

VETERİNER ÜREME BİLİMLERİ

TEKNOLOJİ, SAĞLIK VE SÜRDÜRÜLEBİLİRLİK

EDİTÖR: HİKMET YETER ÇOĞUN



BİDGE Yayınları

**Veteriner Üreme Bilimleri: Teknoloji, Sağlık ve
Sürdürülebilirlik**

Editör: HİKMET YETER ÇOĞUN

ISBN: 978-625-8995-43-5

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 2026-03-25

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

BİPOLAR DAMAR MÜHÜRLEME CİHAZININ VETERİNER JİNEKOLOJİDE KULLANIMI	1
<i>NEVZAT SAAT, ASALETTİN GÜGERCİN</i>	
YAPAY DİŞİ GAMET ÜRETİM TEKNOLOJİSİ	13
<i>ATİLLA YILDIZ</i>	
PHYTOGENIC STRATEGIES IN LIVESTOCK REPRODUCTIVE HEALTH	29
<i>MUSTAFA ÖZTÜRK, MUHAMMED KÜRŞAD BİRDANE</i>	

BİPOLAR DAMAR MÜHÜRLEME CİHAZININ VETERİNER BÖLÜM 1 JİNEKOLOJİDE KULLANIMI

NEVZAT SAAT¹

ASALETTİN GÜGERCİN²

Giriş

Veteriner hekimlikte cerrahi uygulamalar, teknolojik gelişmelerle birlikte son yıllarda önemli bir dönüşüm geçirmiştir. Özellikle minimal invaziv cerrahi yaklaşımlar, postoperatif komplikasyonların azaltılması, cerrahi travmanın en aza indirilmesi, daha kısa iyileşme süresi ve artan hayvan refahı gibi avantajları nedeniyle küçük hayvan cerrahisinde giderek daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yaklaşımlar arasında laparoskopik cerrahi, veteriner jinekolojide elektif ve terapötik girişimlerde önemli bir yer edinmiştir.

Laparoskopik cerrahinin veteriner hekimlikteki gelişimi, beşerî hekimlikteki uygulamalardan ilham alınarak başlamış ve zamanla hayvan anatomisine ve klinik ihtiyaçlara uyarlanmıştır. Ovariohisterektomi, köpeklerde ve kedilerde üremeyi kontrol altına almak için sıklıkla kullanılan cerrahi bir operasyondur. Operasyonu takiben köpeklerde ve kedilerde gibi bazı komplikasyonlar gelişebilir (Yüksel vd., 2013). Piyometra, bakteriler ve hormonların (Öcal vd., 2015) neden olduğu, kısırlaştırılmamış dişi kedilerde ortaya çıkan bir üreme hastalığıdır. Bu durum, uterus lümeninde (rahim boşluğunda) irin birikmesi ile karakterizedir (Öztürk vd., 2026; Safak vd., 2025). Günümüzde köpek ve kedilerde ovariektomi ve ovariohisterektomi gibi jinekolojik operasyonlar; üç port, iki port ve tek port olmak üzere farklı kapalı laparoskopi teknikleri kullanılarak başarıyla gerçekleştirilebilmektedir. Bu tekniklerin her biri cerrahi erişim, görüş alanı, operasyon süresi ve komplikasyon riski açısından kendine özgü avantaj ve sınırlılıklara sahiptir.

Laparoskopik jinekolojik girişimlerde kullanılan enerji temelli cerrahi cihazlar, hemostazın sağlanması ve dokuların güvenli şekilde ayrılması açısından kritik öneme sahiptir. Ultrasonik disektörler, düşük termal yayılım ve minimal doku hasarı avantajlarıyla dikkat çekerken; bipolar damar mühürleme cihazları, damar ve doku yapılarının güvenli, hızlı ve etkili biçimde mühürlenmesini sağlayarak cerrahi sürenin kısalmasına ve kanama riskinin azaltılmasına katkıda bulunmaktadır.

Özellikle ovaryan pedikül ve uterin damarların kontrolünde bipolar damar mühürleme cihazlarının kullanımı, klasik ligasyon tekniklerine güçlü bir alternatif olarak öne çıkmaktadır.

Veteriner jinekolojide bipolar damar mühürleme cihazlarının kullanımı; cerrahi etkinlik, güvenlik, operasyon süresi, termal doku hasarı ve maliyet gibi parametreler açısından değerlendirilmesi gereken önemli bir konudur. Bu bağlamda, laparoskopik ovariektomi ve ovariohisterektomi operasyonlarında kullanılan enerji cihazlarının avantaj ve dezavantajlarının ele alınması, klinik uygulamalar ve akademik çalışmalar açısından büyük önem taşımaktadır.

¹ Doç. Dr., Balıkesir Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0002-8135-6142

² Vet.Hek., Balıkesir Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Orcid: 0009-0000-0951-6212

Laparoskopik ovariektominin (LOVE) avantajları arasında daha iyi görüş alanı, daha küçük insizyonlar, over kalıntı sendromu riskinin azalması, cerrahi travmanın azalması, iyileşme süresinin kısalması ve ağrı ile stresin azalması yer almaktadır. Ancak, ekipman ve alet maliyeti, potansiyel intraoperatif komplikasyonlar ve özel eğitim gereksinimi, bu yöntemin yaygın olarak kullanılmasını sınırlamaktadır (Tez vd., 2023).

Ligasure Tanım ve Tarihçe

LigaSure, 7 mm çapa kadar olan vasküler pediküllerde hemostaz sağlamak amacıyla açık ve laparoskopik cerrahilerde kullanılan bipolar bir damar mühürleme cihazıdır. LigaSure'un kullanımı, özellikle laparoskopik cerrahide hemostaz sağlamayı ve doku diseksiyonunu oldukça kolaylaştırmıştır; ancak dikkatli kullanılmadığında enerjinin yanıl yayılımı yoluyla çevre dokularda hasara neden olabilir (Tahir & Gilkison, 2013).

Laparoskopik cerrahinin gelişimi 1800'lü yıllarda, vücudun çeşitli açıklıklarını incelemek için endoskopik aletler kullanan Bozzini ile başlamıştır. 1901 yılına gelindiğinde Georg Kelling, bir köpekte pnömoperitoneum (karın boşluğuna gaz verilmesi) oluşturmuş ve ilk laparoskopiyi gerçekleştirdiği bildirilmiştir (Dan vd., 2012).

İnsan hekimliğinde olduğu gibi, minimal invaziv işlemler (örneğin laparoskopi) de veteriner cerrahisinde giderek daha yaygın hale gelmiştir; çünkü bu yöntemler morbiditenin azalması, daha iyi görüş sağlanması ve biyopsi gibi avantajlarla ilişkilidir. Köpek ve kedilerde yaygın olarak gerçekleştirilen laparoskopik veya laparoskopi yardımcı işlemler arasında karaciğer, dalak, bağırsak ve lenf nodu biyopsileri, beslenme tüpü yerleştirilmesi, ovariohisterektomi ve ovariektomi yer alır. Artan talep doğrultusunda, daha ileri tedavi yöntemleri için adrenalektomi, kolesistektomi, laparoskopi yardımcı sistotomi, intestinal rezeksiyon ve anastomoz ile gastropaksi gibi laparoskopik teknikler geliştirilmiştir. Bu teknikler, daha küçük insizyonlara bağlı azalmış morbidite, mükemmel görüş alanı ve hızlı iyileşme gibi avantajlar sunmaktadır (Buote vd., 2011).

Laparoskopik Erişim Teknikleri

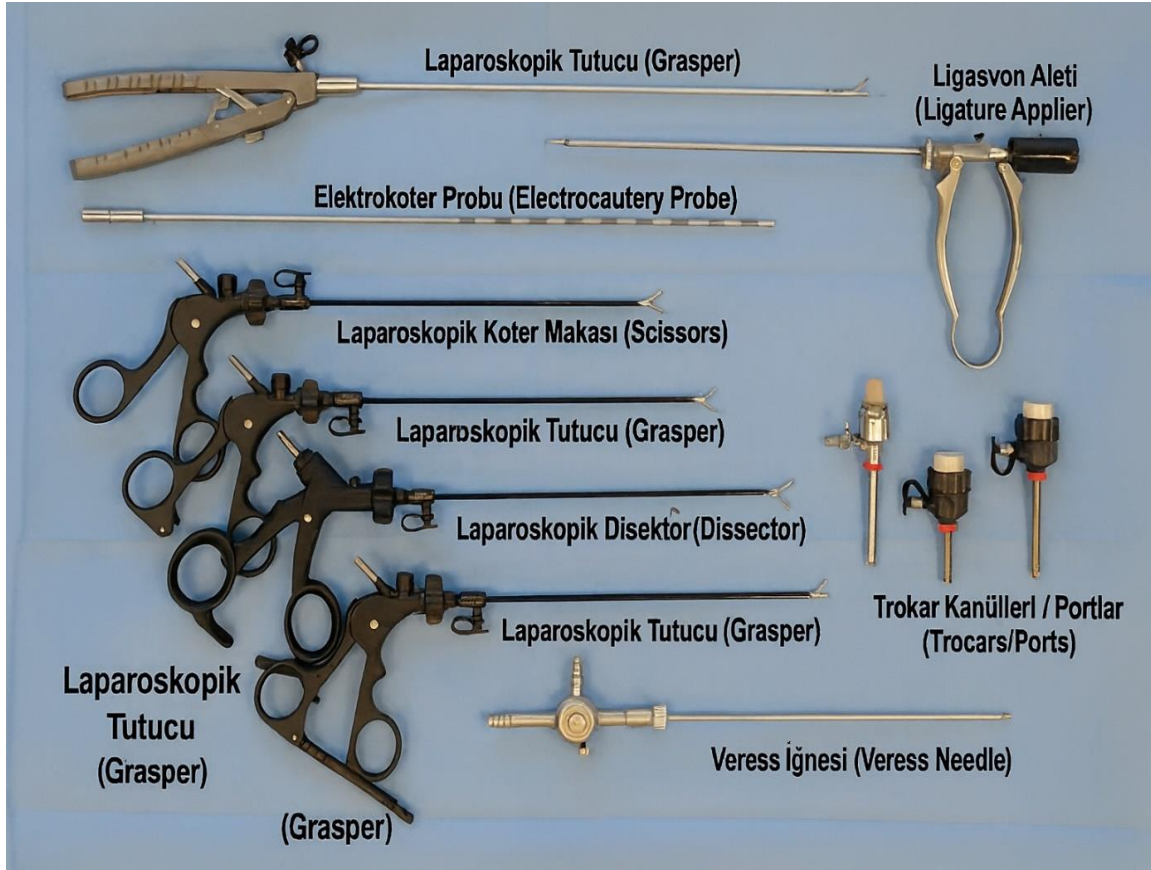
İlk port yerleştirme için en yaygın kullanılan teknikler kapalı teknik ve açık tekniktir. Kapalı teknik, pnömoperitoneumun oluşturulabileceği bir Veress iğnesinin yerleştirilmesiyle gerçekleştirilir. Karın boşluğu karbondioksit ile doldurulduktan sonra, ilk port oluşturulur. Açık tekniklere gelince, en sık kullanılanı Hasson tekniğidir; bu teknikle karın boşluğuna giriş esas olarak minilaparotomi yoluyla sağlanır. Port karın boşluğuna yerleştirildikten sonra, karbondioksit gazı verilerek bir pnömoperitoneum oluşturulur (Pievaroli vd., 2023).

Üç Port Laparoskopi Tekniği

Üç portal da orta hatta yerleştirilir. Kaudal portal, göbek ile pubis kemiği (os pubis) arasının yarısına yerleştirilir; bu portal genellikle teleskop (5 veya 10 mm, genellikle 30° lik açı ile) için kullanılır. Orta portal, göbeğin 1 cm kaudalinde ve kranial portal ise göbeğin yaklaşık 1 cm kranialinde yer alır (orta hattaki damarlar ve falciform ligamenti önlemek için hafifçe paramedyan yerleştirilir); bu iki portal, tutucu (grasper) (Şekil 3) ve mühürleme ve/veya kesme aleti için kullanılır. Hasta sırtüstü pozisyonda kalabilir veya çıkarılacak ovaryumun karşı tarafına eğim verecek şekilde masa pozisyonlandırıcısına yerleştirilebilir. Ovaryum daha sonra bir tutucu (Babcock veya Kelly pensi) (Şekil 2) ile kaldırılıp tutulur ve proper ligaman (veya uterin boynuzun kranial kısmı), ovaryen pedikül ve süspansör ligaman kesilir. Ovaryumlar genellikle kesme aletinin kullanıldığı portaldan çıkarılır. Gerekirse bu portal biraz genişletilebilir. İşlem karşı tarafta da

