

HAYVANLARDA REPRODÜKSİYON

SEMİNERLERİ – 2

Editör

PROF. DR. MEHMET BORCA TIRPAN



BİDGE Yayınları

HAYVANLARDA REPRODÜKSİYON SEMİNERLERİ - 2

Editör: PROF. DR. MEHMET BORGA TIRPAN

ISBN: 978-625-372-838-0

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 20.11.2025

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



İÇİNDEKİLER

Sperma Üretiminin Başlangıcından Günümüze: Suni Tohumlama, Sperma Dondurma Süreçleri ve Seleksiyon Sistemleri	5
ALİ AKSÜNGÜ	5
ALİ ERDEM ÖZTÜRK	5
Spermatozoa ile Dişi Genital Kanal Arasındaki Etkileşimler ve Fertilizasyondaki Seçici Mekanizmalar	27
MURAT KIRIKKULAK	27
DENİZ YENİ	27
Kemoterapötiklerin (Anti Kanser İlaçlar) Erkek Hayvanlarda Üreme Sistemi Üzerine Etkisi.....	54
MİNE HERDOĞAN	54
MUHAMMED ENES İNANÇ	54
Ratlarda Üreme Sistemi ve Anatomisi	93
MURAT KIRIKKULAK	93
FATİH AVDATEK	93
Koyunlarda Östrus Senkronizasyonu Uygulamalarında Güncel Yaklaşımlar	114
KAAN EKREM TEKİN	114
ŞÜKRÜ GÜNGÖR	114
Evcil Kedilerde Sperma Alma Yöntemleri	147
ERGÜN AKÇAY	147
Kısıraklarda Embriyo Transferi.....	170

ZELİHA KILINÇ.....	170
ALİ ERDEM ÖZTÜRK.....	170
MEHMET BOZKURT ATAMAN	170

I.BÖLÜM

SPERMA ÜRETİMİNİN BAŞLANGICINDAN GÜNÜMÜZE: SUNİ TOHURLAMA, SPERMA DONDURMA SÜREÇLERİ VE SELEKSİYON SİSTEMLERİ

ALİ AKSÜNGÜ¹
ALİ ERDEM ÖZTÜRK²

GİRİŞ

Dünya nüfusunun artışıyla birlikte insanların gıda ihtiyacı da artış göstermiş ve bu ihtiyacı karşılamak adına verimliliği arttırmaya yönelik çalışmalarda bulunulmuştur. Hayvan yetiştiriciliği, yaklaşık 10 bin yıl önce ilk ıslah çalışması olarak bilinen çiftlik hayvanlarının evciltmesi ile başlamaktadır (Andersson 2001; McGill ve Lievaart 2011; Eggen 2012). Evciltmeden bugüne, etkili seleksiyon ve çiftleştirme programları

¹Veteriner Hekimi, Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dölerme ve Suni Tohumlama Anabilim Dalı Kayseri/ TÜRKİYE, ORCID: 0009-0004-3645-3551, aliaksungu25@gmail.com

²Dr. Öğr. Üyesi, Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dölerme ve Suni Tohumlama Anabilim Dalı Kayseri/ TÜRKİYE, ORCID: 0000-0002-3053-4615, aeozturk@erciyes.edu.tr

ile çeşitli hayvan gruplarının verim özelliklerinde önemli genetik ilerlemeler sağlanmıştır. Hayvansal üretimin arttırılmasındaki en temel amaç, birim hayvan başına düşen verim miktarını iyileştirmek ve yüksek verimli ırkların neslinin sürekliliğini sağlamaktır (Doğan, 2002). Bu amaçla sürü içerisinde istenen verim özelliklerine sahip erkekler damızlık sıfatıyla ayrılmakta ve buna bağlı olarak sürü içindeki damızlık vasıflı bireylere diğerlerine oranla daha fazla yavru verme imkânı sağlamaktadır (Doğan, 2002). İstenilen özelliklere sahip bireylerin çoğalmalarına olanak vermekle, sürü içerisinde verim arttırıcı genlerin frekansı da arttırılmış olur. Arzu edilmeyen özelliklere sahip hayvanlar ise sürüden uzaklaştırılarak gelecek nesillerde bulunması istenmeyen genlerin frekansı azaltılır. Sonuç olarak, yüksek verimli hayvanların sayısı artar ve istenilen amaca uygun, ıslah edilmiş, bir sürü elde edilmiş olunur. Hayvancılık sektörü gelişmiş ülkelerde, yüksek verimli ve bulunduğu coğrafyaya adapte olabilen nesiller bu ve benzeri seleksiyon çalışmalarıyla oluşturulmaktadır (Tırpan ve Tekin, 2014). Seleksiyon çalışmalarının en önemli dönüm noktası ise spermanın dondurularak saklanması ve suni tohumlama uygulamalarıdır.

1. Geçmişten Günümüze Sperma Üretim Teknolojileri ve Suni Tohumlama

Sperma üretim teknolojisi, insan ve hayvan üremesinde önemli olanaklar sağlamaktadır. Özellikle sperm kriyoprezervasyonu (dondurarak saklama) ve suni tohumlama, üreme biyoteknolojisi alanında devrim niteliğinde gelişmelere yol açmıştır (Herdoğan ve ark., 2023). Suni tohumlama teknolojileri Antonie van Leeuwenhoek'un spermayı ilk kez mikroskop altında gözlemlemesinden, Lazzaro Spallanzani'nin ilk başarılı suni tohumlama uygulamasından günümüze dek gelişimini sürdürmüştür (Lonergan 2018; Ombelet ve Van Robays, 2015).

Suni tohumlama, tarihsel olarak ilk reprodüktif biyoteknolojik uygulamalardan biri olarak kabul edilmektedir (Herdoğan ve ark., 2023). Antonie van Leeuwenhoek, 1670'lı yıllarda sperm hücresini ilk kez mikroskop altında gözlemlemiştir (Clarke 2006; Ombelet ve Van Robays 2015). Bu gelişmeden yüz yılı aşkın bir süre sonra 1784 yılında Lazzaro Spallanzani, köpeklerde ilk suni tohumlama uygulamasını raporlamış ve 62 gün sonra 3 yavru doğumuyla sonuçlanmıştır (Lonergan, 2018). Ayrıca Spallanzani, yaptığı çalışmalarla eşeyli üremede spermatozoonun üstlendiği görev ile ilgili ilk somut delilleri elde etmiş ve gebeliğin şekillenebilmesi için sperma ve yumurta arasındaki gerçek fiziksel temasın gerekli olduğunu açıklamıştır. Fakat o dönemde bu yargı kabul görememiş, embriyo gelişimi için yalnızca seminal plazmaya maruz kalınması gerektiği düşünülmüş ve spermatazoanın parazit olduğuna inanılmıştır (Clarke, 2006; Lonergan, 2018).

Suni tohumlama teknolojisinin gelişimi, 1899 yılında Ilya Ivanoviç Ivanov'un öncülüğünde devam etmiştir. 1907'de Ivanov, evcil hayvanlar ve köpekler üzerinde suni tohumlama çalışmaları yapmıştır (Foote, 2010). 1931 yılında Rusya'da, suni tohumlama yoluyla büyük ölçekli inek yetiştiriciliği gerçekleştirilmiştir (Lonergan, 2018). 1940'lı yıllarda, Amerika Birleşik Devletleri'nde geliştirilen yöntemler dünya genelinde uygulanmaya başlanmış ve suni tohumlama uygulamaları hızlı bir ivme kazanmıştır (Foote, 2010; Lonergan, 2018).

Ancak suni tohumlama uygulamasının bu başarısı spermanın dondurularak saklanması teknolojisinin gelişim göstermesiyle doğrudan ilişkilidir. Yüksek verimli hayvanlardaki verimliliği sonraki nesillere aktarabilen genetik materyali içeren spermayı; uzun yıllar boyunca muhafaza etmek ve bu genetik materyali yıllar sonra da kullanabilmek için kriyobiyolojiden yararlanılarak spermanın dondurulması yoluna gidilmiştir (İnanç ve

ark., 2017; Tırpan ve ark., 2016). Spermanın sıvı azot ile dondurularak uzun süreler muhafaza edilmesi bir dizi gelişmeler sonucu ortaya çıkmış bir olgudur. Sıvı azot ile muhafaza teknolojisinin temelini Arthur Walton'a dayandırmak mümkündür. Walton, Cambridge üniversitesi bünyesinde çalışırken spermanın taşınması, depolanması, işlenmesi üzerine ilk çalışmaları yapmıştır. Soğutulmuş tavşan spermalarını yine İngiltere'de bulunan Edinburgh üniversitesine (yaklaşık 580 km uzaklıkta) posta yoluyla göndermiş ve yaklaşık 46-49 saat süren yolculuktan sonra bu spermalarla 5 doz tohumlanan üç farklı dişi tavşanda sırasıyla 8, 11, 2 yavru elde edilmiştir. Daha sonra Walton 1936 yılında kırık buz içeren bir termos içerisinde Polonya'ya sperma göndermiş ve bu sperma ile tohumlanan beş koyundan ikisinde gebelik elde edilmiştir (Lonergan, 2018).

Yine 1940'lı yılların başlarında Amerika'da bir biyokimyacı olan Paul Phillips ve asistanı Henry Lardy oluşturdukları yumurta sarısı içeren medyumda spermanın daha uzun süre fertilite yeteneğinin korunduğunu göstererek günümüz sperma sulandırıcılarına temel teşkil etmişlerdir (Lonergan, 2018; Ombelet ve Van Robays, 2015).

Spermatozanın kriyoprezervasyonu alanında bir öncü olan Amerikalı Dr. Jerome Kalman Sherman 1953 yılında, yine kriyoprotektan madde olarak gliserol kullanarak insan spermasını dondurarak muhafaza etmek için bir metot geliştirmiştir. Bu yöntemi, spermanın yavaş soğutulması ve soğutucu olarak katı karbondioksit ile depolama ile birleştirmiştir. Böylelikle donmuş sperma tekrar çözülduğünde fertilizasyon yeteneğini korunduğunu ve normal gelişimini sağlayabildiğini ilk kez gösterilmiştir (Sherman, 1973).

Yirminci y.y. ın ortalarında ise Bunge ve arkadaşları tarafından dondurulmuş insan sperması kullanılarak artifisiyel

donör inseminasyonu ile elde edilen gebelik sonrası ilk doğum raporu yayınlanmıştır (Bunge ve Sherman, 1953; Polge ve ark., 1949; RG ve ark., 1954). 1997'de Cohen ve ekibi bir veya birkaç adet spermatozoonu boş zona (empty zona) içinde dondurulması projesini başarılı bir şekilde sonuçlandırmışlardır (Cohen ve ark., 1997).

2. Üreme ve Seleksiyon İlişkisine Genel Bir Bakış

Doğada bütün canlıların ortak hedefi genlerini bir sonraki nesillere en başarılı şekilde aktarabilmektir. Canlılarda neslin sürekliliğini sağlayabilmenin de tek yolu üremektir. Bundan kaynaklı olarak beslenme ve barınma gibi asgari şartlara sahip bir canlı içgüdüsel olarak neslini devam ettirme, yani üreme eğilimindedir. Doğa koşullarında eşeyli üreyen canlılarda popülasyondaki tüm bireylerin bu amaca ulaşabildikleri söylenemez ancak doğal çevre şartlarına uyum sağlayıp hayatta kalmayı başarabilen canlılar üreme şansını bulabilmektedirler. Böylelikle doğa koşullarına uyum sağlayabilen, hayatta kalan, canlılar neslinin sürekliliğini sağlayabilmektedir (Sezer ve Görür, 2008).

Hayvanların binlerce yıl önce evcilleştirilmesiyle hayvan yetiştiriciliğinde doğada kendiliğinden gerçekleşen seleksiyon örnek alınarak sürü içerisinde istenilen özelliklerin niteliği ve niceliğinde arttırılma yoluna gidilmiştir, buna suni seleksiyon (ıslah) denir. Hayvan ıslahının ulaşmak istediği hedef, tüketiciye sunulacak olan hayvansal ürünlerin üretim sürecinde bir taraftan verimliliği arttırırken aynı zamanda diğer taraftan da ürün kalitesinin yükseltilmesidir (Tırpan ve Tekin, 2018).

Her iki cinsiyetteki bireylerin de sahip olduğu herhangi bir özellik, sürüdeki diğer canlılara göre birtakım avantaj veya dezavantajlara neden olabilmektedir. Bu durum ilgili karakterin

popölasyondaki oranında değişimler meydana getirebilmektedir. Bir cinsiyetteki bireyin sahip olduğu veya olmadığı bir özelliğin karşı cinsiyetteki bireyler tarafından eşlerini belirlemede kullanılması seksüel seleksiyon olarak tanımlanmaktadır (Sezer ve Görür, 2008).

Seksüel seleksiyonun yetiştiriciliğe en temel faydası, arzulanan verim ve istenilen özelliklere sahip sürüye ulaşmayı sağlarken; yetiştiricilikte arzulananmayan, varlığı olumsuz sonuçlara neden olan özelliklerin sürüde yaygınlığının azaltılması veya tamamen eradike edilmesidir (Oldenbroek ve ark., 2022).

Hayvancılıkta uygulanan seleksiyon metotları başlıca bireysel verilere göre seleksiyon ve akraba verilerine göre seleksiyon olarak ikiye ayrılır.

Bireysel verilere göre seleksiyon:

a) Fenotipik değere göre seleksiyon: Seleksiyonun temeli oluşturan bu yöntemin prensibi yüksek verimli hayvanlardan yüksek verim özelliklerine sahip yavrular elde edip bu yavrularla yüksek değerlerin sürekliliğinin sağlanmasıdır (Alpan, 1996). İyileştirilmek istenilen özellik ne olursa olsun, fenotipik özelliklerinden faydalanılarak seleksiyon yapılırken dikkate alınması gereken bazı şartlar vardır: hayvanlar dâhil olduğu ırka özgü özelliklere sahip olmalı, yetiştirilmenin amacına uygun yapı özelliklerini taşımalı, çevre şartlarına uygun olmalı ve en önemlisi iyileştirilmeye çalışılan karakterin kalıtım derecesi yüksek olmalıdır (Tuncel, 1995).

b) Bireysel verim kabiliyetine göre seleksiyon: Bu metotta da dış görünüş esastır fakat fenotipik karakterleri öznel olarak değil nicel verilerle dayanarak objektif olarak değerlendirilmesi yapılmaktadır. Ancak fenotipte istediğimiz bu özelliklerin kaynağının genotip olduğu bundan dolayı yalnızca

genetik materyalin varlığı değil, bunun gelecek nesillere aktarımı (kalıtım derecesi) mutlak suretle göz önünde bulundurulmalıdır.

Akraba verimlerine göre seleksiyon:

a) Pedigriye göre seleksiyon: Pedigri, hayvanın üst soyuna ait bilgileri belgeleme işidir (Düzgüneş, 2003). Bu yöntemle çiftleştirilecek hayvanların ve bunların atalarının verim özelliklerine bakılarak hem kalıtım derecesi hakkında fikir sahibi olunabilir hem de elde edilecek yavrunun verim özellikleri tahmin edilebilmektedir (McCraw ve ark., 1980).

b) Familya ortalamasına göre seleksiyon: Bu yöntemle göre yapılan seleksiyonda, verim ortalaması en yüksek olan familyaların yavruları hepsi damızlığa alınırken düşük verim ortalamasına sahip olan familyanın tüm yavruları ise damızlık dışı bırakılmaktadır. Bu yöntemde familya içindeki bir bireyin kendisine ait olan verim düzeyinin yüksek ya da düşük olmasının herhangi bir önemi bulunmamaktadır. İstenilen verim yönünden yüksek değere sahip familyanın yavruları doğrudan damızlık olarak seçilmektedir (Düzgüneş, 2003; Romanowski ve Marre, 1985).

Bu metodun dezavantajı ise bireysel verim değeri düşük olan bir birey, ortalaması yüksek bir familyadan geliyorsa damızlık olarak sürüde tutulurken bireysel verim değeri yüksek olan bir birey de ortalaması düşük bir familyadan geliyorsa sürü dışı bırakılabilmektedir (Alpan, 1996).

c) Öz kardeşlerine göre seleksiyon: Öz kardeş akrabalığı sadece bir batında çok sayıda yavru verebilen hayvan türleri için önem taşımaktadır. Sığır, koyun, keçi, manda ve at yetiştiriciliğinde önemi bulunmamaktadır. Erkek damızlık seçiminde yalnızca dişilerde gözlemlenebilen verim özellikleri bakımından dişi kardeşlerinin ortalamalarına göre değerlendirilmesidir (Düzgüneş, 2003).

d) Üvey kardeşlerine göre seleksiyon: Bir gebelikte bir yavru elde edilen hayvan türlerinde babaları bir familyalarda erkek yavru­ların pedigrilerine göre uygun görülenler damızlık adayı olarak elde tutulup kız kardeşlerinin verim değ­erleri tespit edilince verim ortalamalarına göre ikinci bir seleksiyona tabi tutulduğu metottur (Düzgüneş, 2003).

e) Yavru verimlerine göre seleksiyon (Projeni test): Bir boğanın kızlarına ait verim değ­erlerinin ortalamasının belirlenerek, o test programı içerisinde bulunan diğ­er tüm boğaların kızlarının verim değ­erlerinin ortalamasından farkının ortaya çıkartılmasıdır (Meinert ve ark., 1997; Norman ve ark., 2003). İlerleyen bölümde detaylı bahsedilmiştir.

f) Genomik seleksiyon: Genomik seleksiyon, tüm genom boyunca genetik markırların kullanılması ile seçilen hayvanların yetiştirmede kullanılabilirliğinin belirlenmesine dayanmaktadır (Meuwissen ve ark., 2001). İlerleyen bölümde detaylı bahsedilmiştir.

Gelişmekte olan günümüz teknolojileri, projeni test uygulamaları ve bununla birlikte olarak yürütülen genomik çalışmalar ile damızlıkların verim değ­erlerinin belirlenmesinde daha hızlı ve daha doğ­ru sonuçların elde edilmesine olanak sağlamaktadır (Tırpan ve Tekin, 2018).

2.1. Projeni Test

Günümüzde halen gelişimini devam ettirmekte olan hayvancılık sektörü için hayvansal üretiminin niteliğinin artırılması önem arz etmektedir. Hayvan başına düşen verimi nitelik ve nicelik bakımından ıslah etmek ve yüksek verimli ırklara yetiştiriciliğ­in devamlılığ­ını sağlamak, ülke hayvancılığ­ının kalkındırılması için yapılması gereken eylemlerin en başında bulunmaktadır. Verim potansiyeli yüksek damızlık hayvanların

seçimi: yüksek genetik kapasitenin gelecek nesillere aktarması, sürünün verim düzeyinin artışı ve en nihayetinde ülke hayvancılığının ve yetiştiricilerin gelişmesine katkıda bulunmaktadır (Tırpan ve Tekin, 2014).

Ayrıca suni tohumlama uygulamasının önemli faydalarından bir tanesi de elde edilmiş sperma ile uygun işlemlerin ardından bir yerine birçok dişiye tohumlayabilmektir (Soylu ve ark., 2023) Bu durumda da öne çıkan en önemli unsurlardan biri seçilecek damızlığın aday damızlıkların arasından en iyi ve en üstün özelliklere sahip olanının belirlenebilmesidir. Ancak bu şekilde sürünün verim özellikleri ıslah programları ile daha ileriye taşınabilmektedir (Daşkın, 2005).

Dünyada, hayvancılık sektörünü belirli bir düzeyin üzerine ulaştırabilmiş hemen hemen her ülkenin kendine ait bir yavru kontrol (projeni test) programı geliştirdiği görülmektedir. Bu ülkeler, kendi ekonomik ve coğrafi şartlarında ıslah etmek istediği karakterler bakımınca en yüksek verim potansiyeline sahip hayvanları damızlık olarak seçerek sürülerinin verimliliğini iyileştirmektedir. Bu durum yüksek verimli sürülerin elde edilmesinin, bu çalışmalar ile mümkün olduğunu göstermektedir (Tırpan ve Tekin, 2014). Bu süreçte Türkiye'de de projeni test çalışmaları 1989 yılında İtalya ile ortak yürütülen bir proje ile başlamış ve böylelikle projeni test alanında ilk gelişmeler yaşanmıştır (Tırpan ve Tekin, 2014).

Damızlık adayı olan bir boğanın kızlarının verimlerinin ölçülüp ortalamalarının belirlenmesi ve ardından ortaya çıkan değerın teste tabi tutulan diğer boğaların kızlarının verim ortalamasından farkının belirlenmesi, yavru (nesil) kontrolü ya da projeni test olarak adlandırılmaktadır (Daşkın, 2005).

Damızlık hayvan seçiminde amaç, hayvanların yalnızca iyi ya da kötü olarak sınıflandırılması değil taşıdıkları özellikleri gelecek nesillere aktararak aktaramadığının belirlenebilmesidir. Bu nedenle, yapılan bir projeyi testin başlıca amacı; öncelikle verim karakterleri olmak üzere, sağlık, dayanıklılık, tip özellikleri ve fertilité bakımından değerlendirilip en üstün olan ve bu üstün genetik potansiyelini gelecek nesillere aktarabilen hayvanların damızlık olarak seçilmesidir (McCraw ve ark., 1980; Meinert ve ark., 1997).

2.1.1. Projeyi Test Programına Damızlık Adaylarının Seçilmesi

Projeyi teste tabi tutulacak damızlık adaylarının seçildikleri yörenin verim ve tip özellikleri bakımından baba ve annesinin en az %10'luk dilime girmiş olması, içerisinde bulunduğu ırkın genotipik özelliklerini en iyi şekilde temsil etmesi, genetik hastalık taşınamaması ve tamamıyla safkan soy olması başlıca aranan özelliklerdendir. Bu özellikleri değerlendirilerek seçilen adaylar, 10-12 aylık yaşa kadar uygun bakım ve besleme koşullarında gözetim altında yetiştirilirler. Bu sürenin sonunda gelişimini sağlıklı bir şekilde tamamlamış olan adaylar, aşım yapabilme yeteneği ve spermatolojik özellikleri bakımından kontrol edildikten sonra spermalarının donmaya karşı direnç performanslarını içeren testler uygulanmaktadır (Tırpan ve Tekin, 2014).

Yapılan tüm bu testlerin sonunda en iyi performansı gösteren adaylar projeyi test için “deneme (test) boğaları” olarak seçilirken herhangi bir adımda başarısız olan adaylar elimine edilmektedir (Tırpan ve Tekin, 2014).

Sperma verebilecek olgunluğa eriştiklerinde adaylardan sperma alınır ve her adayın spermasıyla rastgele seçilmiş ineklerden oluşan ve hedeflenen miktarda kızının olmasını sağlayacak tohumlamalar yapılır. Bu tohumlamadan elde edilen

kızların damızlık çağa gelmesi ve gebe kalıp doğum yapması sağlanmalıdır (Tırpan ve Tekin, 2014).

Boğalar, kızlarının gösterdiği verim performanslarına göre değerlendirilirken bir laktasyon dönemindeki süt veriminin yanı sıra sütün; yağ-protein kompozisyonu, dış yapı özellikleri, kalite ölçütleri vb. özelliklerin birlikte ele alınması gerekmektedir. Bundan dolayı, her bir aday için, bahsi geçen özellikler ve bunların ekonomik bakımdan önemleri göz önünde bulundurularak, kızlarından elde edilen toplam değer ortalamaları ya da birkaç referans değer hesaplanmaktadır.

Kullanılan ölçüt bakımından yüksek performans göstermiş olan boğalardan sürünün ihtiyaçları göz önünde bulundurularak seçim yapılmaktadır (Tırpan ve Tekin, 2014).

Yapılan tüm bu değerlendirmeler sonucunda boğalar “denenmiş boğa” olarak adlandırılırken, denenmiş boğalar arasından yüksek damızlık değeri sebebiyle yeni nesil damızlık adayı olacak boğalara baba olarak seçilenler “boğa babası”, sürüde kullanılmasına karar verilenler ise “esas boğa” olarak adlandırılmaktadır (Tırpan ve Tekin, 2014).

Damızlık boğa adayı seçiminde, sonucunda ulaşılabilecek başarının artırılması için bazı ölçütlere dikkat edilmesi gerekmektedir. Örneğin boğa adaylarının ana ve babaları iyi bir eleme yapılarak seçilmelidir, aksi durumlarda yapılan tüm uygulamalar para ve zaman kaybıyla sonuçlanmaktadır.

Fazla sayıda boğa test edilerek, erkekler arasında çok yoğun bir seleksiyon yapılmalıdır. Yine test edilen deneme boğalarının kızlarının sayısı da fazla olmalıdır. Kızlarının sayısı ne kadar fazla olursa elde edilecek sonuçların istatistiksel olarak hata payı azalıp doğruluğu artmaktadır.

Boğalar test edilirken çevresel şartlar kontrol altına alınmalı ve her bir yavru aynı çevresel şartlar altında yerleştirilmelidir. Bu sağlanmazsa çevresel şartların farklılığından kaynaklanan verim farklılıkları genotipik algılanarak yanılgılara yol açabilmektedir.

Bütün işletmeler, kendi özelinde bir damızlık tercihi yapmalı ve seçim yaparken boğanın işletmeye ne yönde katkı sağlayacağını belirlemelidir. Ayrıca işgücü imkânlarını, yem kaynakları ve çevre şartlarını dikkate alınmalıdırlar (Tırpan ve Tekin, 2014).

Teste tabi tutulacak damızlıkların üreme organları muayene edilirken androlojik muayene sistematiğine uyulmalı, yine bu hayvanlardan alınan spermalar, sperma ile bulaşan hastalıklar yönünden kontrol edilmelidir. Sperma toplama istasyonlarında hijyen kurallarına riayet edilmeli ve teste tabi tutulan hayvanların rutin sağlık kontrolleri ve aşılamaı Veteriner Hekimlerce yapılmalıdır (Daşkın, 2005; Tekin, 2007).

2.1.2. Projeni Test Uygulamasının Dezavantajları

Projeni test uygulamasının pratikte iki büyük dezavantajı bulunmaktadır. Bunlardan birincisi, teste tabi tutulan aday boğaların kızlarının bir yıl içinde damızlık değerlerini tam olarak yansıtamayacak olması, diğeri ise aday boğaların kızlarının ilk laktasyon verim özellikleri belli oluncaya kadar sürüde tutulmak zorunda olmasıdır.

Ayrıca bir boğanın damızlık değerinin tespit edilmesi Projeni test yöntemiyle yaklaşık beş yıl kadar sürmektedir. Ancak günümüzde gelişen teknolojiyle birlikte genomik seleksiyon sayesinde boğanın genetik özelliklerini aktarım kapasitesi çok daha kısa zamanlar içerisinde belirlenebilmektedir. Böylelikle sürülerde istenilen genetik ilerleme daha hızlı olabilmektedir (Inanç ve Daşkın, 2015; Özbeyaz ve Kocakaya, 2011).

2.2. Genomik Seleksiyon

Artan nüfus miktarı ve besin kaynaklarının sınırlı oluşu insanları yüzyıllardır hayvanlarından elde edilen verim miktarını arttırma arayışına yönlendirmektedir. Hayvancılık endüstrisi günümüzde de verim seviyeleri arttırmak amacıyla yüksek genetik kapasiteye sahip hayvanların yetiştiricilikte kullanılması için birçok yeni biyoteknolojik yöntemden yararlanmaktadır. Genomik seleksiyon ise bu biyoteknolojik yöntemlerin en önemlilerinden birisidir (Say ve Altun, 2021).

Geçmişte, genetik potansiyelin etkisi damızlık adaylarının veya adayların soylarının performansları (fenotipik değerlendirmeleri) göz önünde bulundurularak değerlendirilmeye alınmaktaydı. Günümüzde ise moleküler genetiğin ve istatistik biliminin kaydettiği ilerlemeler ile DNA düzeyindeki bilginin, sadece fenotipik verilere dayanarak elde edilenden daha hızlı genetik ilerleme yol açabileceği düşüncesi; damızlık adayının soy bilgileriyle ek olarak genomik seleksiyon (GS) ile genlerin varlığı ve bu genlerin polimorfizmi, adayın genotipini gösteren uygun belirteçlerin varlığıyla genetik değerini tahmin etmeyi sağlamaktadır (Hunblot ve ark., 2010; Meuwissen ve ark., 2001).

Genomik seleksiyonun geleneksel (fenotip ve soya dayalı) seleksiyon yöntemlerinden üstünlüğü, canlıların yaşamlarının erken dönemlerinde (henüz embriyonal dönemde dahi), genomik tahminlerine ve ölçülmesi güç veya maliyetli olan doğurganlık, hastalık direnci, metan emisyonu ve yem dönüşümü gibi başlıca özelliklere göre uygun biçimde seçim yapılabilmesine olanak sunmasıdır (Hayes ve ark., 2013).

Genomik seleksiyon, tüm genom boyunca genetik belirteçlerin (marker/markör) kullanılması ile seçilen hayvanların yetiştiricilikte kullanılabilirlik derecesinin tespitine dayanmaktadır

(Meuwissen ve ark., 2001). Genetik marker (işaretleyici-belirteç) ise, kromozom üzerinde bilinen konuma sahip bir DNA dizisi ya da canlıda belli bir genetik özelliğin veya hastalığın varlığına işaret eden gen; belirleyici gen, genetik belirleyici olarak tanımlanmaktadır (Gürses ve Bayraktar, 2014; Şafak ve ark., 2024).

Genomik seleksiyon uygulamasında öncelikli olarak hayvana ait gen haritası elde edilmektedir. Tüm gen haritasının elde edilmesi ise günümüz koşullarında mümkün değildir. Çünkü anne ve babadan yavruya milyonlarca karakter aktarılmaktadır. Bu aktarılan karakterlerden verim değerlerini etkileyen (süt verimi, sütten kesilme canlı ağırlığı, et verimi, yapağı verimi, döl verimi) genler öncelikli olarak incelenmektedir. Bunlar, kantitatif özellik lokusları (QTL) olarak adlandırılan ve genom boyunca verim karakterlerini etkileyen gen bölgeleridir. Genetik belirteçlerin aralıklı bir haritasının belirlenmesi, bazı QTL lerin saptanmasını sağlamaktadır (Georges ve ark., 1995).

Belirteç destekli seleksiyon (Marker Assisted Selection-MAS) yöntemlerinin en büyük problemi QTL'lerin çok zor belirlenebiliyor olmasıdır (Hayes, 2007; Hayes ve ark., 2009). Belirlenebilen sınırlı sayıdaki QTL'ler yardımıyla kaydedilebilen genetik ilerleme de düşük seviyede olmaktadır. Diğer taraftan QTL'lere özel markerlerin genotiplendirme işlemlerinin yüksek maliyetli olması bu uygulamaları kısıtlayan diğer bir etkidir (Hayes ve ark., 2009).

Genomik temelli boğa değerlendirme verileri ilk kez Ocak 2009 da yayımlanmıştır. Bu gelişme, spermanın dondurularak saklanması sonrakı dönemde hayvan ıslahı alanında kaydedilen en önemli gelişmelerden biri olarak kabul edilmektedir. Sığır genomu 30 kromozom üzerinde yer alan yaklaşık üç milyar nükleotid çifti içermektedir. Bu nükleotid dizilimlerindeki varyasyonlar bireyler arasındaki verim farklılıklarının büyük

ölçüde açıklanmasında rol oynamaktadır. Örneğin, 14. kromozomda bulunan DGAT1 geninde “A” yerine “G” nükleotidinin bulunması, ilgili boğanın kızlarında süt yağı oranının yaklaşık %0,15 artmasına neden olmaktadır (Özbeyaz ve Kocakaya, 2011).

DNA polimorfizmlerini belirlemek için birçok yöntem kullanılmaktadır. Bunlar; tek nükleotid polimorfizmi (SNP), mikrosatelitler, kesilmiş parça uzunluk polimorfizmi (RFLP), rastgele arttırılmış polimorfik DNA (RAPD) gibi yöntemlerdir. Genetik ilerlemenin sağlanması adına mevcut yöntemler içinde SNP yöntemi diğer yöntemlere kıyasla görece daha fazla potansiyele sahiptir (Özbeyaz ve Kocakaya, 2011). Bundan dolayı QTL’ler incelenip, QTL’de oluşacak SNP ler kullanılarak genomik seleksiyon uygulaması günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır (İnanç ve Daşkın, 2015). Tek nükleotid polimorfizmi (Şekil 1), DNA’nın tek bir noktasındaki nükleotid yapısında bir popülasyondaki bireyler arasında gözlenen farklılık olarak tanımlanmaktadır (Cassell, 2010; Kinghorn ve van der Werf, 2000).

ACGTGAA T TCACTAG

ACGTGAA T TCACTAG

ACGTGAA C TCACTAG

ACGTGAA T TCACTAG

ACGTGAA C TCACTAG

Şekil 1. Tek nükleotid polimorfizmi (Vignal ve ark., 2002).

Günümüzde genomik seleksiyon, başta süt sığırtı yetiştiriciliği olmak üzere birçok yetiştiricilik türünde sıklıkla kullanılan bir ıslah aracı haline gelmiştir. Genom düzeyinde binlerce SNP markerinin eş zamanlı değerlendirilme olanağı sunan yüksek verimli genotiplendirme teknolojileri sayesinde, genetik

ilerleme hızı geleneksel yöntemlere kıyasla belirgin biçimde artmıştır. İlk yapılan çalışmalarda süt verimi gibi daha temel özellikler hedeflenirken, günümüzde doğurganlık, hastalıklara direnç, yemden yararlanma kabiliyeti ve çevresel uyum ve devamlılık gibi çok yönlü özellikler de genomik tahmin çerçevesinde incelenmektedir. Ayrıca, genomik seleksiyonun işlevselliğini artırmak amacıyla referans popülasyonların genişletilmesi, farklı ırklar arasında genomik bilgi transferi, nadir varyantların ve epigenetik faktörlerin dahil edilmesi gibi yaklaşımlar üzerinde araştırmalar sürdürülmektedir. Gelecekte, tam genom dizileme maliyetlerinin azalacağını varsayarsak bireysel olarak tüm genomun değerlendirilmesi de daha mümkün hale gelecek ve böylelikle genetik ilerleme daha erken dönemlerde ve daha güvenilir sonuçlarla sağlanabilecektir. Bu gelişmeler hem hayvancılıkta genetik çeşitliliğin korunmasına hem de sürdürülebilir verimlilik artışının sağlanmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir (Hayes ve ark., 2009; Meuwissen ve ark., 2016).

3. Genel Perspektif ve Geleceğe Bakış

Hayvansal üretimde temel amaç, genetik olarak üstün bireyleri belirleyip seçmek, bu özellikleri gelecek nesillere aktarmak, birim hayvan başına verimliliği ve ürün kalitesini artırmaktır. Bu hedefe ulaşmak için doğal seleksiyon mekanizmaları örnek alınarak insan kontrolünde seleksiyon yöntemleri geliştirilmiştir. Bu kapsamda seksüel, suni ve genomik seleksiyon kavramlarının anlaşılması yetiştiricilik açısından önemlidir. Seksüel seleksiyon, belirli özelliklere sahip bireylerin çiftleşmede daha avantajlı olmasıyla genetik frekanslarını artırmasını ifade ederken, suni seleksiyon bu sürecin insan eliyle yönlendirilmiş biçimidir.

Evcilleştirme ile başlayan seleksiyon çalışmaları başlangıçta fenotipik gözlemlere dayanırken, günümüzde genetik ve moleküler

biyoteknolojik araçların kullanımıyla daha hızlı ve güvenilir hale gelmiştir. Progeny test yöntemi, erkek damızlıkların genetik değerlerini kızlarının performansları üzerinden tahmin etmeye dayanır; ancak yüksek maliyet, uzun süre ve çevresel etkiler gibi dezavantajları vardır. Bu kısıtlar, genomik seleksiyon ile büyük ölçüde aşılmıştır.

Genomik seleksiyon, hayvan ıslahında son yirmi yılın en önemli yeniliklerinden biridir. Canlıların genetik değerini doğrudan DNA düzeyindeki belirteçler (SNP, QTL vb.) üzerinden tahmin etmeye olanak tanır. Bu sayede bireylerin genetik potansiyeli erken yaşta, hatta embriyonal dönemde belirlenebilir; uzun süren progeny testlerine gerek kalmadan ıslah süreci hızlanır. Böylece seleksiyon doğruluğu artar, ekonomik kayıplar azalır ve genetik ilerleme hızlanır.

Genomik veriler, süt verimi veya yem dönüşüm oranı gibi kantitatif özelliklerin doğrudan genetik düzeyde değerlendirilmesini sağlar. Ancak yöntemin başarısı yalnızca laboratuvar analizlerine değil, güçlü veri yönetimi ve biyoinformatik altyapılarına da bağlıdır.

SONUÇ

Sonuç olarak, genomik seleksiyonun yetiştiriciliğe entegrasyonu yüksek verimli, dayanıklı ve çevreye uyumlu hayvan hatlarının geliştirilmesini sağlamaktadır. Gelecekte bu yöntemlerin yapay zekâ ve epigenetik belirteçlerle birleştirilmesi, ıslah çalışmalarının sürdürülebilirlik, hayvan refahı ve çevresel dayanıklılık gibi hedefleri de kapsamasını mümkün kılacaktır. Türkiye’de oluşturulacak genetik veri bankaları ise yerli ırkların korunması ve rekabetçi hayvancılığın geliştirilmesi açısından stratejik önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

Alpan, O., & Aksoy, A.R. (1996). Sığır yetiştiriciliği. *Şahin Matbaası*, Ankara.

Andersson, L. (2001). Genetic dissection of phenotypic diversity in farm animals. *Nature Reviews Genetics*, 2(2), 130–138.

Bunge, R., & Sherman, J. (1953). Fertilizing capacity of frozen human spermatozoa. *Nature*, 172(4382), 767–768.

Bunge, R.G., et al. (1954). Clinical use of frozen semen: report of four cases. *Fertility and Sterility*, 5(6), 520–529.

Cassell, B.G. (2010). Genetic improvement using young sires with genomic evaluations. *Journal of Animal Science*, 88(1), 1–10.

Clarke, G.N. (2006). ART and history, 1678–1978. *Human Reproduction*, 21(7), 1645–1650.

Cohen, J., et al. (1997). Cryopreservation of single human spermatozoa. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 12(5), 994–1001.

Daşkın, A. (2005). *Sığırcılık işletmelerinde reproduksiyon yönetimi ve suni tohumlama*. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Dölerme ve Suni Tohumlama Anabilim Dalı, Ankara.

Doğan, İ. (2002). Kümeleme analizi ile seleksiyon. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 26(1), 47–53.

Düzgüneş, O., Erdoğan, E., & Akman, N. (2003). *Hayvan ıslahı*. Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi.

Eggen, A. (2012). The development and application of genomic selection as a new breeding paradigm. *Animal Frontiers*, 2(1), 10–15.

Foote, R.H. (2010). The history of artificial insemination: Selected notes and notables. *Journal of Animal Science*, 80, 1–10.

Georges, M., et al. (1995). Mapping quantitative trait loci controlling milk production in dairy cattle by exploiting progeny testing. *Genetics*, 139(2), 907–920.

Gürses, M., & Bayraktar, M. (2014). Moleküler markerlerin hayvan yetiştiriciliği ve genetiğinde kullanımı. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi*, 28(2), 99–106.

Hayes, B. (2007). QTL mapping, MAS, and genomic selection. *Animal Breeding & Genetics Department of Animal Science, Iowa State University*, 1(1), 3–4.

Hayes, B.J., et al. (2009). Invited review: Genomic selection in dairy cattle: Progress and challenges. *Journal of Dairy Science*, 92(2), 433–443.

Hayes, B.J., et al. (2013). The future of livestock breeding: Genomic selection for efficiency, reduced emissions intensity, and adaptation. *Trends in Genetics*, 29(4), 206–214.

Herdoğan, M., et al. (2023). Suni tohumlamanın tarihsel gelişimi ve dönüm noktaları. *Veteriner Hekimler Derneği Dergisi*, 94(1), 84–95.

Humblot, P., et al. (2010). Reproductive technologies and genomic selection in cattle. *Veterinary Medicine International*, 2010(1), 192787.

Inanç, M., & Daşkın, A. (2015). Sığırlarda suni tohumlama uygulamaları yönünden genomik seleksiyonun önemi. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 10(2), 1–10.

İnanç, M., et al. (2017). Ankara keçilerinde bölgesel ve bireysel özelliklerin sperma dondurulabilirliğine etkisi. *Veteriner Hekimler Derneği Dergisi*, 88(1), 31–39.

Kinghorn, B., & van der Werf, J. (2000). Identifying and incorporating genetic markers and major genes in animal breeding programs. *Curso desarrollado en Belo Horizonte*, 31, 1–10.

Loneragan, P. (2018). Historical and futuristic developments in bovine semen technology. *Animal*, 12(s1), S4–S18.

Meinert, T., et al. (1997). Usability for genetic evaluations of records from herds participating in progeny test programs of artificial insemination organizations. *Journal of Dairy Science*, 80(10), 2599–2605.

McCraw, R., et al. (1980). Progeny tested sires compared with pedigree selected young sires. *Journal of Dairy Science*, 63(8), 1342–1350.

McGill, D., & Lievaart, J. (2011). Genomic selection in dairy cattle: An overview and discussion on some possible applications. In *Dairy Research Foundation Symposium* (pp. 1–10). Sydney University, Bidge Publishing.

Meuwissen, T.H., et al. (2001). Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. *Genetics*, 157(4), 1819–1829.

Norman, H., et al. (2003). Timeliness and effectiveness of progeny testing through artificial insemination. *Journal of Dairy Science*, 86(4), 1513–1525.

Oldenbroek, K., et al. (2022). *Hayvan ıslahı ve genetik*. Wageningen University & Research, Bidge Publishing.

Ombelet, W., & Van Robays, J. (2015). Artificial insemination history: Hurdles and milestones. *Facts, Views & Vision in ObGyn*, 7(2), 137–142.

Özbeyaz, C., & Kocakaya, A. (2011). Süt sığırlarında genomik değerlendirme. *Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 51(2), 1–8.

Polge, C., et al. (1949). Revival of spermatozoa after vitrification and dehydration at low temperatures. *Nature*, 164(4172), 666–666.

Romanowski, W., & Marre, H. (1985). Selection of bulls fit for potential insemination with special reference to their sires and herds of origin. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift*, 92(1), 6–9.

Say, E., & Altun, E. (2021). Sığırlarda genomik seleksiyon. *International Journal of Eastern Mediterranean Agricultural Research*, 4(1), 60–67.

Sezer, M., & Görür, G. (2008). Seksüel seleksiyon. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 2(1), 1–6.

Sherman, J.K. (1973). Synopsis of the use of frozen human semen since 1964: State of the art of human semen banking. *Fertility and Sterility*, 24(5), 397–412.

Soylu, M.K., Ak, K., Akçay, E., Baran, A., Evecen, M., & Tırpan, M.B. (2023). *Hayvanlarda reproduksiyon, androloji ve yardımcı üreme teknikleri*. Bidge Publishing.

Şafak, Z., et al. (2024). Nükleik asit temelli moleküler yöntemler: Köpeklerde genetik markerlar. *Veteriner Hekimler Derneği Dergisi*, 95(1), 83–95.

Tekin, N. (2007). Hayvan yetiştiriciliğinde reprodüktif biyotekniklerin önemi ve yeri. *Veteriner Hekimler Derneği Dergisi*, 78, 15–17.

Tırpan, M.B., & Tekin, N. (2014). Türkiye’deki progeny test çalışmalarına genel bir bakış. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 11(3), 197–203.

Tırpan, M.B., et al. (2016). Cryopreservation of seabream (*Sparus aurata*) semen and fertility. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 40(2), 200–206.

Tırpan, M.B., & Tekin, N. (2018). Seleksiyon ve damızlık boğa seçim kriterleri. *Veterinary Journal of Mehmet Akif Ersoy University*, 3(1), 85–95.

Tuncel, E., & Kaman, M. (1995). *Zootekni*. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Basımevi.

Vignal, A., et al. (2002). A review on SNP and other types of molecular markers and their use in animal genetics. *Genetics Selection Evolution*, 34(3), 275–305.

II.BÖLÜM

SPERMATOOZOA İLE DİŞİ GENİTAL KANAL ARASINDAKİ ETKİLEŞİMLER VE FERTİLİZASYONDAKİ SEÇİCİ MEKANİZMALAR

MURAT KIRIKKULAK¹
DENİZ YENİ²

GİRİŞ

Spermatozoonun fertilizasyon kapasitesine ulaşabilmesi, yalnızca ejakülasyon anındaki morfolojik bütünlüğüyle değil, aynı zamanda dişi üreme kanalında karşılaştığı fiziksel, biyokimyasal ve immünolojik bariyerleri başarıyla aşabilmesiyle de yakından ilişkilidir. Ejakülasyon sonrası spermatozoa; serviks, uterus ve ovidukt boyunca ilerlerken birçok çevresel stres faktörüyle karşılaşır ve bu süreçte membran yapısı, yüzey protein kompozisyonu ve metabolik aktivitesi sürekli olarak yeniden şekillenir. Fizyolojik koşullar altında spermatozoonun bu

¹Arş. Gör, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Dölerme ve Suni Tohumlama Anabilim Dalı, Afyonkarahisar/Türkiye, Orcid: 0000-0002-5574-0394, mkirikkulak@aku.edu.tr

²Prof. Dr, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Dölerme ve Suni Tohumlama Anabilim Dalı, Afyonkarahisar/Türkiye, Orcid: 0000-0002-9105-5677, dyeni@aku.edu.tr

yolculuğu, seminal plazma içindeki proteinler, lipitler ve antioksidan moleküller tarafından desteklenir.

