Koyunlarda Üreme Stratejilerinde Güncel Yaklaşımlar

Current Approaches in Reproductive Strategies in Sheep

Gökhan UYANIK[a]

[a]Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi
Veteriner Fakültesi,
Doğum ve Jinekoloji AD,
Hatay, Türkiye

Yazışma Adresi/*Correspondence:*
Gökhan UYANIK
Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi
Veteriner Fakültesi,
Doğum ve Jinekoloji AD,
Hatay, Türkiye
gokhan.uyanik@mku.edu.tr

ÖZET Koyunlar mevsimsel poliöstrik hayvanlar olup üreme aktiviteleri büyük ölçüde fotoperiyot ve buna bağlı nöroendokrin mekanizmalar tarafından düzenlenmektedir. Bu fizyolojik özellik, özellikle yoğun yetiştiricilik sistemlerinde östrusun kontrolünü ve planlı kuzulatma programlarının uygulanmasını güçleştirmektedir. Bu nedenle koyun yetiştiriciliğinde östrus senkronizasyonu ve ovulasyon zamanlamasının kontrolü, modern üreme yönetiminin temel araçlarından biri hâline gelmiştir. Günümüzde bu amaçla progesteron, prostaglandin F2α, gonadotropinler ve melatonin gibi hormonal uygulamalar ile koç etkisi ve fotoperiyot yönetimi gibi biyostimülasyon temelli doğal yöntemlerden de yararlanılmaktadır. Bununla birlikte hormon kullanımına bağlı kalıntı endişeleri, yan etkiler, hayvan refahı ve tüketici beklentileri gibi nedenlerle son yıllarda non-steroidal yaklaşımlara olan ilgi artmıştır. Bu kapsamda kisspeptinler, aromataz inhibitörleri ve dopamin antagonistleri gibi ajanlar, koyunlarda östrus indüksiyonu ve senkronizasyonunda umut verici alternatifler olarak öne çıkmaktadır. Bu derlemede, koyunlarda üreme yönetiminde öne çıkan güncel stratejiler ve bu alandaki yeni yaklaşımlar ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Koyun; üreme; östrus senkronizasyonu; kisspeptin; aromataz inhibitörleri; dopamin antagonistleri

ABSTRACT Ewes are seasonally polyestrous animals, and their reproductive activities are largely regulated by photoperiod and the associated neuroendocrine mechanisms. This physiological characteristic makes the control of estrus and the implementation of planned lambing programs difficult, particularly in intensive production systems. Therefore, estrus synchronization and control of ovulation timing have become fundamental tools of modern reproductive management in ewes. Currently, hormonal applications such as progesterone, prostaglandin F2α, gonadotropins, and melatonin are widely used for this purpose, along with biostimulation-based natural methods such as the ram effect and photoperiod management. However, concerns related to hormone residues, side effects, animal welfare, and consumer expectations have led to an increased interest in non-steroidal approaches in recent years. In this context, agents such as kisspeptins, aromatase inhibitors, and dopamine antagonists have emerged as promising alternatives for estrus induction and synchronization in ewes. This review addresses the current strategies in reproductive management of ewes and emerging approaches in this field.

Keywords: Sheep; reproduction; estrus synchronization; kisspeptins; aromatase inhibitors; dopamine antagonists

Koyun yetiştiriciliğinde üreme performansı, sürü verimliliğinin ve işletme sürdürülebilirliğinin en temel belirleyicilerinden biridir.[1,2] Bu nedenle, koyun yetiştiriciliğinde optimal üreme performansının sağlanabilmesi, etkin ve planlı bir üreme yönetimini gerekli kılmaktadır.[2,3] Günümüzde üreme yönetimi, klasik östrus takibi ve doğal aşım uygulamalarına dayanan yaklaşımların ötesine geçerek fizyolojik, hormonal, metabolik, genetik ve biyoteknolojik bileşenlerin entegre edildiği çok boyutlu ve dinamik bir yapıya dönüşmüştür.[4] Bu dönüşümün merkezinde, hayvan refahı ve halk sağlığı ilkeleri gözetilerek, düşük maliyetli, sürdürülebilir ve etkin üreme performansı artışını sağlayan stratejilerin geliştirilmesi yer almaktadır.[5]

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:
Uyanık G. Koyunlarda üreme stratejilerinde güncel yaklaşımlar. Sarıbay MK, Köse AM, editörler. Koyunlarda Gebelik Süreci ve Yönetimi. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2026. p.9-15.

Koyunlar mevsimsel poliöstrik özellik gösteren türler olup, üreme aktiviteleri büyük ölçüde fotoperiyot aracılığıyla düzenlenen hipotalamo-hipofizer-gonadal (HHG) aks tarafından kontrol edilmektedir.[6] Bu fizyolojik özellik nedeniyle üreme aktivitesi yıl boyunca sabit olmayıp, özellikle ticari yetiştiricilik sistemlerinde planlı kuzulatma programlarının uygulanmasını güçleştirmektedir.[7,8] Gün uzunluğunun azalmasıyla birlikte retina-suprakiazmatik nukleus-pineal bez aksı üzerinden melatonin sekresyon süresinin uzaması, üreme sezonunun başlatılmasında kritik rol oynamaktadır.[9] Melatonin, arkuat nukleusta bulunan kisspeptin-neurokinin B-dynorphin (KNDy) nöron ağı üzerinden gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) puls jeneratörünü aktive ederek luteinizan hormon (LH) pulsatilitesini artırmaktadır. Bu mekanizma sonucunda artan foliküler gelişim, davranışsal östrusun ortaya çıkmasını takiben ovulasyonla sonuçlanmaktadır.[10] Buna karşılık ilkbahar ve yaz aylarında günlerin uzamasıyla melatonin sekresyon süresinin kısalması, östradiolün (E_2) negatif geri bildirim etkisinin artmasına ve özellikle A15 dopaminerjik nöronlar aracılığıyla KNDy nöronlarının baskılanmasına yol açmaktadır. Bu durum GnRH ve LH salınımının azalmasıyla sonuçlanarak mevsimsel anöstrusun şekillenmesine neden olmaktadır. Dolayısıyla koyunlarda mevsimsel üreme, fotoperiyot ve melatonin sinyalleri ile düzenlenen kompleks bir nöroendokrin ağın sonucudur ve üreme sezonunun başlangıcı bu sistemin yeniden aktive olmasıyla belirlenmektedir.[9-11]

