



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TR, Balıkesir University, Institute of Health Sciences

**KOYUNLARDA ERKEN GEBELİK TEŞHİSİNDE
GEBELİKLE İLİŞKİLİ GLİKOPROTEİNLER
(PAG), PROGESTERON (P4) VE
TRANSREKTAL ULTRASONOGRAFİ (USG)
YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

YL-22.22

EMİN AKDENİZ

Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi Anabilim Dalı
Bilim Alan Kodu: 10102.07



BALIKESİR
2022

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KOYUNLARDA ERKEN GEBELİK TEŞHİSİNDE GEBELİKLE
İLİŞKİLİ GLİKOPROTEİNLER (PAG), PROGESTERON (P4) VE
TRANSREKTAL ULTRASONOGRAFİ (USG)
YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

YL-22.22

EMİN AKDENİZ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. RECAİ KULAKSIZ

Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi Anabilim Dalı

Bilim Alan Kodu: 10102.07

Proje No: 2021/019 -Balıkesir Üniversitesi BAP

BALIKESİR

2022



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ KABUL VE ONAY

Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı Çerçevesinde **Emin AKDENİZ** tarafından yürütülmüş ve tamamlanmış olan

“Koyunlarda Erken Gebelik Teşhisinde Gebelikle İlişkili Glikoproteinler (PAG), Progesteron (P4) ve Transrektal Ultrasonografi (USG) Yöntemlerinin Karşılaştırılması”

başlıklı tez çalışması,
Balıkesir Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin
İlgili maddeleri uyarınca aşağıdaki jüri tarafından
YÜKSEK LİSANS TEZİ
olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 24.06.2022

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. Hayri EKİCİ
İstanbul-Cerrahpaşa Üniversitesi
(Başkan)

Prof. Dr. Recai KULAKSIZ
Balıkesir Üniversitesi
Üye **(Danışman)**

Prof. Dr. Şükrü Metin PANCARCI
Balıkesir Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Yüksek Lisans Tezi,
sınav jüri üyeleri tarafından imzalanarak 07 / 7 / 2022 tarihinde teslim edilmiştir.

Prof. Dr. Osman İrfan İLHAK
Enstitü Müdürü

BEYAN

Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıpları kabullendiğimi **beyan ederim.**

24/06/2022

İmza

Emin AKDENİZ

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans süresinde her koşulda saha ve okul şartlarında desteğini ve ilgisini sürekli hissettiğim bilimsel bilgi birikimi, araştırma gücü ile her alanda gelişmemi destekleyen ve tezimin yürütülmesinde bana rehberlik eden danışman hocam Sayın Prof. Dr. Recai KULAKSIZ 'a, sorularımızı cevapsız bırakmayan ve her noktada fikir ışığımız olan Sayın Prof. Dr. Şükrü Metin PANCARCI 'ya, eğitimim süresince desteklerini hissettiğim Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Dr. Öğr. Üyesi Nevzat SAAT ve Dr. Öğr. Üyesi Barış GÜNER'e, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı yüksek lisans öğrencisi arkadaşlarıma, hayvan tedariki sağlayan koyunculuk işletme sahiplerine, kan numunelerinin işlenmesinde yardımcı olan Sistem laboratuvar çalışanlarına, tüm zor anlarımda yanımda olan ailem ve sevgili eşime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇİNDEKİLER	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Koyunlarda Gebelik.....	3
2.2. Koyunlarda Erken Gebelik Tanısı ve Önemi	3
2.3. Koyunlarda Erken Gebelik Tanısında Kullanılan Yöntemler	4
2.3.1. Koyunlarda Gözleme Dayalı Erken Gebelik Tanısı	5
2.3.1.1. Non-Return-Rate (Kızgınlığı Tekrarlanmayanların Oranı)	5
2.3.2 Klinik Yöntemler	5
2.3.2.1 Ultrasonografik Görüntüleme Yöntemi ile Erken Gebelik Tanısı	5
2.3.3. Laboratuvar Yöntemleri	8
2.3.3.1. Progesteron Düzeyinin Belirlenmesi ile Erken Gebelik Tanısı	8
2.3.3.2. Erken Gebelik Tanısında Gebelikle İlişkili glikoproteinlerin (PAGs)'lerin Kullanılması	9
2.4. Koyunlarda Erken Gebelik Tanısında Kullanılan Yöntemlerinin Etkinlikleri	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM	13
3.1. Etik Kurul.....	13
3.2. Hayvan Materyali	13
3.3. Östrus Senkronizasyon Programı ve Çiftleşme Takibi	13
3.4. Transrektal olarak USG ile Gebelik Muayenesi	14
3.5. Kan Numunelerinin Alınması.....	16
3.6. Serum Progesteron Ölçümü ile Gebelik Tanısı	17
3.7. Serum PAG ölçümü ile Gebelik Tanısı	18

3.8. İstatistiksel Analiz.....	18
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA	22
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	29
KAYNAKLAR.....	30
ÖZGEÇMİŞ.....	34
EKLER.....	35
EK-1. Proje Etik Kurul Belgesi.....	35

ÖZET

Bu tez çalışmasının amacı, koyunlarda çiftleşme sonrası (25-30 ve 35-40. günlerde) transrektal USG, P4 testi ve PAG tespiti kullanılarak gebelik teşhisinin doğruluğunu karşılaştırmaktır.

Çalışmada, 2-5 arası 100 baş ergin koyun kullanıldı. Koyunlara östrus senkronizasyonu uygulaması yapıldı. Östrustaki koyunlara doğal aşım yaptırıldı. Aşımlarından sonraki 25-30 ve 35-40. günlerde koyunlardan kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinden progesteron ölçümü ve PAG ölçümleri yapıldı. Aynı dönemlerde transrektal USG ile gebelik tanısı yapıldı. Ultrasonografik muayene sonuçları altın (gold) standart olarak kullanıldı.

98 koyun üzerinden yapılan değerlendirmede 74 koyun gebe 24 koyun ise gebe değildi. Yine ultrasonografik muayene referans yöntem olarak kullanıldığında, 25-30. günlerde serum progesteron ölçümü ve PAG-ELISA kitinin sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve doğruluk oranları sırasıyla % 98.6, % 54.1, %86.9, % 92.8, %87.7 ve %78.3, %87.5, %95.0, %56.7, % 80.6 olduğu belirlendi. 35-40. günlerde serum progesteron ölçümü ve PAG-ELISA kitinin sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve doğruluk oranları sırasıyla oranlarının sırasıyla %97.2, %58.3, %87.8, %87.5, %87.7 ve % 94.5, %75.0, %92.1, %81.8, %89.7 olduğu belirlendi.

Sonuç olarak, transrektal USG ile koyunlarda gebeliğin 25-30. ve 35-40 günlerinde yüksek doğrulukla ve güvenli sonuçlar elde edilmiştir. Ultrasonografik muayene referans yöntem olarak kullanıldığında çalışmada progesteron sonuçlarından 25-30. ve 35-40. günlerinde yüksek sensitivite ve düşük spesifite belirlenmiştir. PAG sonuçlarında ise 25-30. günlerde testin sensitivite ve spesifitesinin düşük ancak 35-40 günlerde testin sensitivite ve spesifitesinin yüksek olduğu belirlendi.

***Anahtar Kelimeler:** Erken gebelik teşhisi, Gebelikle ilişkili glikoprotein, Koyun, Progesteron, Transrektal USG*

ABSTRACT

The aim of this thesis study was to compare the accuracy of pregnancy diagnosis using transrectal USG, P4 test and PAG detection after mating (25-30 and 35-40 days) in ewes.

For this purpose, in the study, 100 multiparous ewes were used. For induction of oestrus, synchronization was applied to the ewes and natural mating was performed to the ewes in the oestrus. Blood samples were collected on days 25-30 and 35-40 after mating to determine P4 and PAG concentrations. Transrectal USG examinations were performed at the same. Ultrasonographic examination results were used as the gold standard.

There were 74 pregnant ewes and another 24 non-pregnant. When ultrasonographic examination is used as a reference method, 25-30 days after breeding, for serum progesterone measurement and PAG-ELISA kit, the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value rates and accuracy were determined as 98.6%, 54.1%, 86.9%, 92.8%, 87.7%, and 78.3%, 87.5%, 95.0%, 56.7%, 80.6% respectively. 35-40 days after breeding, for serum progesterone measurement and PAG-ELISA kit, the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value rates and accuracy were determined as 91.18%, 93.90%, 92.54%, 92.77%, 87.7% and 94.12%, 80.49%, 80%, 94.29%, 89.7% respectively.

In conclusion, 25-30 and 35-40 days of pregnancy in ewes with transrectal USG high accuracy and safe results were obtained. High sensitivity and low specificity were determined from the progesterone results. For PAG-ELISA kit, it was determined that the sensitivity and specificity were low on days 25-30, but the sensitivity and specificity of the test were high on days 35-40.

Keywords: *Early pregnancy diagnosis, Pregnancy-associated glycoprotein, Ewe,, Progesterone, Transrectal USG*

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

P4	: Progesteron
USG	: Ultrasonografi
PAG	:Gebelik ile İlişkili Glikoprotein
ELISA	:Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (Enzimle bağlanmış immünosorbent deneyi)
MHz	: Megahertz
RIA	: Radio Immuno Assay
EIA	: Enzim İmmuno Assay
CLIA	: Kemiluminesans İmmuno Assay
MAP	: Medroksiprogesteron Asetat
eCG	: Gebe K1srak Serum Gonadotropini
PPD	: Pozitiv Prediktif Değer
NPD	: Negativ Prediktif Değer
kDa	: Kilo Dalton

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 3.1. Transrektal USGMuayenesi.....	15
Şekil 3.2. 25. Gün Gebelik Teşhisi.....	15
Şekil 3.3. 35. Gün Gebelik Teşhisi.....	16
Şekil 3.4. Kan Alma İşlemi.....	17

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 4.1. Koyunlarda USG, P4, PAG ve P4+PAG Testi ile 25.-30. Günlerde Elde Edilen Gebelik Bulguları	20
Tablo 4.2. Koyunlarda 25.-30. Günlerde Gebelik Muayenesinde Ultrasonografik Bulguların P4, PAG ve P4+PAG ile Karşılaştırılması	20
Tablo 4.3. Koyunlarda USG, P4, PAG ve P4+PAG Testi ile 35.-40. Günlerde Elde Edilen Gebelik Bulguları	21
Tablo 4.4. Koyunlarda 35.-40. Günlerde Gebelik Muayenesinde Ultrasonografik Bulguların P4, PAG ve P4+PAG ile Karşılaştırılması	21

1. GİRİŞ

Koyun yetiştiriciliği ülkemizde önemli bir yere sahiptir. Bu bağlamda Türkiye’de güncel hayvancılık sisteminde ekonomik verimliliğin artırılması tüketim ihtiyacının yeterli ölçüde karşılanması için koyunlardan yeterli sayıda kuzu üretilmesi gerekmektedir. Ülkemizde koyunculuk meraya dayalı aile işletmesi şeklinde yapılmaktadır. Aile işletmelerinde gebelik muayenesine çok önem verilmemekle beraber yakın zamanda gittikçe önem kazanmaya başlamıştır. Aile işletmelerinin yanı sıra son yıllarda küçükbaş hayvancılık sektöründe entansif koyunculuğa büyük yatırımlar yapılmaktadır. Entansif koyunculuğa yapılan yatırımlar ise sürü yönetimine gerekli önemin verilmesini sağlamıştır. Sürü yönetiminin temelindeki başarıyı doğru ve uygulanabilir bir erken gebelik muayene yöntemi belirlemektir. Bu nedenle gerek küçük aile işletmelerinde gerekse entansif koyun çiftliklerinde erken gebelik muayenesine önemli bir ihtiyaç ortaya çıkmıştır. Gebeliğin teşhis edilmesinde uygulanan method, gebelik şekillenmiş veya gebelik şekillenmemiş koyunları sınırlı zaman aralığında oldukça yüksek bir doğrulukla belirlemeli ve çalışma şartlarında uygulanabilirlik açısından kolay olmalıdır.