Hayvan türleri arasında dişi genital sistemin morfolojik ve immünolojik özelliklerindeki farklılıklar, spermanın hayatta kalma ve oosit ile karşılaşma başarısını belirleyen temel faktörlerdendir (Rickard & ark., 2019). Bu bağlamda, kriyoprezervasyon sonrası seminal plazma bileşiminin ve spermatozoon yüzey protein profilinin yeniden düzenlenmesi, fertilizasyon oranlarını artırmaya yönelik modern reproduktif biyoteknolojilerin geliştirilmesinde kritik bir araştırma alanı olarak öne çıkmaktadır.

1. Spermatozoonun Yapısı

Spermatozoon başının ana bileşenleri hücre çekirdeği ve akrozomdur. Bu çekirdek oldukça sıkıştırılmıştır ve spermatozoon başının sertliğine katkıda bulunur. Başın sertliği, perinükleer teka adı verilen çekirdeğin dışındaki yoğun hücre iskeleti proteinleri tabakası tarafından daha da güçlendirilir (Lécuyer & ark., 2000). Çoğu memeli spermatozoonunun başları ovaldir; çeşitli kemirgen türlerinin başları ise kanca şeklindedir (Fawcett, Anderson & Phillips, 1971). Çekirdeğin ön kısmı, hidrolitik enzimler içeren, kompakt, zarla kaplı bir organel olan akrozomla örtülmüştür. Akrozomal enzimler spermatozoonun fertilizasyona hazırlanmasında rol oynar (Buffone, Hirohashi & Gerton, 2014; Darszon & ark., 2020)

Spermatozoon kuyruğu bağlantı parçasıyla başa sıkıca tutturulur ve üç bölgeye ayrılır: orta parça, ana parça ve uç parça. Kuyruk esas olarak mikrotübüllerden, yoğun dış fibrillerden, fibröz fibrillerden, dynein moleküler motorlarından ve mitokondriden oluşur (Tung & Suarez, 2021).

Dynein moleküler motor proteinleri, kuyruğun merkezinde yüksek oranda korunmuş mikrotübül bazlı bir iskelet yapısı olan

aksoneme sabitlenir. Mikrotübüllerin ve ilgili proteinlerin iskeleti kuyruğa hem bir miktar sertlik hem de bir miktar esneklik sağlar (Lindemann, Macauley & Lesich, 2005). Dynein proteinleri, kuyruk boyunca kıvrımlar oluşturmak için kullanılan enerjiyi üretmek üzere ATP'yi hidrolize eder (Mizuno & ark., 2012). Kıvrım oluşumunun kuyruk boyunca yayılması ve bükülmeye karşı elastik tepkiler nedeniyle, bir dalga formu kuyruğun sonuna kadar yayılır, böylece spermatozoonu ileri doğru iter (Elgeti, Winkler & Gompper, 2015). İleriye doğru hareket eden spermatozoonda, başın kendi uzunlamasına eksenini etrafında döndüğü görülebilir, buna yuvarlanma denir veya baş esas olarak düzlemsel hareket olarak adlandırılan bir düzlem içinde kalabilir (Phillips, 1972).

Aksonem tüm kuyruğun iskelet çekirdeğini oluştururken, kuyruğun bazı kısımlarında aksonemi iki ek iskelet elemanı çevreler. Bunlar, dıştaki yoğun lifler ve fibröz kılıftır. Orta parça ve ana parçadaki aksonemi çevreleyen dokuz dış yoğun lif vardır. Bu lifler kuyruğun gerilme mukavemetini artırır ve onu, spermatozoonun ejakülasyon sırasında karşılaştığı sıvı kaymasından ve ayrıca dişi üreme sistemindeki kas kasılmaları tarafından üretilen güçlü akımlardan koruduğu düşünülmektedir. Dıştaki yoğun lifler, kuyruğun baş ile bağlantısını korumak için bağlantı parçasına güçlü bir şekilde sabitlenmiştir. Bağlantı parçası, kuyruğu başa sabitleyerek, kuyruğun bükülmesiyle oluşan kesme kuvvetlerini başa doğru iletir (Baltz, Oneeka Williams & Cone, 1990; Lindemann & Lesich, 2016). Lifli kılıf, kuyruğun ana parçasındaki dış yoğun lifleri çevreler. Kuyruğa ek mekanik güç ve esneklik sağladığı düşünülmektedir; ancak aynı zamanda sinyalleme ve metabolik yollarda yer alan enzimleri de ana parçaya tutturur (Nakamura, Mori & Eddy, 2009; Yang, Zhao & Kan, 2015). Son olarak, uç uca bağlanan boru şeklindeki bir mitokondri dizisi, kuyruğun orta

parçasındaki dış yoğun lifleri çevreleyen sıkı bir sarmal şeklinde sarılır (Tung & Suarez, 2020).

2. Dişi Genital Kanal Yapısı

Memeli dişi üreme sistemi, türün karakteristik bir noktasında iki zincire bölünen, sırayla bağlanan kanal şeklindeki organlardan oluşan bir zincirdir. Yolun temel işlevleri spermatozoon göçünü, depolanmasını ve fertilizasyonu içerir. Kanal aynı zamanda oositlerin taşınmasını ve döllenmiş oosit aşamasından yavruların doğumuna kadar olan gelişimi de destekler. Ayrıca sistem dış ortama açık olduğundan patojenlerin istilasına karşı da koruma sağlamalıdır (Tung & Suarez, 2020).

Vajina temelde elastik bir yapıdadır. Ne olursa olsun, kanaldan yukarıya doğru göç etmesi planlanan spermatozoonlar vajinada çok az zaman harcarlar çünkü bakteriyel patojenleri öldürmeye yarayan vajinal sıvının asitliği spermatozoonları da öldürebilir (O’Hanlon, Come & Moench, 2019; Todd Chappell & ark., 2021).

Serviks, spermatozoonların uterusu geçişini, spermatozoonları vajinaya bırakan türlerde olduğu gibi doğrudan veya suni tohumlama sırasında vajinayı atlayan türlerde olduğu gibi penis ile etkileşime girerek düzenler. Serviks, iç kanal kısmında genellikle mukozal kıvrımlar ve silyumlu hücrelerle çevrilidir. Bu iç kısım, temel olarak mukus adı verilen salgıyı üreten glandüler hücreler ile kaplıdır. (Mullins & Saacke, 1989; Martyn, McAuliffe & Wingfield, 2014).

Embriyoların implantasyon ve gelişim yeri olan uterus, hem spermatozoonun kanala taşınmasında hem de yavruların doğumunda rol oynayan güçlü, koordineli kasılmalar üretebilen kaslı bir duvar içerir. Primatlar, eşleştirilmiş embriyonik müller kanallarının gelişimsel füzyonu nedeniyle tek bir uterusu sahiptir;

bununla birlikte, diğer memelilerin çoğunda embriyonik kanallar, kornu uteri adı verilen iki uzun tübüler yapıya yol açacak şekilde kısmen veya hiç kaynaşmaz (Spencer, Dunlap & Filant, 2012).

Ovidukt (aynı zamanda fallop tüpleri olarak da bilinir) dört bölgeden oluşur: uterotubal bileşke (UTJ), isthmus, ampulla ve infundibulum (K lle, Hughes & Steele, 2020). UTJ, spermatozoonun uterustan ovidukta geçişini ve erken embriyoların oviduktan uterusu geçişini düzenler. İ  yüzeyler, bazı türlerde diğ rlerine göre daha ayrıntılı olan doku kıvrımlarıyla kaplıdır. UTJ, oosit ovidukta bırakılmadan önce spermatozoonun depolandığı yerdir. Spermatozoon depolama süresi, farelerde ve sığırlarda yaklaşık bir günden bazı yarasu türlerinde aylarca süren kış uykusuna kadar değışmektedir.  oğ  memelilerde i  yüzey, spermatozoon depolama için cepler oluşturan kıvrımlarla kaplıdır (Roy & Krishna, 2011; Suarez, 2016).

Oviduktun ampullası, fertilizasyon ve erken embriyo gelişimi bölgesi olarak bilinir. UTJ'nin i  yüzeyini kaplayan doku kıvrımları genellikle enine bir eğilim göstererek spermatozoonları depolamak için cep benzeri yapılar oluşturur. Oviduktun daha geniş olan ampulla kısmındaki kıvrımlar ise bu durumun aksine, t p boyunca uzunlamasına yerleşmiştir. İnfundibulumlar ovaryumlara doğru açılır. Başlıca işlevi ovule olmuş oositin ovaryumdan ovidukta taşımak olan silyumlarla kaplıdır. Ovidukta giren oositler kumulus hücreleri ile jel benzeri zona pellusida ile çevrilidir (Bedford, 1996).

3. Spermatozoonun Dişı Genital Kanal İçerisindeki G   

Suni tohumlama ya da ejakülasyon yoluyla dişı genital kanala bırakılan spermatozoonlar fertilizasyon için hazır değıldir. Spermatozoonların dişı genital kanal sıvıları içinde belirli bir süre kalarak hareket etmesi ve bu zaman içerisinde orada bir hazırlık

dönemi geçirmesi gereklidir. Spermatozoonların dişi genital kanaldaki göçü esnasında birtakım moleküler ve fizyolojik değişikliklere uğraması gerekmektedir (Hino & ark., 2016). Ayrıca dişi genital kanaldaki kas kasılmalarının neden olduğu akışlara ek olarak spermatozoonun dişi genital kanalında bulunan sıvılarla ve dişi genital kanalın lümenini kaplayan epitelyal hücrelerle etkileşimleri önemlidir (Coy & Aviles, 2010). Spermatozoonun fertilizasyon bölgesine ulaşması uterus sıvıları ve uterus epitelyal hücreler ile etkileşimi arasındaki ilişkilere bağlıdır (Saint-Dizier & ark., 2020).

Spermatozoon, dişi genital kanalında elastik özellikler içeren viskoz sıvılarla karşılaşır. Bunlar arasında servikal mukus, Ovidukt Sıvısı (OS) ve kumulus ooforusun matrisi yer alır. (Wrobel, Cortez & Fauci, 2014; Tung & ark., 2015; Suarez, 2016) Viskoelastik sıvılar spermatozoonun yüzme hızını azaltabilir; ancak aynı zamanda hareket düzenini ve yörüngelerini de değiştirebilir. Kumulus ooforusun matrisinin viskoelastikliği hiperaktif spermatozoonun kumulus hücrelerine nüfuz ederek zona pellusidaya ulaşmasında yardımcı olabilir. Zona pellusida'nın kendisi de viskoelastik olarak karakterize edilmiştir (Kim & Kim 2013; Wrobel, Cortez & Fauci, 2014; Tung & ark., 2015).

Spermatozoanın serviks ağzındaki kriplere ve kıvrımlara doğru gitmesi gerekir, aksi halde akıntıya kapılma riski vardır. Bu kıvrımlar içindeki mukusun sıvı akışı, spermatozoa için serviks boyunca ayrıcalıklı bir yol oluşturur (Rickard & ark., 2019). Böylece spermatozoa akıntıya karşı yüzerek serviks boyunca uzun mesafeli yolculukları tamamlayabilir (Miki & Clapham, 2013). Serviks içindeki bu akış sayesinde zayıf hareketliliğe ve anormal morfolojiye sahip olan spermatozoonlar fagosite edilir ya da atılır (Kölle, 2015). Bununla birlikte Spermatozoa dişi genital kanalda hayatta kalabilmek için nötr pH'lı bir ortama ihtiyaç duyduğundan,

doğal bir tamponlama maddesi olarak görev yapan seminal plazmanın varlığı, servikal mukus yoluyla hareketli spermatozoa için engelsiz bir yol oluşturulmasına yardımcı olur. Spermatozoa ile dişinin ilk savunma hattı arasında meydana gelen bu ilk fiziksel etkileşimler, büyük ölçüde spermatozoanın hareketliliği ve morfolojisi tarafından yönetilir (Rickard & ark., 2019).

Servikal kanal ve kıvrımlardaki sıvı, mukus salgılarından dolayı oldukça viskoelastiktir; ancak normal hareketlilik ve morfolojiye sahip spermatozoonlar tarafından kolayca nüfuz eder. Servikal mukus, östrojenin baskın olduğu preovulatuvar östrus döneminde yalnızca spermatozoon penetrasyonuna duyarlıdır. Ovulasyondan sonra, progesteron baskın olduğunda, servikal mukus daha az sulu, daha viskoz ve yapışkan hale gelir ve spermatozoonun servikse göçünü engeller. Aynı zamanda antimikrobiyal bir bariyer görevi de görür (Pluta & ark., 2012; Martyn, McAuliffe & Wingfield, 2014).

Yapılan bir çalışmada boğa spermatozoonu mikro oyuklara girme ve sıvı akışının yönünün tersine yüzmeye devam etme konusunda güçlü bir eğilim göstermiştir. Buna karşılık cinsel yolla bulaşan patojen *Tritrichomonas fetus* mikro oyuklara girememiş ve akış tarafından süpürülmüştür. Böylece mikrooluklar spermatozoonun dişi genital kanalda ilerlemesini sağlarken, *Tritrichomonas fetus*ün ilerlemesini engellemiştir (Tung & ark., 2015).

Sığırlarda, domuzlarda, atlarda, yapılan çalışmalarda uterus sıvısında ve ejaküle edilmiş spermatozoonun yüzeyinde bulunan SPAM1 proteininin spermatozoonun dişi genital kanaldaki göçünü kolaylaştırdığı tespit edilmiştir. Farelerde yapılan başka bir çalışmada SPAM1'den yoksun spermatozoon, in vitro koşullar altında fare oositlerini dölleyebilirken kumulus hücrelerini dağıtma yeteneği çok daha düşüktür. Bu durum SPAM1'in farelerde in vitro

fertilizasyon için gerekli olmadığını, in vivo başarılı fertilizasyon için SPAM1'in olması gerektiğini belirtmektedir (Baba & ark., 2002; Martin-DeLeon, 2006; Griffiths & ark., 2008; Maloney & ark., 2019; Luongo & ark., 2019; Gegenfurtner & ark., 2020).

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, insan serviksinde, endometriyumda ve ovulasyona yakın uterus sıvısında yüksek oranda bulunan bir sistein proteaz inhibitörü olan sistetin-C'nin (CST3), akrozom reaksiyonu sonrası baş bölgesinde, kuyruğun orta ve ana kısmında insan spermatozoonuyla etkileşime girdiği bildirilmiştir. CST3'ün erken kapasitasyonu önleyebileceği, böylece spermatozoonun ovidukta ulaşmadan önce fertil yeteneğini koruyabileceği öne sürülmüştür (Lee & ark., 2018).

Dişi üreme yolu salgılarındaki hücre dışı kesecikler, spermatozoonun fonksiyonunu düzenlemektedir. Bu durum hücre dışı kesecikler olarak bilinen eksozomlar (40-100 nm) ve mikropartiküller (100-1000 nm) aracılığıyla gerçekleşir (Saint-Dizier & ark., 2020). Hücre dışı keseciklerin dişi genital sistemi yoluyla geçişleri sırasında spermatozoonların kapasitasyonu için önemli olan proteinleri taşımaktadır (Ferraz & ark., 2019; Alcantara-Neto & ark., 2020; Franchi & ark., 2020).

Uterus epitel hücreleriyle spermatozoonun etkileşimi, spermatozoonun plazma zarının bütünlüğü ile bağlantılıdır. Yapılan çalışmalarda dişi domuzların endometriyumuna bağlanan spermatozoonların çoğu normal yapı, sağlam plazma membranı ve yüksek mitokondriyal aktivite gösterirken, uterus lümeninde toplanan spermatozoonların çoğunun membranlarının hasarlı olduğu tespit edilmiştir (Rodriguez-Martinez & ark., 1990; Rath & ark., 2008).

Spermatozoonların uterus epitel hücrelerine bağlanması, geçici endometrial inflamasyonu indükler. Daha sonra

polimorfonükleer nötrofiller (PMN'ler) lümene girer ve ardından spermatozoonlara bağlanır (Schjenken & Robertson, 2015). PMN'ler spermatozoaya bağlanması, daha önce uterus kasılmaları ile uzaklaştırılmayan spermatozoonun fagositoz yoluyla ortadan kaldırılmasını sağlar. Dişi genital kanaldaki spermatozoon eliminasyonunun başka bir mekanizması, spermatozoonu tuzağa düşüren ve hareketliliğini engelleyen, bakteri eliminasyonunu da sağlayan nötrofillerin hücre dışı tuzaklarının oluşmasıdır (Brinkmann & ark., 2004). Atlarda, sığırlarda ve insanlarda nötrofillerin hücre dışı tuzakları tarafından spermatozoonların tutulması belirlenmiştir (Alghamdi & Foster, 2005; Zambrano & ark., 2016; Fichtner & ark., 2020). Yapılan çalışmalarda seminal plazmanın PMN'ler canlılığı ve reaktif oksijen türlerinin üretimi üzerine inhibitör etkisi olduğu belirlenmiştir (Alghamdi & Foster, 2005; Aloe & ark., 2012; Bai & ark., 2018). Tüm bunların yanı sıra seminal plazma da gerek çiftleşme olsun gerekse suni tohumlama sonrasında uterus sıvısının olumsuz etkilerine karşı koruyarak endometriyumun immün ve inflamatuvar aktivasyonunu kontrol ederek dişi genital sisteminde spermatozoonun canlı kalmasında önemli bir rol oynadığı belirlenmiştir (Schjenken & Robertson, 2015).

Domuz spermatozoonunun proteomunda toplam 1723 protein belirlenmiştir. Bunlardan 22' sinin epididimal spermatozoa ile karşılaştırıldığında ejakülattaki spermatozoonlarda önemli ölçüde daha fazla olduğu bulunmuştur. Yapılan başka bir çalışmada koç spermatozoonunun proteomunda toplam 685 protein belirlenmiştir. Bunlardan 37'sinin epididimal spermatozoa ile karşılaştırıldığında ejakülattaki spermatozoonlarda önemli ölçüde daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu proteinler spermatozoon fonksiyonu arttıran ve dişi genital kanalda hayatta kalmasını sağlayan proteinlerdir. Glikolipidler ve glikozaminoglikanlar gibi

diğer bileşenler de spermatozoonun moleküler yapısı içinde içinde mevcuttur bunlar arasında sialik asit, N-asetilglukozamin, şekerler ve diğer karbonhidratlar bulunur. Proteomiklerin yanı sıra, bu maddeler de spermatozoanın servikal mukus, epitel hücreleri ve bağışıklık hücreleri ile etkileşiminde anahtar rol oynamaktadır. Bu etkileşimler spermatozoonun fertilizasyon için olgunlaşmasının yanı sıra en yüksek kalitede spermatozoonun seçilmesi için gereklidir (Schauer & ark., 1984; Toshimori & ark., 1991; Tollner & ark., 2008; Tecle & Gagneux, 2015)

Dişi genital sistemi, potansiyel patojenlerden kaynaklanan riskle mücadele etmek amacıyla, ejakülasyon veya suni tohumlamadan hemen sonra spermatozoa veya seminal plazma gibi yabancı hücreleri hızlı bir şekilde tespit etmek ve kanal dışına çıkarmak için iyi bir donanıma sahiptir. Dişi genital kanalın sunduğu fiziksel ve biyokimyasal engellere ek olarak, antikorlar, makrofajlar, lökositler ve nötrofiller gibi immun sistem hücrelerinin etkinliğine de sahiptir. Bu hücrelerin bazıları, spermatozoayı yakalayan ve polimorfonükleer granülositler (PMN) tarafından fagositozu başlatan nötrofil hücre dışı tuzaklarını (NETS) oluşturur. Bir zamanlar NETS'in yalnızca canlı olmayan veya anormal spermatozoayı hedeflediği düşünülürken daha sonraki çalışmalar canlı, sağlam ve hareketli spermatozoonların da PMN ile etkileşime girdiğini kaydetmiştir, bu da spermatozoon yüzeyinde sinyal verme veya immun sistem saldırısından korunmayı sağlama işlevi görebilecek başka ajanların mevcut olduğunu kanıtlamaktadır. (Rickard & ark., 2019).

Uterusun immun yanıtı, serviks boşluğunu temizlediğinden ve implantasyon için endometrial bölümü iyileştirdiğinden sonraki embriyo gelişimi için de önemlidir. Hem spermatozoon hem de seminal plazma glikoproteinleri üzerindeki olağandışı glikolizasyon sinyalleri spermatozoona karşı uterusun tolerans

göstermesinde önemli roller oynayabilir (Katila, 2012; Clark & Schust, 2013; Chastant & Saint-Dizier, 2019).

Çiftleşme veya suni tohumlama sonrasında spermatozoanın çok küçük bir kısmı ovidukta ulaşır (Sostaric & ark., 2008). Spermatozoon kornu uterilerin ucuna ulaştığında, uterusu ovidukta bağlayacak şekilde UTJ'yi geçmek zorunda kalırlar. UTJ, normal, motil ve spesifik yüzey moleküler özelliklerine sahip spermatozoonları seçen, uterus ve ovidukt arasında fonksiyonel bir bariyerdir. Oviduktan salgılanan sıvılar bulunmaktadır. Ovidukt Sıvısı (OS), Ovidukt epitel hücrelerinin (OEC'ler) salgılarından ve foliküler sıvılarının katılımıyla oluşan bir sıvıdır (Saint-Dizier & ark., 2019). OS'nin bileşimi iyonlar, metabolitler ve makromoleküller açısından US'ninkinden farklıdır (Hugentobler & ark., 2008; Soleilhavoup & ark., 2016). Sığırlarda, domuzlarda, koyunlarda, köpeklerde yapılan çalışmalarda OEH salgılarının spermatozoon canlılığı, motilitesi ve fertil kapasitesi üzerinde faydalı etkilerini bildirilmiştir (McNutt & Killian, 1991; Abe & ark., 1995; Grippo & ark., 1995; Kawakami & ark., 1998; Bergqvist & ark., 2006; Coy & ark., 2010; Kumaresan & ark., 2012; El-Shahat & ark., 2018). OS'de bulunan katalaz ve süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzimler spermatozoayı oksidatif hasarlardan koruyabilir ve ovidukt ortamında hayatta kalmalarını destekleyebilir. Ayrıca OS proteinlerinin, proteolitik hasarları önleyerek, spermatozoon metabolizmasının toksik yan ürünlerini nötralize ederek ve metabolizmayı azaltarak spermatozoon membran bütünlüğünü korumaktadır (Kobayashi & ark., 2014; Saint-Dizier & ark., 2020)

Boğa spermatozoonunun proteomlarını, östrus siklusunun ovulasyon öncesi, ovulasyon sonrası ve luteal fazlarında toplanan inek OS ile karşılaştırıldı. Ovidukta özgü glikoprotein olan OVGP1'e ek olarak, anneksinler (ANXA1, ANXA2), sıcaklık şoku

proteinleri (HSP27, GRP78), üç miyozin (MYH9, MYH14, MYO6) ve protein disülfid izomeraz ailesinden proteinler (PDIA3, PDIA4, PDIA6) başta olmak üzere 27 tane spermatozoonla etkileşimli protein belirlendi. Oviduktal proteinler OS'de birbirleriyle etkileşime girebilir ve spermatozoon üzerindeki mevcut etkileşim bölgeleriyle rekabet eden protein kompleksleri oluşturabilir. Bu durum, ovidukta oldukça seçici spermatozoon-protein etkileşimlerinin gerçekleştiğini gösterir ve protein ortamına bağlı olarak spesifik spermatozoon bağlanma mekanizmalarına işaret eder. Ayrıca, OVGP1 ovulasyondan önce spermatozoonda açık ara en fazla bulunan protein olmasına rağmen, MYH9, MYH14, HSP27, ANXA1 ve ANXA2 dahil olmak üzere bir dizi proteinler spermatozoon ile yalnızca ovulasyondan sonraki aşamada etkileşime girmiştir. Bu da ovulasyon sırasında, oviduktaki spermatozoon rezervuarından spermatozoon salınımında önemli bir rol oynadığını düşündürdüğü ifade edilmiştir (Lamy & ark., 2018). Memelilerde çiftleşme veya suni tohumlama genellikle ovulasyondan birkaç saat veya birkaç gün önce meydana gelir ve bu da başarılı bir fertilizasyon için spermatozoon depolamayı avantajlı hale getirir. UTJ bariyerini geçtikten sonra, spermatozoonlar oviduktun kaudal epiteline, yani isthmus'a yapışır ve burada saatlerce (çoğu memelide) ve hatta aylarca (yarasalarda) saklanabilirler. Ovulasyon zamanı fertilizasyon bölgesine doğru göç ederler (Brussow, Ratky & Rodriguez-Martinez, 2008; Holt & Fazeli, 2016)

Ovidukt kanalı hem silyumlu hem de silyumsuz hücreleri içerir. Suni tohumlamadan sonra sığır oviduktun mikroskobik gözlemi, spermatozoonun silyumlu hücrelerini tercih ederek OEH'lere baş kısmından bağlandığı kanıtlanmıştır (Sostaric & ark., 2008; Ardon & ark., 2016). UTJ'nin ötesinde karşılaşılan ilk bölge olduğundan spermatozoonun isthmus'ta bir rezerv oluşturması

muhtemeldir. Bununla birlikte, farelerde, sık sık ayrılma ve yeniden bağlanma spermatozoonun oosite doğru gittiği gözlemlenmiştir ve ampullada bulunan spermatozoonların çoğunun epitelyuma bağlı olduğu görülmüştür (Chang & Suarez, 2012). Tüm spermatozoonların ovidukt epiteline bağlanma yeteneğine sahip olmadığına dair kanıtlar da mevcuttur. Yalnızca normal, motil, akrozom açısından sağlam spermatozoonların in vitro OEH'lere seçici olarak bağlandığı belirlenmiştir (Saint-Dizier & ark., 2020). Ayrıca, yüksek oranda morfolojik anormallikler ve sitoplazmik damlacıkların yanı sıra anormal veya kararsız kromatinin, insan ve domuzlarda spermatozoonların OEH'lere bağlanma yeteneğini önemli ölçüde azalttığı belirlenmiştir (Ardon & ark., 2016).

Spermatozoon Proteinlerinin Bağlayıcısı (BSP'ler) gibi çeşitli seminal plazma proteinleri ailesi, ejakülasyon sırasında spermatozoon yüzeyinde absorbe edilir ve ineklerde spermatozoon rezervinin oluşumunda rol oynar. BSP'ler, bir N-terminal alanı ve ardından fosfolipit ve heparin bağlama bölgelerine sahip iki fibronektin tip II alanından oluşur (Plante & ark., 2016). Boğa seminal plazmasında en bol bulunan protein olan BSP1'in yanı sıra BSP3 ve BSP5'in, epididimal boğa spermatozoonunun inek ovidukt epitellerine bağlanmasını teşvik ettiği belirlenmiştir (Gwathmey & ark., 2006).

Domuzlar ve ineklerdeki son veriler, OEH'lerine bağlanan spermatozoonun, kendilerini OEH'lerden ayırmak için hiperaktif hareketlilik gerektirdiğini göstermektedir. Bu durum muhtemelen spermatozoanın katyon kanalı yoluyla progesteronla tetiklenen kalsiyum akışının aracılık ettiği bir eylemdir (CatSper) (Machado & ark., 2019; Romero-Aguirregomezorta & ark., 2019). Hiperaktivite spermatozoonun kumulus ooforus ve zona pellusidaya nüfuz etme yeteneğini artıran özel bir asimetrik flagellar hareket oluşturur (Suarez, 2008). Farelerde bu

hiperaktivite tipik olarak spermatozoonun ovidukt epitelinden her ayrıldığında gözlemlenir (Chang & Suarez, 2012). CatSper içermeyen fare spermatozoonlarında bu hiperaktivite gözlenmez ve ovidukt epitelinden ayrılamaz (Ho, Wolff & Suarez, 2009). Bununla birlikte, spermatozoon rezervinden ayrılmak için spermatozoonun hiperaktivitesi kaudal kısımda, yani fertilizasyon bölgesinden nispeten uzakta başlatılması muhtemeldir. Ek olarak, kumulus hücreleri ve zona pellusida'nın akrozom reaksiyonunu indüklediği bilinmesine rağmen, farelerdeki son veriler çoğu spermatozoanın isthmusta reaksiyona girdiğini, dolayısıyla ampulladaki fertilizasyon bölgesine ulaşmadan önce reaksiyona başladığını belirtmektedir (Hino & ark., 2016; La Spina & ark., 2016). Spermatozoonun fertil yeteneğini kazanması için OEC'lere bağlanması zorunlu değildir. Tavşanlarda, koyunlarda ve domuzlarda yapılan çalışmalarda cerrahi olarak doğrudan ampullaya bırakıldığında fertilizasyonun gerçekleştiği bildirilmiştir. Ancak, Spermatozoonların OEC'lere bağlanmanın ve ardından salınmanın, yalnızca spermatozoon canlılığı ve motilitesi üzerinde değil aynı zamanda spermatozoonun kapasitasyonu ve fertil yeteneği üzerinde de yararlı etkilere sahip olduğu belirtilmektedir (Hunter, 2011).

Sonuçta, dışı genital kanalından başarılı geçişin gerçek ölçüsü, spermatozoanın ZP'ye bağlanmasıdır. Hiperaktivasyona ve kapasitasyona uğramış spermatozoanın yüzeyindeki açığa çıkan proteinler, viskoz kumulus oosit kompleksinin penetrasyonunu ve ZP ile etkileşimini mümkün kılar (Suarez, 2008). ZP ile bu ön temas, akrozomal başlığın hidrolitik enzimlerini serbest bırakan, iç zarı açığa çıkaran ve ZP'ye nüfuz etmesine izin veren akrozom reaksiyonuna yol açan bir dizi olayı başlatır. ZP'yi geçtikten ve perivitellin boşluğuna girdikten sonra spermatozoon, oosit plazma zarına lateralinden bağlanır ve onunla birleşir. Son olarak

spermatozoon ve onun genetik bilgisi oosit içerisine dahil edilir ve fertilizasyon gerçekleşir (Flesch & Gadella, 2000). Spermatozoa ile dişi üreme sistemi arasında meydana gelen etkileşimler, erkek gametler arasında şiddetli bir seçilim gerçekleştirir ve fertilizasyon bölgesinde en yüksek kalitede spermatozoonlardan oluşan kk bir alt popülasyonun olmasını sağlar. Spermatozoon seçimi, l ve anormal olanları uterusdan uzaklaştırmak için uterus kasılmalarını içerir; aynı zamanda uterus inflamatuvar yanıtının aracılık ettiği spermatozoon fagositozunu, UTJ'yi geçmek için spermatozoon yüzeyindeki anahtar molekülleri, oviduktal spermatozoon rezervuarına bağlanma ve daha sonra salınırverme yeteneği de dahil olmak üzere çeşitli mekanizmaları içerir. Ayrıca seminal plazma, spermatozoonları dişi genital kanalın salgılarındaki protein etkileşimlerinin ve immün yanıtın düzenlenmesinde önemli roller üstlenmektedir. Spermatozoon yüzeyini kaplayan seminal proteinler ile dişi genital sıvı bileşenleri arasındaki spesifik etkileşimlerin etkileri, spermatozoonun oosite doğru gğnde hayatta kalmasını sağlamaktadır. Spermatozoa ve dişi genital sistemi arasındaki karşılıklı etkileşime ilişkin yeni araştırmalar, yardımcı üreme teknolojilerinin yanı sıra, fertilizasyonun daha doğru bir şekilde değerlendirilmesi için yeni bilgiler sağlayabilir (Saint-Dizier vd., 2020).

SONUÇ

Spermatozoonun başarılı bir şekilde fertilizasyon kapasitesine ulaşması, yalnızca ejakülasyon anındaki yapısıyla değil, aynı zamanda dişi üreme kanalında geçirdiği karmaşık bir seçilim ve hazırlık süreciyle yakından ilişkilidir. Bu yolculuk boyunca, dişi genital kanal adeta bir "kalite kontrol" mekanizması gibi işleyerek, servikal mukus akışı, uterus kasılmaları ve immün sistem hücreleri (PMN'ler ve NETS) aracılığıyla zayıf, anormal ve l spermatozoonları hızla eler. Öte yandan, kanal aynı zamanda en

uygun gametler için bir düzenleyici ortam sunar. Seminal plazma bu süreçte spermatozoonu immün saldırıdan korurken; Uterotubal Bileşke (UTJ) ve isthmus, ovulasyon zamanına kadar en kaliteli spermatozoonları depolayan bir rezervuar görevi görür. Burada, oviduktal sıvının (OS) antioksidanları ve spesifik proteinleri ile etkileşim, spermatozoonun erken kapasitasyondan korunmasını sağlar. Oviduktal epitel hücrelerinden ayrılma anında, hiperaktivite (CatSper aracılığıyla) tetiklenir ve spermatozoon, zona pellusidaya (ZP) nüfuz etmek için nihai fertilizasyon yeteneğini kazanır. Sonuç olarak, dişi genital sistemin hem eleme hem de fonksiyon düzenleme rollerini üstlenmesi, türün devamı için en iyi genetik materyalin seçilmesini garantiler. Bu etkileşimlerin detaylı anlaşılması, kriyoprezervasyon sonrası başarıyı artıracak yardımcı üreme teknolojilerinin geliştirilmesi için kritik bir temel oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

Abe, H., Sendai, Y., Satoh, T., & Hoshi, H. (1995). Bovine oviduct-specific glycoprotein: A potent factor for maintenance of viability and motility of bovine spermatozoa in vitro. *Molecular Reproduction and Development*, 42(2), 226–232.

Alcântara-Neto, A. S., Schmaltz, L., Caldas, E., Blache, M. C., Mermillod, P., & Almiñana, C. (2020). Porcine oviductal extracellular vesicles interact with gametes and regulate sperm motility and survival. *Theriogenology*, 155, 240-255.

Alghamdi, A. S., & Foster, D. N. (2005). Seminal DNase frees spermatozoa entangled in neutrophil extracellular traps. *Biology of Reproduction*, 73(6), 1174–1181.

Aloe, S., Weber, F., Behr, B., Sauter-Louis, C., & Zerbe, H. (2012). Modulatory effects of bovine seminal plasma on uterine

inflammatory processes. *Reproduction in Domestic Animals = Zuchthygiene*, 47(Suppl. 4), 12–19.

Ardon, F., Markello, R. D., Hu, L., Deutsch, Z. I., Tung, C. K., Wu, M., & Suarez, S. S. (2016). Dynamics of bovine sperm interaction with epithelium differ between oviductal isthmus and ampulla. *Biology of Reproduction*, 95(4), 90, 1–9.

Baba, D., Kashiwabara, S., Honda, A., Yamagata, K., Wu, Q., Ikawa, M., Okabe, M., & Baba, T. (2002). Mouse sperm lacking cell surface hyaluronidase PH-20 can pass through the layer of cumulus cells and fertilize the egg. *The Journal of Biological Chemistry*, 277(33), 30310–30314.

Bai, R., Latifi, Z., Kusama, K., Nakamura, K., Shimada, M., & Imakawa, K. (2018). Induction of immune-related gene expression by seminal exosomes in the porcine endometrium. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 495(2), 1094–1101.

Baltz, J. M., Williams, P. O., & Cone, R. A. (1990). Dense fibers protect mammalian sperm against damage. *Biology of Reproduction*, 43(3), 485–491.

Bedford, J. (1996). What marsupial gametes disclose about gamete function in eutherian mammals. *Reproduction, Fertility, and Development*, 8(3), 569–580.

Bergqvist, A. S., Ballester, J., Johannisson, A., Hernandez, M., Lundeheim, N., & Rodriguez-Martinez, H. (2006). In vitro capacitation of bull spermatozoa by oviductal fluid and its components. *Zygote*, 14(3), 259–273.

Brinkmann, V., Reichard, U., Goosmann, C., Fauler, B., Uhlemann, Y., Weiss, D. S., Weinrauch, Y., & Zychlinsky, A.

(2004). Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*, 303(5663), 1532–1535.

Brussow, K. P., Ratky, J., & Rodriguez-Martinez, H. (2008). Fertilization and early embryonic development in the porcine fallopian tube. *Reproduction in Domestic Animals*, 43(Suppl. 2), 245–251.

Buffone, M. G., Hirohashi, N., & Gerton, G. L. (2014). Unresolved questions concerning mammalian sperm acrosomal exocytosis. *Biology of Reproduction*, 90(2), 27, 1–8.

Chang, H., & Suarez, S. S. (2012). Unexpected flagellar movement patterns and epithelial binding behavior of mouse sperm in the oviduct. *Biology of Reproduction*, 86(5), 140, 1–8.

Chastant, S., & Saint-Dizier, M. (2019). Inflammation: friend or foe of bovine reproduction? *Animal Reproduction*, 16(3), 539–547.

Clark, G. F., & Schust, D. J. (2013). Manifestations of immune tolerance in the human female reproductive tract. *Frontiers in Immunology*, 4, 26.

Coy, P., Aviles, M. (2010). What controls polyspermy in mammals, the oviduct or the oocyte? *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society*, 85(3), 593–605.

Coy, P., Lloyd, R., Romar, R., Satake, N., Matas, C., Gadea, J., & Holt, W. V. (2010). Effects of porcine pre-ovulatory oviductal fluid on boar sperm function. *Theriogenology*, 74(4), 632–642.

Darszon, A., Nishigaki, T., López-González, I., Visconti, P. E., & Treviño, C. L. (2020). Differences and similarities: The richness of comparative sperm physiology. *Physiology*, 35(3), 196–208.

El-Shahat, K. H., Taysser, M. I., Badr, M. R., & Zaki, K. A. (2018). Effect of oviduct and follicular fluids on ram sperm capacitation and acrosome reaction in vitro. *International Journal of Veterinary Science and Medicine*, 6(Suppl. 1), S57–S62.

Elgeti, J., Winkler, R. G., & Gompper, G. (2015). Physics of microswimmers—Single particle motion and collective behavior: A review. *Reports on Progress in Physics*, 78(5), 056601.

Fawcett, D. W., Anderson, W. A., & Phillips, D. M. (1971). Morphogenetic factors influencing the shape of the sperm head. *Developmental Biology*, 26(2), 220–251.

Ferraz, M., Carothers, A., Dahal, R., Noonan, M. J., & Songsasen, N. (2019). Oviductal extracellular vesicles interact with the spermatozoon's head and mid-piece and improves its motility and fertilizing ability in the domestic cat. *Scientific Reports*, 9(1), 9484.

Fichtner, T., Kotarski, F., Gartner, U., Conejeros, I., Hermosilla, C., Wrenzycki, C., & Taubert, A. (2020). Bovine sperm samples induce different NET phenotypes in a NADPH oxidase-, PAD4-, and Ca^{++} -dependent process. *Biology of Reproduction*, 102(4), 902–914.

Flesch, F. M., & Gadella, B. M. (2000). Dynamics of the mammalian sperm plasma membrane in the process of fertilization. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Biomembranes*, 1469(3), 197–235.

Franchi, A., Moreno-Irusta, A., Dominguez, E. M., Adre, A. J., & Giojalas, L. C. (2020). Extracellular vesicles from oviductal isthmus and ampulla stimulate the induced acrosome reaction and signaling events associated with capacitation in bovine spermatozoa. *Journal of Cellular Biochemistry*, 121(4), 2877–2888.

Gegenfurtner, K., Fröhlich, T., Flenkenthaler, F., Kösters, M., Fritz, S., Desnoës, O., ... & Arnold, G. J. (2020). Genetic merit for fertility alters the bovine uterine luminal fluid proteome. *Biology of Reproduction*, 102(3), 730–739.

Griffiths, G. S., Miller, K. A., Galileo, D. S., & Martin-DeLeon, P. A. (2008). Murine SPAM1 is secreted by the estrous uterus and oviduct in a form that can bind to sperm during capacitation: acquisition enhances hyaluronic acid-binding ability and cumulus dispersal efficiency. *Reproduction*, 135(3), 293–301.

Grippe, A. A., Way, A. L., & Killian, G. J. (1995). Effect of bovine ampullary and isthmic oviductal fluid on motility, acrosome reaction and fertility of bull spermatozoa. *Journal of Reproduction and Fertility*, 105(1), 57–64.

Gwathmey, T. M., Ignatz, G. G., Mueller, J. L., Manjunath, P., & Suarez, S. S. (2006). Bovine seminal plasma proteins PDC-109, BSP-A3, and BSP-30-kDa share functional roles in storing sperm in the oviduct. *Biology of Reproduction*, 75(4), 501–507.

Hino, T., Muro, Y., Tamura-Nakano, M., Okabe, M., Tateno, H., & Yanagimachi, R. (2016). The behavior and acrosomal status of mouse spermatozoa in vitro, and within the oviduct during fertilization after natural mating. *Biology of Reproduction*, 95(3), 50, 1–8.

Ho, K., Wolff, C. A., & Suarez, S. S. (2009). CatSper-null mutant spermatozoa are unable to ascend beyond the oviductal reservoir. *Reproduction, Fertility, and Development*, 21(2), 345–350.

Holt, W. V., & Fazeli, A. (2016). Sperm selection in the female mammalian reproductive tract. Focus on the oviduct: Hypotheses, mechanisms, and opportunities. *Theriogenology*, 85(1), 105–112.

Hugentobler, S. A., Humpherson, P. G., Leese, H. J., Sreenan, J. M., & Morris, D. G. (2008). Energy substrates in bovine oviduct and uterine fluid and blood plasma during the oestrous cycle. *Molecular Reproduction and Development*, 75(3), 496–503.

Hunter, R. H. (2011). Sperm head binding to epithelium of the oviduct isthmus is not an essential preliminary to mammalian fertilization - review. *Zygote*, 19(3), 265–269.

Katila, T. (2012). Post-mating inflammatory responses of the uterus. *Reproduction in Domestic Animals*, 47(Suppl. 5), 31–41.

Kawakami, E., Hori, T., & Tsutsui, T. (1998). Induction of dog sperm capacitation by oviductal fluid. *Journal of Veterinary Medical Science*, 60(2), 197–202.

Kobayashi, M., Wada, M., Hori, T., & Kawakami, E. (2014). Superoxide dismutase activity in the oviductal and uterine fluid of the bitch and the effects of the enzyme on viability, motility and hyperactivation of canine sperm in vitro. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 76(5), 741–743.

Kölle, S. (2015). Transport, distribution and elimination of mammalian sperm following natural mating and insemination. *Reproduction in Domestic Animals*, 50(Suppl. 2), 2–6.

Kölle, S., Hughes, B., & Steele, H. (2020). Early embryo-maternal communication in the oviduct: A review. *Molecular Reproduction and Development*, 87(8), 650–662.

Kumaresan, A., Johannisson, A., Saravia, F., & Bergqvist, A. S. (2012). The effect of oviductal fluid on protein tyrosine phosphorylation in cryopreserved boar spermatozoa differs with the freezing method. *Theriogenology*, 77(3), 588–599.

La Spina, F. A., Puga Molina, L. C., Romarowski, A., Vitale, A. M., Falzone, T. L., Krapf, D., Hirohashi, N., & Buffone, M. G. (2016). Mouse sperm begin to undergo acrosomal exocytosis in the upper isthmus of the oviduct. *Developmental Biology*, 411(1), 172–182.

Lamy, J., Nogues, P., Combes-Soia, L., Tsikis, G., Labas, V., Mermillod, P., Druart, X., & Saint-Dizier, M. (2018). Identification by proteomics of oviductal sperm-interacting proteins. *Reproduction*, 155(5), 457–466.

Lécuyer, C., Dacheux, J.-L., Hermand, E., Mazeman, E., Rousseaux, J., & Rousseaux-Prévost, R. (2000). Actin-binding properties and colocalization with actin during spermiogenesis of mammalian sperm calicin. *Biology of Reproduction*, 63(6), 1801–1810.

Lee, R. K., Tseng, H. C., Hwu, Y. M., Fan, C. C., Lin, M. H., Yu, J. J., Yeh, L. Y., & Li, S. H. (2018). Expression of cystatin C in the female reproductive tract and its effect on human sperm capacitation. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 16(1), 8.

Lindemann, C. B., & Lesich, K. A. (2016). Functional anatomy of the mammalian sperm flagellum. *Cytoskeleton*, 73(12), 652–669.

Lindemann, C. B., Macauley, L. J., & Lesich, K. A. (2005). The counterbend phenomenon in dynein-disabled rat sperm flagella and what it reveals about the interdoublet elasticity. *Biophysical Journal*, 89(2), 1165–1174.

Luongo, C., Abril-Sánchez, S., Hernández, J. G., & García-Vázquez, F. A. (2019). Seminal plasma mitigates the adverse effect of uterine fluid on boar spermatozoa. *Theriogenology*, 136, 28–35.

Machado, S. A., Sharif, M., Wang, H., Bovin, N., & Miller, D. J. (2019). Release of porcine sperm from oviduct cells is stimulated by progesterone and requires CatSper. *Scientific Reports*, 9(1), 19546.

Maloney, S. E., Khan, F. A., Chenier, T. S., Diel de Amorim, M., Anthony Hayes, M., & Scholtz, E. L. (2019). A comparison of the uterine proteome of mares in oestrus and dioestrus. *Reproduction in Domestic Animals*, 54(3), 473–479.

