



T.C.

BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AKKARAMAN VE PIRLAK IRKI KOYUNLARDA SERUM
ANTİMÜLLERİAN HORMON SEVİYELERİ İLE KOYUN
BAŞINA DÜŞEN KUZU SAYISI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
İNCELENMESİ**

Cengiz ÇIRAK
Veteriner Hekim

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNER DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman
Doç. Dr. ALİ REHA AĞAOĞLU

BURDUR-2019

T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AKKARAMAN VE PIRLAK IRKI KOYUNLARDA SERUM
ANTİMÜLLERİAN HORMON SEVİYELERİ İLE KOYUN
BAŞINA DÜŞEN KUZU SAYISI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
İNCELENMESİ**

Cengiz ÇIRAK
Veteriner Hekim

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNER DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman
Doç. Dr. ALİ REHA AĞAOĞLU

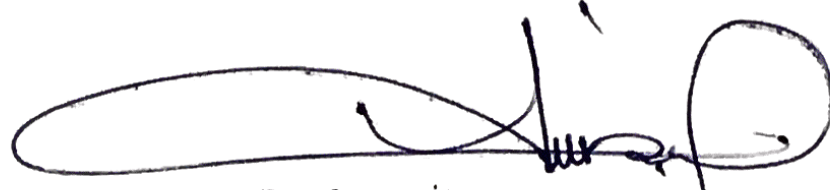
BURDUR-2019

KABUL ve ONAY
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

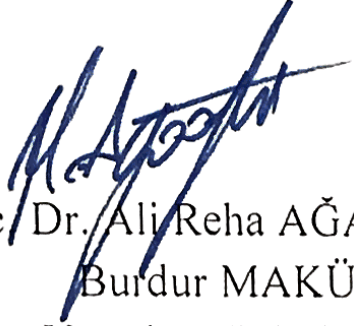
Cengiz ÇIRAK tarafından *Doç. Dr. Ali Reha AĞAOĞLU* yönetiminde hazırlanan *Akkaraman Ve Pırlak Irkı Koyunlarda Serum Antimüllerian Hormon Seviyeleri İle Koyun Başına Düşen Kuzu Sayısı Arasındaki İlişkinin İncelenmesi* başlıklı tez çalışması jüri üyeleri olarak tarafımızdan okunmuş; kapsamı ve niteliği açısından Veteriner Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalında *Yüksek Lisans Tezi* olarak oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi

27/05/2019



Prof. Dr. İbrahim TAŞAL
Burdur MAKÜ
Veteriner Fakültesi
Başkan



Doç. Dr. Ali Reha AĞAOĞLU
Burdur MAKÜ
Veteriner Fakültesi
Jüri



Doç. Dr. Duygu BAKİ ACAR
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Jüri

ONAY

Bu tez, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Lisans Üstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu **28/06/2019** Tarih ve **23**... sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mustafa Doğa TEMİZSOYLU
Müdür

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenim ve tez dönemim süresince bana her konuda destek veren, yardım ve tavsiyelerini esirgemeyen danışman hocam sayın Doç. Dr. Ali Reha AĞAOĞLU'na, hayvan materyalini sağlayan Adil GÜMÜŐGÖZ ve İhsan Göklü'ye, tez dönemim süresince sabırla bana destek olan sevgili eşim Büőra ÇIRAK'a teşekkürü bir borç bilirim.



ETİK BEYAN

Akkaraman ve Pırlak ırkı koyunlarda serum antimüllerian hormon seviyeleri ile koyun başına düşen kuzu sayısı arasındaki ilişkinin incelenmesi başlıklı tez çalışmamdaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Doç. Dr. Ali Reha AĞAOĞLU danışmanlığında Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Cengiz Çırak

Tarih: 27.05.2019

İmza:



İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK	<i>i</i>
KABUL VE ONAY	<i>ii</i>
TEŞEKKÜR	<i>iii</i>
ETİK BEYAN	<i>iv</i>
İÇİNDEKİLER	<i>v</i>
ŞEKİLLER	<i>vii</i>
TABLolar	<i>viii</i>
SİMGELER VE KISALTMALAR	<i>ix</i>
ÖZET	<i>x</i>
ABSTRACT	<i>xi</i>
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Koyunlarda Üreme Fizyolojisi	3
2.1.1. Pubertas	3
2.1.2. Seksüel Siklusun Hormonal Mekanizması	5
2.1.3. Östrus ve Östrus Siklusu	8
2.2. Anti-Müllerian Hormon ve Görevleri	10
2.3. Dolaşımdaki AMH Konsantrasyonuna Etki Eden Faktörler	15
2.4. Fertilitenin Göstergesi Olarak AMH'nin Kullanımı	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. ELISA Analizleri	24
3.2. Örnek Alınan Koyunların Takip Edilmesi	26
3.3. İstatistiksel Analizler	26
4. BULGULAR	27

5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	34
KAYNAKLAR	35
ÖZGEÇMİŞ	56



ŞEKİLLER

- Şekil 2.1.** AMH seksüel farklılaşmadaki rolü. **11**
- Şekil 3.1.** Elde edilen ELISA sonuçlarından AMH seviyelerini hesaplayabilmek için hazırlanan kalibrasyon eğrisi. **26**