Koyunlarda erken dönemde gebelik teşhisi önemlidir Koyunlarda gebeliğin erken dönemlerde güvenilir bir biçimde saptanması sektöre birçok katkı sağlamaktadır. İşletme içerisinde gebe olan ve gebe olmayan koyunların tespit edilmesi, üreme sorunlarının minimum seviyeye indirilmesine yardımcı olmaktadır. Gebe olan koyunlarda fötüs sayısının belirlenmesi ile beslenme şartları düzenlenerek metabolik hastalıklar önlenmektedir. Doğum öncesi gebeliği belirlenmiş koyunların optimum beslenme maliyeti hesaplanabilir, uygun doğum ağırlığı saptanarak kuzu ölümlerinin önüne geçilir ve güç doğum riskleri minimuma indirilir. Ayrıca gebeliğin son dönemi doğru tespit edilirse kuruya çıkacak dişiler daha iyi gözlemlenerek daha iyi şartlarda doğum yapması ağlanabilir. Gebe olmayan ve fertilesini yitirmiş hayvanlar ise daha fazla beslenmez ve sürüden çıkarılmaları daha ekonomik olabilir.

Günümüzde güncel olarak kullanılan birçok gebelik tanı yöntemi vardır. Fakat bu yöntemlerin sadece birkaçı erken gebelik tespiti amacıyla kullanılabilir.

Birçoğu ekonomik ve pratik olarak saha Şartlarında uygulanamamaktadır. Koyunculukta kullanılacak olan gebelik tanı yönteminin kolay uygulanabilir, tekrar edilebilir, düşük maliyetli, non-invaziv, sonuçlarının güvenilir ve uygulayan kiŐinin sağlığı açısından en az düzeyde risk oluŐturması gereklidir.

Özet olarak, hayvansal üretime önemli düzeyde katkısı olan koyun yetiştiriciliğinde erken gebelik tanısının önemi son yıllarda daha da artmıŐtır ve bu konuda yeni çalıŐmaların yapılması gereklidir.

Sunulan bu tez çalışmasında koyunlarda çiftleşmeden sonraki 25-30. ve 35-40. günlerde B mode real-time ultrasonografi ile transrektal olarak gebelik muayenesi yapılmıştır. Aynı günlerde ve aynı koyunlarda kan progesteron düzeyi ve gebelik ile ilişkili glikoprotein (PAGs) seviyesi ölçülmüŐtür. Elde edilen veriler karşılaŐtırmalı olarak değerlendirilip gebe ve gebe olmayan koyunların erken dönemde tespit edilmesi ve bu erken gebelik yöntemlerin saha Şartları yönünden etkin olarak kullanılabilirliğinin karşılaştırılması amaçlanmıŐtır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koyunlarda Gebelik

Koyunlarda gebelik süresi, ırk, doğum tipi, kuzunun cinsiyeti ve doğum ağırlığı, annenin yaşı gibi çevresel faktöre bağlı olarak ortalama 143-152 gün arasında değişmektedir (Edmondson ve ark., 2012). Gebelik süresi embriyonal dönem ve fetal dönem olarak ikiye ayrılır. Fertilizasyon sonrası zigotun oluşmaya başlayıp, embriyonik membranlar, doku ve organların gelişmesine kadar geçen zaman embriyonik dönem olarak adlandırılır. Embriyonik dönem koyunlarda çiftleşme sonrası 24. saat ile 33-34. günlere kadar olan dönemi ifade eder. Embriyonik dönemin sonlanmasından doğuma kadar devam eden sürece ise fetal dönem ismi verilir (Ley, 1985).

2.2. Koyunlarda Erken Gebelik Tanısı ve Önemi

Günümüzde koyunlarda gebeliği teşhis etmek amacıyla birçok yöntem bildirilmiş olmasına rağmen erken gebelik tanısında rutinde çok az metot ile gebelikler teşhis edilebilmektedir. Erken gebelik muayenesinde kullanılacak yöntemler gebe olan ve gebe olmayan koyunları kısa zaman sınırlarında yüksek doğrulukta belirlemeli ve klinik şartlarında kolay uygulanabilir olmalıdır. Bu yöntemler içerisinde real-time ultrasonografik muayenenin öne çıktığı ve saha şartlarında ultrasonun diğer yöntemlere göre daha güvenilir olduğu ifade edilmektedir (Gonzalez-Bulnes ve ark., 2010; Ishwar, 1995)

Gebeliğin erken tespiti koyun endüstrisi için önemli ekonomik değere sahiptir. Aslında gebelik teşhisinin asıl amacı, gebe olmayan hayvanları mümkün olan en erken zamanda kesin olarak tespit etmektir. Gebe olmayan hayvanlar ne kadar erken dönemde tespit edilebilirse, tekrardan gebelik şekillendirilmesi o kadar erken sağlanmış olur ve ekonomik kayıplar büyük ölçüde azalır. Doğru ve erken gebelik

teşhisi, etkili sürü yönetimi uygulamaları için gerekli bilgileri sağlayabilir (Doize ve ark., 1997).

Koyunlarda gebeliğin erken dönemlerde ve yüksek doğrulukla teşhis edilmesi; gebe olmayan koyunların belirlenerek sezon içinde yeniden çiftleştirilmesi ya da suni tohumlama uygulamasının yapılması, hidrometra veya piyometra gibi patolojik sorunların tespit edilmesi, gebe kesiminin önlenmesi, gebelik süresinde uygun bakım ve besleme programının uygulanması gibi sürü yönetiminin tekrardan düzenlenmesine önemli katkılar sağlar. Elde edilen sonuçlar koyunlar için aşım sezonunun kısa sürmesinden dolayı oldukça önemlidir. İşletmelerdeki koyunların gebelik durumu ve gebeliğin hangi döneminde olduğu doğru bir şekilde tespit edildiğinde reproduktif kayıplar ortadan kaldırılabilir. Ayrıca gebelik durumu, işletmelerdeki hayvanların ekonomik değerine de arttıran katkı sağlayan bir parametredir. Entansif koyun yetiştiriciliğinde suni tohumlama ve mevsim dışı yetiştirme gibi kontrollü yetiştirme tekniklerinin yaygın olarak uygulanması; erken gebelik teşhisi için doğru ve pratik bir teste olan ihtiyacı arttırmaktadır (Erdem ve Sarıbay, 2015; Karen ve ark., 2001; Lone ve ark., 2016).

2.3. Koyunlarda Erken Gebelik Tamsında Kullanılan Yöntemler

Koyunlarda gebelik teşhisi amacıyla pek çok yöntem bulunmasına rağmen, bu yöntemler içerisinde pek azı erken gebelik teşhisinde kullanılmaktadır. Koyunlarda erken gebelik tanı yöntemlerini görsel muayene, klinik muayene ve laboratuvar metodları şeklinde sınıflandırabiliriz. Görsel muayene yönteminde, östrus göstermeme, Klinik muayene yöntemleri olarak ultrasonografik muayene yöntemleri, laboratuvar yöntemleri olarak kan plazma/serum progesteron seviyesi, gebelik spesifik proteinlerinin belirlenmesi yöntemleri ön plana çıkmaktadır (Fthenakis ve ark., 2012).

2.3.1. Koyunlarda Gözleme Dayalı Erken Gebelik Tanısı

2.3.1.1. Non-Return-Rate (Kızgınlığı Tekrarlanmayanların Oranı)

Suni tohumlamadan ya da doğalaşımından sonra koyunların gebe olup olmadığı klinik olarak, 15–21 gün sonra sürüye katılan koçun aşım yapması ya da reddetmesiyle anlaşılabilir. Koyunlarda genelde ortalama her 16-17 günde mevsime bağlı olarak bir östrüs gösterirler. Koyun gebe kalmamışsa korpus luteum geriler ve progesteron düzeyi düşer ve koyun tohumlama sonrası 15-21. günler arasında yeniden östrüs gösterir. Bu nedenle eğer koyun tohumlamadan sonra östrüs gösterirse koyunun gebe olmadığı kabul edilir. Tersine eğer koyun östrüs göstermemişse hayvan gebe kabul edilir. Çünkü gebelik esnasında embriyo korpus luteum'un gerilemesini sonrasında da östrüs göstermesini engeller. Bununla birlikte, gebelik dışındaki nedenlerle korpus luteum'un gerilememesi nedeniyle hayvan çoğu zaman östrüs göstermez. Ayrıca, mevsimsel olarak üreyen koyun gibi türlerde, mevsim sona erdiği için (çiftleşme mevsiminin sonunda çiftleşme yapıldığında) kızgınlığa geri dönemeyebilir. Koyunlarda anöstrus ve gestasyonel östrusun nadir görülmesi, bir gebelik tanı yöntemi olarak östrusun geri dönmemesinin güvenilirliğini etkileyebilir. Ayrıca, bu görsel tanı semptomlarının güvenilirlik ve doğruluğu her zaman düşüktür ve bir klinisyen bunları klinik tanıya ek olarak kullanmalıdır (Kharche ve ark., 2015).

2.3.2 Klinik Yöntemler

2.3.2.1 Ultrasonografik Görüntüleme Yöntemi ile Erken Gebelik Tanısı

Koyunlarda gebelik teşhisi amacıyla çeşitli ultrasonografi yöntemleri kullanılmaktadır Bunlar arasında yoğun olarak real time B mode ultrasonografi tercih edilmektedir. Koyunlarda gebelik tanısı birçok farklı yöntemle tespit edilebilir fakat bu yöntemlerin birçoğu gebeliğin ileri zamanlarında doğru sonuç vermektedir. B mode real-time USG'nin 15 günlük gebeliği saptanabileceği bildirilmekle birlikte, doğruluk oranının 27. güne kadar düşük olacağı belirtilmektedir. B-mod real-time ultrasonografi

ile koyunlarda transrektal olarak gebeliğin 17.-31. günleri arasında %94.7 başarı oranıyla gebelik tanısı koyulabilmektedir. Koyunlarda ultrasonografik yöntemle erken dönemde gebelik muayenesi transvajinal, transabdominal ve transrektal yollarla yapılabilir. Muayeneler konveks, sektör ve linear, problarla; 3.5, 5, 6 ve 7.5 MHz frekanslarla yapılabilir. (Dinç, 2008; Kaşıkçı ve Turna 2017; Köker ve ark., 2012; Küplülü ve ark., 1993; Ulusoy ve Kaymaz, 2009).

Koyunlarda transrektal muayene yöntemi ile erken dönemde gebelik teşhisi yapılmaktadır. Ancak koyunlarda rektum çapı dar olduğu için transrektal yöntemde uygulama güçlüğü oluşmaktadır. Uygulama sırasında sonuçların doğru şekilde tespit edilebilmesi için hayvanın iyi bir şekilde zapturapt altına alınması gerekmektedir. Koyunlarda transrektal muayene hayvan ayakta veya sırt üstü pozisyonda yerde yatarken yapılabilir (Küplülü ve ark., 2006).

Transrektal ultrasonografik yöntemin diğer yöntemlere birçok avantajları bulunmaktadır. Bunlar; erken dönemde gebelik teşhisi ve embriyonun sayılabilmesi fetüs ve embriyonun canlılığının belirlenmesi, yaş durumu, cinsiyetin tespiti ve patolojik gebeliklerin belirlenmesidir (Romano ve Christians, 2008). Avantajlarının yanı sıra koyunlarda transrektal ultrasonografik muayene uygulamasından 90 dakika sonra kan plazma kortizon seviyesinde artış saptanmış, bu artışın sebebi ise uygulama sırasındaki rektum mukozasında oluşan hasara ve zapturapt esnasında oluşan strese bağlı olduğu belirlenmiştir. Buna bağlı olarakta embriyonik dönemde ve fötal dönemde yavru kaybı ve gebelik şekillenmemiş çiftleşmelerde ise hidrometra vakalarında yükselme olabileceğini ileri sürülmektedirler (Bretzlaff ve ark., 1993). Fakat uygulama esnasında iyi zapturapt edilmiş koyunlarda transrektal ultrasonografik muayenenin embriyonik ve fötal ölümler yönünden önemli derecede risk oluşturmadığı bildirilmektedir (Wurst ve ark., 2007).