Mevsimselliğin yarattığı bu fizyolojik kısıtlılıkların aşılması ve üreme performansının optimize edilmesi amacıyla östrus senkronizasyonu ve ovulasyon zamanlamasının kontrolü temel bir üreme yönetimi aracı olarak öne çıkmaktadır.[8,12] Bu kapsamda günümüzde yaygın olarak progesteron (P_4) temelli protokoller, prostaglandin $F_2\alpha$ ($PGF_2\alpha$) uygulamaları, gonadotropin destekleri ve melatonin temelli yaklaşımlar kullanılmaktadır.[1-3,8,12] Bu hormonal yöntemler, özellikle üreme sezonunda ve uygun fizyolojik koşullarda yüksek başarı oranları sağlayabilmekle birlikte, etkinlikleri hayvan materyali, sezon ve uygulama protokolüne bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir.[1,3,13,14]

Ancak steroid hormon kullanımına bağlı kalıntı riski, tekrarlı uygulama gereksinimi, intravajinal cihazlara bağlı vajinit ve lokal irritasyon gibi yan etkiler ile hayvan refahı ve tüketici beklentilerine ilişkin artan hassasiyetler, bu yöntemlerin kullanımına yönelik bazı kısıtlamaları da beraberinde getirmiştir.[4,5,15-17] Bu doğrultuda, HHG ekseni farmakolojik olarak baskılamak yerine fizyolojik sinyaller aracılığıyla modüle etmeyi amaçlayan doğal ve hormon içermeyen yaklaşımlar gündeme gelmiştir. Sosyoseksüel uyarım (koç etkisi), fotoperiyot yönetimi ve besleme temelli uygulamalar gibi biyostimülasyon yaklaşımları, özellikle mevsimsel anöstrus döneminde ovulasyonun indüklenmesinde kullanılabilmektedir.[5] Ancak bu yöntemlerin yanıtının değişken olması ve ovulasyon zamanlamasının hassas biçimde kontrol edilememesi nedeniyle başarı oranları sınırlı kalmaktadır.[12] Bu bağlamda hem hormonal yöntemlerin sınırlılıklarını aşabilecek hem de doğal yaklaşımlara kıyasla daha öngörülebilir ve hedefe yönelik bir kontrol sağlayabilecek alternatif stratejilere olan ihtiyaç artmıştır.

NON-STEROİDAL YÖNTEMLER

Son yıllarda koyunlarda östrus indüksiyonu ve senkronizasyonu amacıyla kullanılan klasik steroid temelli protokollere alternatif olarak non-steroidal farmakolojik yaklaşımlar üzerine araştırmalar yürütülmektedir.[15,17,18] Bu yaklaşımların geliştirilmesindeki temel motivasyonlar arasında hormon kullanımına yönelik tüketici hassasiyetleri, hayvansal ürünlerde kalıntı endişeleri ve sürdürülebilir üretim sistemlerine yönelik artan talepler yer almaktadır.[4,5] Ayrıca steroid hormonların uzun süreli kullanımıyla ilişkili bazı fizyolojik ve yönetimsel sınırlamalar, araştırmacıları hipotalamo-hipofizer ekseni doğrudan modüle eden yeni farmakolojik ajanların geliştirilmesine yönlendirmiştir. Bu bağlamda son yıllarda özellikle kisspeptinler, dopamin antagonistleri ve aromataz inhibitörleri gibi non-steroidal ajanların koyunlarda ovulasyon indüksiyonu ve östrus senkronizasyonu amacıyla kullanılabileceği gösterilmiştir. Bu ajanlar, klasik hormon uygulamalarından farklı olarak hipotalamus ve ovaryum düzeyindeki nöroendokrin mekanizmaları hedefleyerek üreme ekseninin yeniden aktive edilmesini sağlamaktadır.[17]

KİSSPEPTİNLER

Kisspeptin, hipotalamusta eksprese edilen KISS1 geninin ürünü olan ve üreme ekseninin düzenlenmesinde kritik rol oynayan bir nöropeptiddir.[19] Metastaz baskılayıcı KISS1 geni (1q32) tarafından kodlanan bu nöropeptid ailesi, C-terminal uçlarında ortak RF-amid (Arg-Phe-NH_2) dizisi taşımakta ve biyolojik etkilerini başlıca GPR54 (KISS1R) reseptörü aracılığıyla göstermektedir.[20] Reprodüksiyon alanında ilk olarak pubertasın kontrolündeki önemi ortaya konulan kisspeptinin, GnRH nöronlarını güçlü bir şekilde uyararak LH ve folikül stimülan hormon (FSH) sekresyonunu düzenlediğinin gösterilmesi, eksojen kisspeptin uygulamalarının reprodüktif modülasyonlarda kullanılabileceği hipotezinin ortaya konmasına yol

açmıştır.[18,21] Birçok farklı türde yapılan çalışmalarda, eksojen kisspeptin uygulamalarının hipotalamik GnRH nöronlarını doğrudan uyararak biyolojik ritimlerle uyumlu ve güçlü bir gonadotropin salınımı oluşturabildiği gösterilmiştir.[18,19] Kisspeptinlerin fizyolojik nöroendokrin mekanizmalar aracılığıyla GnRH modülasyonunu indüklemesi nedeniyle, reseptör desensitizasyonu ve buna bağlı potansiyel yan etkiler açısından daha düşük risk taşıyan ve daha güvenli bir farmakolojik yaklaşım olarak değerlendirilebileceği bildirilmektedir.[14,18,19,22,23] Ayrıca son yıllarda elde edilen bulgular, KISS1R'nin yalnızca hipotalamusta değil aynı zamanda ovaryum foliküllerinde de bulunduğunu göstermektedir. Kisspeptinler ağırlıklı olarak granuloza hücreleri tarafından sentezlenirken, KISS1R'nin oositler üzerinde lokalize olması dikkat çekicidir. Yapılan araştırmalar, granuloza hücrelerinden türetilen kisspeptinlerin oositlerdeki reseptörler aracılığıyla ovulasyon öncesi oosit olgunlaşma süreçlerinde önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur.[24] Dolayısıyla merkezi ve lokal etkiler birlikte değerlendirildiğinde, kisspeptinlerin başta ovulasyon senkronizasyonu olmak üzere yardımcı üreme teknolojilerinde kullanılabilecek güçlü non-steroidal alternatifler arasında yer alabileceği bildirilmektedir.[17,21]