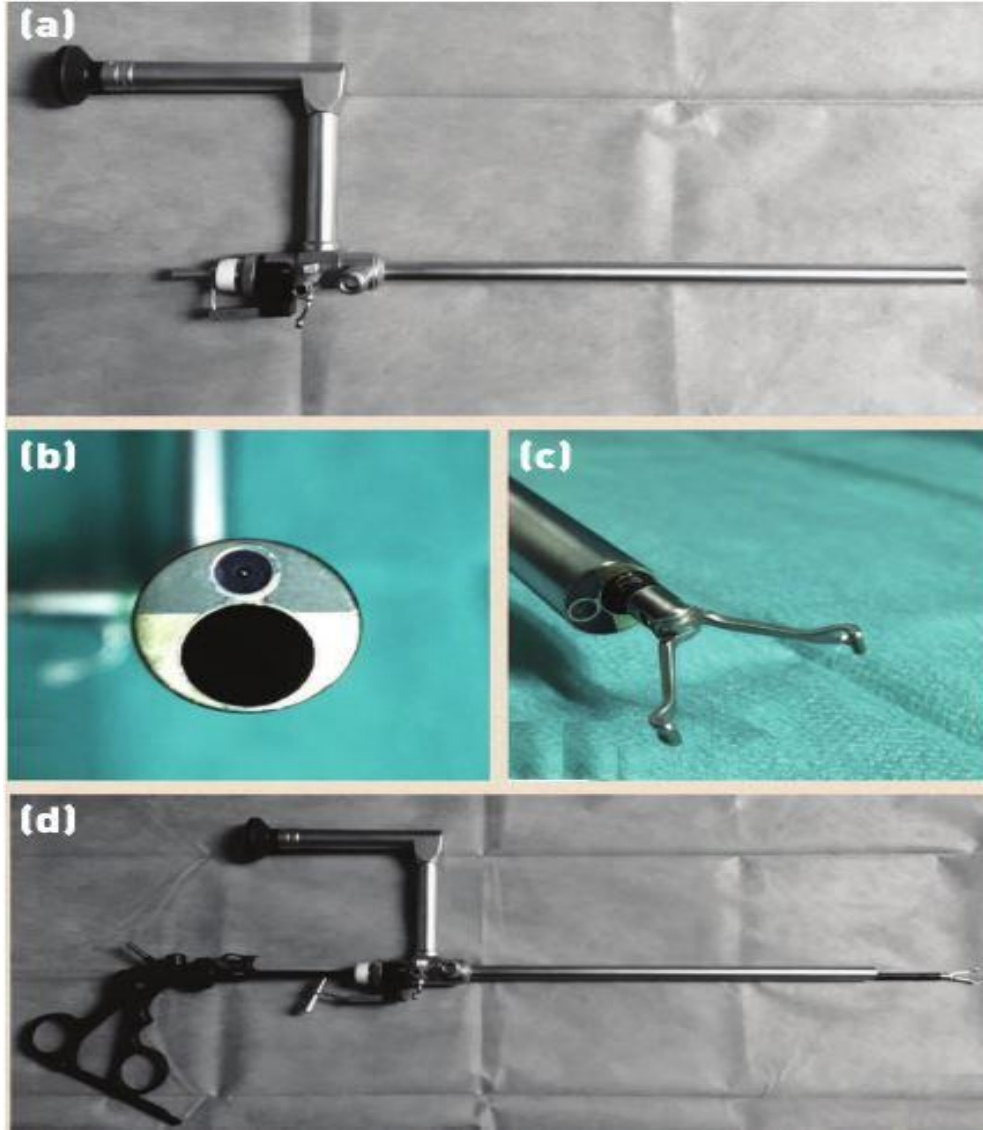
tekrarlanır, ardından pnömoperitoneum serbest bırakılır ve port bölgelerindeki karın fasiyası ve küçük kesiler dikişle kapatılır (Katic & Dupré, 2017).

Şekil 1.Laparoskopik enstrümanlar



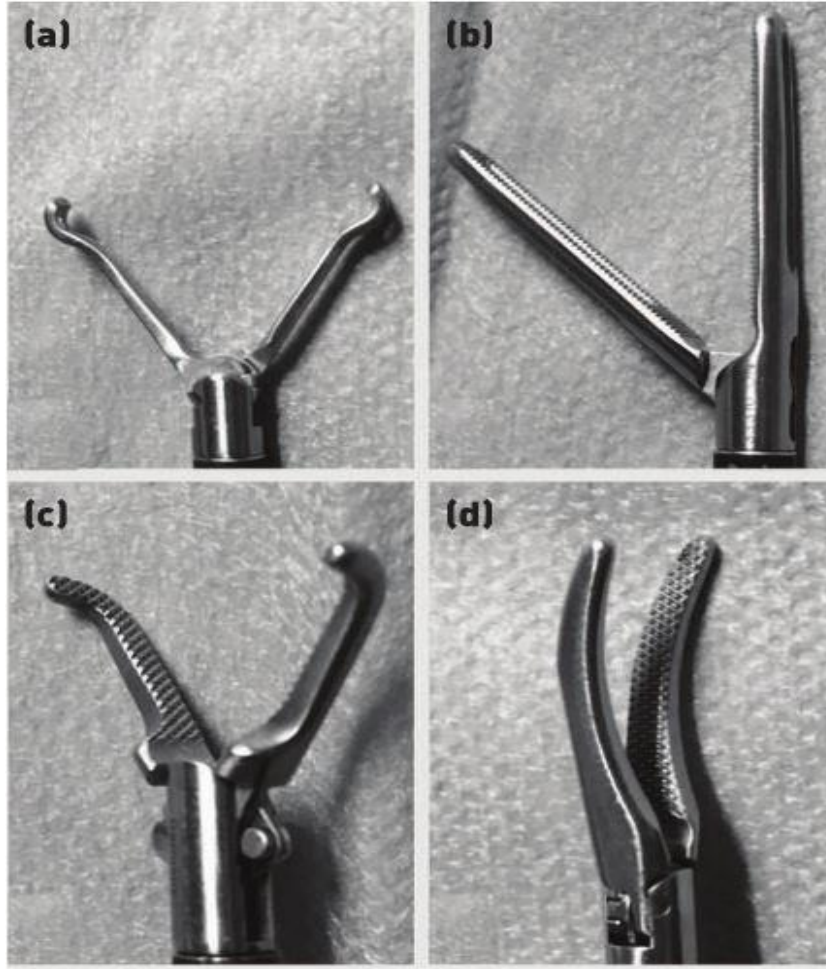
Kaynak: (Pievaroli et al., 2023).

Şekil 2.(a) Enstrüman olmadan ameliyat teleskobu, (b) çalışma kanalını ve lensi içeren teleskop ucu, (c) çalışma kanalı içindeki enstrüman (Babcock forcepsi), (d) bir enstrüman yüklenmiş ameliyat teleskobu



Kaynak: (Katic & Dupré, 2017).

Şekil 3.Çeşitli tutucu pensler. (a) Travmatize etmeyen Babcock pensi, (b) tek hareketlipencereli pens, (c) sağ açılı tutucu pens, (d) eğri tutucu Kelly pensi



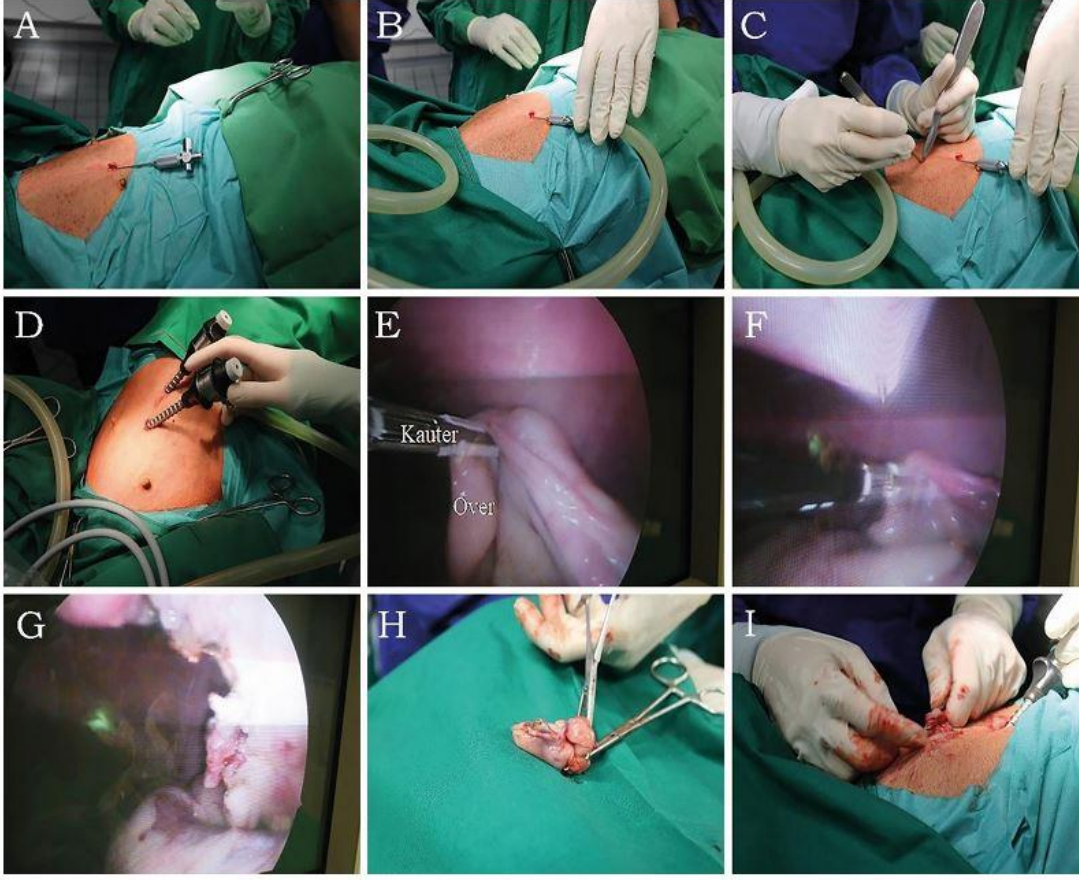
Kaynak: (Katic & Dupré, 2017).

İki Port Laparoskopi Tekniği

Göbek deliğinin 2 mm kuyruk tarafına, 12 mm uzunluğunda bir ensizyon yapılır. İlk 12 mm 'lik trokar kör teknik kullanılarak yerleştirilir. 5 mm çapında, 0 ° görüş açılı bir laparoskop(Şekil 1) kullanılır ve karın boşluğu titizlikle incelenir. Karın içi organlardaki anormallikler tespit edilir. Veress iğnesi (Şekil 1) çıkarıldıktan sonra, falciform ligamente girmeyi önlemek için laparoskop aracılığıyla gözlemlenerek, göbek deliğinin kafa tarafına ve hafifçe orta hattın yanına (*paramedian*) 5 mm 'lik bir trokar (Şekil 4) yerleştirilir. Köpek sağ yan yatış pozisyonundayken (*right lateral recumbency*), laparoskop kranial kanüle ve tutucu forsepsler (Şekil 3) kaudal kanüle sokulur.

Ovaryum pedikülü, uygun ligament (*proper ligament*) ve askılayıcı ligament (*suspensory ligament*), tek portlu teknik için tarif edildiği gibi mühürlenir ve kesilir. Ovaryum, kaudal porttan dışarı çekilir. Pnömoperitoneum (karın boşluğundaki gaz) yeniden oluşturulduktan ve köpek sol yan yatış pozisyonuna (*left lateral recumbency*) yeniden konumlandırıldıktan sonra, sağ ovariektomi gerçekleştirilir ve port bölgelerindeki karın fasiyası ve küçük kesiler dikişle kapatılır (Dupré vd., 2009).

Şekil 4. Ovarioktemi prosedürünün aşamaları şunlardır: İlk olarak Veress iğnesi yerleştirilir (A), ardından hava hortumu bağlanır (B). Daha sonra ikinci deri ensizyonu yapılır (C) ve birinci ile ikinci trokarlar yerleştirilir (D). Uterus cornusu elektrocerrahi pensi ile tutulur (E), ovaryum bir kanca ile sabitlenir (F) ve elektrocerrahi yöntemiyle koagüle edilir (G). Daha sonra ovaryum karın boşluğundan çıkarılır (H) ve kesiler basit dikişlerle kapatılır (I).



Kaynak: (Şendağ et al., 2025).

Tek Port Laparoskopi Tekniği

Veress iğnesi kullanılarak pnömoperiton (karın boşluğuna gaz verilmesi) oluşturulduktan sonra, göbek deliğinin 1 cm ila 2 cm kuyruk tarafına orta hatta 12 mm'lik bir ensizyon yapılır. 12 mm'lik bir trokar yerleştirilir, ardından 6 mm çalışma kanalına sahip 10 mm'lik bir teleskop içeri sokulur. Karın boşluğu daha sonra titizlikle incelenir ve Veress iğnesi çıkarılır. Hasta daha sonra tam yan yatış pozisyonundayken eğilir ve çalışma kanalından 5 mm'lik bir tutucu alet (*grasper*) (Şekil 1) sokulur. Ovaryum tutulur ve karın duvarına (*orta yan tarafına*) getirilir; burada perkütan bir sütür veya ovaryum kancası ile askıya alınır. İğne genellikle uygun ligamentten (*proper ligament*) veya uterus cornusunun kranial kısmından geçer. Ardından tutucu alet, 5 mm'lik bir damar mühürleme cihazı ile değiştirilir ve ovaryum pedikülü ile askılayıcı (*suspensory*) ve uygun ligamentler mühürlenir ve kesilir. Daha sonra damar mühürleme cihazı bir tutucu alet ile değiştirilir ve ovaryum, kanül aracılığıyla veya karın kesisi yoluyla çıkarılır. Sonrasında hasta karşıt tarafa yatış pozisyonuna eğilir ve işlem karşıt tarafta tekrarlanır. Son olarak, pnömoperiton serbest bırakılır ve port bölgelerindeki karın fasiyası ve küçük kesiler dikişle kapatılır (Dupré vd., 2009).

