAMASININ KOLOSTRUM IgG DÜZEYİ VE OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİSİ

Tarık Berke TEKİN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Tuğra AKKUŞ

ŞANLIURFA
2022

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DOĞUM ve JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI

İLERİ GEBE İVESİ IRKI KOYUNLARA MELATONİN UYGULAMASININ KOLOSTRUM IgG DÜZEYİ VE OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİSİ

Tarık Berke TEKİN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Tuğra AKKUŞ

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 21113 proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA
2022

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Bu çalışma ile gebelikte deri altı implant olarak melatonin uygulamasının oksidatif stres ve kolostrum kalitesi düzeylerine etkisinin doğan kuzuların cinsiyetleri göz önüne alınarak araştırılması amaçlanmıştır. Araştırmada, Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Uygulama Çiftliğinde bulunan 60 baş İvesi ırkı koyundan alınan kolostrum ve kan örnekleri ile doğan kuzulardan alınan kan örnekleri toplanarak bir antioksidan olan melatonin uygulanması sonucu elde edilen verilerin pratikte kullanılabilirliği ile ilgili bilgi edinilmiştir.

Tez çalışmamla ilgili olarak, konunun belirlenmesi, yürütülmesi ve sonuçlandırılması aşamalarında ilgi ve desteğini esirgemeyen danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Tuğra AKKUŞ başta olmak üzere; Anabilim Dalımız öğretim üyeleri Prof. Dr. Abuzer Kafar ZONTURLU, Doç. Dr. Ömer KORKMAZ ve Doç. Dr. Birten EMRE'ye, tezimin düzenlenmesinde yardımlarını esirgemeyen Arş. Gör. Ömer YAPRAKCI ve Veteriner Hekim Sebahat GÜMÜŞ'e;

Laboratuvar çalışmaları sırasında emeği geçen Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Oktay KESKİN ve Arş. Gör. Ayfer GÜLLÜ YÜCETEPE'ye;

Eğitimim boyunca ve meslek hayatımda maddi ve manevi desteklerini hiç esirgemeyen aileme: bu günlere gelmemi sağlayan anneme, babama ve kardeşime ayrıca tezimi hazırlama sürecimde desteğini esirgemeyen herkese sonsuz saygı, sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Tarık Berke TEKİN
Veteriner Hekim

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR i

İÇİNDEKİLER ii

ŞEKİLLER DİZİNİ v

TABLOLAR DİZİNİ vii

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ viii

ÖZET x

ABSTRACT xii

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 2

2.1. Koyunlarda Üreme Fizyolojisi 2

2.1.1. Pubertas 2

2.1.2. Fotoperiyot Etkisi 2

2.1.3. Seksüel Siklusun Hormonal Mekanizması 3

2.1.4. Koyunlarda Seksüel Siklus Evreleri 5

2.1.4.1. Proöstrus 5

2.1.4.2. Östrus 6

2.1.4.3. Metöstrus 6

2.1.4.4. Diöstrus 6

2.1.4.4. Anöstrus 7

2.2. Melatonin 8

2.2.1. Melatonin Sentezi ve İşlevleri 10

2.2.2. Oksidatif Stres, Etiyolojisi ve Antioksidanların Önemi 11

2.2.3. Melatoninin Antioksidan Etkisi 13

2.2.4. Melatoninin Fetüse Etkisi 13

2.2.5. Ruminantlarda Antioksidan Uygulama Stratejileri 14

2.2.6. Antioksidanların Kolostrum Kalitesine Etkisi 15

2.2.7. Oksidatif Stres Düzeyinin Değerlendirilmesi 15

2.3. Kolostrum 16

2.3.1. Kolostrumda Bulunan Bağışıklık ile İlişkili Moleküller 16

2.3.1.1. İmmünoglobulinler 16
2.3.1.1.1. IgA 17
2.3.1.1.2. IgD 17
2.3.1.1.3. IgE 17
2.3.1.1.4. IgM 17
2.3.1.1.5. IgG 18
2.3.1.2. Kolostrum Sentezi ve Immunoglobulin Transferi 18
2.3.1.3. Kolostrum Sentezinin Endokrin Kontrolü 19
2.3.1.4. Yeni Doğanlarda Kolostrumun Önemi ve Pasif Transfer 19
2.3.1.5. Kolostrum Kalitesinin Değerlendirilmesi 21
3. GEREÇ VE YÖNTEM 22
3.1. Hayvan Materyali 22
3.2. Östrus Senkronizasyonu ve Östrüs Takibi 23
3.3. Ultrasonografi 24
3.4. Melatonin İmplantının Uygulanması 25
3.5. Kolostrum Örneklerinin Alınması 26
3.6. Kan Örneklerinin Alınması 26
3.7. Biyokimyasal Analizler 27
3.8. İstatistiksel Analiz 28
4. BULGULAR 29
4.1. Gebelik ve Doğum sonrası Yavru Sayıları 29
4.2. Kolostrum İmmunoglobulin G Düzeyleri 29
4.3. Oksidatif Stres Belirteçleri (Total Antioksidan ve Total Oksidan Seviyeleri) 32
4.3.1. Koyunlarda Kan Serumu Total Antioksidan Seviyeleri 32
4.3.2. Koyunlarda Kan Serumu Total Oksidan Seviyeleri 33
4.3.3. Koyunlarda Kan Serumu Oksidatif Stres İndeksi Seviyeleri 34
4.3.4. Kuzularda Kan Serumu Total Antioksidan Seviyeleri 36
4.3.5. Kuzularda Kan Serumu Total Oksidan Seviyeleri 38
4.3.6. Kuzularda Kan Serumu Oksidatif Stres İndeksi Seviyeleri 40
4.4. Koyunlarda Gebelik Süresi ile İlgili Parametreler 42
4.5. Kuzularda Doğum Ağırlığı ile İlgili Parametreler 43

5. TARTIŞMA 47
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 55
7. KAYNAKLAR 56
8. EKLER 71
Ulusal Tez Merkezi Tez Veri Giriş Formu
Etik Kurul Kararı
Orjinallik Raporu Ve Beyan Belgesi
İntihal Raporu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2.1.	Koyunlarda mevsimsel üreme siklusu……	3
Şekil 2.2.	Koyunlarda mevsimsel üreme faaliyetlerinin hormonal kontrolü…..	4
Şekil 2.3.	Koyunlarda östrus siklusunun hormonal kontrolü……..	5
Şekil 2.4.	Koyunlarda seksüel evreleri……...	7
Şekil 2.5.	Melatonin kimyasal yapısı……..	8
Şekil 2.6.	Çevresel faktörlere bağlı sirkadiyen ritim bozuklukları…….	9
Şekil 2.7.	Hayvanlarda melatoninin biyosentezi…….	10
Şekil 2.8.	Melatonin işlevleri……..	11
Şekil 3.1.	Çalışmanın yapıldığı uygulama çiftliği……..	22
Şekil 3.2.	Progesteron esaslı östrüs senkronizasyonu amacıyla sünger uygulanması……	23
Şekil 3.3.	Senkronizasyon amacıyla kullanılan medikal ajanlar…….	24
Şekil 3.4.	Ultrasonografi ile koyunların gebelik muayenelerinin yapılması…….	25
Şekil 3.5.	Kulak arkası deri altı melatonin implantının uygulanması…….	26
Şekil 3.6.	Elisa ölçüm yönteminde mikrotitre plaklarda renk değişimi…….....	27
Şekil 4.1.	Grup x Yavru Cinsiyeti x Tekiz Doğum interaksiyonunda ortalama IgG değeri……...	31
Şekil 4.2.	Grup x Yavru Cinsiyeti x İkiz Doğum interaksiyonunda ortalama IgG değeri……...	31
Şekil 4.3.	Grup x Yavru Cinsiyeti x Tekiz Doğum interaksiyonunda ortalama TAS değeri……..	32
Şekil 4.4.	Grup x Yavru Cinsiyeti x İkiz Doğum interaksiyonunda ortalama	33

TAS değeri……..
Şekil 4.5. Grup x Yavru Cinsiyeti x Tekiz Doğum interaksiyonunda ortalama TOS değeri…….. 34
Şekil 4.6. Grup x Yavru Cinsiyeti x İkiz Doğum interaksiyonunda ortalama TOS değeri…….. 34
Şekil 4.7. Grup x Yavru Cinsiyeti x Tekiz Doğum interaksiyonunda ortalama OSI değeri……... 35
Şekil 4.8. Grup x Yavru Cinsiyeti x İkiz Doğum interaksiyonunda ortalama OSI değeri……... 36
Şekil 4.9. Grup x Yavru Cinsiyeti x Tekiz Doğum interaksiyonunda ortalama TAS değeri…….. 37
Şekil 4.10. Grup x Yavru Cinsiyeti x İkiz Doğum interaksiyonunda ortalama TAS değeri…….. 38
Şekil 4.11. Grup x Yavru Cinsiyeti x Tekiz Doğum interaksiyonunda ortalama TAS değeri…….. 39
Şekil 4.12. Grup x Yavru Cinsiyeti x İkiz Doğum interaksiyonunda ortalama TOS değeri…….. 40
Şekil 4.13. Grup x Yavru Cinsiyeti x Tekiz Doğum interaksiyonunda OSI değeri…….. 41
Şekil 4.14. Grup x Yavru Cinsiyeti x İkiz Doğum interaksiyonunda OSI değeri..... 42
Şekil 4.15. Grup x Yavru Cinsiyeti x Tekiz Doğum interaksiyonunda gebelik süresi……... 43
Şekil 4.16. Grup x Yavru Cinsiyeti x İkiz Doğum interaksiyonunda gebelik süresi..... 43
Şekil 4.17. Grup x Yavru Cinsiyeti x Tekiz Doğum interaksiyonunda doğum ağırlığı..... 44
Şekil 4.18. Grup x Yavru Cinsiyeti x İkiz Doğum interaksiyonunda doğum ağırlığı……. 44

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 4.1.	Gruplar arası ortalama kolostrum IgG düzeyi……	30
Tablo 4.2.	Doğan kuzu cinsiyetlerine göre ortalama kolostrum IgG düzeyi…..	30
Tablo 4.3.	Tekiz ve ikiz doğuma göre ortalama kolostrum IgG düzeyi……..	30
Tablo 4.4.	Grup x Yavru Cinsiyeti x Tekiz ve İkiz Doğum interaksiyonunda kolostrum IgG düzeyi…….	30
Tablo 4.5.	Gruplar arası ortalama serum TAS düzeyi…….	32
Tablo 4.6.	Gruplar arası ortalama serum TOS düzeyi…….	33
Tablo 4.7.	Gruplar arası ortalama serum OSI düzeyi……..	35
Tablo 4.8.	Gruplar arası ortalama serum TAS düzeyi…….	37
Tablo 4.9.	Tekiz ve ikiz doğan kuzuların ortalama serum TAS düzeyi……..	37
Tablo 4.10.	Grup*tekiz ve ikiz doğum interaksiyonunda serum TAS düzeyi…..	37
Tablo 4.11.	Gruplar arası ortalama serum TOS düzeyi…….	39
Tablo 4.12.	Tekiz ve ikiz doğuma göre ortalama serum TOS düzeyi……..…	39
Tablo 4.13.	Grup*tekiz ve ikiz doğum interaksiyonunda serum TOS düzeyi……..	39
Tablo 4.14.	Gruplar arası ortalama OSI düzeyi…….	41
Tablo 4.15.	Tekiz ve ikiz doğuma göre ortalama OSI düzeyi……..……	41
Tablo 4.16.	Grup*tekiz ve ikiz doğum interaksiyonunda OSI düzeyi……..……	41
Tablo 4.17.	Koyunlarda grup, yavru sayısı ve yavru cinsiyetinin sabitlendiği 2×2×2 ANOVA özet tablosu……..	45

Tablo 4.18. Kuzularda grup, yavru sayısı ve yavru cinsiyetinin sabitlendiği 2×2×2 ANOVA özet tablosu…….. 46

KISALTMALAR

AADC : Aromatik Amino Asit Dekarboksilaz

ASMT : N-asetilserotonin-O-metiltransferaz

ATP : Adenozin Trifosfat

CAT : Katalaz

CL : Korpus Luteum

ELİSA : Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay

Fc-R : Fc-Reseptörleri

FSH : Folikül Uyarıcı Hormon

GnRH : Gonadotropin Salgılatıcı Hormon

GPx : Glutatyon Peroksidaz

GRd : Glutatyon Redüktaz

GSH : Glutatyon

Ig : İmmunoglobulin

IgA : İmmunoglobulin A

IgD : İmmunoglobulin D

IgE : İmmunoglobulin E

IgG : İmmunoglobulin G

IgM : İmmunoglobulin M

LH : Lüteinleştirici Hormon

MDA : Malondialdehit

MHz : Megahertz

NAT : N-asetiltransferaz

NO : Nitrik Oksit

O_2 : Oksijen

OH : Hidroksil

OSİ : Oksidatif Stres İndeksi

PGF2α : Prostaglandin F2α

PMSG : Gebe Kısrak Serum Gonadotropini

RNS : Reaktif Nitrojen Türleri

ROM : Reaktif Oksijen Metabolitleri

ROS : Reaktif Oksijen Türleri

SCN : Suprakiazmatik Çekirdek

SEM : Standart Hata

SOA : Serum Oksidasyon Aktivitesi

SOD : Süperoksit Dismutaz

SPSS : Statistical Package for the Social Sciences

TAA : Total Antioksidan Aktivitesi

TAC : Total Antioksidan Kapasitesi

TAOP : Total Antioksidan Gücü

TAS : Total Antioksidan Seviye

TOS : Total Oksidan Seviye

TP : Total Peroksit

TPH : Triptofan Hidroksilaz

ÖZET

İLERİ GEBE İVESİ IRKI KOYUNLARA MELATONİN UYGULAMASININ KOLOSTRUM IgG DÜZEYİ VE OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİSİ

Tarık Berke TEKİN

Veteriner Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Sunulan yüksek lisans tez çalışmasında İvesi ırkı koyunlarda gebeliğin 4. ayında deri altı implant olarak melatonin uygulamasının oksidatif stres belirteçleri ve kolostrum kalitesi düzeylerine etkisinin doğan kuzuların cinsiyetleri göz önüne alınarak araştırılması amaçlandı. Hayvan materyalini 60 adet sağlıklı İvesi ırkı dişi koyun oluşturdu. Koyunlara aşım sezonunda progesteron esaslı östrüs senkronizasyonu uygulandı. Gebelik muayeneleri aşım sonrası 35-45. gün ve 4. ayda hem transrektal hem de transabdominal yolla yapıldı. Gebe koyunlar; kontrol (n=30) ve melatonin (n=30) grubu olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Gebeliğin 4. ayında melatonin grubuna kulak arkası deri altı melatonin implantı uygulaması yapılırken, kontrol grubuna deri altı 1 ml serum fizyolojik yapıldı. Koyunlardan kolostrum ve hem koyun hem kuzulardan kan örnekleri doğumdan sonraki ilk 1 saat içerisinde kuzular emzirilmeden önce alındı. Serum TAS, TOS ve kolostum IgG düzeyleri ticari kit kullanılarak Eliza yöntemiyle değerlendirildi. Verilerin istatistiksel analizinde grup (kontrol ve melatonin), yavru sayısı ve yavru

cinsiyetinin sabitlendiği 2×2×2 faktöriyel bir tasarım kullanıldı. Kolostrum IgG düzeyi kontrol grubuna göre melatonin grubunda daha yüksekti ($p<0.001$). IgG düzeyi doğumda dişi yavru olan gruba göre doğumda dişi yavru olmayan grupta daha yüksekti ($p<0.001$). IgG düzeyi tekiz doğum yapan koyunlara göre ikiz doğum yapan koyunlarda daha yüksekti ($p<0.001$). IgG düzeyi kontrol grubunda tekiz doğum yapan koyunlarda doğumda dişi yavru olmayanlarda olanlara göre daha yüksekti ($p<0.001$). IgG düzeyi melatonin grubunda tekiz doğum yapan koyunlarda doğumda dişi yavru olmayanlarda olanlara göre daha yüksekti ($p<0.001$). Koyunlarda serum TAS düzeyi kontrol grubuna göre melatonin grubunda daha yüksekti ($p<0.001$). Serum TOS ve OSI düzeyi melatonin grubuna göre kontrol grubunda daha yüksekti ($p<0.001$). Kuzularda serum TAS düzeyi kontrol grubuna göre melatonin grubunda daha yüksekti ($p<0.001$). Serum TAS düzeyi ikiz doğan kuzulara göre tekiz doğan kuzularda daha yüksekti ($p<0.001$). Grup*tekiz ve ikiz doğum interaksiyonunda serum TAS düzeyi ikiz doğan kuzulara göre tekiz doğan kuzularda daha yüksekti ($p<0.001$). Serum TOS ve OSI düzeyi melatonin grubuna göre kontrol grubunda daha yüksekti ($p<0.001$). Serum TOS ve OSI düzeyi ikiz doğan kuzulara göre tekiz doğan kuzularda daha yüksekti ($p<0.001$). Grup*tekiz ve ikiz doğum interaksiyonunda serum TOS ve OSI düzeyi ikiz doğan kuzulara göre tekiz doğan kuzularda daha yüksekti ($p<0.001$). Sonuç olarak melatonin uygulamasının; koyunlarda ve doğan kuzularda TOS düzeyini düşürüp TAS düzeyini yükselterek antioksidan savunma sistemini artırdığı, kolostrum IgG düzeyini yükselttiği, doğumda sadece erkek yavru bulunanlarda kolostrum IgG düzeyinin daha yüksek olduğu, tekiz doğum gruplarında farklılık gösterip ikiz doğum gruplarında farklılık göstermediği görüldü. Koyun yetiştiriciliği yapılan işletmelerde prepartum antioksidan uygulamaları; vücudun antioksidan savunma sisteminin iyileştirilmesi ve kolostrum kalitesini artırıp doğan kuzuların yeterli düzeyde bağışıklık kazanması amacıyla kullanılabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Melatonin, kolostrum, IgG, oksidatif stres, koyun

ABSTRACT

THE EFFECT OF MELATONIN ADMINISTRATION ON COLOSTRUM IgG LEVEL AND OXIDATIVE STRESS IN ADVANCED PREGNANCY SHEEP

Tarık Berke TEKİN

Department of Veterinary Obstetrics and Gynecology, Master Thesis

In the presented master's thesis study, it is aimed to investigate the effects of subcutaneous implant application of melatonin in the 4th month of pregnancy on oxidative stress markers and colostrum quality levels in Awassi sheep, considering the sex of the lambs born. The animal material consisted of 60 healthy Awassi female sheep. Progesterone-based estrus synchronization was applied to the sheep during the breeding season. Pregnancy examinations were performed both transrectal and transabdominally at 35-45 days and 4 months after conception. Pregnant sheep were divided into 2 groups as control (n=30) and melatonin (n=30) groups. In the 4th month of pregnancy, subcutaneous melatonin implantation behind the ear is applied to the melatonin group, while 1 ml of serum is applied subcutaneously to the control group. Colostrum from sheep and blood samples from both sheep and lambs were taken within the first hour after birth before the lambs were suckled. Serum TAS, TOS and colostal IgG levels were evaluated by Eliza method using a commercial kit. In the statistical

analysis of the data, a 2×2×2 factorial design was used, in which the groups (control and melatonin), the number of offspring and the sex of the offspring were fixed. Colostrum IgG level was found to be higher in the melatonin group than in the control group ($p<0.001$). The IgG level was found to be higher in the group with no female offspring at birth compared to the group with female offsprings at birth ($p<0.001$). IgG levels were found to be higher in ewes with twins compared to ewes with single births ($p<0.001$). IgG levels were higher in the control group sheeps which gave birth single offspring than in those which had no female offspring at birth ($p<0.001$). IgG levels were found to be higher in melatonin group in sheep which gave birth single offspring than in those which had no female offspring at birth ($p<0.001$). Serum TAS level in sheep was found to be higher in the melatonin group than in the control group ($p<0.001$). Serum TOS and OSI levels were higher in the control group than in the melatonin group ($p<0.001$). Serum TAS level in lambs was found to be higher in the melatonin group than in the control group ($p<0.001$). Serum TAS level was found to be higher in single lambs compared to twin lambs ($p<0.001$). In the interaction of group single and twin birth, serum TAS level was found to be higher in single lambs compared to twin born lambs ($p<0.001$). Serum TOS and OSI levels were higher in the control group than in the melatonin group ($p<0.001$). Serum TOS and OSI levels were higher in singleton lambs compared to twin lambs ($p<0.001$). In the group*single and twin birth interaction, serum TOS and OSI levels were found to be higher in single lambs than in twins ($p<0.001$). As a result, the application of melatonin; It was observed that it increased the antioxidant defense system by decreasing the TOS level and increasing the TAS level in sheep and born lambs, increasing the colostrum IgG level, colostrum IgG level was higher in those with only male offspring at birth, it differed in single birth groups and did not differ in twin birth groups. Prepartum antioxidant applications in sheep breeding enterprises; It is thought that it can be used to improve the body's antioxidant defense system and to increase the quality of colostrum and to gain sufficient immunity in born lambs.

Keywords: Melatonin, colostrum, IgG, oxidative stress, sheep

1. GİRİŞ

Geçmişten günümüze dek, çevre şartlarına göre birtakım farklılık göstermekle birlikte neredeyse bütün ülkelerin ekonomilerinde önemli bir konuma sahip olan hayvancılık, tarımın önemli kollarından biridir. İnsanoğlu beslenmek ve ekonomik getiri sağlamak için hayvanlardan yararlanmıştır. Hayvanların evcilleştirilmesi ile bakım, besleme ve ıslah konularında zaman geçtikçe bilinçlenerek daha kolay ve kaliteli hayvansal ürünler temin etmişlerdir.

Ülkemizin iklimi, yeryüzü şekilleri, otlak ve meraların varlığı küçükbaş hayvancılık yetiştiriciliğini elverişli hale getirmiştir. Koyun yetiştiriciliği; hayvansal üretimde ülkelerin ekonomik fayda sağlamasında, insan sağlığı ve beslenme ihtiyaçlarının karşılanmasında önemli bir konuma sahiptir. Koyun yetiştiriciliği yapılan işletmelerde amaç sağlıklı kuzuların meydana gelmesidir. Çünkü kuzu doğumları ve satışlarından elde edilen kazanç koyunculuk işletmelerinin ekonomik getirisini oluşturmaktadır. Doğumdan sonra kuzunun yeterli düzeyde bağışıklık kazanmış olması kuzu yaşama gücünü etkileyen en büyük faktörlerden biridir.

Koyunculuk sektöründe işletmelerin devamlılığını sürdürebilmesi; kayıpları mümkün oldukça azaltarak, anaç koyun başına düşen sağlıklı kuzu sayısına, doğum sonrası sorunların azlığına, kuzu ölümlerinin kabul edilebilir düzeye indirilmesine, hayatta kalanların da yaşama şansının yüksek olmasına bağlı olduğu bilinmektedir. Mevcut koyun ırklarımızda süt ve yapağıya yönelik sınırlı ıslah çalışmaları nedeniyle süt ve yapağıdan ancak belirli bölgelerde kısıtlı miktarda kazanç elde edilmektedir. Günümüzde koyunculuk işletmelerinde bu hedeflere ulaşmak için reprodüktif sürecin özellikle geçiş dönemi ve buna bağlı olarak negatif enerji dengesi açığının, vitamin ve mineral maddelerin eksikliğinin giderilmesi, metabolik strese yönelik önlem alınması ve kolostrum içeriği kalitesinin artırılması önem kazanmıştır. Son zamanlarda bu hedeflere yönelik araştırmalarda artış sağlanmıştır. Yapılan çalışmalarda geçiş döneminde streslerin azaltılmasına yönelik beslenme programları genellikle metabolik gereksinimleri karşılamada yeterli olmadığı belirtilmektedir. Bu sorunlara yönelik eksojen birtakım vitamin, mineral ve iz elementlerle desteklenmesi kolostrum içeriğinin kalitesini artırmada, oksidatif stresin düzeyinin azaltılmasında ve bu dönemde yoğun düzeyde üretilen reaktif oksijen türlerinin (ROS) etkilerini azaltmada önem kazandığı görülmektedir (165).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koyunlarda Üreme Fizyolojisi

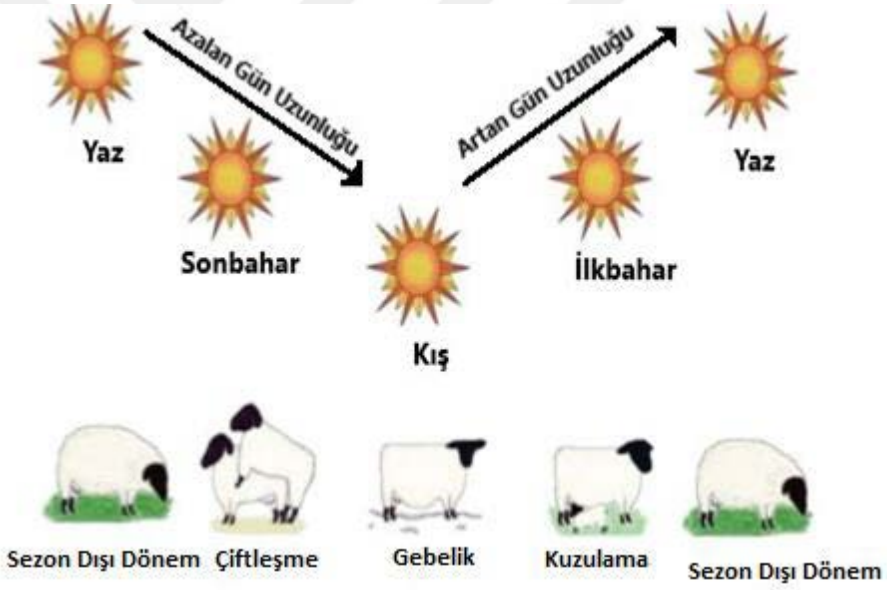
2.1.1. Pubertas

Dişilerin düzenli bir şekilde östrus göstermeye başladığı zaman olarak tanımlanır (1). Bu dönemde türe özgü seks karakterleri gözlenir, gonadlarda eşey hücreleri gelişir ve ovulasyonla sonuçlanan ilk östrus şekillenir (2, 3). İdeal çevre şartlarında koyun ve keçi ırklarında pubertas yaşı 5-12 aydır (ortalama 6-8 ay). Yaş, ırk, mevsim ve canlı ağırlık pubertası etkileyen dört ana faktördür (4). Koyun ırkları ergin ağırlıklarının %40-50'sini kazandığında pubertasa ulaşır (5). Yetiştirmede kullanılacak hayvanların canlı ağırlıkları ve vücut gelişimleri göz önünde tutulmalıdır. Koyunlar 9-15 aylık iken yetiştirme olgunluğuna erişir Erişkin canlı ağırlığının 2/3'üne ulaşmadan çiftleştirilmemelidir (5). Mevsimin özellikle fotoperiyodun etkisi ile Kuzey yarım kürede sonbaharda gün ışığı süresinin kısalmasıyla üreme mevsimine girilir (4). Hayvanların gün ışığı süresinin kısaldığı dönemde çiftleşme için uygun yaş ve canlı ağırlığa erişmesi gerekir. Kış mevsimi sonu veya ilkbaharın erken döneminde doğan kuzular bir sonraki sonbaharda yani 6-8 aylıkken, daha geç doğan kuzular ise bir sonraki yılın sonbaharında pubertasa ulaşır (2, 6, 7). İkiz kuzular tekil olanlardan daha geç pubertasa girer (4). Yetersiz beslenme, enerji ve protein eksikliğinde pubertas gecikir. Enerji eksikliği protein eksikliğinden daha fazla etkilidir. Aşırı beslenme fertilite üzerinde olumsuz etki yapar. Yavruların birbirinden erken ayrılmaları da pubertasın gecikmesine neden olur (8).

2.1.2. Fotoperiyot Etkisi

Mevsime bağlı polioöstrus gösteren küçük ruminantlar gebe kalmadıkları sürece aşım sezonunun sonuna kadar östrus gösterirler. Üreme mevsiminin başlangıcı her iki yarım kürede gün uzunluğunun kısalmaya başladığı döneme denk gelir. Türkiye'de aşım sezonu gün uzunluğunun kısalmaya başladığı yaz mevsimi sonlarından sonbahar ve kış mevsim başlarına kadar devam eder ve koç katımı zamanı denir (7, 9, 10). Aşım sezonu; Güneydoğu Anadolu, Akdeniz, Ege ve Marmara Bölgesinde Haziran-Temmuz ayları, Karadeniz ve İç Anadolu Bölgesinde Ağustos-Eylül ayları, Doğu Anadolu Bölgesinde Ekim-Kasım aylarıdır (10). Ekvator'u çevreleyen bölgelerdeki ırklar yılın her ayında östrus gösterebilir (11, 12). Aşım sezonunun başlangıcı ve uzunluğu yaş,

canlı ağırlık, feromonlar, ırk, beslenme, çevre ısısı, coğrafi bölge gibi çok sayıda etmene bağlı olmakla birlikte seksüel aktivitenin uyarılmasında en önemli faktör günlerin uzunluğudur (3, 13). Günlerin uzaması seksüel aktiviteyi baskılarken, kısalması (12 saatten az ışık süresi) seksüel aktiviteyi uyarır (14). Gözün retina tabakasındaki hücrelerce algılanan gün ışığı bilgisi suprakiazmatik çekirdeklere (SCN) iletilir. SCN, epifiz bezini çeşitli sinaptik yollardan uyarır ve fotoperiyodik etkinin ayarlanması sağlayan melatonin salınımını başlatır (15, 16). Günlerin kısalmasıyla düzeyi artan melatonin hipotalamusu uyararak gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salınımının artmasına neden olur. GnRH hipofiz ön lobundan folikül uyarıcı hormon (FSH) ve lüteinleştirici hormon (LH) salınımını uyarıp foliküler gelişme, östrus ve ovulasyonların meydana gelmesini sağlar. Gebe kalınmadığı sürece aşım sezonu boyunca 6-9 siklus gözlenir (Şekil 2.1) (2, 3, 7).