Koyunlar üzerinde gerçekleştirilen deneysel çalışmalar incelendiğinde üreme sezonunda ovine kisspeptin-10 (oKp-10)'un intravenöz infüzyonunun (8 saat boyunca 0,48 µmol/saat) LH plazma konsantrasyonunda sürekli bir artış oluşturduğu ve bu etkinin tedavi süresince devam ettiği gösterilmiştir.[25] Aynı çalışmada, P_4 ön uygulamasını takiben gerçekleştirilen kisspeptin infüzyonunun LH dalgalanmasını belirgin şekilde öne çektiği ve senkronize ettiği bildirilmiştir. Üreme sezonu dışındaki koyunlarda ise 48 saat süren oKp-10 infüzyonunun (12,4 nmol/saat), LH dalgalanmasını takiben koyunların yaklaşık %80'inde ovulasyonun indüklendiği gösterilmiştir.[25] Üreme sezonunda Karadi koyunlarında P_4 bazlı östrus senkronizasyon protokolünü takiben intravenöz olarak uygulanan Kp-10'un (4-8 µg/kg), üreme performansı parametreleri açısından equine chorionic gonadotropin (eCG) uygulamasına benzer sonuçlar ortaya koyduğu ve östrus, gebelik ile kuzulama oranlarında iyileşmeler sağladığı bildirilmiştir.[26] Pırlak koyunlarında $PGF_2\alpha$ bazlı östrus senkronizasyon protokolü sonrasında uygulanan Kp-10'un (1 µg/kg) ise preovulatuvar LH pik konsantrasyonunu ve süresini artırdığı tespit edilmiştir.[27] Fakat Kp-10 gibi endojen kisspeptin fragmanları deneysel koşullarda başarılı sonuçlar ortaya koymuş olsa da bu moleküllerin kısa biyolojik yarılanma ömrü pratik kullanımlarını sınırlandırmaktadır. Etkin bir biyolojik yanıtın oluşturulması ve sürdürülebilmesi çoğu zaman uzun süreli intravenöz infüzyonlar veya tekrarlı enjeksiyonlar gerektirmektedir. Bu gereklilik ise, özellikle çiftlik hayvanlarında saha koşullarında uygulanabilirliği önemli ölçüde sınırlandırmaktadır. Bu sınırlılıkların aşılabilmesi amacıyla son yıllarda daha uzun yarı ömre ve uygun farmakodinamik özelliklere sahip sentetik kisspeptin analoglarının geliştirilmesine yönelik önemli çalışmalar yürütülmüştür.[19,21,22]

Yürütülen çalışmalar sonucunda metabolik stabilitesi ve farmakolojik profili iyileştirilmiş FTM080, C6, C17 ve TAK-683 gibi yeni nesil uzun etkili kisspeptin analogları geliştirilmiştir.[21] FTM080, ilk geliştirilen uzun etkili analoglardan biri olup 4-fluorobenzoyl-Phe-Gly-Leu-Arg-Trp-NH_2 yapısında pentapeptid bir KISS1R agonistidir. Doğal kisspeptin fragmanlarına kıyasla özellikle enzimatik yıkıma daha dirençli ve daha stabil olacak şekilde tasarlanmıştır.[22] Nitekim in vitro çalışmalarda KISS1R'ye subnanomolar afinite ile bağlandığı ve Nöropeptit-FF reseptörü 1 ve 2'ye karşı 200 katın üzerinde seçicilik gösterdiği bildirilmiştir.[28] Bu umut verici farmakolojik özelliklerin in vivo koşullardaki yansımaları da koyunlarda değerlendirilmiştir. Whitlock ve ark. mevsimsel anöstrus dönemindeki koyunlara, intravenöz olarak 500 pmol/kg dozunda FTM080 uygulanmasının kısa süre içerisinde plazma LH konsantrasyonlarını anlamlı düzeyde yükselterek uygulamadan sonraki 45 dakika içerisinde yaklaşık yedi katlık bir LH artışı oluşturduğunu bildirilmiştir.[29]

FTM080 ile elde edilen bu hızlı gonadotropik yanıt, kisspeptin reseptör agonistlerinin ruminantlarda biyolojik olarak aktif olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, daha uzun süreli ve saha koşullarında uygulanabilir yanıt oluşturabilen analoglara olan gereksinim, C6 ve C17 gibi yapısal olarak daha ileri düzeyde optimize edilmiş bileşiklerin geliştirilmesine yol açmıştır.[21] Bunlardan C6, triazol peptidomimetik modifikasyonu ve albumin bağlayıcı motif içeren, proteolitik yıkıma daha dirençli ve etki süresi uzatılmış bir KISS1R agonisti olup, koyunlarda 15 nmol/koyun dozunda intramüsküler uygulandığında LH sekresyonunu 10-12 saat artırabilmiş ve senkronize ovulasyonu indükleyebilmiştir.[30] C17 ise benzer biçimde lipofilik modifikasyonlar taşıyan bir diğer sentetik agonist olup, mevcut sınırlı verilere göre non-siklik koyunlarda 15 nmol dozunda uygulandığında FSH ve LH sekresyonunu birkaç saat boyunca artırabilmektedir.[31] Lomet ve ark. mevsimsel anöstrus dönemindeki koyunlarda, 48 saat arayla uygulanan 15 nmol/koyun dozunda C6 analoğunun, P_4 veya eCG primingi olmaksızın koyunların %60'tan fazlasında ovulasyon ve luteal fazı indükleyebildiği bildirmiştir.[32] Benzer şekilde anöstrus döneminde Corriedale