TABLÖLAR

Tablo 2.1.	Kuzularda ovule olan oosit sayısına göre plazma AMH konsantrasyonları.	20
Tablo 4.1.	Akkaraman koyunlarına ait doğum kayıtları ve serum AMH değerleri.	27
Tablo 4.2.	Akkaraman koyunlarında dişi ve erkek kuzu doğuran koyunların serum AMH değerleri.	28
Tablo 4.3.	Pırlak koyunlarına ait doğum kayıtları ve serum AMH değerleri.	29
Tablo 4.4.	Bir ve birden fazla kuzu doğuran Pırlak koyunlarının serum AMH değerlerinin karşılaştırılması.	30
Tablo 4.5.	Pırlak ve Akkaraman koyunlarına ait serum AMH değerlerinin karşılaştırılması.	31

SİMGELER ve KISALTMALAR

AFS	foliküler dalgalar sırasında büyüyen antral folikül sayısı
AMH	anti-müllerian hormonu
CL	Korpus luteum
FSH	Folikül stimüle edici hormon
GnRH	Gonadotropin serbest bıraktıracı hormon
kDA	kilodalton
LH	Luteinleştirici hormon
mm	milimetre
ng/ml	nanogram/mililitre
pg/ml	pikogram/mililitre
PGF2α	Prostaglandin F _{2α}
pmol/l	pikomol/litre
TGF-β	Transforme edici büyüme faktörü – β

ÖZET

AKKARAMAN VE PIRLAK IRKI KOYUNLARDA SERUM ANTİMÜLLERIAN HORMON SEVİYELERİ İLE KOYUN BAŞINA DÜŞEN KUZU SAYISI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

Yetiştiricilikte kullanılacak olan koyunların fertilité durumlarının tahmin edilebilmesi, hayvan yetiştiriciliğini daha kârlı hale getirebilmek için önem taşımaktadır. Bu bağlamda ovaryum rezervinin belirlenmesi, çiftlik hayvanlarının döl verimleri hakkında bilgi verebilme potansiyeline sahiptir. Bazı çalışmalarda, sağlıklı ve gelişmekte olan foliküller tarafından üretilebildiği bilinen antimüllerian hormon konsantrasyonları ile morfolojik olarak sağlıklı foliküller arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmektedir. Bu bilgiden yola çıkarak yapılan bu çalışmada, Pırlak ve Akkaraman koyunlarında serum AMH seviyeleri ile koyun başına düşen kuzu sayısı arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu amaçla, serum AMH seviyelerini belirlemek için üreme mevsimi öncesinde, 40 baş Pırlak ve 40 baş Akkaraman koyunundan kan örneği toplanmıştır. Serum AMH seviyeleri ELISA yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. Doğum yapan koyunların sayısı, doğum tipi (tekiz, ikiz, üçüz), kuzuların cinsiyetleri, doğum kolaylığı gibi veriler kaydedilmiştir. Yapılan çalışmada; Pırlak koyunlarının serum AMH değerlerinin (51.29 - (9.8 -180.12) pg/ml), Akkaraman koyunlarının serum AMH değerlerinden (20.66 - (10.49 - 49.97) pg/ml) istatistiksel olarak yüksek olduğu ($p<0.01$) ve Pırlak koyunlarında çoğul gebeliği bulunan koyunların, tek yavru doğuran koyunlara oranla istatistiksel olarak daha yüksek serum AMH seviyesine sahip olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$). Sonuç olarak Pırlak koyunlarında çoğul gebe kalma ihtimali yüksek hayvanların seçilmesinde serum AMH düzeyinin bir belirteç olabilme potansiyeline sahip olduğu kanaatine varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Antimüllerian Hormon, Fertilité, Koyun

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM ANTIMULLERIAN HORMONE LEVEL AND THE LAMB NUMBER IN AKKARAMAN AND PIRLAK SHEEP

Estimating the fertility status of the sheep to be used in breeding is essential to make more profitable animal sheep breeding. In this context, the determination of ovarian reserve has the potential to give information about the fertility of livestock. In some studies have been reported that there was a positive relationship between antimullerian hormone concentrations and morphologically healthy follicles known to be produced by healthy and developing follicles. In this study based on this information, the relationship between serum AMH levels and lamb number per sheep in Pirlak and Akkaraman sheep breeds were investigated. To determine the serum AMH levels, blood samples from 40 heads of Pirlak and 40 heads of Akkaraman sheep that had lambed at least once, were collected before breeding season. Serum AMH levels were analyzed using the ELISA method. The number of ewes lambed, the numbers of lambs born, lambing type (single, twin or triplet), sex of lambs, as well as lambing ease, were recorded. In the study; serum AMH values of Pirlak sheep (51.29 - (9.8 -180.12) pg/ml) were found higher than serum AMH values of Akkaraman sheep (20.66 - (10.49 - 49.97) pg/ml) ($p<0.01$) and, serum AMH values of Pirlak sheep with triplet or twin lambs were found higher than Pirlak sheep with single lamb ($p<0.05$). As a result, it was concluded that serum AMH level has the potential to be a marker in the selection of animals with multiple pregnancies.