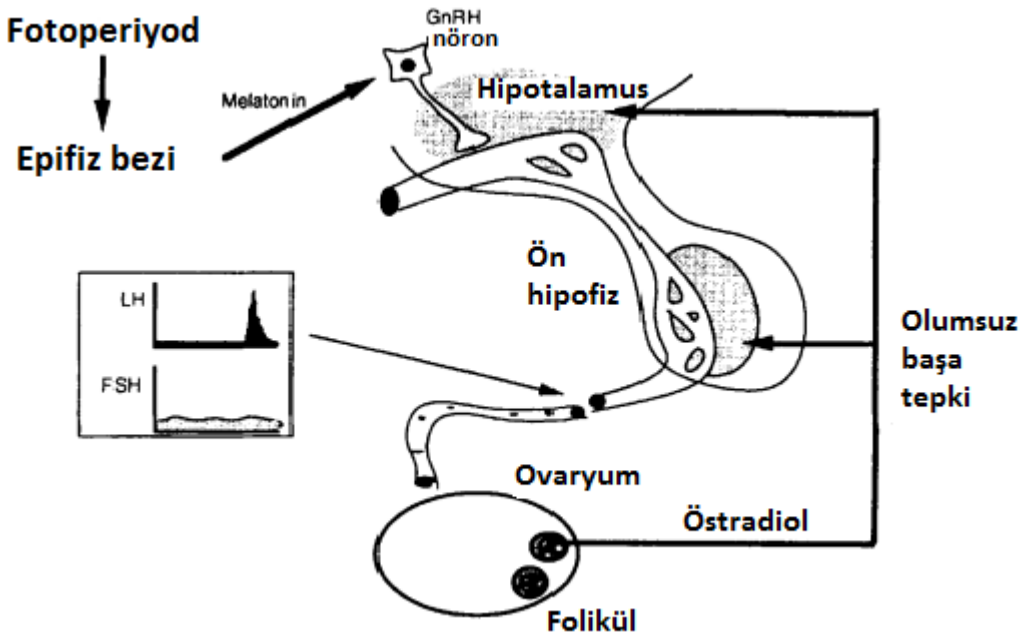


Şekil 2.1. Koyunlarda mevsimsel üreme siklusu (17).

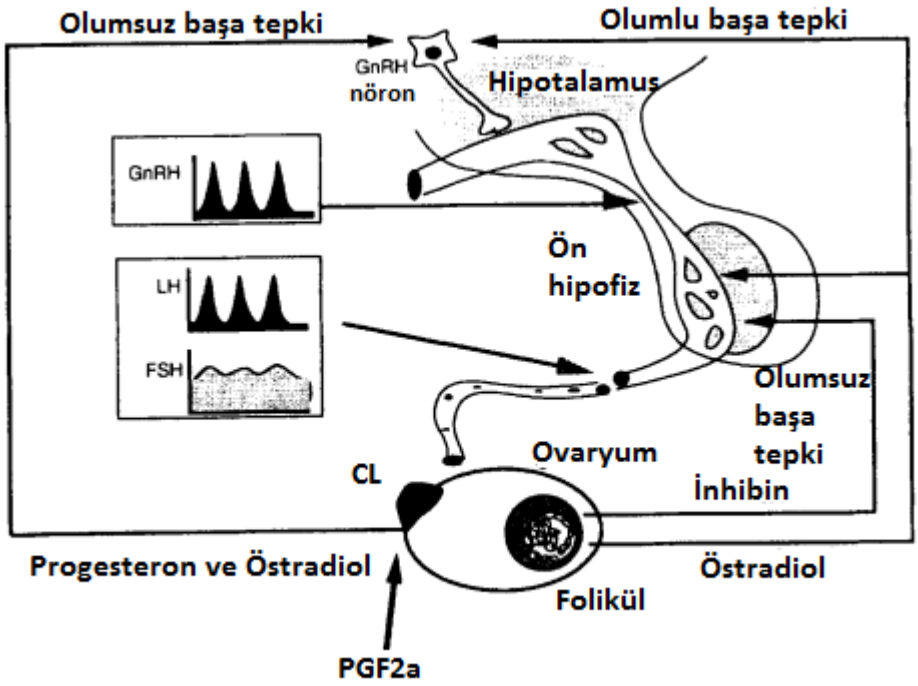
2.1.3. Seksüel Siklusun Hormonal Mekanizması

Seksüel sikluslar hipotalamus, hipofiz, ovaryumlar ve uterus tarafından salgılanan hormonların koordineli etkileşimi ile düzenlenmektedir (5). Küçük ruminantlarda çevre sıcaklığının düşmesi, ırk, laktasyon, ses, görme, koku, beslenme, yaş ve önceki reprodüktif durum ovaryum fonksiyonlarını etkiler. Gün uzunluğu süresinin kısalması ile göz retinası hücrelerince algılanan ışık sinyalleri azalır ve epifiz bezinden melatonin hormon salgısı artar. Artan melatonin hormonu hipotalamusta

bulunan eminensiya medianayı uyarıp supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerde gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salınımına yol açar ve mevsime bağlı üreme aktivitesi başlar (Şekil 2.2) (5, 9, 7, 18). Hipotalamo-hipofizer portal sistem yoluyla ön hipofiz bezine gelen GnRH, FSH salınımını uyarır. Dolaşım sistemi aracılığı ile FSH, ovaryumlarda bir veya daha fazla folikülün gelişerek antral folikül haline gelmesini sağlar. Foliküler büyüme sonucu oluşan dominant (Graaf) folikülden salgılanan östradiol düzeyinin yükselmesi, birtakım fiziksel ve davranışsal değişikliklere neden olup östrus olarak tanımlanır. Kanda miktarı artan östadiol, hipofiz bezinden LH reseptörlerinin sentezini uyarır (pozitif feed-back etki). Östradiol maksimum seviyeye ulaştığı zaman granuloza hücrelerinden salgılanan inhibin aracılığıyla FSH hormonu salınımını baskılar (negatif feed-back etki). Bu olay yeni bir folikül gelişimini engeller (Şekil 2.3) ve FSH miktarı azalırken LH miktarı artar. Ovulasyon LH pikinden yaklaşık 14 saat sonra gerçekleşir. Ovulasyon sonrası teka ve granuloza hücreleri LH etkisi ile luteinleşerek korpus luteum (CL) oluşur. Ovulasyondan sonra LH ve östradiol seviyesi azalır. Koyunlarda CL oluşumunda prolaktin hormonunun etkili olduğu bilinmektedir. (19-21). Gelişen CL'dan salgılanan progesteron, foliküler gelişimi baskılar ve muhtemel gebelik için uterusu implantasyona hazırlar (3, 7, 16).



Şekil 2.2. Koyunlarda mevsimsel üreme faaliyetlerinin hormonal kontrolü (12)



Şekil 2.3. Koyunlarda östrus siklusunun hormonal kontrolü (12)

2.1.4. Koyunlarda Seksüel Siklus Evreleri

Koyunlar, üreme mevsiminde ortalama 16-17 günde bir düzenli aralıklarla östrus gösterirler (22-24). Siklus süresi ırk, çevre ısısı, beslenme, bakım, yaş, üreme mevsiminin dönemi, koçla bir arada bulunma gibi faktörlere bağlı olarak değişebilir. Seksüel sikluslar proöstrus, östrus, metöstrus ve diöstrus ile çiftleşme mevsimi dışındaki anöstrus dönemlerinden oluşur (Şekil 2.4) (3, 5-7, 12). Östrus siklusu; ovulatör folikülün büyüdüğü 2-3 gün süren foliküler faz (proöstrus ve östrus) ve 13-14 gün süren luteal fazdan (metöstrus ve diöstrus) meydana gelir (23).

2.1.4.1. Proöstrus

Proöstrus evresi yaklaşık 2-3 gün sürer ve fark edilmesi güçtür. Östrus belirtilerinin görülmesinden önceki dönemdir. Korpus luteumun regresyonu ve foliküler gelişme ile karakterizedir (24). Kanda progesteron seviyesi düşüktür. Hızlı bir foliküller gelişme evresi ve gelişen foliküllerden salgılanan östrojen miktarının kanda artmasına bağlı olarak üreme organlarında birçok değişiklikler meydana gelir. Koyunlarda diğer çiftlik hayvanlarında olduğu gibi üreme organlarında dışsal bir değişiklik görülmez, ancak bu dönemin sonlarına doğru vulvada akıntı gözlenir. Dönemin sonuna doğru koça

yaklaşma, skrotumu koklama, kuyruk sallama, erkeğin koklamasına izin verme ve arkasını dönme gibi kızgınlık davranışları görülür (25, 26).

2.1.4.2. Östrus

Aşımın kabul edildiği ve ovulasyonun meydana geldiği seksüel siklus dönemidir. Hayvanın yaşı, ırkı, ortamda koçun bulunması ve mevsime bağlı olarak süresi değişir. Ortalama 36 (24-48) saat sürer (25, 27). Üreme mevsiminin başında ve pubertasa yeni ulaşanlarda östrus 3-6 saat kadar kısa sürebilir. Östrus başında çiftleştiğinde veya ortamda erkeğin bulunması halinde östrus süresi kısalabilir (5, 28). Östrusteki koyunlarda huzursuzluk, vulvada şişkinlik, servikste açıklık, vulvadan servikal kökenli akıntı ve vestibulumda hiperemi gibi fiziksel belirtiler görülür, davranış belirtileri diğer türlere göre oldukça zayıftır (10, 29). Mevsimin ilk östrusunu gösteren yetişkin koyunlarda ve pubertasa yeni ulaşan dişilerde kızgınlık sakin geçer belirtileri zor gözlemlenir. Korpus luteumun prematüre regresyonu sonucu progesteron düzeyinin düşük olması bu durumun nedenidir (3, 10). Kızgınlığı belirlemek koçun olmadığı durumlarda oldukça güçtür. Günün erken saatlerinde koçun skrotumunu koklayıp çiftleşmek için önünde durması koyunlarda kızgınlığın önemli belirtisidir (3, 10, 25, 29). Östrusu belirlemek için koç başına 40-50 koyun hesaplanmalı ve koçlar günde en az iki saat sürüde kalmalıdır (24-26, 29).

2.1.4.3.Metöstrus

Hayvanın çiftleşmeyi reddetmesi ile başlayan bir ya da daha fazla aktif korpus luteum oluşuncaya kadar geçen dönemdir. Yaklaşık 2 gün sürer (3, 25). Ovulasyon alanında bulunan granüloza ve teka interna hücreleri LH etkisiyle luteal hücrelere dönüşerek korpus hemorajikum olarak isimlendirilir. Dönemin sonuna doğru luteal yapının olgunlaşmasına bağlı progesteron seviyesi kanda belirlenebilecek düzeye ulaşır (3, 9, 30).

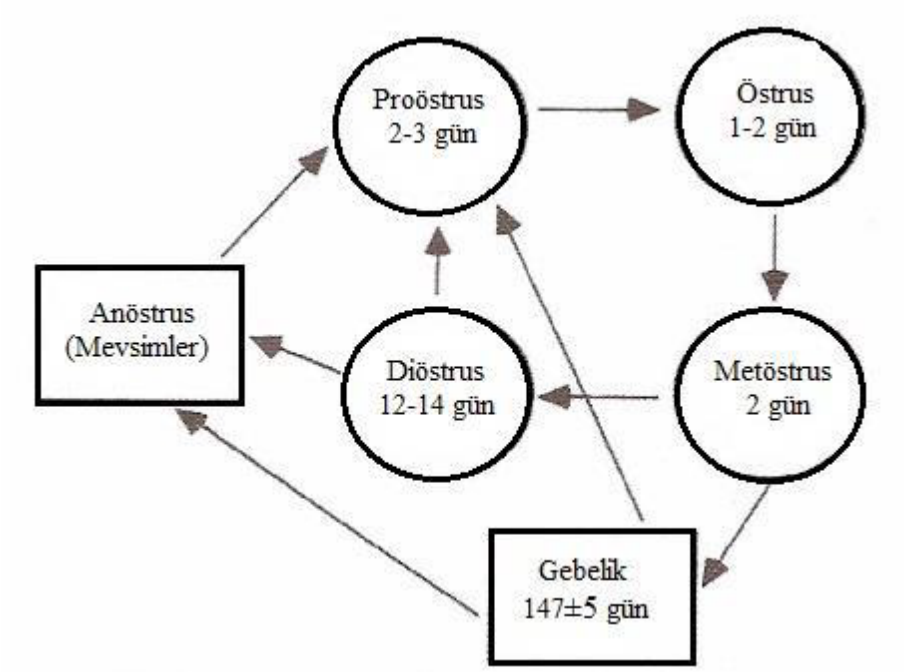
2.1.4.4.Diöstrus

Korpus luteumun tam olarak geliştiği ve etkin olduğu siklusun en uzun süreli evresidir. Yaklaşık 12-14 gün sürer (14). Üreme organları tamamıyla progesteron etkisi altındadır. Progesteron düzeyi diöstrus süresince yüksektir (4-8 ng/ml). Siklusun 8. gününde en yüksek seviyeye ulaşır 12-14. güne kadar seviyesi devam eder (2).

Progesteron seviyesinde yükselme ovaryumlardaki sekonder ve tersiyer foliküllerin gelişimini baskılar, LH salınım sıklığını azaltır ve yeterli östradiol salınımını engeller (9, 14). Progesteron olası bir gebelik ihtimaline karşı embriyonun uterusa tutunması ve beslenmesini sağlamak amacıyla genital organlarda kontraksiyonları azaltır ve uterus bezlerinde sekresyonu başlatır. Gebelik şekillenmemişse siklusun 13. günü uterustan salgılanmaya başlayan PGF2α, korpus luteumun regresyonu ve progesteron seviyesinde düşmeye neden olur. Progesteron seviyesinin düşmesi sonucu hipotalamus ile hipofiz üzerindeki baskılayıcı etki ortadan kalkar ve yeni bir siklus başlar (25).

2.1.4.5.Anöstrus

Seksüel dinlenme dönemi olup kış sonundan yaz ortasına kadar sürer. Süresi iklim, coğrafi konum, laktasyon, ırk ve beslenme durumu gibi faktörlerden etkilenir (7, 12). Foliküler aktivite düşük düzeyde devam eder ancak östrus ve ovulasyon şekillenmez. Doğumdan sonra prolaktin seviyesinin yükselmesi gonadotropin salınımını baskılar ve hayvanlar laktasyon anöstrusune girer bunu mevsimsel anöstrus takip eder. Anöstrus, erken ve geç anöstrus olarak incelenir (7). Anöstruste fizyolojik östrojen konsantrasyonu GnRH salınımını baskılar ve LH düzeyi düşer. Dönemin başlamasında GnRH salınım frekansının düşmesi ve buna bağlı LH sekresyonunun azalması etkilidir (14, 31).

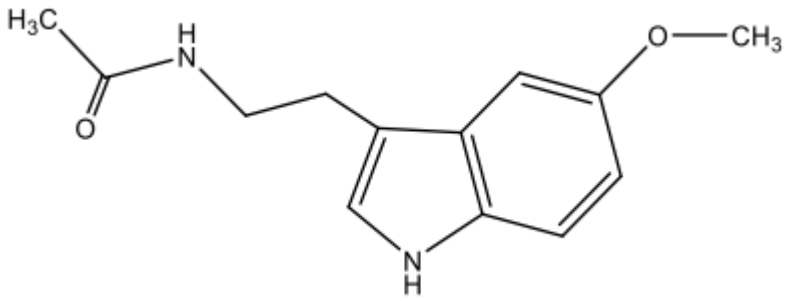


Şekil 2.4. Koyunlarda seksüel evreleri (32).

2.2. Melatonin

Melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin) beyindeki epifiz bezi tarafından sentezlenen ve salgılanan bir indolamindir (Şekil 2.5). Hemen hemen tüm canlı organizmalarda ve doğada bol miktarda bulunan bir moleküldür. Hem hidrofilik hem hidrofobik özellikler taşıyan molekül ağırlığı 232 g/mol olan bir kimyasal bileşiktir (33). 1958 yılında Lerner, beyindeki sığır epifiz bezinden etil asetat vasıtasıyla melatonin hormonunu izole etti. Epifiz bezinin hücreleri pinealositler; melatonin ve nöronları destekleyen glial hücreler salgılar. Geceleri epifiz bezi tarafından salgılanan serotonin belirli enzimler tarafından melatonine dönüştürülür. Melatonin, karanlık hormonu olarak bilinir (34). Gastrointestinal sistem, üreme sistemi, retina, lens, karaciğer, cilt ve dalak dokularında melatonin varlığı bilinir. İnsan beyninde sentezlenen melatonin hipotalamusun suprakiazmatik çekirdekleri (SCN) tarafından düzenlenir (33-35).

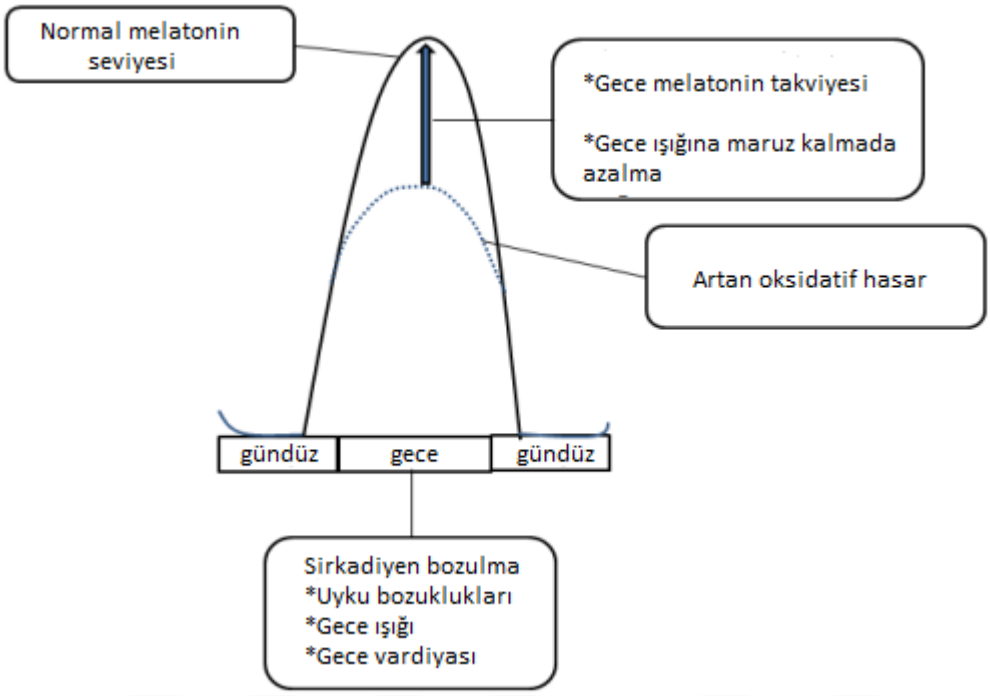
Melatonin konsantrasyonu günlük değişim gösterir. Gecenin ikinci yarısında (2:00-4:00) kademeli olarak artar ve sabahın erken saatlerinde (8:00-9:00) düşer (36). Serum melatonin konsantrasyonları yaşa göre önemli ölçüde değişir. Üç aylıktan küçük bebekler çok az melatonin salgılar. Bir-üç yaş arası çocuklarda melatonin salgısı sirkadiyen hale gelir ve gece konsantrasyonları en yüksek seviyeye ulaşır (ortalama 325 pg/ml) her on yılda %10-15 oranında sürekli olarak azalır. Yetişkinlerde ortalama en yüksek gündüz ve gece seviyeleri sırasıyla 10-60 pg/ml olarak değişir. Kış mevsiminde melatonin seviyesi yaz mevsimine göre gece boyunca önemli ölçüde artar (36).



Şekil 2.5. Melatonin kimyasal yapısı (33)

Epifiz bezi; kötü huylu tümör hücrelerinin büyümesini azaltmak, hücreleri DNA hasarına karşı korumak ve nöroendokrin sistemi düzenlemek gibi fonksiyonlara sahiptir (37). Melatonin ise; sirkadiyen ritimleri kontrol etmek, serbest radikalleri ortadan

kaldırmak, bağışıklığı artırmak ve genel olarak biyomoleküler oksidasyonu engellemek gibi çeşitli fizyolojik işlevlere sahiptir (38). Melatonin biyokimyasal bir belirteç olarak sirkadiyen ritim için kullanıldığı ve vücut günlük ritimlerini senkronize ettiği için vücutta kronobiyotik olarak adlandırılmaktadır. Suprakiazmatik çekirdeğin (SCN) elektriksel ve metabolik aktiviteleri melatoninin kronobiyotik etkisine bağlıdır. Sirkadiyen ritimler biyolojiktir ve yaklaşık 24 saat süren endojen salınım döngüleri gösteren süreçlerdir. Melatonin vücudun biyolojik saatini kontrol etmede önemli bir rol oynar. (39, 40). Melatonin hidroksil grupları (OH) gibi serbest radikal süpürücüsüdür ve antioksidan gibi davranır. Ayrıca reaktif oksijen türleri (ROS) ve nitrik oksitin (NO) üretimini azaltır (41). Çevresel faktörlere bağlı melatonin düzeyindeki farklılık sirkadiyen ritim bozukluklarını meydana getirir (Şekil 2.6) (42).



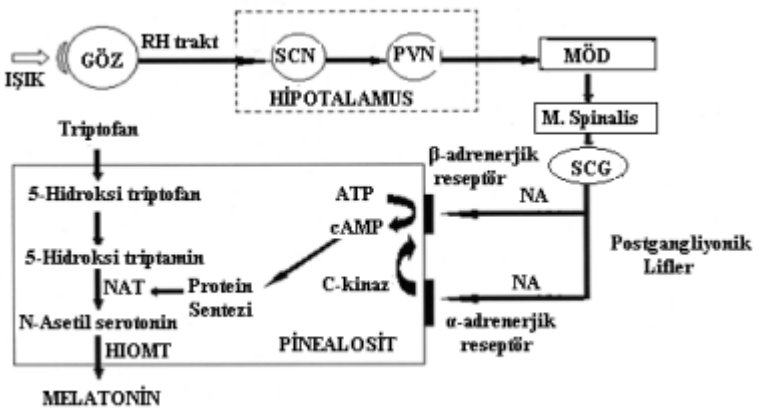
Şekil 2.6. Çevresel faktörlere bağlı sirkadiyen ritim bozuklukları (42).

Melatonin insanlarda sinir sistemi bağışıklığını dengede tutmada, yangı ve endotoksik travma gibi immünopatolojik durumların stabilizasyonunda önemli rol oynar. Melatoninin antioksidan etkisi; aynı anda süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GPx) miktarlarını artırıp malondialdehit (MDA), glutatyon (GSH) ve nitrit (NO) aktivitesinde azalma meydana getirmesinden kaynaklanır (43). İnsanlarda MT1 ve MT2 olmak üzere iki tip melatonin reseptörü vardır ve işlevleri SCN tarafından

kontrol edilir. Melatonin reseptörleri melatonin membran reseptörünün (MTNR1A/B) aktivasyonu ile kodlanır ve farklı hücresel kinazlar ile etkileşime girebilir (44). Son zamanlarda bulunan kinon redüktaz enzim ailesine ait olan MT3 reseptörü; kuşlarda ve amfibilerde belirlenip kas, böbrek, karaciğer ve kalpte detoksifikasyonda görevleri vardır (45).

2.2.1. Melatonin Sentezi ve İşlevleri

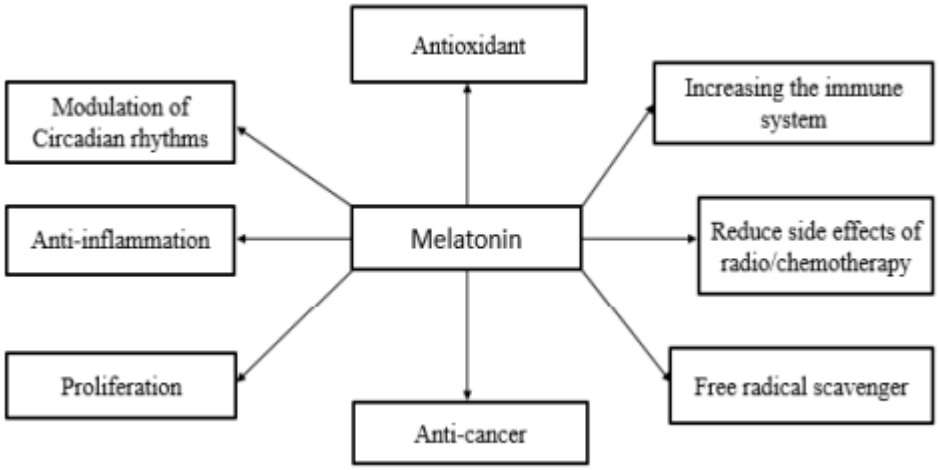
Melatonin uyku/uyanıklık döngüsüne bir öncü ve yanıt olarak triptofan adı verilen aminoasitten sentezlenen biyolojik olarak aktif ana maddedir. Memelilerde epifiz bezi ve retina hücreleri melatonin sentezinin birincil kaynaklarıdır. Hayvanlarda triptofan hidroksilaz (TPH) enzimi tarafından 5-hidroksitriptofana dönüştürülür. Ardından 5-hidroksi-triptofan aromatik amino asit dekarboksilaz (AADC) tarafından serotonine dönüştürülür. Serotonin, N-asetiltransferaz (NAT) tarafından N-asetilserotonin'e dönüşür. Son aşamada N-asetil-serotonin, N-asetilserotonin-O-metiltransferaz (ASMT) enzimi tarafından melatonine dönüştürülür (Şekil 2.7) (46).



Şekil 2.7. Hayvanlarda melatoninin biyosentezi (46)

Melatonin vücutta reaktif oksijen (ROS) ve reaktif nitrojen türlerini (RNS) temizler ve serbest radikallerin oluşumunu durdurmaya neden olan bazı önemli işlevlere sahiptir (Şekil 2.8) (47). Melatonin ayrıca oksidatif stresin etkisinde azalmaya yol açıp antioksidan savunmayı artırdığı için bir antioksidan görevi görerek hücre ve dokuları hasardan korur (48). Melatonin hem hidrofilik hem hidrofobik özellik taşıyıp hidroksil radikallerini (OH) temizler vücudun hem su hem de lipid bölümlerinde oksidatif stresi azaltır (49). Melatonin radyoterapide bir anti-inflamatuar ajan olarak görev yapar (50). İnsanlarda hipotalamik-hipofiz-gonadal eksen bu hormon tarafından kontrol edilir (51).

Melatonin bir antioksidan olarak serbest radikalleri detoksifiye edip üreme sistemi gibi organların fonksiyonları ve hücre için esansiyeldir (52). Melatonin farklılaşmayı teşvik eder ve kanser hücrelerinin proliferasyonunu azaltır (53). Doğal öldürücü hücrelerin (monositler ve lökositler) üretimini uyarır, uyku düzenlemesine ve bağışıklığın artırılmasına yardımcı olur (54).



Şekil 2.8. Melatonin işlevleri (47)

2.2.2. Oksidatif Stres, Etiyolojisi ve Antioksidanların Önemi

Oksidatif stres, serbest radikallerin ve reaktif ürünlerin veya oksidanların miktarı ile bu metabolitlerden vücudu koruyan antioksidanların miktarı arasındaki dengesizlik olarak tanımlanabilir. Bu durum organizmayı bir bütün olarak etkiler vücuttaki molekül ve hücresel yapılarda önemli hasara neden olur (55). Oksidatif stresin dışsal ve içsel faktör olarak iki kaynağı vardır. Ultraviyole ışığı, kimyasallar ve bulaşıcı organizmalar dış faktörleri; mitokondride bulunan elektron taşıma zinciri, belirli enzimatik aktiviteler ve inflamatuar hücrelerden gelen kimyasal reaksiyonlar iç faktörleri oluşturur (56).

Serbest radikaller, en dıştaki atomik veya moleküler yörüngede eşleşmemiş elektron içeren moleküllerdir. Atomların kararlı olmaları için en dış kabuklarında eşleştirilmiş elektronlara sahip olmaları gerektiğinden, serbest radikal kararlı hale gelmek için yakındaki molekülden bir elektron alır. Bu, donör molekülün kendisinin bir serbest radikal haline gelmesine neden olur (57). Serbest radikaller endojen olarak; immün hücre aktivitesi, fiziksel ve zihinsel stres, iskemi, aşırı egzersiz, kanser, enfeksiyon ve yaşlanma ile ekzojen olarak; çevre kirliliği, sigara, alkol, bazı kanser

ilaçları (Takrolimus, Siklosporin), ağır metaller, pişirme, endüstriyel çözücüler ve radyasyon olarak iki kaynaktan üretilir. Bu bileşikler vücutta parçalandıktan sonra serbest radikal haline gelirler. Bileşikler süperoksit, hidroksil, peroksil, lipid peroksil, nitrik oksit ve nitrojen dioksit eşleşmemiş elektron içeren serbest radikaldir. Ozon, hidrojen peroksit, hipokloröz asit, lipid peroksit, peroksinitrit, nitröz asit ve dinitrojen trioksit eşleşmemiş elektron içermeyen serbest radikallerdir bunlar serbest radikaller üretebilir ancak kendileri serbest radikal değildir (58, 59).

Antioksidanlar daha yüksek konsantrasyonlarda bulunan başka bir indirgenmiş maddenin oksidasyonunu önemli ölçüde geciktiren veya engelleyen maddelerdir. Bunlar, serbest radikal oluşumunu önleyerek veya önceden başlatılan bir oksidasyon zincirini kesintiye uğratarak otooksidasyonu engelleyen bileşikler veya sistemler olarak bulunurlar. Antioksidanlar bu görevi peroksidasyonu indükleyen reaktif molekülleri temizleme, diğer reaktif türleri veya lipid peroksidasyonuna neden olacak metallerin şelasyonu, peroksit oluşturacak oksijen (O_2) türlerinin temizlenmesi ve otooksidasyon reaksiyonları zincirinin kesilmesi ile yapar (60). Oksijen, canlıların hayatta kalması ve genel bir ekosistemin sürdürülmesi için gereklidir. Hücreler, mitokondrilerinde adenozin trifosfat (ATP) üretmek için oksijeni kullanır. Mitokondrideki elektron taşıma zinciri, elektronları taşımak için oksijeni kullanır ve bu süreçte serbest radikaller üretir. Bunlar, hücresel redoks reaksiyonlarının yan ürünleri olan reaktif nitrojen türleri (RNS) ve reaktif oksijen türleri (ROS) olarak bulunur. Bir organizmada bulunan ana organik moleküller olan karbonhidratlar, lipidler, proteinler ve nükleik asitler yüksek miktarda hidrojen içerdiğinden, oksijen radikallerinin onlara afinitesi yüksektir. Serbest radikaller düşük konsantrasyonlarda faydalı olabilir, ancak yüksek konsantrasyonlarda potansiyel olarak zararlıdır (56).