Transrektal gebelik kontrolünün doğruluk yüzdesi, en uygun gebelik gününde ve tecrübeli veteriner hekimlerce yapıldığında yüksektir. Klinik şartlarında transrektal muayene için 3.5-5 MHz frekans ve linear prob oldukça uygundur. Zapturaptı yapılmış hayvanın ilk olarak rektum ve anüsündeki dışkı parmaklar ile temizlenir. Sonra jel ile kayganlaştırılmış linear proba anüsten yavaşça 45° ile girilir ve prob idrar kesesi ekranda yansıyana kadar (ort. 13-16 cm) rektum içine doğru ilerletilir. İdrar kesesinin

sağ ve sol kısımları ekranda yansıyacak şekilde 90° sağa ve sonra 180° sola çevrilerek kese tamamen belirlenecek şekilde bölge taranır (Crilly ve ark., 2017).

Koyunlar transrektal muayene amacıyla sırtüstü yatırıldıkları zaman üreme ile ilgili organlar, özellikle uterus yerçekimi sebebiyle rektumda bulunan probun tarama yüzeyine doğru baskı yapmaktadır. Bu sayede uterus içeriği daha yakından gözlenebilmekte ve ultrason dalgalarının daha derine ulaşması gerekmemektedir. Ancak transrektal muayenenin daha rahat ve görüntü kalitesinin daha iyi olması için rektumdaki dışkıyı uzaklaştırılması gerekmektedir. Çünkü dışkıyı rektum duvarı ve prob arasına girmesi, elde edilecek görüntü kalitesini düşürmektedir. Rektumdan gaitanın uzaklaştırılması hedefiyle, hayvanların uygulamadan 12 saat önce itibaren yem ve sularının verilmemesi veya muayene öncesi rektumun parmaklar ile temizlenmesi önerilmektedir (Sarıbay ve Erdem, 2007).

Ayakta yapılan transrektal muayenede; gebe uterus, idrar kesesi üzerine gelir ve kornu uteriler ventrolateral olarak ayrılmaktadır. Gebe olmayan koyunlarda ise uterusun konumu idrar kesesinin doluluğuna göre farklılık gösterebilmektedir. İdrar kesesi boş ise, kornu uteriler idrar kesesinin tam önündedir. İdrar kesesi dolu ve pelvis boşluğunda ise uterus dorsal bölgeye doğru sıkışmaktadır (Garcia ve ark., 1993). Ayakta yapılan transrektal muayene gebeliğin 25. gününden itibaren yapıldığı takdirde ve hayvanların muayeneden önce en az 12 saat aç bırakılması durumunda doğruluk oranı yükselmektedir. Muayene esnasında abdomenin dorsal yönde kaldırılmasının doğruluk oranını olumlu etkilediği bildirilmiştir (Karen ve ark., 2003; Karen ve ark., 2004).

Transrektal yöntemle gebelik teşhisi ve embriyo sayımı çiftleşmeden sonraki 18. günden itibaren yapılabilir (Erdem ve ark., 2006; Sarıbay ve Erdem, 2007). Fakat Garcia ve ark. (1993) gebelik şekillenmemiş ve östrüs sonrası siklusun 17-19. günlerinde olan koyunların uterusu, içerisinde 4 mm çapında dairesel hipoekojen kesit alanları olduğunu bildirmiş ve bu alanların gebelikle ilişkili olmadığını saptamanın zor olduğunu belirtmiştir. Gebelik muayenesinin çiftleşme sonrası olabildiğince ileri tarihte yapılması doğruluk yüzdesini olumlu etkilemektedir (Scott 2012). Transrektal USG muayenesi sahada optimum şartlarda 24.-34. günler arasında yapılabilir. Araştırmacılar 24.-34. günler arasında gebeliğin %99, yavru sayımının %98 doğruluk

yüzdesiyle saptanabildiğini belirtmektedir. Kontrol sırasında gebeliğin günü, prop frekans ayarı, koyun ırkı ve transrektal muayenenin uygulanışı doğruluk yüzdesini değiştirebilir. Romano ve Christians (2008), 30 adet Suffolk ırkı koyuna 7.5 MHz frekans kullanarak gebelik muayenesi yapmıştır. Sırtüstü ve transrektal yöntem ile yapılan gebelik kontrolünde doğruluk yüzdeleri 17. günde %86, 20. günde %100 olarak belirlemiştir. Araştırmacılar yüksek düzeyde kullanılan frekans ve iyi yapılan zapturapt sayesinde elde edilen gebelik oranlarının yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bu uygulamalarda gebelik bulgusu olarak amniyon kesesi, embriyo/fetüs, allantokoryon zarı veya plasentomlar ekranda tespit edilerek belirlenmiştir.

Koyunlarda ultrasonografik muayene yöntemi ile erken gebelik teşhisi 18. günden itibaren yapılabilir fakat yavru sayımı yapılacak ise muayenenin 23.-34. günler arasında transrektal olarak yavru sayımı 45.-50. günlerde yapılacak ise muayenenin transabdominal olarak yapılması önerilmektedir. Esasında koyunlarda ultrasonografik muayene ile sadece gebelik tanısı yapılacaksa 30.-34. günden itibaren yapılması önerilir (Bretzlaff ve ark., 1993; Erdem ve ark., 2008).

2.3.3. Laboratuvar Yöntemleri

2.3.3.1. Progesteron Düzeyinin Belirlenmesi ile Erken Gebelik Tanısı

Kanda bulunan progesteron konsantrasyonu fonksiyonel korpus luteumun kanıtıdır. Kan plazması ve kan serumu progesteron seviyesi renk değişim esasına dayalı kalitatif yöntem veya miktar esasına dayalı kantitatif yöntemlerle belirlenebilir. Kalitatif yöntemler genelde saha koşullarında kullanılırken, miktar esasına dayalı kantitatif yöntemler laboratuvar koşullarında gerçekleştirilir.

Kan plazması ve kan serumu progesteron konsantrasyonları gebeliğin 18. gününde radio Immuno assay (RIA), enzim immunoassay (EIA), kemiluminesans immunoassay (CLIA) yöntemleri ile nanogram düzeyinde saptanabilmektedir. Bu yöntemlerin başarısı gebe koyunların belirlenmesinde yüksektir (Amezcu-Moreno,1988; Gvozdic ve Ivkov, 1994; Zarkawi, 1997). Ancak gebelik şekillenmemiş

koyunların belirlenmesinde başarı düşüktür. Ayrıca EIA ile gebeliğin 16. gününde RIA'le ise gebeliğin 17-18.günlerinde %100 gebelik tanısı koyulabilir fakat erken ölümler, genital organların patolojik durumları yanlış tanıya sebep olabilmektedir (Karen ve ark., 2001).

Progesteron ölçümü ile gebelik teşhisi diğer muayene yöntemlerini destekleyen güvenilir bir yöntemdir, ancak erken embriyonik ölümlerin veya östrus siklusunun bazı dönemlerinde progesteron düzeyinin yüksek olduğu her zaman düşünülmesi gerekmektedir. Progesteron analizlerini gerçekleştirmek için belirli bir maliyet, yoğun bir laboratuvar tecrübesi gerekmektedir. Maliyetinin yüksek olması, ölçüm sonuçlarının anlık kaydedilememesi, tekli-çoklu gebelikleri teşhis etmedeki doğruluğu düşük olması yöntemin dezavantajları olarak kabul edilmektedir. Koyunlarda progesteron konsantrasyon sonuçlarına göre sonucun negatif olmasının hayvanın gebe olmadığı anlamına geldiğini ancak pozitif bir sonucun yalnızca aktif luteal dokunun varlığını doğruladığını belirtmektedir. Luteal ömrü uzatabilecek ve yanlış pozitif sonuçlara yol açabilecek birkaç durum vardır. Dolaşımdaki progesteron konsantrasyonlarını uzamış korpus luteumun ömrünün bir göstergesi olarak belirlemenin bir faydası muhtemelen gebelik için yanlış negatiflerin neredeyse hiç oluşmamasıdır. Bununla birlikte, gebelik teşhisi için yanlış pozitifler yaygındır. Düşük progesteron konsantrasyonları, östrus veya gebelik olmamasını yüksek doğruluk derecesine sahiptir. Bununla birlikte, yüksek progesteron konsantrasyonu, luteal yaşam süresi değişebileceğinden ve örnekler çok erken veya çok geç toplanabileceğinden gebeliğin bir göstergesi kadar güvenilir değildir (Alaçam ve ark. 2010; Gordon ve ark., 1997; Karen ve ark., 2004; Sarıbay ve ark., 2005).

2.3.3.2. Erken Gebelik Tanısında Gebelikle İlişkili Glikoproteinler (PAGs)'lerin Kullanılması

Koyunlarda gebeliğin anne tarafından tanınması için embriyonun trofoblast hücrelerinden salgılanan proteinlerden bir kısmı gebelikle ilişkili glikoproteinler (PAG) olarak adlandırılır. PAG'lar embriyonun implantasyonu aşamasında salınmaya başlar ve plasentasyon aşamasında annenin dolaşımına geçer (Cain ve Christiansen, 2014; Sousa ve ark., 2006). Koyunlarda plasentasyon 15.-16. günlerde başlar (Bazerm

ve ark, 2010). Ruminant plasentası sinepitelyokoryal yapıdadır. Sinepitelyokoryal plasenta tipinde endometriyum epiteli ile koryon epiteli birbiriyle kaynaşmıştır. Ruminant koryon epitelleri mononükleer ve binükleer olmak üzere iki tip hücre bulundurur. Binükleer hücreler mononükleer trafoblast hücrelerinden köken alarak farklılaşır. İmplantasyon aşamasında mononükleer hücrelerin bir kısmı, çekirdek bölünmesi gerçekleştirir ancak sitoplazma bölünmesini gerçekleştirmez. Bölünme sonrası oluşan bu hücreler iki çekirdeğe sahiptir. Binükleer hücreler bölünme esnasında birtakım granüller sentezler ve bu granüllerin içlerinde birtakım proteinler bulunur. Plasentasyon sırasında binükleer hücreler, trafoblasttan maternal endometriyal epitel hücrelerine doğru hareket ederler ve endometriyal hücrelerin arasına yerleşirler. Bu aşamada binükleer hücrelerin içerdiği salgı granülleri maternal doku içeresine salınır. PAG'ların büyük bir çoğunluğunu bu salgılar oluşturur (Gordon, 2004). PAG'ların gebelik boyunca salınımı devam eder ve plasentadaki hücrelerin %20'sini oluştururlar (Cain ve Christiansen, 2014; Sousa ve ark., 2006).

Gebelik glikoproteinleri inek, koyun ve keçilerde gebelik teşhisinde kullanılmaktadır (Gonzalez ve ark.,1999; Szenci ve ark.,1998). Son yıllarda, PAG tespiti ile gebelik teşhisi üzerine çok sayıda çalışma yürütülmüş ve yüksek verimlilik gösterdiği bildirilmektedir. PAG proteinlerinin yapısı geviş getiren türler arasında oldukça benzer olup ticari olarak temin edilebilen sığır PAG kitleri, koyunlarda erken gebelik için kullanılabilir. PAGs seviyesinin belirlenmesi için ELISA, RIA ve hızlı sonuç veren görsel tanı kitleri kullanılmaktadır. RIA yöntemi ELISA yöntemine göre daha erken dönemlerde daha başarılı sonuçlar vermektedir. Ayrıca gebeliğin ilk dönemlerinde PAGs değerleri araştırılarak RIA ve ELISA yöntemlerine göre daha erken ve daha doğru sonuçlar elde edilebilir. Ancak, RIA yöntemini uygulamak için donanımlı bir laboratuvar gerekmektedir ve radyo aktif madde riski vardır, bu sebepler RIA yöntemi için dezavantajdır. PAGs kitinin çalışma prensibi birden fazla gebelik glikoproteinini araştırarak sonuca ulaşmaya çalışmaktır.