Keywords: Antimullerian Hormone, Fertility, Sheep

1. GİRİŞ

Koyun yetiştiriciliğinde verimi ve kârlılığını arttırmak için son yıllarda çok çeşitli çalışmalar ve uygulamalar geliştirilmiştir. Koyun yetiştiriciliğinde kârlılık temelde hayvan sayısına, et, süt ve yapağı verimlerine bağlıdır. Bu sebeple koyun yetiştiriciliğinde asıl üzerinde durulması gereken konu, üreme faaliyetlerinin optimum düzeyde tutulmasıdır (Kaya, 2017).

Döl verimi, bir üreme sezonu sonunda anaç koyunlardan elde edilen toplam yavru sayısını ifade eden bir terimdir (Esen ve Bozkurt, 2001). Küçükbaş hayvanlarda döl veriminin daha verimli bir şekilde devam edebilmesi için; verimleri yüksek hayvanların seçilmesi, çiftleştirmeler doğal yollarla yapılıyorsa koç ve koyun oranının uygun şekilde ayarlanması, yetiştirilecek bölgeye uygun hayvan ırkının seçilmesi, yeni doğan kuzuların bakımları, koruyucu hekimlik uygulamalarının zamanında yapılması, üreme mevsiminde doğru besleme uygulamalarının yapılması gerekmektedir (Petrovic ve ark., 2012).

Yetiştirmeye alınacak olan hayvanların seçilmesi sırasında, yaşamlarının ileriki dönemlerindeki döl verimi durumları hakkında da öngörü sahibi olabilmek gerekmektedir. Bu amaçla ovaryum rezervlerinin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. Ovaryum rezervinin belirlenmesi ile birçok reproduktif veri oluşturulabilmektedir. Örneğin insanlarda foliküler rezerv, menapoza girme zamanının belirlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır (Hansen ve ark., 2011). Aynı durum evcil çiftlik hayvanları için söz konusu değildir. Çünkü bu hayvanlar üreme faaliyetleri henüz bitmeden ekonomik ömürlerini tamamlarlar ve yetiştiricilikten çıkartılırlar. Ancak; ovaryum rezervinin belirlenmesi çiftlik hayvanlarının hayatlarının ileriki dönemlerindeki döl verimleri hakkında bilgi verebilme potansiyeline sahip olmasından dolayı önem taşımaktadır. Özellikle ineklerde ovaryum rezervinin tespit edilmesinin, o ineğin gelecek yaşamındaki fertilitite durumunu tahminde önemli bir kriter olduğu ortaya konulmuştur (Evans ve ark., 2010, 2012; Ireland ve ark., 2011). Aynı şekilde koyunlarda da ovaryum

rezervlerinin tahmin edilmeye çalışıldığı araştırmalar yapılmaktadır (Lahoz et al., 2012).

Koyunlar da diğer memeli hayvanlar gibi belirli bir sayıda foliküler rezerv ile doğarlar. Bu rezervde yer alan primordial folikül sayısı 54.000 ile 1.000.000 arasında çok yüksek bir varyasyona sahiptir (McNatty ve ark., 1995). Bu varyasyonun; genetik faktörler ve annenin gebelik sırasındaki beslenmesi ile yakından ilişkili olduğunu bildirilmektedir (Kotsampasi ve ark., 2009; McNatty ve ark., 1995).

Yapılan bilimsel araştırmalarda ovaryum rezervini değerlendirmek için çok sayıda test ve belirteç tanımlanmıştır. Ovaryum rezervinin belirlenmesi için uygulanan testler; statik ve dinamik testler olarak gruplandırılmaktadır. Statik testler; yaş, serum bazal follikül uyarıcı hormon (FSH), bazal lüteinleştirici hormon (LH) ve FSH oranı, östradiol (E2), inhibin-B ve antimüllerian hormon (AMH) seviyelerinin belirlenmesini temel almaktadır. Ayrıca; ultrasonografik olarak ovaryum hacminin ölçülmesi, antral folikül sayısının belirlenmesi (AFS), ovaryum stromasının kan akımının ölçülmesi ve ovaryum biyopsisi de statik testler içerisinde yer almaktadır. Dinamik testler ise; klomifen sitrat testi (CCCT), GnRH agonist stimülasyon testi (GAST) ve eksojen FSH ovaryum rezerv testleridir (EFORT) (Mutlu, 2009; Yeniçeri, 2011).

İnsanlarda dişi fötuslarda gebeliğin 20. haftasında oosit sayısının maksimum seviyeye ulaştığı ve doğumda 1-2 milyona, pubertasta 300.000-500.000'e, 37 yaşında 25.000'e, menopozda ise ortalama 1.000 seviyelerine düştüğü belirlenmiştir (Babayeva, 2017). Bu sayı; ineklerde doğumda ortalama 130.000, köpeklerde 700.000, koyunlarda ise 54.000 ile 1.000.000 arasında değişmektedir (Hyttel, 2010).