Martin-DeLeon, P. A. (2006). Epididymal SPAM1 and its impact on sperm function. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 250(1-2), 114–121.

Martyn, F., McAuliffe, F. M., & Wingfield, M. (2014). The role of the cervix in fertility: Is it time for a reappraisal? *Human Reproduction*, 29(10), 2092–2098.

McNutt, T. L., & Killian, G. J. (1991). Influence of bovine follicular and oviduct fluids on sperm capacitation in vitro. *The Journal of Andrology*, 12(4), 244–252.

Miki, K., & Clapham, D. E. (2013). Rheotaxis guides mammalian sperm. *Current Biology*, 23(6), 443–452.

Mizuno, N., Taschner, M., Engel, B. D., & Lorentzen, E. (2012). Structural studies of ciliary components. *Journal of Molecular Biology*, 422(2), 163–180.

Mullins, K. J., & Saacke, R. G. (1989). Study of the functional anatomy of bovine cervical mucosa with special reference to mucus secretion and sperm transport. *The Anatomical Record*, 225(2), 106–117.

Nakamura, N., Mori, C., & Eddy, E. M. (2009). Molecular complex of three testis-specific isozymes associated with the mouse sperm fibrous sheath: Hexokinase, phosphofructokinase M,

and glutathione S-transferase mu class. *Biology of Reproduction*, 82(3), 504–515.

O'Hanlon, D. E., Cone, R. A., & Moench, T. R. (2019). Vaginal pH measured in vivo: Lactobacilli determine pH and lactic acid concentration. *BMC Microbiology*, 19(1), 13.

Phillips, D. M. (1972). Comparative analysis of mammalian sperm motility. *The Journal of Cell Biology*, 53(2), 561–573.

Plante, G., Prud'homme, B., Fan, J., Lafleur, M., & Manjunath, P. (2016). Evolution and function of mammalian binder of sperm proteins. *Cell and Tissue Research*, 363(1), 105–127.

Pluta, K., McGettigan, P. A., Reid, C. J., Browne, J. A., Irwin, J. A., Tharmalingam, T., Corfield, A., Baird, A., Loftus, B. J., Evans, A. C. O., & Fitzpatrick, E. (2012). Molecular aspects of mucin biosynthesis and mucus formation in the bovine cervix during the periestrous period. *Physiological Genomics*, 44(23), 1165–1178.

Rath, D., Schuberth, H. J., Coy, P., & Taylor, U. (2008). Sperm interactions from insemination to fertilization. *Reproduction in Domestic Animals = Zuchthygiene*, 43(Suppl. 5), 2–11.

Rickard, J. P., Pool, K. R., Druart, X., & De Graaf, S. P. (2019). The fate of spermatozoa in the female reproductive tract: A comparative review. *Theriogenology*, 137, 104–112.

Rodriguez-Martinez, H., Nicander, L., Viring, S., Einarsson, S., & Larsson, K. (1990). Ultrastructure of the uterotubal junction in preovulatory pigs. *Anatomia, Histologia, Embryologia*, 19(1), 16–36.

Romero-Aguirregomezcorta, J., Cronin, S., Donnellan, E., & Fair, S. (2019). Progesterone induces the release of bull

spermatozoa from oviductal epithelial cells. *Reproduction, Fertility and Development*, 31(9), 1463–1472.

Roy, V. K., & Krishna, A. (2011). Sperm storage in the female reproductive tract of *Scotophilus heathii*: Role of androgen. *Molecular Reproduction and Development*, 78(6), 477–487.

Saint-Dizier, M., Mahe, C., Reynaud, K., Tsikis, G., Mermillod, P., & Druart, X. (2020). Sperm interactions with the female reproductive tract: a key for successful fertilization in mammals. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 516, 110956.

Saint-Dizier, M., Schoen, J., Chen, S., Banliat, C., & Mermillod, P. (2019). Composing the early embryonic microenvironment: physiology and regulation of oviductal secretions. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(1), 109.

Schauer, R., Shukla, A. K., Schroder, C., & Muller, E. (1984). The anti-recognition function of sialic acids: studies with erythrocytes and macrophages. *Pure and Applied Chemistry*, 56(7), 907–921.

Schjenken, J. E., & Robertson, S. A. (2015). Seminal fluid signalling in the female reproductive tract: implications for reproductive success and offspring health. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 868, 127–158.

Soleilhavoup, C., Riou, C., Tsikis, G., Labas, V., Harichaux, G., Kohnke, P., Reynaud, K., de Graaf, S. P., Gerard, N., & Druart, X. (2016). Proteomes of the female genital tract during the oestrous cycle. *Molecular & Cellular Proteomics*, 15(1), 93–108.

Sostaric, E., Dieleman, S. J., van de Lest, C. H., Colenbrander, B., Vos, P. L., Garcia-Gil, N., & Gadella, B. M. (2008). Sperm binding properties and secretory activity of the

bovine oviduct immediately before and after ovulation. *Molecular Reproduction and Development*, 75(1), 60–74.

Spencer, T. E., Dunlap, K. A., & Filant, J. (2012). Comparative developmental biology of the uterus: Insights into mechanisms and developmental disruption. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 354(1-2), 34–53.

Suarez, S. S. (2008). Control of hyperactivation in sperm. *Human Reproduction Update*, 14(6), 647–657.

Suarez, S. S. (2016). Mammalian sperm interactions with the female reproductive tract. *Cell and Tissue Research*, 363(1), 185–194.

Tecle, E., & Gagneux, P. (2015). Sugar-coated sperm: unraveling the functions of the mammalian sperm glycocalyx. *Molecular Reproduction and Development*, 82(9), 635–650.

Todd Chappell, B., Mena, L. A., Maximos, B., Mollan, S., Culwell, K., & Howard, B. (2021). EVO100 prevents Chlamydia and Gonorrhea in women at high-risk for infection. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*.

Tollner, T. L., Yudin, A. I., Tarantal, A. F., Treece, C. A., Overstreet, J. W., & Cherr, G. N. (2008). Beta-defensin 126 on the surface of macaque sperm mediates attachment of sperm to oviductal epithelia. *Biology of Reproduction*, 78(3), 400–412.

Toshimori, K., Araki, S., Ora, C., & Eddy, E. M. (1991). Loss of sperm surface sialic acid induces phagocytosis: an assay with a monoclonal antibody T21, which recognizes a 54K sialoglycoprotein. *Archives of Andrology*, 27(2), 79–86.

Tung, C. K., & Suarez, S. S. (2021). Co-adaptation of physical attributes of the mammalian female reproductive tract and sperm to facilitate fertilization. *Cells*, 10(6), 1297.

Tung, C.-K., Ardon, F., Roy, A., Koch, D. L., Suarez, S. S., & Wu, M. (2015). Emergence of upstream swimming via a hydrodynamic transition. *Physical Review Letters*, 114(10), 108102.

Wróbel, J. K., Cortez, R., & Fauci, L. (2014). Modeling viscoelastic networks in Stokes flow. *Physics of Fluids*, 26(11).

Yang, X., Zhao, Y., & Kan, F. W. (2015). Recombinant hamster oviductin is biologically active and exerts positive effects on sperm functions and sperm-oocyte binding. *PloS One*, 10(4), e0123003.

Zambrano, F., Carrau, T., Gartner, U., Seipp, A., Taubert, A., Felmer, R., Sanchez, R., & Hermosilla, C. (2016). Leukocytes coincubated with human sperm trigger classic neutrophil extracellular traps formation, reducing sperm motility. *Fertility and Sterility*, 106(4), 1053–1060.e1.

III.BÖLÜM

KEMOTERAPÖTİKLERİN (ANTİ KANSER İLAÇLAR) ERKEK HAYVANLARDA ÜREME SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİSİ

MİNE HERDOĞAN¹
MUHAMMED ENES İNANÇ²

GİRİŞ

Kanser, küresel halk sağlığı açısından en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Lokalize malignitelerin yönetiminde cerrahi rezeksiyon ve radyasyon tedavisi temel yaklaşımları oluştursa da hastalığın sistemik doğası veya mikro metastazların varlığı, sistemik tedavi stratejilerini zorunlu kılmaktadır. Kemoterapi, bu sistemik hastalıklarla mücadelede, cerrahi ve radyoterapi ile ulaşılamayan kanser hücrelerini hedefleyerek, hastaların prognozunu önemli ölçüde iyileştiren kritik bir tedavi modelidir. Bu sistematik yaklaşım, özellikle yayılmış hastalıklar veya hematolojik maligniteler için

¹Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Sağlık bilimleri Enstitüsü, Dölerme ve Suni Tohumlama Anabilim Dalı, Burdur/Türkiye, Orcid: 0000-0003-0911-3901, herdoganmine@gmail.com

²Prof. Dr., Burdur Mehmet Akif Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Dölerme ve Suni Tohumlama Anabilim Dalı, Burdur/Türkiye, Orcid: 0000-0001-6954-6309, enesinanc@hotmail.com

tedavinin merkezini oluşturur (Amjad, Chidharla, & Kasi, 2023). Günlük hayatta yaygın olarak kullanılan kemoterapötikler, H1 ve H2 reseptör antagonistleri, antiepileptikler, antibiyotikler, antialerjik ilaçlar, antidepresanlar ve antihipertansifler gibi yaklaşık olarak 30'a yakın ilaç grubundan oluşmaktadır. Kemoterapötiklerin ve günlük pratikte reçete edilen ilaçların erkek üreme sağlığı üzerindeki etkileri yıllardır bilinmesine rağmen bazıları hakkında hiç araştırma yapılmamıştır. Temel olarak kemoterapötiklerin ve diğer ilaçların erkek üreme sağlığı üzerindeki etkileri dört parametreyi içermektedir. Bunlar sırasıyla infertilite, cinsel işlev bozukluğu, hipogonadizm ve üreme sisteminin gelişmesine olan etkilerdir (Ayyıldız & Benli, 2013).

"Kemoterapi" terimi ilk olarak, enfeksiyon hastalıklarına karşı kimyasal ajanların kullanılabilirliğini araştıran Alman kimyager Paul Ehrlich tarafından 20. yüzyılın başlarında ortaya atılmıştır (Amjad, Chidharla, & Kasi, 2023). Kanser tedavisindeki modern kemoterapinin doğuşu ise, 1940'lı yıllara, yani İkinci Dünya Savaşı sırasında tesadüfi olarak keşfedilen ilk DNA alkileyici ajanlara (azot hardalı türevleri) dayanmaktadır. Bu buluş, kemoterapinin başlangıcı olarak kabul edilmektedir (Falzone, Salomone, & Libra, 2018).

1960'lar ve 1970'lerin başları, kemoterapi tarihinde bir dönüm noktası olmuştur. Kombinasyon kemoterapisi rejimlerinin akut çocukluk ağı lösemisi ve ilerlemiş Hodgkin hastalığı gibi malignitelerde sağaltım yeteneği, daha önceki yaygın kötümserliği ortadan kaldırmıştır (DeVita & Chu, 2008). Bu başarı, ilaçların ileri evre kanserleri tedavi edebileceği inancını pekiştirmiş ve adjuvan (destekleyici) kemoterapi çalışmalarının nn açmıştır (DeVita, 2008; Pizzo & Poplack, 2001). Bu dönemin en dikkat çekici başarılarından biri, Lawrence Einhorn ve ekibinin, sisplatin, vinblastin ve bleomisin kombinasyonunu kullanarak metastatik

testis kanseri tedavisinde elde ettiği sonuçlardır. Bu kombinasyon sayesinde, 1978 yılına gelindiğinde metastatik testis kanserinde sağaltım oranları %10 seviyelerinden %60'ın üzerine çıkarılmıştır (Einhorn ve ark., 1978). Bugün, testis kanseri hastalarının büyük çoğunluğu kemoterapi sayesinde tedavi edilebilir durumdadır. Kemoterapi günümüzde; lösemi, lenfoma, meme, over, kolon, mide ve pankreas kanserleri dahil olmak üzere malign tümör olgularının birçoğunda standart tedavi protokollerinin ayrılmaz bir parçası olmaya devam etmektedir (Anonim, 2025b; DeVita & Chu, 2008).

Kemoterapinin bu başarısı, özellikle genç hastalarda hayatta kalma oranlarının yüksek olduğu testis kanseri tedavisinde, önemli bir klinik paradoksu da beraberinde getirmiştir (Himpe & ark., 2023). Küratif tedaviler, hastaların yaşam sürelerini uzatmasına rağmen kullanılan alkilleiyici ajanlar ve platin bileşikleri gibi yüksek riskli kemoterapötiklerin yol açtığı uzun vadeli yan etkileri, özellikle gonadotoksisitenin ve kalıcı infertilite riskinin ön plana çıkmasına neden olmuştur (Türk, 2013). Böylece, ölüm oranının azalması ile birlikte, tedaviye bağlı infertilite gibi yaşam kalitesini etkileyen sorunlar, onkolojinin ana gündem maddesi haline gelmiştir.

Sitotoksik ilaçlar nedeniyle oluşan testiküler hasar ilk kez azot hardalı tedavisinden sonra gösterilmiştir. Sitotoksik ilaçlar Leydig hücrelerini ve germinal epiteli etkilemekte ve azoospermiye yol açmaktadır. Ayrıca, testiküler kan akımında azalmaya da yol açmaktadır. Luteinize edici hormon (LH) seviyelerinde artışa neden olmakta, testosteron (T) düzeyi düşük ya da normal seyretmektedir. Steroidogenezis etkilenecek taşınabilir genetik hasar oluşturabilmektedir. Testiküler kanserin tedavisinde de kromozomal anomalilerin arttığı gösterilmiştir (Özbey, 2010).

Sisplatin bazlı polikemoterapi rejimlerinin kullanılmaya başlanması, genç erkeklerde en sık görülen malign hastalıkların

tedavisinde %90'a varan iyileşme oranlarının elde edilmesini sağlamıştır. Bu yüksek tedavi başarısı, kemoterapiye bağlı fertilitte bozukluklarının klinik açıdan giderek daha fazla önem kazanmasına yol açmıştır (Schrader & ark., 2001). Özellikle testis ve hematolojik kanserlerin tedavisinde kullanılan kemoterapötik ilaçlar ile diğer toksik ajanlara maruz kalan genç erkeklerde, testis fonksiyonu, üreme sistemi ve genel gelişim üzerine olumsuz etkilerin ortaya çıkabileceğine dair ciddi endişeler bulunmaktadır. Puberta öncesi dönemde kemoterapi ilaçları veya kimyasallara maruz kalınması, spermatogenezisin bozulmasına, embriyo kaybına, doğum kusurlarına ve spermatozoa sayısı ile kalitesinde azalmaya neden olabilmektedir (Agarwal & Said, 2003; Habas, 2019). Bu nedenle, söz konusu ajanların erkek üreme sistemi üzerindeki etkileri ile tedavi sonrası nesillerde kalıtsal genetik hasar oluşturma potansiyelleri önemli bir araştırma ve tartışma konusudur. İnfertilite, kemoterapiye bağlı üreme toksisiteleri arasında özel bir odak noktası olarak değerlendirilmektedir. “Onko-infertilite” kavramı, üreme çağındaki kanserden kurtulan bireylerde karşılaşılan başlıca uzun dönem komplikasyonlardan biridir. Epidemiyolojik veriler, infertilite vakalarının yaklaşık %50'sinin erkek kaynaklı faktörlerle ilişkili olduğunu göstermektedir. İlaçların, sperma kalitesini olumsuz etkileyerek erkek infertilitesine yol açan temel etmenlerden biri olduğu kabul edilmektedir. Dolayısıyla, kemoterapiye bağlı onko-infertilitenin önlenmesi ve tedavisine yönelik stratejiler, günümüzde üreme biyolojisinin hızla gelişen ve dinamik araştırma alanlarından biri hâline gelmiştir (Habas, 2019).

1.Kanser Olgusu ve Kemoterapötikler

Kanser, vücuttaki dokulardan birine ait bir veya birkaç hücrenin normal özelliklerinin dışında bir değişim göstermesi ve kontrolsüz çoğalması ile meydana gelen ve genellikle tümör (kitle)

oluşmasına sebep olan, çağımızın en önemli hastalıklarından birisidir. Hücre içerisinde tümör supresör genlerin (p53, vb.) mutatik inaktivasyonu ve bölünmeyi kontrol eden genlerin mutasyonu (onkogenlerin aktivasyonu) gibi bir dizi genetik değişiklikler sonucu kanser şekillenmektedir. Halen kesin bir tedavisi bulunmamakla birlikte çeşitli kemoterapötik (antikanser) ilaçlar tedaviye yönelik olarak kullanılmaktadır.

Kemoterapötik ajanların etki mekanizmasının anlaşılması, kanser biyolojisine ve hücre çoğalmasının dinamiklerine dayanmaktadır. Kanser, tek bir hücreden kaynaklanan ve kontrolsüz bir şekilde bölünmeye devam ederek hastayı potansiyel olarak ölüme götürecek sayılara ulaşan bir süreçtir (Eşer, 1989).

Hücrenin bir mitozu tamamlamasından bir sonraki mitozun başlamasına kadar geçen süreye hücre siklusu denir. Bu siklus, antineoplastik ajanların hedeflediği ardışık beş temel fazdan oluşur:

1. **G0 Fazı (Dinlenme):** Mitozdan sonra hücrelerin metabolik olarak aktif, ancak bölünme döngüsünün dışında kaldığı dinlenme dönemidir. Bu hücreler "uyan" veya "sessiz" olarak adlandırılır ve bu fazdaki hücrelere karşı antineoplastik ajanlar genellikle etkisizdir (dirençlidir).
2. **G1 Fazı:** Hücre uyarılır ve protein ile RNA sentezi yaparak büyür, S fazına girmeden önce fiziksel olarak olgunlaşır.
3. **S Fazı (Sentez):** Kromozom çiftlerinin kendi kopyalarını hazırladığı, yoğun ve canlı DNA sentezinin gerçekleştiği kritik fazdır.

4. **G2 Fazı:** DNA sentezinin tamamlanmasından mitozun başlamasına kadar geçen fazdır. Mitoz için gerekli protein ve RNA sentezi hızlanır.
5. **M Fazı (Mitoz):** Hücrenin iki kardeş hücreye bölündüğü fazdır (profaz, metafaz, anafaz, telofaz).

Kemoterapi ve radyoterapiye en yüksek duyarlılığı gösteren tümörler, aktif olarak bölünme fazında olanlardır; G0 fazındaki tümörler ise genellikle tedaviye dirençlidir (Eşer, 1989).

1.1. Kemoterapötik Ajanların Sınıflandırılması ve Toksisite Temeli

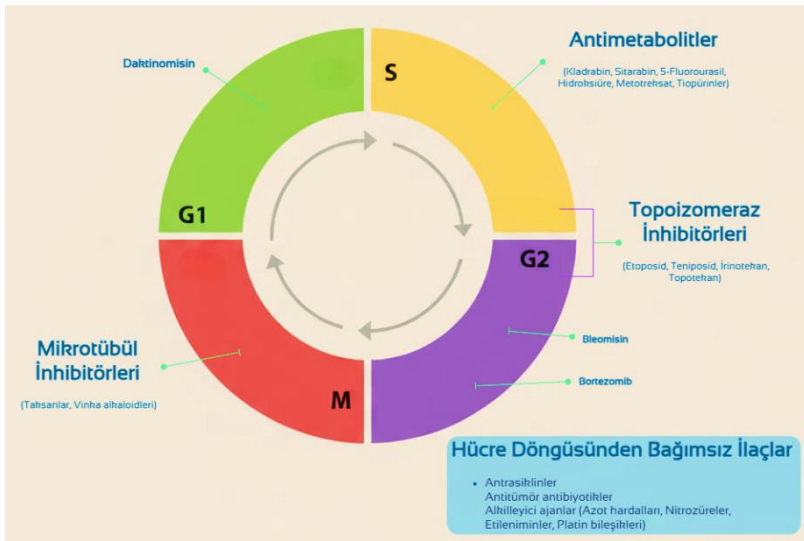
Kemoterapide kullanılan ilaçlar, hücre siklusunun farklı fazlarını hedefleme şekillerine göre temel olarak ikiye ayrılırlar:

Siklusa Bağımlı (Spesifik) İlaçlar: Bu ajanlar, hücre siklusunun yalnızca belirli bir aşamasında (örneğin S veya M fazı) etki gösterirler. Antimetabolitler (S fazı hedefi) ve Vinca alkaloidleri (M fazı hedefi, mitozu durdurur) bu gruba örnektir (Anonim, 2023). Siklus spesifik ilaçlar, büyüme fraksiyonu yüksek olan ve dolayısıyla hızlı bölünen hücrelere karşı oldukça etkilidirler.

Sikludan Bağımsız (Non-Spesifik) İlaçlar: Bu ajanlar, hücre siklusunun tüm fazları boyunca (G0 fazı dahil) etkilerini sürdürürler. Alkilleyici ajanlar, antibiyotikler ve steroidler bu kategoriye girer (Anonim, 2025a). Bu non-spesifik etki, G0'da dinlenen veya yavaş bölünen kanser hücrelerine karşı etkinlik sağlamakla birlikte, aynı zamanda aktif çoğalmayan, ancak gelecekte çoğalma potansiyeli olan normal doku hücrelerinde de hasar yaratma riskini arttırmaktadır (Sun & ark., 2021).

İlaçların bu siklus bağımlı veya bağımsız mekanizmalarının bilinmesi, (Şekil 1) kanser tedavisinin planlanmasında hayati önem

taşıır. Hızlı bölünen kanser hücrelerinin yüksek kemoterapi duyarlılığı, ne yazık ki erkek üreme sistemindeki hızlı çoğalan germ hücrelerini de birincil hedef haline getirir. Siklus non-spesifik ajanların, özellikle alkilleyicilerin, sadece aktif olarak bölünen spermatogonyumları değil, aynı zamanda G₀ fazında dinlenen ve üreme kapasitesini sürdüren kök hücre havuzunu (spermatogonyal kök hücreler) da hedefleyebilmesi, uzun süreli ve kalıcı azospermi riskinin temel mekanizması olarak ortaya çıkmaktadır (Bică, Sârbu, & Ciongradi, 2021; Qu, Itoh, & Sakabe, 2019).



Şekil 1: Hücre Döngüsü Fazlarına Bağımlı ve Bağımsız Kemoterapötik İlaçlar

Kemoterapötik ajanların etkinliği, hücrelerin proliferatif dönemlerinde en yüksek düzeydedir. Kanser hücreleri, normal hücrelere kıyasla çok daha hızlı büyüyüp çoğaldıkları için, kemoterapi ilaçlarının büyük çoğunluğu bu tür hızlı bölünen hücreleri hedef almak üzere tasarlanmıştır. Bununla birlikte, vücutta benzer şekilde hızlı yenilenen bazı normal hücreler de bu tedaviden olumsuz etkilenebilmektedir. Bu durum, kemoterapinin

yan etkilerinin ortaya çıkmasına neden olur. Özellikle kan hücreleri, sindirim sistemi epitel, kıl folikülleri ve spermatozoalar gibi yüksek proliferasyon kapasitesine sahip hücreler bu etkilenmeye daha duyarlıdır. Ayrıca bazı kemoterapi ajanları, kalp, böbrek, mesane, akciğer ve sinir sistemi gibi hayati organlarda da toksik etkilere yol açabilmektedir (Türk, 2013).

Kemoterapötik tedavi amacıyla kullanılan ana ilaç sınıfları (Tablo 1) ve mekanizmaları şunlardır:

Alkilleyici Ajanlar: DNA replikasyonuna kalıcı olarak engel olarak etki ederler. Hücre döngüsünden bağımsız olmaları, onları özellikle tehlikeli kılmaktadır. Etkileri yalnızca DNA replikasyonunun engellenmesiyle sınırlı değildir. Alkilasyon sonucu nükleotidlerin yanlış eşleşmesine ve DNA onarım enzimlerinin başarısız girişimleri sırasında DNA fragmentasyonuna yol açarak hücre ölümünü tetiklerler (Qu, Itoh, & Sakabe, 2019; Zhang & ark., 2019).

Antimetabolitler: Hücre metabolizmasını ve kritik DNA sentez yollarını bozarak çalışırlar. S fazında etki gösteren bu ajanlar, hızlı bölünen hücrelerde DNA sentezinin durmasına neden olur (Sun & ark., 2021).

Vinca Alkaloidleri: Metafaz sırasında iğ protein yapımını ve RNA sentezini etkileyerek hücre bölünmesini (mitozu) durdurur. Bu ajanlar mitotik iğ oluşumunu engelleyerek M fazında hücre ölümünü tetiklemektedir (Sun & ark., 2021).

Antibiyotikler: DNA ve RNA sentezine engel olarak sitotoksik etki göstermektedir (Anonim, 2023).

Tablo 1: Kimyasal yapılarına göre kemoterapötik ajanların sınıflandırılması

Ana Sınıf	Kimyasal Alt Sınıf / Grup	Etki Mekanizması	Örnek Ajanlar
Alkilleyici Ajanlar	Azot Hardalları (Nitrogen Mustards)	DNA'ya alkil grupları ekleyerek çapraz bağlar oluşturur, DNA replikasyonunu engeller.	Siklofosamid, Ifosfamid, Klorambusil, Melfalan
	Nitrozüreler (Nitrosoureas)	DNA'yı alkilleyerek çapraz bağlar oluşturur (kan-beyin bariyerini geçebilirler).	Karmustin (BCNU), Lomustin (CCNU)
	Alkil Sülfonatlar	DNA'yı alkilleyen ajanlardır.	Busulfan
	Triazinler	DNA'yı alkilleyen ve metilleyen ajanlardır.	Dakarbazin, Temozolomid
Platin Bazlı Ajanlar	Platin Kompleksleri	DNA'da çapraz bağlar oluştururlar (alkilleyici ajanlara benzer şekilde davranırlar).	Sisplatin (Cisplatin), Karboplatin, Oksaliplatin
Antimetabolitler	Folat Analogları (Antifolatlar)	Folik asit metabolizmasını bozarak DNA sentezini (özellikle timidin sentezini) engeller.	Metotreksat (Methotrexate), Pemetreksed
	Pürin Analogları	Pürin (Adenin, Guanin) bazlarının yerine geçerek DNA/RNA sentezini bozar.	6-Merkaptopürin (6-MP), Fludarabin, Kladribin
	Pirimidin Analogları	Pirimidin (Sitozin, Timin, Urasil) bazlarının yerine geçerek DNA/RNA sentezini bozar.	5-Fluorourasil (5-FU), Sitarabin (Ara-C), Gemcitabin, Kapesitabin
Bitkisel Kaynaklı Ajanlar (Mitoz İnhibitörleri)	Vinka Alkaloidleri	Mikrotübül polimerizasyonunu engelleyerek mitozu durdurur.	Vinkristin, Vinblastin, Vinorelbin
	Taksanlar (Taxanes)	Mikrotübül depolimerizasyonunu engelleyerek hücreyi mitozda kilitler.	Paklitaksel (Paclitaxel), Dosetaksel (Docetaxel)
Topoizomeraz İnhibitörleri	Kamptotesinler (Topoizomeraz I İnhibitörleri)	DNA'nın yeniden birleşmesini engelleyerek tek sarmal kırklarına yol açar.	İrinotekan, Topotekan
	Podofilotoksinler (Topoizomeraz II İnhibitörleri)	DNA'da çift sarmal kırklarına yol açarak hücre ölümünü tetikler.	Etoposid, Teniposid
Antitümör Antibiyotikler	Antrasiklinler	DNA'ya interkalasyon yapar, Topoizomeraz II'yi inhibe eder, serbest radikal oluşturur.	Doksorubisin, Daunorubisin, Epirubisin, İdarubisin
	Diğer Antibiyotikler	DNA'da serbest radikaller oluşturarak kırılmalara neden olur (Bleomisin) veya alkilleyici gibi davranır (Mitomisin).	Bleomisin, Mitomisin-C, Daktinomisin
Diğer Ajanlar / Enzimatik	Enzimler	Kanser hücresinin ihtiyaç duyduğu bir amino asidi (L-asparajin) yıkar.	L-Asparaginaz

Kaynak: Chu & Sartorelli, 2012

2. Kemoterapötiklerin Erkek Üreme Sistemi Üzerine Etkileri

Erkek üreme sistemi, devam eden spermatogenezis süreçleri ve ayrıntılı hormonal düzenlemesi nedeniyle sitotoksik etkilere karşı oldukça hassastır. Kemoterapötik ajanların, testis dokularına doğrudan zarar vererek ve ikincil endokrin etkileriyle fertilitiyi

olumsuz etkilediği gösterilmiştir (S. Howell & Shalet, 1998). Kanser tedavisindeki ilerlemeler genel hayatta kalma oranını önemli ölçüde artırmıştır, ancak giderek artan sayıda literatür, azoospermi, oligospermi ve bazı durumlarda geri dönüşümsüz spermatogenezis bozukluğu şeklinde ortaya çıkan gonadal toksisite ile ilişkili uzun vadeli morbiditeyi vurgulamaktadır (Walker, 2024).

Alkilleyici ajanlardan platin türevlerine ve antrasiklinlere kadar çeşitli ajan türleri ile erkek üreme sisteminin hasara duyarlı belirli bölgeleri arasındaki etkileşimi incelemek, kemoterapötik ajanların ürettiği yan etkilerin altında yatan mekanizmaları ve yolları değerlendirmek oldukça önem arz etmektedir (Delbes & ark., 2010; S. Howell & Shalet, 1998). Kanser hastalarının üreme sonuçlarının kritik önemi nedeniyle, bu etkilerin bilinmesi sadece moleküler ve hücresel toksisiteleri ayrıntılı olarak ele almakla kalmayıp, aynı zamanda iyileşme potansiyelini ve fertilitenin korunması için mevcut tedavi yaklaşımlarını da değerlendirmeyi sağlamaktadır (Walker, 2024).

Kemoterapötik ajanlar; doğrudan DNA hasarı, hücre döngüsü regülasyonunun bozulması, oksidatif stresin artışı ve hormonal sinyalleşmedeki değişiklikler gibi çeşitli mekanizmalar aracılığıyla toksisiteye neden olmaktadır (Walker, 2024). Hücre düzeyinde, alkilleyici ajanlar tarafından DNA ile kovalent bağ kompleksi oluşumu, özellikle hızla çoğalan spermatogenik hücrelerde çift sarmal kırılma oluşumuna ve apoptotik yolların aktivasyonuna yol açmaktadır. Aynı zamanda, sisplatin gibi platin bazlı ajanlar, replikasyon ve transkripsiyonu engelleyen DNA çapraz bağları oluşturur ve sonuçta germinal epitelde apoptozis ve nekroz yoluyla hücre ölümünü hızlandırır (S. J. Howell & Shalet, 2005). Doğrudan genotoksik hasara ek olarak, bu ajanlar reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu yoluyla oksidatif strese neden olurlar ve bu da testis hücrelerinde DNA ve mitokondri hasarını

şiddetlendirerek sperma kalitesini ve genel testis fonksiyonlarını bozmaktadır. (S. J. Howell & Shalet, 2005; Magelssen, Brydoy, & Fossa, 2006).

Birçok kemoterapötik ajan, özellikle alkilleyici bileşikler ve platin bileşikleri, DNA'ya doğrudan zarar vererek etki etmektedir. Siklofosfamid ve prokarbazin gibi ajanların ayırt edici özelliği olan DNA'nın alkillenmesi, baz eşleşmesini bozan ve apoptotik yollarla hücre ölümünü başlatan DNA ile kovalent bağ kompleksi oluşumuna neden olmaktadır (Okada & Fujisawa, 2019; Schrader & ark., 2001). Buna paralel olarak, sisplatin spermatogenik hücreler için oldukça toksik olan DNA çapraz bağları oluşturur ve böylece seminifer tübüllerde germ hücre popülasyonlarının kaybına yol açan içsel apoptotik yolları tetiklemektedir. Bu mekanizmaların kümülatif etkisi, yüksek doz alan hastalarda önemli gonadal disfonksiyon ve yüksek azoospermi insidansı ile kanıtlanmaktadır (Schrader & ark., 2001).

Doğrudan DNA bazlı mekanizmalara ek olarak, kemoterapötik ajanların şiddetli oksidatif strese neden olduğu ve bunun da testis hasarına katkıda bulunduğu bilinmektedir. Oksidatif stres, ROS üretimi ile endojen antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengesizlikten kaynaklanır ve lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve DNA hasarına yol açmaktadır (Smart & ark., 2018). Sisplatin ve doksorubisin gibi ajanlar mitokondriyal fonksiyonu bozarak ROS üretimini artırır ve spermatogenezis için kritik öneme sahip enerji metabolizmasını daha da olumsuz etkilemektedir (Smart & ark., 2018; Vaisheva & ark., 2007). Ortaya çıkan oksidatif ortam, testis içindeki germ hücrelerini ve destekleyici somatik hücreleri fonksiyonel bozulmaya karşı oldukça savunmasız hale getirmekte ve sperma kalitesinde ve canlılığında gözlemlenen düşüslere neden olmaktadır (Vaisheva & ark., 2007).

Kemoterapötik ajanlar ayrıca hipotalamus-hipofiz-gonadal (HPG) eksenini bozarak, normal spermatogenezis için gerekli olan hormonal ortamda bozukluklara yol açabilir. T üretiminden sorumlu olan Leydig hücrelerinin hasarı, kemoterapi sonrasında sıklıkla görülmektedir ve telafi edici bir tepki olarak LH düzeylerinin yükselmesine neden olabilmektedir (Vassilakopoulou & ark., 2016). T seviyeleri birçok durumda normal sınırlar içinde kalabilse de Leydig hücre fonksiyonundaki bozukluklar üreme kapasitesinde genel bir azalmaya neden olabilmektedir. Bazı durumlarda, kemoterapinin hormonal düzenleme mekanizmalarına verdiği zarar, hastaların cinsel işlevleri ve fertiliteleri üzerinde uzun vadeli etkiler yaratabilir (Walker, 2024).

Spermatogonial kök hücreleri (SSC'ler), spermatogonia ve daha farklılaşmış germ hücrelerinden oluşan testis germinal epiteli, kemoterapötik etkilere karşı özellikle hassastır. B tipi spermatogonia'nın yüksek proliferasyon hızı nedeniyle, bu hücreler, nispeten hareketsiz olan ve daha yüksek iyileşme potansiyeline sahip A tipi spermatogonia'ya göre sitotoksik ajanlara karşı daha savunmasızdır (Walker, 2024). Ancak, yüksek doz rejimleri ve uzun süreli maruz kalma, SSC havuzunu bile aşırı yükleyerek kalıcı spermatogenezis yetmezliğine ve uzun süreli infertiliteye yol açabilir (University Medical Center, 2024). Ayrıca, yeni ortaya çıkan kanıtlar, bazı ilaçların hayatta kalan germ hücrelerinde genetik mutasyonlara ve kromozomal anormalliklere neden olabileceğini ve bu durumun spermatozoanın genetik bütünlüğünü ve gelecekteki nesillerin sağlığını etkileyebileceğini göstermektedir (Delbes & ark., 2010).

2.1. Kemoterapötik Ajan Sınıflarına Göre Etki Mekanizmaları

2.1.1. Alkilatör Ajanlar

Siklofosfamid ve prokarbazin gibi alkilatör ajanlar, DNA'ya alkil grupları ekleyerek yanlış eşleşmeye ve iplik kopmasına yol açma özellikleri nedeniyle gonadotoksik etkisi yüksek olan kemoterapötik ajanlar arasındadır (Tian En & ark., 2020). Hasarın derecesi büyük ölçüde doza bağlıdır ve kombinasyon rejimleri ile daha da kötüleşmektedir, özellikle MOPP (Mekloreタミン, Onkovin, Prokarbazin, Prednizon) benzeri protokollerin spermatozoa sayısında ciddi bir düşüşe ve uzun vadeli gonadal disfonksiyona neden olduğu Hodgkin hastalığı tedavilerinde bu durum görülmektedir (S. J. Howell & Shalet, 2005). Ek olarak, alkilleyici ajanlar testis atrofisi ve gonadotropin düzeylerinde kalıcı artışlarla ilişkilendirilmiştir, bu da altta yatan Leydig hücresi bozukluğunun biyokimyasal bir belirteci olarak kabul edilmektedir (S. J. Howell & Shalet, 2005; Kilarkaje & ark., 2013).

2.1.2. Platin Bazlı Ajanlar

En yaygın kullanılan platin bazlı kemoterapötik ajanlardan biri olan sisplatin, sitotoksik etkisini ağırlıklı olarak DNA replikasyonunu ve transkripsiyonunu engelleyen DNA çapraz bağlarının oluşumu yoluyla gösterir (Madhu, Reddy, & Reddy, 2016). Erkek üreme sistemi üzerindeki etkisi hem ani hem de gecikmeli gonadal toksisite ile karakterize edilmekte ve geçici veya kalıcı azospermiye yol açmaktadır. Germinal epitelin sisplatine duyarlılığı dikkat çekicidir. Bu duyarlılık sonucunda spermatogonial hücrelerin hasar görmesi, sperma üretimi ve kalitesinde önemli değişikliklere yol açar. Ancak bazı durumlarda iyileşme mümkündür. Spermatogenik iyileşme oranları ise uygulanan doz ve hastanın tedavi öncesi fertilité durumuna bağlı olarak değişiklik göstermektedir (Okada & Fujisawa, 2019).

2.1.3. Antimetabolit Ajanlar

Metotreksat, sitarabin ve 5-florourasil gibi antimetabolit ajanlar, nükleotid sentezini ve DNA replikasyonunu hedef alır ve böylece hızla bölünen kanser hücrelerinin yanı sıra testisteki normal germ hücrelerini de etkiler. Bu ajanların genellikle alkilleyici ajanlar veya platin bazlı bileşiklere kıyasla daha düşük gonadotoksik risk taşıdığı düşünülse de klinik ve preklinik bulgular erkek üreme fonksiyonu üzerinde bir dereceye kadar olumsuz etki olduğunu göstermektedir. Çalışmalar, yüksek doz anti metabolitlerin sperma konsantrasyonu ve motilitesin de geçici düşüslere neden olabileceğini göstermektedir. Ancak çoğu durumda bu etkiler geri dönüşümlüdür ve tedavinin sonlanmasından bir ila iki yıl sonra sperma kalite parametreleri yeniden kabul edilebilir seviyelere ulaşmaktadır (Barazani & Sabanegh, 2014; Delessard & ark., 2020). Anti metabolitlerin erkek üreme sistemi üzerindeki olumsuz etkisinin hem dozaj hem de tedavi süresine büyük ölçüde bağlı olduğu bilinmektedir. Daha kısa süreler boyunca uygulanan daha düşük dozlar, spermatogenezisde sadece geçici bir fonksiyon kaybına neden olurken, uzun süreli maruz kalma veya yüksek kümülatif dozlar, spermatogenik epitele daha önemli hasarlar verebilir (Delessard & ark., 2020). Bu ajanlarla tedavi edilen hastalarda yapılan hormonal değerlendirmeler genellikle folikül stimüle edici hormon 'da (FSH) hafif artışlar gösterir (Sertoli hücrelerinin stresinin dolaylı bir göstergesi), T düzeyleri ise genellikle daha gonadotoksik sınıflara kıyasla daha az etkilenir (Barazani & Sabanegh, 2014). Bazı raporlarda agresif anti metabolit bazlı tedaviler sonrasında kalıcı oligozoospermi vakaları belgelenmiş olsa da hastaların çoğunda zamanla spermatogenezis aktivitesi kademeli olarak düzelmektedir (Delessard & ark., 2020). Ayrıca, germinal tabakanın incilmesi ve seminifer tübül yapısında

hafif bozulmalar gibi histolojik değişiklikler gözlemlenmiştir. Bu bulgular, anti metabolitlerin açık bir yapısal tahribata neden olmak yerine testis mikro çevresi üzerinde sitostatik bir etki yapabileceği görüşüyle örtüşmektedir. Klinik uygulamada, anti metabolitlerin potansiyel fertilitte üzerine yan etkileri orta düzeyde olsa da özellikle gelecekte çocuk sahibi olmak isteyen genç hastalar için fertilitenin korunması seçeneklerinin değerlendirilmesini gerektirmektedir. Genel olarak, anti metabolitler diğer kemoterapötik sınıflara kıyasla nispeten daha hafif bir gonadotoksik profil sergilese de sperma kalitesi ve endokrin fonksiyon üzerindeki etkileri, genellikle geri dönüşümlü olsa da tedavi planlaması sırasında önemli bir endişe kaynağı olmaya devam etmektedir (Barazani & Sabanegh, 2014; Delessard & ark., 2020).

2.1.4. Topoizomeraz İnhibitörleri

Etoposid ve doksorubisin gibi topoizomeraz inhibitörleri, DNA replikasyonu ve onarımı için gerekli olan topoizomeraz enzimini engelleyerek antineoplastik etkilerini gösterirler. Bu engelleme, DNA zincirinin kopmasına ve hızla bölünen hücrelerin apoptozuna yol açarak testislerin germ hücrelerinde yan hasara neden olur. Klinik kanıtlar, topoizomeraz inhibitörlerinin erkek üreme sağlığı üzerinde belirgin zararlı etkilere yol açabileceğini göstermektedir. Ancak gonadotoksisitenin şiddeti, büyük ölçüde kümülatif doza ve uygulanan tedavi protokolüne bağlıdır. Çeşitli çalışmalarda, yüksek kümülatif etoposid dozlarının sperma konsantrasyonunda azalma, morfolojik bozukluklarda artış ve sperma motilitesinde düşüş ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Tedavi gören bazı hastalar tedavi sonrası 24 aya kadar süren geçici spermatogenezis disfonksiyonu yaşamıştır (Delessard & ark., 2020; Sriram & ark., 2024). Bu ajanlarla tedavi edilen hastalarda yapılan hormonal değerlendirmelerde, testis hasarına karşı gelişen telafi

edici yanıtı yansıtan FSH ve LH düzeylerinde zaman zaman hafif artışlar gözlenmiştir. Fakat bu hormonal değişiklikler, klasik alkileyici ajanlarla görülen bozukluklara kıyasla genellikle daha hafif seyretmektedir (Delessard & ark., 2020). Klinik bulgular, etoposid tedavisinin, 5000 mg/m²'yi aşan kümülatif dozlarda bile, puberta öncesi infertilite ile ilişkili olmadığını desteklemektedir. Hormonal değerlendirmeler, 1000 mg/m²'lik kümülatif dozun FSH ve LH gibi önemli üreme hormonlarını olumsuz etkilemediğini göstermektedir. Histopatolojik değerlendirmeler, topoizomeras inhibitörlerinin spermatogenik hücrelerde nükleer hasara neden olabileceğini, apoptozisde artış ve seminifer tübül yapısında ara sıra değişiklikler olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, bazı hastalar zamanla (genellikle 12 ila 24 ay içinde) normal testis fonksiyonuna ve sperma kalitesine kavuşurken, diğerleri, özellikle önceden var olan testis rahatsızlıkları veya eşzamanlı sitotoksik tedaviler söz konusu olduğunda, kalıcı infertilite yaşayabilmektedir (Sriram & ark., 2024).

2.1.5. Antitümör Antibiyotikler

Doksorubisin ve bleomisin gibi antitümör antibiyotikler, DNA'da nükleik asit sentezini baskılayarak etki gösterir ve bu özellikleri sayesinde hızla çoğalan malign hücreler üzerinde güçlü bir sitotoksik etkiye sahiptir. Ancak, bu ajanların etkileri yalnızca tümör hücreleriyle sınırlı kalmaz; erkek üreme sistemi de bu sitotoksik etkilerden önemli ölçüde zarar görebilir. Klinik bulgular, antitümör antibiyotiklerle yapılan tedavilerin sıklıkla sperma kalitesinde belirgin azalmalar ile sonuçlandığını ortaya koymuştur. Tedavi sonrasında genellikle sperma konsantrasyonunda düşüş, motilitede azalma, nükleer yapı bozuklukları, kromatin organizasyonunda düzensizlik ve morfolojik anormalliklerin artışı gözlenmektedir (Delessard & ark., 2020; Walker, 2024). Bu ilaç grubunun çeşitli deneysel çalışmalarda spermatogenezisi

baskılayarak infertiliteye neden olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, testiküler toksisitenin kesin mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Literatürde, lipit peroksidasyonunun apoptozis ve oksidatif stres yolları üzerinden etkili olabileceği düşünülmektedir. Doymamış yağ asitlerince zengin olan germ hücre membranı, lipit peroksidasyonuna duyarlıdır ve oluşan serbest radikaller spermatozoanın DNA sentezi ile hücre proliferasyonunu olumsuz yönde etkiler. Ayrıca doksorubisinin testis dokusunda endojen antioksidan enzim sistemlerini baskıladığı ve apoptozisi artırdığı bildirilmektedir (Özbey, 2010).