Koyun gebelik glikoproteinlerinin kandaki moleküler ağırlıkları 43-67 kDa 'dır (Karen ve ark., 2001). Kandaki yoğunlukları gebeliğin 3. haftasından başlayarak 9. haftaya kadar artış göstermektedir. 9. haftadan sonra ise birçok koyun türünde 17. haftaya kadar oPAG konsantrasyonları farklılık göstermiştir fakat 17. haftadan doğuma kadar geçen sürede sürekli yükselme eğiliminde olmuş ve doğumdan sonraki

4. haftada kandaki değeri en alt seviyeye düşmüştür (Ranilla ve ark.,1994; Ranilla ve ark., 1997; Szenci ve ark.,1998; Gonzalez ve ark.,1999).

Kolay ve erken dönemde güvenilir sonuçlar veren uygulamalar işletme yönetiminde verimliliğin artması zaman ve iş tasarrufu yönünden kar etme hedefleri sebebiyle ihtiyaç haline gelmiştir. Bu alanda 20 yıldır kullanılan yöntemlerden biri kanda PAGs ölçümüdür. Son yıllarda daha yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Son yıllarda yaygın olarak kullanılan tanı yöntemlerinden biri PAGs'dir. Periferal kanda PAGs tespitiyle gebelik tanısı yapılabileceği yaklaşık 20 yıldır bilinmektedir. İlk zamanlarda gebelik tanısı için PAGs ölçümünde ilk zamanlarda radyoimmün testler kullanılmaktaydı fakat bu testlerde kullanılan radyoaktif maddeler insan ve çevre sağlığına zarar verdiği için yerin ELISA yöntemleri almıştır. Ayrıca son yıllarda teknolojik gelişmeler sayesinde görsel hızlı test kitleri ile plazmada PAGs tespiti yapılabilmektedir (Chavez ve ark., 2017; Chavez ve ark., 2020).

2.4. Koyunlarda Erken Gebelik Tanısında Kullanılan Yöntemlerinin Etkinlikleri

Koyunlar için saha şartlarında en yaygın erken gebelik yöntemi transrektal ultrasonografidir. Ultrasonografi, yoğun koyun yetiştiriciliği yapılan ülkelerde gebelik teşhisi ve fetal sayının belirlenmesi için rutin olarak kullanılmaktadır (Goel ve Agrawal, 1992). B mode real time USG' nin gebelik teşhisi amacıyla diğer tip ultrasonografi cihazlarına göre daha üstün olduğu bildirilmektedir (Medan ve Abd El-Aty, 2010). Ultrasonografik yöntem ile erken dönemde gebeliği saptamak için sahada çalışan klinisyen veteriner hekimlerin tecrübeli olması ve uygulama için bu cihazlara sahip olmaları gerekmektedir. Ultrasonografi uygulamaları ile ilgili olarak da bir sürüdeki koyun sayısının fazla olması, maliyeti yüksek ultrasonografi cihazı gerekliliği, transrektal ultrasonografinin zahmetli ve muayene hazırlığı için zaman gerektirmesi dezavantajlar olarak gösterilmektedir.

Koyunlarda gebelik teşhisinde işletmelerde sıklıkla kullanılan laboratuvar uygulamalarında birisi de çiftleşme sonrası progesteron ölçümüdür.

Suni tohumlama sonrasında ya da çiftleştirme sonrasındaki periyodik ilk östrüs günlerinde kanda veya sütte progesteron konsantrasyonu ölçümü gebelik teşhisinde kullanılmaktadır. Gebelik süresince ovaryumlardaki korpus luteumdan üretilen progesteron gebelik için belirleyici olmaktadır. Fakat korpus luteumun kalıcı hale geçmesi, östrus siklusunun normalden daha uzun veya kısa sürmesi, hatalı tohumlama, embriyonik ölüm ve buna benzer gebelikle ilişkili olmayan durumlarda kandaki progesteron seviyesi yükselir ve belirleyicilik ortadan kalkmış olabilir. Ayrıca progesteron ölçüm testleri sıralı ölçümlere ihtiyaç duyulması sebebiyle kullanımı sınırlı kalmaktadır (Boscov ve ark., 2003; Gonzalez ve ark., 2004).

Bu yöntem seçenек olarak son senelerde gebelik tanısında farklı alternatif yöntemlere eğilimler olmuştur. Bu yöntemlerden birisi de gebelik glikoproteini tespitidir. Bu proteinler gebelik şekillenmiş ise salgılanır ve günümüzde geliştirilen ticari kitler ile ölçülerek erken gebelik teşhis edilebilir (Karen ve ark.,2015; Rovani ve ark., 2016; Steckeler ve ark., 2018; Uçar, 2009.).

Sonuç olarak, seçilen erken gebelik teşhis yönteminin aşağıdaki kriterleri karşılaması istenmektedir;

1. Yüksek sensitivite (Gebe hayvanların doğru şekilde tanımlanması)
2. Yüksek spesifite (Gebe olmayan hayvanlara doğru şekilde tanımlanması)
3. Ucuz bir uygulama yöntemi olması
4. Klinik ortamında hızlı ve kolay uygulanması
5. Testin yapıldığı andaki gebelik durumunu belirleme yeteneği. (Tamasia, 2007).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul

Bu çalışma Balıkesir Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı 'ndan alınan 28/01/2021 tarihli 2021/1-9 sayılı izin sonrası yürütülmüştür.

3.2. Hayvan Materyali

Bu çalışmada kullanılacak materyali sağlıklı ve daha önce doğum yapmış, 2-5 yaş arası 100 baş koyun oluşturdu. Koyunlar Balıkesir ilinin Karamanköy, Çiçek pınar, Ayvatlar, Köseler ve Yakupköy köylerinde bulunan 5 ayrı işletmeden temin edildi. İki işletmedeki çalışma Temmuz 2020-Aralık 2020 tarihleri arasında diğer üç işletmedeki çalışmalar ise Haziran 2020- Temmuz 2021 tarihleri arasında yapıldı.

Koyunların beslenmesi yarı entansif sistem yöntemiyle sağlandı. Sabah ve akşam saatlerinde yemleme yapıldı diğer saatlerde mera da serbest şekilde gezmesi ve otlaması sağlandı. İşletmelerde bulunan koyunlara sünger uygulaması öncesinde flushing besleme yapıldı. Uygulama dahilinde koyun başına sabah ve akşam saatlerinde iki uygulama şeklinde günlük ortalama 1 kg dane arpa verildi. Flushing besleme döneminde sürülerin içlerindeki koçlar çıkartıldı ve koyunların kokusunu alamayacağı bir bölmeye yerleştirildi. Koçlara daha yoğun bir besleme programı uygulandı. Koç başına günlük 1.25 kg dane arpa ve serbest buğday samanı ile besleme yapıldı ve koçlar meraya salınmadı. Tüm hayvanların sürekli içebileceği temiz su sağlandı.

3.3. Östrus Senkronizasyon Programı ve Çiftleşme Takibi

Çalışmada kullanılan tüm koyunlara her biri beyaz renkli, 40x30 mm ebadındaki silindirik 60 mg medroksiprogesteron asetat (MAP emdirilmiş süngerler (sponjavet. ®, Hipra) intravaginal olarak yerleştirildi ve 12 gün süreyle vaginada

kalması sağlandı. 12. gün sonunda süngerler çıkartıldı. Her 1 ml'sinde 100 IU eCG (gebe kısırak serum gonadotropini) bulunan (Oviser[®] 500 IU) karışımdan 5 ml dozunda kas içi enjekte edildi. İşletmelerde 5 koyuna 1 koç aşım yapacak şekilde ihtiyaç olan koç sayısı belirlendi. Enjeksiyondan sonraki 24. saatten itibaren her 12 saatte bir 5 koyun ve 1 koç aynı kotraya bırakıldı. Östrus gösteren ve hareketsiz durup çiftleşmeyi kabul eden koyunlar fertil damızlık koçlar kullanılarak çiftleştirildi. Aşım yapılan koyunlar kotra dışına çıkartıldı ve not edildi. Ayrıca gözlemlerle sürünün geneli takip edilerek kızgın koyunlar araştırıldı.

3.4. Transrektal olarak USG ile Gebelik Muayenesi

Çiftleşmeden sonraki 25-30. günlerde ve 35-40. günlerde USG (5.0MHz 50mm Lineer prob Honda hs-102v) ile gebelik muayenesi transrektal olarak yapıldı. Çalışmanın temeli olan erken dönemde gebelik teşhisi sebebiyle gebelik muayene sınırı 25. ve 40. gün ile sınırlandırıldı. USG'nin uygulanışı; Koyun ayakta dört ayağının üzerinde duracak şekilde boyun bölgesinden tutularak ve coxae kemiğinin üstünden sakince bastırılarak zaptu rapt altına alındı. Kuyruk yardımcı kişi tarafından kaldırılarak rektum rahat bir şekilde görüldü. Proba kayganlaştırıcı jel sürüldü rektumdan girilerek kranial yönde yavaşça ilerlendi (Şekil3.1). Önce sidik kesesi tespit edildi. Daha sonra prob sağa, sola ve yukarı yönde hareket ettirilerek bölge 360° derece tarandı. Sidik kesenin kranialinde uterus arandı ve gebeliğin erken döneminde olduğu için kolayca tespit edildi. Uterus içinde gebelikle ilişkili yapılar görüldü. 25.gün yapılan muayenelerde amniyon kesesi ve uterusu içindeki sıvı anekojenik olarak belirlendi (Şekil 3.2). 35. günlerde yapılan muayenelerde ise embriyo daha net şekilde görüldü sıvınının daha da arttığı ve amniyon kesesinin belirginleştiği tespit edildi (Şekil 3.3).



Şekil 3.1. Transrektal ultrasonografi muayenesi



Şekil 3.2. 25.Gün gebelik teşhisi



Şekil 3.3. 35.Gün gebelik teşhisi

3.5. Kan Numunelerinin Alınması

Çalışmada bulunan tüm koyunlardan çiftleşmeden sonraki 25-30 ve 35-40. günlerde Transrektal USG uygulamalarından hemen sonra progesteron ve PAGs değerlerinin ölçümü için kan alındı (Şekil 3.4.). Kan numuneleri 5 cc sarı kapaklı jelli tüplere alınarak santrifüj edildi. Daha sonra çıkan serum numunesi 1 ml'lik ependorf tüplerine alınıp -18 °C muhafaza edildi.



Şekil 3.4. Kan alma işlemi

3.6. Serum Progesteron Ölçümü ile Gebelik Tanısı

Çalışma sonunda muhafaza edilen serum numunelerinden progesteron konsantrasyon ölçümleri, Konya Sistem Laboratuvarından hizmet alımı yapılarak kantitatif olarak direkt kemiluminesans (CLIA) yöntemi kullanılarak test analiz kitleri ile gerçekleştirildi. Bu yöntemin esası antijen antikor birleşiminin lüminometre ışığı saçılımı ile kalibrasyonu sayesinde konsantrasyona dönüşmesine dayanır. Testin sensitivitesi %100 ve spesifitesi %95.5 olan bir ölçüm tekniğidir. Progesteron için duyarlılık ve test aralığı 0.21 – 60 ng/mL (0.67 – 190.8 nmol/L) olarak bildirilmiştir.

Yapılan analiz sonrasında serum progesteron konsantrasyonu >1.0 ng/ml olan koyunlar gebe olarak kabul edildi.

3.7. Serum PAG ölçümü ile Gebelik Tanısı

Bu çalışmada, PAGs değerinin ölçümleri, Balıkesir Sistem Laboratuvarından hizmet alımı yapılarak, Idexx firması tarafından üretilen (IDEXX Bovine Pregnancy test kit, Switzerland AG) sığır gebelik ile ilişkili glikoprotein PAGs ELISA kiti ile gerçekleştirildi. Koyunlardan alınan serum örneklerinin sonuçları firmanın belirlediği hesaplama yöntemi dikkate alınarak $\geq 0,3$ optimal değeri gebe, bu değer altı ise gebe değil olarak kabul edildi.