Küçükbaş hayvan yetiştiriciliğinde ovaryum rezervinin belirlenmesi için kullanılan FSH, LH, E2 ve inhibin-B ölçümleri gibi hormonal testler; AFS, ovaryum hacim ölçümleri ve ovaryum stromal kan akımının belirlenmesi gibi ultrasonografik yöntemler henüz tam olarak standardize edilip kullanıma girememiştir (Broekmans ve ark., 2006; Iwase ve ark., 2010; Kara, 2016; Maheshwari ve ark., 2006; Yeniçeri ve ark., 2017).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koyunlarda Üreme Fizyolojisi

Koyunlar mevsimsel üreyen poliöstrik hayvanlardır (Bozkurt ve ark., 2017; Kaya, 2017). Yılın sadece belirli bir döneminde seksüel olarak aktif olurlar ve üreme sezonu sona erinceye kadar birbirini izleyen sikluslar gösterirler (Kaya, 2017). Coğrafi olarak Türkiye'nin de içinde bulunduğu kuzey yarım kürede koyunlar, günlerin kısaltmaya başladığı aylarda seksüel olarak aktif iken, günlerin uzamaya başladığı dönemlerde inaktif olmaktadır (Cengiz ve Çolak, 2017; Karakaş Alkan ve ark., 2017). Bu bağlamda Türkiye'de günlerin kısaltmaya başladığı Temmuz-Ağustos aylarında koyunlar için üreme mevsimi başlar ve Kasım-Aralık aylarına kadar devam eder (Kaya, 2017). Genel olarak Eylül-Kasım ayları çiftleşme için en ideal aylardır (Akcapınar, 1994). Bu dönemde düzenli aralıklarla östrus siklusları oluşur ve bu sikluslar; ovaryumlarda ovum oluşumunu, gebelik için uterusun hazırlanmasını, koçun kabul edilmesini, çiftleşmeyi ve ovulasyonu kapsar (Kaya, 2017).

2.1.1. Pubertas

Koyunlarda pubertas ile birlikte ovaryum aktivitesi başlar (Foster ve ark., 1985). Seksüel gelişim; prepubertal, pubertal ve postpubertal olarak dönemlere ayrılabilir (Kaya, 2017). Ilıman iklim kuşağındaki birçok kuzu için prepubertal dönem ortalama olarak 8 (7-12) aydır (Oyedipe ve ark., 1986; Ryan ve ark., 1991). Prepubertal dönem üzerine; genetik özellikler, hipotalamus, hipofiz ve ovaryumlardaki gelişmeler ve bunlar arasındaki etkileşimler gibi iç faktörler ayrıca ırk, yaş, mevsim, canlı ağırlık, bakım ve besleme gibi dış faktörler etkilidir (Keisler, 1998; Kinder ve ark., 1995). Birçok dişi kuzu pubertasa, ortalama ergin ağırlığının %50-70'ine ulaştığında erişmektedir ve bu veri, vücut ağırlığının pubertasa ulaşmak için temel unsur olduğunu göstermektedir (Dyrmundsson, 1973). Ayrıca bu durum ikiz doğan kuzuların tekiz olan kuzulara oranla daha geç pubertasa ulaşmasını da açıklamaktadır (Keisler, 1998; Southam ve ark., 1971). Yetersiz bakım ve besleme,

enerji ve protein eksikliğinde pubertasa ulaşma yaşı gecikmektedir (Canoğlu ve Sarıbay, 2014).

Doğum sezonunda erken doğan kuzular, izleyen üreme sezonunda 6-8 aylıkken pubertasa ulaşabilirler. Ancak doğum sezonunun sonuna doğru doğan kuzular izleyen üreme sezonunda değil bir sonraki üreme sezonunda pubertasa ulaşabilirler (Arthur ve ark., 1989; Gordon, 1997; Jainudeen ve ark., 2000; Morrow, 1986).

Pubertas için uygun yaş, canlı ağırlık ve mevsime gelindiği zaman gonadal steroidlerin baskılayıcı etkisi azalmaya başlar ve hipotalamus aktive olur. Böylece seksüel faaliyetleri başlatan gonadotropinlerin hipofiz ön lobundan salgılanmasıyla gonadal faaliyetler başlamaktadır (Jainudeen ve ark., 2000; Keisler, 1998; Morrow, 1986).

Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) ve LH'nin pulsatil salınımının, prepubertal dönemden ilk östrusun gerçekleşmesine kadar geçen dönemdeki rolü büyüktür (Kinder ve ark., 1995). İlk ovulasyonun oluşumunda, pulsatil LH salınımının frekans ve salgılanma miktarları artmaktadır (Karsch, 1984; Kaya ve ark., 2005). Prepubertal dönemde LH'nin pulsatil salınımı ile GnRH'nin salınımı birbirine benzerlik gösterirken, FSH için bu durum geçerli değildir (Farnworth, 1995). GnRH'nin etkisiyle FSH ve LH prepubertal dönemin sonunda birlikte salgılanarak ovulasyonun gerçekleşmesine neden olurlar (Huffman ve ark., 1987; Karsch ve ark., 1997; Kinder ve ark., 1995). Ayrıca LH'nin pulsatil salınımında her bir salınım 30-120 dakika sürerken, FSH'da her bir salınım ortalama 4 günde oluşmaktadır (Bartlewski 1999a, 1999b; Karsch, 1984, 1992, 1997).