koyunlarına 14 günlük intravaginal medroksiprogesteron asetat (MAP) içeren süngerlerin çıkarılmasından 24 saat sonra intramüsküler olarak uygulanan 15 nmol C6'nın, ovulasyon zamanlamasını eCG uygulamasına kıyasla daha dar bir zaman aralığında senkronize edebildiği ve eCG'ye benzer foliküler gelişim ile korpus luteum oluşumunu indükleyebildiği bildirilmiştir.[33]

Kp-10'un yapısal olarak modifiye edilmesiyle geliştirilen bir diğer uzun etkili sentetik kisspeptin analoğu ise TAK-683'tür. TAK-683, doğal kisspeptin fragmanlarına kıyasla daha yüksek metabolik stabilite ve daha uzun in vivo etki süresi sağlamak amacıyla tasarlanmıştır. İn vivo çalışmalar, TAK-683'ün belirgin gonadotropik etkiler oluşturabildiğini ortaya koymuştur.[14,23,34] Siklik keçilerde foliküler fazda tek doz intravenöz 35 nmol (50 µg/baş) TAK-683 uygulamasının, 6 saat içerisinde LH ve FSH konsantrasyonlarını anlamlı düzeyde artırarak ovulasyonu indükleyebildiği bildirilmiştir.[35] Ayrıca daha düşük dozlarda gerçekleştirilen uygulamalarda da 5 µg TAK-683'ün intravenöz veya subkutan yolla verilmesinin 4-6 saat içinde belirgin bir LH dalgası oluşturduğu ve uygulamayı takip eden üç gün içinde ovulasyonu indüklediği gösterilmiştir.[34] Uyanık ve ark. tarafından anöstrus dönemindeki koyunlarda yürütülen bir çalışmada ise aşım sonrası 4. günde tek doz subkutan 5 µg TAK-683 uygulamasının, GnRH agonistine benzer şekilde maternal P_4 düzeyini artırarak üreme performansını iyileştirdiği bildirilmiştir.[14] TAK-683'ün koyunlarda östrus senkronizasyonu veya indüksiyonu amacıyla kullanımına ilişkin doğrudan bir rapor henüz bulunmasa da LH salınım paterni üzerindeki güçlü uyarıcı etkilerine dair mevcut bulgular, bu analoğun özellikle anöstrus dönemindeki koyunlarda önemli bir uygulama potansiyeline sahip olduğunu düşündürmektedir**.**

AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ

Koyunlarda üreme yönetimi kapsamında son yıllarda üzerinde durulan non-steroidal yaklaşımlardan bir diğeri de aromataz inhibitörlerinin kullanımıdır.[17] Özellikle östrus indüksiyonu, foliküler gelişimin desteklenmesi ve mevcut senkronizasyon protokollerinin modifiye edilmesi açısından aromataz inhibitörlerinin potansiyel bir kullanım alanına sahip olduğu bildirilmektedir.[15,16,36] Aromataz enzimi (sitokrom P450), 19 karbonlu androjenleri 18 karbonlu aromatik östrojenlere dönüştüren üç ardışık hidroksilasyon reaksiyonunu katalize eden temel bir enzimdir.[37] Aromataz inhibitörleri, kimyasal yapıları ve etki mekanizmalarına göre Tip I (steroidal) ve Tip II (non-steroidal) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır.[38] Formestan ve ekzemestan gibi Tip I aromataz inhibitörleri androstenediondan köken almakta ve P450 aromataz enziminin aktif bölgesine kovalent olarak bağlanarak enzimi geri dönüşümsüz biçimde bloke etmektedir. Buna karşılık, Tip II aromataz inhibitörleri yapılarındaki azot içeren triazol halkası sayesinde P450 aromataz enziminin heme grubuna geri dönüşümlü olarak bağlanmakta ve enzim aktivitesini baskılamaktadır. Bu grup içerisinde anastrozol ve fadrozol gibi çeşitli bileşikler yer almakla birlikte, özellikle letrozol yüksek etkinliği nedeniyle en yaygın kullanılan inhibitörlerden biri olarak öne çıkmaktadır.[15,36,39] Letrozol, E_2 biyosentez yolundaki hız sınırlayıcı enzim olan P450 aromataza geri dönüşümlü olarak bağlanarak testosteronun E_2, androstenedionun ise östrona (E_1) dönüşümünü inhibe eden steroid olmayan, oldukça seçici bir Tip II aromataz inhibitörüdür.[36,37] Günümüzde letrozol, anovulatuvar infertilite olgularında ovulasyon indüksiyonu amacıyla ve kadınlarda preovulatör folikül gelişimini desteklemek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Letrozolün aromataz aktivitesini ve endojen E_2 sentezini yaklaşık %99 oranında baskıladığı bildirilmektedir.[40] Her ne kadar letrozolün ovulasyon indüksiyonundaki mekanizmaları tam olarak aydınlatılmamış olsa da hem merkezi hem de periferik etkiler yoluyla bu süreci modüle edebileceği ileri sürülmektedir.[38,40] Merkezi düzeyde letrozol, E_2 konsantrasyonunu belirgin biçimde düşürerek HHG ekseni üzerindeki negatif geri bildirimi azaltmaktadır.[37] Periferik düzeyde letrozol, androjen substratlarının östrojene dönüşümünü inhibe ederek intraovaryan androjenlerin geçici olarak birikmesine neden olmaktadır. Bu değişen intraovaryan mikroçevre ise FSH reseptör ekspresyonunu artırarak foliküllerin FSH'ye duyarlılığını belirgin şekilde güçlendirmektedir.[40] Ayrıca, folikül ortamındaki androjen birikiminin insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) başta olmak üzere çeşitli endokrin ve parakrin faktörlerle etkileşime girerek folikülogenezi desteklediği bildirilmektedir.[39,40]