Ultrasonik Cihaz

Ultrasonik dalgalar, insan işitme sınırının (>20 kHz) üzerindeki frekansa sahip ses dalgalarıdır. Cerrahi cihazlarda kullanılan ses dalgası enerjisi, tipik olarak 23–55 kHz frekanslarında oluşur. Ultrasonik cerrahi cihazlar kesme, kurutma, pıhtılaştırma ve kavitasyon (diseksiyonu kolaylaştıran buharlaşmanın hibrit bir şekli) yeteneğine sahiptir.

Bu enerji türünün avantajı, bir elektrik devresi gerektirmemesidir. Bu durum, laparoskopide meydana gelebilecek doğrudan ve dolaylı kuplaj (birleşme) yaralanmaları riskini, ayrıca kardiyak ve solunum durmasına yol açabilecek sinir stimülasyonunu ortadan kaldırır.

Bir ultrasonik jeneratör, jeneratör tarafından modüle edilen, dönüştürücüye (transducer) yönlendirilen ve ses enerjisine dönüştürülen alternatif polariteli bir elektrik akımı sağlar. Akımın ses enerjisine dönüşümü, piezoelektrik akımın dönüştürücü içindeki bir dizi üst üste dizilmiş seramik plakadan geçirilmesiyle gerçekleşir. Seramik plakaların saniyede 55.500 kez titreşimi üretir, bu da mekanik enerji oluşturur. Ses enerjisi, aletin mili boyunca uca doğru yayılır ve alet ucunun eksenel yer değiştirmesine yol açar. Jeneratördeki gücün artırılması, alet ucunun eksenel yer değiştirmesini artırır ve bu da kesme hızının yükselmesine neden olur (Marvel S vd., 2022).

Newcomb ve ark. tarafından yapılan bir çalışma, domuz modelinde elektrokoter ve ultrasonik cihazlarla damar mühürlemeyi karşılaştırmıştır (Newcomb vd., 2009). Damar mühürleme cihazlarının, ultrasonik cihazlara kıyasla en yüksek ortalama patlama basınçlarına sahip olduğunu bulmuşlardır. Genel olarak, ultrasonik cihaz damar mühürleme cihazlarından daha fazla mühürleme hatası görülmüştür. Ancak, çapı 2-3 mm olan damarlar için, ultrasonik cihazda herhangi bir mühürleme hatası görülmezken, damar mühürleme cihazlarında hatalar olmuştur. Bu çalışma, ultrasonik disektörlerin 3 mm' den küçük damarları tutarlı bir şekilde mühürlediğini ancak daha büyük damar çaplarında tutarsız performans sergilediğini vurgulamaktadır (Newcomb vd., 2009).

Bipolar Damar Mühürleme Cihazı (LigaSure)

Enerji temelli damar kapatma cihazları, açık ve laparoskopik cerrahiler sırasında diseksiyon ve hemostazı kolaylaştırmak amacıyla geliştirilmiştir. Bu teknolojiler, cerrahların kan kaybını ve ameliyat süresini azaltarak işlemlerin etkinliğini ve güvenliğini artırmalarını sağlar (Okhunov vd., 2018). Damar mühürleme cihazları bipolar yapıdadır ve 7 mm çapa kadar olan damarların düzgün bir şekilde mühürlenmesini sağlarken, gereksiz termal hasarı önleyen bir geri bildirim mekanizmasına sahiptir. Birçok damar mühürleme cihazı, başarılı bir mühürleme döngüsü tamamlandıktan sonra cerrahı sesli bir sinyalle bilgilendirir. Kontrollü bir elektrik akımının uygulanması, proteinleri ısıtır ve denatüre eder, bu da daha sonra damarları kaynaştırır. En önemlisi, bu işlem sırasında oluşan sıcaklıklar (alet ucunda 60 °C ila 95 °C aralığında olup, alet ucundan 2 mm uzakta hızla 55 °C civarına kadar hızla düşer) geleneksel bipolar cihazların ürettiği sıcaklıklardan (90 °C den fazla ve çevre dokularda kontrolsüz yayılım) daha düşüktür. Damar mühürleme cihazları genellikle kesici yüzeyler içinde bulunan ve uygun kaynaşma sağlandıktan sonra damarları kesebilen bir bıçakla donatılmıştır (Katic & Dupré, 2017).

Sistem; bir elektrosürjikal jeneratör, kilitleme mekanizmasına sahip bir el parçası (makas benzeri) ve bir ayak pedalı olmak üzere üç ana bileşenden oluşur. Doku el parçasıyla kavrandığında, geri bildirimli jeneratör, dokunun yoğunluğunu algılar ve verilecek enerji miktarını otomatik olarak en uygun seviyeye ayarlar. Damar mühürleme cihazları, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 7 mm çapa kadar damarların kapatılması için onaylanmıştır ve oluşturulan mühürler normal sistolik basıncın en az üç katına dayanabilir. Deneysel çalışmalar, damar mühürleme

cihazlarının damar kapama gücünün geleneksel ligatürler ve hemoklipler ile eşit, hatta ultrasonik koagülasyon cihazları ve bipolar koagülatörlerden daha üstün olduğunu göstermiştir. Damar mühürleme cihazları, kavranan dokunun yoğunluğuna göre hassas miktarda enerji verir; bu sayede ısı yayılımı (termal hasar) ve çevre dokulara zarar minimum düzeyde tutulur. Ayrıca birçok klinik çalışma, damar mühürleme cihazlarının güvenilir damar kapama performansını doğrulamıştır (Prokopakis vd., 2010; Sakals vd., 2018). Enerji temelli cihazlar kullanılarak yapılan damar kapatmanın güvenilirliği, klinik açıdan son derece önemlidir; bu bağlamda, mühürleme kalitesinin tutarlı olması büyük önem taşır (Okhunov vd., 2018). Tüm bu özellikler, bu cihazları ovaryum pedikülünün kesilmesi için çok faydalı kılmakta ve LapOVE' de (Laparoskopik Ovariektomi) yaygın kullanımlarını desteklemektedir (Katic & Dupré, 2017). Kolay kullanımı ve dokuların daha az invaziv diseksiyonuna olanak sağlaması açısından Ligasure, ultrasonik enerji ile karşılaştırılabilir. Doku kesisi ultrasonik dalgalar aracılığıyla gerçekleşir ve bu dalgalar aletin el ünitesinde titreşime neden olur. Uç kısmın yaklaşık 100°C gibi daha yüksek bir sıcaklığa ulaşması sayesinde, dokunun kesin diseksiyonu, koagülasyonu ve transeksiyonu hassas bir şekilde yapılabilir. Ancak damar çapı 2–3 mm' den büyük olduğunda, ultrasonik enerji ligatürler veya elektrocerrahi ve lazerde olduğu gibi diğer mekanik yöntemlerle birlikte kullanılmalıdır (Fröhlich, 2008).

Köpeklerde Bipolar Damar Mühürleme Cihazı (LigaSure) Kullanımı

Ovariektomi veya ovariohisterektomi, dişi köpeklerde doğum kontrolü ve üreme kontrolü amacıyla on yıllardır kullanılan bir yöntemdir. Bu tür işlemler, genellikle kısırlaştırma veya sterilizasyon olarak adlandırılır ve cerrahi tekniklerdeki ilerlemeler ışığında yeniden değerlendirilmelidir. Bu bağlamda, son yıllarda köpeklerde uygulanmak üzere uyarlanmış endoskopik kısırlaştırma yöntemine olan ilgi artmaktadır. Evcil hayvan sahipleri arasındaki bu tekniğe olan talep, esas olarak yöntemin minimal invaziv olmasından kaynaklanmaktadır. Birçok çalışma, endoskopik kısırlaştırmanın dokulara daha az zarar verdiğini, ölüm oranının daha düşük olduğunu ve geleneksel cerrahi yöntemlere kıyasla ameliyat sonrası ağrının daha az olduğunu göstermiştir. Dikkat çekici bir şekilde, son yıllarda bu teknik bazı egzotik hayvan türlerinin kısırlaştırmasında da kullanılmaya başlanmıştır (Şendağ vd., 2025).

Kedilerde Bipolar Damar Mühürleme Cihazı (LigaSure) Kullanımı

Kedilerde bildirilen laparoskopik ve laparoskopi yardımcı prosedürler arasında ovariektomi, ovariohisterektomi, karaciğer biyopsisi, pankreas biyopsisi ve son zamanlarda enterotomi ile bağırsak rezeksiyonu ve anastomoz yer almaktadır (Coisman vd., 2014).

Dişi kedilerde ovariektomi işlemi sıklıkla uygulanmaktadır ve minimal invaziv cerrahi yöntemler veteriner hekimlikte giderek daha yaygın hale gelmektedir. Kedilerde çeşitli tekniklerle gerçekleştirilen laparoskopik ovariektomi uygulamaları tanımlanmıştır. Dişi köpek ve kedilerde laparoskopik ve açık kısırlaştırma tekniklerinin karşılaştırıldığı çalışmalar, laparoskopik yöntemlerde postoperatif ağrının daha az olduğunu göstermiştir. Bir çalışmada, laparoskopik ovariektomi uygulamasında, açık ovariektomiye kıyasla daha az kas hasarı meydana geldiği bildirilmiştir. Laparoskopinin olası avantajları arasında iyi cerrahi görüş, daha düşük kanama riski, daha hızlı iyileşme ve daha düşük enfeksiyon riski yer almaktadır. Ancak, dezavantajları arasında yeterli beceri kazanmak için gereken öğrenme süreci ve ekipman maliyeti bulunmaktadır (Sakals vd., 2018).

Bipolar Damar Mühürleme Cihazı (LigaSure) Avantajları

Cerrahideki minimal invaziv tekniklerdeki son gelişmeler, daha az morbidite, daha az ağrı ve daha hızlı iyileşme sağlaması nedeniyle, veteriner hekimleri daha az travmatik prosedürler geliştirmeye teşvik etmektedir. Küçük hayvan pratisyenleri için sık yapılan cerrahi işlemlerin süresinin azaltılması büyük avantaj sağlayabilir. Açık cerrahi kastre sırasında standart hemostatik yöntem olan dikişle ligasyon, zaman alıcı ve teknik olarak zorlayıcı olabilir. Buna karşın, damar kapatma cihazları, güvenilir hemostaz sağlamak için mekanik ligasyon tekniklerine değerli bir alternatif sunar. Bu cihazlar, ameliyat süresini kısaltabilir, intraoperatif kan kaybını azaltabilir ve ameliyat sonrası komplikasyonları en aza indirebilir (Yaman & Kanca, 2023).

Bipolar Damar Mühürleme Cihazı (LigaSure) Dezavantajları

Damar mühürleme cihazının kullanımı, dikişle ligasyona kıyasla cerrahi süreyi kısaltmıştır, ancak damar mühürleme cihazlarının dezavantajı, kullanılan alet ve ekipmanların maliyetinin yüksek olması ve bileşenlerinin bir kısmının veya tamamının genellikle tek kullanımlık olarak tasarlanmış olmasıdır (Tez vd., 2023; Watts, 2018).

Ayrıca, açık veya laparoskopik abdominal cerrahi, perioperatif dönemde komplikasyon riski taşımaktadır. Yakın zamanda yapılan sistemik bir inceleme, laparoskopik prosedürlerdeki en yaygın komplikasyonların karına giriş sırasında meydana geldiğini ve dalak yırtılmasının en yüksek insidansa sahip olduğunu bulmuştur. Laparoskopik ovariektomide hedef yapılar olan ovaryumlar, çevresindeki ligamentler ve kan damarlarıdır ve bunlar doğrudan görülemediğinde, karın organlarının manipülasyonuna ihtiyaç duyulur. Dalak boyutunu artıran herhangi bir ilaç, iyatrojenik hasar riskini artırma potansiyeline sahiptir (Rennick vd., 2025).

Sonuç

Bipolar damar mühürleme cihazları, veteriner cerrahide özellikle kedi ve köpeklerde gerçekleştirilen ovariohisterektomi, ovariektomi ve orchiektomi gibi rutin girişimlerde etkili, güvenli ve zaman kazandırıcı bir alternatif olarak öne çıkmaktadır. Bu cihazların sağladığı kontrollü enerji aktarımı ve güvenilir damar mühürleme kapasitesi, intraoperatif kanama riskini azaltmakta ve ek ligatür ihtiyacını önemli ölçüde düşürmektedir. Buna bağlı olarak cerrahi süre kısaltmakta, operasyon sırasında görüş alanı iyileşmekte ve cerrahın iş yükü azalmaktadır. Ayrıca minimal doku travması sayesinde postoperatif ağrı ve komplikasyon oranlarının düşük olması, hasta refahını ve iyileşme sürecini olumlu yönde etkilemektedir. Sonuç olarak bipolar damar mühürleme teknolojisi, uygun hasta seçimi ve doğru cerrahi teknikle kullanıldığında, veteriner jinekoloji ve yumuşak doku cerrahisinde modern, güvenilir ve klinik açıdan avantajlı bir yaklaşım sunmaktadır.