Canlı organizmalar normal şartlar altında karmaşık bir antioksidan savunma sistemine sahiptir. Vücutta serbest radikaller ile antioksidan maddeler karşılaştığında antioksidanlar hedef molekülleri inhibe ederek oluşacak hasarı önlerler ya da oksidasyonlarını geciktirerek oluşacak doku harabiyetine karşı organizmayı korumaktadırlar (61). Antioksidanlar oksidan maddeleri daha zayıf reaksiyonlu farklı bir moleküle indirgeyerek fonksiyonlarını azaltırlar ya da ROS'lar ile reaksiyon zincirini oluşturarak elimine etme şeklinde etki gösterirler (62, 63). Vücutta serbest radikallere karşı ilk savunma sistemi süperoksit dismutaz (SOD) tarafından

sağlanmaktadır. Daha sonra hücrelerin sitoplazmasında bulunan glutatyon peroksidaz (GPx) reaktif oksijen türlerinin enzimatik nötralizasyonunu sağlamaktadır (64). Normal şartlarda solunum şeklinde alınan O_2'lerin yaklaşık %5'i antioksidan ağı yoluyla H_2O'ya metabolize edilmektedir (65). Serbest radikaller ve antioksidanlar arasındaki dengesel ilişkinin bozulması ile lipid peroksidasyonu ve ROS'ların aşırı derecede açığa çıkması sonucu dönüşümsüz hücre hasarları meydana gelmektedir ve hücrelerin otofagositozu stimüle edilmektedir (61, 66). Oksitatif stresin aşırı olduğu durumlarda kontrol edilmeyen doku hasarları, hücre ölümleri ve kötü huylu tümöral hücrelerin geliştiği bildirilmiştir (62).

2.2.3. Melatoninin Antioksidan Etkisi

Melatonin, epifiz bezinden geceleri üretilen bir hormon olan enzimatik bir antioksidandır. Serumda melatonin seviyeleri düşük olsa bile diğer vücut sıvılarında yüksek konsantrasyonlarda bulunup hücreler üzerinde antioksidan özellik gösterir. Melatonin yapısı nedeniyle fizyolojik engelleri geçebilmesi, vücudun hem su hem de lipid bölümlerinde oksidatif stresi azaltabilmesi açısından ideal bir antioksidandır (67). Melatonin hidroksil/peroksil radikalleri ile oldukça toksik peroksinitriti doğrudan uzaklaştırıp izoprostan üretimini engelleyerek veya serbest radikalleri uzaklaştıran enzimleri aktive ederek bir antioksidan olarak çalışır (68). Melatonin serbest radikal süpürücü olarak hareket etme yeteneği ile doğrudan ve ana antioksidan enzimlerin aktivitesini indükleme kabiliyeti nedeniyle dolaylı olarak iki aşamadaki etkisi ile bir antioksidan görevi görür. Melatonin yangısel cevabı azaltan nitrojen oksit (NO) sentetazlar ve lipoksijenazlar gibi prooksidan enzimleri inhibe eder (69). Melatonin çekirdekteki DNA'yı, sitozoldeki proteinleri ve hücre zarlarındaki lipidleri serbest radikallerin hasarından korur (70). Birçok araştırmacı melatoninin Glutatyon peroksidaz (GPx), Glutatyon redüktaz (GRd), Katalaz (CAT) ve Süperoksit dismutaz (SOD) gibi antioksidan enzimlerin ekspresyonunu veya aktivitesini arttırdığını göstermiştir (71).

2.2.4. Melatoninin Fetüse Etkisi

Sirkadiyen ritim organizmanın hayati fonksiyonlarının uygun ve kesin bir zamansal sırayla ve çevresel değişikliklere uygun olarak gerçekleşmesini sağlamaya yardımcı olur. Memelilerde bu sistem, hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeğinde (SCN) bulunan ve vücudun hemen her dokusunda mevcut olan periferik saatlere komuta

eden bir ana mekanizma olarak çalışır (72). Melatoninin fetal gelişimdeki rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Fetal gelişim ve melatonin arasında bağlantı olduğunu gösteren güçlü kanıtlar vardır. Fetal yaşam sırasında, fetal SCN ve farklı fetal organlar, anne için periferik saatler olabilir. Su ve suda çözünme karakteri sayesinde melatonin plasentayı kolayca geçer ve değişmeden fetal dolaşıma girer. Maternal melatonin fetüse, santral ve periferik melatonin reseptörleri aracılığıyla iç ritimleri etkileyen fotoperiyodik bilgi sağlar (73, 74). Melatonin, kardiyovasküler sistem dâhil olmak üzere geniş bir etki spektrumu gösterir (75, 76). Epifiz bezinin çıkarılması sıçanlarda melatonin eksikliği ve hipertansiyona neden olmuştur (77). Yapılan çalışmalarda dolaşımdaki melatoninin kan basıncını düzenleyebileceği belirtilmiş, bu durumun nedeninin parasempatik ve sempatik aktivasyonlar ile vazodilatasyonlar arasındaki melatonin aracılı düzenlemelerle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (78, 79). Melatonin anne tarafından fetüslere kolaylıkla ulaşır. Dolaşımdaki melatonin konsantrasyonları, çevresel nedenler dâhil olmak üzere birçok faktörden etkilenir (80). Melatonin MT1/MT2 reseptörleri aracılığıyla vazokonstriksiyon etkili endotelin salınımını ile fetal kan basıncını düşürdüğü bildirilmiştir (80).

2.2.5. Ruminantlarda Antioksidan Uygulama Stratejileri

Fizyolojik koşullar altında vücutta yaşamın sürdürülmesi sırasında üretilen serbest radikaller için yeterli antioksidan rezervi vardır. Serbest radikal üretimi vücudun antioksidan rezervini aştığında, antioksidan uygulamalar önem kazanır (81). Ruminantlarda periparturient dönemde antioksidan düzeyi azalıp oksidan seviyesi artmakta ve eksojen antioksidan ihtiyaçları ortaya çıkmaktadır (82). Yağda çözünen vitaminlerden olan plazma retinol, α-tokoferol ve β karoten gibi antioksidanların konsantrasyonunun doğuma yakın azaldığı ve doğumdan 4-5 gün sonra düşük seyredip sonra artmaya başladığı bildirilmiştir (83). Bu dönemde eksojen antioksidan düzeylerine bağlı olarak (83) GPx, SOD ve katalaz enzim düzeylerinin gebeliğin sonuna doğru düşmeye başladığı ve laktasyonun başlaması ile bu azalmanın devam ettiği görülmüştür (84). Bazı araştırmacılar doğum öncesi antioksidan kullanımının doğum sonrası dönemde plasenta retensiyonu olgularını azaltıp reprodüksiyonu iyileştirdiği (85, 86), kolostrum kalitesini artırdığı (87), doğum yeniden gebe kalma aralığını kısalttığı, süt verimini (86) ve kalitesini iyileştirerek (81) mastitis olgularında düşme meydana getirdiğini bildirmişlerdir (85, 86, 88). Ayrıca, geçiş döneminde antioksidan

kullanımının karaciğer metabolizmasını desteklediği ve savunma sistemini iyileştirdiği tespit edilmiştir (89).

Antioksidan kullanımı bağışıklığı artırıp postpartum hastalıkları azaltır (83, 86, 89, 90). Doğum öncesi 10 gün subkutan 1000 IU Vitamin E uygulamasının plazma α-tokoferol seviyesini yükseltip, nötrofil aktivitesini artırarak hastalıklara karşı bağışıklığı yükselttiği saptanmıştır (62). Başka bir çalışmada, doğum öncesi 3. haftada ineklere vitamin (A, D3, E) ve mineral (Cu, Se, Mn, Zn) uygulamaları doğum sonrası üçüncü haftada total oksidan seviyesini (TOS) azaltıp, total antioksidan seviyesini (TAS) artırdığı görülmüştür (91). Ayrıca, doğum öncesi dönemde antioksidan uygulanan ineklerde, serum üre konsantrasyonunun düşük; haptoglobin, alyuvar, monosit ve lökosit yüzdesi daha fazla olduğu dolayısı ile bağışıklığın yüksek olduğu tespit edilmiştir (92).

2.2.6. Antioksidanların Kolostrum Kalitesine Etkisi

Doğum öncesi dönemde antioksidan kullanımının kolostrum kalitesini artırdığı bildirilmiştir (87). Özellikle Se ve E vitamini uygulamalarının kolostrum IgG konsantrasyonunda artış meydana getirdiği gözlenmiştir (93). E vitamini serum IgG'lerin meme dokusuna göçünü ve sentezini uyardığı bilinmektedir (94). Yapılan bir araştırmada, doğum öncesi dönemde Se ve E vitamini eksikliği yaşayan ineklerin kolostrumunun IgG düzeylerinin sağlıklı ineklere kıyasla daha düşük olduğu ve daha az kolostrum ürettikleri gözlenmiştir (95). Bir araştırmada plazma α-tokoferol konsantrasyonu 3-3,5 µg/mL üzerine çıkması ile kolostrum kalitesinin arttığı ifade edilmiştir (96). Antioksidanların IgG sentezinde ve memeye spesifik reseptörler aracılığıyla göçünde rol aldığı bildirilmiştir (97). Kuru dönem serum antioksidan düzeyinin kolostrum kalitesini etkilediği ifade edilmiştir (98). Kolostrumda bulunan antioksidanlar kolostrumda bulunan Ig'leri oksidatif stres hasarına karşı korumaktadır (99).

2.2.7. Oksidatif Stres Düzeyinin Değerlendirilmesi

Oksidatif stresin kesin tayini birtakım analitik metotlarla tespit edilmektedir. Oksidatif stres, serum antioksidan ve prooksidan seviyelerini belirleyen çeşitli biyobelirteçlerle izlenebilmektedir (100). Oksidatif stresin ölçülmesine yönelik yöntemler çoğunlukla doğrudan veya dolaylı olarak oksidan ve antioksidan ölçümlerine

dayanmaktadır (81). Bu amaçla, biyolojik sıvılarda reaktif oksijen türlerinin miktarını belirleyen kitler, prooksidan durumunu tespit etmektedir. Lipid peroksidasyonunun sonucu olarak üretilen malondialdehit (MDA) oksidatif stres biyobelirteci olarak kullanılmaktadır (61). Biyolojik sistemde üretilen oksidan maddelerin toplamının kolorometrik olarak tespit edilmesine yönelik total oksidan seviye (TOS) belirlenebilmektedir. Total oksidan durum; total peroksit (TP), serum oksidasyon aktivitesi (SOA) ve reaktif oksijen metabolitleri (ROM) gibi farklı isimlerle adlandırılmaktadır (101).

Antioksidan durumun belirlenmesinde yaygın olarak GPx, SOD ve katalaz düzeyleri ölçülebilmektedir (82). Antioksidanların ayrı ayrı ölçülmesi vücudun antioksidan kapasitesini tam olarak yansıtmamaktadır. Bu amaçla biyolojik sistemdeki bütün antioksidanların toplamını yansıtan toplam antioksidan seviye (TAS) kolorometrik olarak ölçülebilmektedir. Total antioksidan seviye; total antioksidan kapasitesi (TAC), total antioksidan aktivitesi (TAA) ve total antioksidan gücü (TAOP) gibi farklı isimler almaktadır (102). Antioksidan ve oksidan düzeyinin belirlenmesinde kullanılan her bir metodolojinin kendine göre avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır (81).

2.3. Kolostrum

Gebeliğin son zamanlarında sentezlenerek meme bezinde biriken ve doğumdan hemen sonra üretiminin kesildiği, içerik, tat, renk ve kıvam yönünden normal sütten farklılık gösteren sıvıdır. Kolostrum doğum sonrası yeni doğanların savunma sistemleri, beslenmeleri ve gelişmeleri için gerekli olan bağışıklık komplementleri, büyüme faktörleri ve çeşitli besin maddelerini içermelerini içermektedir (103, 104). Kolostrum fiziksel ve kimyasal yapısıyla normal sütten farklıdır (105). Normal sütten 80 kat fazla antikor içermesi ile yeni doğan yavrularda pasif immunitede antikor kaynağıdır (106).

2.3.1. Kolostrumda Bulunan Bağışıklık ile İlişkili Moleküller

2.3.1.1. İmmünoglobulinler

İçeriğinde %17 oranında bulunan globülinler antikorların taşınmasını sağlar. Globulinler arasında bulunan immunoglobulinler ise bağışıklık kazandırma özelliğindedir. Yavrunun çevreye ve hastalıklara karşı savunma mekanizması olarak

görev yapar. Kolostrumda vitamin ile antikor oranları yüksektir. Önemli oranda immunoglobulin (Ig) yoğunluğuna sahiptir (107).

İmmunoglobulinler plazma hücreleri tarafından salgılanan bağışıklık sisteminin temel hücreleri olan antijenlere karşı savaşan glikoprotein tabiatında olan büyük yapılı proteinlerdir. İmmunoglobulin molekülü iki ağır (H) ve iki hafif (L) olarak 4 polipeptid zincirden oluşmuştur. Her bir ağır zincir 450-500 aminoasit ve her bir hafif zincir 220 aminoasitten oluşur. Zincirler disülfid bağları ile birbirine bağlanarak, moleküle "Y" harfi şekli bir yapı kazandırırlar (108). İmmünglobulinler ağır zincirlerindeki sabit bölge aminoasit sekanslarına göre; IgA-Alfa ağır zincir, IgD-Delta ağır zincir, IgE-Epsilon ağır zincir, IgG-Gama ağır zincir ve IgM-Mu ağır zincir olmak üzere beş farklı sınıfa ayrılır (108). Kolostrum kalitesini etkileyen en önemli faktör immunoglobulinler içerisinde bulunan gamaglobülin (IgG) miktarıdır. Kolostrumda bulunan IgG, immunoglobulinlerin %75'lik kısmını oluşturur. Kolostrum kalitesinin hesaplanmasında en fazla başvurulan yöntem IgG seviyesinin belirlenmesidir. Bu şekilde kolostrumun kalite sınıflandırılması da yapılabilmektedir (109).

2.3.1.1.1. IgA

IgA, çoğunluğu mukozal yüzeylerde mukozal bağışıklık mekanizmasında görevli kanda düşük seviyede bulunan immunoglobulindir (109). Enfeksiyonlara karşı mukozalarının tümünde (sindirim kanalı, solunum yolları, genital kanallar, meme, göz) görevleri bulunur ve antijenlerin sistemik dolaşımına girmesini engel olur (110).

2.3.1.1.2. IgD

IgD, B-lenfositlerin antikor üreten plazma hücrelerinin hafıza hücrelerine dönüşmesinde görev yapar. Serumda düşük seviye bulunan IgD'nin serum proteinlerindeki görevi net olarak bilinmemektedir (111). IgE ile birlikte saman ve polen alerjisi gibi alerjik reaksiyonların başlamasında görev yapar. Daha çok alerjik reaksiyonlarda görev alır (111).

2.3.1.1.3. IgE

IgE antikorları kanda, lenf sistemi ve B lenfosit hücrelerinin yüzeyinde bulunur. Tek olarak hareket etmezler. T lenfosit hücrelerinin yüzey reseptörlerine yerleşerek antijenleri yakalamalarını sağlar. Parazit kaynaklı hastalıklarda IgE düzeyleri yükselir,

bu hastalıklara tanı konulmasında fayda sağlar (111). IgE'ler sistemik dolaşımdaki antikorlardır. Antijene karşı savaşan ve bazı kan hücrelerini sinyaller ile bölgeye çağırmakla görevli olan bu antikorlar aynı zamanda alerjik reaksiyonlarda görev alırlar (111).

2.3.1.1.4. IgM

İmmunoglobulinler içerisinde en büyük yapıda olan, sistemik dolaşımda ikinci yüksek düzeyde (%5-15) bulunan immunoglobulindir. Primer immun yanıt esnasında oluşturulan ilk immunoglobulin sınıfıdır ve sekonder immun yanıtta yerini IgG alır. Kolostrumda IgM'lerin %17'si bağırsak yoluyla emilerek yavrunun sistemik dolaşımına katılır (110).

2.3.1.1.5. IgG

IgG, en küçük yapıya sahip ve kanda en yüksek düzeyde (%70-80) bulunan immunoglobulindir. İki hafif ve iki ağır zincirden meydana gelen monomer yapısındadır. Sekonder lenfoid organlardaki plazma hücreleri ve B lenfositler tarafından üretilir ve salgılanır. Sekonder immun yanıt sırasında yoğun üretilerek patojenleri ve toksinleri nötralizasyon yoluyla etkisiz hale getirmesi ana görevidir. Bu işlevini başta kan olmak üzere, vücut salgılarında, bazı mukozal yüzeylerde ve doku sıvılarında gerçekleştirir (108). İmmunoglobulinler gebeliğin son dönemlerinde artan östrojen miktarına cevap olarak kolostrumda birikmeye başlar. Meme epitelinde bulunan özel reseptörler aracılığıyla kandaki IgG'ler kapillar yol ile alınır ve meme bezi lümenine taşınırlar. Anne kanında bulunan IgG'lerin kolostruma taşınması ile kandaki düzeyi hızla azalır ve yavru tarafından IgG'lerin % 75'i bağırsak yoluyla emilerek kan dolaşımına katılır (110).

2.3.1.2. Kolostrum sentezi ve Immunoglobulin transferi

Gebeliğin son döneminde meme bezinin ana görevi kolostrum sentez, salınım ve birikimidir (106). Bu aşamada maternal dolaşımdan meme bezine oradan da epitel hücreleri aracılığıyla kolostruma Ig'ler başta olmak üzere bağışıklık komplementleri ve çeşitli proteinler taşınmaktadır (112). IgG'nin maternal dolaşımdan meme bezine transferi bu sisteme özgü bir mekanizma ile sağlanmaktadır (113). Kan dolaşımından kolostruma IgG'nin taşınması için; IgG1 spesifik reseptörlerin bazal plazma zarı

üzerinde bulunması ve meme epitel hücreleri IgG1'i luminal sekresyonlara iletebilmesi için onu özümsemesi, tranksistose edebilmesi gerekmektedir (105). Dolaşımda bulunan IgG'ler, öncelikle alveol hücreleri üzerinde bulunan spesifik Fc-reseptörlerini (Fc-R) ekstraselüler sıvılardan kendilerine bağlayarak hücre içine endositozlarını sağlarlar. Daha sonra luminal sekresyon içerisine alınan IgG'ler transsitoz yöntemiyle meme salgısına taşınırlar. Spesifik bir taşıma mekanizması bulunan IgG'lerin aksine IgA ve IgM'nin meme dokusunda bulunan plazmositler tarafından lokal olarak üretilebildiği rapor edilmiştir (114). Gebeliğin son dönemlerinde dolaşımdan meme salgısına her hafta yaklaşık 500 g Ig taşındığı tespit edilmiştir. Ancak, doğumla birlikte Ig transferinin aniden durduğu rapor edilmiştir (105). Yapılan çalışmalarda kolostrumun Ig kaynağının maternal dolaşım olduğu tespit edilmiştir. Fakat, maternal dolaşımda IgG1 ve IgG2 eşit konsantrasyonlarda bulunurken, kolostrumda IgG1'in IgG2'den 5-10 kat daha fazla bulunduğu rapor edilmiştir (105). Meme salgısındaki IgG1 konsantrasyonunun yüksek olması kolostrum formasyonunun oluştuğunun belirtisi olarak kabul edilmektedir (105).

2.3.1.3. Kolostrum Sentezinin Endokrin Kontrolü

Gebeliğin son dönemlerinde maternal hormonal değişim kolostrum sentezi ve biyokimyası üzerine etkili olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda özellikle meme epitel hücrelerinin IgG1 transfer yetenekleri ile gebelik sonundaki östrojen artışı arasında doğru orantılı bir ilişki olduğu bulunmuştur (109). Kuru dönemdeki ineklerde östrojen ve progesteron kullanılarak laktasyon uyarıldığında, meme bezindeki IgG1 düzeyinin kolostrumdaki düzeyine benzer olduğu dolayısıyla bu hormonların IgG1 reseptör oluşumu üzerine etkili olduğu rapor edilmiştir (109). Büyüme hormonunun doğumdan önceki birkaç günde kolostrum IgG1 düzeyi üzerine geçici olarak pozitif etkili olduğu bildirilmiştir. Kolostrum yapımında önemli bir rol oynayabilen bir başka hormon plasental laktojendir (109). Gebeliğin son dönemlerinde meme bezine günlük 60 g IgG1 taşınırken bu oran doğumla beraber 10 g düzeyine düşer (109). Doğumdan sonraki günlerde meme bezindeki kolostrum oranı ve IgG1 konsantrasyonu hızlı bir azalış gösterip hormonal değişimler ile ilişkilendirilmektedir (109).

2.3.1.4. Yeni Doğanlarda Kolostrumun Önemi ve Pasif Transfer

Koyunların da dâhil olduğu ruminantlarda, plasenta gebelik süresince bağışıklık maddelerin maternal kan dolaşımı yoluyla yavruya geçişine izin vermez ve kuzular agamaglobülinemik olarak doğarlar ancak kolostrum yoluyla kendi antikorlarını üretme yeteneği kazanıncaya kadar bağışıklık maddelerinin transfer edilmesi sonucu yavrular bağışıklık kazanırlar, bu sayede geçici pasif bağışıklık elde edilir ve hastalıklardan korunurlar (115-117). Doğum sonrası bağışıklığın başlamasında tek kaynak kolostrumdur. Neonatal hayatta bağışıklık sistemi için gerekli olan Ig'ler, lökositler, sitokinler, büyüme faktörler ve çeşitli besin maddelerinin temini için kolostrum önemlidir (103, 104). Yenidoğanların hayatta kalabilmeleri kolostrumla aldıkları antikorların kandaki düzeyleri ile doğru orantılı olduğu belirtilmektedir (99). Doğumdan sonraki 24 saat içinde yenidoğan bağırsağının kolostrumu absorbe etme kapasitesinin azalması ve kolostrumun IgG düzeyi hızlı bir şekilde düşüş göstermesi nedeniyle kolostrum mümkün olduğunca erken içirilmelidir (118).

Kuzu-oğlakların doğum sonrası dönemde çevresel patojenlere karşı korunmak için yeterli pasif bağışık olması gerekir (119). Kuzu-oğlakların yeterli pasif bağışıklığa sahip olması için ilk saat içinde 50 mL/kg, 18–24 saatte toplam 180-290 mL/kg kolostrum tüketimi gerekir (120, 121). Pasif transfer yetersizliği yenidoğanları hastalığa predispoze eden bir durumdur (103). Kan IgG düzeyi doğum sonrası 24-36 saatlerde <800 mg/dL olan kuzularda pasif transfer yetmezliği olduğu düşünülmektedir (122). Yenidoğanlarda canlılık ile pasif bağışıklık düzeyi arasında pozitif bir ilişki vardır (123). Pasif transfer yetmezliği olan kuzu-oğlaklarda yenidoğan ölüm oranının yüksek olduğu belirtilmiştir (103, 124). Aktif bağışıklık sistemleri şekilleninceye kadar kolostrumdaki antikorlar yenidoğanları korur. Yenidoğanların doğal bağışıklığı doğumdan 2-3 hafta sonra gelişir ve kolostrumla alınan pasif bağışıklık arasında bir boşluk oluşur. Bu boşluk enfeksiyonlara karşı yüksek riskli bir zaman dilimine tekabül etmektedir. Dolayısıyla yenidoğanların enfeksiyonlara karşı en iyi şekilde korunmasını sağlamak için pasif bağışıklıktan aktif bağışıklığa geçiş döneminde oluşan boşluğun mümkün olduğunca azaltılması gerekmektedir. Bu dönemde yapılan hatalar yenidoğan ölümlerinin oranını artırmaktadır. Yapılan araştırmalarda neonatal ölümlerin yaklaşık %30'unun ilk 3 haftalık yaşta pasif transfer eksikliğinden kaynaklandığı bildirilmiştir (104). İvesi ırkı koyunlarda doğumdan 12 saat sonra alınan kolostrum örneğinin IgG miktarı 6.09 g/dL olarak belirlenmiştir (125). Karagül koyunlarında yapılan çalışmada

immunoglobulin düzeyi 30.89±0.87 g/L olarak tespit edilmiştir (126). Koyunlarda 481 süt örneği üzerinde inceleme yapılmış ve IgG düzeyi 0.271 ± 0.253 mg/mL olarak ölçülmüştür (127). Tabatabaei ve ark. (128), Lori bakhtyari koyunlarında IgG miktarını 48.82 mg/mL, Shaul koyunlarında ise 62.86 mg/mL olarak belirtmişlerdir. Ayrıca kolostrum miktarı az olan koyunların kuzularında ölüm oranının fazla olduğunu tespit etmişlerdir. İmmunoglobulinlerin emiliminin; kolostrumun alınma zamanı/miktarı, kolostrumdaki Ig düzeyi, gebelik süresince beslenme ve bakım, stres maruziyeti gibi faktörlere göre değişmekte olduğu belirtilmiştir (129). Buzağı ölümlerinin %35,2'sinin doğumdan sonraki ilk 1 ay içerisinde gerçekleştiği bildirilmiş ve yeterli düzeyde kaliteli kolostrum alınmadığı sonucuna ölümlerin arttığı sonucuna varılmıştır (130).

2.3.1.5. Kolostrum Kalitesinin Değerlendirilmesi

Kolostrum içerik olarak normal sütten farklıdır ve meme bezindeki sentezi doğum sonrası 24-36 saat sonra sona ermektedir (131). Kolostrumun kıvam, koku ve renk gibi parametrelere göre kalite değerlendirilmesi yapılmaktadır (132). Kolostrum kalitesinin değerlendirilmesinde içerdiği bakteri yoğunluğu önemlidir (95). Yapılan çalışmalarda kolostrumun kalitesini belirleyen temel etmenlerin başta Ig ve vitaminler (antioksidanlar) ayrıca büyüme faktörü, sitokin ve lökosit düzeyleri (makrofaj, nötrofil, T ve B lenfosit) olduğu belirtilmiştir (98). Yenidoğanlarda pasif transfer yetmezliği ile kolostrum IgG konsantrasyonu arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Kolostrum kalitesinin belirlenmesinde içerdiği IgG düzeyi ön plana çıkmaktadır (133). Uluslararası standartlara göre kaliteli bir kolostrumun en az 50 g/L düzeyinde IgG içermesi gerekmektedir (134). Kolostrum kalitesinin belirlenmesinde yaygın olarak içerdiği IgG düzeyi ticari kitlerle tespit edilmektedir (98).

Sunulan yüksek lisans tez çalışmasında İvesi ırkı koyunlarda gebeliğin 4. ayında deri altı implant olarak melatonin uygulamasının oksidatif stres belirteçleri (kan serumu TAS ve TOS düzeyleri) ve kolostrum kalitesi (kolostrum IgG düzeyleri) düzeylerine etkisinin doğan kuzuların cinsiyetleri göz önüne alınarak araştırılması ve elde edilecekverilerin veteriner üreme pratiğindekullanılabilirliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Harran Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun (HÜ-HADYEK) 01/02/2021 tarih ve 2021/04 sayılı iznine dayanarak gerçekleştirilmiştir.

3.1. Hayvan Materyali

Çalışma, Türkiye'nin güneydoğusunda, 517 m yükseklikte, 37°07'18.1" N enlem ve 38°49'13.0" E boylamında yer alan Şanlıurfa ili Eyyübiye ilçesi Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Uygulama Çiftliğinde Ağustos-Şubat aylarında gerçekleştirildi (Şekil 3.1). Hayvan materyalini; en az bir kez doğum yapmış, 2-4 yaşlı, genital sisteminde herhangi bir sorun belirlenmemiş vücut kondüsyon skoru 2-3 (1=Aşırı zayıf, 5=Obez) arasında değişen 60 baş İvesi ırkı koyun oluşturdu. Çalışma süresince koyunlar merada otlatıldı. Senkronizasyon, kan ve kolostrum alımında kapalı ahır sisteminde tutuldu. Bu süreçte saman, kuru ot ve arpa ezmesi ile beslendi. Çalışma boyunca taze su ad libitum olarak verildi.



Şekil 3.1. Çalışmanın yapıldığı uygulama çiftliği.

3.2. Östrus Senkronizasyonu ve Östrüs Takibi

Gebelik dönemlerinde bir örnekliğin sağlanması ve kuzu doğumlarını belirli süreler içerisinde toplulaştırmak için aşım sezonunda progesteron esaslı östrüs senkronizasyonu uygulandı (Şekil 3.2). Progesteron içeren vaginal süngerler (Medroksiprogesteron asetat, Esponjavet®, Hipra Hayvan Sağlığı, Türkiye) 12 gün süreyle vaginada kalacak şekilde vaginaya yerleştirildi. Uygulamanın 11. gününde 2 ml PGF2a (Dinoprost tromethamine, Dinolytic®, Zoetis, Türkiye) kas içi uygulandı. Uygulamanın 12. gününde vaginal süngerler çıkarıp 500 IU PMSG (PMSG, Oviser®, Hipra Hayvan Sağlığı, Türkiye) kas içi enjeksiyonu yapıldı (Şekil 3.3). PMSG enjeksiyonunu takiben 3 gün boyunca, 8 saat arayla 30 dakika süreyle arama koç ile östrüs takibi yapılıp östrüs gösteren koyunlara fertilitesi bilinen koçlarla elde aşım yaptırıldı.



Şekil 3.2. Progesteron esaslı östrüs senkronizasyonu amacıyla sünger uygulanması



Şekil 3.3. Senkronizasyon amacıyla kullanılan medikal ajanlar

3.3. Ultrasonografi

Koyunların gebelik muayeneleri aşım sonrası 35-45. günde ve melatonin uygulamasının yapıldığı 4. ayda taşınabilir real time B-mod özellikli ultrasona bağlanmış (Hasvet 838 ultrason cihazı, Antalya, Türkiye) 5 MHz frekansta lineer prob ile hem transrektal hem de transabdominal yolla yapıldı (Şekil 3.4). Görüntüler alınırken ultrason ayarları (derinlik, gain, fokus, parlaklık) tüm çalışma boyunca bir örnek tutuldu. Tüm ultrasonografik incelemeler aynı kişi tarafından oluşturuldu.