Doğumdan sonra büyüyen foliküllerden az miktarlarda salınan E2, GnRH ve dolaylı olarak da LH salınımı üzerine negatif etki göstermektedir (Kinder ve ark., 1995). Daha sonra bu negatif etki giderek azalmakta ve böylelikle LH pulslarının artmasına neden olmaktadır (Huffman ve ark., 1987). Artan LH pulsları da ovaryumdan daha fazla E2 salgılanmasına yol açmaktadır ve artan E2 salgısı bu dönemde LH üzerinde pozitif etki yapmaya başlamaktadır. Bu pozitif etki ile LH

pulsuları prepubertal dönem sonunda iyice artmakta ve böylece E2 salınımının maksimum seviyelere çıkmasına sebep olmaktadır (Huffman ve ark., 1987; Kinder ve ark., 1995). E2 salınımının belirli bir eşik değeri geçmesi sonucunda preovulatör LH salınımı oluşmakta ve LH salınımında görülen bu yükselme sonucu ilk ovulasyon şekillenmektedir (Huffman ve ark., 1987; Karsch ve ark., 1992, 1997). İlk ovulasyona genellikle sakin bir östrus eşlik etmektedir. Bir sonraki sıklusta oluşacak olan ovulasyon ise klinik östrus belirtileri ile birlikte oluşmaktadır (Hafez, 1987).

2.1.2. Seksüel Siklusun Hormonal Mekanizması

Koyunlarda seksüel siklus basit olarak; GnRH üreten hipotalamus, FSH, LH ve oksitosin üreten hipofiz, E2 ve inhibin üreten Graaf folikülü, progesteron ve oksitosin üreten korpus luteum (CL) ve prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) üreten uterus endometriyumu arasında gerçekleşen etkileşimler sonucu oluşmaktadır (Scaramuzzi ve ark., 1993). Karşılıklı olarak hormonal olayların gerçekleştiği bu yapıya hipotalamus-hipofiz-ovaryum eksenini adı verilmektedir (Kaya, 2017).

Foliküllerin gelişimi ve olgunlaşması, steroid sentezi, ovulasyon ve CL oluşumu birincil olarak hipofizden salınan gonadotropinler tarafından kontrol edilir. Gonadotropinlerin salınımları ise; foliküler hormonlar (inhibin, aktivin, follistatin), ovaryum steroidleri ve diğer nörotransmitter ve nöromodülatörler gibi iç faktörler ve fotoperiyot, feromonlar, beslenme durumu ve stres gibi dış faktörlere bağlıdır (Rawlings ve Bartlewski, 2007).

Mevsime bağlı reproduktif aktivite temelde fotoperiyot tarafından düzenlenmektedir (Forcada ve ark., 2006; Ungerfedl ve ark., 2004). Fotoperiyot üreme sezonunun başlaması üzerine olan etkisini, GnRH salınımında değişime neden olan melatonin hormonunun salınımını uyararak gerçekleştirmektedir (Kaya, 2017; Lehman ve ark., 1997; Malpoux ve ark., 1992). Gözün retina tabakasında bulunan fotoreseptörler aracılığıyla algılanan ışık, hipotalamusun suprakiasmatik nükleuslarına sinirsel fotoperiyodik bilgi aktarıcılar tarafından iletilir (Ortavant ve ark., 1985). Işık uyarımının iletilmesinde görevli olan superior servikal ganglionlar, epifiz bezi fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynamaktadırlar (Ortavant ve ark.,

1985). Epifiz bezi, ışık ve karanlık ile ilgili bilgileri hormonal sinyallere dönüştürerek melatonin üretilmesini sağlayan fonksiyonel bir endokrin bezdir. Melatonin, epifiz tarafından kan dolaşımına yalnızca gece salgılanmaktadır (Chemineau ve ark., 1992; Ortavant ve ark., 1988). Küçükbaş hayvanlarda gecelerin uzamasıyla birlikte artan miktarda salınmaya başlayan melatonin hormonu, gonadotropin salınımını uyararak ovaryum aktivitesini başlatmaktadır (Lincoln, 1992). Melatonin etkisiyle salınan GnRH'nın, LH salınım sıklığında meydana getirdiği artış kuzularda pubertasin başlamasıyla ilgili kontrol mekanizmalarının düzenlenmesinde başlıca rolü oynamaktadır (Huffman ve ark., 1987; Karsch ve ark., 1993).

Foliküler gelişme koyunlarda üreme mevsiminde ve anöstrus döneminde dalgalar halinde oluşmaktadır (Bartlewski ve ark., 1999c; Driancourt, 2001; Ginther ve ark., 1995). Foliküler dalgalar, östrus siklusu boyunca genellikle birbirini izleyerek üç veya dört kez meydana gelmektedir (Evans, 2003, 2003a; Seekallu ve ark., 2010; Simoes ve ark., 2006). FSH'nın serum düzeylerindeki periyodik artışları ile dalgaların ortaya çıkışı yakından ilişkilidir. Foliküler dalga oluşumunun hemen öncesinde serum FSH düzeyinde geçici bir artış gerçekleşmektedir. Foliküler dalgaların ortaya çıkışı, E2'nin plazmadaki yükselişi ile aynı zamana denk gelmektedir. Antral foliküllerdeki büyümenin başlaması ilk olarak FSH'nın kontrolündeyken, takip eden foliküler gelişim ve gerileme FSH salınımındaki dalgalanmalardan bağımsızdır (Bartlewski ve ark., 1999c; Duggavathi ve ark., 2003). Her bir foliküler dalga 1-4 folikülden oluşmaktadır (Bartlewski ve ark., 1999c; Ginther ve Kot, 1994). Foliküler dalgaların süresi ise 4.5 - 6 gün arasında sürmektedir (Bister ve ark., 1999). Foliküler dalgaların ilk ikisi CL varlığında ve yüksek progesteron konsantrasyonu bulunan luteal dönemde, diğer dalgalar ise luteal regresyon ve düşük progesteron konsantrasyonu varlığı ile seyreden foliküler dönemde meydana gelmektedir. Luteal dönemde oluşan dominant foliküller atreziye olurken foliküler dönemde oluşan dominant foliküllerden biri veya birden fazlasında ovulasyon oluşur (Bister ve ark., 1999; Evans ve ark., 2000).