3.8. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmadaki verilerin istatistiksel analizleri MedCalc istatistik yazılım programı (MedCalc® Statistical Software version 20.007 [MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2021]) kullanılarak yapılmıştır.

Transrektal ultrasonografi sonuçları esas alınarak P4 ve PAG için; gerçek pozitif (a; ultrason sonucu gebe, test sonucu gebe), hatalı pozitif (b; ultrason sonucu gebe değil, test sonucu gebe), hatalı negatif (c; ultrason sonucu gebe, test sonucu gebe değil) ve gerçek negatif (d; ultrason sonucu gebe değil, test sonucu gebe değil) sonuçlar belirlendi. Bu verilerden yararlanılarak aşağıda verilen formülasyonlarla her iki yöntemin sensitivite ($a/(a+c) \times 100$), spesifite ($d/(b+d) \times 100$), pozitif prediktif değer ($a/(a+b) \times 100$), negatif prediktif değer ($d/(c+d) \times 100$) ve doğruluk oranları ($((a+d)/(a+b+c+d) \times 100)$) hesaplanarak gebelik tanısındaki etkinlikleri karşılaştırıldı.

4. BULGULAR

Çalışmada gebe ve gebe olmayan koyunların tanısı ve gebeliklerin devamlılığı iki transrektal ultrasonografi ile (25-30 gün ve 35-40 günlerde) tespit edildi. Çalışmamızda 100 baş koyun kullanılmış ancak 1 adet koyun 25. gün USG bulgusunda boş 35. gün gebelik bulgusunda şüpheli, yine 1 adet koyun 25.gün USG bulgusunda şüpheli 35. gün USG bulgusunda boş çıkınca, hatalı olarak değerlendirildiği için çalışma dışı bırakılmıştır. Bu yüzden, 98 baş koyun üzerinden değerlendirilme yapılmış olup, USG'nin teşhiste %100 etkin şekilde olduğu varsayılarak, Altın (Gold) standart olarak kabul edilmiştir. Altın standart yöntem olarak kabul edilen transrektal ultrasonografi sonuçlarına göre çalışmadaki 98 baş koyundan 74 koyunun gebe olduğu, 24 koyunun ise gebe olmadığı belirlenmiştir. Buna göre çalışmadaki gebelik oranı %75.5 olarak tespit edildi.

25-30. günler arası USG ile yapılan gebelik muayenesinde 98 adet koyundan 74'nün gebe 24'nün ise gebe olmadığı belirlendi. P4 ile yapılan analizler sonucundan gebelere ait serumlardan (n=74) 73'ünde gerçek pozitif, 1'inde hatalı negatif tanısı yapılırken, gebe olmayanlara ait serum örneklerinden (n=24) 13'ünde gerçek negatif, 11'inde hatalı gebelik pozitif tanısı yapıldı. PAG ile yapılan analizler sonucundan gebelere ait serumlardan (n=74) 58'inde gerçek pozitif, 16'sında hatalı negatif tanısı yapılırken, gebe olmayanlara ait serum örneklerinden (n=24) 21'inde gerçek negatif, 3'ünde hatalı gebelik pozitif tanısı yapıldı (Tablo 4.1).

25-30. günler arasında P4'ün sensitivitesi %98.6, spesifitesi %54.1 pozitif prediktif değeri %86.9, negatif prediktif değeri %92.8 ve doğruluk oranı %87.7 olarak belirlendi. 25. Gün PAG'ın sensitivitesi %78.3, spesifitesi %87.5 pozitif prediktif değeri %95.0, negatif prediktif değeri %56.7 ve doğruluk oranı %80.6 olarak belirlendi. 25. Gün P4+PAG'ın sensitivitesi %78.3, spesifitesi %95.8 pozitif prediktif değeri %98.3, negatif prediktif değeri %58.9 ve doğruluk oranı %82.6 olarak belirlendi (Tablo 4.2).

Tablo 4.1. Koyunlarda USG, P4, PAG ve P4+PAG testi ile 25-30. günlerde elde edilen gebelik bulguları

	Pozitif	Negatif	Yanlış Pozitif	Yanlış Negatif
USG	74	24	-	-
P4	73	13	11	1
PAG	58	21	3	16
P4+ PAG	58	23	1	16

Tablo 4.2. Koyunlarda 25-30. günlerde gebelik muayenesinde ultrasonografik bulguların P4, PAG ve P4+PAG ile karşılaştırılması

Gebelik Teşhis Metodu	Performans Değerleri (%)				
	Sensivite(%)	Spesifite(%)	PPD(%)	NPD(%)	Doğruluk(%)
P4	98.6	54.1	86.9	92.8	87.7
PAG	78.3	87.5	95	56.7	80.6
P4+PAG	78.3	95.8	98.3	58.9	82.6

PPD=Positif Prediktif Değer (%), NPD=Negatif Prediktif Değer (%)

35-40. günlerde USG ile yapılan gebelik muayenesinde 98 adet koyundan 74'nün gebe 24'nün ise gebe olmadığı belirlendi. P4 ile yapılan analizler sonucundan gebelere ait serumlardan (n=74) 72'ünde gerçek pozitif, 2'inde hatalı negatif tanısı yapılırken, gebe olmayanlara ait serum örneklerinden (n=24) 14'ünde gerçek negatif, 10'nunda hatalı gebelik pozitif tanısı yapıldı. PAG ile yapılan analizler sonucundan gebelere ait serumlardan (n=74) 70'inde gerçek pozitif,4'ünde hatalı negatif tanısı yapılırken, gebe olmayanlara ait serum örneklerinden (n=24) 18'inde gerçek negatif, 6'sında hatalı gebelik pozitif tanısı yapıldı (Tablo 4.3).

35-40. günlerde P4'ün sensitivitesi %97.2, spesifitesi %58.3 pozitif prediktif değeri %87.8, negatif prediktif değeri %87.5 ve doğruluk oranı %87.7 olarak belirlendi. 35. Gün PAG'ın sensitivitesi %94.5, spesifitesi %75 pozitif prediktif değeri %92.1, negatif prediktif değeri %81.8 ve doğruluk oranı %89.7 olarak belirlendi. 35. Gün P4+PAG'ın sensitivitesi %94.5 spesifitesi %95.8 pozitif prediktif değeri %98.5, negatif prediktif değeri %85.1 ve doğruluk oranı %94.8 olarak belirlendi (Tablo 4.4).

Tablo 4.3. Koyunlarda USG, P4, PAG ve P4+PAG Testi ile 35-40. günlerde elde edilen gebelik bulguları

	Pozitif	Negatif	Yanlış Pozitif	Yanlış Negatif
USG	74	24	-	-
P4	72	14	10	2
PAG	70	18	6	4
P4+ PAG	70	23	1	4

Tablo 4.4. Koyunlarda 35.-40. günlerde gebelik muayenesinde ultrasonografik bulguların P4, PAG ve P4+PAG ile karşılaştırılması

Gebelik Teşhis Metodu	Performans Değerleri (%)				
	Sensivite(%)	Spesifite(%)	PPD(%)	NPD(%)	Doğruluk(%)
P4	%97.2	%58.3	%87.8	%87.5	%87.7
PAG	%94.5	%75	%92.1	%81.8	%89.7
P4+PAG	%94.5	%95.8	%98.5	%85.1	%94.8

PPD=Positif Prediktif Değer (%), NPD=Negatif Prediktif Değer (%)

5. TARTIŞMA

Koyunlarda erken gebelik tanısı amacıyla kullanılacak olan yöntemler, kolay bir şekilde uygulanabilir, tekrar edilebilir, düşük maliyetli, güvenilir ve non-invaziv özellikte olmaları, tekrarlandığında benzer sonuçlar alınabilmesi, sensitivitesi, spesifite ve doğruluk oranlarının yüksek olması istenmektedir. Ancak, bu kriterlerin hepsini karşılayabilecek gebelik teşhis yöntemi bulunmamaktadır. Her yönteminin avantajları veya dezavantajları vardır. Koyunlarda, Transrektal USG, progesteron (P4) testi ve gebelikle ilişkili glikoprotein (PAG) tespiti ile erken gebelik teşhisi yapılabilmektedir. Bu farklı yöntemlerin her birini ayrı ayrı değerlendirmek için çeşitli çalışmalar yapılmış olmasına rağmen, üç yöntemin aynı zamanda ve aynı hayvanlar kullanılarak gebelik teşhisinin doğruluğunu karşılaştıran çalışmalar sınırlıdır. Bu tez çalışmasının amacı, aynı anda ve aynı hayvanlar üzerinde transrektal USG, P4 testi ve PAG testini kullanarak gebelik teşhisinin (25-30. Günler ve 35-40.günlerde) doğruluğunu karşılaştırmaktır.

Gebeliğin erken ve doğru teşhisi koyunların gebelik oranını ve üreme verimliliğini artırır. Gerçek zamanlı ultrasonografi, çoğunlukla küçük geviş getiren hayvanlarda erken gebelik teşhisi için bir teknik olarak kullanılmıştır (Wani ve ark., 1998). Erken gebeliğin hızlı ve doğru tespitini sağlayan non-invaziv modern bir yöntemdir. Doğruluğu, ultrason taraması deneyimli operatör tarafından yapıldığında yaklaşık %91-100 oranında gerçekleştirilebilmektedir (Karadev, 2015). Bu çalışmadaki, USG muayeneleri de 4-5 yıllık Veteriner Hekimlik tecrübesine sahip olarak, tez yürütücüsü tarafından gerçekleştirilmiştir. Yeni bir gebelik teşhisi yöntemini değerlendirmek için, altın (gold) standart olarak çağdaş doğru bir yöntem kullanılmalıdır. Transrektal USG, güvenli, non-invaziv ve anında sonuç verdiği için önceki çalışmalarda altın (gold) standart olarak kullanılmıştır. Ancak çoğu saha çalışmasında 25. Günden önce gebelik teşhisi için doğruluğu %100'e ulaşmamıştır (Fricke, 2002). Bununla birlikte, Transrektal USG ile 15 günlük gebeliğin

saptanabileceği bildirilmekle birlikte, doğruluk oranının 27. Güne kadar düşük olacağı belirtilmektedir (Schrack ve Inskeep, 1993). Sunulan çalışmada, bu bilgi dikkate alınarak USG ile gebeliklere USG ile erken 25-30. Günlerde bakılmış olup yüksek doğruluklar kaydedilmiştir. Çiftleşmeden sonraki 25-30. Günlerde transrektal ultrasonografi yoluyla toplam 74 gerçek pozitif tanı 24 gerçek negatif tanı konulmuştur. Yanlış pozitif ve yanlış negatif tanımız USG ile yapılan gebelik muayenesinde belirlenmemiştir. Ultrasona tekrar tekrar maruz kalmanın olumsuz bir etki oluşmadığını bildirildiği için ultrasonografi sık aralıklarla güvenle kullanılabilir. Bu nedenle, bu tez çalışmasında, gebeliklerin kontrolü için 35-40. Günlerde transrektal USG ikinci bir gebelik muayenesi yapılmıştır. 35-40. günlerde yapılan gebelik muayenesinde, 25-30. günlerde yapılan gebelik muayenesindeki pozitif ve negatif tanı kriterlerinde bir değişiklik olmamıştır. Sunulan bu çalışmada ultrason uygulamaları gebeliğin 25-30 ve 35-40. Günleri arasında yapılmış olup başarılı sonuçlar alındığı görülmektedir.

Metodiev ve ark. (2017), 22 baş ile de France ırkı koyunlarda sabit zamanlı suni tohumlamadan sonra 16, 23 ve 30. Günlerde transrektal Real-time B-mode ultrasonografi ile gebelik teşhisi yapmışlar, 16. Günde gerçek pozitif, hatalı pozitif, gerçek negatif ve hatalı negatif değerlerini sırasıyla 5, 4, 6, 7 olarak, 23. Günde gerçek pozitif, hatalı pozitif, gerçek negatif ve hatalı negatif değerlerini sırasıyla 8,2,8, 4, olarak ve 30. Günde gerçek pozitif, hatalı pozitif, gerçek negatif ve hatalı negatif değerlerini sırasıyla 10, 0,10, 2 olarak bulmuşlar ve gebeliğin ilerlemesi ile hatalı pozitif ve hatalı negatif sayılarının azaldığını bildirmişlerdir.