Şekil 3.4. Ultrasonografi ile koyunların gebelik muayenelerinin yapılması

3.4. Melatonin İmplantının Uygulanması

Ultrasonografik olarak 4.ayda yapılan muayenelerde gebelik belirlenen koyunlar; kontrol (grup I=30) ve melatonin (grup II=30) grubu olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Melatonin grubuna kulak arkası deri altı implant (melatonin, Regulin®, CEVA, Türkiye) (Şekil 3.5) uygulaması yapılırken, kontrol grubuna deri altı 1 ml serum fizyolojik yapıldı.



Şekil 3.5. Kulak arkası deri altı melatonin implantının uygulanması

3.5. Kolostrum Örneklerinin Alınması

Kolostrum örnekleri doğumdan sonraki ilk 1 saat içerisinde kuzular emzirilmeden önce asepsi antisepsi kurallarına uyularak meme başı kanalları boşaltıldıktan sonra tek meme lobundan toplamda 15 mL olacak şekilde santrifüj tüplerine (15mL, İsolab®, Almanya) alındı. Alınan örnekler buz aküleri ile laboratuvara getirildi. Laboratuvara getirilen kolostrum örnekleri 3000 devirde 10 dakika süre ile santrifüj edildi. Elde edilen kolostrum serumları 2 ml'lik mikro santrifüj tüplerine aktarıldı ve analizler yapılana kadar -80°C derin dondurucuda saklandı.

3.6. Kan Örneklerinin Alınması

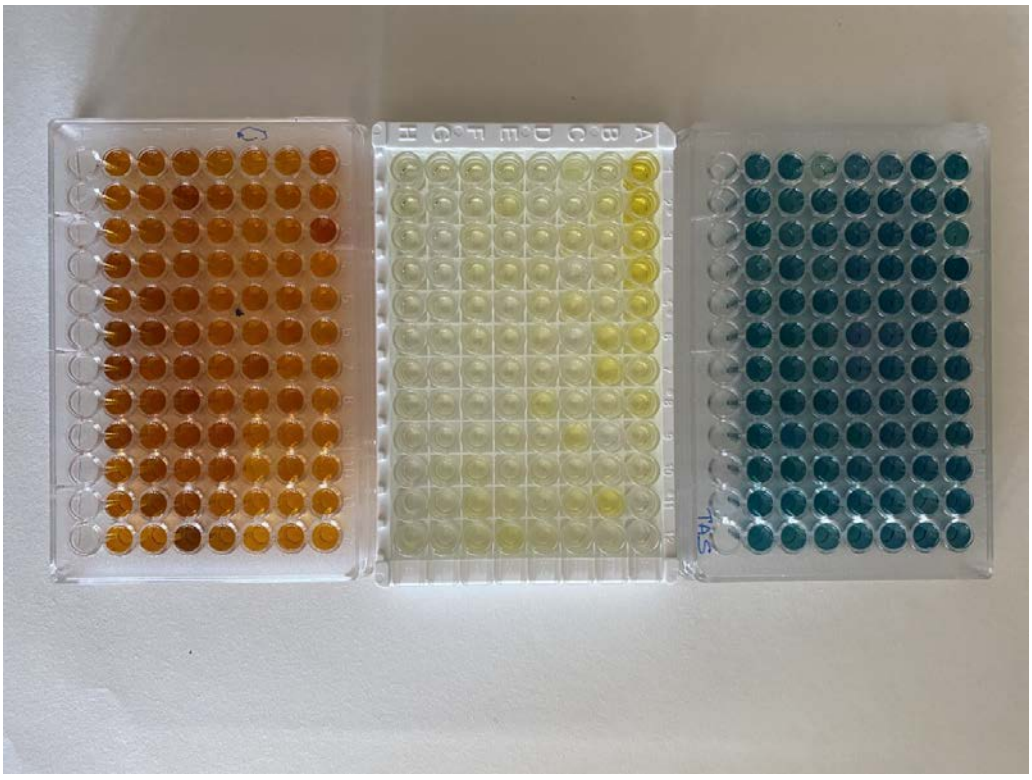
Çalışma grubundaki koyunlardan ve doğan kuzulardan oksidatif stres tayininin (TOS ve TAS) belirlenmesi için doğumu izleyen 1 saat içinde (kuzular kolostrum içmeden) asepsi ve antisepsi kuralları uyularak V. jugularis'ten 5 ml koagülasyon aktivatörü içeren tüplere kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri soğuk zincir koşullarında laboratuvara ulaştırılarak 3000 devirde 10 dakika süre ile santrifüj edildi.

Elde edilen serum örnekleri 2 ml'lik mikro santrifüj tüplerine aktarılarak analizler yapılana kadar -80°C derin dondurucuda saklandı. Doğan kuzuların tümü tartıldı ve cinsiyetleri kaydedildi. Kuzuların tartımında yavru sayısı (tekiz, ikiz) dikkate alınıp kendi aralarında değerlendirme yapıldı.

3.7. Biyokimyasal Analizler

Çalışma gruplarındaki koyun ve kuzuların serum TAS düzeyleri, ticari kit (Total Antioxidant Status, NN21117A, Rel Assay Diagnostics®, Mega Tıp, Gaziantep, Türkiye) kullanılarak 660 nm'de; serum TOS seviyeleri, ticari kit (Total Oxidant Status, NN211290, Rel Assay Diagnostics®, Mega Tıp, Gaziantep, Türkiye) kullanılarak 530 nm'de spektrofotometrik olarak (Molecular Device SpectraMax M5 Plate Reader, Pleasanton, California, United States) belirlendi. TOS seviyesinin TAS seviyesine oranı ise oksidatif stres indeksi (OSI) olarak tanımlandı.

Kolostrum serumlarının IgG düzeyleri ticari kit (Sheep Immunoglobulin G, IgG, Cat.No.E0019Sh, BT LAB®, Zhejiang, China) kullanılarak ELİZA yöntemiyle (Molecular Device SpectraMax M5 Plate Reader, Pleasanton, California, United States) değerlendirildi (Şekil 3.6).



Şekil 3.6. Elisa ölçüm yönteminde mikrotitre plaklarda renk değişimi.

3.8. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiki analizi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS for Windows; version 26.0) paket programı ile gerçekleştirildi. Annelerin melatonin ile muamelesinde bakılan parametreler düzeyinin belirlenmesinde grup (kontrol ve melatonin), yavru sayısı ve yavru cinsiyetinin sabitlendiği 2×2×2 faktöriyel bir tasarım kullanıldı. Gruplar arası farklılık değişimleri General Linear Model (GLM) prosedüründe syntax menüsüne ilave kodlama yapılarak gerçekleştirildi. Tablo, grafik ve sonuçlar kısmındaki veriler ortalama±standart hata (SEM) şeklinde ifade edildi. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Gebelik ve Doğum Sonrası Yavru Sayıları

Gebelikler süresince koyunların genel durumu etkileyen herhangi bir olumsuz durumla karşılaşılmadı. Gebe koyunların doğumuna birkaç gün kala ruminasyonun durduğu ve sürüden ayrı kaldıkları gözlendi. Bu koyunlar ayrı bölmelere (2x2 m) alınıp doğumları takip edildi. Doğumlar gebeliğin 150±2 günlerinde, tekiz (151.10±0.11) veya ikiz (150.82±0.16) olmak üzere müdahalesiz şekilde gerçekleşti ve postpartum dönemde herhangi bir sorunla karşılaşılmadı. Doğumlar sonucu kontrol grubunda 20 tekiz ve 10 ikiz doğumdan 18 erkek ve 22 dişi yavru; melatonin grubunda ise 18 tekiz ve 12 ikiz doğumdan 18 erkek ve 24 dişi yavru meydana geldi.

4.2. Kolostrum İmmunoglobulin G Düzeyleri

Gebeliğin 4. ayında melatonin uygulaması ile kolostrum IgG düzeyinin artırması amaçlanan çalışmada, doğumdan hemen sonra alınan kolostrum örneklerinin ölçümünde IgG düzeyleri kontrol grubunda ortalama 43.92±0.55 mg/mL, melatonin grubunda ise 60.34±0.51 mg/mL olarak belirlendi. Kolostrum IgG düzeyi kontrol grubuna göre melatonin grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0.001$) (Tablo 4.1). Doğan kuzu cinsiyetlerine göre ortalama kolostrum IgG düzeyi doğumda dişi yavru olmayan grupta 57.96±0.60 mg/mL, doğumda dişi yavru olan grupta ise 46.30±0.45 mg/mL olarak ölçüldü. Kolostrum IgG düzeyi doğumda dişi yavru olan gruba göre doğumda dişi yavru olmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0.001$) (Tablo 4.2). Tekiz ve ikiz doğuma göre ortalama kolostrum IgG düzeyi tekiz doğum yapan koyunlarda 45.22±0.43 mg/mL, ikiz doğum yapan koyunlarda ise 59.04±0.61 mg/mL olarak belirlendi. Kolostrum IgG düzeyi tekiz doğum yapan koyunlara göre ikiz doğum yapan koyunlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0.001$) (Tablo 4.3). Kontrol grubunda tekiz doğum yapan koyunlarda doğumda dişi yavru olmayanlarda kolostrum IgG düzeyi 43.60±0.89 mg/mL, doğumda dişi yavru olanlarda kolostrum IgG düzeyi 24.39±0.80 mg/mL olarak belirlendi. Kolostrum IgG düzeyi kontrol grubunda tekiz doğum yapan koyunlarda doğumda dişi yavru olmayanlarda olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0.001$). Melatonin grubunda tekiz doğum yapan koyunlarda doğumda dişi yavru olmayanlarda kolostrum IgG düzeyi 69.77±0.94 mg/mL, doğumda

dişi yavru olanlarda kolostrum IgG düzeyi 43.12±0.84 mg/mL olarak belirlendi. Kolostrum IgG düzeyi melatonin grubunda tekiz doğum yapan koyunlarda doğumda dişi yavru olmayanlarda olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0.001$). Kontrol ve melatonin grubunda ikiz doğum yapan koyunlarda doğumda dişi yavrunun olup olmamasına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık kaydedilmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.4) (Şekil 4.1) (Şekil 4.2).

Tablo 4.1. Gruplar Arası Ortalama Kolostrum Igg Düzeyi

Grup	Mean	SEM	F	P
Kontrol	43.92[a]	0.55	471.938	**<0.001**
Melatonin	60.34[b]	0.51		

[a,b]: Aynı sütundaki farklı harfler istatistiksel olarak farklılığı ifade etmektedir.

Tablo 4.2. Doğan Kuzu Cinsiyetlerine Göre Ortalama Kolostrum Igg Düzeyi

Cinsiyet	Mean	SEM	F	P
Doğumda dişi yavru yok	57.96[a]	0.60	238.016	**<0.001**
Doğumda dişi yavru var	46.30[b]	0.45		

[a,b]: Aynı sütundaki farklı harfler istatistiksel olarak farklılığı ifade etmektedir.

Tablo 4.3. Tekiz Ve İkiz Doğuma Göre Ortalama Kolostrum Igg Düzeyi

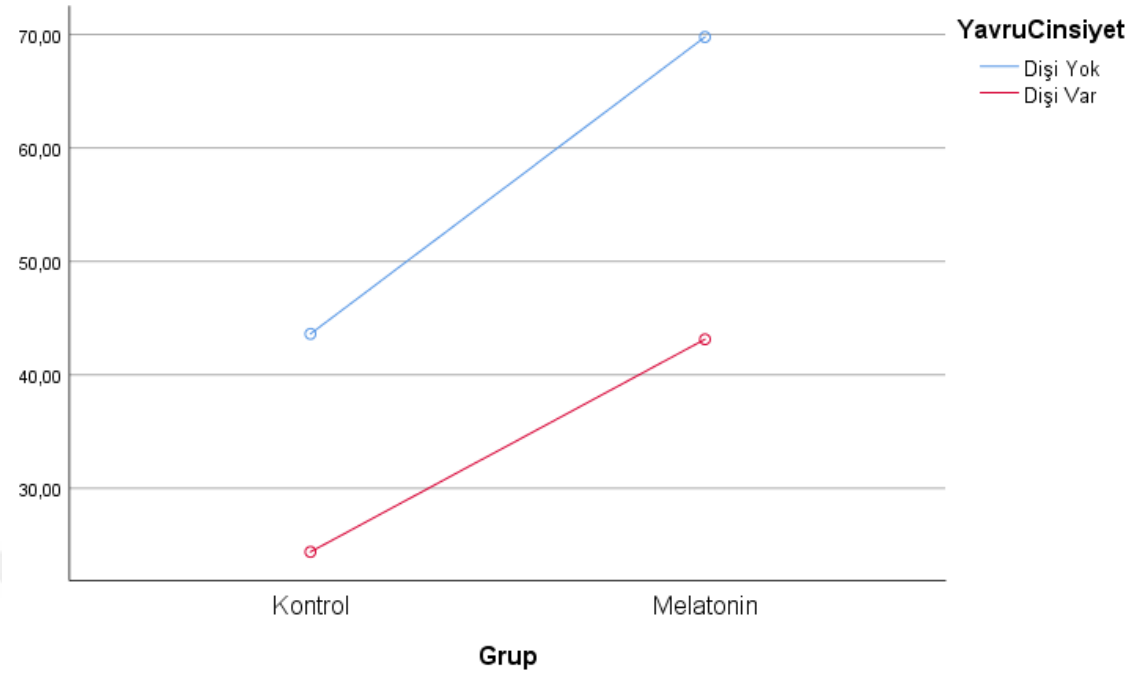
Yavru sayısı	Mean	SEM	F	P
Tekiz doğum	45.22[a]	0.43	334.132	**<0.001**
İkiz doğum	59.04[b]	0.61		

[a,b]: Aynı sütundaki farklı harfler istatistiksel olarak farklılığı ifade etmektedir.

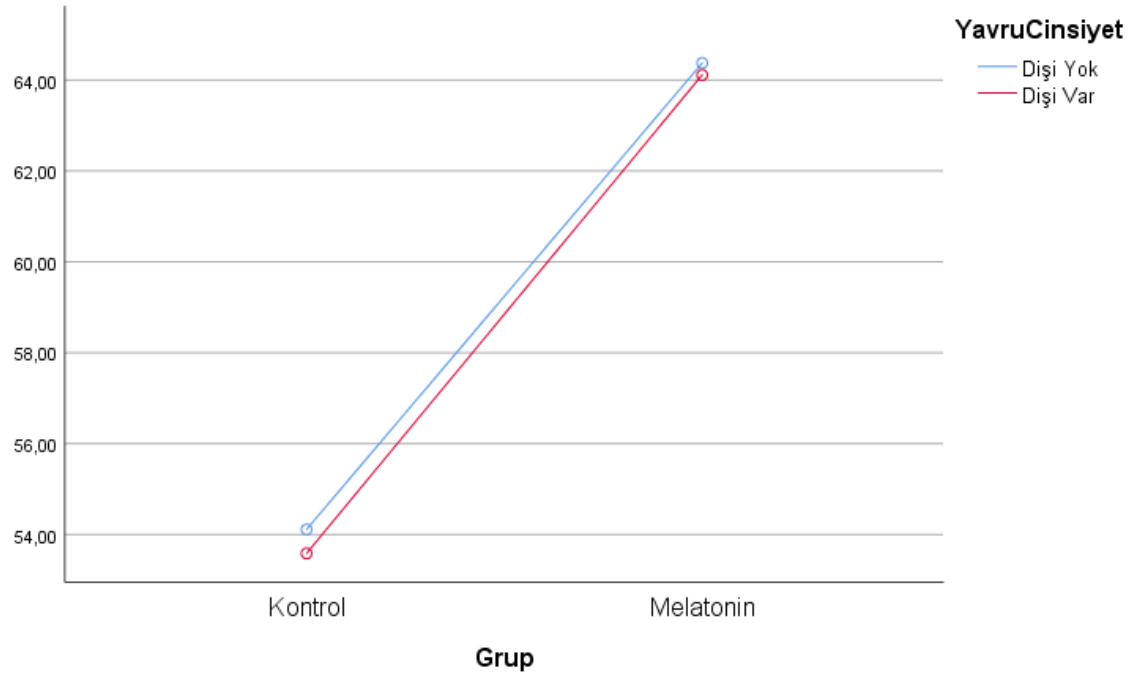
Tablo 4.4. Grup X Yavru Cinsiyeti X Tekiz Ve İkiz Doğum İnteraksiyonunda Kolostrum Igg Düzeyi

Kolostrum IgG	Tekiz doğum		İkiz doğum	
	Kontrol	Melatonin	Kontrol	Melatonin
Doğumda dişi yavru yok	43.60±0.89[a]	69.77±0.94[a]	54.11±1.54	64.37±1.33
Doğumda dişi yavru var	24.39±0,80[b]	43.12±0.84[b]	53.58±1.01	64.11±0.94
P	**<0.001**	**<0.001**	0.776	0.873

[a,b]: Aynı sütundaki farklı harfler istatistiksel olarak farklılığı ifade etmektedir.



Şekil 4.1. Grup X Yavru Cinsiyeti X Tekiz Doğum İnteraksiyonunda Ortalama Igg Değeri



Şekil 4.2. Grup X Yavru Cinsiyeti X İkiz Doğum İnteraksiyonunda Ortalama Igg Değeri

4.3. Oksidatif Stres Belirteçleri (Total Antioksidan ve Total Oksidan Seviyeleri)

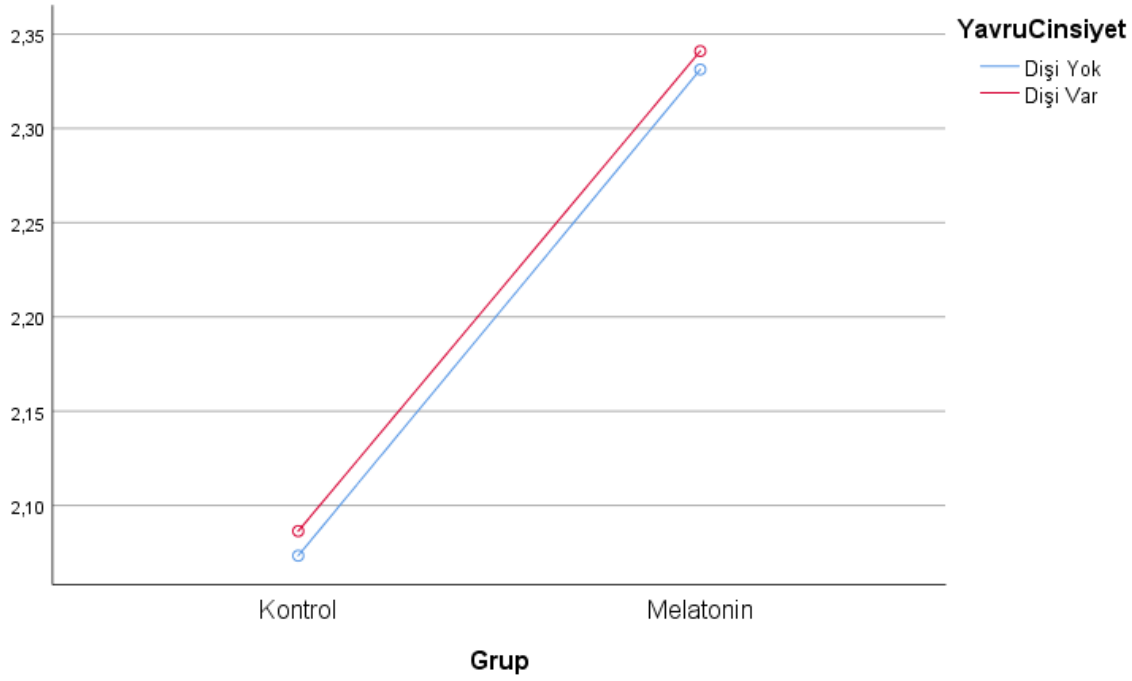
4.3.1. Koyunlarda Kan Serumu Total Antioksidan Seviyeleri

Gebeliğin 4. ayında melatonin uygulaması ile koyunların kan serumunda antioksidan seviyesinin artırılması amaçlanan çalışmada, doğumdan hemen sonra alınan kan örneklerinin ölçümünde ortalama TAS kontrol grubunda 2.08±0.01 mmol/L, melatonin grubunda 2.33±0.01 mmol/L olarak belirlendi. Kan serum TAS düzeyi kontrol grubuna göre melatonin grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0.001$) (Tablo 4.5). Ancak doğan kuzu cinsiyetlerine ile tekiz ve ikiz doğumlara göre anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0.05$). Ayrıca grup*kuzu cinsiyeti, grup*tekiz ve ikiz doğum ile grup*kuzu cinsiyeti*tekiz ve ikiz doğum interaksiyonlarında bir farklılık kaydedilmedi ($p>0.05$) (Şekil 4.3) (Şekil 4.4).

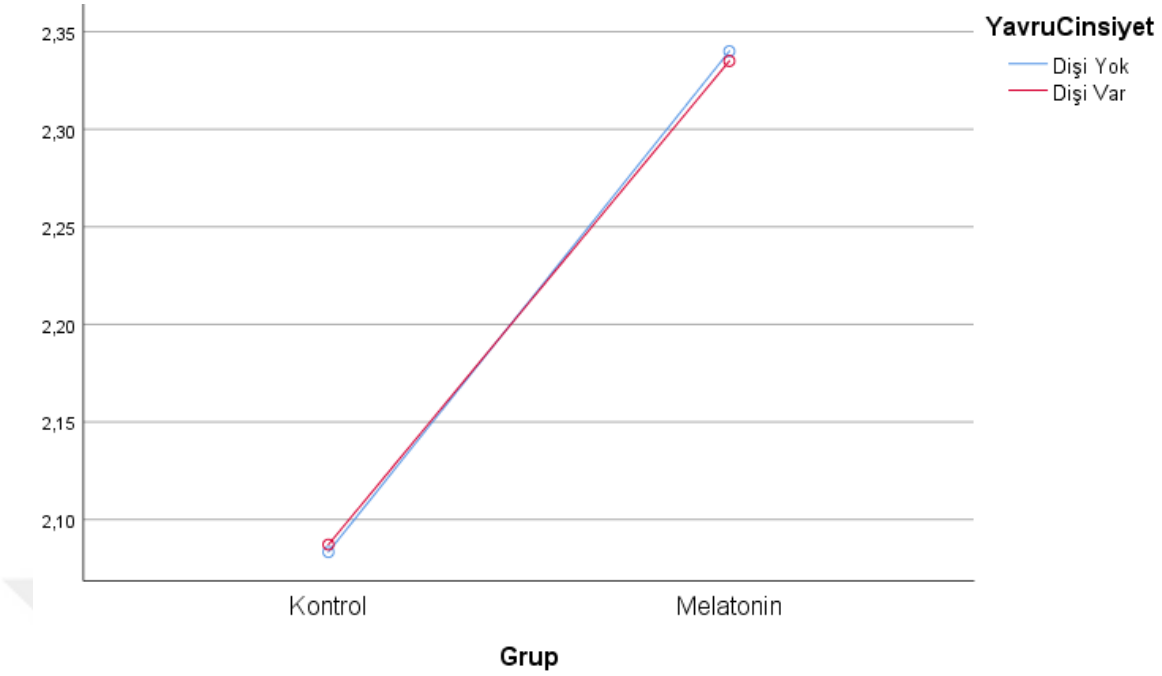
Tablo 4.5. Gruplar Arası Ortalama Serum TAS Düzeyi

Grup	Mean	SEM	F	P
Kontrol	2.08[a]	0.01	152.674	**<0.001**
Melatonin	2.33[b]	0.01		

[a,b]: Aynı sütundaki farklı harfler istatistiksel olarak farklılığı ifade etmektedir.



Şekil 4.3. Grup X Yavru Cinsiyeti X Tekiz Doğum İnteraksiyonunda Ortalama TAS Değeri



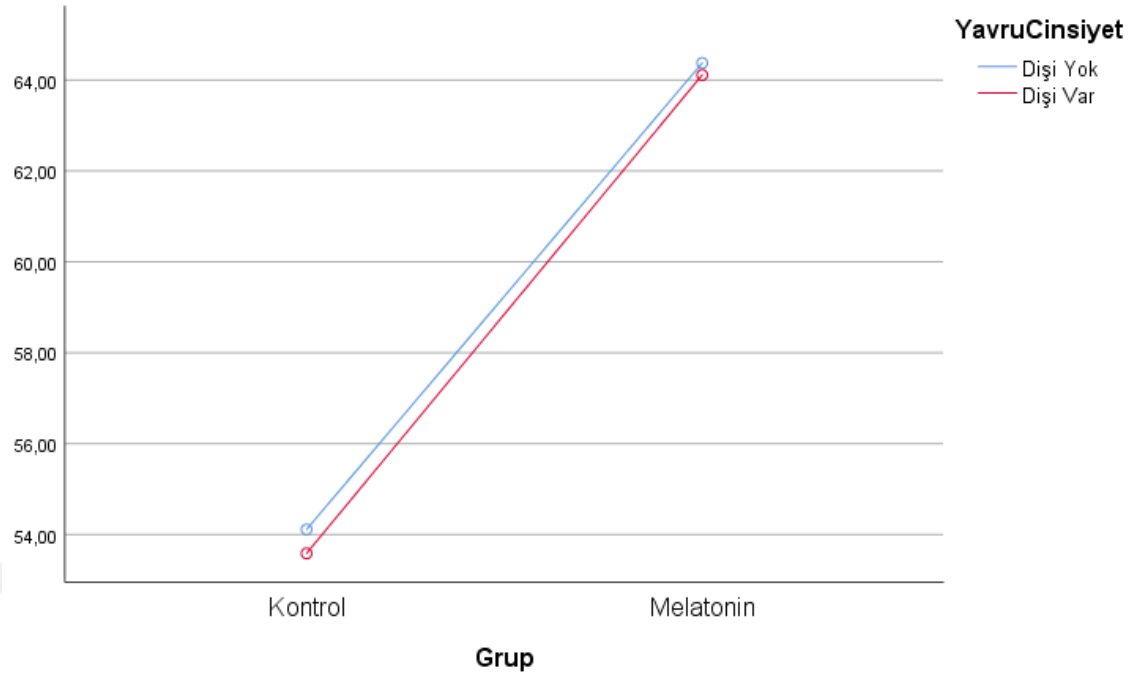
Şekil 4.4. Grup X Yavru Cinsiyeti X İkiz Doğum İnteraksiyonunda Ortalama TAS Değeri

4.3.2. Koyunlarda Kan Serumu Total Oksidan Seviyeleri

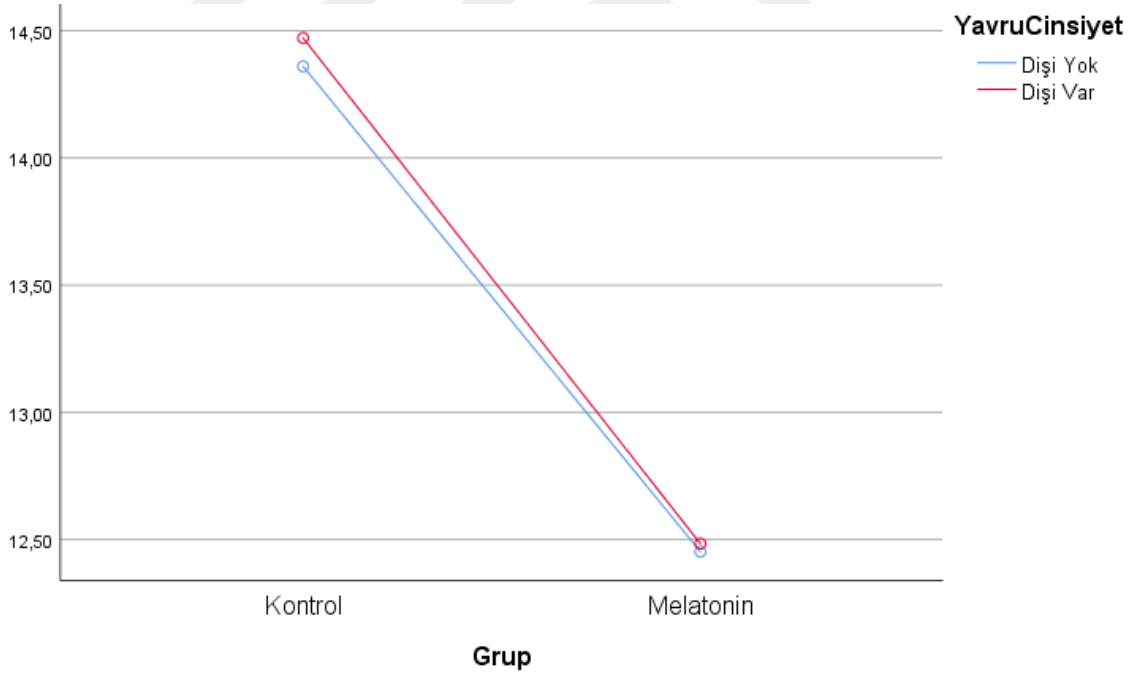
Gebeliğin 4. ayında melatonin uygulaması ile koyunların kan serumunda oksidan seviyesinin azaltılması amaçlanan çalışmada, doğumdan hemen sonra alınan kan örneklerinin ölçümünde ortalama TOS kontrol grubunda 14.44±0.02 µmol/L, melatonin grubunda 12.48±0.02 µmol/L olarak belirlendi. Kan serum TOS düzeyi melatonin grubuna göre kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0.001$) (Tablo 4.6). Ancak doğan kuzu cinsiyetlerine ile tekiz ve ikiz doğumlara göre anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0.05$). Ayrıca grup*kuzu cinsiyeti, grup*tekiz ve ikiz doğum ile grup*kuzu cinsiyeti*tekiz ve ikiz doğum interaksiyonlarında bir farklılık kaydedilmedi ($p>0.05$) (Şekil 4.5) (Şekil 4.6).