Kaynakça

- Buote, N. J., Kovak-McClaran, J. R., & Schold, J. D. (2011). Conversion from Diagnostic Laparoscopy to Laparotomy: Risk Factors and Occurrence. *Veterinary Surgery*, 40(1), 106-114. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2010.00759.x>
- Coisman, J. G., Case, J. B., Shih, A., Harrison, K., Isaza, N., & Ellison, G. (2014). Comparison of surgical variables in cats undergoing single-incision laparoscopic ovariectomy using a LigaSure or extracorporeal suture versus open ovariectomy. *Veterinary Surgery*, 43(1), 38-44. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2013.12073.x>

- Dan, D., Naraynsingh, V., Cawich, S., Jonnalagadda, R., Indies, W., & Augustine, S. (2012). The History of Laparoscopic General Surgery in the Caribbean Historia de la Cirugía General Laparoscópica en el Caribe. *West Indian Med J* (C. 61, Sayı 4).
- Dupré, G., Fiorbianco, V., Skalicky, M., Gültiken, N., Ay, S. S., & Findik, M. (2009). Laparoscopic ovariectomy in Dogs: Comparison between single portal and two-portal access. *Veterinary Surgery*, 38(7), 818-824. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2009.00601.x>
- Fröhlich, C. (2008). *Laparoscopic ovariectomy in female dogs: A Cooperation between VUW and The University of Samsun* [PhD, The University of Veterinary Medicine Vienna]. <https://www.vetmeduni.ac.at/hochschulschriften/diplomarbeiten/AC07121915.pdf>
- Katic, N., & Dupré, G. (2017). Laparoscopic ovariectomy in small animals. *In Practice*, 39(4), 170-180. <https://doi.org/10.1136/inp.j1083>
- Marvel S, & Monnet E. (2022). Small Animal Laparoscopy and Thoracoscopy. İçinde B. A. Fransson & P. D. Mayhew (Ed.), *Small Animal Laparoscopy and Thoracoscopy, 2nd Edition* (2. bs, ???). Wiley Blackwell.
- Newcomb, W. L., Hope, W. W., Schmelzer, T. M., Heath, J. J., Norton, H. J., Lincourt, A. E., Heniford, B. T., & Iannitti, D. A. (2009). Comparison of blood vessel sealing among new electrosurgical and ultrasonic devices. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*, 23(1), 90-96. <https://doi.org/10.1007/s00464-008-9932-x>
- Okhunov, Z., Yoon, R., Lusch, A., Spradling, K., Suarez, M., Kaler, K. S., Patel, R., Hwang, C., Osann, K., Huang, J., Lee, T., & Landman, J. (2018). Evaluation and Comparison of Contemporary Energy-Based Surgical Vessel Sealing Devices. *Journal of Endourology*, 32(4), 329-337. <https://doi.org/10.1089/end.2017.0596>
- Öcal, H., Doğan, H., Saat, N., & Aydın, M. (2015). Progesteron, Progestinler ve Antiprogestinler. *Türkiye Klinikleri Veterinary Sciences-Obstetrics and Gynecology- Special Topics*, 1(2), 60-86. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-progesteron-progestinler-ve-antiprogestinler-71611.html>
- Öztürk, B., Ayalp-Erkan, A., Çetinkaya, Y. B., Öztürk, T., Saat, N., & Güner, B. (2026). Fetal demise and delayed parturition following post-mating administration of depot progesterone for contraception in three hunting dogs. *Topics in Companion Animal Medicine*, 70. <https://doi.org/10.1016/j.tcam.2025.101044>
- Pievaroli, A. M., Properzi, Roberto., Case, J. Brad., Collivignarelli, Francesco., & Twedt, D. C. . (2023). *Laparoscopy and thoracoscopy in the dog and cat*. Edra Publishing.
- Prokopakis, E. P., Lachanas, V. A., Vardouniotis, A. S., & Velegrakis, G. A. (2010). The use of the Ligasure™ Vessel Sealing System in head and neck surgery: a report on six years of experience and a review of the literature. *B-ENT*, 6(1), 19-25.
- Rennick, R., McClaran, J. K., Neilson, D. M., Sanchis-Mora, S., & Sparks, T. (2025). Influence of acepromazine vs. medetomidine on surgical time and complication rate during canine laparoscopic ovariectomy. *Journal of Small Animal Practice*, 66(6), 389-395. <https://doi.org/10.1111/jsap.13835>
- Safak, T., Saat, N., Yilmaz-Koc, O., Turanli, M., Ayalp-Erkan, A., & Risvanli, A. (2025). High-Sensitive Cardiac Troponin I and Th1/Th2 Polarization in Queens With Pyometra. *Veterinary Medicine and Science*, 11(1), 1-8. <https://doi.org/10.1002/vms3.70125>
- Sakals, S. A., Rawlings, C. A., Laity, J., Hofmeister, E. H., & Radlinsky, M. A. G. (2018). Evaluation of a laparoscopically assisted ovariectomy technique in cats. *Veterinary Surgery*, 47, O32-O38. <https://doi.org/10.1111/vsu.12762>
- Şendağ, S., Yildiz, M., Conza, T., & Wehrend, A. (2025). Two-Portal Access Endoscopic Bilateral Ovariectomy in Bitches. *F.U. Vet. J. Health Sci.*, 39(2), 85-89. <http://www.fusabil.org>
- Tahir, M., & Gilkison, W. (2013). Ureteric Injury due to the Use of LigaSure. *Case Reports in Urology*, 2013, 1-2. <https://doi.org/10.1155/2013/989524>

- Tez, G., Kanca, H., & Ergül, S. (2023). Surgical Time for Laparoscopic Ovariectomy in Adult and Prepubertal Dogs. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 12(2), 146-151. <https://doi.org/10.31196/huvfd.1319607>
- Watts, J. (2018). The use of bipolar electrosurgical forceps for haemostasis in open surgical ovariectomy of bitches and queens and castration of dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 59(8), 465-473. <https://doi.org/10.1111/jsap.12838>
- Yaman, C., & Kanca, H. (2023). Use of a bipolar vessel sealing device in canine orchiectomy. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 70(4), 375-382. <https://doi.org/10.33988/auvfd.1092062>
- Yüksel, M., Saat, N., & Rişvanlı, A. (2013). The effect of canine ovariohysterectomy on HSP70 and anti-HSP70 antibodies. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 19(1), 85-88. <https://doi.org/10.9775/kvfd.2012.7228>

BÖLÜM 2

YAPAY DIŞI GAMET ÜRETİM TEKNOLOJİSİ

ATILLA YILDIZ ¹

Giriş

Gametler, nesiller boyunca genetik ve epigenetik bilgiyi aktarmaktan sorumlu son derece özelleşmiş hücrelerdir (Johnson et al., 2011). Yapay gametler, doğal diploid öncülleri olan primordial germ hücrelerinin (PGC'ler) belirlenmesi ve olgunlaştırılmasıyla veya pluripotent (çok potansiyelli) hücrelerin germ hücresi soyuna yönlendirilmiş farklılaşmasıyla in vitro olarak üretilen olgun germ hücreleridir (sperm ve yumurta). Yapay gametler, doğal diploid öncülleri olan primordial (ilkel) germ hücrelerinin (PGC'ler) belirlenmesi ve olgunlaştırılmasıyla veya progenitör hücrelerin veya somatik hücrelerin ve kök hücrelerin germ hücresi soyuna yönlendirilmiş farklılaşmasıyla in vitro olarak oluşturulan olgun germ hücreleri olarak tanımlanabilir (Zhang et al., 2020). Bunlara somatik hücre haploidizasyonu veya in vitro üretilen gametler adı da verilmektedir (Nagy & Chang, 2007). Bu süreç, ilkel germ hücrelerinin karmaşık moleküler ve hücresel yollarla olgun gametlere dönüştüğü gametogenezin doğal ilerlemesini taklit eder (Tenchov & Zhou, 2025). Bu hücreler, mayoz bölünmeyi tamamladıktan sonra döllenme ve ardından embriyogenez geçirebilmeli ve genetik ve epigenetik bilgilerini aktarabilmelidir (Moreno et al., 2015). Yapay gamet üretiminin ideal hedefi, gamet oluşumunu, döllenmeyi ve yavruların doğumunu içerir ve embriyolar için de implantasyon, gelişim ve yavruların doğumunu gerektirir. (Zhang et al., 2020). Araştırmacılar, fareler gibi hayvan modellerinde başarılı bir şekilde işlevsel gametler üreterek sağlıklı yavrular elde etmişlerdir (Tenchov & Zhou, 2025). Yapay gametler, ideal olarak döllenmeyi sağlayarak embriyo oluşturan ve sağlıklı bir

¹ Prof.Dr., Fırat Üniversitesi Sivrice MYO, Veterinerlik Bölümü, Orcid: 0000-0001-9910-3250

yavrunun doğmasına yol açan, progenitör hücrelerin, pluripotent kök hücrelerin veya somatik hücrelerin laboratuvar manipülasyonu yoluyla üretilen gametlerdir (Oqani et al., 2022). Domuz türleri gibi çiftlik hayvanlarında, in vitro oosit benzeri hücrelerin oluşumunu gösteren ilk çalışmalar, deri, yağ ve yumurtalık dokusundan somatik hücrelerin farklılaştırılmasıyla gerçekleştirilmiştir. Bununla birlikte, bu hücrelerin uygulanabilirliği veya işlevselliği (örneğin, canlı ve sağlıklı yavru üretimi) analiz edilmemiştir. İn vitro olarak iPSC'lerden elde edilen primordial germ hücreleri (PGC'ler), kısırlık sorunu yaşayan hastalardan alınan insanlar da dahil olmak üzere farklı hayvan türlerinde tanımlanmıştır (de Castro et al., 2024). Beyaz gergedan, sığır ve domuz PGCLC'leri (PGC benzeri hücreler) in vitro olarak iPSC'lerden üretilmiştir (Bressan et al., 2017; Hayashi et al., 2022; Pieri et al., 2022). Şu anda yapay gametler yalnızca laboratuvar hayvanlarında üretilmektedir (Villalba, 2024). Embriyonik kök hücrelerden (ESC'ler), oogonial kök hücrelerden (OSC'ler dışı germ hattı kök hücreleri (FGSC'ler) olarak da bilinir) veya indüklenmiş pluripotent kök hücrelerden (iPSC'ler) in vitro üretilen oositler üzerindeki araştırmalar, yardımcı üreme tekniklerinde (ART) yeni ufuklar vaat etmektedir (Chatzimeletiou et al., 2025).

Laboratuvar ortamında (in vitro) gamet farklılaşması, nesil aralıklarını kısaltarak, hayvan başına gamet sayısını artırarak ve üstün genetik özelliklerin yayılmasını teşvik ederek hayvancılık üretiminde devrim yaratma potansiyeline sahiptir. Daha kısa sürede daha fazla sayıda yumurta hücresi üretme yeteneği, çok sayıda in vitro kültürlenmiş embriyo üretmek için kullanılabilir ve bu da embriyo transferi yoluyla seçilmiş hayvan genetiğinin hızlı ve verimli bir şekilde yayılmasını sağlar (Goszczynski et al., 2019). İn vitro ıslah, mayotik rekombinasyon ve döllenme döngüsünü laboratuvar ortamında taklit etmeyi ve her döngüde genomik seleksiyon uygulamayı amaçlamaktadır (Botigelli et al., 2023; Goszczynski et al., 2019; Hou et al., 2018;). Bu yaklaşım, blastosistlerden embriyonik kök hücrelerin izole edilmesi, ardından üstün kök hücrelerin genomik seçimi, gametlerin in vitro üretimi ve

daha sonra IVF ile gerçekleştirilebilir; bu da sonraki bir seçim turu için potansiyel taşıyan yeni bir blastosist aşaması embriyo nesliyle sonuçlanmasını sağlar. Üreme, doğmamış, olgunlaşmamış, kısır veya ölü hayvanlardan gamet üretilerek ve in vitro fertilizasyon (IVF) veya intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) kullanılarak gerçekleştirilebilir. Nesli tükenmekte olan türlerin küçük gen havuzuyla ilgili zorluklar, in vitro üretilen gametlerin depolanması ve kullanılmasıyla aşılabılır (Goszczynski et al., 2019). Son yıllarda nükleer transfer (NT) ve embriyonik veya yetişkin kök hücre teknolojisi, somatik hücrelerden veya embriyonik kök hücrelerden gamet "üretmek" için gerçek veya teorik yeni alternatifler sunmuştur (Nagy & Chang, 2007).

Yapay gamet üretme yöntemleri, çok çeşitli hücre tiplerini ve kaynaklarını kullanabilir ve iki geniş strateji türüne ayrılabilir. Bu stratejilerden ilki ve uygulanan en eski yöntem, germ hücre soyundan gelen hücrelerden gametleri elde etmeyi içerir; bu, gonadal dokuda veya genital sırt eksplantlarında germ hücre gelişimi, izole edilmiş yumurtalık foliküllerinde oositlerin in vitro gelişimi ve spermatogoniyal hücrelerin farklılaşması gibi çeşitli yöntemleri kapsar. Yapay gametler için ikinci genel strateji, gonadlardan izole edilen mezenkimal kök hücreler, diğer somatik doku kaynaklı kök hücreler, embriyonik kök hücreler veya indüklenmiş pluripotent kök hücreler dahil olmak üzere çeşitli diğer kök hücre tiplerini kullanan yaklaşımları içerir (Latham, 2025). Yapay gamet üretimi süreci, esas olarak somatik hücre alımı, indüklenmiş pluripotent kök hücre (iPSC) dönüşümü, primordial germ hücresi benzeri hücre (PGCLC) indüksiyonu ve gametogenezi içeren hücresel yeniden programlama teknolojisine dayanmaktadır (Tanimoto et al., 2022).