Koyunlar üzerinde yürütülen güncel çalışmalarda da bu mekanizma güçlü biçimde desteklenmektedir. Kıvrak ve ark. anöstrus dönemindeki Akkaraman koyunlarında 1 mg/kg dozunda uygulanan letrozolün LH düzeylerini belirgin biçimde değiştirmeksizin FSH konsantrasyonunu anlamlı ölçüde artırdığını bildirmiştir.[15] Benzer şekilde, anöstrus dönemindeki İvesi koyunlarında 1 mg/kg dozunda uygulanan letrozolün FSH konsantrasyonunu kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yükselttiği (27,68±1,56 vs. 18,54±0,91 mIU/mL) rapor edilmiştir.[36] Buna karşılık, üreme mevsimindeki Merinos koyunlarında yürütülen çalışmada letrozolün artan dozlarda (0,5, 1 ve 2 mg/kg) doğrusal olmayan farmakokinetik davranış sergilediği, doz yükseldikçe eliminasyon yarı ömrünün uzadığı, klerensin

azaldığı ve FSH konsantrasyonu etkilenmeksizin LH konsantrasyonunun baskılandığı gösterilmiştir.[16] Bu çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde, letrozolün koyunlarda fizyolojik dönem, doz ve uygulama zamanlamasına bağlı olarak gonadotropin sekresyonunu modüle ederek foliküler dalga kontrolü ve ovaryan yanıtın şekillendirilmesi açısından önemli bir endokrin temel sunduğu anlaşılmaktadır.

Kontrollü saha denemeleri incelendiğinde, letrozolün bu endokrin etkilerinin ovaryan fonksiyon ve üreme performansına da yansıdığı görülmektedir. Abdel Dayem ve ark. 5 gün süreyle intravajinal 7,5 mg letrozol uygulamasının koyunlarda östrusun senkronize biçimde ortaya çıkmasını sağladığını, ovulatuvar folikül ve korpus luteum sayısını artırdığını ve erken luteal P_4 yanıtını güçlendirdiğini bildirmiştir.[41] Aynı çalışmada letrozol grubunda östrus başlangıcının daha erken, östrus süresinin daha kısa ve luteal gelişimin GPG protokolüne kıyasla daha belirgin olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde, letrozol temelli senkronizasyon protokolünün koyunlarda erken luteal gelişimi güçlendirdiği ve korpus luteumun vasküler yapılanmasını artırdığı da ortaya konmuştur.[42] Erken luteal dönemde luteal çap ve vaskülarizasyonun GPG grubuna kıyasla daha yüksek bulunması, letrozolün ovulasyon sonrası luteal fonksiyon ve P_4 düzeylerini destekleyici luteotropik etki gösterebileceğine işaret etmektedir. Diğer yandan, 5 günlük intravajinal 7,5 mg letrozol ve $PGF_2\alpha$ protokolünün standart GPG protokolü ile karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, gebelik oranlarında gruplar arasında belirgin bir farklılık bulunmamasına karşın, letrozol grubunda ikizlik oranının (%80 vs. %20) ve yavru veriminin (1,8 vs. 1,2) anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bildirilmiştir.[43] Bununla birlikte, letrozolün üreme performansı üzerindeki etkileri tüm çalışmalarda aynı düzeyde olumlu sonuçlar ortaya koymamaktadır. Letrozolün tek başına uygulandığında ovulasyon oranları ve gebelik sonuçları bakımından gonadotropin temelli protokoller kadar güçlü bir yanıt oluşturmadığı, buna karşın P_4 veya prostaglandin temelli senkronizasyon programlarıyla kombine edildiğinde daha başarılı sonuçlar verebildiği bildirilmektedir.[44] Bu durum, aromataz inhibitörlerinin koyunlarda üreme yönetiminde bağımsız bir stratejiden ziyade, mevcut protokolleri modifiye eden veya güçlendiren yardımcı bir yaklaşım olarak daha gerçekçi bir konuma sahip olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim Uyanık ve ark. anöstrus dönemindeki emziren İvesi koyunlarında letrozolün kısa süreli progesteron temelli senkronizasyon protokolü öncesinde uygulanmasının, kontrole kıyasla östrus (%90,62 vs. %57,57), gebelik (%59,37 vs. %27,27) ve fekondite oranlarını (%87,50 vs. %33,33) önemli ölçüde artırarak üreme performansını iyileştirdiğini göstermiştir.[36]

Mevcut veriler letrozolün koyunlarda foliküler dalga dinamiğini, ovulasyon zamanlamasını ve luteal fonksiyonu etkileyebilen işlevsel bir düzenleyici olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. Özellikle gonadotropin sekresyonu üzerindeki modülatör etkileri, senkronize folikül gelişimini desteklemesi, korpus luteum gelişimi ile luteal vaskülarizasyonu güçlendirmesi ve bazı çalışmalarda fertilite ile yavru verimi parametrelerinde iyileşme sağlaması, letrozolün koyunlarda östrus senkronizasyon protokollerine yardımcı bir bileşen olarak önemli bir potansiyel taşıdığını ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, bildirilen yanıtların hayvan materyali, fizyolojik dönem, doz, uygulama yolu ve protokol tasarımına göre değişkenlik göstermesi, letrozolün koyun yetiştiriciliğinde rutin kullanıma aktarılabilmesi için daha geniş örneklemli, karşılaştırmalı ve saha koşullarını yansıtan çalışmalara gereksinim olduğunu düşündürmektedir.