Preovulatör dönemde oluşan serum E2 ve LH seviyelerindeki yükselme ovulasyonun meydana gelmesinde rol oynamaktadır. Foliküler dönemde gelişen

dominant folikül ile dolaşıma salınan E2 hormonunun miktarı artmakta ve bu da LH salınım frekansının artmasına sebep olmaktadır. LH salınım sıklığının artması, dominant folikülden daha fazla E2 üretilmesini sağlamaktadır. Ovulasyonun gerçekleşmesi için gerekli preovulatör LH yükselmesi, E2 seviyesinin eşik değere ulaşması sonucu oluşmakta ve bu preovulatör LH yükselmesi koyunlarda ovulasyondan yaklaşık 14 saat önce meydana gelmektedir (Chemineau ve ark., 1992; Fatet ve ark., 2011; Morrow, 1986; Rawlings ve ark., 1984; Yılmaz, 1999;). Kanda E2 ve LH seviyesi dominant folikülün ovule olmasıyla düşüş göstermektedir. Folikülü saran granuloza ve teka hücreleri, LH'nın etkisiyle lüteinizasyona ve hipertrofiye uğrayarak CL'yi oluşturmaktadırlar (Canoğlu ve Sarıbay, 2014; Niswender ve ark., 2000). CL'nin çapı, ovulasyon sonrası 3-4. günlerde 6-8 mm, 6 gün sonra ise maksimum büyüklük olan 11-14 mm'ye ulaşmaktadır (Bartlewski ve ark., 1999).

CL oluşumunu takiben koyunlarda yaklaşık 12-14 gün süren ve siklusun en uzun dönemini oluşturan luteal dönem başlamaktadır (Kaya, 2017). Koyunlarda CL, ovulasyondan 3 gün sonra progesteron hormonu salgılamaya başlar (Baird, 1992; Baril ve ark., 1993, 1993a). Siklusun 9-13. günlerinde progesteron en yüksek seviyesine çıkmaktadır. Bu dönemde pulsatil LH salınımı da yüksek miktarda salınan progesteron etkisiyle baskılanmaktadır. Bu sebeple CL'nin regresyonundan önce LH puls frekansı düşük seviyelerdedir (Baril ve ark., 1993, 1993a; Karsch ve ark., 1992).

Östrus belirtilerinin şekillenmesi, preovulatör E2 pikinin oluşmasıyla meydana gelmektedir. Foliküler dönemin en kısa evresi olan östrus 24-36 saat kadar sürmektedir. Bu süre ırka, yaşa, çevre ısısına, strese, beslenme ve bakım şartlarına göre değişim göstermektedir. Bu dönemde koyun çiftleşmeyi kabul etmektedir (Yılmaz, 1999).

Koyunlarda gebelik süresi yaklaşık olarak 150 gündür. Postpartum dönemde ortalama 60 (20-70) gün seksüel aktivite görülmemektedir. Koyunların çoğu doğum sonrası bir sonraki üreme sezonuna kadar süren (3-8 ay süren) mevsimsel bir anöstrus dönemine girmektedirler (Alaçam, 1990).

Koyunlarda gebeliğin şekillenmemesi durumunda siklusun 9-14. günleri arasında uterus endometriyumundan $PGF_{2\alpha}$ salınmaktadır (Baril ve ark., 1993, 1993a; Mann ve ark., 2001). $PGF_{2\alpha}$ etkisiyle endometriyumda oksitosin reseptörleri oluşmaya başlar (Mann ve ark., 2001). Uterus tarafından üretilen $PGF_{2\alpha}$, CL'nin regrese olmasına neden olur (Einer-Jensen ve Hunter, 2005; Krzymowski, 1992). Siklusun son gününde progesteron düzeyi, CL regresyonuna bağlı olarak en düşük seviyesine geriler (Baril ve ark., 1993, 1993a; Bartlewski 1999b; Oyedipe ve ark., 1986). Progesteronun baskılayıcı etkisinin ortadan kalkması sonucunda siklus tekrar başlar (Baril ve ark., 1993, 1993a; Karsch ve ark., 1992; Pollot ve Croston, 1993).