Bu bölümde, çeşitli hücre tiplerinden "yapay oosit" üretimi alanındaki gelişmeler ele alınacak ve yapay oositlerin elde edilmesinde kullanılan kaynaklar incelenecektir.

Yapay Oosit Kaynakları

Yapay gamet oluşturmak için kullanılan herhangi bir hücre tipinin en önemli gereksinimi, yetişkin dokudan toplanabilmesidir, çünkü bu, yalnızca fetal yaşam sırasında mevcut olan primordial germ hücrelerinin kullanımını ortadan kaldırır. Araştırmalar, oogonial kök hücreler (OSC'ler) veya germ hattı kök hücreleri (GSC'ler), embriyonik kök hücreler (ESC'ler) ve indüklenmiş pluripotent kök hücreler (iPSC'ler) olmak üzere üç ana hücre tipinden yapay oosit elde etmeye odaklanmıştır. Kök hücreler, yenilenmeden sorumlu ayrı bir niş içinde bulunan farklılaşmamış veya farklılaşma sınırlı, kendi kendini yenileyen hücrelerdir. Pluripotent kök hücreler, bir memeli embriyosunun tüm hücrelerine farklılaşma yeteneğine sahiptir ve bu nedenle germ hücreleri üretme potansiyeline sahiptir (Telfer & Odey, 2023).

Oogoniyal Kök Hücrelerden Elde Edilen Oositler

Geleneksel görüşlere göre, çoğu dişi memeli doğumda oosit üretme yeteneğini kaybeder ve yalnızca sınırlı bir oosit rezervine sahiptir. Bununla birlikte, son yıllarda hem genç hem de yetişkin farelerin yumurtalıklarında mitotik aktiviteye sahip üreme hücrelerinin varlığı belirlenmiş ve bu da folikül havuzunu sürekli olarak güncelleme yeteneklerini göstermiştir (Johnson ve ark., 2004). Bu mitotik olarak aktif germ hücrelerine oogonial kök hücreler veya dişi germ hattı kök hücreleri (FGSC'ler) adı verilir (Zou ve ark., 2009). Bu hücreler döllenebilme ve fare modellerinde embriyo oluşturma yeteneğine sahiptir (Tian & Zhang, 2025). Bu hücreler, embriyonik kök hücreler (ESC'ler) gibi pluripotent kök hücreler değil, daha ziyade spermatogonial kök hücrelere (SSC'ler) benzer şekilde unipotent görünmektedir (Goszczynski et al., 2019). Dişi germ hattı veya oogonial kök hücreler, yetişkin farelerin, sıçanların, ineklerin, domuzların, insan dışı primatların ve kadınların yumurtalık dokusunda tanımlanmış ve incelenmek üzere izole

edilmiştir. (Lacham-Kaplan et al., 2006; Latham, 2025; Telfer & Odey, 2023). OSC'lerin çoğu PRDM1/BLIMP1, DPPA3/STELLA, IFITM3/Fragilis, DAZL, OCT4, REX1/ZFP42 ve TERT için pozitifdir. FGSC'ler yüksek telomeraz aktivitesi gösterir ve çoğunun normal bir karyotipi vardır. FGSC'ler ayrıca alkalın fosfataz boyaması için de pozitifdir. (Tian & Zhang, 2025). Bu hücrelerin izolasyonu, germ hücresi belirteci DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) kutusu polipeptidi 4'e (DDX4) karşı bir antikor kullanılarak manyetik (MACS) veya floresan (FACS) hücre ayırma yöntemine dayanmaktadır (Clarkson et al., 2018). DDX4, IFITM3 (Fragilis) ve aldehit dehidrojenaz (ALDH1) tespiti temelinde OSC izolasyon yöntemleri kullanılmakta ve geliştirmeye devam etmektedir (Goszczynski et al., 2019). Diğer yumurtalık hücreleri de yumurtalık kök hücrelerinin alternatif bir kaynağı olarak önerilmiştir (Bukovsky et al., 2007). Bunlar arasında yumurtalık germ kök hücreleri ("OSC" veya "OGSC"; çapı yaklaşık 4–7 µm) ve farelerde daha büyük OGSC kök hücrelerinin öncüleri olduğu öne sürülen çok küçük embriyonik benzeri kök hücreler (VSEL'ler) (çapı yaklaşık 1–3 µm) yer almaktadır. VSEL'ler OGSC'lere yol açabilir ve germ hücre yuvaları oluşturabilir (Parte et al., 2015; Sharma & Bhartiya, 2021). Bunlar hareketsizdir ancak androjenlere ve hipofiz gonadotropinlerine yanıt olarak çoğalmaya teşvik edilebilirler (Ratajczak et al., 2019). VSEL'ler stres durumlarında aktive olur ve dolaşıma mobilize edilir. Bu hücrelerin sayısı yaşla birlikte azalır (Ratajczak et al., 2019). VSEL'ler asimetric olarak bölünerek OGSC'leri oluştururlar ve mayoz geçirerek oosit olarak farklılaşabilirler (Parte et al., 2015). Kök hücrelerin oositlere dönüşümü, fare kök hücrelerinin alıcı farelerin yumurtalıklarına mikroenjeksiyonu ve gelişimin devam etmesine izin verilmesi yolu gibi genellikle canlı organizma ortamında gerçekleşir (Tian & Zhang, 2025). Alıcı doğurgan ve doğurgan olmayan fare yumurtalıklarına floresan etiketli fare OSC'lerinin enjeksiyonu, konak somatik hücreler içinde Yeşil Floresan Protein (GFP) pozitif

oositler oluşturmuş ve bunlar yumurtlama, dölllenme ve embriyonik gelişim yeteneğine sahip olmuştur ve bazı durumlarda canlı yavrular üretilmiştir (Zou et al., 2009). OSC'ler tek potansiyellidir ve baştan itibaren bir germ hattı olarak programlanmıştır; bu nedenle, bu hücreler, oogeneze yeteneğine sahip bir germ hattı kimliği elde etmek için yönlendirilmiş farklılaşmaya veya genetik manipölasyona ihtiyaç duymazlar (Akahori et al., 2019). Yetişkin alıcıların yumurtalıklarına nakledilen OSC'ler, olgun yumurtalara dönüşen ve döllenenek yaşayabilir embriyolar ve yavrular üreten oositler oluşturur (Wang et al., 2017). İn vitro ortamda OSC'lerden türetilen 'oosit benzeri' hücreler, işlevsel oositlerin üretilmesi için somatik hücre desteğine ve parakrin ve bağlantısal iletişimin geliştirilmesine ihtiyaç duyar (Telfer & Anderson, 2019).

Çok Potansiyelli Kök Hücrelerden (ESC'ler ve iPSC'ler) Elde Edilen Oositler

Embriyonik Kök Hücrelerden Elde Edilen Oositler (ESC'ler)

Gelişen blastosistin iç hücre kütleşi, somatik dokuları ve germ hücrelerini oluşturan çok potansiyelli epiblast hücrelerini oluşturur. Fare epiblastından embriyonik kök hücreler (ESC'ler) ve epiblast kök hücreleri (EpiSC'ler) olmak üzere iki tip kök hücre hattı elde edilmiştir. Bu hücre hatları somatik ve germ hücre soylarına farklılaşabilir (Telfer & Odey, 2023). Sığırlarda ve farelerde, ilkel endoderm MEK aracılı sinyallemenin bloke edilmesiyle engellenir. Farelerde, trofektoderm farklılaşması, mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK), c-Jun, N-terminal kinaz (JNK), PAR-aPKC ve ROCK sinyal yolları gibi çeşitli yolların bloke edilmesiyle engellenir (Shirasawa ve ark., 2024). İnsan blastosistlerinden embriyonik kök hücreler (hESC'ler), fare embriyonik kök hücrelerinden (mESC'ler) de farklılaşan germ hücreleri elde edilmiştir (Telfer & Odey, 2023). Gametlerin öncü hücre popölasyonu olan PGC'leri, insan, maymun, tavşan, sıçan ve gergedan dahil olmak üzere memeli türlerinde

ESC/iPSC hücrelerinden indüklenir (Shirasawa et al., 2024). Pluripotent kök hücrelerden fonksiyonel yumurtaların üretim işlemi şu şekilde gerçekleştirilmektedir: İlkel (primordial) germ hücresi benzeri hücreler (PGCLC'ler) ESC/iPSC'lerinden elde edilir ve daha sonra gonadal somatik hücrelerle bir araya getirilir. Gonadal somatik hücreler, embriyonik 12.5 günde dişi embriyolardan toplanır ve daha sonra endojen PGC'ler, manyetik boncuklarla konjuge edilmiş anti-SSEA1 antikoru ile somatik hücrelerden uzaklaştırılır. PGCLC'lerin ve gonadal somatik hücrelerin bir araya getirilmesi, U şeklinde tabana sahip 96 kuyucuklu bir plakada yapılır ve daha sonra yeniden oluşturulmuş yumurtalık olarak adlandırılan küme, kolajenle kaplanmış bir kültür membranına aktarılır. Sonraki kültür sistemi üç bölüme ayrılabilir: in vitro farklılaşma (IVDi), in vitro büyüme (IVG) ve in vitro olgunlaşma (IVM). Bu bölümlerde oogenezi, sırasıyla ikincil foliküldeki primer oositlere, tamamen gelişmiş germinal vezikül (GV) oositlerine ve MII oositlerine doğru ilerler. Foliküllerin izolasyonundan sonra, ESC/iPSC kaynaklı oositlerde oosit büyümesini teşvik etmek için kollajenaz da etkilidir. IVG kültüründe, oositleri çevreleyen granüloza hücreleri çoğalmaya başlar ve sonunda kümülüs-oosit kompleksleri (COC'leri) kültür membranına kaldırır; bu da antral foliküllere benzeyen bir morfoloji sergiler. Bazı durumlarda, granüloza hücrelerinin çoğalmasını teşvik etmek için rekombinant BMP15 ve GDF9 eklenebilir. Çoğalma ile uyumlu olarak, oositler COC içinde büyür. IVG kültürünün 11. gününde, COC'ler alınır ve daha sonra oositlerde mayozun yeniden başlamasını sağlayan IVM ortamına aktarılır. IVM kültürü sırasında, oositler ilk polar cisim dışarı atar ve MII oositleri haline gelir (Hayashi, 2018). Kültür ortamına östrojen reseptör antagonistlerinin eklenmesi, ikincil foliküllerin kalitesini önemli ölçüde iyileştirmiş ve birincil oosit içeren folikül sayısını artırmıştır (Oqani et al., 2022). Gdf-9, Bmp-4, SCF, LIF ve IGF-I dahil olmak üzere çeşitli büyüme faktörleri içeren ortam, ESC'lerin germ hücrelerine yönlendirilmiş farklılaşmasına neden olmaktadır (Lacham-Kaplan et al., 2006).

Embriyonik kök hücreleri fareler ve insanlar da dahil olmak üzere memeli türlerinde kendi başlarına PGC yeteneğine sahip olmadıklarından ön kültür sırasında bunu edinmeleri gerekmektedir (Shirasawa ve ark., 2024). Fare ES hücreleri, aktivin A ve bFGF içeren kültürlerde verimli bir şekilde PGC yeteneği kazanır (Hayashi et al., 2011), oysa insan ES ve iPS hücreleri bunu aktivin A ve CHIR içeren kültürlerde kazanır (Sasaki et al., 2015). Güney beyaz gergedan ES hücreleri, PGC yeteneği kazanmak için BMP4 ve CHIR'e ihtiyaç duyar (Hayashi et al., 2022). RHO'nun inhibisyonu, implantasyon öncesi inek embriyolardaki epiblast hücrelerinin sayısını artırmakta ve ES hücresi oluşumunun verimliliğini önemli ölçüde iyileştirmektedir. (Shirasawa et al., 2024).

İndüklenmiş Pluripotent Kök Hücrelerden iPSC'ler Elde Edilen Oositler

Yetişkin hücrelerde farklılaşmayı ortadan kaldırma ve çok yönlülüğü teşvik etme (indükleme) metodolojisi, ilk iPSC hatlarının oluşturulmasına yol açmıştır. Dört temel çoğalma geni olan Oct3/4, Klf4, Sox2 ve c-Myc'nin ekspresyonu altındaki fare fibroblastları, çoğalma durumuna getirilmiş ve indüklenmiş çok yönlü hücreler (iPSC'ler) olarak adlandırılmıştır (Telfer & Odey, 2023). iPSC'ler günümüzde insan da dahil olmak üzere çeşitli türlerden elde edilmektedir (Takahashi et al., 2007). Fare pluripotent kök hücrelerinden gonadal somatik hücrelerin indüklenmesi, fonksiyonel oositlerin üretimi için embriyonik gonadal somatik hücrelere olan ihtiyacı ortadan kaldırmıştır. Embriyonik fibroblast (MEF) kaynaklı iPSC'lerden ve kuyruk ucu fibroblast (TTF) kaynaklı iPSC'lerden türetilen yumurtaların yavrulara dönüştüğü göstermiştir (Hikabe et al., 2016). Fare pluripotent kök hücrelerinden gonadal somatik hücrelerin indüklenmesi, fonksiyonel oositlerin üretimi için embriyonik gonadal somatik hücrelere olan ihtiyacı ortadan kaldırmıştır. iPSC'ler tipik olarak türetildikleri somatik dokunun epigenetik hafızasının bir kısmını

taşırlar ve bu, farklılaşma yeteneklerini etkileyebilir (Tapia & Schöler, 2016). iPSC'ler bazen, ortaya çıkan oositlere ve embriyolara aktarılabilecek mitokondriyal mutasyonlar içerir (Kang et al., 2016). iPSC'ler hastaya özgü olabilir ve bunlardan türetilen hücreler bireyin bağışıklık sistemiyle daha uyumludur. Bununla birlikte, bu hücrelerin oositlere farklılaşma indüksiyon oranı çok düşüktür (Telfer & Odey, 2023).