DOPAMİN ANTAGONİSTLERİ

Dopamin antagonistleri, koyunlarda üreme yönetiminde kullanım potansiyeli taşıyan önemli non-steroidal ajanlar arasında yer almaktadır.[17] Mevsimsel anöstrus döneminde dopaminerjik sistemin, E_2'nin artmış negatif geri bildirim etkisine aracılık ederek GnRH ve LH puls frekansını baskılayan merkezi inhibitör bir mekanizma oluşturduğu bildirilmektedir.[10,11] Özellikle A15 dopaminerjik nöronları ile KNDy nöronları arasındaki etkileşimin, anöstrusun nöroendokrin temelini oluşturduğu düşünülmektedir. Goodman ve ark. anöstrus döneminde KNDy nöronlarının yaklaşık %80'inde dopamin D2 reseptörü bulunduğunu, bu oranın üreme sezonunda yaklaşık %40'a düştüğünü göstermiştir.[45] Aynı çalışmada arkuat nükleusa lokal olarak uygulanan dopamin antagonisti sülpirid enjeksiyonlarının LH puls frekansını kontrol grubuna göre yaklaşık üç kat artırdığı, bu etkinin ise kisspeptin reseptör antagonizmi ile ortadan kalktığı bildirilmiştir. Bu bulgular, dopaminerjik tonusun mevsimsel anöstrusta kisspeptin-KNDy-GnRH/LH ekseni üzerinden inhibitör etki gösterdiğini ve dopamin antagonizmasının bu baskıyı kaldırabildiğini güçlü biçimde ortaya koymaktadır.[45]

Üreme yönetimi açısından en fazla araştırılan dopamin antagonisti, benzamid türevi seçici bir D2 reseptör antagonisti olan sülpiridtir.[46] Farmakolojik profili incelendiğinde, sülpiridin başlıca etkisini seçici olarak D2 reseptörleri üzerinden gösterdiği, diğer dopaminerjik reseptör alt tiplerine (D1, D3, D4 ve D5) olan etkisinin oldukça düşük olduğu ve serotonerjik, kolinerjik, histaminerjik ile adrenerjik reseptörlere karşı belirgin bir afinite göstermediği bildirilmektedir.[47] Bu seçici etki pro-

fili, sülpiridin koyunlarda dopaminerjik inhibisyonu hedefleyerek HHG eksenin yeniden aktive edilmesinde rasyonel bir ajan olarak değerlendirilmesini desteklemektedir.[17] Saxena ve ark. mevsimsel anöstrustaki Malpura koyunlarında 0,6 mg/kg dozda günde iki kez uygulanan sülpirid tedavisinin %83,3 oranında östrus indüksiyonu, %100 ovulasyon, %16,6 çoklu ovulasyon ve %66,7 kuzulama oranı sağladığını, ayrıca östrusa kadar geçen sürenin ortalama 5,25±1,49 gün olduğunu bildirmiştir.[48] Benzer şekilde, üreme sezonu dışındaki İvesi koyunlarında 0,6 mg/kg dozda günde iki kez uygulanan sülpirid tedavisinin, yaklaşık 7±1,3 gün içinde fertil östrusu indüklediği ve östrus süresinin 29,3±2,4 saat olduğu bildirilmiştir.[49] Kıvrak ve Aydın ise prepubertal Merinos kuzularında 0,6 mg/kg dozda, günde iki kez ve 9 gün süreyle subkutan uygulanan sülpiridin ovulasyon/luteinizasyon oranını %90'a yükselttiğini ve LH puls frekansında anlamlı bir artış oluşturduğunu, buna karşılık bu oranın kontrol grubunda %32 düzeyinde kaldığını göstermiştir.[50]