2.1.3. Östrus ve Östrus Siklusu

Pubertasa erişmiş dişi hayvanların belli fizyolojik ve davranışsal belirtiler göstererek erkeği kabul etme durumuna östrus denilmektedir (Kaya, 2017). Östrus siklusu ise iki östrus arasında geçen sürede meydana gelen fizyolojik olayları ifade etmektedir (Coyan 1994; Yılmaz, 1999).

Koyunlarda östrus siklusu genel olarak 17 (14-21) gün sürmektedir (Baril ve ark., 1993a; Baştan ve Küplülü, 1995; Uçar ve ark., 2017). Çevresel faktörler, beslenme, hastalık, ısı gibi stres faktörleri ve üreme sezonunun dönemi, östrus siklusunun uzunluğunu etkileyebilmektedir. Sikluslar üreme sezonunun başlangıcında ve sonunda daha kısa veya uzun şekillenebilmektedir. Koyunlar için en ideal gebe kalma zamanının üreme sezonundaki üçüncü veya dördüncü siklus olduğu belirtilmektedir (Kaya, 2017).

Östrus siklusunun kontrolü başlıca hipotalamus, hipofiz, ovaryum ve uterustan salınan hormonların birbirleri ile olan etkileşimleri ile sağlanmaktadır. Bu etkileşim pozitif ve negatif geri bildirim etkileri ile oluşur ve böylelikle hormonların salınımları kontrol edilmektedir (Karsch ve ark., 1993).

Koyunlarda östrus siklusu luteal dönem (metöstrus ve diöstrus) ve foliküler dönem (proöstrus ve östrus) olarak ikiye ayrılmaktadır (Coyan, 1994).

Proöstrus evresi ortalama 2-3 gün sürer ve pek belirgin olmayan bu evrede foliküler gelişim görülmektedir (Canoğlu ve Sarıbay, 2014; Hamilton ve Harrison, 1951). Bu evrede; FSH, LH ve E2 hormonlarının etkisiyle vulva ve vaginada çiftleşmeye yönelik; serviks ve tuba uterinada ise ovum ve spermatozoonların taşınmasına yönelik değişimler şekillenmektedir (Hamilton ve Harrison, 1951). Bu evrenin sonuna doğru koyunlarda koça yaklaşma ve arkasını dönme, skrotumu koklama, kuyruk sallama gibi hareketler görülebilir (Canoğlu ve Sarıbay, 2014).

Östrus evresi dişinin erkeği kabul ettiği evredir. Yaklaşık olarak koyunlarda 24-36 saat sürmektedir (Fatet ve ark., 2011; Greyling, 2000; Kaya ve ark., 2005; Özyurtlu ve Macun, 2005). Koyunlarda preovulatör LH piki ile östrus arasındaki süre ortalama olarak 4-11 saattir (Fatet ve ark., 2011; Greyling, 2000; Kaya ve ark., 2005). Bu süre yüksek verimli koyun ırklarında daha uzun seyretmektedir (Kaya, 2017). Ovulasyon, östrus evresinin sonuna doğru kendiliğinden şekillenmektedir (Alaçam ve ark. 2001; Kılboz ve Karaca, 2010; Uçar ve ark., 2017) ve her siklusta ortalama 2-3 oosit ovule olmaktadır (Alaçam ve ark. 2001; Kılboz ve Karaca, 2010).

Östrus evresinin süresi; ırka, sezonun dönemine, koçun varlığına ve yaşa bağlı olarak değişmektedir (Bartlewski ve ark., 1999; Canoğlu ve Sarıbay, 2014). Koyunlarda östrus evresinde huzursuzluk, vulvada ödem ve vaginadan hafif akıntı görülebilmektedir. Bu belirtilere rağmen koyunlarda östrus belirtileri çok belirgin değildir ve ortamda koç yoksa östrus evresini belirlemek zor olmaktadır. Östrus evresinde FSH seviyesinde düşüş, LH ve E2 seviyelerinde artış görülmektedir. Progesteron seviyesi ise 1 ng/ml'nin altında inerek bazal seviyesine düşmekte ve bu değer östrus evresinin belirlenmesinde bir kriter olarak kullanılabilir (Bartlewski ve ark., 1999).

Metöstrus evresi ortalama olarak 2 gün sürmektedir. Bu evre, ovulasyon sonrası luteinleşen hücrelerden oluşan CL ve bu geçici fonksiyonel cisimden progesteron hormonunun salgılanması ile karakterizedir. Progesteron hormonunun yeni siklusların başlamasını baskılama ve uterusu gebeliğe hazırlama fonksiyonları bulunmaktadır (Kaya, 2017).

Diöstrus evresi siklusun en uzun evresidir. Gebelik şekillenmemiş ise 10-12 gün kadar devam eder (Canoğlu ve Sarıbay, 2014; Kaya, 2017). Koyunlar gebe kalmadıkları sürece üreme sezonu boyunca ortalama olarak 6-9 kez östrus göstermektedirler (Alaçam, 2010).