Somatik Hücre Dönüşümünden Elde Edilen Oositler

Somatik bir hücreyi doğrudan yeniden programlama yoluyla transdiferansiyasyona (bir soydan farklılaşmış bir hücrenin, çok yönlülüğü yeniden sağlamadan başka bir soydan farklılaşmış bir hücreye dönüştürülmesi) yönlendirme yeteneği, in vitro olarak yeni oositlerin üretilmesine de olanak sağlayabilir (Telfer & Odey, 2023). Yenidoğan farelerden izole edilen deri kaynaklı kök hücrelerin (SDSC'ler) in vitro olarak PGCLC'lere farklılaştığı gösterilmiştir (Sun et al., 2015). Fetal domuz SDSC'leri in vitro germ hücresi farklılaşması potansiyeli göstermiş, ancak oosit ve mayoz belirteçlerinin ekspresyonu gözlemlenmiştir (Linher et al., 2009).

Son zamanlarda yapılan bir çalışma, genomik stabiliteye sahip fonksiyonel oositlerin yetişkin fare yumurtalık somatik granüloza hücrelerinden üretilebileceğini göstermiştir (Tian et al., 2019). Kimyasal bir yeniden programlama yaklaşımı kullanılarak, granüloza hücreleri krotonik asit kullanılarak yeniden programlama yoluyla PSC'ler oluşturmaya teşvik edilebilir. Bu gPSC'ler (granüloza pluripotent kök hücreleri) germ hattı potansiyeli kazanmakta ve döllenebilen ve verimli yavrular üretebilen işlevsel oositler üreten PGCLC'ler oluşturabilmektedir (Tian et al., 2019).

Sonuç

Kök hücreden elde edilen gametler üzerine yapılan araştırmalar henüz temel ve klinik öncesi aşamada bulunmaktadır. Mevcut teknolojiler henüz fonksiyonel ve klinik olarak

uygulanabilir gamet üretimini desteklememektedir. Mayozun yeniden oluşturulmasındaki hatalar, epigenetik istikrarsızlık ve gonadal niş eksikliği çözülmemiş temel problemlerdir. Canlı oositlere olgunlaştırılan veya canlı blastosistlerin oluşturulmasında kullanılan kök hücreler, gelecekte verimli embriyo üretimi için umut vaat etmektedir. Bu yenilikçi yaklaşım, üreme teknolojilerinde yeni olanaklar açarak, hayvanlarda genetik, fertilite ve etkin üreme alanlarında daha ileri gelişmeleri sağlayacaktır.

Kaynakça

Akahori, T., Woods, D. C., & Tilly, J. L. (2019). Female fertility preservation through stem cell-based ovarian tissue reconstitution in vitro and ovarian regeneration in vivo. *Clinical Medicine Insights: Reproductive Health*, 13, 1179558119848007. doi: 10.1177/1179558119848007

Botigelli, R. C., Gultinan, C., Arcanjo, R. B., & Denicol, A. C. (2023). In vitro gametogenesis from embryonic stem cells in livestock species: recent advances, opportunities, and challenges to overcome. *Journal of Animal Science*, 101, skad137. doi: 10.1093/jas/skad137

Bressan, F. F., Lima, M. A. D., Machado, L. S., Pieiri, N. C. G., Fantinato-Neto, P., Therrien, J., ... & Meirelles, F. V. (2017). 183 In vitro generation and characterization of putative primordial germ cells derived from induced pluripotent stem cells in cattle. *Reproduction, Fertility and Development*, 30(1), 231-232. doi: 10.1071/RDv30n1Ab183

Bukovsky, A., Ayala, M. E., Dominguez, R., Svetlikova, M., & Selleck-White, R. (2007). Bone marrow derived cells and alternative pathways of oogenesis in adult rodents. *Cell Cycle*, 6(18), 2306-2309. doi: 10.4161/cc.6.18.4707

Clarkson, Y. L., McLaughlin, M., Waterfall, M., Dunlop, C. E., Skehel, P. A., Anderson, R. A., & Telfer, E. E. (2018). Initial characterisation of adult human ovarian cell populations isolated by DDX4 expression and aldehyde dehydrogenase activity. *Scientific Reports*, 8(1), 6953. doi: 10.1038/s41598-018-25116-1

de Castro, R. C. F., Buranello, T. W., Recchia, K., de Souza, A. F., Pieri, N. C. G., & Bressan, F. F. (2024). Emerging contributions of pluripotent stem cells to reproductive technologies

in veterinary medicine. *Journal of Developmental Biology*, 12(2), 14. doi: 10.3390/jdb12020014

Goszczynski, D. E., Cheng, H., Demyda-Peyrás, S., Medrano, J. F., Wu, J., & Ross, P. J. (2019). In vitro breeding: application of embryonic stem cells to animal production. *Biology of Reproduction*, 100(4), 885-895. doi: 10.1093/biolre/ioy256

Hayashi, K. (2018). Oogenesis in vitro. Michael K. Skinner, (Ed.) In *Encyclopedia of Reproduction* (pp. 225-231). Elsevier.

Hayashi, K., Ohta, H., Kurimoto, K., Aramaki, S., & Saitou, M. (2011). Reconstitution of the mouse germ cell specification pathway in culture by pluripotent stem cells. *Cell*, 146(4), 519-532. doi: 10.1016/j.cell.2011.06.052

Hayashi, M., Zywitzka, V., Naitou, Y., Hamazaki, N., Goeritz, F., Hermes, R., ... & Hayashi, K. (2022). Robust induction of primordial germ cells of white rhinoceros on the brink of extinction. *Science Advances*, 8(49), eabp9683. doi: 10.1126/sciadv.abp9683

Hikabe, O., Hamazaki, N., Nagamatsu, G., Obata, Y., Hirao, Y., Hamada, N., ... & Hayashi, K. (2016). Reconstitution in vitro of the entire cycle of the mouse female germ line. *Nature*, 539(7628), 299-303. doi: 10.1038/nature20104

Hou, Z., An, L., Han, J., Yuan, Y., Chen, D., & Tian, J. (2018). Revolutionize livestock breeding in the future: an animal embryo-stem cell breeding system in a dish. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 9(1), 90. doi: 10.1186/s40104-018-0304-7

Johnson, A. D., Richardson, E., Bachvarova, R. F., & Crother, B. I. (2011). Evolution of the germ line–soma relationship in vertebrate embryos. *Reproduction*, 141(3), 291-300. doi: 10.1530/REP-10-0474

Johnson, J., Canning, J., Kaneko, T., Pru, J. K., & Tilly, J. L. (2004). Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal

mammalian ovary. *Nature*, 428(6979), 145-150. doi: 10.1038/nature02316

Kang, E., Wang, X., Tippner-Hedges, R., Ma, H., Folmes, C. D., Gutierrez, N. M., ... & Mitalipov, S. (2016). Age-related accumulation of somatic mitochondrial DNA mutations in adult-derived human iPSCs. *Cell Stem Cell*, 18(5), 625-636. doi: 10.1016/j.stem.2016.02.005

Lacham-Kaplan, O., Chy, H., & Trounson, A. (2006). Testicular cell conditioned medium supports differentiation of embryonic stem cells into ovarian structures containing oocytes. *Stem Cells*, 24(2), 266-273. doi: 10.1634/stemcells.2005-0204

Latham, K. E. (2025). In Vitro Gamete Production in Mammals: Decades of Pioneering Approaches in Germ Cell and Stem Cell Biology Supporting Innovative Discovery and Expansion of Human Reproductive Potential. *Molecular Reproduction and Development*, 92(12), e70072. doi: 10.1002/mrd.70072

Linher, K., Dyce, P., & Li, J. (2009). Primordial germ cell-like cells differentiated in vitro from skin-derived stem cells. *PLoS One*, 4(12), e8263. doi: 10.1371/journal.pone.0008263

Moreno, I., Míguez-Forjan, J. M., & Simón, C. (2015). Artificial gametes from stem cells. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine*, 42(2), 33. doi: 10.5653/cerm.2015.42.2.33

Nagy, Z. P., & Chang, C. C. (2007). Artificial gametes. *Theriogenology*, 67(1), 99-104. doi: 10.1016/j.theriogenology.2006.09.013

Oqani, R. K., So, S., Lee, Y., Ko, J. J., & Kang, E. (2022). Artificial oocyte: development and potential application. *Cells*, 11(7), 1135. doi: 10.3390/cells11071135

Parte, S., Patel, H., Sriraman, K., & Bhartiya, D. (2015). Isolation and characterization of stem cells in the adult mammalian

ovary. *Methods in Molecular Biology (Clifton, NJ)*, 1235, 203-229. doi: 10.1007/978-1-4939-1785-3_16

Pieri, N. C. G., de Souza, A. F., Botigelli, R. C., Pessôa, L. V. D. F., Recchia, K., Machado, L. S., ... & de Andrade, A. F. C. (2022). Porcine primordial germ cell-like cells generated from induced pluripotent stem cells under different culture conditions. *Stem Cell Reviews and Reports*, 18(5), 1639-1656. doi: 10.1007/s12015-021-10198-8

Ratajczak, M. Z., Ratajczak, J., & Kucia, M. (2019). Very small embryonic-like stem cells (VSELs) an update and future directions. *Circulation Research*, 124(2), 208-210. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.314287

Sasaki, K., Yokobayashi, S., Nakamura, T., Okamoto, I., Yabuta, Y., Kurimoto, K., ... & Saitou, M. (2015). Robust in vitro induction of human germ cell fate from pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell*, 17(2), 178-194. doi: 10.1016/j.stem.2015.06.014

Sharma, D., & Bhartiya, D. (2021). Stem cells in adult mice ovaries form germ cell nests, undergo meiosis, neo-oogenesis and follicle assembly on regular basis during estrus cycle. *Stem Cell Reviews and Reports*, 17(5), 1695-1711. doi: 10.1007/s12015-021-10237-4

Shirasawa, A., Hayashi, M., Shono, M., Ideta, A., Yoshino, T., & Hayashi, K. (2024). Efficient derivation of embryonic stem cells and primordial germ cell-like cells in cattle. *Journal of Reproduction and Development*, 70(2), 82-95. doi: 10.1262/jrd.2023-087

Sun, R., Sun, Y. C., Ge, W., Tan, H., Cheng, S. F., Yin, S., ... & Shen, W. (2015). The crucial role of Activin A on the formation of primordial germ cell-like cells from skin-derived stem cells in vitro.

Cell Cycle, 14(19), 3016-3029. doi:
10.1080/15384101.2015.1078031

Takahashi, K., Tanabe, K., Ohnuki, M., Narita, M., Ichisaka, T., Tomoda, K., & Yamanaka, S. (2007). Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*, 131(5), 861-872. doi: 10.1016/j.cell.2007.11.019

Tanimoto, R., Yoshida, K., Ikeda, S., & Obata, Y. (2022). Insights into in vivo follicle formation: a review of in vitro systems. *Histochemistry and Cell Biology*, 157(3), 333-345. doi: 10.1007/s00418-021-02058-w

Tapia, N., & Schöler, H. R. (2016). Molecular obstacles to clinical translation of iPSCs. *Cell Stem Cell*, 19(3), 298-309. doi: 10.1016/j.stem.2016.06.017

Telfer, E. E., & Anderson, R. A. (2019). The existence and potential of germline stem cells in the adult mammalian ovary. *Climacteric*, 22(1), 22-26.

Telfer, E. E., & Odey, Y. L. (2023). Artificial Gametes: Oocytes. Weissman, A., Howles, C. M., & Shoham, Z. (Eds.). In *Textbook of Assisted Reproductive Techniques: Volume 1: Laboratory Perspectives*. (pp. 292-301). CRC Press.

Tenchov, R., & Zhou, Q. A. (2025). Assisted reproductive technology: a ray of hope for infertility. *ACS Omega*, 10(22), 22347-22365. doi: 10.1021/acsomega.5c01643

Tian, C., Liu, L., Ye, X., Fu, H., Sheng, X., Wang, L., ... & Liu, L. (2019). Functional oocytes derived from granulosa cells. *Cell Reports*, 29(13), 4256-4267. doi: 10.1016/j.celrep.2019.11.080

Tian, M., & Zhang, M. (2025). Advances in in vitro oocyte generation from pluripotent stem cells and ovarian stem cells. *Frontiers in Endocrinology*, 16, 1515253. doi: 10.3389/fendo.2025.1515253

Villalba, A. (2024). Artificial gametes and human reproduction in the 21st Century: An ethical analysis. *Reproductive Sciences*, 31(8), 2174-2183. doi: 10.1007/s43032-024-01558-z

Wang, N., Satirapod, C., Ohguchi, Y., Park, E. S., Woods, D. C., & Tilly, J. L. (2017). Genetic studies in mice directly link oocytes produced during adulthood to ovarian function and natural fertility. *Scientific Reports*, 7(1), 10011. doi: 10.1038/s41598-017-10033-6

Zhang, P. Y., Fan, Y., Tan, T., & Yu, Y. (2020). Generation of artificial gamete and embryo from stem cells in reproductive medicine. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8, 781. doi: 10.3389/fbioe.2020.00781

Zou, K., Yuan, Z., Yang, Z., Luo, H., Sun, K., Zhou, L., ... & Wu, J. (2009). Production of offspring from a germline stem cell line derived from neonatal ovaries. *Nature Cell Biology*, 11(5), 631-636. doi: 10.1038/ncb1869

PYTOGENIC STRATEGIES IN LIVESTOCK REPRODUCTIVE HEALTH

Mustafa ÖZTÜRK¹
Muhammed Kürşad BİRDANE²

Introduction

Nature constitutes a unique and invaluable reservoir characterized by exceptionally high biological diversity and a rich phytochemical composition. Phytochemicals synthesized by plants are secondary metabolites with diverse biological activities and have increasingly become a focal point of scientific research due to their promising potential in the prevention and treatment of various diseases. Beyond conferring distinctive sensory attributes such as color, aroma, and taste, these compounds play a crucial role in protecting plants against environmental stress, thereby occupying an important position in both plant physiology and applied health sciences (Hossain et al., 2025).