Mevcut bulgular birlikte değerlendirildiğinde, sülpirid mevsimsel anöstrusta baskılanmış üreme ekseninin yeniden aktive edilmesine yönelik umut verici bir non-steroidal yaklaşım olarak öne çıkmaktadır. Ancak bu etkinin, mekanizması gereği, dopaminerjik inhibisyonun ön planda olduğu dönemlerle sınırlı kalması ve tekrarlı uygulama gerektirmesi, yöntemin pratik uygulanabilirliğini kısmen sınırlandırmaktadır. Yine de elde edilen nöroendokrin ve ovaryan yanıtlar, bu ajanların koyunlarda üreme yönetimi açısından göz ardı edilemeyecek bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Bu potansiyelin saha düzeyindeki gerçek karşılığını belirleyebilmek için, farklı ırklarda ve değişen yetiştirme koşullarında gebelik ve kuzulama sonuçlarını esas alan ileri çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, koyunlarda üreme yönetiminde güncel eğilim, yalnızca östrusun senkronize edilmesine değil, üreme ekseninin daha fizyolojik, daha hedefe yönelik ve daha sürdürülebilir biçimde modüle edilmesine yönelmektedir. Mevcut veriler, kisspeptinler, aromataz inhibitörleri ve dopamin antagonistleri gibi non-steroidal ajanların, özellikle mevsimsel anöstrusun aşılması, ovulasyonun daha kontrollü olarak indüklenmesi ve mevcut protokollerin güçlendirilmesi açısından dikkat çekici bir potansiyel taşıdığını göstermektedir. Bununla birlikte bu ajanların saha koşullarındaki gerçek değeri, ancak farklı ırklar, fizyolojik dönemler ve işletme modellerinde yürütülecek standartlaştırılmış, geniş örneklemli ve karşılaştırmalı çalışmalarla netleşecektir. Bu nedenle gelecekteki araştırmaların; doz, uygulama zamanı, kombinasyon protokolleri ve uzun dönem reprodüktif çıktıları birlikte değerlendiren translasyonel bir çerçevede planlanması, non-steroidal yaklaşımların deneysel düzeyden rutin sürü yönetimine taşınabilmesi açısından kritik görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Doğruer G, Ergün Y, Karaca F, Sarıbay MK, Ateş CT, Aköz M, et al. The effect of applications of eCG and PGF2α at different times with FGA containing vaginal sponges on reproductive parameters in ewes at anestrous season. Eurasian J Vet Sci. 2015;31(3):158-62.
2. Gözer A, Saribay MK, Bahan O, Doğruer G, Parlaktaş M. The Effect of Time of Equine Chorionic Gonadotrophin and Prostaglandin F2α Administration on Fertility Parameters in Akkaraman Yearlings Treated by Medroxyprogesterone Acetate in Non-breeding Season. J Bahri Dagdas Anim Res. 2023;12(2):96-102.
3. Akbaş Ö, Köse A. Aşım sezonunda FGA ile senkronize edilen ivesi koyunlarında PGF2α ve PMSG uygulamasının bazı reprodüktif parametreler üzerine etkisi. Eurasian J of Vet Sci. 2017;33(2):107-12.
4. Gonzalez-Bulnes A, Menchaca A, Martin GB, Martinez-Ros P. Seventy years of progestagen treatments for management of the sheep oestrous cycle: Where we are and where we should go. Reprod Fertil Dev. 2020;32(5):441-52.
5. Martin G. The 'clean, green and ethical'concept in animal production. Agrocienc Urug. 2009;13(3):1-7.
6. Canooğlu E, Sarıbay M. Üreme Kanalının Morfolojisi ve Üreme Fizyolojisi. Semecan A, Kaymaz M, Fındık M, Rişvanlı A, Köker A, editörler. Çiftlik Hayvanlarında Doğum ve Jinekoloji. 3. Baskı. Malatya: Medipres Yayıncılık; 2019. p. 409-28.
7. Ozbilek I, Ergun Y, Gözer A, Bahan O, Alasahan S. The effect of reduced dose of PGF2α on certain reproductive parameters in awassi yearlings in anestrus synchronisation protocol following the end of the of the breeding season. J Hellenic Vet Med Soc. 2022;73(4):4757-62.
8. Sarıbay MK. Koyunlarda Üreme Mevsimi Dışında Ovaryum Aktivitesinin Uyarılması. Çoğun HY, editör. Veteriner Hekimliği Bilimlerinde Güncel Tartışmalar 2. 1. Baskı. Ankara: Bilgin Kültür Sanat Yayınları; 2023. p. 190-207.
9. Ahmad Pampori Z, Ahmad Sheikh A, Aarif O, Hasin D, Ahmad Bhat I. Physiology of reproductive seasonality in sheep–an update. Biol Rhythm Res. 2020;51(4):586-98.
10. Nestor CC, Bedenbaugh MN, Hileman SM, Coolen LM, Lehman MN, Goodman RL. Regulation of GnRH pulsatility in ewes. Reproduction. 2018;156(3): R83-R99.
11. Nestor CC, Merkley CM, Lehman MN, Hileman SM, Goodman RL. KNDy neurons as the GnRH pulse generator: recent studies in ruminants. Peptides. 2023;164:171005.