2.1.6. Diğer Kemoterapötikler

Etoposid ve teniposid gibi podofilotoksin türevleri, hücre döngüsünün S fazı sonu ile G2 fazında etki göstererek mitokondriyal fonksiyonları inhibe eder. L-asparajinaz ise asparajini aspartik asit ve amonyağa dönüştürerek, ekzojen asparajine bağımlı tümör hücrelerine (özellikle akut lenfositik lösemi hücrelerine) karşı etkili bir kemoterapötik ajan olarak kullanılır. Hormon duyarlı veya hormona bağımlı bazı tümörlerin tedavisinde, ilgili hormonların agonistleri veya antagonistleri terapötik amaçla uygulanmaktadır. Örneğin, glukokortikoidler lenfosit proliferasyonunu baskıladıkları için lösemi ve lenfoma tedavilerinde sıklıkla prednizon tercih edilmektedir. Dietilstilbestrol gibi östrojen türevleri ise androjen duyarlı prostat tümörlerinde tedavi edici etki göstermektedir. Ayrıca formestan gibi aromataz inhibitörleri ile flutamid ve siproteron asetat gibi androjen reseptör antagonistleri prostat kanserlerinde kullanılmaktadır. Benzer şekilde, tamoksifen gibi anti-östrojen ajanlar da bazı meme ve endometriyal kanserlerin tedavisinde etkili olmaktadır (Türk, 2013). Bu ajanlar, genellikle kritik enzimleri inhibe ederek belirli biyokimyasal yolları hedeflemek üzere tasarlanmıştır. Böylece, normal dokuları daha büyük ölçüde koruyan, daha hedefli bir

antineoplastik etki gösterirler. Bununla birlikte, klinik gözlemler, bu hedefli tedavilerin bile spermatogeneziste ince ancak ölçülebilir değişikliklere neden olabileceğini ortaya koymuştur. Bu tür ajanları alan hastalarda, zaman zaman sperma yoğunluğunda azalmalar, motilite de geçici düşüşler ve minimal morfolojik değişiklikler görülmüştür. Bu durumlara sıklıkla, geçici Sertoli hücre disfonksiyonuna karşılık gelen telafi edici tepkileri gösteren FSH ve LH düzeylerinde hafif artışlar eşlik etmektedir (Delessard & ark., 2020).

3. Kemoterapötiklerin Erkek Üreme Sistemindeki Yan Etkilerini Önlemeye veya Azaltmaya Yönelik Koruyucu Stratejiler

Kemoterapötik ajanlar spermatogenezis, steroidogenezis ve testiküler histolojide geri dönüşlü veya kalıcı hasar oluşturabilir, bu nedenle onkolojik tedavi öncesi ve sırasında fertilite kaybının önlenmesi için iyi bir planlama gereklidir (Brannigan, 2021; Oktay & ark., 2018). Temel stratejiler; etkili ve kanıtlı yöntemlerin uygulanması (sperma kriyoprezervasyonu), deneysel/araştırma aşamasındaki yaklaşımların uygun hasta seçimiyle değerlendirilmesi (testiküler doku kriyoprezervasyonu), ve farmakolojik/cerrahi destek tedbirlerinin (antioksidanlar, hormon baskılama, radyasyon koruması) gerektiğinde kullanılmasıdır (ASRM, 2019; Oktay & ark., 2018).

3.1. Kemoterapi Sonrası Erkek Hayvan ve İnsanlarda Fertilite Durumunun Değerlendirilmesi

Hayvanlarda kemoterapi tedavisi sonrası fertilitenin değerlendirilmesine yönelik çalışmalar oldukça sınırlıdır. Köpeklerde bulaşıcı venereal tümörlerin (TVT) tedavisinde kullanılan vinkristin (0,6 mg /m² vücut yüzey alanı, 4 hafta, IV), ikinci ve üçüncü enjeksiyondan üç gün sonra sperma yoğunluğunda

ve sperma motilitesinde azalmaya, morfolojik bozukluklarda artışa neden olmuştur. İkinci enjeksiyondan üç gün sonra ölü spermatozoa sayısında artışa neden olmuştur. Spermatolojik parametrelerdeki bu değişim son enjeksiyondan on beş gün sonra tedavi öncesi haline dönmüştür (Saratsis, Ypsilantis, & Tselkas, 2000). Bir başka çalışmada TVT tedavisinde vinkristin (0,5-0,7 mg/m² vücut yüzey alanı, 6 hafta, IV) uygulamasında, tedavi sırasında veya sonrasında libido veya testis büyüklüğü ve kıvamında herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Toplam spermatozoon sayısı dördüncü ve beşinci haftalarda dramatik derecede düşse de ardından tedavi öncesi değerlere yükselmeye başlamıştır. Diğer sperma parametrelerinde önemli bir değişiklik gözlenmemiştir (Gobello & Corrada, 2002). Prednizon ile tedavi edilen erkek köpeklerde bazal plazma LH ve testosteron konsantrasyonlarının azaldığı belirlenmiştir. Köpeklerin LH-RH testine verdikleri yanıtların azaltmadığı tespit edilmiştir. Prednizon uygulaması, insan koryonik gonadotropin enjeksiyonuna testislerin yanıtını değiştirmemiştir. Orşiektomi sonrası, prednizon tedavisi gören köpeklerde plazma LH değerleri önemli ölçüde azalmıştır. Bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde, köpeklerde LH salgısının hipotalamus ve/veya hipofiz düzeyinde prednizon uygulaması ile inhibe edildiği ve bunun sonucunda testosteron konsantrasyonlarının azaldığı sonucuna varılabilmektedir (Kemppainen & ark., 1983).

İdrar kesesi karsinomu için siklofosfamid, vinkristin ve doksorubisin kullanılmış bir köpeğin spermatik morfolojisi incelendiğinde, flagellumun orta ve ana kısmında morfolojik anormallikler olduğunu ortaya tespit edilmiştir. Bazı ultra yapısal değişiklikler, çekirdeğin etrafına sarılmış ve plazma zarı ile çevrili kuyuklar şeklinde gözlenmiştir. Birçok spermatozoa da hemilateral aksonem ve yoğun liflerin yokluğu tespit edilmiştir. Bazı

durumlarda, flagellumlarda anormal sayıda yoğun lifler gözlenmiştir. Ayrıca, çok sayıda sitoplazmik damlacık ve aynı plazma membranı ile çevrili iki veya daha fazla flagellum tespit edilmiştir (Jurado & ark., 2009).

Siklofosfamid (50 mg/m² vücut yüzey alanı, 21 gün, per os) uygulanan köpeklerde ölü spermatozoa yüzdesinde artış, spermatozoon konsantrasyonunda azalma, plazmam membran bütünlüğünde düşüş, birincil ve ikincil morfolojik bozukluklarda artış gözlenmiştir. Histopatolojik inceleme, sperma kalitesinde bozulmaya neden olan spermatojenik epitelyumda hafif hasar olduğunu doğrulamıştır (Brodzki & ark., 2007).

Yapılan bir meta-analize göre, hayvan üreme toksisitesi çalışmalarında 32 ilacın 9'u (%28) erkeklerde subfertilite ile ilişkilendirilmiştir [(CDK 4/6 inhibitörleri (abemaciclib, palbociclib ve ribociclib), reseptör inhibitörü (apa-lutamide), küçük molekül inhibitörü (belinostat), kinaz inhibitörü (brigatinib ve olaratumab), PARP inhibitörü (niraparib) ve BCL-2 inhibitörü (venetoklaks)]. On çalışma (%31) spermatozoa sayısında veya kalitesinde azalma ile ilişkilendirilmiştir. Bu azalmalar arasında sperma motilitesinde azalma ve anormal spermatozoa morfolojisi yer almaktadır (Volckmar & ark., 2022).

Kanser tedavisinde kemoterapi uygulanan erkeklerde fertilite üzerine olan etkilerin doğrudan yalnızca kemoterapiye bağlanarak değerlendirilmesi oldukça güçtür. Bunun nedeni, aynı yaş grubundaki sağlıklı erkek popülasyonunda infertilite oranlarının tam olarak bilinmemesi, hastanın eşinin fertilite durumundaki belirsizlik, kanserin kendisinin üreme kapasitesine olası etkisi ve cerrahi ya da radyoterapi gibi diğer tedavi yöntemlerinin de fertilite üzerinde rol oynamasıdır. Buna ek olarak, literatürde hastaların yalnızca yaklaşık üçte birinin kemoterapi sonrası çocuk sahibi olma girişiminde bulunduğu bildirilmektedir.

Çalışmalara göre, kemoterapi sonrası infertilite oranı eşlerin %15–30'u arasında değişmektedir (Özbey, 2010; Schrader & ark., 2001). Kemoterapi sonrası infertilitenin değerlendirilmesi süreci; tedavi öyküsünün, fiziksel muayenenin ve laboratuvar bulgularının birlikte incelenmesini gerektirir. Kullanılan kemoterapötik ajanların türü, dozu ve uygulama süresi, hastanın fertilite potansiyeli hakkında önemli bilgiler sunar. Fizik muayenede özellikle testis hacmi ile hipogonadizm belirtileri değerlendirilmelidir. Ayrıca sperma analizi ile birlikte serum FSH, LH, testosteron, inhibin B ve prolaktin düzeyleri ölçülmelidir. Yüksek FSH ve LH değerleri ile birlikte testosteron ve inhibin B düzeylerinde azalma, genellikle olumsuz prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir (Gerl & ark., 2001; Özbey, 2010).

Yetişkin sağlıklı erkekler için normal FSH değeri 1,4-18,1 IU/L olarak değerlendirilir (Gordetsky, van Wijngaarden, & O'Brien, 2012). Germ hücresi tümörlü hastalarda, kemoterapiden yaklaşık 6 ay sonra en yüksek ortalama FSH konsantrasyonu $24,4 \pm 0,34$ IU/L (aralık 1,3 ila 66,8) olarak belirlenmiştir (Schrader & ark., 2001).

Kiserud & ark. (2009) yaptığı çalışmada germ hücresi tümörlü hastalarda yaptığı çalışmada normal T seviyesi 9,0-31,0 nmol/L, normal FSH <10,0 IU/L ve normal LH <12,0 IU/L olarak kabul edilmiştir. Düşük, orta ve yüksek gonadotoksik dozlarda sisplantin uyguladıkları Hodgkin's ve Non-Hodgkin's lenfomalı hastalarda sonuçlar Tablo 2'teki gibidir.

Tablo 2: Farklı tedavi gruplarının ortalama serum LH, FSH, testosteron seviyeleri

	Düşük Doz N: 99	Orta Doz- NHL N: 73	Orta Doz-HL N: 43	Yüksek Doz-NHL N: 43	Yüksek Doz- HL N: 36
FSH (IU/L)	4.7	7.2	19.8	19.2	20.5
LH (IU/L)	4.4	5.4	7.9	8.2	8.2
T (nmol/L)	12.6	14.3	10.2	14.2	11.3

Kaynak: Kiserud ve ark., 2009

HL: Hodkin's Lenfoma NHL: Non-Hodgkin's Lenfoma

Chatzidarellis & ark. (2010) insanlarda yaptığı çalışmada iki farklı Taksan bazlı kemoterapi tedavisi öncesinde ve sonrasında inhibin B, serum FSH, LH konsantrasyonlarını değerlendirmişlerdir. Dosetaksel ile yapılan çalışmada tedavi öncesi inhibin B konsantrasyonu (medyan) 201 pg/ml bulunurken tedaviden sonra 103 pg/ml'ye düşmüş ($p<0.005$), FSH düzeyi tedavi öncesi 5,4 IU/L iken tedavi sonrası 9,9 IU/L'ye yükselmiştir ($p<0.001$). Paklitaksel ile yapılan çalışmada tedavi öncesi inhibin B konsantrasyonu (medyan) 43,1 pg/ml bulunurken tedaviden sonra 15,9 pg/ml'ye düşmüş ($p<0.001$), FSH düzeyi tedavi öncesi 7,8 IU/L iken tedavi sonrası 12,7 IU/L'ye yükselmiştir ($p<0.001$).

Çoğu çalışma, infertiliteyi laboratuvar testleri, yani FSH, LH ve serum T seviyeleri, ejakülattaki sperma konsantrasyonu ve morfolojisi veya testislerden alınan biyopsi ile histopatoloji temelinde değerlendirmiştir. Sperma konsantrasyonu ve toplam spermatazoa sayısı, gebelik elde etme süresi ile ilişkili olmasına ve çoğu çalışmada postoperatif fertilite değerlendirmesi için ana parametreler olarak kullanılmasına rağmen, bu sperma parametreleri kemoterapinin fertilite üzerindeki etkisini yalnızca kısmen tanımlayabilmektedir Örneğin, Trasler ve Doerksen (1999) bir hayvan modelinde, erkek üreme işlevine ilişkin mevcut testlerin, baba tarafından aktarılan bir ajanın yavrular üzerindeki

zararlı etkilerini tahmin edemediğini göstermişlerdir (Schrader & ark., 2001).

Testiküler germ hücreli tümörleri olan tümör hastalarında, önceden var olan gametogenezis bozukluğunun altında yatan mekanizmalar hala tam olarak anlaşılamamıştır. Olası nedenler arasında ürogenital gelişim bozuklukları ve/veya primer endokrin disfonksiyonu ve kontralateral testiküler patolojinin varlığı (atrofi veya sınıflandırılmamış intratübüler germ hücreli tümör) bulunur. Olası tümörle ilgili faktörler arasında β -insan koryonik gonadotropin yanıtı, tümör aracılı sitokin üretimi, anti-sperm oto-antikorları ve duygusal stres yer almaktadır (Schrader & ark., 2001).

Gametogeneziste karsinom kaynaklı bir değişikliğin kanıtı, germ hücreli tümörün alınmasının veya başarılı tedavisinin spermatogeneziste bir iyileşme ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalardan gelir. Bununla birlikte, belirli kümülatif kemoterapötik dozlar aşıldığında, gametogenezis bozuklukları, başarısından bağımsız olarak terapi ile korelasyon gösterir. İnfertilite, en azından ilgili eşik dozlar aşıldığında, bu nedenle açıkça tedaviye bağlıdır (Schrader & ark.,2001).

3.2. Koruyucu Stratejiler

Post pubertal erkek hastalarda tedavi öncesi elde edilen ejakülatın dondurulması, günümüzde fertilite korumasında en güvenilir ve yaygın uygulanan yöntem olarak kabul edilmektedir. Onkolojik tedaviye başlamadan önce mümkünse birden fazla örnek (örn. 2–3 gün arayla) alınması önerilmektedir (Brannigan, 2021; Loren & ark., 2013). Spermanın dondurularak saklanması non-invazivdir ve daha sonra in-vitro fertilizasyon / intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) ile başarılı gebeliklere yol açabilmektedir. Bu nedenle tüm uygun hastalara önerilmesi tavsiye

edilmektedir (Oktay & ark., 2018; Quinn & ark., 2025). Kemoterapi sonrası ilk 3 ay içinde sperma DNA hasarı hala yüksek olabilir. Bazı kılavuzlar tedavi bitiminden ~3 ay sonra örnekleme yapmayı önerirken, tedavi öncesi alınmış materyalin tercih edilmesi daha güvenli kabul edilmektedir (Loren & ark., 2013; Oktay & ark., 2018).

GnRH agonistleri ile “kısıtlı” gonadal aktivitenin indüklenmesi (spermatogenik hücreleri mitotik/siklik faaliyet açısından daha az duyarlı hale getirme) teorik olarak kemoterapiye karşı korunma sağlayabilir. Bu yaklaşım kadınlarda ovaryum korumasında tartışmalı olsa da erkeklerde de uzun zamandır incelenmektedir (Blumenfeld, 2019). Mevcut veriler heterojen hayvan modellerinde yararlı etkiler raporlanırken insan çalışmaları tutarlı olumlu sonuçlar vermemiştir. Dolayısıyla GnRH analogları erkek fertilitite korumasında standart bakım prosedürü değildir, deneysel/ek destek olarak değerlendirilmelidir (Blumenfeld, 2019; Brannigan, 2021). T hormon replasmanı veya anabolik steroidlerin korunma amacıyla kullanımı önerilmez çünkü dışarıdan androjen uygulaması spermatogenezisi baskılayarak uzun vadede fertilitiyi daha da bozabilmektedir (Brannigan, 2021).

Prepubertal erkekler ejakülat elde edemediği için spermanın dondurularak saklanması mümkün değildir. Bu yüzden immatür testiküler doku (ITT) alma ve dondurularak saklama saklama, gelecekte kullanılmak üzere önerilen tek pratiğe uygun yöntemdir (ASRM, 2019; Moussaoui & ark., 2022). ITT toplanması cerrahi biyopsi ile yapılmakta ve uzun süreli dondurulabilmektedir. İnsanlarda henüz rutin olarak olgun spermatozoa üretimi sağlanmış ve klinik gebeliğe yol açmış vaka serileri sınırlıdır; fakat primat modellerinde (donmuş ITT ile) canlı doğum elde edilmesi ümit verici kabul edilmektedir (Duffin & ark., 2024; Moussaoui & ark., 2022). Kanserin testiküler invazyon riski (özellikle

hematolojik/solid tümörlerde) nedeniyle dokunun tekrar nakli (auto-transplantasyon) kanser nüksü riski taşıyabilir; bu nedenle hangi hastalarda auto-transplantasyonun güvenli olduğu konusunda dikkatli değerlendirme gerekmektedir (ASRM, 2019; Moussaoui & ark., 2022).

In-vitro spermatogenezis (IVS) immatür testiküler hücrelerden ya da doku fragmanlarından laboratuvar ortamında olgun spermatozoa oluşturma hedefi taşımaktadır. Başarı primat modellerinde ve rodent çalışmalarında gösterilmiş; insanlarda tam klinik uygulama hâlâ araştırma aşamasındadır (Kulibin & Malolina, 2023; Nguyen & ark., 2024). İnsan testisinin karmaşık mikro çevresi (Sertoli/hücreler, Leydig hücreleri, sinyaller) ile tam fonksiyonel spermatogenezisi in vitro olarak sağlamak zordur; doku-örgü (3D) kültürler, mikro akışkan sistemler ve biyomaterial tabanlı yaklaşımlar üzerinde yoğun çalışmalar mevcuttur (Salem & ark., 2023). IVS, özellikle prepubertal hastalardan alınan ITT için gelecekte risk taşımayan (kanser hücresi içermeyen) bir seçenek olarak değerli olacaktır. Ancak şu an insan klinik uygulaması deneyseldir ve yalnızca etik/araştırma protokolleri içinde yapılmaktadır (Kulibin & Malolina, 2023; Nguyen & ark., 2024).

Birçok kemoterapötik ajan oksidatif stres, lipid peroksidasyon ve apoptozis ile testiküler hasar oluşturur; bu nedenle antioksidan ajanlar (örn. vitamin E/C, kurkumin türevleri, flavonoidler) hayvan modellerinde koruyucu etki göstermiştir. Preklinik veriler umut verici olmakla birlikte insanlarda randomize kontrollü çalışmalar yetersizdir; ayrıca antioksidanların bazı durumlarda kemoterapötik etkinliği azaltma riski tartışılmıştır. Bu yüzden klinikte geniş uygulamaya girmeden önce dikkatli değerlendirme gerekmektedir (Singh & ark., 2018). Mümkünse fertilitiyi koruyacak şekilde azot-alkilleyici ajanların dozunun/sıklığının minimize edilmesi ya da daha az gonadotoksik

rejimlerin tercih edilmesi (onko-hematolog ile tartışılarak) düşünülebilmektedir. Ancak bu kararlar onkolojik başarı şansını etkilememelidir (Brannigan, 2021). Testislerin koruyucu (lead shield) kullanılarak veya alan daraltma teknikleri ile lokal radyoterapide testiküler dozun azaltılmasında etkilidir; bunlar planlamada radyasyon onkologu ile koordine edilmelidir (Brannigan, 2021). Tedavi öncesi ejakülasyon sağlayamayan veya azospermi riski olan olgularda, testiküler sperma ekstraksiyonu (TESE) gibi cerrahi yöntemler düşünülebilir; bu materyal daha sonra dondurularak korunarak yardımcı üreme teknikleri de kullanılabilir (Oktay & ark., 2018). Kriyoprezervasyonla saklanan sperma veya gelecekte elde edilecek sperma, ICSI gibi yardımcı üreme yöntemleriyle kullanılabilir, böylece düşük sperma sayısı/kalitesi olsa bile üreme başarısı sağlanabilir (Brannigan, 2021).

Erkek fertilité koruması çok bileşenli bir yaklaşım gerektirir. Postpubertal olgularda sperma kriyoprezervasyonu bugün için en güvenilir standart olarak kabul edilirken; prepubertal erkeklerde testiküler doku kriyo ve IVS umut vadeden ancak halen büyük oranda deneysel uygulamalardır. Hormonal baskılama ve antioksidanlar gibi farmakolojik yaklaşımlar preklinik ve sınırlı klinik veriye dayanmaktadır; bunlar hastaya özel değerlendirme ile, araştırma protokolleri kapsamında ele alınmalıdır. Tüm hastalara, tedavi öncesi fertilité danışmanlığı sunulmalı ve uygun koruyucu yöntemler (kriyoprezervasyon, cerrahi seçenekler, araştırma başvuruları) hızla değerlendirilmelidir (Oktay & ark., 2018; Brannigan, 2021; Moussaoui & ark., 2022).

4. Güncel Çalışmalar

Ratlarda Inanc & ark. (2022)'nın yaptıkları çalışmada karmustin (Crm) kaynaklı biyokimyasal değişikliklere ve spermatolojik, histopatolojik ve fertilité hasarına karşı kurutulmuş

beyaz dut ekstraktının (DWME) koruyucu etkisini araştırmıştır. Crm'nin motiliteyi azalttığı ve DWME gruplarına kıyasla konsantrasyonu azalttığı belirlenmiştir. Toplam kan malondialdehit (MDA) seviyeleri iyileşme döneminde azalmıştır. Ayrıca iyileşme süresi, Crm grubu/testis dokusundaki MDA düzeylerini düşürmüştür. Crm+DWME grubundaki glutatyon seviyeleri testis dokusu/deney döneminde tüm gruplar arasında en yüksektir. Testis dokusunun immunohistokimyasal değerlendirmesinde Crm grubunda mayoz geçiren hücrelerde yüksek düzeyde kaspaz-3 izlenmiştir. En belirgin DNA hasarı da Crm grubunda tespit edilmiştir. Crm+DWME grubu, iyileşme döneminde doğan en yüksek yavru sayısını göstermiştir. Sonuç olarak, kurutulmuş beyaz dut özütü, karmustinin neden olduğu spermatolojik hasarlara karşı koruma sağladığı, ayrıca iyileşme döneminin spermatolojik parametreler ve fertilite üzerinde olumlu etkisi olduğu sonucuna varılmıştır.

Hassan ve Jasim (2020), ratlarda yaptığı çalışmada prokarbazinin zararlı etkilerini azaltmak için Ubiquinone-10'un prokarbazin ile uygulanması yoluyla koruyuculuğunu araştırmıştır. Prokarbazinin serum FSH ve LH seviyesinde önemli bir artışa neden olurken, T seviyesinin önemli ölçüde azaldığını ortaya konmuştur. Testisteki katalaz ve süperoksit dismutaz aktivitesinde olduğu kadar glutatyon seviyelerinde de benzer düşüşlere yol açmıştır. Ayrıca prokarbazin, sperma sayısı, motilitesi ve canlılığında önemli azalmaya ve sperma anormalliklerinde önemli artışa neden olmuştur. Öte yandan, Ubiquinone-10'un prokarbazin ile uygulanması, glutatyon ve süperoksit dismutaz seviyelerine ek olarak, hormon seviyelerinin iyileşmesine ve ayrıca testiküler katalaz aktivitesinin iyileşmesine yol açmıştır.

Khoei & ark. (2019), Astaksantin (AST) ile erkek farelerde oksidatif stresi hedefleyerek metotreksatin (MTX) neden olduğu

üreme toksisitesini önlemeye yönelik yaptığı çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, MTX ile tedavi edilen grup, sperma sayısı, motilitesi, canlılığı, morfolojisi, süperoksit dismutaz ve katalaz aktivitelerinde önemli bir düşüş ve malondialdehit seviyelerinde önemli bir artış göstermiştir. MTX uygulamasından önce arka arkaya altı gün AST ile ön tedavi, bu oksidatif parametreleri önlemiştir. Bu nedenle, mevcut sonuçlar, MTX'in bir yandan oksidatif hasar yoluyla erkek fertilitasını etkilediğini ve diğer yandan AST ön tedavisinin oksidatif stres kaynaklı fertilita bozukluklarını önleyerek erkek fertilitasını iyileştirebileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, AST ön tedavisinin, germ hücrelerini MTX kaynaklı oksidatif strese karşı da koruyucu olabileceği de gözlenmiştir.

Soleimani & ark. (2019), busulfan uygulanan ratların testislerinin fizyolojik yapısı ve fertilita oranı üzerine tarçının etkisini araştırmışlardır. Elde edilen bulgulara göre tarçın özü, testis dokusu üzerinde olumlu terapötik ve koruyucu etkilere sahiptir ve busulfan ile tedavi edilen ratlarda sperma üretimini arttırmaktadır.

Sariozkan & ark. (2016), ratlarda tarçın kabuğu yağının (CBO) taksanların sperma kalitesi, testis ve epididimal oksidan/antioksidan dengesi, testiküler apoptozis ve sperma DNA bütünlüğü üzerindeki olumsuz değişiklikler üzerinde koruyucu etkisinin olup olmadığını araştırdığı çalışmada sperma kalitesinde, testis ve epididimal oksidan/antioksidan dengesinde, testis histopatolojik yapısında ve sperma DNA bütünlüğünde bozulmalara neden olduğu ve uzun süreli CBO tüketiminin ratların erkek üreme sistemini koruduğu sonucuna varmıştır.

Bagheri-Sereshki, Hales, ve Robaire (2016), ratlarda bleomisin, etoposid ve sisplatinin (BEP) epigenetik modifikasyonlar üzerindeki etkilerini araştırmıştır. BEP tedavisi, pakiten spermatositlerinde H3K9m ekspresyonunu önemli ölçüde

arttırmış ve tH2B'nin (veya Hist1h2ba) ekspresyonunu azaltmıştır. Bulgular, nükleozomların kromatin yeniden şekillenmesinde yer alan genlerin transkripsiyonuna izin vermek için kararsızlaştırılmadığını ortaya koymuştur. Ayrıca, BEP tedavisi yuvarlak ve uzamış spermatidlerde H4K8ac ekspresyonunu değiştirmiş, bu da histon tahliyesinin tehlikeye girdiğini ve olgun spermatozoada daha gevşek bir kromatin yapısına yol açtığını düşündürmüştür. Sperma epigenomundaki değişikliklerle birlikte daha az sıkıştırılmış sperma kromatininin, erkek fertilitesi üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabileceği düşünülmüştür.

Turedi & ark. (2015), ratlarda resveratrolün (RES) doksorubisin (DOX) kaynaklı testis hasarı üzerindeki olası koruyucu etkisini değerlendirmiştir. RES ile tedaviyi takiben germinatif epiteldeki ciddi dejeneratif değişikliklerde de belirgin bir iyileşme gözlenmiştir. Sonuç olarak, RES, DOX ile indüklenen testis hasarına karşı anti-apoptotik ve antiperoksidatif etkiler sergileyerek fertiliteye olumlu katkı sağlayacağı ortaya konmuştur.

SONUÇ

Kemoterapötik rejimler, tek başına veya radyasyon tedavisiyle kombinasyon halinde uygulandığında sıklıkla azoospermi ya da infertiliteyle sonuçlanabilmektedir. Kemoterapinin fertilité üzerindeki etkilerinin tam olarak tanımlanamamış olması, tedavi öncesi, sırası ve sonrasında uygulanacak koruyucu stratejilerin önemini artırmaktadır. Bu nedenle kemoterapi veya radyoterapi alacak erkek hastalarda fertilitéyi korumaya yönelik mevcut ve potansiyel yöntemlerin dikkatle değerlendirilmesi gereklidir. Azoospermiye neden olma olasılığı daha düşük kemoterapötik ajanların veya daha düşük kümülatif dozların tercih edilmesi, gonadotoksisite riskini azaltabilir. Ayrıca, kemoterapi öncesi veya sırasında uygulanan hormonal tedaviler, testiküler fonksiyonun korunmasına katkı

sağlayabilir. Bununla birlikte, ejakülatın dondurularak saklanması ve gerektiğinde in vitro fertilizasyon (IVF) ya da intra-sitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) ile kullanılması, günümüzde fertilité korunmasında en etkin yöntemlerden biridir. Gelecekte, kanser tedavisi sonrası erkek fertilitésinin korunmasına yönelik yaklaşımların etkinliğini artırmak için ileri düzey araştırmalara ve uzun dönem klinik takip çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

Agarwal, A., & Said, T. M. (2003). Role of sperm chromatin abnormalities and DNA damage in male infertility. *Hum Reprod Update*, 9(4), 331-345. doi:10.1093/humupd/dmg027

Amjad, M. T., Chidharla, A., & Kasi, A. (2023). Cancer Chemotherapy. In: StatPearls Publishing.

Anonim. (2023). What is the Difference Between Cell Cycle Specific and Cell Cycle Nonspecific. *Pediaa.com*. Retrieved from <https://pediaa.com/what-is-the-difference-between-cell-cycle-specific-and-cell-cycle-nonspecific/>

Anonim. (2025a). General Principles in Chemotherapy of Cancer - Anticancer Drugs | Pharmacology. *pharmacy180.com*. Retrieved from <https://www.pharmacy180.com/article/general-principles-in-chemotherapy-of-cancer-1336/>

Anonim. (2025b). History of Cancer Treatments: Chemotherapy. Retrieved from <https://www.cancer.org/cancer/understanding-cancer/history-of-cancer/cancer-treatment-chemo.html>

ASRM. (2019). Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. Retrieved from <https://www.asrm.org/practice-guidance/>

Ayyıldız, A., & Benli, E. (2013). İlaçlar ve İnfertilite (Kemoterapötikler) ve Diğer İlaçların Erkek Üreme Sistemine Etkisi-Tedavi Olanakları. In *Erkek Üreme Sistemi Hastalıkları ve Tedavileri* (Vol. 1, pp. 779–804-779–804).

Bagheri-Sereshki, N., Hales, B. F., & Robaire, B. (2016). The Effects of Chemotherapeutic Agents, Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin, on Chromatin Remodeling in Male Rat Germ Cells. *Biol Reprod*, 94(4), 81. doi:10.1095/biolreprod.115.137802

Barazani, Y., & Sabanegh, E. S. (2014). Risks from Medical and Therapeutic Treatments. In S. S. du Plessis, A. Agarwal, & J. E. S. Sabanegh (Eds.), *Male Infertility* (pp. 227-246). New York, NY: Springer New York.

Bică, O., Sârbu, I., & Ciongradi, C. I. (2021). Pediatric and Adolescent Oncofertility in Male Patients—From Alpha to Omega. *Genes*, 12(5). doi:10.3390/genes12050701

Blumenfeld, Z. (2019). Fertility Preservation Using GnRH Agonists: Rationale, Possible Mechanisms and Explanation for Inconsistent Results. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine*, 13, 1-13. Retrieved from <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6710670/>

Brannigan, R. E. (2021). Fertility preservation in men: a contemporary overview and clinical recommendations. *Urology/Andrology Review*, 115(5), 1126-1139. Retrieved from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028221002314>

Brodzki, P., Wrona, Z., Brodzki, A., & Lopuszynski, W. (2007). Influence of administration of cyclophosphamide on the quality of male dogs semen. *Medycyna Weterynaryjna*, 63, 439-443.

Chatzidarellis, E., Makrilia, N., Giza, L., Georgiadis, E., Alamara, C., & Syrigos, K. N. (2010). Effects of taxane-based chemotherapy on inhibin B and gonadotropins as biomarkers of spermatogenesis. *Fertility and Sterility*, 94(2), 558–563-558–563.

Chu, E., & Sartorelli, A. C. (2012). Cancer Chemotherapy. In B. G. Katzung (Ed.), *Basic & Clinical Pharmacology* (pp. 949-975). United States: McGraw-Hill.

Delbes, G., Vaisheva, F., Luu, T., Marcon, L., Hales, B. F., & Robaire, B. (2010). Reversibility of the effects of the chemotherapeutic regimen for non-Hodgkin lymphoma, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone, on the male rat reproductive system and progeny outcome. *Reprod Toxicol*, 29(3), 332-338. doi:10.1016/j.reprotox.2010.01.007

Delessard, M., Saulnier, J., Rives, A., Dumont, L., Rondanino, C., & Rives, N. (2020). Exposure to Chemotherapy During Childhood or Adulthood and Consequences on Spermatogenesis and Male Fertility. *Int J Mol Sci*, 21(4), 1454. doi:10.3390/ijms21041454

DeVita, V. T., Jr., & Chu, E. (2008). A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res*, 68(21), 8643-8653. doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-6611

Duffin, K., Neuhaus, N., Andersen, C. Y., Barraud-Lange, V., Braye, A., Eguizabal, C., Feraille, A., Ginsberg, J. P., Gook, D., Goossens, E., Jahnukainen, K., Jayasinghe, Y., Keros, V., Kliesch, S., Lane, S., Mulder, C. L., Orwig, K. E., van Pelt, A. M. M., Poirot, C., Rimmer, M. P., Rives, N., Sadri-Ardekani, H., Safrai, M., Schlatt, S., Stukenborg, J. B., van de Wetering, M. D., Wyns, C., & Mitchell, R. T. (2024). A 20-year overview of fertility preservation in boys: new insights gained through a comprehensive

international survey. *Hum Reprod Open*, 2024(2), hoae010. doi:10.1093/hropen/hoae010

Eşer, İ. (1989). Kanser Tedavisi ve Hemşirelik Bakımı. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 5(3), 89-103.

Falzone, L., Salomone, S., & Libra, M. (2018). Evolution of cancer pharmacological treatments at the turn of the third millennium. *Frontiers in pharmacology*, 9, 1300. Retrieved from <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6243123/>

Gerl, A., Mü, D., Hansmann, G., Mraz, W., & Hiddemann, W. (2001). The Impact of Chemotherapy on Leydig Cell Function in Long Term Survivors of Germ Cell Tumors. In.

Gobello, C., & Corrada, Y. (2002). Effects of vincristine treatment on semen quality in a dog with a transmissible venereal tumour. *J Small Anim Pract*, 43(9), 416-417. doi:10.1111/j.1748-5827.2002.tb00094.x

Gordetsky, J., van Wijngaarden, E., & O'Brien, J. (2012). Redefining abnormal follicle-stimulating hormone in the male infertility population. *BJU Int*, 110(4), 568-572. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10783.x

Habas, K. (2019). The Effects of Chemotherapy Treatment on Male Reproductive Functions. In.

Hassan, A. H., & Jasim, W. K. (2020). Investigation the anti-sterility role of ubiquinone-10 against procarbazine-induced infertility in male rats. *Indian Journal of Forensic Medicine and Toxicology*, 14(1), 1311–1316-1311–1316.

Himpe, J., Lammerant, S., Van den Bergh, L., Lapeire, L., & De Roo, C. (2023). The Impact of Systemic Oncological Treatments on the Fertility of Adolescents and Young Adults—A Systematic Review. *Life*, 13(5). doi:10.3390/life13051209

Howell, S., & Shalet, S. (1998). Gonadal damage from chemotherapy and radiotherapy. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 27(4), 927-943. doi:10.1016/s0889-8529(05)70048-7

Howell, S. J., & Shalet, S. M. (2005). Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2005(34), 12-17. doi:10.1093/jncimonographs/lgi003

Inanc, M. E., Gungor, S., Yeni, D., Avdatek, F., Ipek, V., Turkmen, R., Corum, O., Karaca, H., & Ata, A. (2022). Protective role of the dried white mulberry extract on the reproductive damage and fertility in rats treated with carmustine. *Food Chem Toxicol*, 163, 112979. doi:10.1016/j.fct.2022.112979

Jurado, S., Stornelli, M., Peralta, R., & Stornelli, M. (2009). Impact of cyclophosphamide, vincristine and doxorubicin administration on the spermatic morphology in a dog. *Acta Microscopica*, 18, 269-277.

Kemppainen, R. J., Thompson, F. N., Lorenz, M. D., Munnell, J. F., & Chakraborty, P. K. (1983). Effects of prednisone on thyroid and gonadal endocrine function in dogs. *J Endocrinol*, 96(2), 293-302. doi:10.1677/joe.0.0960293

Khoei, H., Fakhri, S., Parvardeh, S., Shams Mofarahe, Z., Baninameh, Z., & Vardiani, M. (2019). Astaxanthin prevents the methotrexate-induced reproductive toxicity by targeting oxidative stress in male mice. *Toxin Reviews*, 38(3), 248–254-248–254.

Kilarkaje, N., Mousa, A. M., Al-Bader, M. M., & Khan, K. M. (2013). Antioxidants enhance the recovery of three cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin-induced testicular dysfunction, pituitary-testicular axis, and fertility in rats. *Fertil Steril*, 100(4), 1151-1159. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.06.019

Kiserud, C. E., Fossa, A., Bjoro, T., Holte, H., Cvancarova, M., & Fossa, S. D. (2009). Gonadal function in male patients after treatment for malignant lymphomas, with emphasis on chemotherapy. *Br J Cancer*, 100(3), 455-463. doi:10.1038/sj.bjc.6604892

Kulibin, A. Y., & Malolina, E. A. (2023). In vitro spermatogenesis: In search of fully defined conditions. *Front Cell Dev Biol*, 11, 1106111. doi:10.3389/fcell.2023.1106111

Loren, A. W., Mangu, P. B., Beck, L. N., Brennan, L., Magdalinski, A. J., Partridge, A. H., Quinn, G., Wallace, W. H., Oktay, K., & American Society of Clinical, O. (2013). Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*, 31(19), 2500-2510. doi:10.1200/JCO.2013.49.2678

Madhu, P., Reddy, K. P., & Reddy, P. S. (2016). Role of melatonin in mitigating chemotherapy-induced testicular dysfunction in Wistar rats. *Drug Chem Toxicol*, 39(2), 137-146. doi:10.3109/01480545.2015.1055359

Magelssen, H., Brydoy, M., & Fossa, S. D. (2006). The effects of cancer and cancer treatments on male reproductive function. *Nat Clin Pract Urol*, 3(6), 312-322. doi:10.1038/ncpuro0508

Moussaoui, D., Surbone A, Adam C, Diesch-Furlanetto T, Girardin C, Bénard J, Vidal I, Bernard F, Busiah K, Bouthors T, Primi MP, Ansari M, Vulliemoz N, & F, G.-P. (2022). Testicular tissue cryopreservation for fertility preservation in prepubertal and adolescent boys: feasibility and safety. *Human Reproduction Open*, 6(10). Retrieved from <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9485727/>

Nguyen, A. V., Julian, S., Weng, N., & Flannigan, R. (2024). Advances in human In vitro spermatogenesis: A review. *Mol Aspects Med*, 100, 101320. doi:10.1016/j.mam.2024.101320

Okada, K., & Fujisawa, M. (2019). Recovery of Spermatogenesis Following Cancer Treatment with Cytotoxic Chemotherapy and Radiotherapy. *World J Mens Health*, 37(2), 166-174. doi:10.5534/wjmh.180043

Oktay, K., Harvey, B. E., Partridge, A. H., Quinn, G. P., Reinecke, J., Taylor, H. S., Wallace, W. H., Wang, E. T., & Loren, A. W. (2018). Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update (2018). *Journal of Clinical Oncology / ASCO*, 36(19), 1994-2001. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29620997/>

Özbey, İ. (2010). Çevrenin Erkek Cinsel ve Üreme Sağlığına Etkisi ve Korunma Yolları. In *Türk Androloji Derneği* (pp. 173–182-173–182).

Qu, N., Itoh, M., & Sakabe, K. (2019). Effects of Chemotherapy and Radiotherapy on Spermatogenesis: The Role of Testicular Immunology. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(4). doi:10.3390/ijms20040957

Quinn, G. P., Bayefsky, M., Cherven, B., Ghazal, L. V., Goldman, K. N., Francis Levin, N., Nahata, L., Najari, B., Thakker, S., Greenberg, D. R., Halpern, J. A., & Vadaparampil, S. T. (2025). Update and new advances in fertility preservation and cancer. *CA Cancer J Clin*. doi:10.3322/caac.70029

Salem, M., Khadivi, F., Javanbakht, P., Mojaverrostami, S., Abbasi, M., Feizollahi, N., Abbasi, Y., Heidarian, E., & Rezaei Yazdi, F. (2023). Advances of three-dimensional (3D) culture systems for in vitro spermatogenesis. *Stem Cell Res Ther*, 14(1), 262. doi:10.1186/s13287-023-03466-6

Saratsis, P., Ypsilantis, P., & Tselkas, K. (2000). Semen quality during vincristine treatment in dogs with transmissible venereal tumor. *Theriogenology*, 53(5), 1185-1192. doi:10.1016/S0093-691X(00)00263-6

Sariozkan, S., Turk, G., Guvenc, M., Yuce, A., Ozdamar, S., Canturk, F., & Yay, A. H. (2016). Effects of Cinnamon (*C. zeylanicum*) Bark Oil Against Taxanes-Induced Damages in Sperm Quality, Testicular and Epididymal Oxidant/Antioxidant Balance, Testicular Apoptosis, and Sperm DNA Integrity. *Nutr Cancer*, 68(3), 481-494. doi:10.1080/01635581.2016.1152384

Schrader, M., Muller, M., Straub, B., & Miller, K. (2001). The impact of chemotherapy on male fertility: a survey of the biologic basis and clinical aspects. *Reprod Toxicol*, 15(6), 611-617. doi:10.1016/s0890-6238(01)00182-4

Singh, K., Bhor, M., Kasu, Y. A., Bhat, G., & Marar, T. (2018). Antioxidants as precision weapons in war against cancer chemotherapy induced toxicity - Exploring the armoury of obscurity. *Saudi Pharm J*, 26(2), 177-190. doi:10.1016/j.jsps.2017.12.013

Smart, E., Lopes, F., Rice, S., Nagy, B., Anderson, R. A., Mitchell, R. T., & Spears, N. (2018). Chemotherapy drugs cyclophosphamide, cisplatin and doxorubicin induce germ cell loss in an in vitro model of the prepubertal testis. *Sci Rep*, 8(1), 1773. doi:10.1038/s41598-018-19761-9

Soleimani, P., Chegini, R., Sadeghi, M., Yonesi, F., & Zafari, F. (2019). Evaluation of Hydroalcoholic Extract of Cinnamon Effect on Testicular Tissue and Fertility of Busulfan-Induced Oligo-Spermic Model Rats. *Journal of Babol University of Medical Sciences*, 21.

Sriram, S., Macedo, T., Mavinkurve-Groothuis, A., van de Wetering, M., & Looijenga, L. H. J. (2024). Non-alkylating agents-induced gonadotoxicity in pre-pubertal males: Insights on the clinical and pre-clinical front. *Clin Transl Sci*, 17(11), e70075. doi:10.1111/cts.70075

Sun, Y., Liu, Y., Ma, X., & Hu, H. (2021). The Influence of Cell Cycle Regulation on Chemotherapy. *Int J Mol Sci*, 22(13), 6923. doi:10.3390/ijms22136923

Tian En, L., Brougham, M. F. H., Wallace, W. H. B., & Mitchell, R. T. (2020). Impacts of platinum-based chemotherapy on subsequent testicular function and fertility in boys with cancer. *Hum Reprod Update*, 26(6), 874-885. doi:10.1093/humupd/dmaa041

Trasler, J. M., & Doerksen, T. (1999). Teratogen update: paternal exposures-reproductive risks. *Teratology*, 60(3), 161-172. doi:10.1002/(SICI)1096-9926(199909)60:3<161::AID-TERA12>3.0.CO;2-A

Turedi, S., Yulug, E., Alver, A., Kutlu, O., & Kahraman, C. (2015). Effects of resveratrol on doxorubicin induced testicular damage in rats. *Exp Toxicol Pathol*, 67(3), 229-235. doi:10.1016/j.etp.2014.12.002

Türk, G. (2013). Kemoterapötiklerin erkek üreme sistemi üzerindeki yan etkileri ve koruyucu stratejiler. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 17(2), 73-92. doi:10.12991/mpj.13435

University Medical Center, G. (2024). *Cardiovascular Morbidity in Testicular Cancer Survivors: Study of Risk Factors and Assessment of Pharmacogenomic Determinants of Toxicity*. (KWF RUG 2004-3157) (NCT00161174). Retrieved from <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00161174>

Vaisheva, F., Delbes, G., Hales, B. F., & Robaire, B. (2007). Effects of the chemotherapeutic agents for non-Hodgkin lymphoma, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP), on the male rat reproductive system and progeny outcome. *J Androl*, 28(4), 578-587. doi:10.2164/jandrol.106.002428

Vassilakopoulou, M., Boostandoost, E., Papaxoinis, G., de La Motte Rouge, T., Khayat, D., & Psyrri, A. (2016). Anticancer treatment and fertility: Effect of therapeutic modalities on reproductive system and functions. *Crit Rev Oncol Hematol*, 97, 328-334. doi:10.1016/j.critrevonc.2015.08.002

Volckmar, X., Vallejo, M., Bertoldo, M. J., Nguyen, Q. N., Handelsman, D. J., Chisholm, O., & Anazodo, A. (2022). Oncofertility Information Available for Recently Approved Novel Non Cytotoxic and Immunotherapy Oncology Drugs. *Clin Pharmacol Ther*, 111(2), 382-390. doi:10.1002/cpt.2254

Walker, T. (2024). Progress in the study of toxic effects of drugs on the male reproductive system. *Asia-Pacific Journal of Pharmacotherapy & Toxicology*, 4, 76-84. Retrieved from <https://doi.org/10.32948/ajpt.2024.11.01>

Zhang, Y. Z., Wang, X., Wu, J. M., Song, C. Y., & Cui, X. G. (2019). Optimal Dexmedetomidine Dose to Prevent Emergence Agitation Under Sevoflurane and Remifentanyl Anesthesia During Pediatric Tonsillectomy and Adenoidectomy. *Front Pharmacol*, 10, 1091. doi:10.3389/fphar.2019.01091

IV.BÖLÜM

RATLARDA ÜREME SİSTEMİ VE ANATOMİSİ

MURAT KIRIKKULAK¹
FATİH AVDATEK²

GİRİŞ

Rat (*Rattus norvegicus*), biyomedikal araştırmalarda en sık kullanılan laboratuvar hayvanlarından biri olup, reproduktif sistem üzerine yapılan çalışmalarda model organizma olarak önemli bir yere sahiptir (Sengupta, 2013). Ratların kısa gebelik süresi, yüksek doğurganlık oranı ve hızlı pubertaya ulaşmaları onları üreme biyolojisi araştırmalarında tercih edilen ideal bir tür haline getirmektedir (Turner & Bagnara, 1971).