Karen ve ark. (2004), İvesix Merionos melezi koyunlarda tohumlamalardan 18-24 (n=161), 25-30 (n=84), 31-40 (n=352) ve 41-50 (n=352) günlerde transrektal Real-time B-mode ultrasonografi ile gebelik teşhisi yapmışlar, sensitivite, (%21.8, %32.3, %63.30, %50.0) spesifite (%92.7, %92.0, %91.7, %94.6) pozitif prediktif değer (%66.6, %73.3, %77.5, %63.6) ve negatif prediktif değer (%64.2, %66.6, %84.7, %90.9) olarak bulmuşlardır. Araştırmacılar, sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerlerin gebeliğin daha ileri bir aşamasında yapıldığında arttığını, koyunların genç ya da yaşlı olmasının transrektal Real-time B-mode ultrasonografi ile gebelik teşhisinin doğruluğunu etkilediğini bildirmişlerdir. Ayrıca ırk farklılığının bu konuda baskın rol oynayabileceğini ifade etmişlerdir. Sunulan çalışmada, Koyunlarda

transrektal ultrasonografik muayene sonuçları altın standart olarak belirlendiği için, Karen ve ark. (2004)'nın belirlenmiş gebelik performansı değerleri bu çalışmadaki değerlerden oldukça düşük bulunmuştur.

En yüksek doğruluk oranlarının elde edildiği muayene günleri transrektal muayenede 23. Günden sonra elde edilmektedir (Strmsnik ve ark., 2002). Bununla birlikte yapılan muayenelerde elde edilen doğru tanı oranları arasında büyük farklılıklar bulunmaktadır. Değişik çalışmalarda elde edilen doğruluk oranlarındaki farklılıklar koyunların ırkı, yaşı, kullanılan frekans, prob türü, muayene günü, muayene bölgesi ve operatör deneyimi gibi faktörlere bağlı olarak oluşmaktadır (Bretzlaff ve ark., 1993; Fowler ve Wilkins, 1984; Karen ve ark., 2006; Slosarz ve ark., 2003).

Koyunlarda kan dolaşımındaki progesteron hormonu seviyesinin belirlenmesi gebeliğin teşhisinde kullanılabilir (Anghel ve ark. 2011; Gonzalez ve ark. 2004, Medan ve ark. 2004, Zamfirescu ve ark. 2011). Kan progesteron konsantrasyonunun ölçümü, fonksiyonel korpus luteumun güvenilir bir göstergesidir. Serum ve plazmada progesteron düzeyleri Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA), Radioimmunoassay (RIA), kemiluminesans ve protein bağlama metodu (Protein Binding Assay) gibi yöntemler ile ölçülebilmektedir. Plazma progesteron numunelerinin konsantrasyonu, koyunlarda üreme sonrası 18. Günde enzim immünoassay (EIA) ve radyoimmünoassay (RIA) kullanılarak belirlenebilmektedir. Gebeliği saptamak için her iki yönteminde doğruluğu yüksektir. Öte yandan, 16. Günde EIA kullanılarak gebe olmayan koyunların tespiti için %100 doğruluk elde edilmiştir (McPhee ve Tiberghien 1987). Yine aynı şekilde çiftleşmeden sonraki 21. Gün (Zarkawi 1997) veya 17 ila 18. Günlerde RIA kullanılarak (Zarkawi ve ark.,1999) gebe olmayan koyunlar %100 doğruluk ile belirlenmiştir. Sunulan çalışmada, progesteron konsantrasyonları özel bir laboratuvarından hizmet alımı yapılarak, CLIA) yöntemi kullanılarak test analiz kitleri ile gerçekleştirilmiştir. 1 ng/ml değerinin gebelik için kriter olarak alınabileceği ve bu değer üzerindeki seviyeler gebeliğe, altındaki değerlerin ise gebeliğin olmadığına işaret ettiği belirtilmektedir (Medan ve ark., 2004). Progesteron seviyesinin gebeliğin teşhisinde; gebe hayvanlarda %80, gebe olmayanlarda ise %90-100 doğrulukla yapılabileceği belirtilmektedir. Bu tez çalışmasında, 25-30. Günlerde P4 ile yapılan analizler sonucundan gebelere ait serumlardan (n=74) 73'ünde gerçek pozitif,1'inde hatalı negatif tanısı yapılırken, gebe

olmayanlara ait serum örneklerinden (n=24) 13'ünde gerçek negatif, 11'inde hatalı gebelik pozitif tanısı yapıldı. 35-40. Günlerde P4 ile yapılan analizler sonucundan gebelere ait serumlardan (n=74) 72'ünde gerçek pozitif, 2'inde hatalı negatif tanısı yapılırken, gebe olmayanlara ait serum örneklerinden (n=24) 14'ünde gerçek negatif, 10'nunda hatalı gebelik pozitif tanısı yapıldı. Çalışmamızda hatalı pozitif oranlarının yüksek olması, koyunlardan kan aldığımız dönem (25-30 ve 35-40. günler) hayvanlar bir sonraki lüteal evrede oldukları için (araştırmanın bir döneminin mevsim içinde yapılmış olması nedeniyle) bir başka deyişle sikluslarının diöstrus evresine denk gelmesinden kaynaklanmış olabilir. Yüksek oranda doğru gebelik tanısı elde etmek için örnekleme gününün önemi vurgulanmakta ve koyunlarda östrus siklusun 16-17 gün olduğu düşünülerek bir sonraki östrusa gelen karşılık gelen 16-17. Günlerde de alınacak örneklerin daha güvenilir sonuçlar vereceği düşünülebilir. Ayrıca progesteron ile hatalı pozitif tanıdaki yanlış olarak, erken embriyonik ölümler, tohumlamının uygun zamanda yapılmamış olması, ovaryumdaki lüteal kistlerden kaynaklanabileceği bildirilmektedir. Çalışmamızda hatalı negatif tanısı sayısı 25-30. Günlerde 1 tane, 35-40. Günlerde ise 2 tanedir. Bu durumun testteki uygulama hatasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Sunulan bu tez çalışmasında, çiftleşmeden sonraki 25-30 ve 35-40. Günlerde progesteron konsantrasyonu belirlenen koyunlarda sensitivite oranı %97.2-%98.6, spesifite değeri %54.1-%58.3 olarak tespit edilmiştir. Koyunlarda progesteron seviyesi, siklusun 16 ila 18. günlerde yüksek bir sensitiviteye (%88 ila %100) ve düşük bir spesifiteye sahiptir. (%60 ila %72) olduğunu bildirilmektedir (Karen ve ark., 2001). Bu değerler, sunulan bu tez çalışmasındaki progesteron konsantrasyonu için belirlenen sensitivite ve spesifite oranları ile örtüşmektedir. Progesteron seviyesinin ölçülmesinin maliyetli olması, donanımlı bir laboratuvara ihtiyaç duyulması, kan örneklerinin belirli bir günde toplanması ve çiftleşme veya suni tohumlama tarihinin kesin olarak bilinmesi gerekliliği gibi nedenlerden dolayı ultrasonografiye göre daha az tercih edilen bir yöntemdir (Medan ve ark. 2004).

Sığırlar ve koyunların gebelik döneminde salgılanan gebelik ile ilişkili protein yapılarında pek fazla farklılık yoktur. Koyun ve sığırlardaki gebelik glikoproteinleri %70 oranında benzerlik göstermektedir. Bu nedenle koyun PAGs'nın tespiti amacıyla sığır PAGs kitleri kullanılabilir. Sunulan tez çalışmasında, daha ekonomik ve

ulaşılabilirliği kolay olan ticari inek PAGs kiti kullanılmıştır. Koyunlarda plazma PAG konsantrasyonu, gebeliğin 3. ve 4. haftaları arasında artmaya başlar, artış eğilimi 9. haftaya kadar devam eder ve konsantrasyon 9 ve 16. gebelik haftaları arasında sabit hale gelir. Koyunlarda PAG'ın saptanmasıyla ilişkili en erken gebelik günü, çiftleşmeden 20 gүн sonradır. Yapılan tez çalışmasında, ultrasonografik muayene referans yöntem olarak kullanıldığında çalışmada PAGs sonuçlarına göre 25-30. gүнlerde 58 koyun gebe 21 koyun ise gebe değildi ve yanlış pozitif sayısı 3 yanlış negatif sayısı 16 olarak belirlendi. 35-40. gүнlerde 70 koyun gebe 18 koyun ise gebe değildi ve yanlış pozitif sayısı 6 yanlış negatif sayısı 4 olarak belirlendi. Aslında PAGs sonuçlarına göre yanlış negatif sayısının, yanlış pozitif sayısına göre fazla olması ve gebelik süresinin ilerlemesiyle bu oranların azalışı beklenen bir husustur. Gebeliğin ilerlemesi ile birlikte yanlış negatif sayılarının azaldığı görölmektedir. Çünkü koyunlarda PAG konsantrasyonu, gebelik süresinin artması ile yükseliş eğilimindedir.

Sunulan çalışmada kullanılan Sığır Gebelik Test Kiti, ultrasonografi sonuçları ile karşılaştırıldığında koyunlarda 25-30. gүн gebeliklerde testin sensitivitesi %78.3; spesifitesi %87.3; pozitif prediktif değerleri %95.0; negatif prediktif değerleri %56.1 ve doğruluk oranını %80.6 olarak belirlenmiştir. 35-40. gүн gebeliklerde ise testin sensitivitesi %94.5; spesifitesi %75.0; pozitif prediktif değerleri %92.1; negatif prediktif değerleri %81.8 ve doğruluk oranını %89.7. olarak belirlenmiştir. Gebeliğin ilerlemesi ile sensitivite ve doğruluk oranlarının arttığı tespit edilmiştir.

Yapılan tez çalışmasına benzer olarak koyunlardaki PAGs tespiti için sığır PAGs ELISA kitinin kullanıldığı başka çalışmalarda bulunmaktadır. Roberts ve ark. (2019) gebeliğin 30. günde koyunlarda kullandıkları Sığır Gebelik Test Kiti ve Sığır Görsel Gebelik Test Kitininin sırasıyla sensitivitelerini %95.1-%97.2; spesifitelerini %98.1-%94.3; pozitif prediktif değerlerini %99.2-%97.8; negatif prediktif değerlerini %88.1-%92.5 ve doğruluk oranlarını %95.9-%96.4 olarak ve etkinliklerinin benzer olduğunu belirtmektedir. Bu değerler, sunulan tez çalışmasındaki 25-30. gүнlerdeki gebeliklerdeki sensitivite, spesifite ve doğruluk oranlarından yüksek ancak 35-40. gүнlerdeki sensitivite, spesifite ve doğruluk oranları ile yakınlık arz etmektedir. Rovani ve ark. (2016) Sığır Gebelik Test Kitini ultrasonografi sonuçları ile karşılaştırdıklarında koyunlarda testin sensitivitesini %93.5; spesifitesini %98.9; pozitif prediktif değerini %99; negatif prediktif değerini %93.1 ve doğruluk oranını