Phytochemicals comprise a broad and functionally significant spectrum of bioactive plant-derived compounds, including flavonoids, terpenoids, phenolic compounds, and organosulfur compounds. These molecules have been characterized by their antimicrobial, anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory activities. Such biological properties suggest that phytochemicals may play pivotal roles in animal health by contributing both to the control of pathogenic agents and to the

¹ Yüksek lisans öğrencisi, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimler Enstitüsü, Veteriner Doğum ve Jinekoloji A.D, Afyonkarahisar/Türkiye , Orcid (0009-0001-9195-0604)

² Dr. Öğr. Üyesi, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Klinik Bilimler Bölümü, Doğum ve Jinekoloji A.D, Afyonkarahisar/Türkiye, Orcid: (0000-0002-9683-4979), mkbirdane@gmail.com

enhancement of overall physiological performance (Seidavi A. et al., 2022; Shafiq M. et al., 2025).

In animal production systems, phytochemicals can be utilized either through the direct consumption of plant materials or via the administration of concentrated extracts obtained through various extraction techniques. This approach offers notable advantages in ethno-veterinary practices, particularly in terms of cost-effectiveness and accessibility. Within the framework of sustainable livestock production, phytochemical-based strategies hold substantial potential for the development of environmentally friendly systems with a reduced risk of toxic residues. Although the widespread use of antibiotics and synthetic pesticides has demonstrated short-term effectiveness, it has also led to significant concerns, including the emergence of antimicrobial resistance and the presence of drug residues in animal-derived products. These residues may enter the human food chain, thereby necessitating strict regulatory control to ensure that levels remain within established safety limits. In this context, research aimed at the development and application of plant-derived agents with antimicrobial activity has expanded considerably. Many phytochemicals exhibit supportive effects on animal health, characterized by relatively low adverse effect profiles and a minimal risk of resistance development, reinforcing their potential as alternatives or adjuncts to synthetic pharmaceuticals. (Greathead, 2003; Windisch et al., 2008; Hashemi & Davoodi, 2011; Diaz-Sanchez et al., 2015; Lillehoj et al., 2018)

2. Reproductive Challenges in Livestock and the Role of Phytotherapeutic Interventions

The overall productivity of livestock is markedly influenced by systemic diseases, nutritional imbalances, limited genetic potential, and inadequate monitoring protocols, with inefficient estrus detection representing a principal factor contributing to reduced fertility rates. In dairy cows, the postpartum period

constitutes a critical transitional phase characterized by complex physiological, reproductive, and biochemical alterations, often accompanied by a high incidence of reproductive disorders. During this vulnerable interval, conditions such as retained fetal membranes, metritis, endometritis, and postpartum anestrus are frequently observed, leading to decreased milk production, delayed uterine involution, prolonged calving intervals, and impaired reproductive efficiency. Anestrus, defined as the prolonged absence of ovarian cyclicity due to ovarian inactivity or persistent luteal tissue, further exacerbates fertility challenges. Evidence indicates that the administration of antioxidants and immunomodulatory agents during the transition period may facilitate earlier resumption of postpartum ovarian activity and improve conception rates. Considering that infertility results in substantial economic losses due to reduced milk yield and increased culling rates reaching up to 40% in certain regions there is a critical global need for effective and sustainable therapeutic strategies (Colleau and Moureaux, 1999; Kaikini, 2002; Perumal et al., 2013; Yahya et al., 2016; Ghaderi-Zefrehei et al., 2017; Muller, 2017; Fakhri et al., 2019; Gowane et al., 2019).

Phytogenic interventions targeting ovarian dysfunction and impaired fertility have demonstrated promising outcomes across various livestock species. Supplementation with *Yucca schidigera* powder has been associated with significant improvements in reproductive and productive parameters in dairy goats, including shortened intervals to postpartum estrus, prolonged estrus duration, enhanced fertility rates, and increased milk yield. These benefits appear to be mediated through metabolic optimization, as evidenced by reductions in serum cholesterol, triglycerides, and urea concentrations alongside increased glucose and calcium levels, thereby supporting endocrine balance and ovarian responsiveness. Similarly, botanical combinations such as *Aegle marmelos* and *Murraya koenigii* have shown synergistic efficacy in inducing estrus and promoting ovulation in delayed-puberty buffalo heifers, suggesting stimulation of hypothalamic–pituitary–ovarian axis activity. Traditional herbal formulations containing *Tinospora*

cordifolia, *Cassia fistula*, *Artocarpus heterophyllus*, *Plumbago zeylanica*, and *Clerodendrum inermis* have been reported to enhance pregnancy rates in cattle and buffaloes, while species including *Lawsonia inermis*, *Musa paradisiaca*, and *Convolvulus microphyllus* are utilized in the management of repeat breeding. Nutritional phytostimulants such as germinated *Cicer arietinum* and *Macrotyloma uniflorum* contribute to estrus induction, potentially through improved metabolic and hormonal regulation. Polyherbal formulations rich in phytoestrogenic constituents, exemplified by Spectra 305®, are hypothesized to modulate steroid receptor activity and restore cyclicity in animals with chronic anestrus or cystic ovarian follicles. At the cellular level, extracts of *Moringa oleifera* and *Camellia sinensis* enhance oocyte competence by regulating intracellular calcium dynamics, modulating fertility-associated gene expression, and reducing oxidative stress, thereby improving oocyte maturation and embryonic development. (Sastry et al., 1999; El-Shahat & Abdel Monem, 2011; Galib et al., 2011; Al-Mufarrej et al., 2014; Kumar et al., 2015; Patel et al., 2018; Biswas et al., 2019; Khan et al., 2021)

During the postpartum period, oxidative stress and uterine inflammation represent major contributors to delayed reproductive recovery. Propolis supplementation in pregnant ewes has been shown to enhance milk composition, elevate systemic antioxidant enzyme activity, and increase immunoglobulin A concentrations, thereby strengthening maternal immunity and improving offspring growth performance. Antioxidant-rich extracts such as *Zingiber officinale* and *Echinacea* spp. preserve acrosomal integrity, stabilize mitochondrial function, and suppress lipid peroxidation, collectively supporting gamete viability and early embryonic survival. In cases of uterine pathology, intrauterine administration of *Achyranthes aspera* and *Azadirachta indica* extracts has demonstrated therapeutic efficacy against subclinical endometritis, with improved pregnancy rates compared to untreated controls. Herbal mixtures containing *Trigonella foenum-graecum*, *Pennisetum americanum*, *Lepidium sativum*, and *Anethum graveolens* facilitate rapid placental expulsion, while *Cissus quadrangularis* and *Salvadora persica* have

been employed in the management of retained placenta and infection-associated reproductive complications. Additional ethnoveterinary applications involve botanicals such as *Acacia modesta*, *Alliaria petiolata*, *Amaranthus viridis*, and *Arctium lappa* for cervical and uterine disorders, as well as *Arisaema jacquemontii*, *Daphne mucronata*, and *Lantana camara* for ovarian cysts and endocrine-related disturbances. (Harisha et al., 2005; Panda et al., 2006; Lans et al., 2007; Galib et al., 2011; Bordbar et al., 2013; Sharma et al., 2013; Morsy et al., 2015; Abdel-Khalek et al., 2016;)

Mastitis, a condition with substantial indirect effects on fertility and productivity, has also been addressed through phytotherapeutic strategies. Administration of *Panax ginseng* enhances innate immune responses in dairy cows with intramammary infections, reducing somatic cell counts and stimulating neutrophil phagocytic and oxidative burst activities. Immunomodulatory preparations containing *Echinacea purpurea* and *Thuja occidentalis* influence bovine immune cell viability and functional capacity, while *Persicaria senegalense* leaf powder has demonstrated higher mastitis recovery rates compared to conventional antibiotic therapy. Topical and intramammary herbal formulations incorporating *Cedrus deodara*, *Curcuma longa*, *Glycyrrhiza glabra*, and *Eucalyptus globulus*, as well as decoctions composed of *Taraxacum officinale*, *Lonicera* spp., *Isatis* spp., *Scutellaria* spp., and *Angelica sinensis*, have shown favorable clinical outcomes in subclinical mastitis management. (Hu et al., 2001; Maass et al., 2005; Githiori et al., 2006; Joshi & Gokhale, 2006; Bhatt et al., 2012; Vihan, 2013; Wang et al., 2017)

Collectively, these findings indicate that botanically derived interventions exert multifactorial benefits across ovarian dysfunction, postpartum recovery, and mastitis control through mechanisms involving endocrine modulation, antioxidant protection, anti-inflammatory activity, and immune enhancement. Such integrative phytotherapeutic strategies may therefore contribute to improved reproductive resilience and sustainable productivity in livestock systems. Accordingly, livestock producers

worldwide are increasingly adopting botanical resources due to their therapeutic efficacy, favorable safety profile, and cost-effectiveness (Mahomoodally, 2013). Phytochemical characterization has demonstrated that these plants are rich sources of bioactive constituents—including alkaloids, flavonoids, phenols, terpenoids, and steroids—which mediate oxidative stress reduction, antimicrobial activity, and immune modulation (Iwalewa et al., 2007; Citarusi, 2010). Administered as powdered materials or standardized extracts, these phytogenic agents represent a scientifically grounded and sustainable approach to enhancing reproductive health and maintaining systemic homeostasis in livestock (Mukherjee, 2002)

3. Functional Classification of Phytochemicals in Livestock Reproduction

Phytogenic agents with documented relevance to livestock reproductive health can be functionally categorized according to their predominant biological activities, including antioxidant protection, endocrine modulation, immunoregulation, and cellular bioprotection. The following section integrates selected botanicals within a mechanistic framework to highlight their principal bioactive constituents and reproductive implications.

Oxidative stress represents a critical determinant of impaired gametogenesis, diminished oocyte competence, cryodamage, and postpartum reproductive dysfunction in livestock. Excessive reactive oxygen species (ROS) accumulation disrupts mitochondrial integrity, induces lipid peroxidation (LPO), and compromises cellular homeostasis within reproductive tissues. Several plant-derived bioactive compounds exert protective effects through ROS scavenging, inhibition of LPO, stabilization of cellular membranes, and preservation of mitochondrial function. *Moringa oleifera* is widely recognized for its exceptional nutritional density and pharmacological versatility. Its phytochemical composition includes

vitamins A, C, and E, beta-carotene, and polyphenols such as kaempferol, quercetin, rutin, and caffeoylquinic acids. These constituents collectively mitigate oxidative toxicity, reinforce membrane stability, and support hormonal equilibrium. Its rich mineral profile further contributes to endocrine regulation and protection of reproductive tissues against environmental and metabolic stressors. Similarly, *Rhodiola sacra* (Golden Root), an adaptogenic plant native to high-altitude ecosystems, contains more than 140 bioactive compounds. Saccharide fractions derived from *Rhodiola sachalinensis* have demonstrated protective effects during cellular cryopreservation by preserving mitochondrial activity, membrane architecture, and acrosomal integrity. These benefits are primarily attributed to enhanced antioxidant and anti-apoptotic mechanisms, including ROS neutralization and suppression of lipid peroxidation, thereby reducing freeze–thaw–induced structural damage. *Zingiber officinale* (ginger) exhibits potent antioxidant properties mediated by gingerols, shogaols, and volatile constituents. Experimental evidence indicates that ginger supplementation reduces malondialdehyde (MDA) concentrations in reproductive tissues, reflecting attenuation of oxidative stress. In addition, its bioactive compounds exert androgenic effects that stimulate steroidogenesis and support gonadal development. Likewise, *Aloe vera* contains abundant flavonoids and antioxidant vitamins (A, C, and E) that protect germ cells from oxidative injury. By neutralizing free radicals and maintaining cellular homeostasis, Aloe-derived extracts support reproductive tissue integrity and promote germ cell proliferation. (Fahey, 2005; Anwar et al., 2007; Ali et al., 2008; Hamman, 2008; Surjushe et al., 2008; Panossian et al., 2010; Mbikay, 2012; Mishra et al., 2012; Banihani, 2017; Li et al., 2018)