Ratlarda reproduktif sistemin yapısal ve fonksiyonel özellikleri, insan ve diğer memelilerle benzerlikler göstermekte; bu durum, fertilité, endokrin regülasyon, gametogenezis ve yardımcı üreme teknikleri gibi alanlarda yürütülen çalışmalara değerli

¹Arş. Gör, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Dölerme ve Suni Tohumlama Anabilim Dalı, Afyonkarahisar/Türkiye, Orcid: 0000-0002-5574-0394, mkirikkulak@aku.edu.tr

²Prof. Dr, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Dölerme ve Suni Tohumlama Anabilim Dalı, Afyonkarahisar/Türkiye, Orcid: 0000-0003-2345-8826, favdatek@aku.edu.tr

katkılar sağlamaktadır (Ellenbroek & Youn, 2016). Özellikle spermatogenezis, östrus siklusu, hormonal kontrol mekanizmaları ve gebelik fizyolojisi üzerine yapılan çalışmalar hem veteriner hekimlik hem de insan tıbbı açısından translasyonel nitelikte bilgiler sunmaktadır (Johnson, Everitt & Rowlands, 2002).

1. Ratlar Hakkında Genel Bilgiler

Rattus norvegicus, Rodentia takımından Muridae ailesine aittir (Sharp & Villano, 2012). Ratların, Asya' da ortaya çıktığı ve 18. yüzyılda (yy) Amerika ve Avrupa' ya yayıldığı düşünülmektedir. Ratlar, ilk olarak 19. yy'ın sonlarında yapılan laboratuvar çalışmalarında kullanıldığı bildirilmiştir (Keeble, 2011). Ratların Laboratuvar çalışmalarında ilk bildirilen kullanımı, 1856' da Fransa' da yapılan ve yayınlanan albino ratlarda adrenalektominin etkileri üzerine yapılan bir çalışmadır (Foster & Frost, 2018).

Ratların yaşam süreleri 2,5-4 yıl arasında olup pubertasa 50±10 günde ulaşır. Gebelik süresi 21-23 gün arasındadır. Erkekler 450-520 g, dişiler 250-400 g'dır. Vücut sıcaklığı 35,9-37,5°C, solunum sayısı dakikada 70-150, kalp atım sayısı ise dakikada 250-600 arasında değişmektedir. 100 g ağırlığındaki bir ratın günlük yem tüketimi 5-6 g, su tüketimi ise 10-12 ml'dir (Hankenson, 2014).

Ratların koku alma, duyma ve dokunma duyuları oldukça gelişmiş olmasına rağmen görüşleri zayıftır. Ratlar, omnivor olup ad libitum olarak beslenmektedir (Koolhaas, 2010). Tüm kemirgenler gibi, ratlarda da ağızdan alınan gıdanın ve metabolitlerinin bazı kısımlarını içeren yumuşak dışkıyı yedikleri için kaprofaji vardır. Ratlar kusamazlar. Ratların maksilla ve mandibulada iki kesici ve altı azı dişi bulunmakta olup bunların diş formülü (incisive 1/1, canine 0/0, premolar 0/0, molar 3/3)

şeklinde (Sharp ve Villano, 2012). Ön ayaklarda 4 arka ayaklarda 5 parmak vardır (İnt.Kyn. 1).

Ratların safra kesesi yoktur. Gece aktif hayvanlardır. Gözyaşı bezi olan Harderian bezi, normalde gözü yağlayan kırmızı bir salgı üretir. Rat strese girdiğinde, bu salgı yüze taşar ve göz çevresinde stresin özelliği olan kırmızı bir halka oluşturur (Wolfensohn & Lloyd, 2013).

2. Dişi Ratlarda Reprodüksiyon

Ratların son derece yüksek üreme kapasitesi vardır. Hem erkekler hem de dişiler, ortalama 2-3 aylıkken cinsel olgunluğa ulaşır. İlk östrusun görülme yaşı 40-65 gün arasında olmakla beraber östrus siklusunun uzunluğu 4-6 gün kadardır. İlk çiftleşme yaşı 50-100 gün arasında değişmektedir ve 6 çift meme bezine sahiptir (Koolhaas, 2010).

Ratlar bir batında 6-12 arasında değişen yavru doğurmaktadır. Yeni doğan ratlar yaklaşık 5,5-10 g ağırlığında doğmakta olup tüysüzdür. Kesici dişler 8-10 günde ortaya çıkar. Gözler 14-17 günde açılır ve tüy 16 günde tamamen gelişir. Rat yavruları 20-21. günlerde sütten kesilebilir (Tan & Tan, 2017).

Ovaryumları düzensiz, nodüler bir yüzeye sahip olup yuvarlaktır. Her ovaryum bir bursa içerisinde bulunur. Ovaryumlar, oositlerin hem gelişiminden hem salınmasından hem de vücuttaki diğer organları etkileyen çeşitli steroid ve protein hormonlarının üretilmesinden sorumludur. Rat oviductları çift kıvrımlı kanallardır. Rat uterusu, caudal olarak kısmen kaynaşmış iki ayrı cornudan (uterus duplex) oluşur. Uterusun caudal kısmının kısmi birleşmesi ve büyük ölçüde tek bir cerviks gibi görünmesine rağmen, her bir cornu, her biri ayrı bir servikal kanala bağlanan ayrı bir lümen oluşturur. Portio vaginalis, servikte dış açıklıklardan vajinal lümene çıkan dört veya beş epitel katlı fibromusküler yastıklardır.

Vajinal duvarın uterus ağzıyla buluştuğu yerde kör bir uç veya forniks vardır. Dış vajina açıklığı üretral açıklıktan ayrıdır. Klitoris, tıpkı klitoral bezin kanalı gibi dış üretral açıklığın içindedir (Vidal & Dixon, 2018).

Ratlar yıl boyu poliöstrik hayvanlardır. Ratların östrus siklusu 28. ile 42. günler arasında pubertaya girmesiyle başlar. Proöstrus ve östrus döneminde ovaryumlarda foliküler gelişim meydana gelir. Östrus döneminin ortasında ovulasyon ve ovulasyondan sonra korpus luteum oluşur. Diöstrus dönemi ise dinlenme evresidir.

Ön hipofiz bezinden salgılanan gonadotropinler, ovaryumlardaki ve foliküllerdeki değişikliklere bağlı olarak hormonal dalgalanmaları düzenler. Luteinizing Hormone (LH) sekresyonu, en yüksek proöstrus döneminde ve en düşük östrus döneminde meydana gelir. Preovulatör foliküllerin ovule olmasını LH'nin proöstrus dönemi süresince yüksek seviyede olması sağlamaktadır. LH, ovulasyon sonucunda meydana gelecek olan korpus luteumun oluşumunu hazırlar. Follicle stimulating hormone (FSH) sekresyonu küçük foliküllerin büyümesini uyarır. İki preovulatör FSH dalgasından birincisi LH dalgasından kaynaklanırken, ikincisi ise ovulasyondan sonra inhibinin azalmasından kaynaklanmaktadır. 17β östradiolün artışı ile foliküler gelişme meydana gelir. Metöstrus ve diöstrus dönemlerinin başlarında östradiol seviyesi düşüktür; ancak diöstrus döneminin sonuna doğru östradiol seviyesi artmaya başlar. Serum östradiol düzeyi proöstrus dönemi boyunca birdenbire artarak pik yapar ve ovulasyonu tetikler, proöstrusun sonunda ise aniden düşer. Proöstrusu, östrus dönemi takip eder. Bu süre boyunca serum östradiol düzeyi düşük seviyede kalır. Metöstrus döneminde progesteron salınımı biraz daha yüksek olmasına karşın diöstrusun başında azalır ve proöstrusun sonuna doğru yükselir. Progesteron,

proöstrus döneminin sonunda pik seviyesine ulaşır. Şayet çiftleşme olursa LH seviyesi düşük kalmaya devam eder, FSH seviyesi yeniden artmaya başlar ve prolaktin seviyesi yükselir. Çiftleşmemiş hayvanlarda ise prolaktin seviyesi bazal düzeyde kalıp, korpus luteum oluştuktan iki gün sonra dejenere olur (Yiğit, Böyük, & Kabakçı, 2019).

Ratta vajina, doğumda vajinal plaka olarak adlandırılan kompakt epitel ile kapatılır. Bu, 20-35 günlük yaşta dejenere ve kornifiye olmaya başlar ve 40 ile 80 günlükler arasında tamamen açıktır. Vajinal açıklık, dişi ratlarda yaklaşan ergenliğin dışsal bir göstergesi olarak kullanılabilir ve benzer bir durum olan prepüsyal ayrılma erkek ratlarda da vardır (Otto, Franklin & Clifford, 2015).

Dişinin fertilite durumu, en kolay şekilde erkek bir ratın varlığındaki davranışıyla tanınır. Östrustaki dişiler zıplama, kulak kıpırdatma ve anogenital bölgeyi erkeğe koklatma gibi oldukça karakteristik bir istek davranışı sergiler. Erkek dişiye atlamaya çalıştığında, alıcı bir dişi lordosis pozisyonunu benimser. Dişinin fertilite durumunu belirlemenin daha ayrıntılı bir yolu, günlük vajinal smear yoluyla östrus siklusunu izlemektir (Koolhaas, 2010).

Ratlarda östrus siklusunda mevsimsel değişiklik olmamasına rağmen hem ovaryumun işlevi hem de östrus siklusu ışık döngülerinden etkilenir. Sürekli ışığın, korpus luteum oluşmadan ovaryumlarda kalıcı östrusa ve kistik foliküllere neden olduğu bildirilmiştir (Otto, Franklin & Clifford, 2015). Işık döngüsü (12 saat karanlık ve 12 saat aydınlık) ratlarda üreme için önemlidir. Bu döngüden sapmalar üreme performansını etkileyebilir (Bogdanske & ark., 2010).

Östrus siklusunun evre, süre ve sitolojik bulguları ise şöyledir: Proöstrus evresi 12 saat olup bu evredeki sitolojik bulgulara çekirdekli epitel hücreleri, lökositler, ara sıra kornifiye

hücreler görülmektedir. Östrus evresi 12 saat olup bu evredeki sitolojik bulgularda %75 çekirdekli hücreler, %25 kornifiye hücreler; östrus ilerledikçe kornifiye hücrelerin daha baskın olduğu görülmektedir. Metöstrus evresi 21 saat olup bu evredeki sitolojik bulgularda çok sayıda lökosit, kornifiye hücre ve hücresel döküntü; büyük, düz çekirdekli hücreler görülmektedir. Ayrıca ovulasyon metöstrus sırasında meydana gelmektedir. Diöstrus evresi 57 saat olup bu evredeki sitolojik bulgularda daha çok lökositler görülmektedir (Sharp & Villano, 2012).

Ratlar çiftleştikten sonra, ratların vajinasında beyaz, mumsu bir çiftleşme tıkacı (vajinal tıkaç) bulunur. Ratlarda gebeliği tespit etmek amacıyla vajinal smear üzerinde spermatozoon görülmesi, ratların palpasyon ile muayenesi ve tartılmaları gibi yöntemler kullanılır. Ratların gebelik süresi 21-23 gün arasında değişir. Ratlarda yalancı gebelik nadir görülürken bu süre 13 gün kadardır (Harkness & ark., 2010). Ayrıca ratlarda cinsiyet ayrımı yaparken dikkat edilmesi gereken nokta, erkeklerin dişilerden daha fazla anogenital mesafeye sahip olduğudur (Sharp & Villano, 2012).

3. Erkek Ratlarda Reprodüksiyon

Erkek genital sistem n kromozoma sahip erkek cinsiyet hücrelerinin üretiminden, beslenmesinden, depolanmasından, erkek cinsiyet hormonlarının üretiminden ve salgılanmasından sorumludur. Erkek genital sistem organları, testislerden, tubuli recti, rete testis, ductuli efferentes, duktus epididimis, duktus deferens, duktus ejakulatoris, üretra, erkek eklenti bezleri ile penisten oluşur (Bernal & ark., 2015).

Testisler, steroid hormonların üretimi ile gamet üretiminden sorumlu olan, ekzokrin ve endokrin işlevi olan, cinsel olgunlaşmayı ve üreme işlevini etkileyen bir organdır. Ekzokrin fonksiyonu pubertasta spermatozoa üretimini başlatır ve sekonder cinsiyet

özelliklerini geliştirir. Endokrin fonksiyonu erişkinlerde spermatozoa üretiminin devamlılığını, sekonder cinsiyet özelliklerinin korunmasını sağlar ve yardımcı bezlerin fonksiyonunu etkiler (Prihatno & ark., 2018; Gezer & Karadağ Sarı, 2020). İnsanlarda ve çoğu memeli hayvanlarda, testisler oval şekilli bir çift organken, ratlarda tek bir organ olup şekli yuvarlaktır (Antepli & Beyaz, 2017).

3.1. Testis İç Kanalları

3.1.1. Tubuli Recti

Her seminifer tübülün düz seyirli son bölümüne tubuli recti denir. Tubuli recti, eşey hücrelerinden yoksun olup duvarı tek katlı prizmatik hücrelerden oluşur. Düz tübüllerin lümenleri kanalın sonuna yaklaştıkça rete testise açılır (Gezer & Karadağ Sarı, 2020).

3.1.2. Rete Testis

Kübik veya düşük prizmatik epitel ile döşenmiş anatomik bir kanaldır. Epitel hücreleri, birkaç kısa mikrovillus içerir (Gezer & Karadağ Sarı, 2020).

3.2. Testis Dışı Kanallar

3.2.1. Ductuli Efferentes

Sayıları 12 ile 25 arasında değişen ductuli efferentes, rete testisten köken alır ve çok katmanlı prizmatik epitel ile kaplı olup kinosilyumludur (Beyaz, Bayram & Alan, 2008).

3.2.2. Duktus Epididimis

Duktus epididimisin duvarı, yalancı çok katmanlı prizmatik epitel ve kas katmanından oluşur. Duktus epididimis; caput epididimis, korpus epididimis ve cauda epididimis olmak üzere üç farklı bölgeye ayrılır. Caput epididimis ve korpus epididimis,

spermatozoonun olgunlaşmasından, cauda epididimis ise spermatozoonun depolanmasından sorumludur (Gezer & Karadağ Sarı, 2020).

3.2.3. Ductus Deferens (Vas Deferens)

Cauda epididimisten başlar, duktus ejakulatoriusu oluşturmak için vesicula seminalis salgı kanalında son bulur. Duvarı, içten dışa doğru tunica mukoza, tunica muscularis, tunica adventitia olmak üzere üç katmandan oluşur (Gezer & Karadağ Sarı, 2020).

3.2.3.1. Tunica Mukoza

Uzunlamasına kıvrımlar oluşturur. Absorpsiyon, fagositoz ve sekresyon fonksiyonlarına sahip, kinosilyumlu yalancı çok katmanlı prizmatik epitel ile kaplıdır (Anisatuzzahro & Luthfi, 2017).

3.2.3.2. Tunica Muscularis

İyi gelişmiş kas katmanından oluşmaktadır. Spermatozoon, kas katmanının kasılmasıyla öne doğru itilir (Gezer & Karadağ Sarı, 2020).

3.2.3.3. Tunica Adventitia

Damarlar ve sinirler açısından zengin bağ dokusu içerir. Ductus deferens spermatozoonun taşınmasından sorumludur. Ayrıca Ductus deferens'in genişlemiş kısmına sahip bir bölge olan ampulla ductus deferenste spermatozoonlar ejakülasyon oluncaya kadar bir süre burada depolanır (Gezer & Karadağ Sarı, 2020).

3.4. Ductus Ejaculatorius

Prostat içinden geçen ve pelvik üretra kısmına açılan kısa, kıvrımlı bir kanaldır (Schimming & ark., 2015).

3.5. Üretra

Erkeklerde spermanın ve idrarın dış ortama atılmasını sağlayan fibromusküler bir kanaldır (Drobnis & Nangia, 2017).

3.6. Erkek Ek Salgı Bezleri

Prostat, vesicula seminalis ve bulboüretral bezler ve bunların dışında ratlarda bulunan pıhtılaşma bezi erkek genital sisteminin ek salgı bezleridir. Her bir bezden gelen salgılar farklı olup bu salgıların aktivitesi androjen düzeylerine karşı çok duyarlıdır. Prostat ve vesicula seminalisteki ağırlık değişimi ve değişen hücresel aktiviteler, dolaşımdaki androjen seviyelerini değiştirmek için hızlı ve iyi bir belirleyici olarak kullanılabilir (Drobnis & Nangia, 2017; Adebayo & ark., 2015).

3.6.1. Prostat

Prostat, üretranın etrafındaki birçok lobdan oluşur. Bu, çeşitli kanallarla üretradan seröz salgılar salgılayan renksiz, kombine bir tübüloalveolar bezdir. Ratlarda bir çift ventral lob, daha küçük olan bir dorsal lob ve lateral loblar bulunur ve bu loblar vesica urinarianın boynunda yer alır. Prostatik sekresyon ejakülatın %15 ile 30'unu oluşturmakla beraber proteolitik enzimler, sitrik asit, transferrin, inositol ve çinko içermektedir (Gezer & Karadağ Sarı, 2020).

3.6.2. Vesicula Seminalis

Duvar yapısı dairesel bir kas tabakasından oluşur ve epitel tek tabakalı silindiriktir. Erkek üremesinde önemli rolü olduğu düşünülen vesicula seminalis, yeşilimsi beyaz viskoz sıvıyla dolu uzun, içi boş, iki taraflı bir bezdir. Bu bez ampulla ductus deferenslerin yanında bulunur ve ejakülatuar kanal yoluyla üretraya atılır. Yuvarlak yapının tepe noktası koniktir. Vesicula seminalis sekresyonu ejakülatın %50-80' ini oluşturur. Vesicula seminalisin

ana bileşenlerini fruktoz, protein, C vitamini ve laktoferrin içeren sitrik asit oluşturmaktadır (Gezer & Karadağ Sarı, 2020).

3.6.3. Bulbourethral Bezler (Cowper's Glands)

Membranöz üretra arkasındaki ürogenital diyaframda yer alan birleşik iki tübüloalveolar bezdir. Kanallar üretranın ön kısmında birleşir. Bağ dokusu içeren çizgili kasın dış yüzü kapsüllerle çevrilidir. Bu kapsülден ayrılan septum, organı loblara ayırır. Septumun bağ dokusu elastik lifler, düz kas ve çizgili kas lifleri bakımından zengindir. Salgı kısmı, mukus salgılayan tek katmanlı kübik veya prizmatik epitel ile kaplıdır. Salgı ürünü kayganlaştırıcı görevi gören berrak mukus, preseminal sıvının büyük bölümünü oluşturur (Gezer & Karadağ Sarı, 2020).

3.6.3.4. Pıhtılaşma Bezi

Genellikle prostat bezinin bir parçası olarak kabul edilir ve ratlarda sıklıkla ön prostat olarak adlandırılır. Protein ve fruktozdan zengin sekresyonları, sperma pıhtılaşmasında ve spermatozoon hareketliliğinde önemli bir rol oynar. Bu sekresyonlar ayrıca, veziküler ve bulboüretral bezlerin salgıları ile karmaşık biyokimyasal etkileşimler yoluyla, çiftleşmeden sonra dişi üreme yolundan spermanın geri akışını önleyen vajinal tıkaçlar oluşturur (Adebayo & ark., 2015).

3.7. Penis

Süngerimsi gövde ve çift kavernöz gövdeden oluşan çiftleşme organıdır (Gezer & Karadağ Sarı, 2020).

Erkek ratlarda puberta, testislerin karın boşluğundan skrotuma inmesi ve spermatogenezisin başlangıcı ile karakterizedir. Spermatozoon üretimi doğumdan 45 gün sonra başlar. Ancak en elverişli üretim 75. günden önce gerçekleşmez. Gonadotropin releasing hormone (GnRH) hem LH hem de FSH sekresyonunu

sağlar. LH ise pubertada leydig hücrelerini uyararak testosteron salınımını arttırmaktadır. Puberta dönemi öncesi yapılan bir hipofizektomi, pubertadaki değişiklikleri engellemektedir. Hipofizektomiden sonra ratlara FSH ve LH uygulanması spermatogenezisi uyarabilir. Çiftleşme davranışı erkek ratlarda sadece testosteron varlığında gerçekleşir. Kastre edilen ratlarda çiftleşme davranışı gözlenmemektedir. Çiftleşme davranışlarında feromonların çok önemli yeri vardır (Mülazımoğlu, İde & Aslan, 2010). Erkeklerde anogenital mesafe dişilere göre daha fazladır. Dişilerin meme uçları görünür haldeyken erkeklerde yoktur (Keeble, 2011). Erkek ratlar uzun bir büyüme periyodu sergilerler ve uzun kemiklerin kemikleşmesi ikinci yıla kadar tamamlanmaz (Harkness & ark., 2010).

3.8. Spermatogenezis

Spermatogoniumdan spermatozoaya kadar olan olayların dizisine spermatogenezis denir ve 3 aşamada gerçekleşir: Spermatositogenezis (çoğalma), Mayozis (bölünme) ve Spermiyogenezis (başkalaşma) (Gezer & Karadağ Sarı, 2020).

3.8.1. Spermatositogenezis

Spermatogoniumların mitoz bölünmesi sonucunda primer spermatositlerin oluştuğu ve hücrelerin sayıca arttığı süreci kapsar. Pubertas öncesinde primordial germ hücreleri olarak bulunan spermatogoniumlar pubertasın başlamasıyla aktif spermatogonyumlara dönüşür. Aktif spermatogoniumlar da ard arda bir dizi mitoz bölünme geçirerek sırasıyla A4 spermatogonium, intermedier spermatogonium, B tipi spermatogonium ve primer spermatositler meydana gelir (Tan, 2015).

3.8.2. Mayozis

Diploid (2n) kromozoma sahip primer spermatositlerin mayoz bölünme geçirerek önce haploid (n) kromozoma sahip sekonder spermatosit, daha sonra sekonder spermatositlerin de mayoz bölünmenin ikinci aşamasının tamamlanması ile spermatidler oluşur. Böylece 2n kromozoma sahip bir primer spermatositten n kromozoma sahip dört spermatid oluşur (Vernet & ark., 2016).

3.8.3. Spermiyogenezis

Spermatidlerin spermatozoaya farklılaşmasına spermiyogenezis denir. Spermiyogenezis sırasında meydana gelen en önemli morfolojik değişiklikler, akrozom oluşumu, çekirdek kromatinin yoğunlaşması, hareketli bir kuyruğun büyümesi ve daha sonra spermatid materyalde oluşacak spermatozoa için gereksiz parçaların kaybıdır. Spermiyogenezis; Golgi, Kap, Akrozomal ve Olgunlaşma evrelerinden oluşur (Vernet & ark 2016).

3.8.3.1. Golgi evresi

Proakrozomal granüller Golgi veziküllerinde görülür. Proakrozomal granüller, tek bir akrozomal vezikülde bir akrozomal granül oluşturmak için erir ve birbirleriyle kaynaşır. Bu iki yapı, çekirdeğin iç tarafı ile temas ederek oluşacak spermatozoon başının ön kutbunu belirler (Aitken & ark., 2016).

3.8.3.2. Kap Evresi

Akrozomal vezikül büyür ve çekirdeğin 2/3 'lük ön kısmını kaplayan başlığını oluşturur. Geç kap fazında, hareketsiz spermatitler polarize edilir ve çekirdek ile baş kapağı eksantrik olarak yer değiştirir. Çekirdeğin caudal kutbunda iki merkez noktası toplanır ve uzak merkezci, kamçı büyümesine yol açar (Morrow & ark., 2017).

3.8.3.3. Akrozom Evresi

Erken akrozomal fazda çekirdek ve hücre gövdesi büyümeye başlar ve spermatidlerin çekirdekleri tübüllerin çevresine ve kuyrukları lümene doğru yönlendirilir. Daha önce sertoli hücrelerinin yanal uzantısından ayrılan spermatidler daha sonra bu hücrelerin apikal girintilerine gömülür. Çekirdek büyümeye başladığında, çekirdek histonların yerini gerekli proteinler alır. Bu konsantrasyondan sonra DNA direnç kazanır. Protamin, dölleme sırasında kromatinin yoğunlaşmasından önce oositler tarafından sağlanan histonlarla değiştirilmelidir (Vernet & ark., 2016).

3.8.3.4. Olgunlaşma Evresi

Çekirdek konsantrasyonu bu aşamada tamamlanır. Olgunlaşma aşamasında spermatozoonun orta kısmında, mitokondrilerin çoğu aksonem etrafında sarmal şeklinde toplanır. Spermatidler arasındaki sitoplazma köprüleri birbirinden ayrılır ve ayrılan sitoplazma artıkları uzaklaştırılır. Kalan cisimlerin farklı uçları vardır. Bunlar ya sertoli hücreleri tarafından fagosite edilir ya tübüller lümen içinde kaybolur ya da tübül epitelinin apikal kenarlarına bağlanarak hızla otolize olur. Olgunlaşma evresinin ileri aşamalarında spermatid hacmi, kap evresindeki spermatidin %20-30' u kadardır. Bu azalmadan genellikle otoliz sorumlu tutulur (Aitken & ark., 2016).

3.9. Spermatozoon

Spermatozoon, spermatogenezis sonucu oluşan ve erkeğe ait genetik metaryal taşıyan üreme hücresidir. Spermatozoon baş, boyun ve kuyruk olmak üzere 3 kısımdan oluşur (Vernet & ark., 2016).

3.9.1. Baş

Türe özgü olan ve bu nedenle hem şekil hem de boyut olarak türler arasında farklılık gösteren spermatozoon başı, büyük oranda genetik materyal içeren çekirdeklerle doludur. Başın şekli çekirdeğin şeklini belirler. Çekirdeğin üst 2 / 3'ü, çok sayıda hidrolitik ve proteolitik enzim içeren akrozomal kapla çevrilidir. Akrozomal enzimler, döllenme sırasında zona pellucida'nın delinmesi için gereklidir. (Kim & ark., 2017). Ratların spermatozoon başı kanca şeklinde'dir (Creasy & Chapin, 2013).

3.9.2. Boyun

Baş ile orta kısım arasında kısa ve dar bir oluşumdur (Stewart, Wang & Montgomerie, 2016).

3.9.3. Kuyruk

Spermatozoonun hareket yeteneğini sağlayan kuyruk kısmı; orta kısım, esas kısım ve son kısım olarak üçe ayrılır (Stewart, Wang & Montgomerie, 2016).

3.9.3.1. Orta kısım

Mikrotübül ve aksiyel filamentten oluşan bir kamçı yapısına sahiptir. Bu oluşumlar, boyunda fibrillerle birleştirilmiş uzunlamasına hizalanmış dış fibrillerle ve enerji veren mitokondri ile çevrilidir. Orta kısmın plazma zarının halka benzeri kalınlaşması, çekirdeğin ve orta kısmın sınırını belirler (Kim & ark., 2017).

3.9.3.2. Esas kısım

Bu, spermatozoanın en uzun kısmıdır. Aksiyel filament kompleksinin yapısı orta kısmın yapısına benzer ve orta kısmın dış lifleri ile devam eder. Lifler, ana parçanın sonuna doğru giderek inceler (Stewart, Wang & Montgomerie, 2016)

3.9.3.3. Son kısım

Lifli kılıfın sadece aksiyel filament kompleksini içeren son kısmı, son parçanın başlangıcını belirler. Son parçanın proksimal kısmında, bu kompleks karakteristik olan 9 çift periferik mikrotübülden oluşur, ancak distalde bu çiftler bire düşer ve farklı seviyelerde sona erer (Garcia-Vazquez & ark., 2016)

3.10. Sperma Toplama, Suni Tohumlama ve Embriyo Transferi

Ratların elektroejakülasyonu mümkündür, ancak bu şekilde toplanan sperma ratlarda suni tohumlama için kullanılmaz. Çünkü pıhtılaşma bezlerinin ve vesicula seminalislerin katkıları nedeniyle, sperma bir şekilde koagüle olur. Bu nedenle erkek ratlarda elektroejakulatör yardımıyla sperma alınırken bir antikoagülan içeren sulandırıcı içine alınması koagülasyon olayını ortadan kaldırmaktadır (Otto, Franklin & Clifford).

Suni tohumlama veya spermatozoon kriyoprezervasyonu için epididimal sperma en yaygın olarak terminal diseksiyon sırasında toplanır. Cauda epididimisin yakın kısmından (baş) alınan sperma orta (gövde) veya kuyruk (kuyruk) kısımlarına göre daha fazla fertilizasyon yeteneğine sahiptir. Sperma, toplandıktan sonra cerrahi olarak doğrudan östrustaki dişinin uterusuna verilebilir. Suni tohumlamanın başarısını sağlamanın önemli bir adımı, alıcı dişide önceden vazektomi geçirmiş bir erkekle çiftleşme, vajinanın mekanik stimülasyonu veya serviksin elektriksel stimülasyonu yoluyla yalancı gebeliğin indüklenmesidir (Otto, Franklin & Clifford).

Embriyo transferi, belirli özelliklerin yalnızca genetik faktörlerle belirlenmesinin aksine uterus ortamından kaynaklanıp etkilenmediğini araştırmak için bir araştırma tekniği olarak da kullanılabilir. Dondurularak saklama teknikleri, elde edilen embriyoların sonraki implantasyondan önce uzun süre

saklanması için izin verir. Ratların hormonal süperovülasyonu genellikle gebe kısırak serum gonadotropini (PMSG) ve ardından farelerde kullanılabilecek benzer bir şekilde insan koryonik gonadotropin (HCG) kullanılarak gerçekleştirilir. Embriyo manipülasyonu için gerekli gelişme aşamasına bağlı olarak, embriyolar dişiler yetiştirildikten 1-5 gün sonra toplanır. Yeniden elde etme yöntemi olarak embriyo transferi kullanıldığında, embriyolar daha sonra Bovine Serum Albümin (BSA) ve Fetal Buzağı Serum (FCS) ile Phosphate Buffered Saline (PBS) içinde süspanse edilir ve cerrahi olarak yalancı gebe alıcının uterus veya oviduktuna aktarılır. Embriyoların bir otoskop kullanılarak serviksten cerrahi olmayan implantasyonu da rapor edilmiştir. Ancak geniş kullanım alanı bulamamıştır. İn vitro fertilizasyon (IVF), ratlarda yapılır, ancak öncelikle bir koloni yönetim aracı olmaktan ziyade döllenme ve erken gelişimdeki olaylar için bir araştırma aracı olarak kullanılır (Otto, Franklin & Clifford).

Dondurarak saklama, şu anda mevcut olan binlerce genetiği değiştirilmiş genotipten canlı fare yetiştirme potansiyelini sürdürmenin etkili bir yöntemi olabilir. Bir suşun genetik olarak kontamine olması durumunda, güvenli bir önlem olarak hizmet edebilir. Ayrıca dondurulmuş embriyolar insan IVF' nu için kültür reaktiflerini ve ortamlarını test etmek için kullanılır. Spermatozoon kriyoprezervasyonu ratlarda da başarılı olmuştur. Yavrular, çözdürülmüş spermatozoon ile doğrudan intrauterin tohumlama kullanılarak veya dondurulmuş-çözdürülmüş spermatozoon kullanılarak IVF yoluyla elde edilebilir (Otto, Franklin & Clifford).

SONUÇ

Sonuç olarak, ratların reproduktif sistemine ilişkin anatomik ve fizyolojik bilgilerin ayrıntılı olarak ortaya konulması, veteriner hekimlik alanında hem temel bilim araştırmaları hem de reproduktif biyoteknoloji uygulamaları açısından büyük önem

taşımaktadır. Dişi ve erkek ratların üreme organlarının yapısal özellikleri, hormonal döngüleri ve spermatogenezis süreçlerinin bilinmesi; fertilitiyi etkileyen faktörlerin değerlendirilmesinde, deneysel tedavi protokollerinin oluşturulmasında ve yeni biyoteknolojik yaklaşımların geliştirilmesinde yol gösterici olmaktadır.

Veteriner reproduksiyon çalışmalarında ratlar, gerek üreme fizyolojisinin anlaşılmasında gerekse hormonal ve farmakolojik ajanların etkilerinin araştırılmasında güvenilir bir model olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle, ratların reproduktif sistemine dair kapsamlı morfolojik ve fizyolojik bilgi birikimi hem deneysel verilerin yorumlanmasında hem de farklı türlerdeki reproduktif sorunlara yönelik yaklaşımların geliştirilmesinde veteriner hekimlere bilimsel bir temel oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

Adebayo, O. A., Akinloye, A. K., Ihunwo, A. O., & Oke, B. O. (2015). The coagulating gland in the male greater cane rat (*Thryonomys swinderianus*): Morphological and immunohistochemical features. *Folia Morphologica*, 74(1), 25–32.

Aitken, R. J., Gibb, Z., Baker, M. A., Drevet, J., & Gharagozloo, P. (2016). Causes and consequences of oxidative stress in spermatozoa. *Reproduction, Fertility and Development*, 28(2), 1–10.

Anisatuzzahro, A., & Luthfi, M. J. (2017). Anatomical study of male reproductive organs of the Indonesian short-nosed fruit bat (*Cynopterus titthaechilus* Temminck, 1825). *Biology, Medicine, and Natural Product Chemistry*, 6(1), 13–17.

Antepli, N., & Beyaz, F. (2017). The immunohistochemical localization of the vascular endothelial growth factor and its

receptors in the testes and epididymis of the rabbit. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 64(4), 289–299.

Bernal, R. A. D., Aya, F. A., De Jesus-Ayson, E. G. T., & Garcia, L. M. B. (2015). Seasonal gonad cycle of the climbing perch *Anabas testudineus* (Teleostei: Anabantidae) in a tropical wetland. *Ichthyological Research*, 62(4), 389–395.

Beyaz, F., Bayram, G. K., & Alan, E. (2008). Pre-pubertal ve pubertal dönemlerde Ankara tavşanı testis ve epididimislerinde S10046 proteininin immünohistokimyasal lokalizasyonu. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 5(2), 79–85.

Bogdanske, J. J., Hubbard, S., Stelle, V., Riley, M. R., & Schiffman, B. M. (2010). *Laboratory rat procedural techniques* (p. 67–80). CRC Press.

Creasy, D. M., & Chapin, R. E. (2013). Male reproductive system. In *Haschek and Rousseaux's handbook of toxicologic pathology* (pp. 2493–2598). Academic Press.

Drobnis, E. Z., & Nangia, A. K. (2017). Male reproductive functions disrupted by pharmacological agents. In *Impacts of medications on male fertility* (pp. 13–24). Springer.

Ellenbroek, B., & Youn, J. (2016). Rodent models in neuroscience research: Is it a rat race? *Disease Models & Mechanisms*, 9(10), 1079–1087.

Foster, J. R., & Frost, D. (2018). The history of the rat. In A. W. Suttie, J. R. Leininger, & A. E. Bradley (Eds.), *Boorman's pathology of the rat* (2nd ed., p. 8). Academic Press.

García-Vázquez, F. A., Gadea, J., Matás, C., & Holt, W. V. (2016). Importance of sperm morphology during sperm transport and fertilization in mammals. *Asian Journal of Andrology*, 18(6), 844–850.

Gezer, A., & Karadağ Sarı, E. (2020). Male reproductive system in laboratory animals. In İ. Çaltekin & M. Çaltekin (Eds.), *Health sciences research papers* (pp. 25–52). Gece Akademi.

Hankenson, F. (2014). *Critical care management for laboratory mice and rats* (p. 115). CRC Press/Taylor & Francis Group.

Harkness, J. E., VandeWoude, S., Turner, P. V., & Wheler, C. L. (2010). *The laboratory animal medicine* (5th ed., pp. 95–104). Wiley-Blackwell.

İnternet Kaynağı 1. (2020, November 19). *Rodentlerin anatomisi*. Ondokuz Mayıs Üniversitesi. <https://avys.omu.edu.tr/storage/app/public/erdemg/72754/Rodentlerin%20Anatomisi.pdf>

Johnson, M. H., Everitt, B. J., & Rowlands, I. W. (2002). *Essential reproduction*. Blackwell Science.

Sharp, P., & Villano, J. (2013). *The laboratory rat* (2nd ed., pp. 1–30). CRC Press.

Keeble, E. (2011). Rodents: Biology and husbandry. In E. Keeble & A. Meredith (Eds.), *BSAVA manual of rodents and ferrets* (pp. 4–14). British Small Animal Veterinary Association.

Kim, K. W., Bennison, C., Hemmings, N., Brookes, L., Hurley, L. L., Griffith, S. C., & Slate, J. (2017). A sex-linked supergene controls sperm morphology and swimming speed in a songbird. *Nature Ecology & Evolution*, 1(8), 1168.

Koolhaas, J. M. (2010). The laboratory rat. In R. Hubrecht & J. Kirkwood (Eds.), *The UFAW handbook on the care and management of laboratory and other research animals* (8th ed., pp. 311–323). Wiley-Blackwell.

Morrow, S., Gosálvez, J., Lopez-Fernandez, C., Arroyo, F., Holt, W., & Guille, M. J. (2017). Effects of freezing and activation on membrane quality and DNA damage in *Xenopus tropicalis* and *Xenopus laevis* spermatozoa. *Reproduction, Fertility and Development*, 29(8), 1556–1566.

Mülazımoğlu, S. B., İde, T., & Aslan, S. (2010). Ratlarda reproduktif sistem. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*, 40(2), 39–44.

Otto, G. M., Franklin, C. L., & Clifford, C. B. (2015). Biology and diseases of rats. In J. G. Fox, L. C. Anderson, G. M. Otto, K. R. P. Corning, & M. T. Whary (Eds.), *Laboratory animal medicine* (3rd ed., pp. 151–165). Academic Press.

Prihatno, S. A., Padeta, I., Larasati, A. D., Sundari, B., Hidayati, A., Fibrianto, Y. H., & Budipitojo, T. (2018). Effects of secretome on cisplatin-induced testicular dysfunction in rats. *Veterinary World*, 11(9), 1349–1355.

Schimming, B., Pinheiro, P., de Matteis, R., Machado, C., & Domeniconi, R. (2015). Immunolocalization of aquaporins 1 and 9 in the ram efferent ducts and epididymis. *Reproduction in Domestic Animals*, 50(4), 617–624.

Sengupta, P. (2013). The laboratory rat: Relating its age with human's. *International Journal of Preventive Medicine*, 4(6), 624–630.

Stewart, K. A., Wang, R., & Montgomerie, R. (2016). Extensive variation in sperm morphology in a frog with no sperm competition. *BMC Evolutionary Biology*, 16(1), 29.

Tan, S. (2015). Varikoselli sıçanlarda spermatogenik kök hücrelerin durumunun immünohistokimya teknikleri ile

belirlenmesi (Yüksek lisans tezi). *Pamukkale Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Denizli*.

Tan, Y., & Tan, D. (2017). Anatomy, physiology, and husbandry of laboratory animals. In E. Liu & J. Fan (Eds.), *Fundamentals of laboratory animal science* (pp. 140–143). CRC Press.

Turner, C. D., & Bagnara, J. T. (1971). *General endocrinology*. W. B. Saunders.

Vernet, N., Mahadevaiah, S. K., Decarpentrie, F., Longepied, G., de Rooij, D. G., Burgoyne, P. S., & Mitchell, M. J. (2016). Mouse Y-encoded transcription factor Zfy2 is essential for sperm head remodelling and sperm tail development. *PLoS ONE*, *11*(1), e0145398. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145398>

Vidal, J. D., & Dixon, D. (2018). Ovary. In A. W. Suttie, J. R. Leininger, & A. E. Bradley (Eds.), *Boorman's pathology of the rat* (2nd ed., pp. 523–534). Academic Press.

Wolfensohn, S., & Lloyd, M. (2013). *Handbook of laboratory animal management and welfare* (4th ed., pp. 180–184). Wiley-Blackwell.

Yiğit, A. A., Büyük, G., & Kabakçı, R. (2019). Dişi ratlarda üreme fizyolojisi. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, *12*(2), 163–167.

V.BÖLÜM

KOYUNLARDA ÖSTRUS SENKRONİZASYONU UYGULAMALARINDA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

KAAN EKREM TEKİN¹
ŞÜKRÜ GÜNGÖR²

GİRİŞ

Östrus senkronizasyonu, çiftliklerimizdeki verimliliği artırmak ve işletme yönetimini optimize etmek için kullanılan güçlü bir araçtır. Bu yöntem, koyunların doğal üreme sikluslarını düzenleyerek, belirli bir zamanda çiftleşmeyi sağlayarak çiftçilere daha tahmin edilebilir bir üreme programı sunar.

Koyun yetiştiriciliği, dünya genelinde pek çok ülkede önemli bir hayvansal üretim faaliyetidir. Özellikle çayır ve mera alanlarının geniş olduğu, yarı kurak ve kurak iklim koşullarına sahip bölgelerde yoğun olarak yapılmaktadır. Koyun türünün sahip olduğu fizyolojik ve davranışsal özellikler, düşük kaliteli otlakların

¹Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Dölerme ve Suni Tohumlama Anabilim Dalı, Burdur/Türkiye, Orcid: 0009-0005-1508-1899, kaanekremt@gmail.com

²Prof. Dr. Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Dölerme ve Suni Tohumlama Anabilim Dalı, Burdur/Türkiye, Orcid: 0000-0003-3460-522X, sukrugungor@mehmetakif.edu.tr

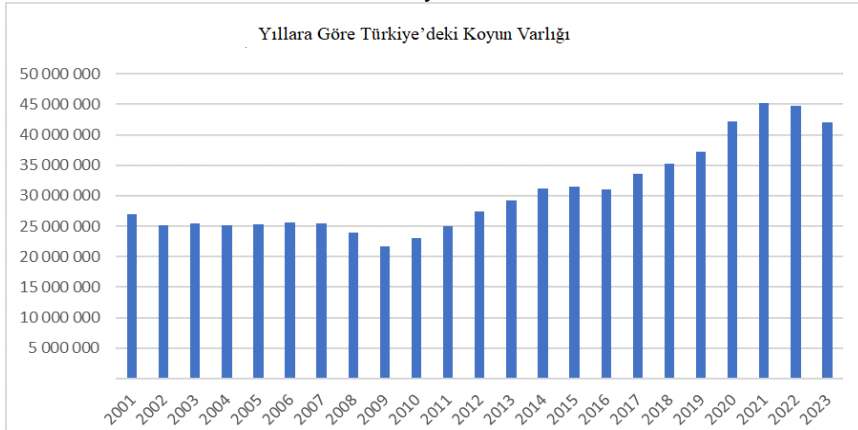
verimli biçimde değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Bu nedenle, geniş ancak düşük verimli mera alanlarına sahip bölgelerde koyun yetiştiriciliği en ekonomik ve sürdürülebilir hayvancılık kollarından biri olarak öne çıkmaktadır. Türkiye'nin topografik yapısı ve doğal mera varlığı, koyun yetiştiriciliği açısından oldukça elverişlidir. Bu durum, koyun yetiştiriciliğinin Türkiye hayvancılığı içindeki stratejik önemini artırmaktadır. Koyunlar, besin ihtiyaçlarının büyük kısmını doğal meralardan karşılayabilen, çevre koşullarına kolay uyum sağlayan, yönetimi basit ve bakım maliyeti düşük çiftlik hayvanlarıdır. Bu özellikleri sayesinde, özellikle geniş mera alanlarının bulunduğu bölgelerde koyun yetiştiriciliği hem ekonomik hem de ekolojik açıdan avantaj sağlamaktadır (Akdağ & Akal, 2018).

Türkiye'nin farklı coğrafi bölgelerinde görülen iklimsel çeşitlilik, koyun ırklarının dağılımı üzerinde belirleyici bir etkiye sahiptir. Ülkenin tipik karasal iklim özellikleri gösteren iç kesimlerinde, genellikle yağlı kuyruklu koyun ırkları yetiştirilmektedir. Buna karşın, sahil şeridinde yakın, yağış miktarı daha yüksek ve iklimi ılıman olan bölgelerde yağsız veya uzun kuyruklu koyun tipleri yaygındır. Orta ve Doğu Anadolu Bölgeleri'nde Akkaraman ve Morkaraman ırkları ön plana çıkarken, Orta Anadolu'nun batısında kuyruklu yerli koyun tipleri daha sık görülmektedir. Ege kıyı illerinde Dağlıç, Trakya ve Batı Anadolu'da Kıvırcık, Güneydoğu Anadolu'da İvesi ve Karadeniz kıyı kuşağında Karayaka koyunları yetiştirilmektedir. Bölgesel farklılıklara bağlı olarak bazı yerlerde yerel koyun ırkları da varlığını sürdürmektedir. Örneğin, İzmir'in Çeşme ilçesi ve çevresinde Sakız, Çanakkale yöresinde İmroz, Kars çevresinde Tuj, Artvin bölgesinde Hemşin, Amasya ve Tokat çevresinde ise Herik ırkı yetiştirilmektedir. Ayrıca, yerli ırkların genetik özelliklerinin iyileştirilmesi amacıyla yapılan melezleme çalışmaları sonucunda, Karacabey Merinosu Marmara Bölgesi'nde, Orta Anadolu

Merinosu ise Orta Anadolu’da geliştirilmiş ve yaygın olarak yetiştirilmeye başlanmıştır. Bu melez ırklar hem yapağı kalitesi hem de et verimi açısından Türkiye koyunculuğunda önemli bir yer edinmiştir (Akdağ & Akal, 2018).

Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) verilerine göre, Türkiye’de koyun varlığı 1983 yılında yaklaşık 48,7 milyon baş olarak kaydedilmiştir. Ancak sonraki yıllarda belirgin bir azalma eğilimi gözlenmiştir; bu sayı 2000 yılında 28 milyon başa, 2005’te 25 milyon başa, 2010 yılına gelindiğinde ise yaklaşık 23 milyon başa kadar gerilemiştir. Bu düşüş eğilimi 2010’lu yılların ortalarına doğru tersine dönmüş ve 2014 yılında koyun sayısı yaklaşık 31 milyon başa ulaşarak yeniden artış göstermeye başlamıştır. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2023 verilerine göre, günümüzde Türkiye’deki toplam koyun varlığı yaklaşık 42 milyon baş düzeyindedir. Bu değişim süreci ve yıllara göre koyun sayısındaki dalgalanmalar Grafik 1’de ayrıntılı olarak gösterilmektedir.

Grafik 1: Türkiye’de 2000’li yıllarda yıllara göre koyun varlığı sayısı



Kaynak: TÜİK, 2023

Koyunlar, gün uzunluğu ve kısalığı gibi ışık koşullarının değişmesiyle üreme davranışlarında belirli bir dönemsellik sergilerler. Yıl boyunca üreme dönemlerinin başlangıcı ve uzunluğu, farklı çevresel ve fizyolojik faktörlere (enlem ve iklim, gıda mevcudiyeti, cins ve üreme sistemi) bağlıdır. Cinsel aktivitenin mevsimsel olması üretimin yıl içindeki dağılımını etkilemekte ve bu durum hem süt hem de et üretiminde sorun oluşabilmektedir (Fatet & Pellicer-Rubio, 2010).

Kuzu üretimi çoğu üretici için mevsimlik bir iştir. Koyunlar genellikle yılın bazı zamanlarında yavru verirler. Bunun sonucunda hem mevcut kuzu sayısında hem de üreticilerin aldıkları fiyatlarda aylık olarak büyük dalgalanmalar yaşanmaktadır (Marlon Knights & ark., 2006). Bu faktör, her hayvanın bireysel üretkenliğini ve karlılığını sınırlar. Dişilerin üreme mevsimi dışında gebe kalması durumunda birey başına kuzu ve oğlak sayısı 2 yılda 3'e çıkarılabilir. Bu aynı zamanda tüketicilere sezon dışı kuzu ve oğlak eti ile koyun ve keçi sütü tedariki de sağlayacaktır. Koyunların ve dişi keçilerin üreme mevsimi dışında kızgınlık ve östrus sergilemelerini teşvik etmek için yetiştiriciler östrus senkronizasyonunu kullanabilirler (Habeeb & Kutzler, 2021).

1. Koyunlarda Seksüel Siklus

Koyunlar mevsimsel poliöstrik hayvanlardır. Gün ışığının azaldığı dönemlerde seksüel aktiviteleri etkindir. Aşım sezonu diye de isimlendirilen bu dönem Türkiye'nin bazı bölgelerinde Ağustos-Aralık, bazı bölgelerinde Haziran-Ocak aylarını kapsar. Genellikle Orta ve Doğu Anadolu'da Eylül Kasım ayları çiftleşme/tohumlama için en uygun zamanlardır. Aşım sezonunun başlangıcı iklim şartlarına ve başta beslenme olmak üzere bir takım bireysel ve çevresel faktörlere bağlı olarak bazı yıllarda değişiklikler gösterebilir (Alaçam, 1993). Koyun ırkları arasında, hatta aynı ırkın farklı popülasyonları içinde bile çiftleşme döneminin başlangıcı ve

süresi bakımından belirgin farklılıklar gözlenmektedir. Bu farklılıklar genetik yapı, coğrafi konum, çevresel faktörler ve foto periyot gibi etmenlerin etkisiyle şekillenmektedir. Genel olarak, koyunlarda cinsel aktivite çoğunlukla yaz aylarının sonlarına doğru veya erken sonbahar döneminde başlamakta, ancak bu dönemin başlama zamanı ve süresi ırktan ırka değişiklik göstermektedir. Bazı koyun ırkları yılın sınırlı bir döneminde çiftleşmeye yatkınlık gösterirken, bazıları daha uzun üreme periyotlarına sahip olabilmektedir (Dellal & Cedden, 2002). Koyunlarda yıllık üreme siklusunun şematik gösterimi Şekil 1’de verilmiştir.

Koyun ve keçilerde üreme mevsimselliği belirgin olup, foto periyotun uzadığı dönemlerde (Türkiye’de ilkbahar başından yaz sonuna kadar) sezonsal anöstrus ortaya çıkmaktadır. Artan gün ışığına bağlı olarak melatonin sekresyonu azalmakta; bu durum, hipotalamusun retrokiazmatik bölgesinde yer alan A15 dopaminerjik nöronların aktivitesini artırarak dopamin salınımını yükseltmektedir. Artan dopamin düzeyi, hipotalamik arkuat çekirdekteki kisspeptin salınımını inhibe ederek gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) sekresyonunu baskılamaktadır. GnRH salınımindaki bu azalma, ön hipofiz bezinden luteinize edici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) salgısının düşmesine yol açmakta; bunun sonucunda ovaryumda foliküler aktivite azalmakta ve estradiol-17 β konsantrasyonu düşük seyretmektedir. Estradiol-17 β düzeyinin düşük kalması, santral sinir sisteminde estradiol-17 β ’ye duyarlı inhibitör mekanizmaları aktive ederek GnRH ile LH salınımının daha da baskılanmasına neden olmaktadır (Habeeb & Kutzler, 2021).

Buna karşılık, foto periyodun kısaldığı sonbahar ve kış aylarında retinadan suprakiazmatik çekirdeğe ve takiben üst servikal gangliona iletilen ışık uyarısının azalması sonucunda epifiz bezinden melatonin sekresyonu artmaktadır. Melatonindeki artış,

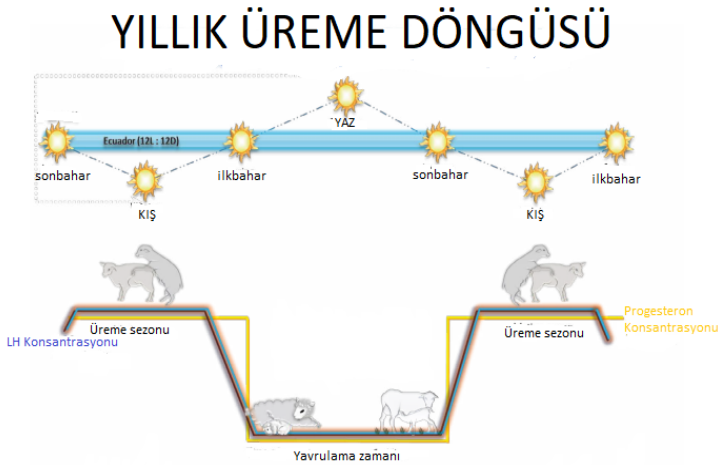
hipotalamik inhibitör A15 dopaminerjik nöronları baskılayarak hipotalamusun estradiol-17 β 'ye duyarlılığını azaltmaktadır. Estradiol-17 β 'ye duyarlılığın azalması, hipotalamik arkuat ve preoptik çekirdeklerde kisspeptin salınımının artmasına, dolayısıyla GnRH, LH ve FSH sekresyonunun uyarılmasına yol açmaktadır. FSH'da meydana gelen artış, ovaryumda foliküler gelişimi stimule etmekte ve buna bağlı olarak estradiol-17 β düzeyleri yükselmektedir. Estradiol-17 β konsantrasyonundaki artışa rağmen hipotalamusun bu hormona duyarlılığının azalması, GnRH ve LH frekansının artmasına ve sonuçta preovulatuvar LH dalgalanmasının oluşmasına neden olmaktadır. Üreme mevsiminin başlangıcında gözlenen ilk ovulasyon, bu LH dalgalanmasını takiben gerçekleşmektedir (Rosa & Bryant, 2003).

Koyunlarda seksüel siklus süresi ortalama 17 gün olup, siklus östrus, metöstrus, diöstrus ve proöstrus fazlarından oluşmaktadır (Kulaksız, 2023). Östrus: Östrus dönemi dişinin erkeği kabul ettiği dönemdir (Duymaz & Koyuncu, 2020). Östrus süresi değişken olup genellikle 18-72 saat olmak üzere ortalama 36 saattir. Koyunlarda kuyruğun sallanması, sık sık meleme ve aşırı hareketlilik östrusun en belirgin davranışlarıdır (Kulaksız, 2023).

Metöstrüs, dişilerin çiftleşmeyi reddetmesiyle başlayan, bir ya da daha fazla korpus luteum oluşuncaya kadar devam eder. Ortalama 2 gün sürer (Kulaksız, 2023). Bu evrede uterusun endometrium tabakası belirgin biçimde kalınlaşmakta, uterus bezlerinde genişleme meydana gelmekte ve miyometrium dokusunda yapısal gelişim gözlenmektedir. Bu değişimler, üreme döngüsünün ilerleyen safhalarında embriyonun implantasyonu için uygun bir ortamın hazırlanmasına katkı sağlamaktadır. (Duymaz & Koyuncu, 2020).

Diöstrüs, siklusun yaklaşık 3-4. günlerinde başlayan ve 12-14 gün süren ve korpus luteumun etkili olduğu siklusun en uzun evresidir (Kulaksız, 2023).

Proöstrus dönemi, östrus öncesi hazırlık evresi olarak tanımlanır. Koyun gibi poliöstrik özellik gösteren türlerde, proöstrus fazı genellikle bir önceki döngüde oluşan korpus luteumun gerilemesi (luteolizis) ile başlar ve bu süreç çoğunlukla 1 ila 2 gün içerisinde tamamlanır. Bu evrede, folliküler aktivite artar ve hayvan östrus dönemine fizyolojik olarak hazırlanır. (Duymaz & Koyuncu, 2020) ve 2-3 gün sürer. Bu dönemde koyunlar koçların atlamalarına izin vermezler (Kulaksız, 2023). Proöstrusun döneminde çiftleşmeye hazırlık için vajinanın duvar kalınlığı artar ve dış genital dokularda ödem görülmektedir (Duymaz & Koyuncu, 2020).



Şekil 1: Koyunlarda yıllık üreme döngüsünün şematik gösterimi, 45° kuzey enleminde iki mevsimdeki (üreme ve kızgınlık) üretimin farklı aşamalarını göstermektedir.

Kaynak: Reyes-Ramire & ark., 2021

2. Koyunlarda Östrus Senkronizasyonu

Östrus senkronizasyonu hayvanların üremesini denetlemek ve istenilen dönemde kızgınlık göstermelerini sağlamak amacıyla kullanılan bir dizi metottur. Koyunlarda temel olarak, bu metotlar aşım mevsimi içinde veya dışında, doğal ya da farmakolojik yöntemlerle uygulanabilir. Koyunlarda bu yöntemler doğal üreme döngülerini yönetmek ve belirli bir zamanda hepsini aynı üreme dönemine getirmek, ikizlik oranını artırmak, embriyo transferi uygulamalarını kolaylaştırmak, yıl boyunca süt verimliliğinin devamlılığını sağlaması gibi avantajlara sahiptir (Dönmez & ark., 2021). Bu, çiftlik yöneticilerine doğurganlık ve üreme verimliliğini artırma ve işletmelerini daha planlanabilir hale getirme olanağı sağlar (Abecia & ark., 2011). Ancak doğumların kısa bir süre içinde yoğunlaşması iş gücü yetersizliği, meraya dayalı yetiştiricilikte hayvanların elverişsiz koşullarda doğması, vajinal cihazlar vaginitise neden olabilmesi gibi bazı dezavantajları vardır (Dönmez & ark., 2021). İvesi koyunlarında senkronize östrusun üreme performansı üzerine etkisi Tablo 1’de verilmiştir.

Koyun yetiştiriciliğinde, kızgınlık başlangıcının zamanlamasının doğru bir şekilde yönetilmesi, çeşitli üreme hedeflerine ulaşmak için temel bir stratejidir. Kuzulama zamanının belirlenmesine, anöstrus sırasında ovulasyonun uyarılmasına, üreme mevsimi boyunca kızgınlığın senkronize edilmesine ve ayrıca suni tohumlama ve embriyo transferi gibi teknikler kullanılarak hayvanların pedigrisinin seçilmesine ve yönetilmesine olanak tanır (Reyes-Ramírez & ark., 2021).

Tablo 1: İvesi koyunlarında (n = 200) sezon içinde doğal ve senkronize östrusun üreme performansı üzerine etkisi. Senkronize edilen koyunlar 60 mg MAP 14 gün boyunca kullanılmıştır. 14. Günde süngerler çıkarıldıktan sonra 500 IU eCG uygulanmıştır

Üreme özellikleri	Doğal östrus gösteren koyunlar (n=100)	Senkronize östrus gösteren koyunlar (n=100)
Çiftleşme oranı	85/100 (85%)	94/100 (94%)
Fertilite oranı	80/100 (80%)	91/100 (91%)
Yavru verimi	90/80 (1,12)	116/91 (1,27)
Kuzulama (%)	90/100 (90%)	116/100 (116%)
İkiz doğum oranı	10/80 (12,5%)	25/91 (27,5%)
Abort oranı	5/100 (5%)	3/100 (3%)
Güç doğum oranı	1/80 (1,3%)	2/91 (2,2%)
Doğumdan sonra ölüm oranı	2/90 (2,2%)	4/116 (0,34%)

Kaynak: Zebari & ark., 2021

3. Koyunlarda Östrus Senkronizasyon Yöntemleri

3.1. Koç Etkisi

Anöstrus döneminde birbirinden ayrı tutulmuş koç ve koyunların bir araya gelmesinden yaklaşık 2-3 hafta sonra oluşan toplu olarak kızgınlık gösterilmesini sağlar (Akdağ & Akal, 2018). Koçlar tarafından koyunların uyarılmasında en etkin rolü androjenler oynar. Deride bulunan yağ ve ter bezleri ile viskoz koku bezlerinin salgıladığı feromon adı verilen maddeler, östrus siklusunun uyarılmasını sağlar (Kahraman, 2023). Avustralya’da Underwood & ark. (1944), tarafından ilk olarak kullanılmıştır. Anöstrus döneminden üreme mevsimine geçiş süreci sırasında, koçların koyun sürüsüne katılması ovulasyonun uyarılmasında önemli bir rol oynamaktadır. Bu uygulama sonucunda, dişilerde genellikle 3 ila 6 gün içerisinde ovulasyon gerçekleştiği ve yaklaşık

17–24 gün sonrasında belirgin östrus davranışlarının gözlenmeye başladığı belirtilmiştir. (Özyurtlu & ark., 2010).

Koç etkisinden yararlanabilmek için koç ve koyunların 4-6 hafta birbirinden ayrı tutulmaları gerekir. Bu süre içinde birbirlerinin kokularını almamaları, birbirlerini görmemeleri gerekir. Bu sebeple koç ve koyunların birbirinden 1-2 km uzaklıkta tutulmaları gerekir. Komşu sürüdeki koçlardan da aynı şekilde uzak kalmalıdır (Akdağ & Akal, 2018). Koç etkisinden maksimum fayda sağlanması amacıyla ortak sürü uygulamasının faydalı olacağı belirtilmiştir. Koçların sürüye katılmasını takiben, dişi koyunlarda pulsatil GnRH salınımı yeniden düzenlenmekte ve bu değişim sonucunda tonik LH sekresyonunda belirgin bir artış meydana gelmektedir. Bu hormonal uyarıların etkisiyle oluşan korpus luteumun erken regresyonu, ovulasyonun gerçekleşmesini sağlar. Genellikle ilk ovulasyon düşük düzeyde döl verimi ile sonuçlanmakta, ancak bunu izleyen östrus siklusunda üreme faaliyetleri normal fizyolojik düzeyine geri dönmektedir. (Kulaksız, 2023). Tablo 2’de koç etkisi kullanılarak yapılan bazı çalışmaların sonuçları verilmiştir.

Tablo 2: Koç etkisi yöntemi kullanılarak yapılan araştırmalar

Kullanılan senkronizasyon yöntemi	Uygulama süresi (gün)	Uygulama zamanı	Aşım tipi	Östrus Yanıtı (%)	Gebelik Oranı (%)	Kaynaklar
CIDR 0,3 g + Koç etkisi	9	Üreme sezonu	Sabit zamanlı suni tohumlama	95,2	81	Nakafeero ve ark., 2020
CIDR 0,3 g + Koç etkisi	14	Üreme sezonu	Sabit zamanlı suni tohumlama	100	63,2	Nakafeero ve ark., 2020
MAP 60 mg + Erişkin koçlarla koç etkisi (4-6 yaşında)	6	Üreme sezonu dışı	Doğal aşım	47,9	58,6	Ungerfeld ve ark., 2008
MAP 60 mg + Genç koçlarla koç etkisi (1 yaşında)	6	Üreme sezonu dışı	Doğal aşım	35,5	20,9	Ungerfeld ve ark., 2008
MAP 60 mg + Koç etkisi	12	Üreme sezonu	Doğal aşım	88,9	87,5	Ungerfeld ve ark., 2005
Koç etkisi	35	Üreme sezonu dışı	Doğal aşım	72,2	61,1	Kaya ve Çoyan, 1998

3.2. Işık Uygulamaları (Fotoperiyot)

Koyunlar gün ışığının azaldığı dönemlerde melatoninin gonadotropik etkisiyle östrus gösterirler. Yapay ışık uygulamaları ile bu etkiden faydalanarak östrus uyarılabilir, ancak bu durumda gözlenen östrus genellikle sürü içerisinde bir örnek olmaz. Ayrıca, uygulama süresi boyunca hayvanların kapalı ağılda tutulması, yetersiz ventilasyon ve artan yem maliyetleri gibi sorunlar nedeniyle yöntemin uygulanabilirliğini sınırlandırır (Kulaksız, 2023).

Buna karşın kombine eksojen melatonin ve ışık uygulamalarının sayılan bu olumsuz etkileri azaltacağı belirtilmektedir. Bu amaçla genellikle 4-8 haftalık suni ışık uygulaması (8 saat ışık ve 16 saat karanlık) ile melatonin kullanımı sonucu östrusların senkronize edilebileceği belirtilmiştir (Akdağ & Akal, 2018; Kulaksız, 2023). Koyunlarda suni ışık uygulamaları ile yapılan senkronizasyon sonuçları Tablo 3’te verilmiştir.

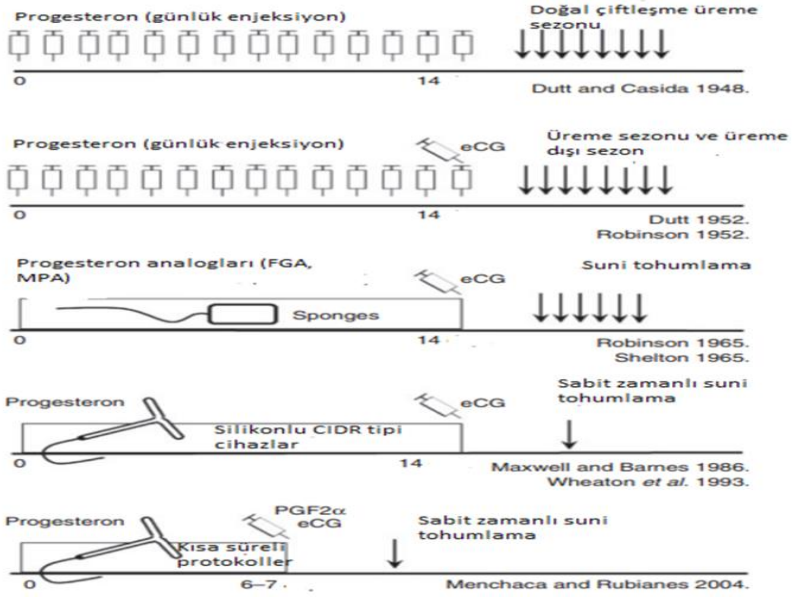
Tablo 3: Koyunlarda suni ışık uygulamaları kullanılarak yapılan araştırmalar

Suni Işık Uygulama tipi	Uygulama süresi (gün)	Uygulama zamanı	Aşım tipi	Östrus Yanıtı (%)	Gebelik Oranı (%)	Kaynaklar
Kontrol +CIDR	12	Üreme sezonu	Doğal aşım	92	88	Şirin ve ark., 2022
Karanlık grup (13 saat) + CIDR	12	Üreme sezonu	Doğal aşım	88	80	Şirin ve ark., 2022
Kontrol	Doğal fotoperiyot	Üreme sezonu	Doğal aşım	-----	84,2	Cameron ve ark., 2010
Uygulama grubu	120 gün (8 saat ışık 16 saat karanlık)	Üreme sezonu	Doğal aşım	-----	91,2	Cameron ve ark., 2010
Uygulama grubu 1	Doğal fotoperiyot	Üreme sezonu dışı	Doğal aşım	-----	40	Luhman ve ark., 1986
Uygulama grubu 2	8 saat ışık, 16 saat karanlık	Üreme sezonu dışı	Doğal aşım	-----	100	Luhman ve ark., 1986

3.3. Prostaglenler

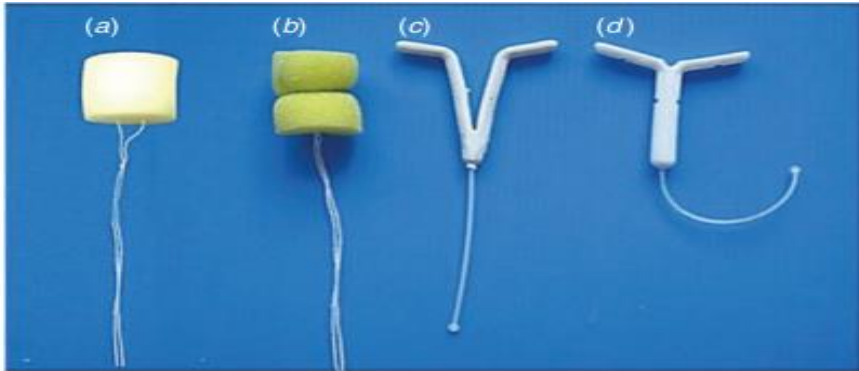
Prostaglenler veya progesteron analogları korpus luteum gibi etki göstererek GnRH, LH, FSH salınımını baskılar böylece; uygulama süresince diöstrus evresi taklit edilmiş ya da uzatılmış

olur (Demirezer, 2022). Sezon içi ve sezon dışı kullanılabilirler. Östrus kontrolünde ilk progesteron çalışması Dutt ve Casida'nın 1948 yılındaki çalışmasıyla başlamıştır (Gonzalez-Bulnes & ark., 2020). O tarihten bu yana, progestogenleri uygulamak için çeşitli preparatlar kullanılmıştır. Koyunlarda yıllara yayılmış bazı progesteron uygulamaları ve uygulama şekilleri Şekil 3'te verilmiştir. Progestogenler yeme katma (MGA; melengesterol asetat), deri altına implantlar (Norgestomet-SynchroMate B), vajinaya yerleştirilen süngerler (FGA, flurogestone acetate; MAP, medroxyprogesterone acetate; progesteron) veya vajinaya yerleştirilen CIDR (controlled internal drug releasing device) gibi preparatlarla koyunlara uygulanırlar (Knights & ark., 2006). Bazı progesteron aparatları Şekil 4'de verilmiştir. Progestagen uygulamalarında hayvanların çiftleştirilmesi için koç/koyun oranının üreme mevsiminde 1:10 olması tavsiye edilir, ancak üreme mevsimi dışında 1:5-7 oranında daha düşük olmalıdır. Tohumlama, uygulamanın sonlanmasından 47-55 saat sonra yapılabilir (Abecia & ark., 2012). Progesteron uygulamaları PGF2 α ve eCG (Kısrak koriyonik gonadotropini) hormonları ile birlikte kullanıldığında özellikle sezon dışı dönemdeki koyunlarda başarı oranı artmaktadır (Akdağ & Akal, 2018).



Şekil 2: Koyunlarda progesteron uygulamaları ile ilgili yıllara yayılmış bazı çalışmalar ve uygulama şekilleri

Kaynak: Gonzalez-Bulnes & ark., 2020



Şekil 3: Koyunlarda östrus ve ovulasyonun indüksiyonu ve senkronizasyonu için kullanılan intravajinal aparatlar: (a, b) intravajinal süngerler, CIDR-G (c), CIDR-S (d)

Kaynak: Gonzalez-Bulnes & ark., 2020

3.3.1. MGA (Melengesterol Asetat)

Bir progesteron analogudur ve oral yolla uygulanmaktadır. İlk kez besi d velerinde kızgınlığın bastırılması için geliştirilmiş sentetik bir progestagendir (Demirezer, 2022). Uygulama sırasında kullanılan hayvanların aynı miktarda hormon almasında bazı zorluklar olmasından dolayı yaygın bir kullanım alanı bulamamıştır. Önerilen uygulama dozu ve süresi sırasıyla, 0,25 mg/ba /gündür ve çoğu protokolde bu doz günde iki kez 0,125 mg dozda uygulanır, 8-14 gün boyunca günde 8-12 saate bir verilmesi  eklinindedir (Abecia & ark., 2012). Uygulamanın sonlanmasından 24-36 saat sonra östrus gözlemlenir (Demirezer, 2022). Koç koyun oranı 1:5 olmalıdır (Abecia & ark., 2011). Üreme sezonu dışında kullanıldığında etkinliği daha yüksektir (Jackson & ark., 2012). MGA ile ilgili çeşitli  alı malar Tablo 4'te verilmiştir.

3.3.2. Deri Altı İmplantlar

Norgestomet ya da ticari adıyla Syncromate-B ABD'de ilk önce sığırlarda östrus senkronizasyonu amacıyla 6 mg dozunda 11 gün uygulanmıştır. Koyunlarda  strus senkronizasyonu amacıyla implantın yarısı ya da üçte biri 9-14 gün arasında kullanılarak implant çıkarılmadan 2 gün önce veya çıkarıldıktan hemen sonra eCG veya prostaglandin uygulaması ile kullanabileceği bildirilmiştir (Sklyarov & ark., 2021). Yapılan çalışmalarda eCG'siz norgestomet implantlarının kızgınlık belirtisi ve gebelik oranı üzerinde çok az etkisinin olduğunu göstermiştir (Hameed & ark., 2020; Garoussi & ark., 2012). İmplant uzaklaştırıldıktan 32-46 saat sonra östrus gözlenir (Tarhan, 2011). İmplant uygulamasından önce bölgeyi iyi bir şekilde dezenfekte etmek bakteri ve virüslerin bulaşmasını önlemek için oldukça önemlidir (Kulaksız, 2023). Deri altı implantlar ile ilgili çeşitli  alı malar Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 4: Farklı dozlarda ve preparatlarda MGA uygulamasının östrus yanıtı ve gebelik oranı üzerine etkisi

Uygulama şekli	Uygulama süresi (gün)	Uygulama zamanı	Aşım tipi	Östrus Yanıtı (%)	Gebelik Oranı (%)	Kaynaklar
MGA (150 gr. Rasyon başına 0,125 mg)	9	Üreme sezonu	Laparoskopik suni tohumlama	62	42	Emsen & ark., 2011
MGA (150 gr. Rasyon başına 0,125 mg)	12	Üreme sezonu	Laparoskopik suni tohumlama	89	44	Emsen & ark., 2011
MGA (günlük 0,3 mg)	10	Üreme sezonu dışı	Doğal aşım	----- --	64,3	Jabbar & ark., 1994
MGA (günde 2 kez 0,125 mg)	9	Üreme sezonu dışı	Doğal aşım	74,3	40,5	Safranski & ark., 1992
MGA (günde 2 kez 0,125 mg + PG600)	9	Üreme sezonu dışı	Doğal aşım	99,1	41,2	Safranski & ark., 1992
MGA (günde 0,25 mg)	12	Üreme sezonu	-----	70,5	-----	Gimenez Diaz & ark., 2005

Tablo 5: Farklı dozlarda ve preparatlarda deri altı implant uygulamasının östrus yanıtı ve gebelik oranı üzerine etkisi

Uygulama şekli	Uygulama süresi (gün)	Uygulama zamanı	Aşım tipi	Östrus Yanıtı (%)	Gebelik Oranı (%)	Kaynaklar
Norgestomet	14	Üreme sezonu	Sabit zamanlı suni tohumlama	75	83,3	Blaschi & ark., 2014
Norgestomet	9	Üreme sezonu	Sabit zamanlı suni tohumlama	95	60	Blaschi & ark., 2014
Norgestomet	5	Üreme sezonu	Sabit zamanlı suni tohumlama	87	47,8	Blaschi & ark., 2014
Norgestomet	6	Üreme sezonu dışı	Doğal aşım	92,85	57,14	Lima Júnior & ark., 2019
Norgestomet + 200 IU eCG	12 + 12. Gün eCG enjeksiyonu	Üreme sezonu dışı	Doğal aşım	100	50	Wani & ark., 2017
Norgestomet+ koç etkisi	12 + implant çıkarılmada n 72 saat önce koç tanıtımı	Üreme sezonu dışı	Doğal aşım	100	50	Wani & ark., 2017

3.3.3. Sünger uygulamaları

İntravaginal süngerler östrus senkronizasyonu için sıklıkla kullanılan yöntemlerden biridir. İlk kez Southcott ve ark., tarafından 1962 yılında uygulanmıştır (Özyurtlu & Bademkiran, 2010). Progestagenlerin en yaygın kullanılan analogları florogeston asetat (FGA) (20-40 mg/süngerde) ve medroksiprogesteron asetatı (MPA) (60 mg/süngerde) (Abecia & ark., 2011). Ayrıca kronolon (30 mg), megastrol asetat (30 mg) ve dimol (10–15 mg) gibi analogları bulunmaktadır (Sklyarov & ark., 2021). Koyunlarda süngerlerin uygulaması diöstrus süresinin taklit edilmesi esasına dayanmaktadır. Ortalama olarak 12-14 gün kullanılabileceği ya da kısa süreli 5-9 şeklinde de kullanılabilir. Yapılan son yıllardaki çalışma verilerine göre kısa süreli uygulamaların uzun süreli uygulamalar kadar etkili olduğunu gösterilmiştir (Karaca & ark., 2009). Sünger uygulaması takiben çıkarıldıktan 24-48 saat sonra hayvanlarda östrus belirtileri gözlenmektedir (Kahraman, 2023).

Progesteron uygulamasıyla kombine edilen eCG uygulamaları ikizlik oranını artırılabilir (Dönmez & ark., 2021). Sünger çıkarılırken hayvanın kas içine sezon dışı dönemde 400-700 IU aşım sezonunda 300-600 IU dozlarda eCG uygulanmalıdır (Abecia & ark., 2011; Sklyarov & ark., 2021). FGA ile ilgili çeşitli çalışmalar Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6: Farklı dozlarda ve preparatlarda sünger uygulamasının östrus yanıtı ve gebelik oranı üzerine etkisi

Uygulama şekli	Uygulama süresi (gün)	Uygulama zamanı	Aşım tipi	Östrus Yanıtı (%)	Gebelik Oranı (%)	Kaynaklar
FGA 30 mg	7	Üreme sezonu dışı	Doğal aşım	65,4	61,5	Altınçekiç & Koyuncu, 2019
FGA 30 mg	10	Üreme sezonu dışı	Doğal aşım	80,8	88,5	Altınçekiç & Koyuncu, 2019
FGA 30 mg	14	Üreme sezonu dışı	Doğal aşım	96,2	92,3	Altınçekiç & Koyuncu, 2019
FGA 30 mg	14	Üreme sezonu	Sabit zamanlı laparoskopik tohumlama	95,7	62,4	Swelum & ark., 2015
FGA 40 mg	14	Geçiş dönemi	Sabit zamanlı suni tohumlama	96	74,0	Zelege & ark., 2005
FGA 30 mg	6	Üreme sezonu dışı	Doğal aşım	91,5	67,4	Ungerfeld & Rubianes, 2002

3.3.4. CIDR

Controlled Internal Drug Release (CIDR) ilk kez 80'lerin sonunda Yeni Zelanda'da geliştirildi. T şeklinde, katı silikon bazlı bir aparatır (Gonzalez-Bulnes & ark., 2020). Küçükbaş hayvanlara yönelik mevcut türler CIDR-S ve CIDR-G'dir. CIDR-G daha yaygın olarak kullanılır (Sklyarov & ark., 2021). CIDR aparatlarında progesteron içeriği 0,3 gr'dır. CIDR vajinaya 6, 7 veya 12 gün boyunca yerleştirilir bazen 14 gün boyunca da kalabilir (Aqwaan Hanan, 2023). CIDR'ler çıkarılmasından bir gün önce PGF2 α ve uygulama bitiminde eCG enjeksiyonunun ardından 48. ve 60. saatlerde sabit zamanlı suni tohumlama veya doğal aşım önerilmektedir. CIDR'ler vajinal akıntının görülmemesi ile süngerlere kıyasla daha avantajlıdır (Aqwaan Hanan, 2023; Demirezer, 2022). CIDR ile ilgili çeşitli çalışmalar Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7: Farklı dozlarda ve preparatlarda sünger uygulamasının östrus yanıtı ve gebelik oranı üzerine etkisi

Uygulama şekli	Uygulama süresi (gün)	Uygulama zamanı	Aşım tipi	Östrus Yanıtı (%)	Gebelik Oranı (%)	Kaynaklar
CIDR 0,3 g	14	Üreme sezonu	Sabit zamanlı laparoskopik tohumlama	96,9	77,8	Swelum & ark., 2015
CIDR 0,3 g	12	Üreme sezonu dışı	-----	93,3	-----	Hashemi & ark., 2006
CIDR 0,3 g	6	Üreme sezonu dışı	Doğal aşım	95,9	59,6	Ungerfeld & Rubianes, 2002
CIDR 0,3 g	6	Üreme sezonu dışı	Doğal aşım	95,23	52,38	Lima Júnior & ark., 2019

3.4. Prostaglandinler

Prostaglandin ve sentetik analogları östrus senkronizasyonu için yaygın olarak koyunlarda östrus senkronizasyonun amacıyla kullanılmaktadır. Prostaglandin korpus luteumu lize eden bir etkiye (luteolitik) sahiptir. Böylelikle, korpus luteumun salgısı olan progesteron seviyesi giderek azalır (Demirezer, 2022; Tarhan, 2011). Ancak luteolitik etkinliğinden dolayı prostaglandinler aktif korpus luteumun varlığında etkinlik göstermektedirler. Bu sebeple tek başlarına kullanımı üreme sezonu içerisinde olması gerektiği belirtilmiştir (Hameed & ark., 2020). Prostaglandin bazlı östrus senkronizasyon protokolleri, CL'nin gerilemesi yoluyla luteal fazı sonlandırarak östrus siklusunu kontrol eder. Bu sebeple yalnızca siklik dişi hayvanlarda uygulanabilir ve bu sebeple prostaglandin bazlı sistemlerin koyunlarda etkilidir. En yaygın analogu kloprostenoldür (Wildeus, 1999). Uygulama için 9 veya 12 gün arayla 2 doz prostaglandin uygulaması önerilir. Östrus, enjeksiyondan 36-144 saat sonra görülür. Kloprostenol için 125 µg doz önerilir (Reyes-Ramírez & ark., 2021). Koç koyun oranı 1:10 olmalıdır (Abecia & ark., 2011). Sabit zamanlı suni tohumlama uygulamalarında östrus süresindeki farklılıklar nedeniyle gebelik

oranları düşüktür (Kulaksız, 2023). Bazı prostaglandin analoglarının döl verimine etkisi Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8: Prostaglandin F2 α analoglarının farklı dozlarda ve enjeksiyon aralığında (gün) uygulanmasının üreme mevsiminde koyunların östrus yanıtı ve döl verimi üzerine etkisi

Preparat	Doz	Uygulama süresi (gün)	Uygulama zamanı	Aşım tipi	Östrus Yanıtı (%)	Gebelik Oranı (%)	Kaynaklar
Cloprostenol	120 µg	7	Üreme sezonu	Doğal aşım	91	73,3	Souza-Fabjan & ark., 2018
Cloprostenol	120 µg	9	Üreme sezonu	Doğal aşım	91	75,9	Souza-Fabjan & ark., 2018
Cloprostenol	120 µg	11.5	Üreme sezonu	Doğal aşım	94	75,9	Souza-Fabjan & ark., 2018
Cloprostenol	126 µg	9	Üreme sezonu	----- -----	100	-----	Contreras-Solis & ark., 2009
Cloprostenol	68.25 µg	9	Üreme sezonu	----- -----	75	-----	Contreras-Solis & ark., 2009

3.5. eCG

Kısrak koriyonik gonadotropini (eCG) ya da diğer ismiyle gebe kısrak serum gonadotropini (PMSG) kısraklarda gebeliğin 36-40. günlerinden itibaren uterus endometriyumunda üretilen glikoprotein yapıları bir hormondur (Alaçam, 1993). Aktivitesi FSH hormonu ile benzerlik gösterir, ancak aynı zamanda LH etkisine de sahiptir (Reyes-Ramirez & ark., 2021). Anöstrus döneminde, östrus ve ovulasyonun uyarılması ile üreme senkronizasyonunun sağlanması amacıyla çeşitli uygulamalar kullanılmaktadır. Bu yöntemler, yalnızca anöstrus döneminde değil, üreme mevsimi boyunca da daha etkin bir östrus senkronizasyonu elde etmek ve aynı zamanda çoğul doğum oranını (ikizlik oranını) artırmak amacıyla da tercih edilmektedir. (Akdağ & Akal, 2018; Alaçam, 1993). eCG'nin esas kullanılma sebebi, uzun etkili biyolojik aktivitesidir bu sayede sürekli olarak antral foliküllerin gelişmesine neden olur, ve sonucunda süperovülasyonu uyarır (Wildeus, 1999). Anöstrus döneminde 400-700 IU aşım sezonunda 300-600 IU

dozlarda kullanılır (Hameed & ark., 2000). Koyunlarda eCG kullanımının döl verimine etkisi ile ilgili bazı araştırmalar Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9: Farklı dozlarda eCG uygulamasının östrus yanıtı ve gebelik oranı üzerine etkisi

Protokol	eCG Dozu (IU)	Uygulama süresi (gün)	Uygulama zamanı	Aşım tipi	Östrus Yanıtı (%)	Gebelik Oranı (%)	Kaynaklar
CIDR	400	7	Üreme sezonu	Doğal aşım	83,3	50	Martinez-Ros & ark., 2019
CIDR	400	14	Üreme sezonu	Doğal aşım	91,7	83,3	Martinez-Ros & ark., 2019
MGA 60 mg	600	14	Üreme sezonu dışı	Doğal aşım	100	90	Kahraman, 2023
MGA 60 mg	600	14	Üreme sezonu dışı	Doğal aşım	100	85	Kahraman, 2023
FGA 40 mg	140	12	Üreme sezonu dışı	Doğal aşım	100	70	Macias-Cruz & ark., 2013
FGA 40 mg	280	12	Üreme sezonu dışı	Doğal aşım	100	73,7	Macias-Cruz & ark., 2013
FGA 40 mg	100	10	Üreme sezonu	Doğal aşım	92,7	58,8	Quintero-Elisea & ark., 2011

3.6. GnRH

Hipotalamustan salınan GnRH, hipofizden FSH ve LH salgılanmasını kontrol etmektedir (Kocakaya, 2016). Dekapeptid yapıda bir hormondur, kas içi, iv, sc, intravaginal ve intrauterin yollarla uygulanabilir (Alaçam, 1993). Anöstrus dönemde GnRH’ın 2 gün ara ile düşük dozlarda tekrarlanan sürekli veya enjeksiyon infüzyon şeklinde uygulanması ovulasyonu uyabilir ancak LH’nin yetersiz salgılanması nedeniyle bu ovulasyon sonucunda oluşan korpus luteum kısa ömürlüdür (Güler, 1988). Bu nedenle GnRH daha çok ovulasyon şansını artırmak ve embriyonik ölümlerin önüne geçmek için kullanılır (Dönmez & ark., 2021). Farklı dozlarda GnRH uygulamasının östrus yanıtı ve gebelik oranı üzerine etkisi Tablo 10’da verilmiştir.

Tablo 3: Farklı dozlarda GnRH uygulamasının östrus yanıtı ve gebelik oranı üzerine etkisi

Kullanılan Materyal	Uygulama süresi (gün)	Uygulama zamanı	Aşım tipi	Östrus Yanıtı (%)	Gebelik Oranı (%)	Kaynaklar
GnRH 50 µg	9	Üreme sezonu dışı	-----	77,8	-----	Martinez & ark., 2014
GnRH 100 µg	9	Üreme sezonu dışı	-----	77,8	-----	Martinez & ark., 2014
FGA, 45 mg + 6 µg GnRH	11	-----	Servikal suni tohumlama	70	71,43	Yu & ark., 2022
FGA, 45 mg + 6 µg GnRH + 330 IU eCG	11	-----	Servikal suni tohumlama	86,67	80,77	Yu & ark., 2022

3.7. hCG

HCG (İnsan Koriyolik Gonadotropin) kullanım alanı GnRH'a benzerdir. Genellikle diğer hormonlarla kombine şekilde kullanılır (Kulaksız, 2023). Çeşitli dozlarda ve üreme sezonlarındaki hCG uygulamalarının döl verimine etkisi Tablo 11' de verilmiştir.

Tablo 4: Farklı dozlarda hCG uygulamasının üreme ve üreme dışı sezonda östrus yanıtı ve gebelik oranı üzerine etkisi

Kullanılan Materyal	Uygulama süresi (gün)	Uygulama zamanı	Aşım tipi	Östrus Yanıtı (%)	Gebelik Oranı (%)	Kaynaklar
CIDR + hCG 150 IU	6	Üreme sezonu dışı	Doğal aşım	97,5	94,7	Cox & ark., 2024
CIDR + hCG 250 IU	6	Üreme sezonu dışı	Doğal aşım	87,8	76,2	Cox & ark., 2024
CIDR + eCG 300 IU	7	Üreme sezonu dışı	Doğal aşım	100	72,7	Santos-Jimenez & ark., 2021
CIDR + hCG 300 IU	7	Üreme sezonu dışı	Doğal aşım	69,3	30,7	Santos-Jimenez & ark., 2021
FGA 30 mg + hCG 500 IU	12	Üreme sezonu	Suni tohumlama	-----	44,1	Gomez-Brunet & ark., 2007

3.8. Melatonin

Melatonin hormonu epifiz bezinden salgılanır ve GnRH'nin salgısını uyarır (Aqwaan Hanan, 2023). Koyunlar gün ışığının azalmaya başladığı dönemlerde melatonin salgılar. Gün ışığının uzun olduğu dönemlerde melatonin salgılanmaz ve dolayısıyla siklik aktivite olmaz. Melatonin hormonu, hayvanlarda üreme faaliyetlerini düzenlemek amacıyla farklı uygulama biçimlerinde kullanılmaktadır. Bu hormonun, implant, enjeksiyon ve oral uygulama şeklinde çeşitli farmakolojik formları bulunmaktadır. (Alaçam, 1993; Özyurtlu & Bademkiran, 2010). Bu uygulama, melatonin hormonunun endojen üretimini baskılamadan, sürekli olarak 24 saat boyunca yüksek plazma melatonin düzeyleri oluşturur. Bu mekanizma sayesinde, melatonin implantları, gün ışığı süresinin azaldığı dönemlerde ortaya çıkan fizyolojik etkilere benzer bir etki sağlayarak hormon salınımının süresini uzatır. (Malpaux & ark.,1997). İmplantlar yaklaşık 18 mg melatonin içermektedir ve çoğu 100 günden daha uzun süre hormon salmaya devam etse de yüksek plazma melatonin konsantrasyonları en az 60 gün koruyacak şekilde tasarlanmıştır. Melatonin, koç katımından yaklaşık 40 gün önce uygulanmaktadır. Koç katımı ile melatonin uygulaması arasındaki süre en az 30 gün olmalıdır. Aşımların tamamlanması için geçen süre de hesap edildiğinde, toplamda ortalama 50-60 güne ihtiyaç duyulmaktadır. Melatonin, aşımların sezonunu öne almak için tercih edilen bir uygulamadır. Bu nedenle, melatonin uygulamaları üreme sezonundan yaklaşık 2 ay önce yapılmalıdır (Kahraman, 2023). Koç koyun oranı 1:20 olmalıdır (Abecia & ark., 2011). Koyunlarda melatonin hormonunun eksojen uygulamasına yönelik çeşitli yöntemler geliştirilmiş olmasına rağmen, yapılan araştırmalar en etkin yöntemin deri altı kulak implantları olduğunu göstermektedir. Bu implantlar, hormonun kontrollü ve sürekli salınımını sağlayarak üreme fizyolojisi üzerindeki etkilerini en verimli biçimde ortaya koymaktadır.