Tablo 4.6. Gruplar Arası Ortalama Serum TOS Düzeyi

Grup	Mean	SEM	F	P
Kontrol	14.44[a]	0.02	2513.936	**<0.001**
Melatonin	12.48[b]	0.02		



Şekil 4.5. Grup X Yavru Cinsiyeti X Tekiz Doğum İnteraksiyonunda Ortalama TOS Değeri



Şekil 4.6. Grup X Yavru Cinsiyeti X İkiz Doğum İnteraksiyonunda Ortalama TOS Değeri

4.3.3. Koyunlarda Kan Serumu Oksidatif Stres İndeksi Seviyeleri

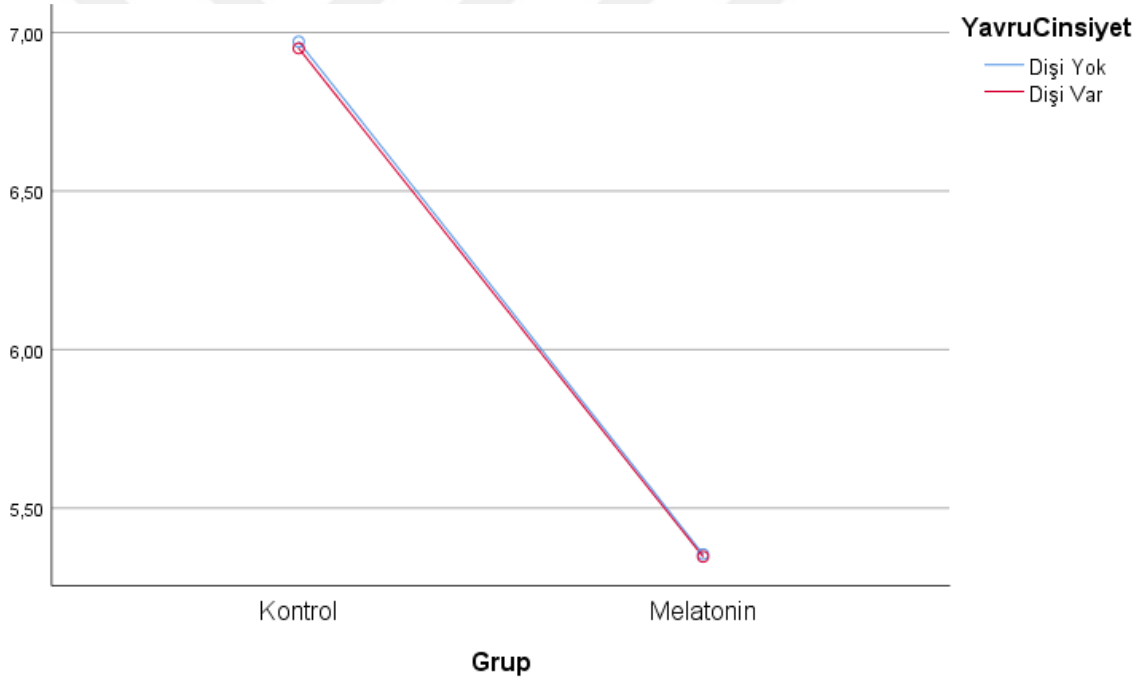
Gebeliğin 4. ayında melatonin uygulaması ile koyunların kan serumunda TOS/TAS oranını belirten oksidatif stres indeksi düzeyinin belirlenmesi amaçlanan çalışmada, doğumdan hemen sonra alınan kan örneklerinin ölçümünde ortalama OSI

düzeyleri kontrol grubunda 6.93±0.04, melatonin grubunda 5.34±0.03 olarak belirlendi. Kan serum OSI düzeyi melatonin grubuna göre kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0.001$). Ancak doğan kuzu cinsiyetleri ile tekiz ve ikiz doğumlara göre anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0.05$). Ayrıca grup*kuzu cinsiyeti, grup*tekiz ve ikiz doğum ile grup*kuzu cinsiyeti*tekiz ve ikiz doğum interaksiyonlarında bir farklılık kaydedilmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.7) (Şekil 4.6) (Şekil 4.7).

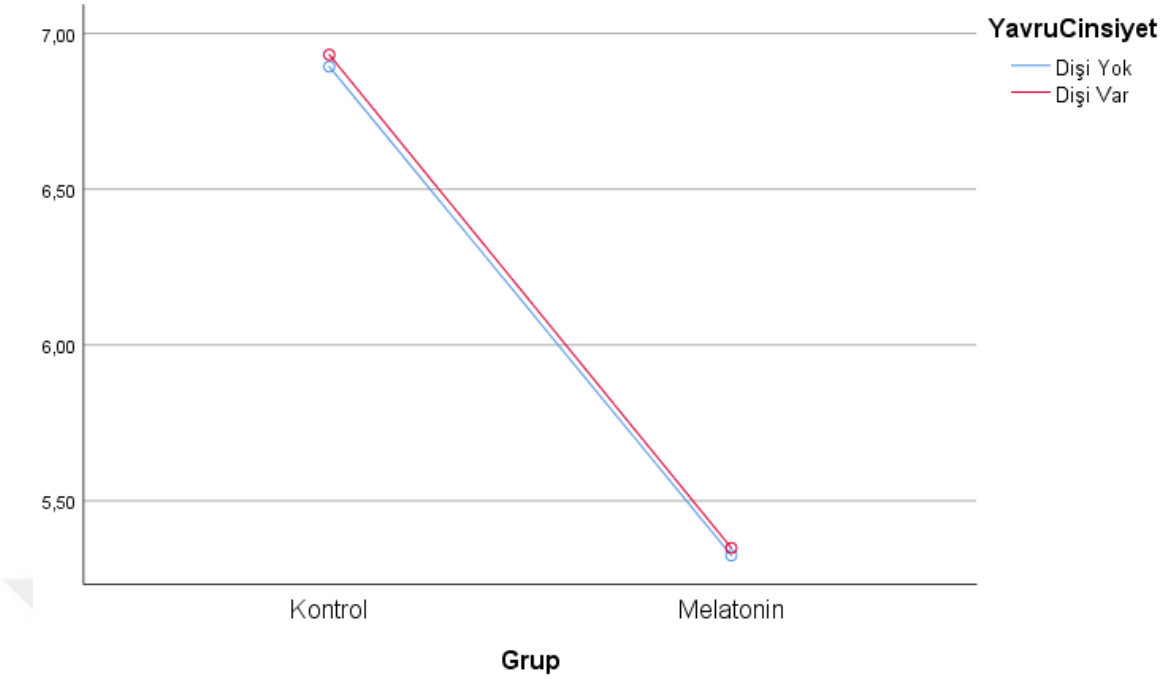
Tablo 4.7. Gruplar Arası Ortalama Serum OSI Düzeyi

Grup	Mean	SEM	F	P
Kontrol	6.93[a]	0.04	849.164	**<0.001**
Melatonin	5.34[b]	0.03		

[a,b]: Aynı sütundaki farklı harfler istatistiksel olarak farklılığı ifade etmektedir.



Şekil 4.7. Grup X Yavru Cinsiyeti X Tekiz Doğum İnteraksiyonunda Ortalama OSI Değeri



Şekil 4.8. Grup X Yavru Cinsiyeti X İkiz Doğum İnteraksiyonunda Ortalama OSI Değeri

4.3.4. Kuzularda Kan Serumu Total Antioksidan Seviyeleri

Gebeliğin 4. ayında melatonin uygulaması ile doğan kuzuların kan serumunda antioksidan seviyesinin artırması amaçlanan çalışmada, doğumdan hemen sonra alınan kan örneklerinin ölçümünde ortalama TAS düzeyleri kontrol grubunda 1.36±0.00 mmol/L, melatonin grubunda 1.54±0.00 mmol/L olarak belirlendi. Kan serum TAS düzeyi kontrol grubuna göre melatonin grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0.001$) (Tablo 4.8). Tekiz ve ikiz doğuma göre ortalama serum TAS düzeyi tekiz doğan kuzularda 1.89±0.00 mmol/L, ikiz doğan kuzularda ise 1.01±0.00 mmol/L olarak belirlendi. Serum TAS düzeyi ikiz doğan kuzulara göre tekiz doğan kuzularda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0.001$) (Tablo 4.9). Grup*tekiz ve ikiz doğum interaksiyonunda kontrol grubunda ortalama TAS düzeyleri tekiz doğan kuzularda 1.77±0,00 mmol/L, ikiz doğan kuzularda 0.94±0.00 mmol/L olarak belirlendi. Melatonin grubunda ortalama TAS düzeyleri tekiz doğan kuzularda 2.00±0,00 mmol/L, ikiz doğan kuzularda 1.08±0.00 mmol/L olarak belirlendi. Grup*tekiz ve ikiz doğum interaksiyonunda serum TAS düzeyi ikiz doğan kuzulara göre tekiz doğan kuzularda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0.001$) (Tablo 4.10). Ancak doğan kuzu cinsiyetlerine göre anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0.05$). Ayrıca grup*kuzu cinsiyeti ile grup*kuzu cinsiyeti*tekiz ve ikiz doğum interaksiyonlarında bir farklılık kaydedilmedi ($p>0.05$) (Şekil 4.8) (Şekil 4.9).

Tablo 4.8. Gruplar Arası Ortalama Serum TAS Düzeyi

Grup	Mean	SEM	F	P
Kontrol	1.36[a]	0.00	714.052	**<0.001**
Melatonin	1.54[b]	0.00		

[a,b]: Aynı sütundaki farklı harfler istatistiksel olarak farklılığı ifade etmektedir.

Tablo 4.9. Tekiz Ve İkiz Doğan Kuzuların Ortalama Serum TAS Düzeyi

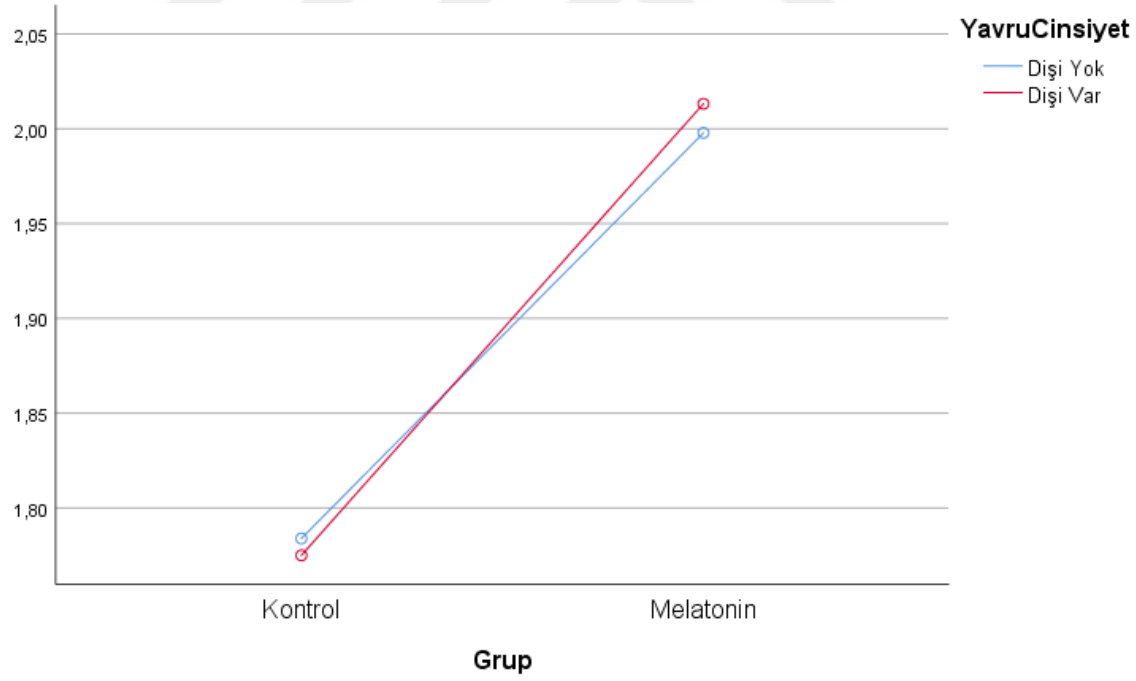
Yavru sayısı	Mean	SEM	F	*P
Tekiz doğum	1.89[a]	0.00	16610.335	**<0.001**
Ikiz doğum	1.01[b]	0.00		

[a,b]: Aynı sütundaki farklı harfler istatistiksel olarak farklılığı ifade etmektedir.

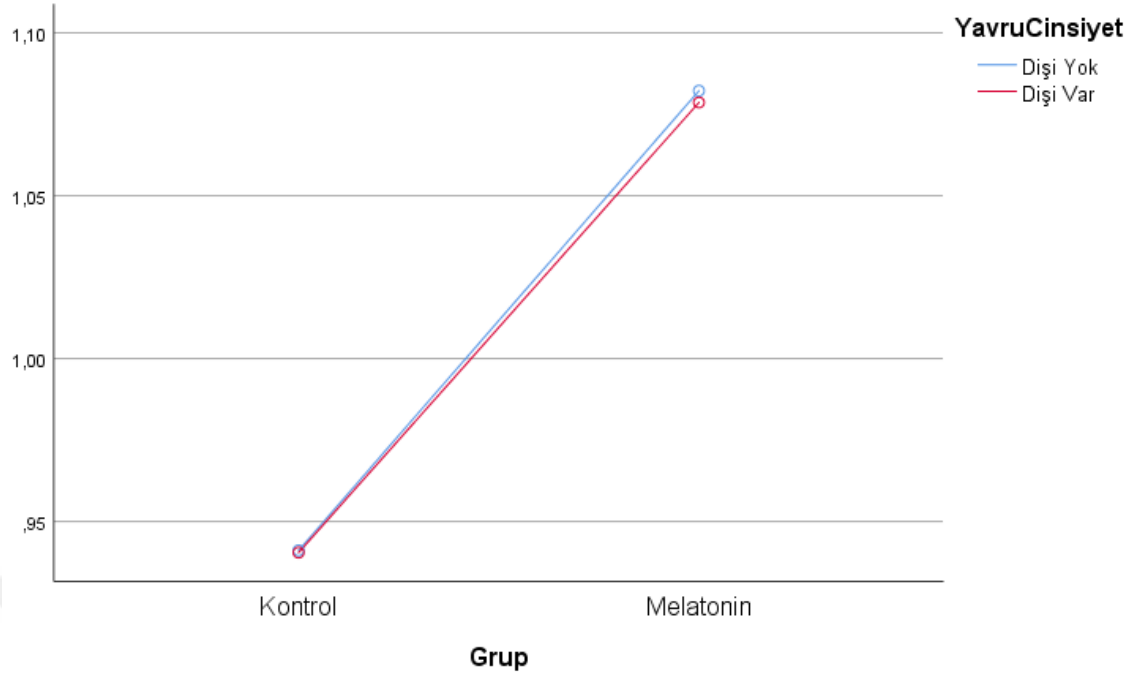
Tablo 4.10. Grup*Tekiz Ve İkiz Doğum İnteraksiyonunda Serum TAS Düzeyi

Serum TAS	Tekiz doğum	İkiz doğum
Kontrol	1.77±0.00[a]	0.94±0.00[a]
Melatonin	2.00±0.00[b]	1.08±0.00[b]
P	**<0.001**	**<0.001**

[a,b]: Aynı sütundaki farklı harfler istatistiksel olarak farklılığı ifade etmektedir.



Şekil 4.9. Grup X Yavru Cinsiyeti X Tekiz Doğum İnteraksiyonunda Ortalama TAS Değeri



Şekil 4.10. Grup X Yavru Cinsiyeti X İkiz Doğum İnteraksiyonunda Ortalama TAS Değeri

4.3.5. Kuzularda Kan Serumu Total Oksidan Seviyeleri

Gebeliğin 4. ayında melatonin uygulaması ile doğan kuzuların kan serumunda oksidan seviyesinin azaltılması amaçlanan çalışmada, doğumdan hemen sonra alınan kan örneklerinin ölçümünde TOS düzeyleri kontrol grubunda ortalama 11.46±0.01 µmol/L, melatonin grubunda 9.45±0.01 µmol/L olarak belirlendi. Kan serum TOS düzeyi melatonin grubuna göre kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0.001$) (Tablo 4.11). Tekiz ve ikiz doğuma göre ortalama serum TOS düzeyi tekiz doğan kuzularda 14.14±0.01 µmol/L, ikiz doğan kuzularda ise 6.77±0.01 µmol/L olarak belirlendi. Serum TOS düzeyi ikiz doğan kuzulara göre tekiz doğan kuzularda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0.001$) (Tablo 4.12). Grup*tekiz ve ikiz doğum interaksiyonunda kontrol grubunda ortalama TOS düzeyleri tekiz doğan kuzularda 15.54±0,02 µmol/L, ikiz doğan kuzularda 7.38±0.02 µmol/L olarak belirlendi. Melatonin grubunda ortalama TOS düzeyleri tekiz doğan kuzularda 12.73±0,02 µmol/L, ikiz doğan kuzularda 6.16±0.02 µmol/L olarak belirlendi. Grup*tekiz ve ikiz doğum interaksiyonunda serum TOS düzeyi ikiz doğan kuzulara göre tekiz doğan kuzularda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0.001$) (Tablo 4.13). Ancak doğan kuzu cinsiyetlerine göre anlamlı farklılık

gözlenmedi (p>0.05). Ayrıca grup*kuzu cinsiyeti ile grup*kuzu cinsiyeti*tekiz ve ikiz doğum interaksiyonlarında bir farklılık kaydedilmedi (p>0.05) (Şekil 4.10) (Şekil 4.11).

Tablo 4.11. Gruplar Arası Ortalama Serum TOS Düzeyi

Grup	Mean	SEM	F	P
Kontrol	11.46[a]	0.01	6025.912	**<0.001**
Melatonin	9.45[b]	0.01		

[a,b]: Aynı sütundaki farklı harfler istatistiksel olarak farklılığı ifade etmektedir.

Tablo 4.12. Tekiz Ve İkiz Doğuma Göre Ortalama Serum TOS Düzeyi

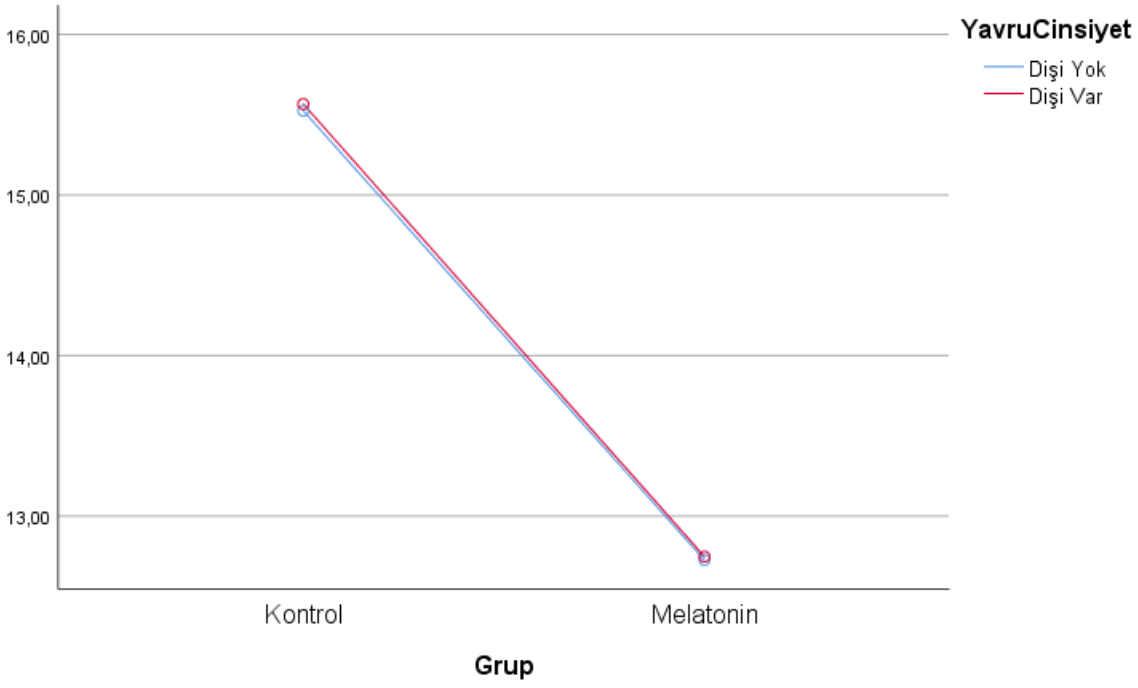
Yavru sayısı	Mean	SEM	F	*P
Tekiz doğum	14.14[a]	0.01	80543.425	**<0.001**
İkiz doğum	6.77[b]	0.01		

[a,b]: Aynı sütundaki farklı harfler istatistiksel olarak farklılığı ifade etmektedir.

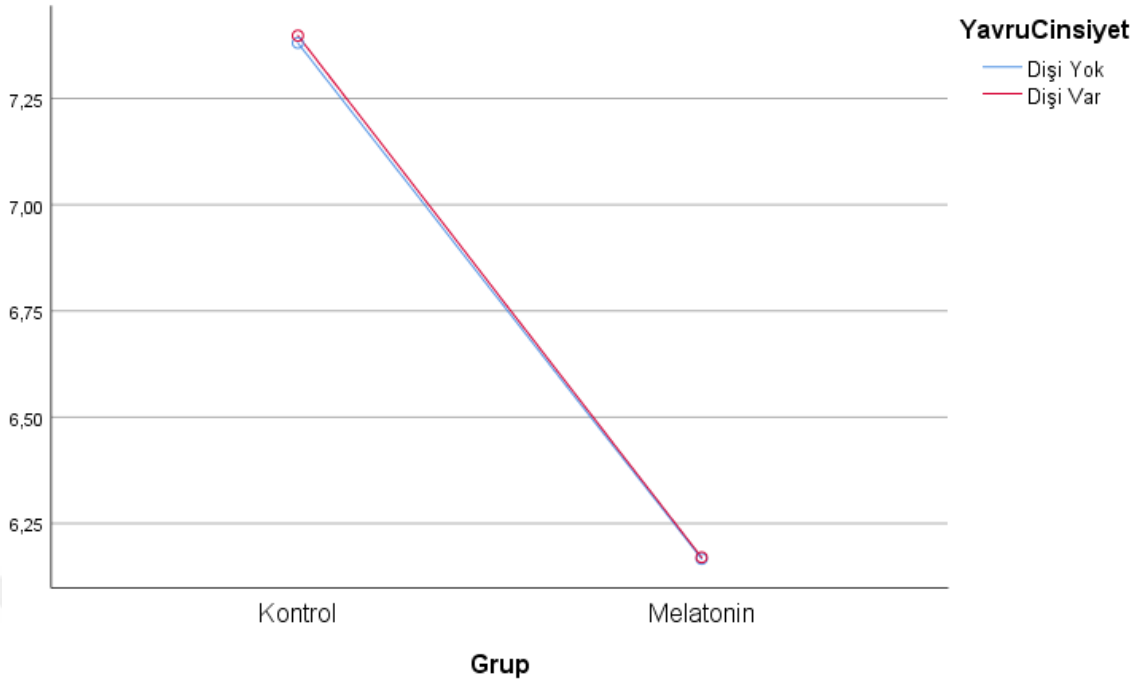
Tablo 4.13. Grup*Tekiz Ve İkiz Doğum İnteraksiyonunda Serum TOS Düzeyi

Serum TOS	Tekiz doğum	İkiz doğum
Kontrol	15.54±0.02[a]	7.38±0.02[a]
Melatonin	12.73±0.02[b]	6.16±0.02[b]
P	**<0.001**	**<0.001**

[a,b]: Aynı sütundaki farklı harfler istatistiksel olarak farklılığı ifade etmektedir.



Şekil 4.11. Grup X Yavru Cinsiyeti X Tekiz Doğum İnteraksiyonunda Ortalama TAS Değeri



Şekil 4.12. Grup X Yavru Cinsiyeti X İkiz Doğum İnteraksiyonunda Ortalama TOS Değeri

4.3.6. Kuzularda Kan Serumu Oksidatif Stres İndeksi Seviyeleri

Gebeliğin 4. ayında melatonin uygulaması ile koyunlardan doğan kuzuların kan serumunda TOS/TAS oranını belirten oksidatif stres indeksi düzeyinin belirlenmesi amaçlanan çalışmada, doğumdan hemen sonra alınan kan örneklerinin ölçümünde ortalama OSI düzeyleri kontrol grubunda 8.29±0.02, melatonin grubunda 6.02±0.02 olarak belirlendi. Kan serum OSI düzeyi melatonin grubunda doğanlara göre kontrol grubunda doğanlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0.001$) (Tablo 4.14). Tekiz ve ikiz doğuma göre ortalama OSI düzeyi tekiz doğan kuzularda 7.54±0.02, ikiz doğan kuzularda ise 6.78±0.02 olarak belirlendi. Oksidatif stres indeks düzeyi ikiz doğan kuzulara göre tekiz doğan kuzularda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0.001$) (Tablo 4.15). Grup*tekiz ve ikiz doğum interaksiyonunda kontrol grubunda ortalama OSI düzeyleri tekiz doğan kuzularda 8.74±0,03, ikiz doğan kuzularda 7.85±0.03 olarak belirlendi. Melatonin grubunda ortalama OSI düzeyleri tekiz doğan kuzularda 6.35±0,03, ikiz doğan kuzularda 5.70±0.03 olarak belirlendi. Grup*tekiz ve ikiz doğum interaksiyonunda OSI düzeyi ikiz doğan kuzulara göre tekiz doğan kuzularda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0.001$) (Tablo 4.16). Ancak doğan kuzu cinsiyetleri ile tekiz ve ikiz doğumlara göre anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0.05$). Ayrıca

grup*kuzu cinsiyeti, grup*tekiz ve ikiz doğum ile grup*kuzu cinsiyeti*tekiz ve ikiz doğum interaksiyonlarında bir farklılık kaydedilmedi (p>0.05) (Şekil 4.12) (Şekil 4.13).

Tablo 4.14. Gruplar Arası Ortalama OSI Düzeyi

Grup	Mean	SEM	F	P
Kontrol	8.29[a]	0.02	3787.873	**<0.001**
Melatonin	6.02[b]	0.02		

[a,b]: Aynı sütundaki farklı harfler istatistiksel olarak farklılığı ifade etmektedir.

Tablo 4.15. Tekiz Ve İkiz Doğuma Göre Ortalama OSI Düzeyi

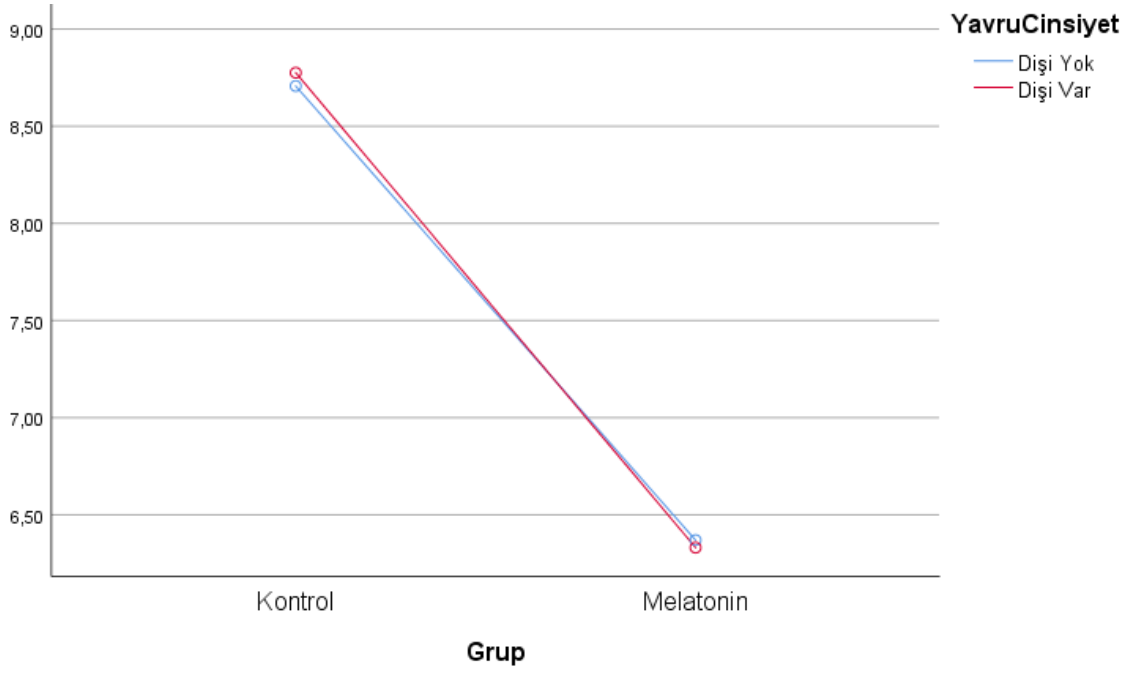
Yavru sayısı	Mean	SEM	F	*P
Tekiz doğum	7.54[a]	0.02	431.959	**<0.001**
İkiz doğum	6.78[b]	0.02		

[a,b]: Aynı sütundaki farklı harfler istatistiksel olarak farklılığı ifade etmektedir.

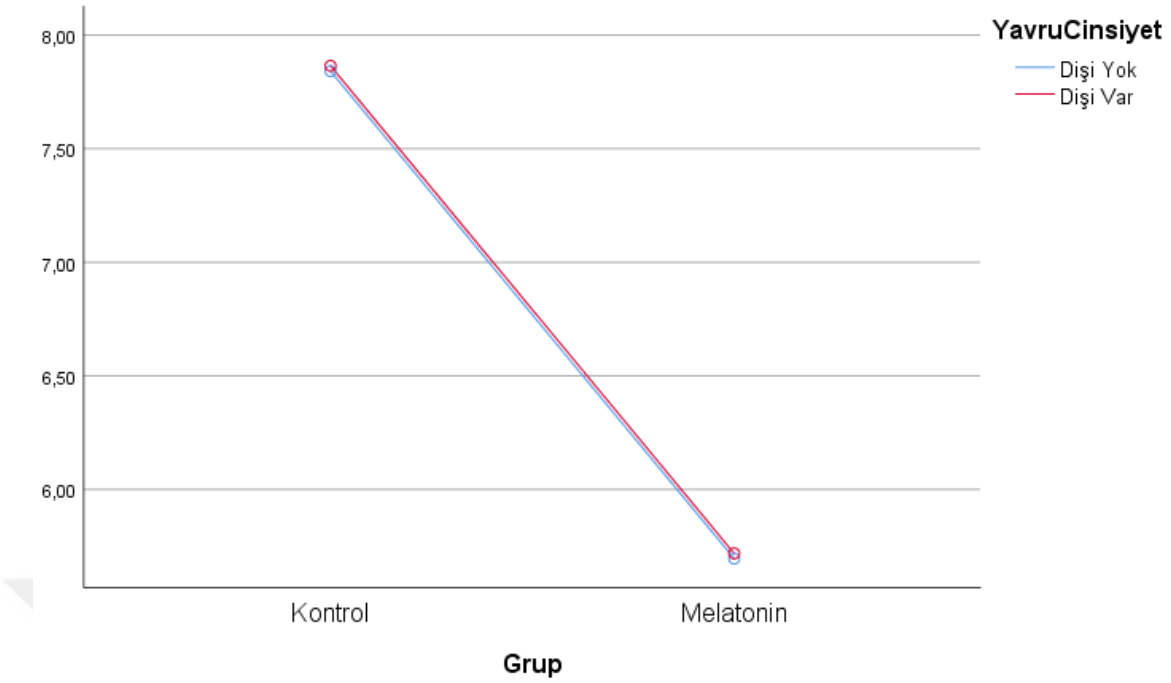
Tablo 4.16. Grup*Tekiz Ve İkiz Doğum İnteraksiyonunda OSI Düzeyi

Serum TOS	Tekiz doğum	İkiz doğum
Kontrol	8.74±0.03[a]	7.85±0.03[a]
Melatonin	6.35±0.03[b]	5.70±0.03[b]
P	**<0.001**	**<0.001**

[a,b]: Aynı sütundaki farklı harfler istatistiksel olarak farklılığı ifade etmektedir.