Beyond oxidative imbalance, hormonal dysregulation and dysfunction of the hypothalamic–pituitary–gonadal (HPG) axis constitute major contributors to anestrus, reduced libido, and suboptimal reproductive performance. Several botanicals exert regulatory effects through modulation of endocrine pathways. *Curculigo orchioides* (Black Musli) contains alkaloids, steroidal constituents, and saponins that support endocrine balance and

enhance reproductive vitality. These compounds contribute to improved cellular metabolism and systemic reproductive function. *Panax ginseng* is extensively investigated for its reproductive-enhancing and aphrodisiac properties. Its principal active components, ginsenosides, stimulate nitric oxide synthesis, promote smooth muscle relaxation, and improve blood perfusion to reproductive tissues. Experimental findings indicate increased serum luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) concentrations following supplementation, accompanied by improvements in spermatogenesis parameters, suggesting direct activation of the HPG axis. *Trigonella foenum-graecum* (fenugreek) seeds are rich in saponins, alkaloids, and essential minerals that stimulate ovarian activity, enhance oviductal function, and elevate serum progesterone levels. Observational data in dairy cattle and goats indicate earlier onset of estrus and improved conception rates following dietary supplementation. *Asparagus racemosus* exhibits estrogenic activity that supports follicular maturation and uterine involution during the postpartum period. Supplementation has been associated with earlier resumption of cyclicity and increased serum concentrations of TSH, FSH, and LH. Its adaptogenic and immunomodulatory properties further strengthen reproductive resilience under physiological stress conditions. (Petropoulos et al., 2002; Goyal et al., 2003; Thakur et al., 2007; Chauhan et al., 2010; Leung & Wong, 2010; Pise et al., 2012; Singh et al., 2013; Wankhede et al., 2016; Pandey et al., 2018)

Immune competence is equally essential for maintaining reproductive efficiency, as uterine infections, mastitis, and systemic inflammatory responses can severely compromise fertility. *Echinacea purpurea* demonstrates pronounced immunostimulatory activity by enhancing leukocyte proliferation, macrophage activation, and neutrophil migration. Its antioxidant capacity further mitigates oxidative stress during inflammatory responses, thereby supporting both systemic and reproductive immunity. *Allium sativum* (garlic) contains organosulfur compounds that stimulate macrophage function, promote T-lymphocyte proliferation, and enhance natural killer (NK) cell activity. Through cytokine

modulation and reinforcement of innate immunity, garlic contributes to improved resistance against infections that negatively affect reproductive performance. (Percival, 2000; Barrett, 2003; Rahman, 2007; Chicca et al., 2009; Borlinghaus et al., 2014; Arreola et al., 2015)

Conclusion

Phytogenic compounds and ethnoveterinary preparations exert synergistic and multifaceted effects on livestock reproduction by providing antioxidant protection, modulating endocrine function, enhancing immune responses, and preserving cellular integrity. Their incorporation into reproductive management programs offers a biologically plausible and sustainable strategy to improve fertility, resilience, and overall reproductive performance. Although these botanicals represent promising alternatives to conventional pharmacological agents, their efficacy is contingent upon standardized formulations, appropriate dosing, species-specific physiological responses, and rigorous experimental validation. Transitioning phytogenic interventions from traditional use to evidence-based practice requires controlled trials, mechanistic investigations, and formulation standardization. Such efforts not only promote sustainable livestock production and enhanced reproductive outcomes but also support global objectives to reduce antimicrobial resistance and minimize chemical residues in animal-derived food products.

References

Abdel-Khalek, A. M., El-Hammady, H. Y., & Mousa, M. R. (2016). Effect of propolis supplementation on productive and reproductive performance of ewes. *Egyptian Journal of Sheep and Goat Sciences*, 11(1), 1–12.

Ali, B. H., Blunden, G., Tanira, M. O., & Nemmar, A. (2008). Some phytochemical, pharmacological and toxicological

properties of ginger (*Zingiber officinale*): A review. *Food and Chemical Toxicology*, 46(2), 409–420.

Al-Mufarrej, S. I., Al-Harthi, M. A., & Shalaby, M. I. (2014). Effect of *Yucca schidigera* supplementation on productive and reproductive performance of dairy goats. *Asian Journal of Animal and Veterinary Advances*, 9(1), 1–10.

Anwar, F., Latif, S., Ashraf, M., & Gilani, A. H. (2007). *Moringa oleifera*: A food plant with multiple medicinal uses. *Phytotherapy Research*, 21(1), 17–25.

Arreola, R., Quintero-Fabián, S., López-Roa, R. I., Flores-Gutiérrez, E. O., Reyes-Grajeda, J. P., Carrera-Quintanar, L., & Ortuño-Sahagún, D. (2015). Immunomodulation and anti-inflammatory effects of garlic compounds. *Journal of Immunology Research*, 2015, 401630.

Banihani, S. A. (2017). Ginger and testosterone. *Biomolecules*, 8(4), 119.

Barrett, B. (2003). Medicinal properties of *Echinacea*: A critical review. *Phytomedicine*, 10(1), 66–86.

Bhatt, N., Singh, M., & Sharma, R. K. (2012). Herbal remedies for mastitis management in dairy animals. *Indian Journal of Traditional Knowledge*, 11(2), 355–358.

Biswas, P., et al. (2019). Herbal approaches in improving reproductive performance in livestock. *Journal of Entomology and Zoology Studies*, 7(3), 1234–1239.

Borlinghaus, J., Albrecht, F., Gruhlke, M., Nwachukwu, I., & Slusarenko, A. (2014). Allicin: Chemistry and biological properties. *Molecules*, 19(8), 12591–12618.

Bordbar, F., et al. (2013). Herbal therapies for uterine infections in livestock. *Veterinary Research Communications*, 37(3), 189–197.

Chauhan, N. S., Sharma, V., Dixit, V. K., & Thakur, M. (2010). A review on plants used for improvement of sexual performance and virility. *BioMed Research International*, 2010, 868062.

Citarusi, T. (2010). Herbal biomedicines: A new opportunity for aquaculture industry. *Aquaculture International*, 18(3), 403–414.

Colleau, J. J., & Moureaux, S. (1999). Genetic aspects of culling in dairy cattle. *Animal Research*, 48(3), 205–215.

Diaz-Sanchez, S., D’Souza, D., Biswas, D., & Hanning, I. (2015). Botanical alternatives to antibiotics in poultry production. *Poultry Science*, 94(6), 1369–1377.

El-Shahat, K. H., & Abdel-Monem, U. M. (2011). Effects of dietary supplementation with green tea and chamomile on reproductive performance of cows. *Animal Reproduction Science*, 124(3–4), 238–243.

Fahey, J. W. (2005). *Moringa oleifera*: A review of the medical evidence for its nutritional and therapeutic properties. *Trees for Life Journal*, 1, 5.

Fakhri, Y., et al. (2019). Antibiotic resistance and infertility: A review of associated risk factors. *Environmental Science and Pollution Research*, 26, 28980–28990.

Galib, R., et al. (2011). Role of herbal drugs in the management of infertility. *AYU*, 32(3), 371–376.

Ghaderi-Zefrehei, M., et al. (2017). Culling rate and reproductive performance in Iranian dairy herds. *Tropical Animal Health and Production*, 49(4), 813–820.

Githiori, J. B., Athanasiadou, S., & Thamsborg, S. M. (2006). Use of plants in novel approaches for control of gastrointestinal helminths in livestock. *Veterinary Parasitology*, 139(4), 308–320.

Gowane, G. R., Prince, L. L. L., Paswan, C., Sharma, R. C., & Naqvi, S. M. K. (2019). Genetic and genomic approaches for improvement of small ruminant productivity: Current status and future prospects. *Animal Genetics*, 50(6), 635–647.

Goyal, R. K., Singh, J., & Lal, H. (2003). *Asparagus racemosus*—An update. *Indian Journal of Medical Sciences*, 57(9), 408–414.

Greathead, H. (2003). Plants and plant extracts for improving animal productivity. *Proceedings of the Nutrition Society*, 62(2), 279–290.

Hamman, J. H. (2008). Composition and applications of *Aloe vera* leaf gel. *Molecules*, 13(8), 1599–1616.

Harisha, C. R., et al. (2005). Ethnoveterinary uses of medicinal plants in India. *Indian Journal of Traditional Knowledge*, 4(3), 269–275.

Hashemi, S. R., & Davoodi, H. (2011). Herbal plants as new immunostimulator in poultry industry. *Asian Journal of Animal and Veterinary Advances*, 6(3), 234–248.

Hossain, M. A., et al. (2025). Phytochemicals and their biological activities in health and disease prevention. *Frontiers in Pharmacology*.

Hu, S., et al. (2001). Effects of ginseng on immune function in dairy cows. *American Journal of Veterinary Research*, 62(3), 382–387.

Iwalewa, E. O., McGaw, L. J., Naidoo, V., & Eloff, J. N. (2007). Inflammation: The foundation of diseases and phytomedicines. *Journal of Ethnopharmacology*, 114(1), 1–14.

Joshi, S., & Gokhale, S. (2006). Status of mastitis in periurban dairy farms. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1081, 74–83.

Kaikini, A. S. (2002). Reproductive disorders and culling rate in dairy cattle in India. *Indian Journal of Animal Reproduction*, 23(2), 110–114.

Khan, R. U., et al. (2021). Antioxidant applications of plant extracts in animal reproduction. *Animals*, 11(6), 1736.

Lans, C., et al. (2007). Ethnoveterinary medicines used for ruminants worldwide. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 3, 12.

Leung, K. W., & Wong, A. S. T. (2010). Pharmacology of ginsenosides: A literature review. *Chinese Medicine*, 5, 20.

Lillehoj, H. S., et al. (2018). Phytochemicals as antibiotic alternatives. *Frontiers in Veterinary Science*, 5, 50.

Maass, N., Bauer, J., Paulicks, B. R., Bohmer, B. M., & Roth-Maier, D. A. (2005). Efficiency of *Echinacea purpurea* on performance and immune response. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 89(7–8), 244–252.

Mahomoodally, M. F. (2013). Traditional medicines in Africa. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013, 617459.

Mbikay, M. (2012). Therapeutic potential of *Moringa oleifera* leaves. *Frontiers in Pharmacology*, 3, 24.

Mishra, R., et al. (2012). Ginger and reproductive health. *Asian Pacific Journal of Reproduction*, 1(3), 177–181.

Morsy, T. A., et al. (2015). Herbal treatments for uterine disorders in animals. *Veterinary World*, 8(7), 893–898.

Mukherjee, P. K. (2002). *Quality control of herbal drugs*. Business Horizons.

Muller, C. J. C. (2017). Reproductive performance and culling rates in dairy herds. *South African Journal of Animal Science*, 47(1), 1–10.

Panossian, A., et al. (2010). Adaptogens in traditional medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, 128(3), 543–553.

Pandey, A., Tripathi, S., & Kumar, N. (2018). *Asparagus racemosus* in reproductive health management: A review. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 7(1), 156–161.

Panda, N., et al. (2006). Herbal therapy for placental expulsion in cattle. *Indian Veterinary Journal*, 83, 1032–1034.

Patel, D., et al. (2018). Phytogetic feed additives and reproductive performance. *Veterinary Medicine International*, 2018.

Percival, S. S. (2000). Use of *Echinacea* in medicine. *Biochemical Pharmacology*, 60(2), 155–158.

Perumal, P., Vupru, K., Khate, K., Rajkhowa, C., & Chang, S. (2013). Herbal-based medicinal practices in reproductive disorders. *Journal of Applied Animal Research*, 41(3), 247–256.

Petropoulos, G. A. (2002). *Fenugreek: The genus Trigonella*. Taylor & Francis.

Pise, H. N., et al. (2012). Effect of Shatavari supplementation on reproductive performance. *Indian Journal of Animal Research*, 46(1), 66–69.

Rahman, K. (2007). Effects of garlic on immune system. *Journal of Nutrition*, 137(3), 777S–780S.

Sastry, K. V. H., et al. (1999). Indigenous herbal therapies in bovine reproduction. *Indian Journal of Animal Sciences*, 69, 957–960.

Seidavi, A., et al. (2022). Phytogetic feed additives: Antioxidant and antimicrobial activities. *Veterinary Medicine and Science*, 8(3), 1010–1020.

Shafiq, M., et al. (2025). Bioactive phytochemicals and livestock health. *Animals*.

Sharma, A., et al. (2013). Herbal treatment strategies in reproductive disorders. *Journal of Veterinary Science*, 14(2), 245–252.

Singh, R., Sharma, P., & Kumar, S. (2013). Medicinal plants used in reproductive disorders. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 23(1), 1–6.

Surjushe, A., et al. (2008). *Aloe vera*: A short review. *Indian Journal of Dermatology*, 53(4), 163–166.

Thakur, M., Bhargava, S., & Dixit, V. K. (2007). Aphrodisiac activity of *Curculigo orchoides*. *International Journal of Impotence Research*, 19(5), 448–452.

Vihan, V. S. (2013). Ethnoveterinary practices for the control of mastitis in dairy animals. In *Ethnoveterinary medicine: Alternative therapies for livestock production*. New India Publishing Agency.

Wang, Y., et al. (2017). Herbal therapy for mastitis in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 100(1), 473–482.

Windisch, W., Schedle, K., Plitzner, C., & Kroismayr, A. (2008). Use of phytogenic products in animal nutrition. *Journal of Animal Science*, 86(Suppl. 14), E140–E148.

Yahya, M., et al. (2016). Bacterial infections and infertility in livestock. *Veterinary World*, 9(10), 1116–1122.