%91 olarak bildirmektedir. Aynı araştırmacılar, gebeliğin çiftleşmeden sonra 33-35. günden sonra PAGs optimal yoğunluk (OD) değeri üzerinde tespit edildiği bildirilmiştir. Sunulan tez çalışmasında da gebelik pozitif değerleri 35. günden itibaren yukarıdaki araştırmacıların çalışmalarına benzer biçimde olup, gebeliğin ilerleyen aşamalarında bu doğruluk oranında artış olmaktadır. Gebelik ile ilişkili glikoprotein molekülleri plasentada çift çekirdekli trofoblastik hücrelerden salgılandığından maternal plazmada bu moleküllerin belirlenmesiyle gebelik tanısı yapılabileceği gibi fötoplantal yapıların ve yavrunun gelişiminin izlenmesinin de mümkün olabileceği belirtilmektedir. Akköse (2020) koyunlarda aşımdan 34-38 gün sonra hızlı görsel PAG ELISA'nın sensivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve doğruluğunu sırasıyla %97.6, %62.5, %93.2, %83.3 ve %92 olarak bildirmektedir. Yine farklı ırk koyunlarda IDEXX Sığır Görsel Gebelik Test Kiti ile aşımdan 26-30 gün sonra (Chaves ve ark. 2020), laparoskopik tohumlamadan 30 gün sonra (Chaves ve ark. 2017), gebeliğin 71- 120. günleri arasında (Steckeler ve ark. 2018) yapılan çalışmalarda benzer geçerlilik ve güvenilirlik sonuçları bildirilmiştir. Bilmez (2018) 13 baş gebe Konya Merinosu koyundan çiftleşme sonrası 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63 ve 70. günlerde kan örnekleri almış ve elde edilen plazma örneklerinde PAGs değerlerini ölçerek, sığır PAGs testinin duyarlılığın gebeliğin ilerlemesiyle arttığını koyunlarda gebelik teşhisinin özellikle gebeliğin 35. günden sonra sığır PAGs kiti kullanılarak yapılabileceği bildirmiştir. Sunulan tez çalışmasında da aynı kit kullanılmış ve PAGs değerlerindeki sensisivite ve spesifite oranları daha yüksek çıkmıştır. Bilmez (2018) ile bizim çalışmamızda çakışan nokta ise, sığır PAG' kitinin koyunlarda gebeliğin ilerlemesiyle güvenilirliğinin arttığını söyleyebiliriz. Uçar (2017), 8 baş koyundan gebeliğin 18, 21, 25, 28 ve 35. günlerinde kan plazma örnekleri almış ve PAGs değerleri ticari (Sheep Pregnancy Associated Glycoproteins) ELISA kiti ile ölçmüş ve PAGs kiti ile en erken 35. günde gebelik teşhisinin yapılacağını bildirmiştir. Bu çalışmanın, sunulan tez çalışmasından ayrışan tarafı, koyun PAGs kitinin kullanılmış olmasıdır. Koyunların büyük kısmında optimal değere göre gebeliğin pozitif olarak değerlendirilmesi, gebeliğin 35. günden itibaren görülmektedir. Gebeliğin ilerlemesi ile 63. günde bu doğruluk oranının %100'e çıktığı tespit edildi. Elde edilen sonuçlar sığır PAGs kitinin koyunlarda PAGs ölçümü için kullanılabileceğini göstermektedir. Bunun sebebi ise ruminant olan sığır ve koyunların plasentasındaki trofoblast hücrelerinden salınan PAGs moleküllerinin benzer moleküler yapıda olmasından kaynaklıdır. Buna ilaveten bu görüşü destekleyen diğer bir bulgu ise sığır

ve koyunlarda PAG-1 kodlayan cDNA, nükleotidlerde %86 oranında benzerlik göstermesidir.

Singh ve ark. (2019) keçilerde süt ve kan PAG değerlerini araştırdıkları çalışmada IDEXX Sığır Gebelik Test Kiti ile gebeliğin 28. gününden sonra sensitivitesini %96.6; spesifitesini %81.3; pozitif prediktif değerini %95.0; negatif prediktif değerini %86.7 ve doğruluk oranını %93,3 bildirmektedir. Kaya ve ark. (2016) sığır gebelik test kiti (IDEXX Sığır Gebelik Test Kiti) ile yaptıkları çalışmada laktasyondaki ineklerde testin sensitivitesini %93.7; spesifitesini %90.6; pozitif prediktif değerini %88.2; negatif prediktif değerini %95 ve doğruluk oranını %91.9 olarak bildirmektedir. Bu değerler, sunulan çalışmadaki PAGs değerlerindeki sensitivite ve spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve doğruluk oranlarından yüksektir. Doğan (2021), 150 baş Halep ırkı keçilere, üreme mevsimine geçiş döneminde östrus senkronizasyon uygulaması ile doğal aşım yaptırmış ve aşımından sonraki sonraki 28. günde keçilerden kan örnekleri almıştır. Ultrasonografik muayene sonuçlarının referans değer olarak kullanıldığı çalışmada, progesteron konsantrasyon bulgularının ultrasonografi bulguları ile uyumunun çok iyi, görsel PAG ELISA bulgularının ultrasonografi bulguları ile uyumunun iyi olduğunu bildirmiştir. Serum progesteron ölçümü ve görsel PAG ELISA kitinin doğru tanı koyabilme yetenekleri de sırasıyla %92.67 ve %86.67 olarak bulmuştur.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sunulan bu çalışmada, transrektal USG ile koyunlarda gebeliğin 25-30. ve 35-40. günlerinde yüksek doğrulukla ve güvenli sonuçlar elde edilmiştir. Ultrasonografik muayene referans yöntem olarak kullanıldığında çalışmada progesteron sonuçlarından 25-30. ve 35-40. günlerinde yüksek sensitivite ve düşük spesifite belirlenmiştir. Yine Ultrasonografik muayene referans yöntem olarak kullanıldığında çalışmada PAG sonuçlarından 25-30. günlerde testin sensitivite ve spesifitesinin düşük ancak 35-40. günlerde testin sensitivite ve spesifitesinin yüksek olduğu belirlendi. Diğer bir ifadeyle, gebeliğin ilerlemesi ile PAG sonuçlarının sensitivite ve doğruluk oranlarının arttığı tespit edildi.

KAYNAKLAR

- Akköse, M.(2020). Evaluation of a bovine rapid visual PAG ELISA test and transabdominal ultrasonography for early pregnancy diagnosis in Awassi sheep. *KSÜ Tarım ve Doğa Dergisi*, 23 (5): 1366-1372.
- Anghel, A., Zamfirescu, S., Coprean, D., Elena, S. and Dobrin, N. (2011). Assessment of progesterone and pregnancy associated glycoprotein concentration for early pregnancy diagnosis in ewe. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*, 16(2):133-136.
- Doğan A.A. (2021). Gebelikle ilişkili glikoprotein test kitinin keçilerde erken gebelik tanısındaki etkinliğinin belirlenmesi. Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, *Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*.
- Boscós, C.M., Samartzi, F.C., Lymberopoulos, A.G., Stefanakisa, A. and Belibasaki, S. (2003). Assessment of progesterone concentration using enzymeimmunoassay, for early pregnancy diagnosis in sheep and goats. *Reproduction In Domestic Animal*, 38(3):170-174.
- Bretzlaff, K., Edwards, J.and Forraest, D. (1993). Ultrasonographic determination of pregnancy in small ruminants. *Veterinary medicine*, 88 (1):12-19.
- Cain, A.J.and Christiansen D. (2015). Biochemical pregnancy diagnosis.Edtitor: Hopper RM. Bovine Reproduction. *1th ed. WileyBlackwell, Pondicherry, India*, p. 320-325.
- Chaves, C.M.S., Costa, R.L.D., Duarte, K.M.R., Beltrame, R.T. and Quirino, C.R.(2020). Evaluation of a cattle rapid test for early pregnancy diagnosis in sheep. *Tropical Animal Health Production*, 52(3): 1345-1349.
- Chaves, C.M.S., Costa, R.L.D., Duarte, K.M.R., Machado, D.C. and Paz C.C.P.(2017).Visual ELISA for detection of pregnancy-associated glycoproteins (PAGs) in ewe serum. *Theriogenology*, 2017, 97, 78- 82.
- Crilly, J. P., Politis A. P. and Hamer, K. (2017). Use of ultrasonographic examination in sheep veterinary practice. *Small Ruminant Research*, 152, 166-173.
- Dinç, D.A. (2008). Ultrason fiziği ve ineklerde reproduktif ultrasonografi. 1. Baskı, Pozitif Matbaacılık,Konya, s. 4-82.
- Doizé, F., Vaillancourt, D., Carabin, H. and Bélenger, D. (1997). Determination of gestational age in sheep and goats using transrectal ultrasonographic measurement of placentomes. *Theriogenology*, 48, 449-460.
- Edmondson, M.A., Roberts, J.F., Baird, A.N., Bychawski, S. and Pugh, D.G.(2012). In: Sheep and Goat Medicine, Ed; Pugh DG, Baird AN, 2nd Edition, Elsevier Saunders, Missouri, *Theriogenology of sheep and goats*. pp.150-230.
- El-Amiri B, Sousa NM, Oxiley AA, Hadarbach D. and Beckers, JF.(2015). Pregnancyassociated glikoprotein (PAG) concentration in plasma and milk samples forearly pregnancy diagnosis in *Lacaune dairy sheep*, *Research in Veterinary Science*, 99, 30-36.
- Erdem, H. and Sarıbay, M. K. (2019). Gebelik ve Tanı Yöntemleri. Alınmıştır “Çiftlik Hayvanlarında Doğum ve Jinekoloji” Editörler M. Kaymaz, M. Fındık, A. Rışvanlı, A. Köker. 3. Baskı, Medipress, Malatya, 441-450.
- Fowler, D. G. and Wilkins, J. F. (1984). Diagnosis of pregnancy and number of foetuses in sheep by real-time ultrasoning imaging. I. Effect of number foetuses, satge od gestation, operator and breed of ewe on accuracy of diagnosis. *Livestock Production Science*, 11, 437-450.
- Fricke P.M, Ricci A, Giordano J.O. and Carvalho, P.D. (2016). Methods for and implementation of pregnancy diagnosis in dairy cows. *Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practise*, 32, 165-80.

- Fricke, P.M. (2002). Scanning the future: ultrasonography as a reproductive management tool for dairy cow. *Journal Of Dairy Science*. 85, 1918–1926.
- Fthenakis, G.C., Arsenos, G., Brozos, C., Fragkou, I.A., Giadinis, N.D., Giannenas, I., Mavrogianni, V.S., Papadopoulos, E. and Valasi I (2012) Health management of ewes during pregnancy. *Animal Reproduction Science* 130, 198-212.
- Garcia, A., Neary M. K., Kelly, G. R. and Pierson, R. A. (1993). Accuracy of ultrasonography in early pregnancy diagnosis in ewe. *Theriogenology*, 39,(4): 847-861.
- Goel, A.K. and Agrawal, K.P. (1992). A review of pregnancy diagnosis techniques in sheep and goats. *Small Ruminant Research*, 9(3): 255-264.
- Gonzalez, F., Cabrera, F., Batista, M., Rodriguez, N., Alamo, D, Sulon J, Beckers JF, and Gracia A. (2004). A comparison of diagnosis of pregnancy in the goat via transrectal ultrasound scanning, progesterone, and pregnancy-associated glycoprotein assays. *Theriogenology*, 62(6): 1108-1115.
- Gonzalez, F., Sulon, J., Garbayo, J.M., Batista, M., Cabbera, F., Calero, P., Grac, A. and Beckers, C.F. (1999). Early pregnancy diagnosis in goats by determination of pregnancy-associated glycoprotein concentrations in plasma samples. *Theriogenology*, 52, 717-725
- Gonzalez-Bulnes, A., Pallares, P. and Vazquez, M.I. (2010). Ultrasonographic imaging in small ruminant reproduction. *Reproduction In Domestic Animals*, 45:9-20.
- Gordon, I. (2004). Reproductive Technologies in Farm Animals. 1th ed, CABI Publishing, UK. p. 215-235.
- Gordon, I. (1997). Controlled Reproduction in Sheep and Goats. 1st. Ed., CAB International, Cambridge, s. 398-416.
- Gvozdic, D. and Ivkov, V. (1994). Early pregnancy diagnosis in ewes. *Acta Veterinaria Beograd*, 44: 215-21.
- Ishwar, A.K. (1995). Pregnancy diagnosis in sheep and goats: a review. *Small Ruminant Research*, 17(1):37-44.
- Karadev, M. (2015). Pregnancy diagnosis techniques in goats - a review. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*, 18(3):183-193.
- Karen, A., Beckers, J. F., Sulon, J., Amiri, B., Szabados, K., Ismail, S., Reiczigel, J. and Szenci, O. (2003). Evaluation of false transrectal ultrasonographic pregnancy diagnoses in sheep by measuring the plasma level of pregnancy-associated glycoproteins. *Reproduction Nutrition Development*, 43(6): 577-586.
- Karen, A., El Amiri, B., Beckers, J. F., Sulon, J., Taverne, M. A. M., Szenci, O. (2006). Comparison of accuracy of transabdominal ultrasonography, progesterone and pregnancy-associated glycoproteins test for discrimination between single and multiple pregnancy in sheep. *Theriogenology*, 66, 314-322.
- Karen, A., Kovacs, P., Beckers, J.F. and Szenci, O. (2001). Pregnancy diagnosis in sheep: Review of the most practical methods. *Acta Veterinaria Brno*, 70(2): 115-126.
- Karen, A., Szabados, K., Reiczigel, J., Beckers, J. F. and Szenci, O. (2004). Accuracy of transrectal ultrasonography for determination of pregnancy in sheep: effect of fasting and handling of the animals. *Theriogenology*, 61 (7-8): 1291-1298.
- Kaşıkcı, G. and Turna, Ö. (2017). Koyun ve keçilerde reproduktif ultrasonografi. *Türkiye Klinikleri Dergisi*, 3(2): 123-128.
- Kaya, M.S., Kose, M., Bozkaya, F., Mutlu, H., Ucar, E.H. and Atlı, M.O. (2016). Early pregnancy diagnosis by using a commercial ELISA test based on pregnancy associated glycoproteins in heifers and lactating cows. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 40, 694-699.
- Kharche, S.D. and Kouamo, J. (2015). An overview of pregnancy diagnosis in small ruminants. *Indian Journal Animal Science*, 4, 331-342.