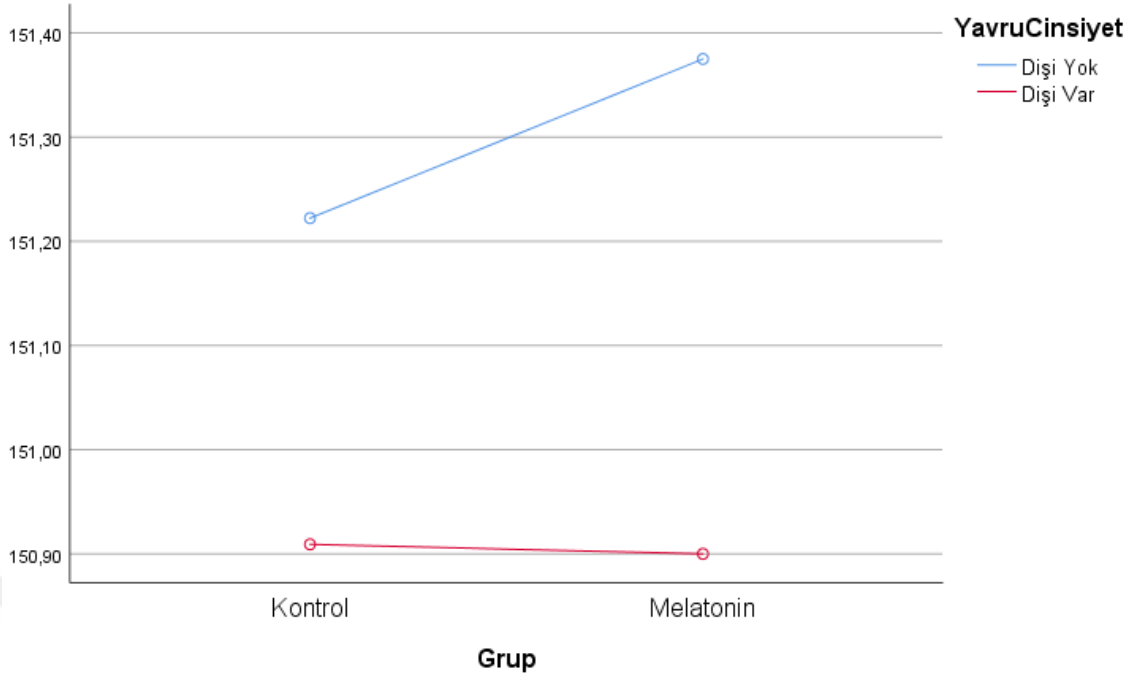
Şekil 4.13. Grup X Yavru Cinsiyeti X Tekiz Doğum İnteraksiyonunda OSI Değeri



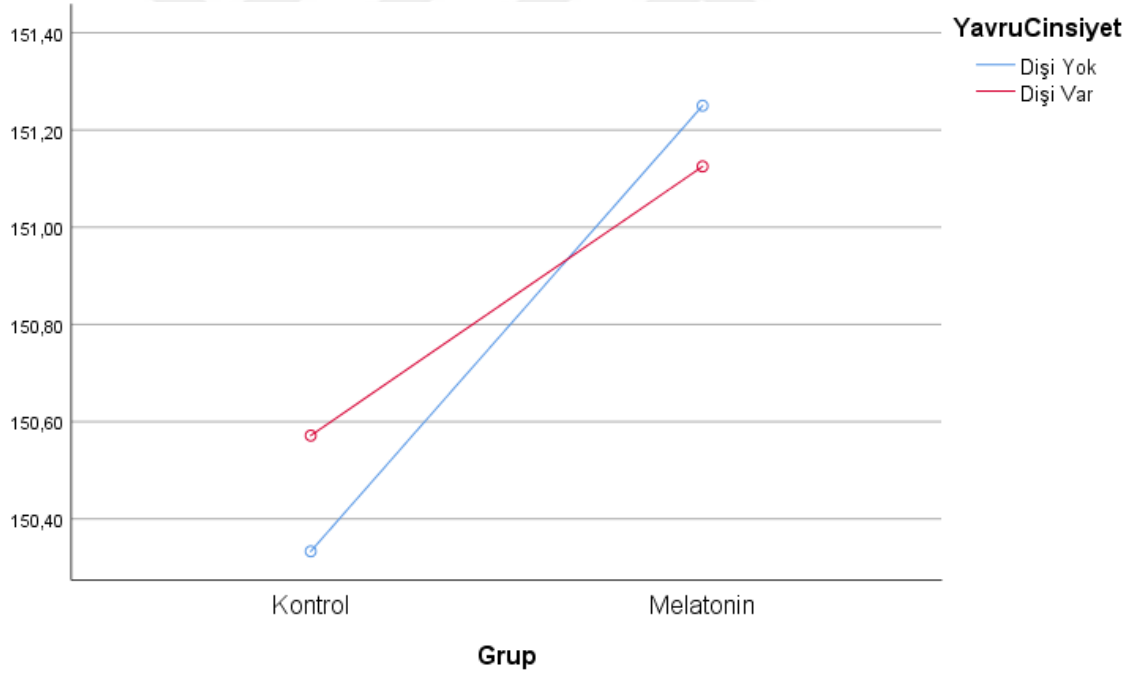
Şekil 4.14. Grup X Yavru Cinsiyeti X İkiz Doğum İnteraksiyonunda OSI Değeri

4.4. Koyunlarda Gebelik Süresi ile İlgili Parametreler

Gebeliğin 4. ayında melatonin uygulaması ile gebelik süresine etkisinin incelenmesinde; gruplar arasında, doğan kuzu cinsiyetleri açısından, tekiz ve ikiz doğumlara göre anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0.05$). Ayrıca grup*kuzu cinsiyeti, grup*tekiz ve ikiz doğum ile grup*kuzu cinsiyeti*tekiz ve ikiz doğum interaksiyonlarında bir farklılık kaydedilmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.17) (Şekil 4.14) (Şekil 4.15).



Şekil 4.15. Grup X Yavru Cinsiyeti X Tekiz Doğum İnteraksiyonunda Gebelik Süresi

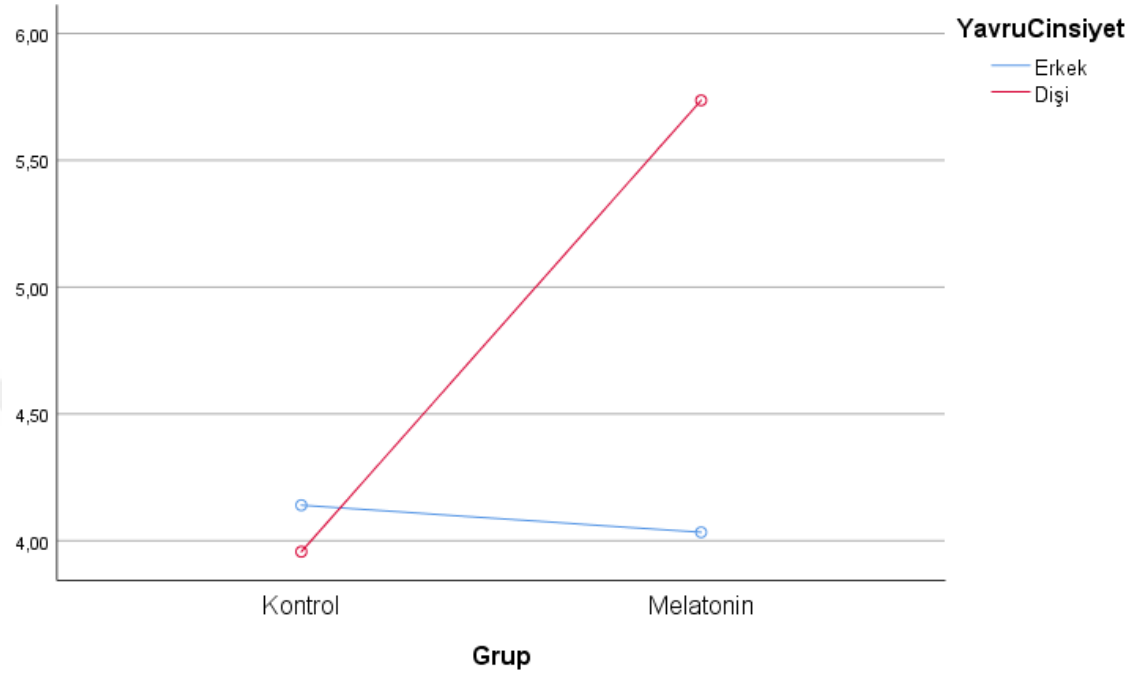


Şekil 4.16. Grup X Yavru Cinsiyeti X İkiz Doğum İnteraksiyonunda Gebelik Süresi

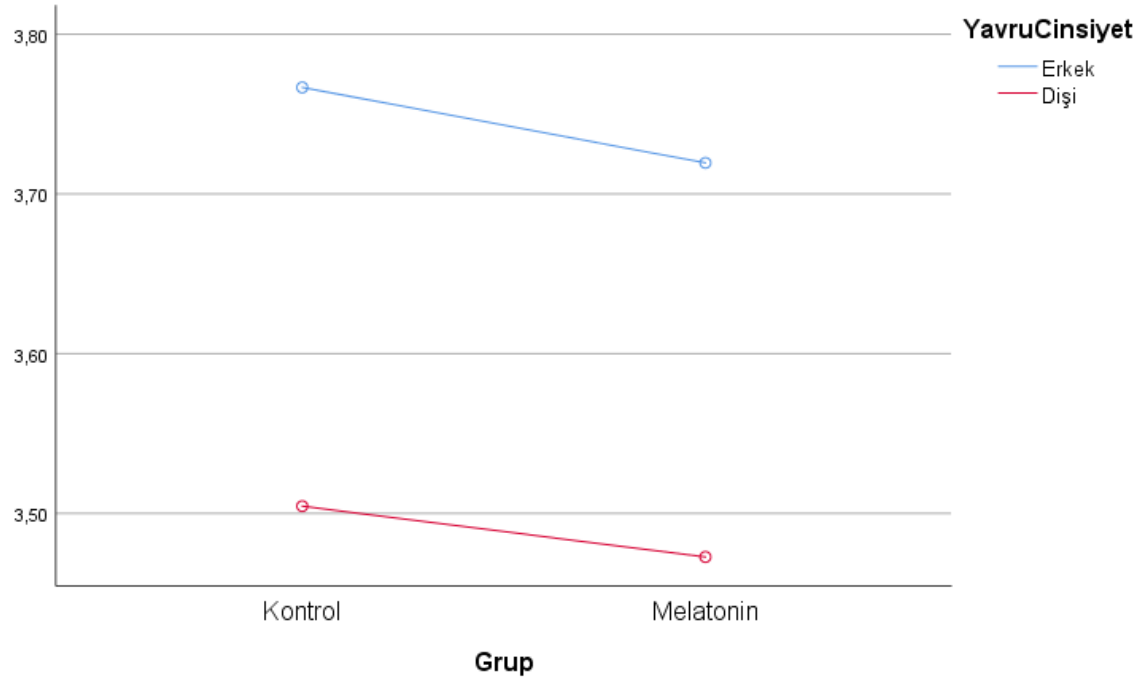
4.5. Kuzularda Doğum Ağırlığı İle İlgili Parametreler

Gebeliğin 4. ayında melatonin uygulaması ile doğum ağırlığına etkisinin incelenmesinde; gruplar arasında, doğan kuzu cinsiyetleri açısından, tekiz ve ikiz doğumlara göre anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0.05$). Ayrıca grup*kuzu cinsiyeti,

grup*tekiz ve ikiz doğum ile grup*kuzu cinsiyeti*tekiz ve ikiz doğum interaksiyonlarında bir farklılık kaydedilmedi (p>0.05) (Tablo 4.18) (Şekil 4.16) (Şekil 4.17).



Şekil 4.17. Grup X Yavru Cinsiyeti X Tekiz Doğum İnteraksiyonunda Doğum Ağırlığı



Şekil 4.18. Grup X Yavru Cinsiyeti X İkiz Doğum İnteraksiyonunda Doğum Ağırlığı

Tablo 4.17. Koyunlarda Grup, Yavru Sayısı Ve Yavru Cinsiyetinin Sabitlendiği 2×2×2 ANOVA Özet Tablosu

Faktörler			**IgG düzeyi**	**Serum TAS düzeyi**	**Serum TOS düzeyi**	**OSI düzeyi**	**Gebelik süresi**
Grup	**Yavru Cinsiyeti**	**Tekiz ve İkiz Doğum**	Ortalama ± SEM	Ortalama ± SEM	Ortalama ± SEM	Ortalama ± SEM	Ortalama ± SEM
Kontrol	Dişi yavru yok	Tekiz	43.60±0.89	2.07±0.02	14.45±0.04	6.97±0.06	151.22±0.24
		İkiz	54.11±1.54	2.08±0.04	14.36±0.8	6.89±0.11	150.33±0.41
	Dişi yavru var	Tekiz	24.39±0.80	2.08±0.02	14.50±0.04	6.95±0.05	150.90±0.21
		İkiz	53.58±1.01	2.08±0.02	14.47±0.05	6.93±0.07	150.571±0.27
Melatonin	Dişi yavru yok	Tekiz	69.77±0.94	2.31±0.02	12.47±0.04	5.35±0.06	151.375±0.25
		İkiz	64.37±1.33	2.34±0.03	12.45±0.06	5.32±0.09	151.25±0.36
	Dişi yavru var	Tekiz	43.12±0.84	2.34±0.02	12.51±0.04	5.34±0.06	150.90±0.22
		İkiz	64.11±0.94	2.33±0.02	12.48±0.04	5.34±0.06	151.12±0.25
Ana etkiler ve interaksiyonlar			**P değeri**	**P değeri**	**P değeri**	**P değeri**	**P değeri**
Grup			<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	>0.05
Yavru Cinsiyeti			<0.001	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Tekiz ve Ikiz Doğum			<0.001	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Grup x Yavru Cinsiyeti			<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Grup x Tekiz ve Ikiz Doğum			<0.001	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Grup x Yavru Cinsiyeti x Tekiz ve İkiz Doğum			<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

Tablo 4.18. Kuzularda Grup, Yavru Sayısı Ve Yavru Cinsiyetinin Sabitlendiği 2×2×2 ANOVA Özet Tablosu

Faktörler			**Serum TAS düzeyi**	**Serum TOS düzeyi**	**OSI düzeyi**	**Doğum ağırlığı**
Grup	**Yavru Cinsiyeti**	**Tekiz ve İkiz Doğum**	Ortalama ± SEM	Ortalama ± SEM	Ortalama ± SEM	Ortalama ± SEM
Kontrol	Erkek	Tekiz	1.78±0.01	15.52±0.03	8.70±0.05	4,14±0,71
		İkiz	0.94±0.01	7.38±0.03	7.84±0.05	3,76±0,71
	Dişi	Tekiz	1.77±0.00	15.56±0.03	8.77±0.04	3,95±0,64
		Ikiz	0.94±0.00	7.39±0.03	7.86±0.04	3,50±0,64
Melatonin	Erkek	Tekiz	1.99±0.01	12.72±0.03	6.37±0.05	5,73±0,64
		Ikiz	1.08±0.01	6.16±0.03	5.69±0.05	3,71±0,71
	Dişi	Tekiz	2.01±0.00	12.74±0.03	6.33±0.04	4,03±0,71
		Ikiz	1.07±0.00	6.17±0.03	5.71±0.04	3,47±0,64
Ana etkiler ve interaksiyonlar			**P değeri**	**P değeri**	**P değeri**	**P değeri**
Grup			<0.001	<0.001	<0.001	>0.05
Yavru Cinsiyeti			>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Tekiz ve Ikiz Doğum			<0.001	<0.001	<0.001	>0.05
Grup x Yavru Cinsiyeti			>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Grup x Tekiz ve İkiz Doğum			<0.001	<0.001	<0.001	>0.05
Grup x Yavru Cinsiyeti x Tekiz ve İkiz Doğum			>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

5. TARTIŞMA

Melatonin, gündüz-gece algısı ile epifiz bezinden sentezlenir ve fotoperiyodik sinyalleri reprodüktif nöroendokrin eksene iletir (135). Deri altı melatonin implantları koyunlarda üreme mevsiminde yaygın olarak kullanılmakta ve embriyo transfer programlarında ovaryum, gebelik ve embriyo canlılığı üzerine etkisi tespit edilmiştir (136, 137). Melatonin, immünomodülatör (bağışıklık fonksiyonunu desteklemeye yardımcı) bir faktördür ve immünokompetan (bağışıklık reaksiyonlarında rol oynayan lenfositer doku hücreleri) hücreler tarafından üretilir. Ayrıca serbest radikalleri uzaklaştırıp enzimleri aktive ederek bir antioksidan olarak çalışır (68). İmmun sistemin mevsime bağlı düzenlenmesinde melatoninin rol oynadığını gösteren çok sayıda çalışma gözden geçirilmiş ve IgG üretimi üzerine melatonin doğrudan etkisi olduğuna dair çalışmalara rastlanmıştır (138, 139). Farelerde akşamları uygulanan melatonin, koyun kırmızı kan hücrelerine enjeksiyonundan beş gün sonra in vivo birincil antikor yanıtını artırdığı bildirilmiş ve melatoninin IgG üreten hücreler üzerinde uyarıcı etkisi olduğu sonucuna varılmıştır (138). Ayrıca melatonin, IgG ve IgM seviyelerini artırarak yaşlı ratlarda bağışıklık sistem baskılanmasını önleyebilir ve yapay olarak gündüz süresi azaltılan farelerde karanlık süresinin daha uzun olması melatonin salgılanmasını artırıp serum IgG seviyelerini yükseltmiştir (139). Kolostrum; yoğunluğu, rengi ve bileşimi bakımından sütten farklı olan meme bezi tarafından salgılanan ilk üründür (140). Kolostrum prepartumun son dönemlerinde anne kan dolaşımından özellikle immünoglobulinler (Ig) olmak üzere çeşitli bileşenlerin meme bezi salgılarına transferi sonucu meydana gelir ve kolostrogenesis adı verilen süreçte üretilir (141). Irk, yaş, beslenme, yavru boyutu, kuru dönem uzunluğu ve sağlık durumu kolostrum bileşimini etkileyebilir (142). Sunulan tez çalışmasının materyalini oluşturan koyunlarda yapılan literatür taramalarında kolostrum kalitesini iyileştirmek için eksojen tedavilerin kullanımı hakkında sınırlı bilgi olduğu görülmüştür. Ayrıca sunulan tez çalışması ile melatonin ve bağışıklık sistemi arasındaki ilişki ve kolostrumun kuzularda bağışıklık sistemini aktive etmek için koyun tarafından sağlanan ilk ürün olduğu göz önüne alındığında, gebelikte uygulanan ekzojen melatoninin koyun kolostrum kalitesine etkisinin olup olmadığını araştırmaktır. Son olarak ise bir antioksidan olan melatoninin koyun ve doğan kuzularda oksidatif stres üzerine etkisini belirlemek amaçlanmıştır.

Yeni doğan kuzuların enerji depolarının sınırlı olduğu, hayatta kalabilmek ve vücut sıcaklığını korumak için kolostrumun mümkün olan en kısa sürede verilmesi gerektiği bildirilmiştir (121). Epitelyokoryal plasenta yapısına sahip olan koyunlarda Ig'lerin plasental bariyeri geçememesi nedeniyle bu bileşenlerin yeni doğan kuzuların yaşama gücü için annenin kolostrumundan sağlanmasının önemli olduğu belirtilmiştir (121). İvesi ırkı koyunlarda kolostrum IgG düzeyinin incelendiği çalışmada doğumdan sonra alınan kolostrum örneğinin IgG düzeyini 6.09 g/dl olarak bildirilmiştir (125). Rasa Aragonesa koyunlarından doğumdan sonra alınan kolostrum örneğinde IgG düzeyi 49.50±4.36 olarak tespit etmişlerdir (143). Karagül koyunlarında yapılan çalışmada kolostrum Ig düzeyini 30.89±0.87 g/L olarak ölçmüşlerdir (144). Çeşitli koyun ırklarından toplanan süt örneğinde IgG düzeyi 0.271 ± 0.253 mg/mL olarak, kış aylarında toplanan numunelerde ise IgG düzeyi 0.742±0.378 mg/mL olarak belirtmişlerdir (145). Kolostrum IgG düzeyinin ve immunoglobulin içeriğinin incelendiği çalışmada Lori bakhtyari koyunlarında IgG düzeyi 48.82 mg/mL, Shaul koyunlarında ise 62.86 mg/mL olarak tespit edilmiş ve kolostrum miktarı daha az olan koyunların kuzularında ölüm oranının daha fazla olduğu bildirilmiştir (128). Bazı koyun ırklarında kolostrumdaki IgG düzeyleri; Rambouille'de 64 mg/mL, Targhe'de 67 mg/mL, Columbia'da 64 mg/mL, Fin melezlerinde 69 mg/mL, Lacaun'da 67 mg/mL ve Doğu Friz'de 64 mg/mL olarak ölçülmüştür (146, 147). Siyah yüzlü İskoçya ve Suffolk koyunlarında IgG düzeyleri sırasıyla 45 ve 54 mg/mL olarak bildirilmiştir (148). Doğumdan hemen sonra Honamlı keçilerinden alınan 0, 1, 2, 3 ve 15. gün kolostrum örneklerinde sırasıyla 148.2 mg/mL, 71.9 mg/mL, 6.46 mg/mL, 1.82 mg/mL ve 0.36 mg/mL, Kıl keçilerinden aynı zamanlarda alınan örneklerde yapılan ölçümde 61.1 mg/mL, 10.39 mg/mL, 1.71 mg/mL, 0.593 mg/mL ve 0.25 mg/mL düzeylerinde IgG tespit etmişlerdir (149). Yapılan farklı bir çalışmada keçi kolostrumunda alınan ilk örnekte IgG düzeyi 41.2 mg/mL olduğu bildirilmiştir (150). Keçi kolostrumunda total immunoglobulin düzeyi 54.4 ± 26.4 g/L olarak bildirilmiş ve IgG1/G2; 49.1 ± 25.7 g/L (% 90.3), IgM; 3.19 ± 1.66 g/L (% 6.0) ve IgA; 2.00 ± 1.03 g/L (% 3.7) düzeylerinde tespit edilmiştir (151). Başka bir çalışmada ise kolostrum IgG düzeyinin 65 mg/mL olduğu ve doğumdan 15 gün sonra 3 mg/mL düzeylerinde seyrettiği bildirilmiştir (152). Farklı bir çalışmada kolostrum örneklerinde IgG1 düzeyi 50.8 mg/mL ve IgG2 düzeyi 2.3 mg/mL olarak tespit edilmiştir (153). Saanen keçilerinden alınan kolostrum

örneklerinde IgG düzeyleri doğumdan sonra 3., 12., 24., 48., 72., 120. ve 168. saatlerde sırasıyla 72.01, 41.81, 16.86, 5.4, 1.97, 1.22 ve 0.54 mg/mL olarak ölçülmüştür (154). Sütçü ineklerde kolostrumda yapılan çalışmada IgG düzeyi 53,6 - 89,1 mg/mL, IgM miktarı 3,7 - 6,1 mg/mL, IgA miktarı ise 3,2 - 6,2 mg/mL arasında olduğu belirtilmiştir (155). Holstein ırkı ineklerin kolostrum IgG düzeyi 9 - 186 g/L (ortalama 75 mg/mL) arasında olduğu bildirmiştir (98). Diğer bir çalışmada sütçü ineklerde kolostrum IgG düzeyinin 4 - 235 g/L arasında değiştiği ifade edilmiştir (134). Sunulan çalışmada İvesi ırkı koyunlarda kolostrum IgG düzeyleri kontrol grubunda 43.92±0.55 mg/mL tespit edilmiş ve ölçümü yapılan IgG düzeyi literatüre uyumluluk içerisinde olduğu görülmüştür. Diğer türlerde yapılan çalışmalar çalışmamızla doğrudan ilişkili olmasa da kolostrum IgG düzeyi takibi açısından fikir vermiştir. Kolostrum IgG düzeylerinde referans aralığının değişkenlik göstermesinin nedeninin ırk, beslenme şekli, mevsim ve yavru sayısı gibi faktörler olduğu düşünülmüştür.

Gebeliğin son iki ayında ekzojen melatoninin Rasa Aragonesa koyunlarında kolostrum kalitesi üzerindeki etkisinin incelendiği çalışmada; gebeliğin 3. ve 4. aylarında deri altı implant olarak melatonin uygulanan ve doğumdan sonra alınan kolostrum örneğinde IgG düzeyleri gebeliğin 4. ayında melatonin uygulanan koyunlarda kontrol ve 3. ayda uygulanan gruplara göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (143). Aynı çalışmada gebeliğin 3. ayında melatonin uygulamasının kolostrumda yağ miktarının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bildirilmiş ancak IgG düzeylerinde farklılık gözlenmemiştir (143). Sunulan tez çalışmasında gebeliğin 4. ayında melatonin uygulanması sonucu kolostrum IgG düzeyi melatonin grubunda kontrol grubuna göre önemli ölçüde yüksek olduğu görülüp koyunlarda ekzojen melatonin üzerine yapılmış olan tek literatüre uyumluluk içerisinde olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda melatonin uygulanması sonrası kolostrum IgG miktarının atması; melatoninin immun sistem hücrelerini ya doğrudan melatonin reseptörleri aracılığıyla ya da dolaylı yoldan steroid hormonlardaki değişikliklere bağlı olarak aktive etmiş olmasıdır (156). Abecia ve ark (143), çalışma gruplarının tamamında melatonin uygulanan ve uygulanmayan tekiz ve çoğul yavru taşıyan koyunlarda dişi fetüslerin varlığında kolostrum IgG düzeylerinin düşük olduğunu belirtmişler, tekiz doğum yapan koyunlarda anlamlı farklılık bildirirken ikiz doğum yapan koyunlarda anlamlı farklılık tespit etmemişlerdir. Sunulan tez çalışmasında gebe koyunlardan doğan dişi kuzuların

varlığında kolostrum IgG düzeyi doğumda dişi yavru olmayanlara göre anlamlı ölçüde düşük ölçülmüştür. Ayrıca çalışmamızda ikiz doğum yapan koyunlarda tekiz doğuranlara göre kolostrum IgG düzeyi anlamlı olarak daha yüksek ölçüldü. Çalışmamızda doğumda yavru cinsiyetlerine göre; ikiz gebeliklerde farklılık gözlenmez iken tekiz gebeliklerde dişi fetüs varlığında anlamlı olarak düşük farklılık gözlenerek literatüre uyumluluk içinde olduğu görülmüştür. Sunulan çalışma sonrası ortaya çıkan bu durumun olası nedeninin konsantrasyon-seyreltme etkisi olabileceği düşünülmüştür. Florida keçileri (157) ile Churra ve Lacaune koyunlarında (158) dişi yavru üretiminin süt verimi üzerinde olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir ve çalışmamızda kolostrum üretimi ölçülmemiştir muhtemelen dişi fetüs taşıyan koyunlar fazla miktarda kolostrum üretip, IgG üretiminde herhangi bir farklılık olmasa bile, kolostrumda seyreltilen herhangi bir molekül daha düşük bir konsantrasyona sahip olacaktır. Sütçü ineklerde, dişi buzağıya sahip olanlar laktasyon sırasında erkek buzağıya sahip olanlara göre daha yüksek kolostrum ve süt ürettiği bildirilip toplam immunoglobulin konsantrasyonunu erkeklerde daha yüksek ölçmüşlerdir (159). Sunulan tez çalışmasında dişi kuzuya sahip olan koyunların düşük IgG düzeyine sahip olması literatür verileriyle paralellik göstermektedir. Süt üretimi, plasental ve meme bezi dokusunu etkileme potansiyeline sahip olduğu belirlenen cinsiyete özgü fetal hormonlar yoluyla yavru cinsiyetinden etkilenebilmektedir (160), çalışmamızda fetüs tarafından salınan cinsiyete özgü hormonlar kolostrum IgG salgılanması etkilemiş olabilir. Yapılan diğer çalışmalarda kuzunun cinsiyeti ile kolostrum IgG düzeyleri arasında bir ilişki bulunmamıştır (161, 162). Laktasyondaki Assaf ve Lacaune koyunlarında üreme potansiyelini geliştirmek için melatonin uygulanması süt üretimini etkilememiş, melatonin tedavisinin süt veya kolostrum üretimini ve kalitesini değiştirmediği sonucuna varılmıştır (163). Son yıllarda yapılan bir çalışmada gebelik boyunca melatonin uygulamasının ısı stresi altındaki koyunların oksidatif stres durumunu iyileştirdiği, koyun başına doğan kuzuların ortalama sayısı, vücut ağırlığı ve süt üretimini arttırdığı gösterilmiştir (164). Farklı türlerde gebeliğin son dönemlerinde uygulanan farklı antioksidanların kolostrum IgG düzeyi üzerine etkisinin incelendiği çalışmalar mevcuttur. Holstein ırkı ineklerde vitamin A, D ve E ile Se, Cu, Zn ve Mn iz elementleri uygulanan grupta kolostrum IgG düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (165). Selenyum ve vitamin E'nin kolostrum IgG düzeyini artırdığı bildirilmiştir (94, 97). Doğum öncesinde Selenyum ve E vitamini

eksikliği bulunan ineklerin kolostrumunda IgG düzeylerinin daha düşük olduğu üretilen kolostrum miktarlarının daha az olduğu bildirilmiştir (93, 95). Diğer türlerde yapılan çalışmalar çalışmamızla doğrudan ilişkili olmasa da kolostrum IgG düzeyi üzerine antioksidanların etkinliği açısından fikir vermiştir.