(Tarhan, 2011). Bazı melatonin implant uygulamalarının döl verimine etkisi, Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 5: Farklı melatonin implant uygulamasının üreme ve üreme dışı sezonda östrus yanıtı ve gebelik oranı üzerine etkisi

Kullanılan Materyal	Uygulama süresi (gün)	Uygulama zamanı	Aşım tipi	Östrus Yanıtı (%)	Gebelik Oranı (%)	Kaynaklar
Melatonin implantı 18 mg	40	Üreme Sezonu dışı	Doğal aşım	----- -	78	Gomez & ark., 2006
Melatonin implantı + progesteron+ eCG	35	Üreme Sezonu dışı	Doğal aşım	81,5	21	DeNicolò & ark., 2008
Melatonin implantı + progesteron	35	Üreme Sezonu dışı	Doğal aşım	13,5	8,6	DeNicolò & ark., 2008
Melatonin implantı 18 mg	38	Üreme Sezonu dışı	Doğal aşım	-----	82,14	Uyar &Alan, 2008
Melatonin implantı 18 mg	35	Üreme Sezonu dışı	Doğal aşım	83,3	77,8	Kaya & Çoyan, 1998

SONUÇ

Koyunlarda östrus senkronizasyonu uygulamaları, hayvancılık sektöründe hem üretim verimliliğini artırmak hem de ekonomik kazanç sağlamak açısından büyük öneme sahiptir. Bu uygulamalar sayesinde sürülerin üreme döngüleri kontrol altına alınarak, belirli zaman dilimlerinde toplu olarak kuzulama elde edilebilir. Bu durum, bakım ve beslenme masraflarının optimize edilmesini sağlar ve iş gücü maliyetlerini düşürür.

Ekonomik açıdan değerlendirildiğinde, östrus senkronizasyonu sayesinde elde edilen kuzulama mevsiminin kısa sürede gerçekleşmesi, süt ve et üretiminde de artış sağlar. Aynı zamanda, yüksek genetik değere sahip damızlıkların kullanılmasıyla sürünün genetik kalitesi yükselir, bu da uzun vadede sürünün sağlık ve verimlilik düzeyini artırır. Tüm bu faktörler, işletmelerin rekabet gücünü artırırken, sürdürülebilir bir üretim modeli oluşturulmasına da katkı sağlar.

Sonuç olarak, koyunlarda östrus senkronizasyonu uygulamaları, doğru ve bilinçli bir şekilde yapıldığında, hayvan refahını gözeterek işletmelerin karlılığını artırır ve hayvancılık sektöründe sürdürülebilirliği destekler. Bu nedenle, modern hayvancılık teknikleri arasında önemli bir yere sahip olan östrus senkronizasyonu, gelecekte de yenilikçi uygulamalarla gelişerek varlığını sürdürecektir.

KAYNAKLAR

Abecia JA, Forcada F, González-Bulnes A. (2011). Pharmaceutical reproduction in sheep and goats. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 27(1), 67-79.

Abecia JA, Forcada F, González-Bulnes A. (2012). Hormonal control of reproduction in small ruminants. *Anim Reprod Sci.* 130(3-4), 173-9.

Akdağ C, Akal E (2018). Current Approaches in Control of Reproduction on Sheep. *J. Anim. Prod.* 59 (2), 65-75.

Alaçam E (1993). Koyunlarda siklik düzen ve üremenin denetlenmesi. *Hay. Araş. Derg.* 3, 65-69.

Altıncekic SO, Koyuncu M (2019). The effects of short-mid-long term intravaginal sponge application on reproductive performance of Karacabey Merino ewes in the anestrous season. *Indian J. Anim. Res.*, 53, 33-36.

Aqwaan Hanan (2023). The Role of Certain Specific Hormonal Treatments in Estrus Synchronization of Ewes: A mini-Review. *Kufa Jou. Vete. Med. Sci.* 14. 27-37.

Atalla H (2018). The effects of diferent doses of equine chorionic gonadotropin on induction of estrus and reproductive patterns in Assaf ewes out of breeding season. *Int. J. Curr. Microbiol. Appl. Sci.*, 7, 2078-2085.

Blaschi W, Lunardelli PA, Marinho LS, Max MC, Santos GM, Silva-Santos KC, Melo-Sterza FA, Baldassarre H, Rigo TR, Seneda MM (2014). Effects of progestagen exposure duration on estrus synchronization and conception rates of crossbreed ewes undergoing fixed time artificial insemination. *J. Vet. Sci. Sep*;15(3):433-437.

Cameron J, Malpoux B, Castonguay FW (2010). Accelerated lambing achieved by a photoperiod regimen consisting of alternating 4-month sequences of long and short days applied year-round. *J Anim Sci.* 88(10), 3280-90.

Contreras-Solis I, Vasquez B, Diaz T, Letelier C, Lopez-Sebastian A, Gonzalez-Bulnes A (2009). Efficiency of estrous synchronization in tropical sheep by combining short-interval cloprostenol-based protocols and “male effect”. *Theriogenology*, 71, 1018-1025.

Cox JF, Carrasco A, Navarrete F, Bocic, A, Saravia F, Dorado JA (2024). Subovulatory Dose of Human Chorionic Gonadotropin (hCG) May Sustain Terminal Follicle Development and Reproductive Efficiency during Anestrus in Sheep. *Animals*. 14, 1096.

Dellal G, Cedden F (2002). Koyun ve keçide üremenin mevsime bağlılığı ve üreme ve fotoperiyot ilişkileri. *Hayvansal Üretim*, 43(1).

Demirezer H, (2022). Entansif yetiştirilen halep keçilerinde üreme mevsiminde PGF2 alfa ve progesteron teöstrüs melli senkronizasyonu sonrası dondurulmuş sperma ile intraservikal ve laparoskopik tohumlamaların etkinliğinin belirlenmesi. Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hatay/Türkiye.

DeNicolo G, Morris ST, Kenyon PR, Morel PCH, Park, In son TJ (2008). Melatonin-improved reproductive performance in sheep bred out of season. *Anim. Reprod. Sci.*, 109(1-4), 124-133.

Dönmez A, Uslu B, Ucar O, (2021). Koyunlarda Östrus Senkronizasyonu Başarısı Üzerine Etkili Faktörlere Güncel Bakış. 8th International Conference on Agriculture, Animal Sciences and Rural Development.24-25.12.2021, Bingöl/Türkiye.

Duymaz Y, Koyuncu M (2021). Kıvırcık koyunlarında anöstrus döneminde farklı senkronizasyon yöntemlerinin döl verimi üzerine etkisi. *Mediterr. Agric. Sci.* 34(2), 255-260.

Emsen E, Gimenez-Diaz C, Kutluca M, Koycegiz F (2011). Reproductive response of ewes synchronized with different lengths of MGA treatments in intrauterine insemination program. *Anim. Reprod. Sci.*, 126(1-2), 57-60.

FAO (1986). Sheep And Goats In Turkey Food And Agriculture Organization Ofthe United Nations (FAO) <https://www.fao.org/4/ah224e/AH224E00.htm>

Fatet A, Pellicer-Rubio MT (2011). Leboeuf B. Reproductive cycle of goats. *Anim. Reprod. Sci.* 124(3-4), 211-9.

Garoussi MT, Farzaneh N, Gallehdar E, Mohri, M (2012). Reproductive performance in out-of-breeding season of fatty ewes using implant norgestomet with or without PMSG. *Trop. Anim. Health Prod.*, 44, 965-968.

Gimenez Diaz CA, Emsen E, Koycegiz F, Emsen B, Yaprak M, Kutluca M (2005). Synchronization of Estrus in Fat Tailed Sheep Using Melengestrol Acetate (MGA) in the Breeding Season. *J. Appl. Anim. Res.*, 28(1), 25–27.

Gomez JD, Balasch S, Gomez LD, Martino A, Fernandez N (2006). A comparison between intravaginal progestagen and

melatonin implant treatments on the reproductive efficiency of ewes. *Small Rumin. Res.*, 66(1-3), 156-163.

Gomez-Brunet A, Santiago-Moreno J, Garde J, Pons P, Gonzalez-Bulnes A, Lopez-Sebastian, A (2007). Reproductive performance and progesterone secretion in estrus-induced Manchega ewes treated with hCG at the time of AI. *Small Rumin. Res.* 71. 117-122.

Gonzalez-Bulnes A, Menchaca A, Martin GB, Martinez-Ros P (2020). Seventy years of progestagen treatments for management of the sheep oestrous cycle: where we are and where we should go. *Reprod Fertil Dev.* 32(5), 441-452.

Güler M (1988). Anöstrüsteki koyunlarda ovariyal aktivitenin Medroxyprogesteron Asetate (MAP) ve GnRH uygulamaları ile uyarılması üzerine çalışma. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara/Türkiye.

Habeeb HMH, Anne Kutzler M (2021). Estrus Synchronization in the Sheep and Goat. *Vet Clin North. Am. Food Anim. Pract.* 37(1), 125-137.

Hameed N, Khan MIR, Zubair M (2021). ve diğerleri. Koyunlarda kızgınlık senkronizasyonuna yaklaşımlar: son yirmi yıldaki gelişmeler: bir inceleme. *Trop Anim. Health Prod.* 53, 485.

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

Jabbar G, Umberger SH, Lewis GS (1994) Melengestrol acetate and norgestomet for the induction of synchronized estrus in seasonally anovular ewes. *J. Anim. Sci. Dec*;72(12), 3049-54.

Jackson CG, Neville TL, Mercadante VRG, Waters KM, Lamb GC, Dahlen CR, Redden RR (2014). Efficacy of various five-day estrous synchronization protocols in sheep. *Small Rumin. Res.*, 120(1), 100-107.

Kahraman G (2023) Koyunlarda Sezon İçi Ve Sezon Dışı Dönemde, Farklı Senkronizasyon Uygulamalarının Gebelik Oranları Üzerine Etkisi Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Burdur / Türkiye

Karaca, F, Ataman M, & Cayan K, (2009). Synchronization of estrus with short- and long-term progestagen treatments and the use of GnRH prior to short-term progestagen treatment in ewes. *Small Rumin. Res.*, 81, 185-188.

Kaya A, Çoyan K (1998). Anöstrus dönemindeki koyunlarda melatonin ve koç etkisi uygulamalarının bazı üreme parametrelerine etkileri. *Hayvancılık Araştırma Dergisi*, 8, 103-110.

Knights M, Hoehn T, Marsh D, Lewis P, Pate J, Dixon AB, Inskeep K, Agricultural V (2006). Reproductive Management in the Ewe Flock by Induction or Synchronization of Estrus.

Kocakaya A (2016). Akkaraman koyunu yetiştiriciliğinde üreme özelliklerinin araştırılması. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara/Türkiye

Kulaksız R (2023). Östrus Siklusunun Kontrolü. İçinde: Ak K, Akçay E, Baran A, Evecen M, Tırpan MB (Editörler), Hayvanlarda *Reproduksiyon, Androloji ve Yardımcı Üreme Teknikleri*. Ankara; Nobel Tıp Kitabevi, s:539-542.

Lima Júnior DF, Barreto JVP, Melo Sterza FA, Souza-Cáceres MB, Pontes VP, Zundt M, Castilho, C, Cunha Filho LFC (2019). Effectiveness of a low-dose Norgestomet ear implant in

short-term protocols to induce estrus in ewes during the non-breeding season in Brazil. *Rev. Bras. Zootecn.* 48, e20190062.

Luhman CM, Slyter AL (1986). The effect of photoperiod and melatonin feeding on reproduction in the ewe. *Theriogenology*, 26(6), 721-732.

Macías-Cruz U, Ponce-Covarrubias J, Álvarez-Valenzuela F, Correa-Calderón A, Meza-Herrera C, Avendaño-Reyes L (2013). Reproductive efficiency of Pelibuey and Romanov× Pelibuey ewes synchronized with synthetic progesterone and low doses of PMSG under a hot environment. *Czech J. Anim. Sci.*, 58, 546-553.

Malpaux B, Viguié C, Skinner DC, Thiéry JC, Chemineau P (1997). Control of the circannual rhythm of reproduction by melatonin in the ewe. *Brain Res. Bull.*;44(4), 431-8.

Martinez MF, McLeod B, Tattersfield G, Smail B, Quirke LD, Juengel JL (2015). Successful induction of oestrus, ovulation and pregnancy in adult ewes and ewe lambs out of the breeding season using a GnRH+progesterone oestrus synchronisation protocol. *Anim. Reprod. Sci.* 155, 28-35.

Martinez-Ros P, Rios-Abellan A, Gonzalez-Bulnes A (2019). Influence of progesterone-treatment length and eCG administration on appearance of estrous behavior, ovulatory success and fertility in sheep. *Animals*, 9, 9.

Nakafeero A, Hassen A, Lehloeny K (2020). Investigation of ram effect and eCG usage in progesterone based oestrous synchronization protocols on fertility of ewes following fixed time artificial insemination. *Small Rumin. Res.*, 183, 106034.

Özyurtlu N, Bademkiran S (2010). Koyunlarda östrus senkronizasyonu ve östrusu uyarma yöntemleri. *Dicle Üni. Vet. Fak. Derg.* 1(1), 17- 22.

Quintero-Elisea JA, Macías-Cruz U, Álvarez-Valenzuela FD, Correa-Calderón A, González-Reyna A, Lucero-Magaña FA, Soto-Navarro SA, Avendaño-Reyes L (2011). The effects of time and dose of pregnant mare serum gonadotropin (PMSG) on reproductive efficiency in hair sheep ewes. *Trop. Anim. Health Prod.*, 43, 1567-1573.

Reyes-Ramírez DS, Osorio-Marín Y, Hernández-Arzola MP, Santiago-Pérez X, GallegosSánchez J, Fraire-Cordero S (2021). Sheep reproductive management. *Agro Productividad*.

Rosa HJ, Bryant MJ (2003). Seasonality of reproduction in sheep. *Small Rumin. Res.*, 48(3), 155-171.

Safranski TJ, Lamberson WR, Keisler DH. (1992). Use of melengestrol acetate and gonadotropins to induce fertile estrus in seasonally anestrous ewes. *J. Anim. Sci.*, 70(10), 2935-2941.

Santos-Jimenez Z, Meza-Herrera CA, Calderon-Leyva G, Martinez-Ros P, Guillen-Muñoz JM, Gonzalez-Bulnes (2021). A. Efficiency of hCG for Inducing Resumption of Ovarian Cyclicity and Synchronized Ovulations during the Seasonal Anestrous in Sheep. *Animals*, 11, 3159.

Şirin E, Karakaya S, Şen U (2022). The Effect of Dark.,ness Treatment on Plasma Melatonin Concentrations and Reproductive Performance in Akkaraman Ewes, 02 March, PREPRINT (Version 1) available at Res. Sq.

Sklyarov P, Perez-Marin, CC, Petrusha V, Fedorenko S, Bilyi D (2021). Induction and synchronization of oestrus in sheep and goats. *J. Cent. Eur. Agric.* 22. 39-53.

Souza-Fabjan JMG, Balaro MFA, Bragança GM, Pinto PHN, de Almeida JG, Moura ABB, da Fonseca JF, Brandão FZ (2018). Use of two doses of cloprostenol in diferent intervals for

estrus synchronization in hair sheep under tropical conditions. *Trop. Anim. Health Prod.*, 50, 427-432.

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

Tarhan M (2011). Etçi koyunlarda mevsim dışı kızgınlığın eksogen hormon uygulamaları ile artırılması olanakları. Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana/Türkiye

Texeira TA, Da Fonseca JF, de Souza-Fabjan JMG, de Rezende Carvalheira L, de Moura Fernandes DA, Brandão FZ (2016). Efficiency of different hormonal treatments for estrus synchronization in tropical Santa Inês sheep. *Trop. Anim. Health Prod.*, 48, 545-551.

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

TÜİK (2023). Türkiye’de canlı koyun sayısı. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Hayvansal-Uretim-Istatistikleri-2023-49681>

Ungerfeld R, Carbajal B, Rubianes E, Forsberg M (2005). Endocrine and ovarian changes in response to the ram effect in medroxyprogesterone acetate-primed corriedale ewes during the breeding and nonbreeding season. *Acta Vet. Scand.*, 46, 33.

Ungerfeld R, Ramos M, González-Pensado S (2008). Ram effect: adult rams induce a greater reproductive response in anestrus ewes than yearling rams. *Anim. Reprod. Sci.*, 103, 271-277

Ungerfeld R, Rubianes E (2002). Short term primings with different progestogen intravaginal devices (MAP, FGA and CIDR) for eCG-estrous induction in anestrus ewes. *Small Rumin. Res*, 46, 63-66.

Uyar A, Alan M (2008). Koyunlarda erken anöstrüs döneminde melatonin uygulamalarının ovulasyon ve gebelik üzerine etkisi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 19(1), 47-54.

Wani JM, Sharma U, Beig SA, Khan SH, Javaid M, Bashir M, Pandey AK, Ali U, Dar RR (2017). Studies on Estrus Induction in Ewes during Non-Breeding Season. *Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci.* 6(12), 1107-1115.

Wildeus S (1999). Current concepts in synchronization of estrus: Sheep and goats. *Proc Am Soc Anim Sci.* 39.

Yu X, Bai Y, Yang J, Zhao X, Zhang L Wang J (2022). Comparison of Five Protocols of Estrous Synchronization on Reproductive Performance of Hu Sheep. *Front. Vet. Sci.* 9, 843514.

Zebari HM (2021). The Comparison Between Reproductive Performance in Synchronized and Spontaneous Estrus Sheep. *Journal of Scientific Research in Medical and Biol. Sci.*, 2(4), 30-37.

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

VI.BÖLÜM

EVCİL KEDİLERDE SPERMA ALMA YÖNTEMLERİ

ERGÜN AKÇAY¹

GİRİŞ

Evcil erkek kedilerden sperma alınması gün geçtikçe önemi artmakta olan biyoteknolojik bir uygulamadır. Çeşitli yöntemlerle elde edilen spermalar taze olarak kullanılabilmekte veya gerekli işlemlerden geçirildikten sonra kısa ya da uzun süreli olarak saklanabilmektedir. Kedilerden sperma alınabilmesi ve bu işlemin belirli standartlarda uygulanabilmesi sayesinde nadir ırkların gen kaynaklarını muhafaza etmek, popülasyonlarının devamlılığını sağlamak, var olan popülasyonlarda genetik ıslahı sağlamak, çiftleşme ile bulaşabilecek fungal, respiratorik ve genital organ hastalıklarının yayılmasını önlemek gibi kritik konularda hizmet sağlamasının yanında, evcil kedi sahiplerinin çokça karşılaştığı fiziksel ya da fizyolojik engeller (saldırganlık, antisosyalılık, genital anomaliler, genital yaralanmalar, ortopedik rahatsızlıklar) nedeniyle doğal yolla çiftleşemeyen kedilerden yavru alınabilmesini mümkün kılmaktadır (Feldman & Nelson, 1987; Christiansen, 1984).

¹Prof. Dr., Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Dölerme ve Suni Tohumlama Anabilim Dalı, Ankara/Türkiye, Orcid:0000-0002-7491-5671, akcay@ankara.edu.tr

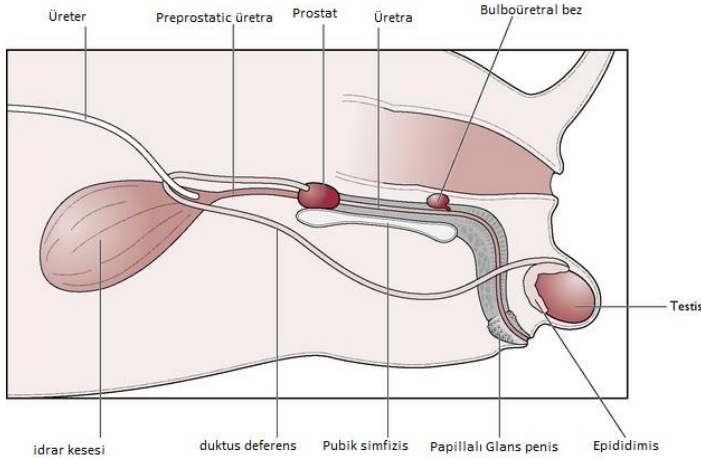
Saf ırk erkek kedilerden sperma alınabilmesi, barındırılan erkek bireylerin alan işaretleme, yüksek ve rahatsız edici seviyede ses çıkarma, diğer erkek ve dişilerle kavga etme gibi günümüz ev ortamında problem oluşturabilecek doğal çiftleşme dönemi davranışlarının ortadan kalkmasını sağlamaktadır. Ayrıca ortalama bir üreme kapasitesinin sağlanması için gerekli olan erkek kedi miktarının düşük tutulmasını olanaklı hale getirmektedir. Gerek duyulduğunda genetik çeşitliliğin sağlanması için fazla sayıda erkek birey besleme zorunluluğu en aza indirmekle birlikte genetik açıdan üstün erkek bireylerden kısırlaştırıldıktan ya da hayatını kaybettikten sonra bile yavru alınmasını mümkün hale getirmektedir (Alaçam, 2008; Christiansen, 1984; Concannon, 1991).

Kedilerden sperma alınması ve kedilerde suni tohumlama uygulamalarına yönelik çalışmalar ilk olarak 1970 yılında Sojka ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu tarihten itibaren yapılan kedilerden sperma elde edilmesi uygulamaları, teknolojinin ilerlemesi sayesinde çeşitli tekniklerin bu tür uygulamalara adapte edilmesiyle ileri seviyelere taşınmıştır. Kedilerden sperma alınabilmesi, uygun yöntemlerle işlendikten sonra saklanıp kullanılabilmesi soyları tükenme tehlikesinde olan yerel evcil ve vahşi türlerin popülasyonlarının korunması üzerine yapılan çalışmalarda temel teşkil etmektedir (Sojka & ark., 1970).

1. Erkek Kedilerde Reprodüktif Anatomi

Yetişkin kedilerde reprodüktif organlar, dış ve iç reprodüktif organlar olarak iki ana grup altında incelenebilir. Skrotum, testis, epididimis, spermatik kanal, prepsiyum ve penis dış reprodüktif organ grubunu oluştururken; iç reprodüktif organ grubunda eklenti bezlerinden prostat ve bulbo-üretral bez ile üretra bulunmaktadır.

Kedilerde skrotum anüsün hemen ventralinde vücuda neredeyse bitişik halde bulunur. Sık kıllarla kaplıdır ve diğer hayvan türlerinden farklı olarak asılı halde değildir. Skrotum içinde yer alan bir çift testisin her biri ortalama 14×8 mm boyutlarındadır. Penis, skrotumun ventralinde geriye dönük pozisyonda bulunmaktadır. Glans penis konik ve bölünmemiştir. Penisin cranial 2/3'ü 0.75-1.0 mm uzunlukta, penisin tabanına doğru yönelmiş 100-200 kadar kornifiye papilla ile kaplıdır. Bu papillalar 6-7 aylıkken tam olarak oluşurlar ve çiftleşme esnasında ovulasyonu uyarmalarından dolayı büyük önem taşımaktadırlar (Alaçam, 1995; Concannon, 1991; Christiansen, 1984). İç genital organlardan prostat bezi bağ dokudan oluşan belirgin bir septum ile sağ ve sol olmak üzere 2 loba ayrılmıştır ve her bir lob yaklaşık 5×22 mm ölçülerindedir. Bulbo-üretral bez, 4×3 mm ölçülerinde ve tek bir parça halinde penisin anterior kök kısmında lateral olarak yerleşmiştir (Alaçam, 2008; Feldman & Nelson, 1987; Christiansen, 1984) (Şekil 1).



Şekil 1: Erkek kedide reproduktif organlar

Testisler doğum esnasında skrotuma inmiş olmalarına rağmen 12-14 hafta boyunca inguinal kanal ve skrotum içinde aşağı yukarı hareket edip bu süre sonunda kalıcı pozisyonlarını alırlar. Kedilerde spermatozoa üretimi ilk olarak 6-7 aylık yaşta başlar (Alaçam, 2008 ve Christiansen, 1984).

2. Erkek Kedilerde Reprodüktif Fizyoloji

Spermatogenezis hipotalamik GnRH tarafından uyarılır. GnRH ise hipofiz bezi tarafından FSH ve LH salgılanmasını sağlar. FSH, testisteki Sertoli hücrelerini uyararak seminifer tübüllerindeki testosteronu bağlamak suretiyle testis içerisindeki testosteron yoğunluğunu yüksek tutmaya yardımcı olan ABP üretimini başlatır ki bu da spermatogenezis için gereklidir. Sertoli hücreleri aynı zamanda inhibin üretir ki bunun da FSH salgılanmasını negatif feedback mekanizması ile kontrol ettiği kabul edilmektedir. LH, aynı zamanda intersitisyel hücre uyaran hormon olarak da adlandırılır. LH, Leyding hücrelerini testosteron üretimi için uyarır. Testosteron salgılanması özellikle hipofizden negatif feedback sonrası LH'nin serumdaki yoğunluğunun düşmesi ile düzenlenir. Serumdaki testosteron artmaları LH salgılanmasını yaklaşık bir saat içerisinde düşürür ki böylece serumdaki testosteron yoğunlukları bir saatten birkaç saate kadar değişen bir süre içerisinde düşer (England, 1997).

Seminifer tübüllerde ABP'ye bağlı bulunun testosteron primitif germ hücrelerinin mayoz bölünmenin başlangıcı için gereklidir. Testosteron aynı zamanda spermatozoanın epididimal olgunluğu, ikincil cinsiyet karakteristiklerinin gelişimini ile normal libidonun gelişimi bakımından da esansiyeldir. Testosteron salgılanması dalgalı olduğundan, basit bir örnekleme ölçüldüğünde 0,4-10,0 ng/ml arasında değişebilir (England, 1997).

Spermatogenezis, spermatozoanın spermatogonyumdan başlayarak bütün gelişimini kapsar. Bütün evcil memeliler spermatogenezisin tamamlanması için belirli dönemlere sahiptirler. Kedilerde spermatogenezisin tamamlanma süresi altmış gündür. Spermatogenezisin büyük bölümü kan testis bariyeri içerisinde gerçekleşir. Kan testis bariyeri, seminifer tübüllerin bazal membranı olan Sertoli hücrelerinden ve Sertoli hücrelerinin sıkı bir biçimde yapıldığı birleşmelerden oluşur.

Birincil germ hücreleri kısmen sadece kan testis bariyerinde bulunur ve bu da kan testis bariyerlerini immünolojik olarak doğum kontrolü hedefleyen stratejiler bakımından potansiyel adaylar haline getirir (Howard & ark., 1993).

3. Kedilerden Sperma Alınması

Kedilerde sperma alınması amacıyla genellikle suni vagina, elektro-ejakülasyon ve üretral kateterizasyon yöntemleri kullanılmaktadır (Christiansen, 1984; Burton & ark., 2022). Bu yöntemlerden farklı ve daha nadir olarak kastrasyon sonrası veya post-mortem epididimisten sperma alınması ve vaginal lavaj ile sperma alınması yöntemleri de kullanılmaktadır (Axner, 2004; Sojka, 1986). Spermanın alınması, dondurulması ve bu sayede biyoteknolojik uygulamaların (Embriyo transferi, IVF, ICSI vb.) kedilerde uygulanabilirliğinin sağlanması ile genetik bozukluklar ve damızlık erkek kedilerin bulunamaması gibi problemlerin aşılması mümkün hale gelirken değerli kedi neslinin korunması ve bulaşıcı ya da genetik hastalıkların bireyden bireye veya nesilden nesile aktarılmasının önüne geçilmesi konusunda önemli ilerlemeler gerçekleşmiş olacaktır (Sojka & ark., 1970; Goodrowe & ark., 1988; Shin & ark., 2002).

3.1. Suni Vagina ile Sperma Alınması

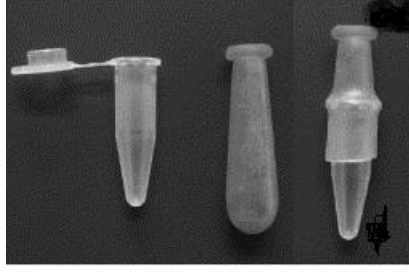
Suni vagina yöntemiyle sperma almak için öncelikle erkek kedinin suni vaginaya alıştırılması ve ortamda östrusta olan bir dişi kedinin bulunması gereklidir. Erkek kedi çiftleşmek için dişi kedinin yanında hazırlanıp ensesini yakaladığında, spermayı toplayacak olan uygulayıcının baş ve işaret parmağıyla tuttuğu suni vagina penis ile vagina arasına yerleştirir ve penisin suni vaginaya yönlenmesini sağlar (Christiansen, 1984) (Şekil 2).

Suni vagina ile sperma alınması yöntemi güncel olarak kullanılmasına rağmen pratikte oldukça zor bir yöntemdir (Christiansen, 1984; Dooley & ark., 1991).



Şekil 2: Erkek kediden suni vagina ile sperma alınması (Rijsselaere & Van Soom, 2010).

Suni vagina olarak 2 ml'lik kauçuk puar lastiği kullanılabilir. Bu kauçuk lastiğin son kısmı kesilerek bu kısmına bir Ependorf tüp takılır (Şekil 3). Suni vagina 35×75 mm polietilen şişe içerisine 52°C sıcak su konulduktan sonra şişenin ağız kısmına oturtulur. Sperma alma işlemi 1-4 dakika içerisinde tamamlanır. Erkek kedilerin suni vaginaya alışması için bu işlemin iki hafta süre ile tekrarlanması gereklidir. Bu yöntemle erkek kedilerden haftada 3 kez sperma alınabilir (Sojka & ark., 1970).



Şekil 3: Kedi suni vaginası

Suni vagina yöntemiyle kedilerden sperma alınmasının, elde edilen sperma miktarını düşürebilmesi nedeniyle alınan spermanın muayeneden önce kurumaması amacıyla çeşitli sulandırıcılarla sulandırılması gerekmektedir (Tanaka & ark., 2000). Suni vagina kullanılarak toplanan ortalama sperma miktarı 0,01-0,12 ml; yoğunluğu $13-143 \times 10^6$ spermatozoa/ml ve motilitesi %80-90 olarak belirtilmiştir (Sojka & ark., 1970; Christiansen, 1984).

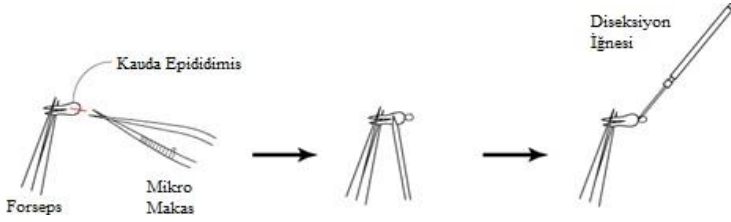
3.2. Kastrasyon sonrası ve Post-mortem Epididimisten Sperma Alınması

Değerli damızlık niteliğe sahip erkek kedilerin kastrasyonlarının zorunlu olduğu hallerde ya da beklenmeyen ölümleri söz konusu olduğunda sperma alınması amacıyla kauda epididimis ve duktus deferenste depo edilen sperma direkt olarak toplanabilir. Bu yöntem, orşiektomi sonrası, duktus deferens ve kauda epididimisin uygun solüsyon ve yöntemlerle yıkanması yoluyla gerçekleştirilir. Kauda epididimis ve duktus deferensten sperma alınması amacıyla üç farklı teknik geliştirilmiştir (Hori & ark., 2004).

İlk teknikte kauda epididimis diseke edilir ve küçük parçalara ayrılarak (slicing) petri kabı içerisinde bir besi yerine aktarıldıktan sonra kullanıma hazır spermatozoa elde edilebilmesi için toplanan spermanın belirli bir süre uygun solüsyonlar içinde

bekletilmesi gereklidir (Axner & ark., 1999; Hori & ark., 2004) (Şekil 4). Küçük parçalara ayırma işlemi kauda epididimisin bütününe işlenmesine izin verdiğinden yüksek sperm konsantrasyonu elde edilebilir, fakat kan hücreleri ve doku parçaları ile kontaminasyon olasılığı yüksektir (Axner & ark., 1999).

İkinci teknikte vaza deferens kaudal kısmından forsepsle sıkıştırılarak, spermanın kauda epididimiste toplanması sağlanır (Şekil 4.). Bu teknikte kanla kontaminasyon daha az olmasına rağmen elde edilen spermada yoğunluk ilk tekniğe göre daha azdır.



Şekil 4: Kauda epididimisin forsepsle sıkıştırılarak kuyruk kısmından spermatozoa alınması (Anonim, 2018).

Üçüncü teknik, vaza deferense üst kısmından bir kanül sokularak retrograd yolla yıkanması suretiyle spermatozoa toplanması yöntemidir. Bu tekniğin en büyük avantajı diğer dokularla ve kanla kontaminasyon riskinin en az olmasıdır. Fakat bu yöntemde de toplanan sperma miktarını testis büyüklüğü sınırlandırır (Ponglowhapan & ark., 2006).

3.3. Vaginal Lavaj Yöntemiyle Sperma Alınması

Vaginal lavaj yöntemi çiftleşme sonrası erkek kedinin spermatozoa üretimi olduğunu doğrulamak amacıyla kullanılabilir. Ancak bu metot sperma muayenesi ve saklanması açısından uygun değildir. Çünkü bu işlem sırasında birçok spermatozoa kayba uğramakta, elde edilen spermatozoa ise vaginal sekresyonlar ve kullanılan medyum tarafından etkilenmiş olmaktadır. Bu yöntem

doğal çiftleşme sonrası vaginanın düz uçlu enjektör yardımıyla izotonik solüsyonlarla yıkanması yoluyla uygulanır (Sojka, 1986).

3.4. Üretral Kateter ile sperma alınması

Alfa 2 ($\alpha 2$)-adrenerjik agonistler, laboratuvar hayvanlarında ejakülasyonu başlatmak için kullanılmaktadır. Üretra kateterizasyonunun $\alpha 2$ -adrenerjik agonistlerle ilişkisi, Zambelli & ark. (2008) tarafından geliştirilen, kedilerden üretra yoluyla sperma alınması için kullanılan bir tekniktir. Bu teknik, diğer tekniklere (elektroejakülasyon) benzer kalitede sperma üretmesi ve ayrıca maliyet avantajları ve sperma örneğinin daha az kirlenmesi nedeniyle hem evcil hem de vahşi kedigiller üzerinde yapılan çalışmalarda giderek daha fazla kullanılmaktadır.

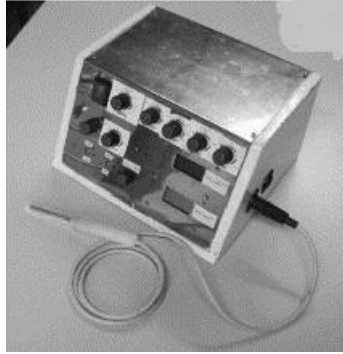
Üretral sperm toplama tekniği, hayvanın sedasyonu sonrasında penis üretrasından 1,3 mm'lik bir kedi kateterinin sokulmasını ve ardından bir $\alpha 2$ -adrenerjik agonistin (analjezik ve sedatif) uygulanmasını içerir. Bu kateterin etki mekanizması, deferent kanaldaki adreno-reseptörlerin uyarılması ve böylece ejakülatın penis üretrasına salınmasını içermektedir. Bu amaçla medetomidin, deksmedetomidin, kimyasal ejakülasyon aracı olarak kanıtlanmış etkinlik göstermektedir (Zambelli & ark., 2008). Üretral kateterizasyon yöntemi genellikle daha az invaziv olarak kabul edilir, anestezi yerine yalnızca sedasyon gerektirmesi ve özel ekipman gerektirmemesi avantajları olarak sayılabilir. Bu nedenlerden dolayı kateter yöntemi çoğu klinik ortamda tercih edilen sperma alma yöntemi haline gelmektedir

3.5. Elektro-ejakülatör ile Sperma Alınması

Elektro-ejakülatör ile sperma alınması zaman ve mekân kısıtlaması olmayan bir yöntem olmasının yanı sıra tek bir hekim tarafından da kolayca uygulanabilir. Bu yöntem ilk defa 1970 yılında kullanılmıştır (Scott & ark., 1970). Günümüzde birçok

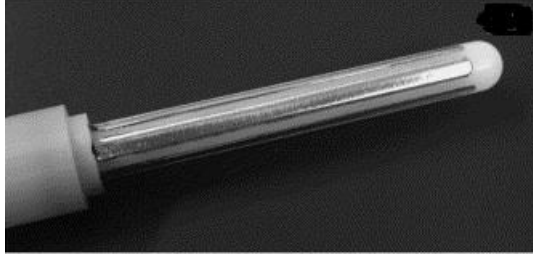
araştırmacı çalışmalarında bu yöntemi tercih etmektedirler (Platz & Seager 1978; Howard & ark., 1990). Suni vagina kullanımında erkek kedinin reprodüktif ve ortopedik açıdan sağlıklı olmasının yanında erkek bireyin suni vaginaya daha önceden alıştırılmış olması gerekmektedir. Ayrıca ortamda östrus döneminde bulunan bir dişiye de ihtiyaç vardır. Fakat bu yöntemde testislerinde spermatozoa üretimi bulunan tüm erişkin erkekler kullanılabilir (Sojka, 1986). Ayrıca elde edilen spermanın diğer doku, materyal ve en önemlisi kanla kontaminasyonu da söz konusu değildir.

Elektro-ejakülatör cihazı bir ampermetre ve voltmetre kısmı, bir de rektal prob kısmından oluşmaktadır (şekil 5).



şekil 5: Elektro-ejakülatör (Rijsselaere & Van Soom, 2010).

Kedilerde kullanılan rektal prob üzerinde 7-9 cm uzunluğunda, uzunlamasına seyreden 3 adet elektrot bulunmaktadır (Pineda & ark., 1984) (şekil 6).



Şekil 6: Uzunlamasına 3 elektrotlu kedi rektal probu (Rijsselaere & Van Soom, 2010).

Yapılan bazı çalışmalarda voltaj, ardışık toplama, uzun vadeli toplama gibi farklı varyasyonların seminal özellikleri etkilediği bildirilmiştir (Pineda & ark., 1984; Dooley & Pineda, 1991). Elektro-ejakülatörle alınan sperma miktarı kediden kediye ve uygulanan diğer yöntemlere göre farklılık göstermektedir. Fakat uygulanan anestezi ve voltaj stimülasyonunun alınan sperma hacmini değiştirmedeği bildirilmiştir (Pineda & ark., 1984).

Erkek kedilerin bu işlem sırasında genel anesteziye olması gerekmektedir. Ancak bu işlem için uzun anestezi sürelerine ihtiyaç duyulmaz; 5 ila 10 dakika arasında bir anestezi süresi işlem için yeterlidir.

Elektro-ejakülatör yardımıyla sperma alınması işlemi öncesinde rektumdaki dışkının dışarıya alınması gerekmektedir. Aksi halde probun dışkıya temas etmesi söz konusu olabilmekte, dışkı elektrotlar ve dokular arasında yalıtım sağlamakta ve gerekli miktarda elektrik akımının hedef organ ve dokulara ulaşması engellenmektedir. Bu işlemin temelini elektrik akımının reproduktif organlara giden sinirleri stimüle etmesi prensibi oluşturmaktadır.

Bu yöntemde elektriksel stimülasyonlar zayıf frekans ve kısa aralıklarla uygulanmaktadır. Elektrik akımı yardımıyla ejakülasyonun sağlanmasına yönelik oluşturulmuş birçok protokol olmasıyla birlikte araştırmacıların birçoğu Howard & ark. (1990)

tarafından yapılan çalışma protokolünü kullanmaktadır. Bu çalışmada toplam 80 elektriksel stimülasyon 2-5 volt aralığında ve 3 seri (30, 30 ve 20 stimülasyon) halinde uygulanmaktadır. Her bir stimülasyon yaklaşık bir saniye sürer ve 0 volttan başlayıp belirlenen volta kadar devam eder. 2-3 saniye belirlenen voltajda elektrik akımı uygulandıktan sonra aniden 0 volta tekrar düşer ve 2-3 saniye bu şekilde beklenir. Belirlenen voltaj ve uygulama tekrarı; ilk set 2 voltta 10 stimülasyondan oluşur; ikinci set 3 voltta 10 stimülasyon ve son set 4 voltta 10 stimülasyon olacak şekilde protokolün ilk serisini oluşturmaktadır. İlk serinin sonunda erkek kedi iki üç dakikalığına dinlendirilir. İkinci seri 3 voltta 10 stimülasyon, 4 voltta 10 stimülasyon ve son olarak 5 voltta 10 stimülasyon olacak şekilde 3 set halinde uygulanır. Bu serinin sonunda kedi iki üç dakikalığına tekrar dinlendirilir. Üçüncü ve son seri 4 voltta 10 stimülasyon ve 5 voltta 10 stimülasyonla iki set halinde uygulanır ve böylece 3 seri tamamlanmış olur. Her bir stimülasyon kedinin arka bacaklarında uygulama süresince sabit bir ekstensiyon oluşturmaktadır. Eğer bu reaksiyon 2 volt ve üzerindeki voltajlarda görülmezse elektronun rektumda doğru pozisyonda olmadığı veya dışkı tarafından engellendiği düşünülmelidir.



Şekil 7: Elektro-ejakülatör kullanılarak erkek kediden sperma alınması (Zambelli & Cunto, 2022).

Elektro-ejakulatör uygulamaları sırasında penis hassas bir basınçla dışarı çıkarılmalı ve ejakulat önceden ısıtılmış ve glans penisi içine almış test tüpüne toplanmalıdır (Howard & ark. 1990) (Şekil 7).

4. Sperma Alma Yöntemlerinin Sperma Kalite Parametreleri Üzerine Etkisi

Elektro-ejakulatör yöntemi ile toplanan spermanın suni vagina ile toplanan spermaya göre daha fazla hacimde, daha az konsantrasyonda, daha az sayıda spermatozoaya ve daha yüksek pH seviyesine sahip olduğu görülmüştür (Platz & ark., 1978; Dooley & Pineda, 1986). Elektro-ejakulatör yöntemi ile daha fazla hacimde sperm alınmasının seksüel bezlere aşırı uyarım nedeniyle olduğu düşünülmektedir (Platz & ark., 1978).

Dooley & Pineda (1986), yaptığı çalışmada elektro-ejakulatör ve suni vagina ile toplanan ejakülatlar arasında herhangi bir anlamlı ozmolarite farkı bulamamıştır. Fakat 6 volt uygulamaları 1 volt uygulamalarına göre daha yüksek ozmolarite ile sonuçlanmıştır. Bu da voltaj miktarının ejakulat ozmolaritesine etkisi olduğunu göstermiştir. Platz & ark. (1978), elektro-ejekulatör yardımıyla alınan spermalarda suni vagina yöntemiyle alınan spermalara göre spermatozoa motilitesinin anlamlı olarak daha düşük olduğunu belirtmiş olmalarına rağmen Dooley ve Pinada (1986), bu iki yöntemin spermatozoa hareketleri açısından bir etkisinin olmadığını bildirmektedir. Erkek kedilerden farklı metotlarla alınan spermadaki spermatolojik özellikler kullanılan sperma alma yöntemine göre değişiklik göstermektedir. Suni vagina ve elektro-ejakulatör kullanılarak alınan spermadaki parametre farkları birçok araştırmacı tarafından yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur (Tablo 1).

Tablo 1: Erkek kedilerde farklı sperma alma yöntemlerine göre spermadaki parametre farkları (Axner & Linde-Forsberg, 2002'den Türkçe'ye uyarlanmıştır).