12. Habeeb HMH, Kutzler MA. Estrus synchronization in the sheep and goat. Veterinary Clinics: Food Animal Practice. 2021;37(1):125-37.
13. Kutlu M, Köse AM, Koldaş Ürer E. Üreme Mevsimi Girişinde Doğum Yapmış Laktasyondaki Koyunların Aynı Üreme Mevsimi İçinde Östrüs Senkronizasyonunda Kısıtlı Emzirme ve eCG Kullanımın Fertilite Üzerine Etkisi. FU Sag Bil Vet Derg. 2024;38(1): 1-7.
14. Uyanık G, Abay M, Demiral ÖO. Effect of post-mating GnRH or TAK-683 (Kisspeptin analog) treatment on the reproductive performance and serum progesterone concentration in ewes during the non-breeding season. Small Rumin Res. 2024;238:107331.
15. Kivrak MB, Corum O, Alkan H, Atik O, Aydin I, Uney K. The pharmacokinetics of letrozole and its effect on gonadotropins in anestrous ewes. Theriogenology. 2021;176:225-32.
16. Kivrak MB, Corum O, Yuksel M, Turk E, Durna Corum D, Tekeli IO, et al. Pharmacokinetics of letrozole and effects of its increasing doses on gonadotropins in ewes during the breeding season. J Vet Pharmacol Ther. 2024;47(3):193-201.
17. Uyanık G. Current anestrus management in ewes: the rising role of non-steroidal reproductive agents. In: Pajendo RS, Dilli Ş, eds. 18th International İstanbul Scientific Research Congress; 2025 December 28-30 İstanbul, Türkiye: BZT Turan Publishing House; 2025. p. 28-30.
18. Beltramo M, Decourt C. Towards new strategies to manage livestock reproduction using kisspeptin analogs. Theriogenology. 2018;112:2-10.
19. Abbara A, Clarke SA, Dhillo WS. Clinical potential of kisspeptin in reproductive health. Trends Mol Med. 2021;27(8):807-23.
20. Kotani M, Detheux M, Vandenbogaerde A, Communi D, Vanderwinden J-M, Le Poul E, et al. The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. J Biol Chem. 2001;276(37):34631-6.
21. Uyanık G. Küçük Ruminant Üremesinde Kisspeptin: Translasyonel Perspektif. Çoğun HY, editör. Günümüzde Veteriner Doğum ve Jinekoloji Çalışmaları. 1. Baskı. Ankara, Türkiye: BİDGE Yayınları; 2025. p. 59-77.
22. Decourt C, Beltramo M. New insights on the neuroendocrine control of puberty and seasonal breeding in female sheep. Animal Reproduction. 2018;15(1):856.
23. Uyanık G, Yüksel M, Abay M, Gözer A, Kaya U, Kara F, et al. Effect of post-mating TAK-683 (Kisspeptin analog) treatment on luteal morphology and function in suckling goats with lactational anestrus. Anim Reprod Sci. 2026; 284:108052.
24. Masumi S, Lee EB, Dilower I, Upadhyaya S, Chakravarthi VP, Fields PE, et al. The role of Kisspeptin signaling in Oocyte maturation. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:917464.
25. Caraty A, Smith JT, Lomet D, Ben Said S, Morrissey A, Cognie J, et al. Kisspeptin synchronizes preovulatory surges in cyclical ewes and causes ovulation in seasonally acyclic ewes. Endocrinology. 2007;148(11):5258-67.
26. Abdulkareem T, Muhammad S, Yousif A. Effect of kispeptin-10 as an alternative to ECG in estrus synchronization protocol on improving the reproductive performance of karadi ewes. Iraqi J Agric Sci. 2021;52(3):535-46.
27. Birdane MK, Çelik HA. The effects of Kisspeptin on LH profile and reproductive parameters in Pirlak sheep. Ank Üniv Vet Fak Derg. 2016;63(4):353-8.
28. Oishi S, Misu R, Tomita K, Setsuda S, Masuda R, Ohno H, et al. Activation of neuropeptide FF receptors by kisspeptin receptor ligands. ACS Med Chem Lett. 2011;2(1):53-7.
29. Whitlock BK, Daniel JA, Amelse LL, Tanco VM, Chameroy KA, Schrick FN. Kisspeptin receptor agonist (FTM080) increased plasma concentrations of luteinizing hormone in anestrous ewes. PeerJ. 2015;3:e1382.
30. Decourt C, Robert V, Anger K, Galibert M, Madinier JB, Liu X, et al. A synthetic kisspeptin analog that triggers ovulation and advances puberty. Sci Rep. 2016;6(1):26908.
31. Beltramo M, Robert V, Galibert M, Madinier JB, Marceau P, Dardente H, et al. Rational design of triazololipopeptides analogs of kisspeptin inducing a long-lasting increase of gonadotropins. J Med Chem. 2015;58(8):3459-70.
32. Lomet D, Robert V, Decourt C, Derouin-Tochon F, Hommet E, Hellier V, et al. Progestogen priming is not essential to trigger ovulation in seasonal anoestrus ewes injected twice with a synthetic kisspeptin analog. animal. 2026:101779.
33. Bottino JP, Ungerfeld R, Taira AR, Santos JDR, Beltramo M, Brandão FZ. The Kisspeptin analogue C6 induces more synchronized ovulation than eCG in the transition period to breeding season in Corriedale ewes. Trop Anim Health Prod. 2025;57(9):541.
34. Kanai N, Endo N, Ohkura S, Wakabayashi Y, Matsui H, Matsumoto H, et al. An administration of TAK-683 at a minimally effective dose for luteinizing hormone stimulation under the absence of the ovary induces luteinizing hormone surge in ovary-intact goats. J Reprod Dev. 2017;63(3):305-10.
35. Goto Y, Endo N, Nagai K, Ohkura S, Wakabayashi Y, Tanaka A, et al. Ovarian and Hormonal Responses to Follicular Phase Administration of Investigational Metastin/Kisspeptin Analog, TAK-683, in Goats. Reprod Domest Anim. 2014;49(2):338-42.
36. Uyanık G, Abay M, Gözer A, Yüksel M, Arslanhan E, Kara F, et al. A novel therapeutic approach: The effect of letrozole-assisted synchronization on reproductive performance in suckling ewes during the non-breeding season. Theriogenology. 2026:117751.
37. Sayyad NB, Sabale PM, Umare MD, Bajaj KK. Aromatase inhibitors: development and current perspectives. Indian J Pharm Educ Res. 2022;56:311-20.
38. Casper RF, Mitwally MF. Aromatase inhibitors for ovulation induction. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(3):760-71.
39. Yapura M, Zwiefelhofer E, Pierson R, Adams G. Aromatase inhibitors: A new approach for controlling ovarian function in cattle. Theriogenology. 2018;112:18-25.
40. Yang AM, Cui N, Sun YF, Hao GM. Letrozole for female infertility. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:676133.
41. Abdel Dayem M, Hasan M, Fadel M, Senosy W. Effect of a non-steroidal aromatase inhibitor on ovarian function and synchronicity of estrus in ewes at subtropics. J App Vet Sci. 2020;5(4):1-9.
42. Abdel Dayem M, Hassan M, Fadel M, Senosy W. Early luteotrophic effect of vaginally administrated Letrozole in ewes. New Valley Vet J. 2025;5(1):9-14.
43. Abdeldaiem M, Senosy W, Hassan M. Effect of letrozole treatment on luteal activity and reproductive performance in non lactating ewes during breeding season. New Valley Vet J. 2025;5(1):80-90.
44. Yahyaei M, Khodaei Motlagh M, Akarim Alamdar S. Evaluation of the estrus synchronization and reproductive performance of Farahani ewes during the breeding season following treatment with letrozole. Iranian Vet J. 2023;19(1):90-5.
45. Goodman RL, Maltby MJ, Millar RP, Hileman SM, Nestor CC, Whited B, et al. Evidence that dopamine acts via kisspeptin to hold GnRH pulse frequency in check in anestrous ewes. Endocrinology. 2012;153(12):5918-27.
46. Yuksel M, Corum O, Kivrak MB, Corum DD, Turk E, Takci A, et al. The pharmacokinetics of sulpiride and its effect on sexual behaviours and LH concentrations in anestrous does (Capra hircus). Small Rumin Res. 2025;244: 107442.
47. Caley CF, Weber SS. Sulpiride: an antipsychotic with selective dopaminergic antagonist properties. Ann Pharmacother. 1995;29(2):152-60.
48. Saxena VK, De K, Kumar D, Naqvi SMK, Krishnaswamy N, Tiwari AK. Induction of ovulation in anestrus ewes using a dopamine receptor antagonist. Theriogenology. 2015;84(8):1362-6.
49. Al-Mousawe AA, Ibrahim NS. Diagnosis of pregnancy in Iraqi Awassi ewes through progesterone hormone measurement and ultrasonography following induction of fertile estrus with Sulpiride. Egyptian J Vet Sci. 2024;55(4):945-53.
50. Kivrak MB, Aydin I. Induction of ovulation using repeated doses of sulpiride, a dopamine antagonist, in ewe lambs. Reprod Domest Anim. 2023;58(3):379-86.