Gebelik sırasında hem koyunlar hem de fetüsler artan miktarda reaktif oksijen türlerinin (ROS) neden olduğu oksidatif strese maruz kalır (166, 167). ROS; embriyo gelişimi, implantasyon ve savunma fonksiyonlarının yanı sıra steroidogenez, gebeliğin sürdürülmesi ve normal doğum ile ilişkili olduğu için gebelik sırasında önemli rol oynar (168). Sunulan tez çalışmasında gebe koyunların redoks durumu üzerindeki olumsuz etkilerini azaltmak için pleiotropik aktivitesi nedeniyle melatonin seçilmiştir. Lipidlerdeki geniş çözünürlüğü nedeniyle melatonin, periferik dolaşımdan difüzyon yoluyla diğer sıvılara veya hücrelere ve hücreler arası bölmelere kolayca geçer. Bu özellik melatonini karakteristik olarak bir hücresel bölmeyle sınırlı olan antioksidanlar arasında benzersiz kılar (169, 170). Melatonin, diğer koruyucu moleküllere göre oksidatif hasara karşı en büyük moleküler korumayı sağlar (171). Endojen melatonin gebelikte olduğu kadar doğumda da önemli bir rol oynar (172, 173). Gebelik sırasında yüksek seviyelerde oksidatif stres, lipidlere verilen oksidatif hasarın artmasına neden olur ve bazı durumlarda pineal indollerin antioksidatif etkileri tarafından inhibe edilir (174). Çalışmalar, maternal plazma melatonin düzeylerinin gebelik sırasında yükseldiğini, doğumda maksimuma ulaştığını ve doğumdan hemen sonra bazal düzeylere düştüğünü göstermiştir (172). Plasenta melatonin reseptörlerini eksprese eder ve melatonin değiştirilmeden kolayca geçer (172). Sağlıklı bir gebelikte melatonin antioksidan görevi görür ve başarılı bir doğum ve yenidoğanın uterus dışı hayata başarılı bir şekilde adapte olması için kritik olan fetal organların gelişiminin düzenlenmesi için gereklidir (175). Matsuzuka ve ark. (176) embriyonik ölümün azaltılmasında farelere melatonin verilmesiyle bir antioksidan olan glutatyon (GSH) düzeylerinin artması ve reaktif oksijen ürünü olan lipit peroksidasyon yan ürünlerinin gebeliğin başlangıcından doğum sonrası 48 saate kadar aynı anda azalmasıyla sağlanabileceğini belirtmişlerdir. Melatonin hem oksijen hem de nitrojen bazlı reaktif türlerin bir temizleyicisidir ve hem maternal organizmanın hem de embriyonun çevreye adaptasyonlarının gelişmesine yol açan GSH gibi endojen antioksidanların üretimini teşvik eder (176-178). Düşük konsantrasyonlarda melatoninin antioksidan etkileri,

glutatyon peroksidaz (GPx) gen ekspresyonunun ve dolayısıyla antioksidan aktivitenin yukarı regülasyonunun sonucu gibi görünürken, yüksek konsantrasyonlarda etkileri doğrudan radikalleri uzaklaştırma etkisine atfedilir. Melatoninin GPx'i yukarı regüle etme yeteneğinin hem membran hem de nükleer reseptörleri içerdiği öne sürülmüştür. GPx'in melatonin tarafından uyarılmasının en tutarlı etki olduğu, diğer enzimler üzerindeki etkinin ise dokuya özgü veya koşullu olduğu görülmektedir (179). Melatonin tarafından antioksidan koruma ayrıca mitokondriyal solunum zincirinin doğrudan elektron değişim reaksiyonlarını ve birkaç antioksidan enzimi yukarı düzenlemenin ve prooksidan enzimleri aşağı düzenlemenin dolaylı etkisini ve ayrıca nitrik oksit sentazlarını içerir (180-182). Melatonin'in doğrudan ve dolaylı antioksidan işlevleri, lipid peroksit son ürününde (MDA) gözlenen azalmayı ve GSH düzeylerindeki artışı açıklayabilir. Ayrıca Reiter ve ark. (183), melatoninin (0.1 ila 4.0 mM arasında değişen) farmakolojik dozlarının doza tepki tarzında in vitro koşullarda rat beyinlerinde lipid peroksidasyon ürünlerini azalttığını bildirmiştir. Antioksidanların ayrı ayrı ölçülmesinin vücudun antioksidan kapasitesini tam olarak yansıtmadığı ve bu nedenle biyolojik sistemdeki tüm antioksidanların toplamını yansıtan TAS kolorometrik değerinin bu amaçla ölçülebileceği belirtilmiştir. Önceki çalışmalarda, TAS ve TOS seviyelerinin ölçüm yöntemine (184) ve beslenme farklılıklarına (185) göre değişeceğini bildirmiştir. Mevcut çalışmada tüm koyunlar aynı bakım ve beslenme şartlarında olup TAS-TOS ölçümlerinde aynı analitik yöntem kullanılarak bir örneklik sağlanmıştır.

Koyunlarda gebelik boyunca 0-40-80 ve 120. günlerde dört kez melatonin implant uygulamasının serum TAS düzeyini artırıp redoks durumunu iyileştirdiği, koyun başına doğan kuzuların ortalama sayısını, vücut ağırlığını ve ayrıca süt üretimini arttırdığı bildirilmiştir (164). Gebe koyunlarda bir antioksidan olan vitamin C ve E takviyesinin anne ve göbek kordonu kanında C ve E vitamin düzeyleri üzerindeki etkisini ve fetal antioksidan durumu, büyümesi ve plasenta etkinliği üzerindeki etkilerinin belirlemesi amacıyla yapılan çalışmada, maternal juguler ve fetal venöz kordon kanı örnekleri alınıp fetüslerin cinsiyetleri belirlenmiştir, Fetüslerde TAS düzeyi hem antioksidan uygulanan hem de uygulanmayan tekiz gebeliklerde ikiz gebeliklere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (186). Sunulan tez çalışmasında koyunlarda ve doğan kuzularda serum TAS düzeyi melatonin uygulanan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Serum TOS ve OSI düzeyi ise

melatonin uygulanan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük kaydedildi. Bir antioksidan olan melatonin uygulaması sonucu meydana gelen bu etki literatür verileriyle uyumluluk içerisinde olduğu görülmüştür. Melatoninin TAS seviyesini artırıp TOS seviyesini azaltması; GPx gibi antioksidanların sentezini uyarıp lipid peroksidaz gibi oksidanların yan ürünlerini azaltmasının sonucudur (176-178). Sunulan tez çalışmasında ayrıca ikiz doğan kuzular tekiz doğan kuzulara göre anlamlı olarak daha düşük serum TAS düzeylerinde olduğu belirlenerek kısıtlı literatür verisiyle uyumluluk göstermektedir. Ayrıca ikiz doğan kuzular tekiz doğan kuzulara göre anlamlı olarak daha düşük serum TOS ve OSI düzeyleri belirlendi ancak bu parametreler için literatür verisiyle karşılaşılmadığı için kıyaslama yapılamadı. Holstein ırkı inekler üzerinde yapılan bir çalışmada herhangi bir uygulama yapılmadan periparturient dönemde oksidan maddelerin düzeyleri ölçülmüştür. En yüksek değerin doğumu izleyen 1. gün, en düşük değerin doğum sonrası 2. günde olduğu tespit etmişlerdir (187). Holstein ırkı inekler üzerinde yapılan diğer bir çalışmada doğum öncesi antioksidan uygulaması yapılmayan grupta TOS düzeyinin yapılan gruba göre daha yüksek seyrettiği bildirilmiştir (165). Gong ve Xiao (188), Holstein ırkı sütçü ineklerde prepartum ve postpartum dönemde kan serumu TAS düzeyindeki değişimi takip etmişler ve TAS düzeyinin erken laktasyonda önemli oranda düştüğünü belirlemişlerdir. Pistkova ve ark. (189) sütçü ineklerde postpartum 2-3. günlerdeki TAS konsantrasyonunda anlamlı bir düşüş olduğunu bildirmişlerdir. Doğum öncesi dönemde antioksidan uygulamaları postpartum dönemde serum TAS düzeyini artırıp TOS düzeyini azalttığı rapor edilmiştir (91). İnekler üzerinde yapılan bir çalışmada doğum öncesi antioksidan olan Se ve vitamin E'nin TAS üzerine etkisini araştırılmış ve serum TAS seviyesinin postpartum dönemde kontrol grubuna göre tedavi grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir (190). Diğer türlerde belirtilen çalışmalarda gebelikte antioksidan uygulanması ile serum TAS düzeyini artırıp serum TOS düzeyini azalması açısından çalışmamızın takibi açısından fikir vermiştir.

Koyunlarda gebelikte uygulanan melatonin oral olarak (gebeliğin 90. gününden doğuma kadar, günde 12 mg) veya implant şeklinde (gebeliğin 100. gününden itibaren, 18 veya 36 mg) uygulanmasının yeni doğan kuzu ağırlığını arttırdığı (191-193) veya değiştirmediği (194) bildirilmiştir. Sunulan tez çalışmasında gebeliğin son döneminde melatonin uygulamasının kontrol ve melatonin grubunda doğan kuzuların doğum

ağırlığını etkilemediği bulundu. Çalışmamız Flinn ve ark. (194) ile paralel olup diğer araştırmacılar ile farklılık göstermiştir. Bunun nedeninin gebeliğin tamamında değil de sadece son bir ayında yapılan melatonin uygulamasının doğan kuzuların ağırlığında istenilen etkiyi oluşturamış olması olarak düşünülmüştür. Özellikle mutlak fetal büyüme oranlarının en yüksek olduğu gebeliğin son döneminde maternal enerji alımı oldukça önemlidir (195, 196). Çalışmamızdaki koyunlar, gebelik boyunca uygun vücut kondisyonunun ve kuzuların yaşaması için optimum şekilde beslendiği için melatonin kaynaklı büyüme geliştirme potansiyelini en aza indirmiş olabileceği düşünülmüştür. Sığırlarda yapılan benzer çalışmalarda, yeterli beslenen düvelere maternal melatonin takviyesi uterus kan akışında %25 artışa rağmen buzağı doğum ağırlığını artırmamıştır (197-199). Koyunlarda besin kısıtlaması ile deneysel olarak oluşturulan intrauterin büyüme kısıtlaması (IUGR) modellerinde maternal melatonin takviyesi umbilikal arter kan akışını ve koyun fetüslerine besin dağıtımını iyileştirmiş, biparietal çapı ve böbrek boyutunu artırdığı bildirilmiştir (200, 201). Benzer çalışmada ratlarda doğan yavrularının doğum ağırlığını artırmıştır (202).

Koyunlara gebeliğin 80. gününde oral veya implant şeklinde melatonin uygulaması yapılan çalışmada kontrol grubuna göre melatonin grubunda gebelik süresi 1-2 gün uzun olduğu bildirilmiştir (194). Sunulan tez çalışmasında gruplar arasında herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Doğum ağırlığı gibi gebelik süresinin de melatoninin gebeliğin geç döneminde uygulanıp fark oluşturmaması olarak düşünülmüştür. Gebelik süresinin uzaması ile doğum ağırlığı arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiş (203, 204). Gonzalez-Candia ve ark. (205), gebe koyunlara gebeliğin 100. gününde yüksek dozda melatonin uygulamasının gebeliğin uzun sürmesine (155 gün) ve ayrıca doğum ağırlığında %19'luk bir azalmaya yol açtığını bildirmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda, gebe koyunlara melatonin uygulamasının fetal ağırlığı (192, 193) ve doğum ağırlığını (191) artırdığı tespit edilmiştir. Melatonin uygulanmış koyunlarda uzamış gebelik süresi, fetal koyun adrenal bez eksplantlarında ACTH ile indüklenen kortizol salınımını doğrudan inhibe edip gecikmiş fetal doğum sinyalinin bir sonucu olabileceği belirtilmiştir (206, 207).

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sunulan tez çalışmasında elde edilen bulguların değerlendirilmesi ve geçmiş literatür bilgisi ile karşılaştırılması sonrasında varılan sonuçlar şu şekilde sıralanabilir:

1- Prepartum dönemde bir antioksidan olan melatonin uygulamasının koyunlarda ve doğan kuzularda TOS düzeyini düşürüp TAS düzeyini yükselterek antioksidan savunma sistemini artırdığı;

2- Prepartum dönemde deri altı implant olarak melatonin uygulamalarının kontrol grubuna göre melatonin grubunda kolostrum IgG düzeyini yükselttiği;

3- Prepartum dönemde deri altı implant olarak melatonin uygulamalarının doğumda dişi yavru bulunanlara göre doğumda dişi yavru bulunmayanlarda kolostrum IgG düzeyinin yüksek olduğu;

4- Prepartum dönemde deri altı implant olarak melatonin uygulamalarının ikiz doğum gruplarında farklılık oluşturmayıp tekiz doğum gruplarında farklılık gösterdiği;

5- Prepartum dönemin son zamanlarında uygulanan melatonin uygulamasının doğum süresi ve doğum ağırlığına etkisinin olmadığı sonuçlarına varıldı.

Koyun yetiştiriciliği yapılan işletmelerde; prepartum antioksidan uygulamalarının reaktif oksijen ürünlerini azaltıp vücudun antioksidan savunma sisteminin iyileştirilmesinde, kolostrum kalitesinin artırılıp doğan kuzuların yeterli düzeyde bağışıklık kazanmış olması amacıyla kullanılması önerilmektedir.

Koyunlarda melatonin uygulamaları üzerine çalışmalar oldukça sınırlı olması nedeniyle; mevsim, ırk, doz miktarı, uygulama süresi gibi faktörler göz önünde bulundurularak konu ile ilgili daha fazla çalışmaların yapılması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1- Greyling J. Applied Reproductive Physiology. In: Solaiman SG, Editor. Goat Science and Production. 1st ed. lowa: Wiley-Blackwell; 2010. p.139-55.

2- Morrow DA. Current Therapy in Theriogenology. 2nd Edition. Philadelphia: Toronto, Saunders; 1986.

3- Jainudeen MR, Wahid H, Hafez ESE. Sheep and Goats. In: Hafez ESE, Hafez B, Editors. Reproduction and Farm Animals. 7th Ed. A Wolters Kluver Company: Philadelphia; 2000. p.172- 81.

4- Keisler DH. Sheep and Goats. In: Knobil E, Neill JD, Editors. Encyclopedia of Reproduction, Vol. 4, San Diego: Academic Press; 1998. p.479-92.

5- Hafez ESE. Reproduction in Farm Animals. 5th Edition. Philadelphia: Lea and Febiger; 1987.

6- Arthur GH, Noakes DE, Pearson H. Veterinary Reproduction and Obstetrics (Theriogenology). 6th Edition. London: Bailliere Tindall; 1989.

7- Gordon I. Controlled Reproduction in Sheep and Goats. Vol 2. Cambridge: GABI Publishing; 1997.

8- Abebe G, Yami A. Shep and Goat Management. In: Yami A, Merkel RC, Editors. Sheep and Goat Production Handbook for Ethiopia. Ethiopia: ESGPIP; 2008. p.59-79.

9- Chemineau P, Malpaux B, Delgadillo JA, Guerin Y, Pavault JP. Control of Sheep and Goat Reproduction: Use of Light and Melatonin. Anim Reprod Sci 1992; 30: 157-84.

10- Akçapınar H. Koyun Yetiştiriciliği, Ankara: Medisan Yayınevi; 1994.

11- Tekin N, Muyan M. Keçilerde Başlıca Dölerme Özellikleri. Doğa Bil Derg 1985; 9: 208-19.

12- O'Callaghan DO. A Practical Approach to the Management of Reproductive Seasonality in Sheep. Reprod Dom Anim 1999; 34: 285-91.

13- Rosa HJD, Bryant MJ. The 'Ram Effect' as a Way of Modifying the Reproductive Activity in the Ewe. Small Rumin Res 2002; 45: 1-16.

14- Chemineau P, Martin GB, Saumande J, Normant E. Seasonal and Hormonal Control of Pulsatile LH Secretion in the Dairy Goats (Capra hircus). J Reprod Fert 1988; 83: 91-8.

15- Notter DR. Opportunities to Reduce Seasonality of Breeding in Sheep by Selection. Sheep & Goat Research Journal 2002; 17: 21-32.

16- Carcangiu V, Vacca GM, Parmeggiani A, Mura MC, Bini PP. Blood Melatonin Levels as Related to Reproductive Activity of Sarda Goat does. Small Rum Res 2005; 59: 7-13.

17- Pampori ZA, Sheik AA, Aarif O, Hasin D, Bhat IA: Physiology of Reproductive Seasonality in Sheep-an Update. Biol Rhythm Res 2018; 51(4): 586-98.

18- Goldman BD. Mammalian Photoperiodic System: Formal Properties and Neuroendocrine Mechanisms of Photoperiodic Time Measurement. J Biol Rhythms 2001; 16: 283-301.

19- Niswender GD, Juengel JL, Silva PJ, Rollyson MK, McIntush EW: Mechanisms Controlling the Function and Life Span of the Corpus Luteum. Physiol Rev 2000; 80: 1-29.

20- Kalkan C, Horoz H. Pubertas ve Seksüel Sikluslar. In: Alaçam E, Editör. Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite. Beşinci baskı, Ankara: Medisan yayınevi; 2005. s.23-40.

21- Öztürkler Y: Koyun ve Keçilerde Kısa Süreli Östrus Senkronizasyonu. Türkiye Klinikleri J Reprod Artif Insemin - Special Topics 2015; 1 (2): 9-19.

22- Özyurtlu N, Bademkıran S: Koyunlarda Östrus Senkronizasyonu ve Östrusu Uyarma Yöntemleri. Dicle Üniv Vet Fak Derg 2010; 3: 17-22.

23- Goodman RL Inskeep EK: Control of the Ovarian Cycle of the Sheep. In: Plant TM, Zelenik AJ, Editors. Knobil and Neill's Physiology of Reproduction. 4th Ed. Elsevier Inc: Academic Press; 2015. p.1259-305.

24- Duggavathi R. Dynamics and Regulation of Ovarian Antral Follicular Waves in Sheep. Doctoral Thesis. University of Saskatchewan; Saskatoon: 2004.

25- Pineda MH. Reproductive Patterns of Sheep and Goat. In: McDonald LE, Pineda MH, Editors. Veterinary Endocrinology and Reproduction. Philadelphia: Lea and Febiger; 1989. 428-47.

26- Canoğlu E, Sarıbay K: Üreme Kanalının Morfolojisi ve Üreme Fizyolojisi. In: Semacan A, Kaymaz M, Fındık M, Rişvanlı A, Köker A, Editör. Çiftlik Hayvanlarında Doğum ve Jinekoloji. 1. Baskı, Malatya: Medipress; 2012. s.534-48.

27- Rubianes EM, Menchaca A. The Pattern and Manipulation of Ovarian Follicular Growth in Goats. Anim Reprod Sci 2003; 78: 271-87.

28- Hastemi M, Safdarian M, Kafi M. Estrous Response to Synchronization of Estrus Using Different Progesterone Treatments Outside the Natural Breeding Season in Ewes. Small Rumin Res 2006; 65: 279-83.

29- Ak K. Koyunlarda Reprodüksiyon ve Sun'i Tohumlama In: İleri İK, Editör. Evcil Hayvanlarda Reprodüksiyon ve Sun'i Tohumlama. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Masaüstü Yayımcılık; 1998. s.189-203.

30- Lindsay DR. Reproduction in the Sheep and Goat. In: Cupp PT, Editor. Reproduction in Domestic Animals. New York: Academic Press; 1991. p.491-501.

31- Karsch FJ, Dahl GE, Evans NP, Manning JM, Mayfield KP. Seasonal Changes in Gonadotropin-Releasing Hormone Secretion in the Ewe: Alteration in Response to the Negative Feedback Action of Estradiol. Biol Reprod 1993; 49: 1377-83.

32- Ataman MB: Koyun ve Keçilerde Reprodüksiyon ve Suni Tohumlama, In: Çoyan K, Editör. Evcil Hayvanlarda Dölerme ve Suni Tohumlama. Konya: SÜ Veteriner Fak Yayın Ünitesi; 2020. s.137-49.

33- Yu HS, Reiter RJ. Melatonin: Biosynthesis, Physiological Effects, and Clinical Application. CRC Press: Taylor & Francis Group, London, New York; 2020.

34- Chowdhury I, Sengupta A, Maitra SK. Melatonin: Fifty Years of Scientific Journey from the Discovery in Bovine Pineal Gland to Delineration of Functions in Human. Indian J. Biochem. Biophys 2008; 45 (5): 289-304.

35- Hevia D, Mayo J, Quiros I, Gomez-Cordoves C, Sainz R. Monitoring Intracellular Melatonin Levels in Human Prostate Normal and Cancer Cells by HPLC. Anal Bioanal Chem 2010; 397: 1235-44.

36- Grivas TB, Savvidou OD. Melatonin the "Light of Night" in Human Biology and Adolescent Idiopathic Scoliosis. Scoliosis 2007; 2: 1-14.

37- Blakeman V, Williams JL, Meng QJ, Streuli CH. Circadian Clocks and Breast Cancer. J. Breast Cancer 2016; 18 (89): 1-9.

38- Wang JZ, Wang ZF. Role of Melatonin in Alzheimer-Like Neurodegeneration 1. Acta Pharmacol. Sin 2006; 27 (1): 41-9.

39- Dawson D, Armstrong SM. Chronobiotics-Drugs that Shift Rhythms. Pharmacol. Ther 1996; 69 (1): 15-36.

40- Posadzki PP, Bajpai R, Kyaw BM, Roberts NJ, Brzezinski A, Christopoulos GI et al. Melatonin and Health: An Umbrella Review of Health Outcomes and Biological Mechanisms of Action. BMC Medicine 2018; 16 (1): 1-18.

41- Srinivasan V, Spence D, Pandi-Perumal S, Trakht I, Esquifino A, Cardinali D et al. Melatonin, Environmental Light, and Breast Cancer. Breast Cancer Res. Treat 2008; 108 (3); 339-50.

42- Grant SG, Melan MA, Latimer JJ, Witt-Enderby PA. Melatonin and Breast Cancer: Cellular Mechanisms, Clinical Studies and Future Perspectives. Expert Rev. Mol. Med 2009; 11 (e5): 1-15.

43- Tyagi E, Agrawal R, Nath C, Shukla R. Effect of Melatonin on Neuroinflammation and Acetylcholinesterase Activity Induced by LPS in Rat Brain. Eur. J. Pharmacol 2010; 640 (1-3): 206-10.

44- Liu L, Wang T, Yang X, Xu C, Liao Z, Wang X et al. MTNR1B Loss Promotes Chordoma Recurrence by Abrogating Melatonin-Mediated β-Catenin Signaling Repression. J. Pineal Res 2019; 67 (2): e12588.

45- Sugden D, Davidson K, Hough KA, Teh MT. Melatonin, Melatonin Receptors and Melanophores: A Moving Story. Pigment Cell Research 2004; 17 (5): 454-60.

46- Zhao D, Yu Y, Shen Y, Liu Q, Zhao Z, Sharma R et al. Melatonin Synthesis and Function: Evolutionary History in Animals and Plants. Front. Endocrinol 2019; 10 (49): 1-16.

47- Tan D, Reiter RJ, Manchester LC, Yan M, El-Sawi M, Sainz RM et al. Chemical and Physical Properties and Potential Mechanisms: Melatonin as a Broad Spectrum Antioxidant and Free Radical Scavenger. Curr. Top. Med. Chem 2002; 2 (2): 181-97.

48- Reiter RJ, Melchiorri D, Sewerynek E, Poeggeler B, Barlow-Walden L, Chuang J et al. A Review of the Evidence Supporting Melatonin's Role as an Antioxidant. J. Pineal Res 1995; 18 (1): 1-11.

49- Bonnefont-Rousselot D, Collin F. Melatonin: Action as Antioxidant and Potential Applications in Human Disease and Aging. Toxicology 2010; 278 (1): 55-67.

50- Najafi M, Shirazi A, Motevaseli E, Rezaeyan A, Salajegheh A, Rezapoor S. Melatonin as an Anti-Inflammatory Agent in Radiotherapy. Inflammopharmacology 2017; 25 (4): 403-13.

51- Agarwal A, Gupta S, Sharma R. Oxidative Stress and Its Implications in Female Infertility-A Clinician's Perspective. Reprod. Biomed. Online 2005; 11 (5): 641-50.

52- Bhatia A, Manda K. Study on Pre-Treatment of Melatonin Against Radiation-Induced Oxidative Stress in Mice. Environ. Toxicol. Pharmacol 2004; 18 (1): 13-20.

53- Proietti S, Cucina A, Reiter RJ, Bizzarri M. Molecular Mechanisms of Melatonin’s Inhibitory Actions on Breast Cancers. Cell. Mol. Life Sci 2013; 70 (12): 2139- 57

54- Mirick DK, Davis S. Melatonin as a Biomarker of Circadian Dysregulation. Cancer Epidemiol. Biomark. Prev 2008; 17 (12): 3306-13.

55- Durackova Z. Some Current Insights into Oxidative Stress. Physiol. Res 2010; 59 (4): 459-69.

56- Thanan R, Oikawa S, Hiraku Y, Ohnishi S, Ma N, Pinlaor S et al. Oxidative Stress and Its Significant Roles in Neurodegenerative Diseases and Cancer. Int. J. Mol. Sci 2015; 16(1): 193-217.

57- Young I, Woodside J. Antioxidants in Health and Disease. J. Clin. Pathol 2001; 54(3): 176-86.

58- Genestra M. Oxyl Radicals, Redox-Sensitive Signalling Cascades and Antioxidants. Cell. Signal 2007; 19 (9): 1807-19.

59- Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free Radicals and aAntioxidants in Normal Physiological Functions and Human Disease. Int. J. Biochem. Cell Biol 2007; 39 (1): 44-84.

60- Brewer M. Natural Antioxidants: Sources, Compounds, Mechanisms of Action, and Potential Applications. Compr. Rev. Food Sci. Food Saf 2011; 10(4): 221-47.

61- Puppel K, Kapusta A, Kuczyńska B. The Etiology of Oxidative Stress in the Various Species of Animals, A Review. J. Sci. Food Agric 2015; 95 (11): 2179-84.

62- Lykkesfeldt J, Svendsen O. Oxidants and Antioxidants in Disease: Oxidative Stress in Farm Animals. Vet. J 2007; 173 (3): 502-11.

63- Sordillo LM, Aitken SL. Impact of Oxidative Stress on the Health and Immune Function of Dairy Cattle. Vet. Immunol. Immunopathol 2009; 128 (1-3): 104- 9.

64- Sen S, Chakraborty R. The Role of Antioxidants in Human Health. Oxidative Stress: Diagnostics, Prevention, and Therapy. J. Am. Chem. Soc 2011; 1083: 1-37.

65- Becker LB. New Concepts in Reactive Oxygen Species and Cardiovascular Reperfusion Physiology. Cardiovasc. Res 2004; 61(3): 461-70.

66- Stier A, Reichert S, Massemin S, Bize P, Criscuolo F. Constraint and Cost of Oxidative Stress on Reproduction: Correlative Evidence in Laboratory Mice and Review of the Literature. Front. Zool 2012; 9 (1): 37.

67- Bonnefont-Rousselot D, Collin F. Melatonin: Action as Antioxidant and Potential Applications in Human Disease and Aging. Toxicology 2010; 278 (1): 55-67.

68- Yonei Y, Hattori A, Tsutsui K, Okawa M, Ishizuka B. Effects of Melatonin: Basics Studies and Clinical Applications. J. anti-aging med 2010; 7(7): 85-91.

69- Bespyatykh AY, Burlakova O, Golichenkov V. Melatonin as an Antioxidant: The Main Functions and Properties. Biol. Bull. Rev 2011; 1 (2): 143.

70- Tomas-Zapico C, Coto-Montes A. Melatonin as Antioxidant under Pathological Processes, Recent Patents on Endocrine. Metabolic & Immune Drug Discovery 2007; 1 (1): 63-82.

71- Kotler M, Rodríguez C, Sáinz RM, Antolin I, Menéndez-Peláez A. Melatonin Increases Gene Expression for Antioxidant Enzymes in Rat Brain Cortex. J. Pineal Res 1998; 24 (2): 83-9.

72- Pevet P, Challet E. Melatonin: Both Master Clock Output and Internal Time-Giver in the Circadian Clocks Network. J Physiol Paris 2011; 105: 170-82.

73- Voiculescu SE, Zygouropoulos N, Zahiu CD, Zagrean AM. Role of Melatonin in Embryo Fetal Development. J Med Life 2014; 7: 488-92.

74- Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A, Rosales-Corral SA. Melatonin and Stable Circadian Rhythms Optimize Maternal, Placental and Fetal Physiology. Hum Reprod Update 2014; 20: 293-307.

75- Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Sanchez-Sanchez JJ, Kaski JC, Reiter RJ. Melatonin and Circadian Biology in Human Cardiovascular Disease. J Pineal Res 2010; 49: 14-22.

76- Zeman M, Herichova I. Melatonin and Clock Genes Expression in the Cardiovascular System. Front Biosci (Schol Ed) 2013; 5: 743-53.

77- Zanoboni A, Forni A, Zanoboni-Muciaccia W, Zanussi C. Effect of Pinealectomy on Arterial Blood Pressure and Food and Water Intake in the Rat. J Endocrinol Invest 1978; 1: 125-30.

78- K-Laflamme A, Wu L, Foucart S, de Champlain J. Impaired Basal Sympathetic Tone and Alpha1-Adrenergic Responsiveness in Association with the Hypotensive Effect of Melatonin in Spontaneously Hypertensive Rats. Am J Hypertens 1998; 11: 219-29.

79- Hung MW, Kravtsov GM, Lau CF, Poon AMS, Tipoe GL, Fung ML. Melatonin Ameliorates Endothelial Dysfunction, Vascular Inflammation, and Systemic Hypertension in Rats with Chronic Intermittent Hypoxia. J Pineal Res 2013; 55: 247-56.