Parametre	Değer	Referanslar
Ejakülat hacmi	Suni vagina ile: 0,034-0,04 ml Elektro-ejakülatör ile: 0,076-0,22 ml	Sojka & ark., 1970 Platz & Seager, 1978 Platz & ark., 1978 Dooley & Pineda, 1986 Herron & ark., 1986
Sperm konsantrasyonu	Suni vagina ile: 1730×10^6 / ml Elektro-ejakülatör ile: $168-361 \times 10^6$ / ml	Sojka & ark., 1970 Howard & ark., 1990 Platz & ark. 1978
Bir ejakülattaki toplam spermatozoa sayısı	Suni vagina ile: $57-61 \times 10^6$ Elektro-ejakülatör ile: $12-30 \times 10^6$	Sojka & ark., 1970 Platz & Seager, 1978 Herron & ark. 1986
Sperm morfolojisi	Değerlerin çalışmalar arası farklılık göstermesi fiksasyon ve sınıflandırma metotlarının farklılığından kaynaklanmaktadır.	Sojka & ark., 1970 Axner & ark., 1997 Wildt & ark., 1983
Motilite	Yüksek değişkenlik: %56-%84	Howard & ark., 1990 Dooley & Pineda, 1986 Axner & ark., 1997
pH	6,6 – 8,8	Sojka & ark., 1970 Dooley & Pineda, 1986 Johnston & ark., 1988
Ozmolarite	320-339 mOsm/kg	Dooley & Pineda, 1986 Glover & Watson, 1985

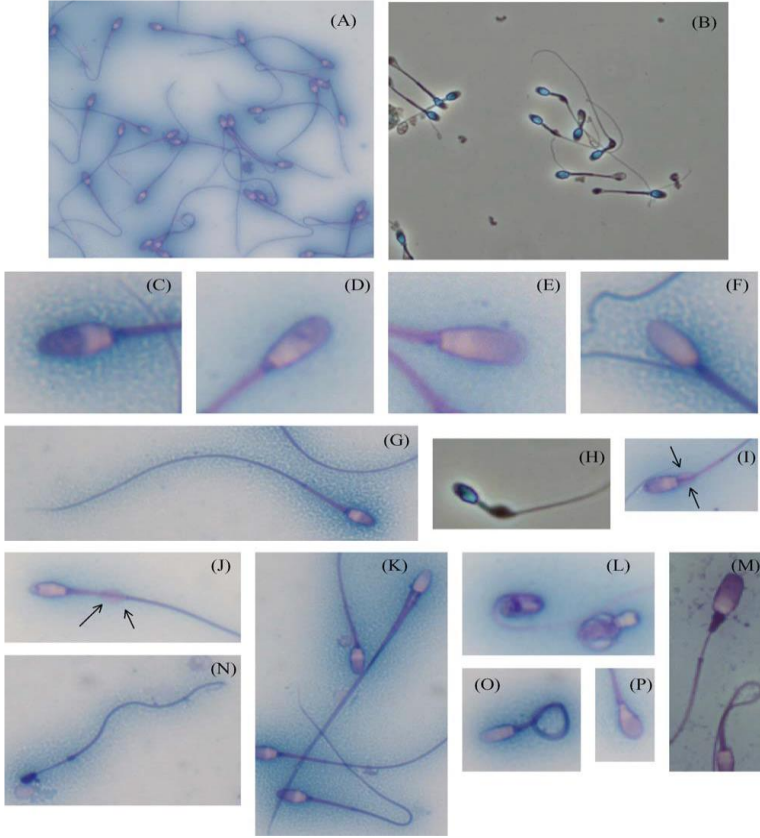
5. Spermanın Değerlendirilmesi

Sperma alınmasını takiben, sperma yardımcı reproduksiyon tekniklerinde, tanı ve araştırma alanlarında kullanılmadan önce değerlendirmelidir. Fakat kedi ejakülatının hacmi az olduğundan, diğer türlerde uygulanan tanı ve muayene yöntemlerini kediye uyarlamak çok zordur (Sojka, 1986). Bazı araştırmacılara göre normal kedi sperma karakteristiği rutin spermiyogram bakımından değerlendirilmelidir (Platz & ark., 1978; Howard & ark., 1990; Dooley & Pineda, 1986). İlgili sperma makroskopik parametreler, hacim, mikroskopik parametreler, morfoloji, konsantrasyon, ölü canlı oranı hususlarında değerlendirilmelidir. Bu parametreler genellikle rutin spermiyogram içerisinde değerlendirilmekte, ancak bazı durumlarda membran bütünlüğü (örneğin elektron

mikroskobu), pH, osmolarite, sperm kültürü ve sperma kimyasının da değerlendirilmesi zorunlu hale gelmektedir. Sperma renk olarak krem-beyaz renginde ve görünüş olarak ise homojen olmalıdır. Muhtalif patoloji durumlarında veya üriner kontaminasyon halinde değişik renkler gözlemlenebilir (Zambelli & Belluzi, 1998). Sperma hacmi değişken hacimli pipetlerle veya 100 mikrolitreye kalibre edilmiş pipetlerle ölçülebilir (Platz & ark., 1978). Motilite % olarak (%0-100'e kadar) değerlendirilirken, progresif motilite (0-5'e skala) ise faz kontrast mikroskobu ile subjektif olarak ölçülür (Platz & ark., 1978; Howard & ark., 1993).

Morfolojik değerlendirme sperma kalitesini belirlemek için gereklidir. Zambelli & ark., (1993) tarafından yapılan çalışmada kedi, tavşan ve köpek sperma morfolojilerinin değerlendirilmesinde farklı sperm boyama tekniklerinden bahsedilmiştir. Aynı çalışmada Hancock ve Gledhill solüsyonları faz kontrast mikroskobunda sperm değerlendirilmesi için iyi bir metot olarak görülmüştür (Hancock & Gledhill, 1971). Hatta protoplazmik damlacıklar gibi bazı sperm defektleri diğer boyama prosedürlerinde elemine edilebilirken Hancock ve Gledhill solüsyonlarında defektler ortaya konulmaktadır (Zambelli & ark., 1993).

Kedilerde en çok görülen sperma anormallikleri priform spermatozoon, mikro ve makrosefali, anormal akrozom, immature spermatozoon, proksimal ve distal sitoplazmik damlacık, kopuk baş veya boyundur (Zambelli & ark., 1993; Platz & ark., 1978; Howard & ark., 1993) (Şekil 8).



Şekil 8: Kedi sperması içerisinde tespit edilen spermatozoon yapıları. Normal kedi ejakulatı (A), Teratospermik kedi sperması (B). Normal akrozom (C), Hasarlı akrozom (D), Şişmiş akrozom (E), Gevşemiş akrozom (F). Normal spermatozoon (G), Sitoplazmik damlacıklı (H) veya damlacıksız (I ve J), Proksimal sitoplazmik damlacık (I), Distal sitoplazmik damlacık (H,J), Çift flegellum (K), Zayıf sarmal flagellum (L), Parsial mitokondrial kılıf makrosefalik apilazisi (M), Total mitokondrial kılıf mikrosefalik apilazisi (N), sarmal flagellum (O), Priiform baş (P). (Zambelli & ark., 1993).

SONUÇ

Erkek kedilerden sperma alınması gün geçtikçe önemi artmakta olan biyoteknolojik bir uygulamadır. Günümüzde elektroejakülasyon, erkek kedilerde sperma alınması için ilk tercih edilen yöntemdir (Howard & ark., 1990; Platz & Seager, 1978; Zambelli & Marco, 2006). Güvenli bir şekilde anestezi uygulanabilen herhangi bir erkek kediye uygulanabilir ve bu teknik, kızgınlık dönemindeki dişi kedilere ve erkek kedilere önceden eğitim verilmesine gerek olmaması nedeniyle de tercih edilmektedir. Elektroejakülasyonun dezavantajları arasında pahalı ekipman gerektirmesi ve tekrarlanan sperma alma işlemlerini sınırlayan genel anestezi zorunluluğunun olmasıdır. Elektroejakulatör yöntemi ile alınan sperma suni vagina ile alınan spermaya göre daha yüksek hacimde, daha az konsantrasyonda, daha az sayıda spermatozoaya ve daha yüksek pH seviyesine sahiptir. Bu nedenle erkek kedilerde spermanın kullanılacağı amacına uygun sperma alma metodunun seçimi büyük önem taşımaktadır.

Suni vagina kullanılarak sperma alınması, kedilerden kaliteli sperma elde etmesini sağlayan bir yöntem olarak bildirilmiştir (Dooley & Pineda, 1986; Sojka, Jemings & Hamner, 1970; Zambelli & Marco, 2006). Bu tekniğin avantajları arasında suni vaginaların düşük maliyeti ve herhangi bir ilaç ya da kimyasal kullanımına gerek olmaması yer alır. Ancak bu yöntemin kullanımı, erkek kedilerin önceden eğitilmesini ve kızgınlık dönemindeki dişi kedilerin varlığını gerektirir. Bu nedenle, suni vagina kullanılarak sperm alınması, bu türün davranış ve mizacı nedeniyle klinik ortamda pek pratik değildir. Günümüzde bu teknik nadiren kullanılmaktadır.

Orşiektomi sonrası epididimal dilimleme, araştırmalarda sıklıkla kullanılan bir tekniktir. Bu teknik, tüp bebek tedavisi için

kaliteli spermatozoa toplanmasına olanak tanır (Filliers & ark., 2010) ve postmortem sperma elde edilmesinde kullanılabilir (Lengwinat & Blottner, 1994; Zambelli & Marco, 2006). Medetomidin uygulamasından sonra üretra kateterizasyonu, olumlu sonuçlar veren yeni, invaziv olmayan ve tekrarlanabilir bir teknik olarak bildirilmiştir (Filliers & ark., 2010; Prochowska & ark., 2015; Zambelli & ark. 2008; Zambelli & ark., 2010). Bu yöntem, pratikte olduğundan daha sık araştırmalarda kullanılmaktadır. Vaginal lavaj yöntemi sperma muayenesi ve saklanması açısından kullanıma uygun olmamakla beraber çiftleşme sonrası erkek kedinin spermatozoa üretimi olduğunu doğrulamak amacıyla kullanılabilir.

Sonuç olarak erkek kedilerde spermanın alınması, dondurulması ve bu sayede biyoteknolojik uygulamaların (Embriyo transferi, IVF, ISCI) sağlanması ile genetik bozukluklar ve damızlık erkek kedilerin bulunamaması gibi problemlerin aşılması mümkün hale gelirken değerli kedi neslinin korunması ve bulaşıcı ya da genetik hastalıkların bireyden bireye veya nesilden nesile aktarılmasının önüne geçilmesi konusunda önemli ilerlemeler gerçekleşmiş olacaktır.

KAYNAKLAR

Alaçam, E. (2008). Köpek ve Kedilerde Üreme Süreci ve Sorunları. Editör: Erol Alaçam. 1. Baskı. Ankara.

Alaçam, E. (1995). Dişi Kedilerde Reprodüktif Özellikler ve Üremenin Denetlenmesi. Veteriner Cerrahi Dergisi, 1(1): 39-42.

Anonim (2018). Erişim Linki: <http://www.jouefct.com/a-diagram-of-the-system-male-cat-anatomy/male-cat-anatomy-and-female-cats-and-kittens-look-and-act-similarly-so-it-can-be-difficult-to-tell-what-gender-they-are-just-by-watching-their-behavior/> Erişim tarihi: 09.01.2018

Axner, E., & Linde-Forsberg, C. (2002). Semen collection and assessment, and artificial insemination in the cat. In: Recent advances in small animal reproduction Ed:P. W. Concannon, G. England, J. Verstegen III and C. Linde Forsberg (Eds.) International Veterinary Information Service, Ithaca, New York, USA.

Axner, E., Linde-Forsberg, C., & Einarson, S. (1999). Morphology and motility of spermatozoa from different regions of the epididymal duct in the domestic cat. *Theriogenology*, 52:767-778. [https://doi.org/10.1016/s0093-691x\(99\)00170-3](https://doi.org/10.1016/s0093-691x(99)00170-3)

Axner, E., Strom, B., & Linde-Forsberg, C. (1997). Sperm morphology is better in the second ejaculate than in the first in domestic cats electroejaculated twice during the same period of anesthesia. *Theriogenology*, 47:929-934. [https://doi.org/10.1016/s0093-691x\(97\)00048-4](https://doi.org/10.1016/s0093-691x(97)00048-4)

Burton, K.D., Naskou, M.C., Martin, D.R., & Johnson, A.K. (2025). Sperm collection in the domestic cat: A comparison of two techniques. *Theriogenology*, 231:111-115. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2024.09.024>.

Christiansen, I.B.J. (1984). Reproduction in The Cat (In), Reproduction in The Dog and Cat. Baillere Tindall, Philadelphia.

Concannon, P.W. (1991). Reproduction in the dog and cat. In: Reproduction in Domestic Animals, Ed: Perry T. Cupps, California.

Dooley, M.P., & Pineda, M.H. (1986). Effect of method of collection on seminal characteristics of the domestic cat. *American Journal of Veterinary Research*, 47: 286-292.

Dooley, M.P., Pineda M.H., Hopper J.G., & Hsu W.H. (1991). Retrograde flow of spermatozoa into the urinary bladder of cats during electroejaculation, collection of semen with an artificial

vagina, and mating. American Journal of Veterinary Research, 52(5): 687-691.

England, G.C. (1997). Effect of progestogens and androgens upon spermatogenesis and steriodogenesis in dogs. Journal of Reproduction and Fertility Suppl., 51: 123.

Feldman, E.C., & Nelson, R.W. (1987). Feline Reproduction (In), Canine and Feline Endocrinology and Reproduction. W.B. Saunders Company, Philadelphia. pp: 525-547.

Glover, T.E., & Watson, P.F. (1985). The effect of buffer osmolality on the survival of cat (*Felis catus*) spermatozoa at 5°C. Theriogenology, 5: 449. [https://doi.org/10.1016/0093-691x\(85\)90051-2](https://doi.org/10.1016/0093-691x(85)90051-2)

Goodrowe, K.L., Wall R.J., & O'brien, S.J. (1988). Developmental competence of domestic cat follicular oocytes after fertilization in vitro. Biology of Reproduction, 39: 355-372. <https://doi.org/10.1095/biolreprod39.2.355>

Herron, M.A., Barton, C.L., & Applegate, B. (1986) A modified technique for semen collection by electro-ejaculation in the domestic cat. Theriogenology, 26:357-364.

[https://doi.org/10.1016/0093-691x\(86\)90155-x](https://doi.org/10.1016/0093-691x(86)90155-x)

Hori, T., Ichikawa, M., Kawakami, E., & Tsutsui, T. (2004). Artificial insemination of frozen epididymal sperm in beagle dogs. Journal of Veterinary Medical Science, 66:37-41. <https://doi.org/10.1292/jvms.66.37>

Howard, J.G., Brown, J.L., Bush, M., & Wildt D.E. (1990). Teratospermic and normospermic domestic cats: ejaculate traits, pituitary-gonadal hormones, and improvement of spermatozoa motility and morphology after swim up processing. Journal of

Andrology, 11:204-15. <https://doi.org/10.1002/j.1939-4640.1990.tb03229.x>

Howard, J.G., Donoghue, A.M., Johnston, L.A., & Wildt D.E. (1993). Zona pellucida filtration of structurally abnormal spermatozoa and reduced fertilization in teratospermic cats. *Biologof Reproduction*, 49:131-9.

<https://doi.org/10.1095/biolreprod49.1.131>

Johnston, S.D., Osborne, C.A., & Lipowitz, A.J. (1988). Characterization of seminal plasma, prostatic fluid, and bulbourethral gland secretions in the domestic cat. In: *Proceedings of the 11th Int Congress Anim Reprod & AI - IV*:560.

Pineda, M.H., & Dooley, M.P. (1984). Effect of voltage and order of voltage application on seminal characteristics of electroejaculates of the domestic cat. *American Journal of Veterinary Research*, 45:1520-5.

Platz, C.C., & Seager, S.W.J. (1978). Semen collection by electroejaculation in the domestic cat. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 173:1353-1355.

Platz, C.C., Wildt, D.E., & Seager, S.W.J. (1978). Pregnancy in the domestic cat after artificial insemination with previously frozen spermatozoa. *Journal of Reproduction and Fertility*, 52:279-282. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.0520279>

Ponglowhapan, S., Chatdarong, K., Sirivaidyapong, S., & Lohachit, C. (2006). Freezing of epididymal spermatozoa from dogs after cool storage for 2 or 4 days. *Theriogenology*, 66:1633-1636. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2006.01.032>

Prochowska, S., Nizański, W., Ochota, M., & Partyka, A. (2015). Characteristics of urethral and epididymal semen collected from domestic cats – a retrospective study of 214 cases.

Theriogenology 2015; 84: 1565–1571.
<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2015.08.005>

Rijsselaere, T., & Van Soom, A. (2010). Semen collection, assessment and artificial insemination in the cat. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 79: 467-470.
<https://doi.org/10.21825/vdt.87481>

Shin, T., Kraemer, D., & Pryor, J. (2002). A Cat Colonized by Nuclear Transplantation. *Nature*, 415:859.
<https://doi.org/10.1038/nature723>

Sojka, N.J. (1986) Management of artificial breeding in cats. In: Morrow DA, editor. Current therapy in theriogenology: diagnosis, treatment and prevention of reproductive diseases in large and small animals. 2nd ed., Philadelphia: WB Saunders; p. 805-808.

Sojka, N.J., Jennings, L.L., & Hamner, C.E. (1970). Artificial Insemination in The Cat (*Felis Catus*). *Laboratory Animal Care*, 20:198-204.

Tanaka, A., Kuwabara, S., Takagi, Y., Nakagawa, K., Fujimoto, Y., Murai, M., & Tsutsui T (2000). Effect of Ejaculation Intervals on Semen Quality in Cats. *Journal of Veterinary Science*, 62(11):1157-1161. <https://doi.org/10.1292/jvms.62.1157>

Wildt, D.E., Bush, M., Howard, J.G., O'brien, S.J., Meltzer, D., Van Dyk, A., Ebedes, H., & Brand, D.J. (1983). Unique seminal quality in the South African cheetah and a comparative evaluation in the domestic cat. *Biology of Reproduction*, 29:1019-1025.
<https://doi.org/10.1095/biolreprod29.4.1019>

Zambelli, D. & Belluzzi, S. (1998) Raccolta e valutazione del materiale seminale di gatto. *Praxis Veterinaria*, 1:20-22.

Zambelli, D., Bergonzoni, M.L., De Fanti, C., & Carluccio, A. (1993). Tecniche per la valutazione morfologica degli spermatozoi di gatto, coniglio e cane. In: atti congresso Sisvet xl VII Riccione 29 Settembre-2 Ottobre. p. 279-83.

Zambelli, D., & Cunto, M. (2022) Artificial Insemination in Queens in the Clinical Practice Setting: Protocols and challenges. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 24 (9): 871-880. <https://doi.org/10.1177/1098612X221118756>

Zambelli, D., Prati, F., Cunto, M., Iacono, E., & Merlo, B. (2008). Quality and in vitro fertilizing ability of cryopreserved cat spermatozoa obtained by urethral catheterization after medetomidine administration. *Theriogenology*; 69: 485–490.

<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2007.10.019>

VII.BÖLÜM

KISRAKLARDA EMBRİYO TRANSFERİ

ZELİHA KILINÇ¹

ALİ ERDEM ÖZTÜRK²

MEHMET BOZKURT ATAMAN³

GİRİŞ

Embriyo transferi, bir kısırağın uterusundan elde edilen embriyonun başka bir kısırağın uterusuna nakledilmesi işlemi olarak tanımlanmaktadır. Bu yöntem, her ne kadar ülkemizde henüz yaygın olarak uygulanmasa da son yıllarda dünya genelinde at yetiştiriciliğinde sıklıkla tercih edilen bir üreme biyoteknolojisi yöntemi haline gelmiştir. Embriyo transferi uygulaması temel olarak; verici ve alıcı kısırakların uygun şekilde seçilmesi, östrus döngülerinin senkronizasyonu, embriyoların toplanması, morfolojik ve gelişimsel özelliklerine göre değerlendirilmesi ve uygun alıcı kısıraklara transfer edilmesi aşamalarından oluşmaktadır. Her ne

¹Arş. Gör, Harran Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Dölerme ve Suni Tohumlama Anabilim Dalı, Şanlıurfa/Türkiye, Orcid: 0009-0008-0788-8379, zelihakilinc@harran.edu.tr

²Dr. Öğr. Üyesi, Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Dölerme ve Suni Tohumlama Anabilim Dalı, Kayseri/Türkiye, Orcid: 0000-0002-3053-4615, aeozturk@erciyes.edu.tr

³Prof. Dr., Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Dölerme ve Suni Tohumlama Anabilim Dalı, Konya/Türkiye, Orcid: 0000-0001-5992-4804, ataman@selcuk.edu.tr

kadar teknik açıdan uygulanabilirliği yüksek bir yöntem olsada başarılı sonuçlar elde edilebilmesi için ileri düzey laboratuvar donanımına, uygun hijyen koşullarına ve uygulayıcının embriyoloji ile üreme biyoteknolojileri konularında deneyim sahibi olmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

1. Embriyo Transferi Hakkında Genel Bilgi

Embriyo transferi, günümüzde kısıraklarda dünya genelinde giderek yaygınlaşan yardımcı üreme tekniklerinden biri olarak kabul edilmektedir. Bu yaygınlığın temel nedenleri arasında, geniş alıcı sürülerine sahip embriyo transfer merkezlerinin artması ve kısıraklardan birden fazla yavru elde edilmesine olanak tanıyan uygulamaların, ilgili üreme birlikleri tarafından kabul görmesi yer almaktadır. Son on yıl içerisinde embriyo transferi konusunda uzmanlaşmış veteriner hekimlik kliniklerinin sayısında da belirgin bir artış gözlenmiştir (McCue ve Squires 2015, Sieme ve ark 2018, Çetin ve ark 2021)

Uluslararası Embriyo Teknoloji Topluluğu (IETS) verilerine göre, 2015 yılında toplam 11 ülkede 21.321 embriyo transferi gerçekleştirilmiştir. Ancak, bazı ülkelerde düzenli kayıt sistemlerinin bulunmaması nedeniyle bu sayının gerçekte daha yüksek olabileceği bildirilmektedir (Çetin ve ark 2021).

Kısaca, bir donör kısırağın uterusundan elde edilen embriyonun uygun bir alıcı kısırağın uterusuna nakledilmesi işlemi olarak tanımlanan embriyo transferinin başarısı, donör ve alıcı kısırakların üreme yönetiminin optimal düzeyde olmasına, ayrıca embriyo toplama ve transfer tekniklerinin titizlikle uygulanmasına bağlıdır (McCue ve Squires 2015).

2. Embriyo Transferinin Tarihçesi

Kısıraklarda embriyo toplama ve transferi uygulamalarına 1970'li yılların sonlarında başlanmıştır (Squires ve ark 2003). Embriyo transferi tekniği ile elde edilen ilk tayın doğumu ise 1974 yılında gerçekleşmiştir (McCue ve Squires 2015). Bu alandaki önemli dönüm noktaları arasında; cerrahi müdahaleye gerek duyulmaksızın gerçekleştirilen etkili embriyo toplama yönteminin geliştirilmesi, cerrahi olmayan embriyo transferinin başarıyla uygulanması ve ilk tayın doğumunun gerçekleşmesi, embriyoların başarılı bir şekilde kriyoprezervasyonu ve sonrasında transfer edilmesi, kısa süreli embriyo saklama yöntemlerinin uygulanması ile süperovulasyon tekniklerinin geliştirilmesi yer almaktadır (Oguri ve Tsutsumi 1972).

3. Embriyo Transferinin Avantajları

- Embriyolar, kriyoprezervasyon yöntemleri kullanılarak uzun süreli saklanabilmekte ve transfer amacıyla farklı coğrafi bölgelere güvenli bir şekilde nakledilebilmektedir.
- Taşıyıcılık kapasitesi henüz gelişmemiş olan iki yaşındaki donör kısıraklardan embriyolar toplanarak uygun alıcı kısıraklara transfer edilebilmektedir.
- Nesli tükenme tehlikesi altında bulunan tek tırnaklı türlerden elde edilen embriyolar, türün devamlılığını sağlamak amacıyla taşıyıcı kısıraklara aktarılabilmektedir.
- Bu teknik, bir üreme sezonunda birden fazla gebelik elde edilmesine olanak sağlamaktadır.
- Aşım sezonu boyunca donör kısırakların yarışmalara veya sportif faaliyetlere katılımı engellenmeden üreme programına dahil edilmesine imkân tanımaktadır.

- Genetik olarak üstün niteliklere sahip kısıraklardan daha fazla yavru elde edilmesine olanak sağlayarak genetik verimliliği artırmaktadır.
- Antrenman döneminde bulunan genç kısıraklardan, fiziksel performanslarını etkilemeden embriyo transferi yoluyla tay elde edilmesi mümkündür.
- Uterus hasarı veya maternal kaynaklı tekrarlayan abortuslar gibi üreme sorunları bulunan kısıraklardan da sağlıklı yavru elde edilebilmektedir.
- İleri yaş nedeniyle gebeliği sürdüremeyen kısıraklardan, embriyo transferi yöntemiyle yavru alınması mümkün hale gelmiştir (Panzani ve ark 2007, McCue ve Squires 2015, Sieme ve ark 2018, Dordas-Perpinya ve Bruyas 2019).

4. Embriyo Transferinin Dezavantajları

- Embriyo transferi, yüksek maliyet gerektiren bir üreme biyoteknolojisi yöntemidir. Kullanılan materyal ve sarf malzemeleri yalnızca bir sezon (yaklaşık bir yıl) süreyle kullanılabilir niteliktedir; bu nedenle her üreme döneminde yeniden temin edilmeleri gerekmektedir.
- Uygulamanın başarısı, görev alacak ekibin embriyoloji ve üreme biyoteknolojileri konusunda eğitilmiş, deneyimli ve teknik yeterliliğe sahip olmasına bağlıdır.
- Yöntemin uygulanabilmesi için özel laboratuvar ekipmanlarına ihtiyaç duyulmakta olup, bu ekipmanların temini ve sürdürülebilir şekilde kullanımı önemli bir lojistik zorluk oluşturmaktadır.
- Donör ve alıcı kısırakların uygun şekilde seçilmesi ile embriyo transferinin doğru zamanlamayla

gerçekleştirilmesi, işlemin başarısı açısından kritik öneme sahiptir.

- Donör ve alıcı kısırakların bakım, beslenme ve üreme döngülerinin düzenli olarak izlenmesi, yüksek başarı oranı elde edilmesi için gereklidir.
- Kısıraklarda süperovulasyonun fizyolojik olarak güç bir süreç olması, embriyo transferi uygulamalarında önemli bir kısıtlayıcı faktör olarak değerlendirilmektedir (McCue ve Squires 2015).

5. Embriyo Transferinde Başarı Potansiyeli

Bir embriyo transferinin başarılı bir şekilde sonuçlanabilmesi için, donör ve alıcı kısırakların üreme fizyolojilerinin optimal düzeyde olması, ayrıca embriyo toplama ve transfer tekniklerinin bilimsel standartlara uygun biçimde uygulanması gerekmektedir. Sonuç olarak, embriyo transferinde elde edilen başarı oranı, bu unsurların etkileşimine dayanan belirli bir formülasyon çerçevesinde değerlendirilmektedir (McCue ve Squires 2015) :

Döngü Başına ET Gebelik Oranı = Embriyo Toplama Oranı (%) x Transfer Gebelik Oranı (%)

Donör ve Alıcı Kısrağın Seçimi

En uygun embriyo donörleri; iyi vücut kondisyonuna sahip, reproduktif olarak sağlıklı, stres faktörlerinden uzak ve hastalıklardan arındırılmış kısıraklardır. Donörün genel sağlık durumu ve doğru yürütülen üreme yönetimi, embriyo toplama başarısında belirleyici rol oynamaktadır. Bu kapsamda; beslenme, diş ve ayak bakımı, aşılama, paraziter kontrol, barınma koşulları ve egzersiz gibi rutin bakım uygulamaları düzenli olarak gerçekleştirilmelidir (Dordas-Perpinya ve Bruyas 2019).

Donör kısıraklar, üreme sezonu öncesinde olası reproduktif problemlerin belirlenmesi amacıyla muayene edilmelidir. Postpartum dönemde komplikasyonsuz doğum yapmış, retentio secundinarum gelişmemiş ve normal akıntı gösteren kısıraklar donör olarak kullanılabilir. Tay kızgınlığında embriyo toplamanın verimliliğini artırmak için PGF_{2α} uygulaması ile ikinci östrusun indüklenmesi önerilmektedir (Mckinnon ve Squires 2007).

Donörler genellikle spor veya yarışlarda aktif olarak kullanılan kısıraklardır ve antrenman stresinin embriyo transfer başarısına anlamlı bir olumsuz etkisi bulunmamaktadır (Dordas-Perpinya ve Bruyas 2019, Çetin ve ark 2021).

Embriyo transferinin başarısında alıcı kısırak seçimi de kritik öneme sahiptir. Alıcı kısıraklar üreme sezonu öncesinde belirlenmeli, genel sağlık ve reproduktif muayeneleri tamamlanmalıdır. Uygun alıcılar; 3–10 yaş arasında, 400–550 kg ağırlığında, iyi kondisyonda, sakın mizaçlı ve normal östrus döngüsüne sahip kısıraklardır. Daha önce doğum yapmış ancak postpartum erken ovulasyonda olmayan bireyler tercih edilmelidir. Ayrıca alıcı ve donör kısırakların vücut boyutlarının birbirine yakın olması önerilmektedir (Mckinnon ve Squires 2007).

Donör kısıraklarda tohumlama için en uygun zamanın belirlenmesi, embriyo transferi başarısı açısından kritik öneme sahiptir. Bu nedenle kısıraklar düzenli olarak reproduktif muayenelerle izlenmektedir. Muayenelere genellikle östrusun ikinci gününde veya prostaglandin uygulamasından yaklaşık dört gün sonra başlanır. Ultrasonografik kontroller, gelişmekte olan folikül çapı yaklaşık 30 mm'ye ulaştığında günlük olarak gerçekleştirilir (Mckinnon ve Squires 2007).

Donör kısıraklarda dominant folikül çapı genellikle 35 mm civarındadır ve ideal tohumlama zamanı ovulasyondan 48, 24 veya

12 saat önce, taze, soğutulmuş ya da dondurulmuş sperma kullanılarak belirlenir. Sadece tek doz donmuş sperma mevcutsa, ovulasyon tespitini takiben hemen tohumlama yapılması önerilir; bu durumda 4–6 saatte bir ultrason muayenesi gereklidir (Niemann ve Wrenzycki 2018).

Ovulasyonu senkronize etmek amacıyla, östrus dönemindeki kısırlara insan koryonik gonadotropin (hCG; 2.500 IU, intravenöz) veya deslorelin asetat (1.0–1.8 mg, intramüsküler) uygulanabilmektedir. Bu uygulama sonucunda, çapı ≥ 35 mm olan foliküllerde genellikle 36–40 saat içinde ovulasyon gerçekleşmektedir (Çetin ve ark).

Ovulasyon sonrasında uterusun durumu her gün ultrasonografi ile kontrol edilmelidir. Tohumlama sonrası uterusu sıvı birikimi saptanan kısırlar, embriyo gelişimini olumsuz etkileyebileceğinden uygun şekilde tedavi edilmelidir. Embriyo toplama zamanı; ovulasyon tarihi, donör kısırağın yaşı, kullanılan sperma türü (taze, soğutulmuş, donmuş) ve önceki embriyo toplama deneyimlerinden elde edilen veriler dikkate alınarak planlanmalıdır. Genellikle embriyo toplama işlemi ovulasyondan sonraki 7. veya 8. günde yapılmakta, ancak bazı durumlarda 9. gün tercih edilerek daha ileri gelişim evresindeki embriyolar elde edilmektedir. Kriyoprezervasyon amacıyla küçük çaplı embriyolar ($<300 \mu\text{m}$) hedefleniyorsa, toplama işlemi 6,5 veya 7. günün erken saatlerinde gerçekleştirilebilir (Derbala ve Abdou 2017).

Verici kısırak üreme mevsimi öncesi veya başında incelenmelidir. Muayene ziyaretleri şunları içermelidir (McCue ve Squires 2015):

- Fizik muayene
- Perineal muayene

- Rektumda palpasyon ve ultrason muayenesi
- Uterus kültürü
- Uterus sitolojisi
- Vaginal spekulum muayenesi
- Endometriyal inceleme

5.2 Süperovulasyon

Kısıraklarda her östrus siklusunda genellikle tek bir folikül ovulasyona uğrarken, bazı durumlarda iki hatta üç ovulasyonun meydana gelmesi mümkündür. Çoğul ovulasyonların görülme sıklığı; kısırağın yaşı, ırkı ve fizyolojik özellikleri gibi faktörlerden etkilenmektedir. Mevcut veriler, embriyoların yaklaşık %50–65’inin tek ovulasyonlu kısıraklardan elde edildiğini göstermektedir. Fertil kısırak ve aygırlardan elde edilen embriyo sayısını artırmanın en etkili yollarından biri, birden fazla folikülün gelişimini teşvik etmek ve bu foliküllerin ovulasyonunu uyarmaktır. Çoğul ovulasyonların indüklenmesi, embriyo transfer programlarının başarı oranlarını belirgin şekilde yükseltebilmektedir (McCue ve Squires 2015).

Bununla birlikte, kısıraklarda süperovulasyon başarısı diğer evcil türlerle karşılaştırıldığında oldukça düşüktür. Bu durumun temel nedeni, kısırak ovaryumlarının anatomik yapısında foliküllerin korteks içinde derin yerleşimli olması ve follikül stimüle edici hormon (FSH) reseptörlerinin duyarlılığının düşük olmasıdır. Ayrıca, ovaryumda yalnızca belirli bir bölgede bulunan ovulasyon çukurluğu nedeniyle, doğal ya da uyarılmış çoğul ovulasyonlarda elde edilen embriyo oranı tek ovulasyonlu döngülere kıyasla daha düşüktür. Aynı ovaryumda birden fazla preovulatör folikül geliştiğinde, bu foliküller ovulasyon çukurluğuna erişmek için fiziksel bir rekabete girer; bu durum, bazı

foliküllerin oosit salınımını gerçekleştirememesine neden olur (Combarnous ve ark 1998, Dordas-Perpinya ve Bruyas 2019).

Kısıraklarda çift veya çoğul ovulasyonların indüklenmesi amacıyla çeşitli protokoller denenmiştir. Bunlar arasında gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), domuz FSH'sı, at hipofizer gonadotropinleri, deslorelin asetat, inhibine karşı aktif veya pasif immünizasyon ve at FSH'sı uygulamaları yer almaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, çoğul ovulasyonların uyarılmasında ve embriyo veriminin artırılmasında en başarılı sonuçların rekombinant at FSH'sının (reFSH) tek başına veya rekombinant at luteinizan hormonu (reLH) ile kombinasyon halinde kullanımından elde edildiğini göstermiştir. Ancak, bu preparatlar henüz ticari olarak bulunmamakta ve atlarda kullanımı yasal olarak onaylanmış değildir (Niswender ve ark 2003, DeLuca ve ark 2008, Meyers-Brown ve ark 2011).

Özetle, günümüzde kısıraklarda güvenilir, tekrarlanabilir ve ticari olarak uygulanabilir bir süperovulasyon protokolü bulunmamaktadır. Süperovulasyon uygulamalarıyla ilişkili başlıca sorunlar; bireysel yanıt farklılıkları, uygun ticari preparatların teminindeki güçlük, yüksek maliyet ve elde edilen embriyoların düşük yaşama oranlarıdır. Bu nedenle, kısıraklarda çoğul ovulasyonların etkin bir biçimde uyarılmasına yönelik yeni ve spesifik tedavi protokollerinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır (Sieme ve ark 2018).

5.3 Embriyoların Toplanması

At embriyoları, oldukça uzun bir oviduktal geçiş sürecine sahiptir ve ovulasyondan yaklaşık 144–156 saat sonra uterusu ulaşmaktadır. Embriyoların uterustan yıkanarak toplanması, genellikle ovulasyondan sonraki 6,5 ile 9. günler arasında gerçekleştirilmektedir. Ancak, en yüksek başarı oranı ve uygun

embriyo gelişim düzeyi genellikle 7. ve 8. günlerde elde edilmektedir. Bu dönemde embriyolar blastosist evresine ulaşmış olup, mikroskop altında morfolojik olarak daha kolay tanımlanabilmektedir (Dordas-Perpinya ve Bruyas 2019).

Embriyo toplama işleminin bu dönemden daha erken yapılması genellikle düşük başarı ile sonuçlanmaktadır. Bu durumun başlıca nedenleri; embriyonun toplama sıvısında tespit edilememesi, embriyonun küçük boyutu nedeniyle işlem sırasında kaybedilmesi ve bazı embriyoların henüz uterusu ulaşmamış olmasıdır (Mckinnon ve Squires 2007).

Embriyo toplama işlemi, ticari olarak temin edilebilen özel embriyo toplama kateterleri kullanılarak gerçekleştirilir. Kateter, transvajinal yolla serviks üzerinden dikkatli bir şekilde uterin kaviteye yerleştirilir. Kateterin distal ucunda bulunan balon, yaklaşık 30–60 mL hava veya steril fizyolojik tuzlu su ile şişirilerek sabitlenir. Bu sayede kateterin konumu korunur ve serviksin uterusu açılan lümeni kapatılarak yıkama sıvısının geri akışı önlenir. Kısrak uterusunun anatomik yapısı ve embriyonun uterusu ulaştıktan sonra her iki uterin kornu arasında günde birkaç kez yer değiştirmesi nedeniyle, yıkama kateterinin serviksin hemen önüne yerleştirilmesi önerilmektedir. Bu konumlandırma, yıkama solüsyonunun uterin boşluğa homojen şekilde dağılmasını sağlar. Yıkama işlemi sırasında genellikle 1–2 litre yıkama vasatı uterusu verilir. Ardından, uterin içeriğin geri toplanmasını kolaylaştırmak amacıyla transrektal masaj uygulanır. Toplanan sıvı, embriyoların zarar görmesini önleyen özel bir filtre sisteminden geçirilir ve embriyolar filtre kabında biriktirilir. Yıkama solüsyonu olarak fetal buzağı serumu içeren fosfat tamponlu solüsyonlar, sığır serum albümini içeren ortamlar veya özel olarak hazırlanmış embriyo toplama vasatları kullanılabilir. Kullanılan vasat, 32–35°C sıcaklıkta olmalı ve embriyoların plastik yüzeylere yapışmasını

önleyecek özellikle hazırlanmalıdır. Embriyo toplama işlemi genellikle her seferinde vasat yenilenerek 3 ila 6 kez tekrarlanır. İlk denemelerde embriyo elde edilememesi durumunda, aynı işlem oksitosin uygulaması ile desteklenerek tekrar edilebilir. Bu uygulamanın, uterus kasılmalarını artırarak embriyo toplama başarısını yükselttiği bildirilmektedir (McCue ve ark 2003, Squires ve ark 2003, Dordas-Perpinya ve Bruyas 2019).

5.4 Embriyoların Transferi

At embriyolarının transferi iki farklı yöntemle gerçekleştirilebilmektedir: (1) cerrahi yöntemle, median hat veya flank bölgesinden yapılan bir ensizyon aracılığıyla, ya da (2) cerrahi olmayan yöntemle, serviksin geçilmesi suretiyle transservikal olarak. Tarihsel olarak, embriyo transferi ilk olarak genel anestezi altında yapılan laparotomi yoluyla uygulanmıştır. Daha sonraki dönemlerde ise bu işlem, ayakta duran kısıraklarda sedasyon altında küçük bir ensizyon açılarak gerçekleştirilmiştir. Bu yöntemde, kısırak öncelikle sakınleştirilir, ardından lokal anestezi uygulanır ve uterin kornunun uç kısmına açılan küçük bir açıklıktan embriyo yerleştirilir. Ancak, cerrahi yöntemler yüksek maliyet, postoperatif komplikasyon riski ve etik gerekçeler nedeniyle günümüzde büyük ölçüde terk edilmiştir. Son yıllarda, noninvaziv transservikal embriyo transfer yöntemleri yaygınlık kazanmıştır. Bu tekniği ilk olarak Oguri ve Tsutsumi başarılı bir şekilde uygulamıştır. Cerrahi olmayan embriyo transferi; uygulanmasının basitliği, düşük maliyeti, komplikasyon oranlarının azlığı ve alıcı kısırakların tekrarlı kullanıma elverişli olması gibi avantajları nedeniyle cerrahi tekniklere kıyasla üstün kabul edilmektedir. Transfer işleminden önce, embriyoların yüzeyinde bulunabilecek adeziv hücreler ve mikroorganizmalar uzaklaştırılarak embriyolar birkaç kez embriyo kültür vasatıyla yıkanır. Eğer alıcı kısırak donör kısırakla senkronize edilmiş ve

fizyolojik olarak uygun durumda ise, embriyo doğrudan transfer edilebilir. Embriyo, uygun vasat içerisinde 0,25–0,50 mL hacimli transfer pipetlerine alınır. Pipet, aseptik koşullar altında ve atravmatik bir şekilde serviksten geçirilerek uterin kaviteye ulaştırılır; ardından embriyo dikkatlice bırakılır. Bu yöntem, yüksek başarı oranı ve düşük komplikasyon riskiyle günümüzde standart embriyo transfer tekniği olarak kabul edilmektedir (Squires ve ark 1985, Squires ve ark 1999, McCue ve Squires 2015, Allen 2018).

SONUÇ

Embriyo transferi günümüz teknolojileriyle yapılmakta olsa da henüz yaygınlığa kavuşamamıştır. Bunun en büyük etkenlerinden biri materyal eksikliğidir. Birçok coğrafya da atlar oldukça değerli ve saygın canlılardır. İnsan hayatının her alanında atlar kullanılmış ve hala daha spor, ulaşım, terapi gibi alanlarda kullanılmaya devam edilmektedir. Dünya çapında yapılmakta olan kısıraklarda embriyo transferlerinin birçoğu akademik çalışmalar için yapılsa da ticari boyutta bu işlemi gerçekleştiren kurumlar ve kuruluşlarda mevcuttur. Bu konu üzerine yapılan geçmişten günümüze gelen birçok teknik ortaya konulmuştur. Uygulanabilirlik sahası geniş bir yelpazeye hitap eden embriyo transferinin başarı oranı bu tekniklerin gelişmesiyle artmaktadır. Alıcı ve donör kısırakların seçimi, transfer zamanı, embriyonun kalitesi gibi birçok faktör başarı yüzdesini etkilemektedir. Çalışmalarda hızlı bir ivme kazanan bu işlem genetik açıdan üstün at ırklarının sayısını arttırmak ve korumak, yarış ve egzersiz hayatından ödün vermeden tay elde etmek gibi birçok pozitif imkânlar sunmaktadır. Ancak bu imkânları elde edebilmek için donanımlı bir bilgi birikimine ihtiyaç duyulmaktadır. Bir kısıraktan gebelik elde edilemezse transfer için bir embriyo olmayacaktır. Transfer için embriyo elde edildiği taktirde doğru teknikler kullanılmadığı zaman embriyo canlılığını koruyamayacaktır. Doğru

alıcı seçilmezse canlı olan embriyo hayata tutunamayacaktır ve hedeflenen tay dünyaya gelemeyecektir. Başarılı bir çalışma yapılmak istenildiği takdirde avantaj ve dezavantajlar göz önünde bulundurularak en doğru yol seçilerek gerçekleştirilmelidir. Akademik çalışmalar, projeler, kitaplar ve saha tecrübeleri bir derleme olarak ele alınıp incelenerek minimum yanılma ile maksimum başarı elde edilebilir.

KAYNAKLAR

Allen W, 2018. Embryo transfer in the horse. In: Mammalian egg transfer. Eds: CRC Press, p. 135-54.

Combarnous Y, Richard F, Martinat N, 1998. Mammalian follicle-stimulating hormone receptors and their ligands. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 77, 2, 125-30.

Çetin H, Korkmaz Ö, Atli Mo, Safkan Arap Kısraclarda Östrüste Human Chorionic Gonadotropin (Hcg) Kullanilmasinin Ovulasyon Ve Gebelik Oranlarına Etkisi.

Çetin H, PEKER C, AYTEK B, 2021. Kısraclarda Embriyo Üretimi ve Transferi. Türkiye Klinikleri Veterinary Sciences-Obstetrics and Gynecology-Special Topics, 7, 3, 56-64.

DeLuca C, McCue P, Patten M, Squires E, 2008. Comparison of three doses of reFSH for superovulation of mares. Theriogenology, 70, 3, 587-8.

Derbala M, Abdou M, 2017. Transfer of Large Equine Embryos in Arabian Mares. ARC Journal of Animal and Veterinary Sciences, 3, 4.

Dordas-Perpinya M, Bruyas JF, 2019. Practical aspects of equine embryo transfer. Translational Research in Veterinary Science, 2, 1, 23-39.

McCue P, Niswender KD, Macon KA, 2003. Modification of the flush procedure to enhance embryo recovery.

McCue PM, Squires EL, 2015. Equine embryo transfer, Teton NewMedia Florence, OR, USA, p.

Mckinnon AO, Squires EL, 2007. Embryo transfer and related technologies. In: Current therapy in equine reproduction. Eds: Elsevier, p. 319-34.

Meyers-Brown G, Bidstrup L, Famula T, Colgin M, Roser J, 2011. Treatment with recombinant equine follicle stimulating hormone (reFSH) followed by recombinant equine luteinizing hormone (reLH) increases embryo recovery in superovulated mares. *Animal reproduction science*, 128, 1-4, 52-9.

Niemann H, Wrenzycki C, 2018. *Animal biotechnology 1: Reproductive biotechnologies*, Springer, p.

Niswender K, Alvarenga MA, McCue P, Hardy Q, Squires E, 2003. Superovulation in cycling mares using equine follicle stimulating hormone (eFSH).

Oguri N, Tsutsumi Y, 1972. Non-surgical recovery of equine eggs, and an attempt at non-surgical egg transfer in horses. *Reproduction*, 31, 2, 187-95.

Panzani D, Rota A, Pacini M, Vannozzi I, Camillo F, 2007. One year old fillies can be successfully used as embryo donors. *Theriogenology*, 67, 2, 367-71.

Sieme H, Rau J, Tiedemann D, Oldenhof H, Barros L, Sanchez R, Blanco M, Martinsson G, Herrera C, Burger D, 2018. Equine embryo transfer. *Animal Biotechnology 1: Reproductive Biotechnologies*, 179-92.

Squires E, Carnevale E, McCue P, Bruemmer J, 2003. Embryo technologies in the horse. *Theriogenology*, 59, 1, 151-70.

Squires E, Garcia R, Ginther O, 1985. Factors affecting success of equine embryo transfer. *Equine Veterinary Journal*, 17, S3, 92-5.

Squires E, McCue P, Vanderwall D, 1999. The current status of equine embryo transfer. *Theriogenology*, 51, 1, 91-104.

HAYVANLARDA REPRODÜKSİYON

SEMİNERLERİ – 2