- Köker, A., İnce, D. and Sezik, M.(2012). The accuracy of transvaginal ultrasonography for early pregnancy diagnosis in Saanen goats: A pilot study. *Small Ruminant Research*,105(1-3): 277-281.
- Küplülü, Ş., Çetin, Y., Macun, H.C. and Taşdemir, U. (2002). Akkaraman ırkı koyunlarda transrektal ve transabdominal ultrasonografi yöntemi ile erken gebelik tanı sınırlarının belirlenmesi. *Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 42, 25-33.
- Küplülü, Ş., Vural, R., Aslan, S., Salmanoğlu, R., Kılıçoğlu, Ç. and İzgür, H. (1993). Saanen ırkı keçilerde erken gebeliğin B – mode real time ultrasonografi ile tanısı. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 40(2):220-230.
- Ley, W.B. (1985). Influence of the sire of on early embryonic loss in domestic large animals. *Compend. Cont. Educ. Pract. Vet.*, 7(4):277-284.
- Lone, S.A., Gupta, S.K., Kumar, N., Shinde, K.P., Ganaie, B.A., Rather, H.A. and Kumar, S. (2016). Recent technologies for pregnancy in sheep and goat: An overview, *International Journal of Science Environment and Technology*, 5 (3):1208-1216.
- McPhee, J.M. and Tiberghien, M.P. (1987). Assessment of Pregnancy in Sheep by Analysis of Plasma Progesterone Using an Amplified EIA Technique. *Veterinary Record*, 121 (3): 63-65.
- Medan, M., Watanabe, G, Absy, G., Sasaki, K., Sharawy, S. and Taya, K. (2004). Early pregnancy diagnosis by means of ultrasonography as a method of improving reproductive efficiency in goats. *Journal Of Reproduction and Development*, 50(4): 391-397.
- Medan, M.S.and Abd El-Aty, A.M.(2010). Advances in ultrasonography and its applications in domestic ruminants and other farm animals reproduction. *Journal Of Advanced Research*,1(2):123-128.
- Metodiev, N.,Dimov,,D., Ralchev, I. And Raicheva, E. (2017). Efficiency of transrectal ultrasonography for pregnancy diagnosis of Ile de France ewes. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*, 20 (3):276-280.
- Ranilla, M.J., Sulon, J. and Carro, M. D.(1994) Plasmatic profiles of pregnancy-associated glycoprotein and progesterone levels during gestation in Churra and Merino sheep. *Theriogenology*, 42(3): 537-545.
- Ranilla, M.J., Sulon, J., Mantecon, A.R., Beckers, J.F. and Carro, A.D. (1997). Plasma pregnancy-associated glycoprotein and progesteron concentration in pregnant Assaf ewes carrying single and twin lambs. *Small Ruminant Research*, 24, 125-131
- Roberts, J.N., May, K.J.and Veiga-Lopez, A. (2017). Time-dependent changes in pregnancy-associated glycoproteins and progesterone in commercial crossbred sheep. *Theriogenology*, 89, 271–279.
- Romano, J.E.and Christians, C.J.(2008). Early pregnancy diagnosis by transrectal ultrasonography in ewes. *Small Ruminant Research*. 77(1):51-7.
- Rovani, M.T., Cezar, A.S., Rigo, M.L., Gasperin, B.Z.and Nóbrega Júnior, J.E.(2016). Evaluation of a bovine pregnancy-associated glycoprotein enzyme-linked immunosorbent assay kit for serological diagnosis of pregnancy in sheep. *Cienc Rural*, 46, 362-367.
- Schrack, F.N and Inskeep, E.K. (1993). Determination of early pregnancy in ewes utilizing transrectal ultrasonography. *Theriogenology*, 40, 295-306.
- Scott, P. R. (2012). Applications of diagnostic ultrasonography in small ruminant reproductive management. *Animal Reproduction Science*, 130 (3-4):184-86.
- Singh, S.P, Natesan, R., Sharma, N., Goel, A.K., Singh, M.K. and Kharche, .SD. (2019). Pregnancy-associated glycoprotein profile in milk and its relationship with the circulating level during early pregnancy in goats. *Small Ruminant Research*,173, 81-87.
- Slosarz, P., Frankowska, A. And Mis, M. (2003). Transrectal ultrasonography in diagnosing the ovulation rate in sheep. *Animal Science Papers And Reports*, 21(3):183-189.
- Sousa, N.M., Ayad, A., Beckers, J.F. and Ga, jewski Z. (2006). Pregnancy-associatedglycoproteins (PAG) as pregnancy markers in the ruminants. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 57,(Supp 8):153-171.

- Steckeler, P., Weber, F., Zerbe, H., Rieger, A. and Voigt, K. (2018). Evaluation of a bovine visual pregnancy test for the detection of pregnancy-associated glycoproteins in sheep. *Reproduction In Domestic Animals*, 54(2):280-288.
- Strmsnik, L., Progacnik, M., Kadun, N.C. and Kosec, M. (2002). Examination of oestrus cycle and early pregnancy in sheep using transrectal ultrasonography, *Slovenian Veterinary Research*, 39, 1,47-58
- Szenci, O., Beckers, J.F., Humblot, P., Sulon, J., Sasser, G., Taverne, M.A.M., Varga, J., Baltusen, R. And Schekk, G.Y. (1998). Comparison of ultrasonography, bovine pregnancy- specific protein B, and bovine pregnancy- associated glycoprotein 1 tests for pregnancy detection in dairy cows. *Theriogenology*, 50: 77-88.
- Tamasia, M. (2007). Pregnancy diagnosis in the ewe. In: Schatten, H., Constantinescu, M.G. (Eds.), *Comparative Reproductive Biology*. Blackwell, Philadelphia, pp. 337–342.
- Uçar, U. (2017). Koyunlarda gebelik ile ilişkili glikoproteinler (PAGs) ile gebelik teşhisi, *Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi*.
- Ulusoy, H. and Kaymaz, M. (2009). Koyunlarda Gebelik Tanısı. *Veteriner Hekimler Derneği Dergisi*, 80(1):31- 36.
- Wani, N.A., Wani, G.M., Mufi, A.M. and Khan, M.Z. (1998): Ultrasonic diagnosis in gaddi goats. *Small Ruminant Research*, 29, 239-240
- Wurst, A. K., Dixon, A.B. and Inskeep, E. K. (2007). Lack of effect of transrectal ultrasonography with restraint on lambing rate and prolificacy in ewes. *Theriogenology*, 68, 1012-1016.
- Bilmez, Y.K. (2018). Koyunlarda erken gebelik teşhisinde sığır gebelik ilişkili glikoprotein kitlerinin kullanılabilirliğinin araştırılması. *Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi*.
- Zamfirescu, S., Anhhel, A., Nadolu, D. and Dobrin, N. (2011). Plasmatic profiles of pregnancy-associated glycoprotein and progesterone levels during early pregnancy in carpathian goat *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*, 16(2): 50-53.
- Zarkawi, M. (1997). Monitoring the reproductive performance in Awassi ewes using progesterone radio-immunoassay. *Small Ruminant Research*, 26, 291-
- Zarkawi, M., Al-Mersetani, M. R. and Wardeh, M. F. (1999). Induction of synchronized estrus and early pregnancy diagnosis in Syrian Awassi ewes outside the breeding season. *Small Ruminant Research*. 33, 99-102

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Emin AKDENİZ
Eğitim	
Lise	Özel Balıkesir Fırat Anadolu Lisesi
Lisans	Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce	Orta seviye
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
Kuruluş Adı	Balıkesir Veteriner Hekimleri Odası

EKLER

EK-1. Proje Etik Kurul Belgesi

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER		Belge Adı	Tarihi
		HADYEK BAŞVURU FORMU	23.01.2021

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	"Koyunlarda erken gebelik teşhisinde gebelikle ilişkili glikoproteinler (PAG), progesteron (P4) ve transrektal ultrasonografi (USG) yöntemlerinin karşılaştırılması"
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ KURUMU	Prof. Dr. Recai KULAKSIZ BAÜN Veteriner Fakültesi
	YARDIMCI ARAŞTIRICILAR	Vet. Hek. Emin AKDENİZ Altıeylül/BALIKESİR
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	Yüksek Lisans
	ARAŞTIRMANIN SÜRESİ	15.02.2021 – 30.06.2021
	KULLANILACAK HAYVAN TÜRÜ VE SAYISI	Koyun – 100 Adet

KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2021/1-9	Tarih : 28.01.2021
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma projesi gerekçe, amaç ve yöntemler dikkate alınarak görüşüldü ve ilgili belgeler incelendi. Projenin etik açıdan uygun olduğuna, çalışmanın aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve sorumlu araştırmacıya iletilmesine oy birliği ile karar verildi. 1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması, 2) Projede çalışacağı bildirilen araştırmacılar değişikliği olduğunda kurulumuzdan onay alınması, 3) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması, 4) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ				
ÜYELER				
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeligi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	İlişki (*)	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Elif AKSÖZ Başkan	Tıbbi-Farmakoloji	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Gülten ERKEN Başkan Yardımcısı	Tıbbi- Fizyoloji	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Ziya İLHAN Üye	Veteriner - Mikrobiyoloji	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Hatice YILDIRIM Üye	Moleküler Biyoloji ve Genetik	Fen Edebiyat Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Muharrem EROL Üye	Veteriner Cerrahi	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Dr. Öğr. Üyesi Fatih UĞUN Üye	Tıp-Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Hacer ERDEN Üye	Sivil Toplum Kuruluş Üyesi	Ev Hanımı	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Mehmet UÇAR Üye	Sivil Üye	Emekli	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Vet. Hek. Mustafa H. YARANOĞLU Üye	Veteriner Hekim	BAUNDEHAM	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	

(*) Başvurulan Projelerde Proje Sahibi veya Yardımcı Araştırmacıların terimin Yerel Etik Kurul Üyesi veya I. Derece Akademi olması halinde ilgili üye proje kurulu üyesi olarak kabul edilir.



Eğitimde, bilimde, sanatta çağdaş...



Balıkesir Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlık Binası
Çağış Yerleşkesi/BALIKESİR



(0 266) 612 14 62
sagbilen@balikesir.edu.tr
<http://www.balikesir.edu.tr>