80- Tao J, Lv J, Li W, Zhang P, Mao C, Xu Z. Exogenous Melatonin Reduced Blood Pressure in Late-Term Ovine Fetus via MT1/MT2 Receptor Pathways. Reprod Biol 2016; 16 (3): 212-217.

81- Abuelo A, Hernández J, Benedito JL, Castillo C. The Importance of the Oxidative Status of Dairy Cattle in the Periparturient Period: Revisiting Antioxidant Supplementation. J Anim Physiol Anim Nutr (Berl) 2015; 99 (6): 1003-16.

82- Abuelo A, Hernandez J, Benedito JL, Castillo C. Oxidative Stress Index (OSi) as a New Tool to Assess Redox Status in Dairy Cattle during the Transition Period. Animal 2013; 7(8): 1374-8.

83- Lean IJ, Van Saun R, Degaris PJ. Mineral and Antioxidant Management of Transition Dairy Cows. Vet. Clin. North Am. Food Anim 2013; 29 (2): 367-86.

84- Sharma N, Singh NK, Singh OP, Pandey V, Verma PK. Oxidative Stress and Antioxidant Status during Transition Period in Dairy Cows. Asian-australas. J. Anim. Sci 2011; 24 (4): 479-84.

85- Leblanc SJ, Herdt TH, Seymour WM, Duffield TF, Leslie KE. Peripartum Serum Vitamin E, Retinol, and Beta-Carotene in Dairy Cattle and Their Associations with Disease. Int. J. Dairy Sci 2004; 87 (3): 609-19.

86- Hoque MN, Das ZC, Rahman ANMA, Hoque MM. Effect of Administration of Vitamin E, Selenium and Antimicrobial Therapy on Incidence of Mastitis, Productive and Reproductive Performances in Dairy Cows. Int. J. Vet. Sci. Med 2016; 4 (2): 63-70.

87- Przybylska J, Albera E, Kankofer M. Antioxidants in Bovine Colostrum. Reproduction in Domestic Animals 2007; 42 (4): 402-9.

88- Spears JW, Weiss WP. Role of Antioxidants and Trace Elements in Health and Immunity of Transition Dairy Cows. Vet. J 2008; 176 (1): 70-6.

89- Bisinotto RS, Greco L F, Ribeiro ES, Martinez N, Lima FS, Staples CR et al. Influences of Nutrition and Metabolism on Fertility of Dairy Cows. Anim. Reprod. Sci 2012; 9 (3): 260-72.

90- Sordillo LM, Aitken SL. Impact of Oxidative Stress on the Health and Immune Function of Dairy Cattle. Vet. Immunol. Immunopathol 2009; 128 (1-3): 104-9.

91- Omur A, Kirbas A, Aksu E, Kandemir F, Dorman E, Kaynar O et al. Effects of Antioxidant Vitamins (A, D, E) and Trace Elements (Cu, Mn, Se, Zn) on Some Metabolic and Reproductive Profiles in Dairy Cows during Transition Period. Pol. J. Vet 2016; 19 (4): 697-706.

92- Schafers S, Von Soosten D, Meyer U, Drong C, Frahm J, Tröscher A et al. Influence of Conjugated Linoleic Acids and Vitamin E on Biochemical, Hematological, and Immunological Variables of Dairy Cows during the Transition Period. Int. J. Dairy Sci 2018; (2): 1585-1600.

93- Pavlata LA, Pechova, Dvorak R. Microelements in Colostrum and Blood of Cows and Their Calves during Colostral Nutrition. Acta Vet. Brno 2004; 73: 421-9.

94- Mcdowell LR, Williams SN, Hidiroglou N, Njeru CA, Hill GM, Ochoa L, Wilkinson NS. Vitamin E Supplementation for the Ruminant. Anim. Feed Sci. Technol 1996; 60 (3-4): 273-96.

95- Maunsell F. Cow Factors that Influence Colostrum Quality. WCDS Adv. Dairy Technol 2014; 26: 113-21.

96- Baldi A, Ioannis P, Chiara P, Eleonora F, Roubini C, Vittorio D. Biological Effects of Milk Proteins and Their Peptides with Emphasis on those Related to the Gastrointestinal Ecosystem. J Dairy Res 2005; 72: 66-72.

97- Swecker JW, Thatcher CD, Eversole DE, Blodgett DJ, Schurig GG. Effect of Selenium Supplementation on Colostral IgG Concentration in Cows Grazing Selenium-Deficient Pastures and on Postsuckle Serum IgG Concentration in Their Calves. Am. J. Vet. Res 1995; 56(4): 450-3.

98- Godden S, Mcmartin S, Feirtag J, Stabel J, Bey R, Goyal S et al. Heat-Treatment of Bovine Colostrum. II: Effects of Heating Duration on Pathogen Viability and Immunoglobulin G. Int. J. Dairy Sci 2006; 89 (9): 3476-83.

99- Abuelo A, Hernández J, Benedito JL, Castillo C. Redox Biology in Transition Periods of Dairy Cattle: Role in the Health of Periparturient and Neonatal Animals. Antioxidants 2019; 8 (1): 20.

100- Bernabucci U, Ronchi B, Lacetera N, Nardone A. Markers of Oxidative Status in Plasma and Erythrocytes of Transition Dairy Cows during Hot Season. Int. J. Dairy Sci 2002; 85(9): 2173-9.

101- Erel O. A Novel Automated Direct Measurement Method for Total Antioxidant Capacity Using a New Generation, More Stable ABTS Radical Cation. Clin Biochem 2004; 37: 277-85.

102- Erel O. A New Automated Colorimetric Method for Measuring Total Oxidant Status. Clin Biochem 2005; 38: 1103-11.

103- Weaver DM, Tyler JW, Vanmetre DC, Hostetler DE, Barrington GM. Passive Transfer of Colostral Immunoglobulins in Calves. J. Vet. Intern. Med 2000; 14 (6): 569-77.

104- Gomez DE, Chamorro MF. The Importance of Colostrum for Dairy Calves. Rev. Colomb. de Cienc. Pecu 2017; 30: 241-4.

105- Barrington GM, Mcfadden TB, Huyler MT, Besser TE. Regulation of Colostrogenesis in Cattle. Livest. Prod. Sci 2001; 70 (1-2): 95-104.

106- Nickerson SC. Importance of Dry Cow Management in the Control of Mastitis. 2010. URL: http://articles.extension.org/pages/21321/importance-of-dry-cow-management-in-the-control-of mastitis, 27/10/2021.

107- Selk GE. Disease Protection for Baby Calves. Agric. Nat. Resour 2003; 3358-2: 1-7.

108- Diker KS. Bağışıklığın Yapısal Unsurları. In: Carli KT, Editör. Temel Veteriner Mikrobiyoloji ve İmmunoloji, 1. Baskı. Eskişehir Anadolu Üniversitesi Web Ofset Tesisleri: Eskişehir; 2011. s.121-37.

109- Butler JE. Synthesis and Distrubution of Immunoglobulins. J Am. Vet. Assoc 1973: 163; 795-800.

110- Cabello G, Levieux D. Comparative Absorption of Colostral IgG1 and IgM in the Newborn Calf Effects of Thyroxine, Cortisol and Environmental Factors. Ann Vet Res 1980; 11: 1-7.

111- Mayer G. Immunology: Innate (Non-Specific) Immunity. South Carolina, USA: University of South Carolina; 2010.

112- Wheeler TT, Hodgkinson AJ, Prosser CG, Davis SR. Immune Components of Colostrum and Milk-A Historical Perspective. J. Mammary Gland Biol. Neoplasia 2007; 12 (4): 237-47.

113- El-Loly MM. Bovine Milk Immunoglobulins in Relation to Human Health. Int. J. Dairy Sci 2007; 2 (3): 183-95.

114- Larson BL, Heary JRHL, Devery JE. Immunoglobulin Production and Transport By the Mammary Gland. Int. J. Dairy Sci 1980; 63 (4): 665-71.

115- Marnila P, Korohnen H. Colostrum. In: Roginski H, Fuquay JW, Fox FP, Editors. Encyclopedia of Dairy Sciences. Acedemic Press: London; 2002. p: 473-478.

116- Salazar JAE, Heinrichs AJ. Review: Heat Treating Bovine Colostrum. The Professional Ani Sci 2008; 24: 530-8.

117- Selk GE. Management Factors that Affect the Development of Passive Immunity in the Newborn Calf. In: Selk GE, Editor. Beef Cattle Handbook-2240. Extension Beef Cattle Resource Committee: 1998; p.1-7.

118- Stark A, Wellnitz O, Dechow C, Bruckmaier R, Baumrucker C. Colostrogenesis during an Induced Lactation in Dairy Cattle. J Anim Physiol Anim Nutr (Berl) 2015; 99 (2): 356-66.

119- Radostits OM, Gay CC, Blood DC, Hinchcliff KW. Veterinary Medicine: A Textbook of the Disease of Cattle, Sheep, Pigs, Goat, and Horses. 10th ed. Saunders: London: 2007.

120- Scott PR. Sheep Medicine. 1st ed. Manson Publishing Ltd: London; 2006.

121- Nowak R, Poindron P. From Birth to Colostrum: Early Steps Leading to Lamb Survival. Reprod. Nutr. Dev 2006; 46: 431-46.

122- Navarre CB, Baird AN, Pugh DG. Diseases of the Gastrointestinal System. In: Pugh DG, Baird AN, Editors. Sheep and Goat Medicine, 2th ed. Elsevier Saunders: Philadelphia; 2012. p.71-105.

123- Sangild PT. Uptake of Colostrum Immunoglobulins by the Compromised Newborn Farm Animal. Acta Vet. Scand 2003; 98: 105-22.

124- Dwyer CM. The Welfare of the Neonatal Lamb. Small Rum. Res 2008; 76: 31-41.

125- Higaki S, Nagano M, Katagiri S, Takahashi Y. Effects of Parity and Litter Size on the Energy Contents and Immunoglobulin G Concentrations of Awassi Ewe Colostrum. Turkish J. Vet. Anim. Sci 2013; 37: 109-12.

126- Ahmad R, Khan A, Tariq Javed M, Hussain I. The Level of Immunoglobulins in Relation to Neonatal Lamb Mortality in Pak-Karakul Sheep. Vet. Arhıv 2000; 70 (3), 129-39.

127- Malo PG, Valares JA, Langa V, Razquin P, Mata L. Determination of IgG Levels in Bulk Ewe's Milk. Small Ruminant Research 2014; 119 (1-3): 156-60.

128- Tabatabaei S, Nikbakht G, Vatankhah M, Sharifi H, Alidadi N. Variation in Colostral Immunoglobulin G Concentration in Fat Tailed Sheep and Evaluation of Methods for Estimation of Colostral Immunoglobulin Content. Acta Vet. Brno 2013; 82: 271-5.

129- Kruse PE. The Importance of Colostral Immunoglobulins and Their Absorption from the Intestine of the New Born Animals, Ann Rech Vet 1983; 14: 349-53.

130- Islam SS, Ahmed AR, Ashraf A, Khanom N, Ahmed MB. Causes and Consequences of Calf Mortality in a Dairy Farm of Bangladesh. J Anim Vet. Adv 2005; 4: 260-4.

131- Jaster EH. Evaluation of Quality, Quantity, and Timing of Colostrum Feeding on Immunoglobulin G 1 Absorption in Jersey Calves. Int. J. Dairy Sci 2005; 88 (1): 296-302.

132- Le Cozler Y, Guatteo R, Le Drean E, Turban H, Leboeuf F, Pecceu K et al. IgG1 Variations in the Colostrum of Holstein Dairy Cows. Animal 2016; 10 (02): 230-7.

133- Denholm KS, Mcdougall S, Chambers G, Clough W. Factors Associated with Colostrum Quality in Individual Cows from Dairy Herds in the Waikato Region of New Zealand. N Z Vet J 2018; 66 (3): 115-20.

134- Gulliksen SM, Lie KI, Sølverød L, Østerås O. Risk Factors Associated with Colostrum Quality in Norwegian Dairy Cows. Int. J. Dairy Sci 2008; 91 (2): 704-12.

135- Bittman EL, Karsch FJ, Hopkins JW. Role of the Pineal Gland in Ovine Photoperiodism: Regulation of Seasonal Breeding and Negative Feedback Effects of Estradiol upon Luteinizing Hormone Secretion. Endocrinology 1983; 113: 229-336.

136- Abecia JA, Forcada F, Casao A, Palacin I. Effect of Exogenous Melatonin on the Ovary, the Embryo and the Establishment of Pregnancy in Sheep. Animal 2008; 2: 399-404.

137- Abecia JA, Forcada F, Vázquez MI, Muiño-Blanco T, Cebrián-Pérez JA, Pérez-Pe R et al. Role of Melatonin on Embryo Viability in Sheep. Reprod. Fertil. Dev 2018; 31: 82-9.

138- Maestroni GJM, Conti A, Pierpaoli W. Role of the Pineal Gland in Immunity: II. Melatonin Enhances the Antibody Response via an Opiatergic Mechanism. Clin. Exp. Immunol 1987; 68: 384-91.

139- Demas GE, Nelson RJ. Photoperiod and Temperature Interact to Affect Immune Parameters in Adult Male Deer Mice (Peromyscus maniculatus). J. Biol. Rhythms 1996; 11: 94-102.

140- Molik E, Bonczar G, Misztal T, Żebrowska A, Zięba D. The Effect of the Photoperiod and Exogenous Melatonin on the Protein Content in Sheep Milk. In: Hurley WL, Editor. Milk Protein. IntechOpen; 2012. p.325-40.

141- Barrington GM, Parish SM. Bovine Neonatal Immunology. Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract 2001; 17: 463-76.

142- Lérias JR, Hernández-Castellano LE, Suárez-Trujillo A, Castro N, Pourlis A, Almeida AM. The Mammary Gland in Small Ruminants: Major Morphological and Functional Events Underlying Milk Production-A Review. J. Dairy Res 2014; 81: 304-318.

143- Abecia JA, Garrido C, Gave M, Garcia AI, Lopez D, Luis S et al. Exogenous Melatonin and Male Foetuses Improve the Quality of Sheep Colostrum. J Anim Physiol Anim Nutr 2020; 104: 1305-9

144- Ahmad R, Khan A, Tariq Javed M, Hussain I. The Level of Immunoglobulins in Relation to Neonatal Lamb Mortality in Pak-Karakul Sheep. Vet. Arhıv 2000; 70 (3): 129-39.

145- Malo PG, Valares JA, Langa V, Razquin P, Mata L. Determination of IgG Levels in Bulk Ewe's Milk. Small Rumin. Res 2014; 119 (1-3): 156-60.

146- Gilbert RP, Gaskins CT, Hillers JK, Parker CF, McGuire TC. Genetic and Environmental Factors Affecting Immunoglobulin G1 Concentrations in the Ewe Colostrum and Lamb Serum. J Anim Sci 1988; 66: 844-63.

147- Waelchli RO, Mulher CH, Hassig M, Rusch P. Immunoglobulin Concentration in Colostrum and Serum of Lamb of Dairy Sheep Breeds. Vet Rec 1994; 135: 16-7.

148- Dwyer CM, Morgan CA. Maintenance of Body Temperature in the Neonatal Lamb: Effects of Breed, Birth Weight, and Litter Size. J Anim Sci 2006; 84: 1093-101.

149- Altıntaş R. Honamlı Keçileri ve Kıl Keçilerinin Kolostrumlarının Biyokimyasal Bağışıklık, Antioksidan Bileşimler Bazında Karşılaştırılması. Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Burdur, 2018.

150- Moreno-Indiasa I, Sánchez-Macíasa D, Castroa N, Morales-dela Nueza A, Hernández-Castellanoa L, Capoteb J et al. Chemical Composition and Immune Status of Dairy Goat Colostrum Fractions during the First 10h After Partum, Small Ruminant Res 2012; 103: 220-4.

151- Rudovsky A, Locher L, Zeyner A, Sobiraj A, Wittek T. Meassurement of Immunoglobulin Concentration in Goat Colostrum. Small Rumin. Res 2007; 74: 265-9.

152- Ismail H, Kon Y. Immunological Quantitation of IgG and IgM in Milk and Serum of the Goat at Different Stages of the Reproductive Cycle. Ann Biol Res 2015; 6 (9): 16-20.

153- Micusan VV, Borduas AG. Biological Properties of Goat Immunoglobulins G. Immunology 1977; 32 (4): 373-81.

154- Yang YX, Chen JP, Zhang FX. Research on the Chemical Composition of Saanen Goat Colostrum. Inter J Dairy Techn 2009; 62: 500-4.

155- Pakkanen R, Aalto J. Growth Factors and Antimicrobial Factors of Bovine Colostrum. Int. Dairy J 1997; 7 (5): 285-97.

156- Hotchkiss AK, Nelson RJ. Melatonin and Immune Function: Hype or Hypothesis? Crit Rev Immunol 2002; 22: 351-71.

157- Abecia JA, Arrebola F, Sanchez M, Lopez MD, Palacios C. Goats Kidding Females Produce More Milk, Fat, Protein and Lactose than Goats Kidding Males. Large Anim. Rev 2018, 24, 143-7.

158- Abecia JA, Palacios C. Ewes Giving Birth to Female Lambs Produce More Milk than Ewes Giving Birth to Male Lambs. Ital. J. Anim. Sci 2018, 17, 736-9.

159- Angulo J, Gómez LM, Mahecha L, Mejía E, Henao J, Mesa C. Calf's Sex, Parity and the Hour of Harvest After Calving Affect Colostrum Quality of Dairy Cows Grazing Under High Tropical Conditions. Trop Anim Health Prod 2015; 47: 699-705.

160- Anand-Ivell R, Hiendleder S, Viñoles C, Martin GB, Fitzsimmons C, Eurich et al. INSL3 in the Ruminant: A Powerful Indicator of Gender- and Genetic-Specific Feto-Maternal Dialogue. PLoS ONE 2011; 6: e19821.

161- Ciupercescu DD. Dynamics of Serum Immunoglobulin Concentrations in Sheep During Pregnancy and Lactation. Vet. Sci. Res. J 1977; 22: 23-7.

162- Kaymaz AA, Bakırel U, Çağtay P, Tan H. The Effects of Serum IgG and Trace Elements-Copper and Zinc on the Development of Kivircik Lambs Following Colostrum Intake. Istanbul Univ. Vet. Fak. Derg 2000; 26 (2): 475-81.

163- Abecia JA, Forcada F, Valares JA, Palacín I, Martín S, Martino A et al. Does Melatonin Treatment During Lactation Influence Milk Production in Lacaune and Assaf Ewes? Span. J. Agric. Res 2005; 3: 396-401.

164- Bouroutzika E, Kouretas D, Papadopoulos S, Veskoukis A.S, Theodosiadou E, Makri S et al. Efects of Melatonin Administration to Pregnant Ewes Under Heat-Stress Conditions, in Redox Status and Reproductive Outcome. Antioxidants 2020; 9 (3): 266.

165- Kurt S. İneklerde Prepartum Antioksidan Uygulamalarının Oksidatif Stres Enerji Metabolizması Ve Kolostrum Kalitesine Etkisinin Araştırılması. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2018.

166- Myatt L, Cui X. Oxidative Stress in the Placenta. Histochem. Cell Biol 2004; 122: 369-82.

167- Garrel C, Fowler PA, Al-Gubory KH. Developmental Changes in Antioxidant Enzymatic Defences Against Oxidative Stress in Sheep Placentomes. J. Endocrinol 2010; 205: 107-16.

168- Caroprese M, Ciliberti MG, Albenzio M, Marino R, Santillo A, Sevi A. Role of Antioxidant Molecules in Milk of Sheep. Small Rumin. Res 2019; 180: 79-85.

169- Marai IFM, El-Darawany AA, Fadiel A, Abdel-Hafez MAM. Physiological Traits as Affected by Heat Stress in Sheep-A Review. Small Rumin. Res 2007; 71: 1-12.

170- Carpentieri A, Diaz De Barboza G, Areco V, Peralta López M, Tolosa De Talamoni N. New Perspectives in Melatonin Uses. Pharmacol. Res 2012; 65: 437-44.

171- Reiter RJ. Oxidative Processes and Antioxidative Defense Mechanisms in the Aging Brain. FASEB J 1995; 9: 526-33.

172- Kumar A, Mehrotra S, Singh G, Narayanan K, Das G, Soni Y et al. Sustained Delivery of Exogenous Melatonin Influences Biomarkers of Oxidative Stress and Total

Antioxidant Capacity in Summer-Stressed Anestrous Water Buffalo (Bubalus bubalis). Theriogenology 2015; 83: 1402-7.

173- Tamura H, Nakamura Y, Terron MP, Flores LJ, Manchester LC, Tan DX et al. Melatonin and Pregnancy in the Human. Reprod. Toxicol 2008; 25: 291-303.

174- Sainz RM, Reiter RJ, Mayo JC, Cabrera J, Tan DX, Qi W et al. Changes in Lipid Peroxidation During Pregnancy and After Delivery in Rats: Effect of pinealectomy. J. Reprod. Fertil 2000; 119: 143-9.

175- Reiter RJ, Tan DX, Manchester LC, Paredes SD, Mayo JC, Sainz RM. Melatonin and Reproduction Revisited. Biol. Reprod 2009; 81: 445-56.

176- Matsuzuka T, Sakamoto N, Ozawa M, Ushitani A, Hirabayashi M, Kanai Y. Alleviation of Maternal Hyperthermia-Induced Early Embryonic Death by Administration of Melatonin to Mice. J. Pineal Res 2005; 39: 217-23.

177- Ozawa M, Hirabayashi M, Kanai Y. Developmental Competence and Oxidative State of Mouse Zygotes Heat-Stressed Maternally or In Vitro. Reproduction 2002; 124: 683-9.

178- Aréchiga CF, Ealy AD, Hansen PJ. Evidence That Glutathione is Involved in Thermotolerance of Preimplantation Murine Embryos. Biol. Reprod 1995; 52: 1296-1301.

179- Marai IFM, El-Darawany AA, Fadiel A, Abdel-Hafez MAM. Physiological Traits as Affected by Heat Stress in Sheep-A Review. Small Rumin. Res 2007; 71: 1-12.

180- Zhang H, Akbar M, Kim HY. Melatonin: An Endogenous Negative Modulator of 12-Lipoxygenation in the Rat Pineal Gland. Biochem. J 1999; 344: 487-93.

181- Storr M, Koppitz P, Sibaev A, Saur D, Kurjak M, Franck H et al. Melatonin Reduces Non-Adrenergic, Non-Cholinergic Relaxant Neurotransmission by Inhibition of Nitric Oxide Synthase Activity in the Gastrointestinal Tract of Rodents In Vitro. J. Pineal Res 2002; 33: 101-8.

182- El-Sokkary GH. Melatonin and Vitamin C Administration Ameliorate Diazepam-Induced Oxidative Stress and Cell Proliferation in the Liver of Rats. Cell Prolif 2008; 41: 168-76.

183- Reiter RJ, Guerrero JM, Escames G, Pappolla MA, Acuña-Castroviejo D. Prophylactic Actions of Melatonin in Oxidative Neurotoxicity. Ann. N. Y. Acad. Sci 1997; 825: 70-8.

184- Andrei S, Matei S, Rugină D, Bogdan L, Ştefănuţ C. Interrelationships Between the Content of Oxidative Markers, Antioxidative Status, and Somatic Cell Count in Cow's Milk. Czech J. Anim. Sci 2016; 61 (9): 407-13.

185- Mandebvu P, Castillo JB, Steckley DJ, Evans E. Total Antioxidant Capacity: A Tool for Evaluating the Nutritional Status of Dairy Heifers and Cows. Can. J. Anim. Sci 2003; 83 (3): 605-8.

186- Sales F, Peralta OA, Narbona E, McCoard S, Lira R, Reyes MDL et al. Maternal Supplementation with Antioxidant Vitamins in Sheep Results in Increased Transfer to the Fetus and Improvement of Fetal Antioxidant Status and Development. Antioxidants 2019; 8: 59.

187- Putman AK, Brown JL, Gandy JC, Wisnieski L, Sordillo LM. Changes in Biomarkers of Nutrient Metabolism, Inflammation, and Oxidative Stress in Dairy Cows During the Transition into the Early Dry Period. Int. J. Dairy Sci 2018; 101 (10): 9350-9.

188- Gong J, Xiao M. Selenium and Antioxidant Status in Dairy Cows at Different Stages of Lactation. Biol. Trace Elem. Res 2016; 171 (1): 89-93.

189- Pistkova K, Illek J, Kadek R. Determination of Antioxidant Indices in Dairy Cows During the Periparturient Period. Acta Veterinaria Brno 2019; 88 (1): 3-9.

190- Abuelo A, Alves-Nores V, Hernandez J, Muino R, Benedito JL, Castillo C. Effect of Parenteral Antioxidant Supplementation During the Dry Period on Postpartum Glucose Tolerance in Dairy Cows. J. Vet. Intern. Med 2016; 30 (3): 892-8.

191- Seron-Ferre M, Reynolds H, Mendez NA, Mondaca M, Valenzuela F, Ebensperger R et al. Impact of Maternal Melatonin Suppression on Amount and Functionality of Brown Adipose Tissue (BAT) in the Newborn Sheep. Front. Endocrinol 2015; 5: 232.

192- Sales F, Parraguez VH, McCoard S, Cofré E, Peralta OA, Subiabre I. Fetal Brown Fat Deposition is Increased by Melatonin Implants in Sheep. J. Anim. Sci 2017; 95: 152-3.

193- Sales F, Peralta OA, Narbona E, McCoard S, González-Bulnes A, Parraguez VH. Rapid Communication: Maternal Melatonin Implants Improve Fetal Oxygen Supply and Body Weight at Term in Sheep Pregnancies. J. Anim. Sci 2019; 97: 839-45.

194- Flinn T, McCarthy NL, Swinbourne AM, Gatford KL, Weaver AC, McGrice HA et al. Supplementing Merino Ewes with Melatonin During the Last Half of Pregnancy Improves Tolerance of Prolonged Parturition and Survival of Second-Born Twin Lambs. J Anim Sci 2020; 98 (12): 1-35.

195- Gardner DS, Bell RC, Symonds ME. Fetal Mechanisms that Lead to Later Hypertension. Curr. Drug Targets 2007; 8: 894-905.

196- Oldham CM, Thompson AN, Ferguson MB, Gordon DJ, Kearney GA, Paganoni BL. The Birthweight and Survival of Merino Lambs can be Predicted from the Profile of Liveweight Change of Their Mothers During Pregnancy. Anim. Prod. Sci 2011; 51: 776-83.

197- Brockus KE, Hart CG, Fleming BO, Smith T, Ward SH, Lemley CO. Effects of Supplementing Holstein Heifers with Dietary Melatonin During Late Gestation on Growth and Cardiovascular Measurements of Their Offspring. Reprod. Domest. Anim 2016; 51: 240-7.

198- Brockus KE, Hart CG, Gilfeather CL, Fleming BO, Lemley CO. Dietary Melatonin Alters Uterine Artery Hemodynamics in Pregnant Holstein Heifers. Domest. Anim. Endocrinol 2016; 55: 1-10.

199- McCarty KJ, Owen MPT, Hart CG, Thompson RC, Burnett DD, King EH et al. Effect of Chronic Melatonin Supplementation During Mid to Late Gestation on Maternal Uterine Artery Blood Flow and Subsequent Development of Male Offspring in Beef Cattle. J. Anim. Sci 2018; 96: 5100-11.

200- Lemley CO, Camacho LE, Meyer AM, Kapphahn M, Caton JS, Vonnahme KA. Dietary Melatonin Supplementation Alters Uteroplacental Amino Acid Flux During Intrauterine Growth Restriction in Ewes. Animal 2013; 7: 1500-7.

201- Lemley CO, Meyer AM, Camacho LE, Neville TL, Newman DJ, Caton JS, Vonnahme KA. Melatonin Supplementation Alters Uteroplacental Hemodynamics and Fetal Development in an Ovine Model of Intrauterine Growth Restriction. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol 2012; 302: 454-67.

202- Richter HG, Hansell JA, Raut S, Giussani DA. Melatonin Improves Placental Efficiency and Birth Weight and Increases the Placental Expression of Antioxidant Enzymes in Undernourished Pregnancy. J. Pineal Res 2009; 46: 357-64.

203- Osinowo OA, Abubakar BY, Trimnell AR. Genetic and Phenotypic Relationships Between Gestation Length, Litter Size and Litter Birth Weight in Yankasa Sheep. Anim. Reprod. Sci 1993; 34: 111-8.

204- Öztürk A, Aktaş AH. Effect of Environmental Factors on Gestation Length in Konya Merino Sheep. Small Ruminant Res 1996; 22: 85-8.

205- Gonzalez-Candia A, Veliz M, Araya C, Quezada S, Ebensperger G, Serón-Ferré M et al. Potential Adverse Effects of Antenatal Melatonin as a Treatment for Intrauterine Growth Restriction: Findings in Pregnant Sheep. Am. J. Obstet. Gynecol 2016; 215 (2): 245.e1-245.e7.

206- Torres-Farfan C, Valenzuela FJ, Mondaca M, Valenzuela GJ, Krause B, Herrera EA et al. Evidence of a Role for Melatonin in Fetal Sheep Physiology: Direct Actions of Melatonin on Fetal Cerebral Artery, Brown Adipose Tissue and Adrenal Gland. J. Physiol 2008; 586: 4017-27.

207- Torres- Farfan C, Richter HG, Germain AM, Valenzuela GJ, Campino C, Rojas-Garcia P et al Maternal Melatonin Selectively Inhibits Cortisol Production in the Primate Fetal Adrenal Gland. J. Physiol 2004; 554: 841-56.

İLERİ GEBE İVESİ IRKI KOYUNLARA MELATONİN UYGULAMASININ KOLOSTRUM IgG DÜZEYİ VE OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİSİ

ORİJİNALLİK RAPORU

%7	%6	%3	%3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	adudspace.adu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%2
2	acikerisim.istinye.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
3	Submitted to Mugla University Öğrenci Ödevi	<%1
4	ilacvetedavidernegi.org İnternet Kaynağı	<%1
5	Submitted to Harran Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
6	Submitted to Sivas Cumhuriyet Universitesi Öğrenci Ödevi	<%1
7	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
8	Submitted to Bahcesehir University Öğrenci Ödevi	<%1

Submitted to Eskisehir Osmangazi University