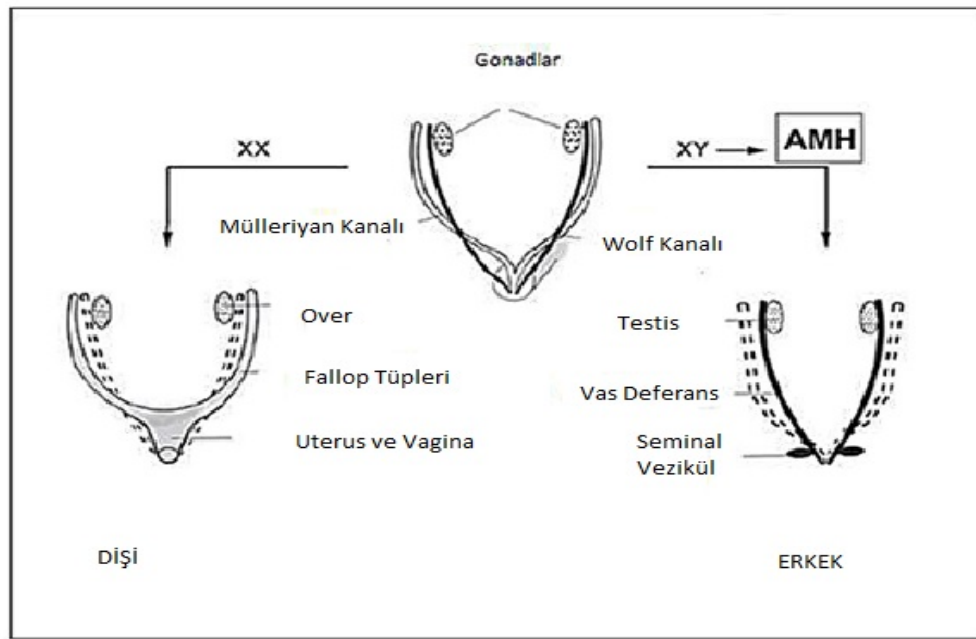
Anöstrus evresi dinlenme dönemi olarak da nitelendirilmektedir. Bu evre kuzey yarım kürede günlerin uzamaya başladığı kış sonundan yaz ortasına kadar sürmektedir. Anöstrus süresi; ırka, bakım ve beslenme durumuna, laktasyon, iklim ve coğrafi bölgeye göre değişebilmektedir (Barrett, 2007; Gordon, 1997; O'Callaghan, 1999). Bu dönemde foliküller gelişebilir ancak östrus ve ovulasyon meydana gelmez (Canoğlu ve Sarıbay, 2014).

2.2. Anti-Müllerian Hormon ve Görevleri

Embriyonik gelişim sırasında paramezonefrik kanal ilk kez Alman fizyolog Johannes Müller tarafından tanımlanmış ve Müller kanalı adı verilmiştir (Akdağ, 2013). Memelilerde fetal gelişimin en önemli dönemlerinden birisi Müllerian ve Wolf kanallarından üreme sisteminin meydana geldiği dönemdir (Akdağ, 2013). Bu cinsiyet farklılaşmasında ki gelişim erkek embriyolarda Anti-Müllerian Hormon (AMH), testosteron ve insülin benzeri büyüme faktörü 3 (IGF-3) tarafından kontrol edilir (Griffin ve Ojeda, 2004). AMH sekresyonu, erkek fötusun sertoli hücrelerinde embriyogenezis ile birlikte başlayıp yaşam boyu devam etmektedir (Teixeria ve ark., 2001). AMH, erkek fötüsün gelişiminde Müllerian kanallarının gerilemesini ve Leyding hücrelerinde üretilen testosteron ile erkek üreme sisteminin (Wolf kanalının) gelişmesini sağlar (Demir, 2013; Duru ve ark., 2008; Ingraham ve ark., 2000; Jost, 1970; Rey ve Grinspon, 2011). Dişide ise AMH yokluğunda Müllerian kanalları embriyogenezis döneminde ovidukt, serviks, uterus ve vaginanın üst bölümüne dönüşmekte ve foliküler gelişimin erken evrelerinin önlenmesinde rol oynamaktadır (Şekil 2.2.1) (Demir, 2013; Duru ve ark., 2008; Rey, 2005; Sarıyıldız, 2010; Weenen ve ark., 2004). Ayrıca AMH'nin gonadal fonksiyonların düzenlenmesi, testislerin skrotum içine inmesi, fetal akciğer gelişimi ve tümöral büyümenin baskılanması gibi başka birçok görevleri de bulunmaktadır (Donahoe ve ark., 1977; Lane ve Donahoe, 1998).

TGF- β ailesinin bir üyesi olan ve dimerik glikoprotein yapıda olan AMH, Müllerian engelleyici madde (Müllerian inhibiting substans, MIS) olarak da isimlendirilmektedir (Behringer ve ark., 1994; David ve Andrew, 1994; Demir, 2013; Evkuran ve ark., 2013; Josso ve ark., 2001; Monniaux ve ark., 2011). AMH disülfid bağlarıyla bağlı 70 kilodalton (kDa) molekül ağırlığındaki iki monomerden oluşup, molekül ağırlığı 140 kDa olan homodimerik bir glikoproteindir (Bruce ve ark., 2012; Demir, 2013; Kumar ve ark., 2010). Yapılan araştırmalarda AMH'nin balıklarda, kuşlarda, sürüngenlerde, keseli hayvanlarda ve memelilerde bulunduğu belirlenmiştir (Sarıyıldız, 2010).

AMH, gonad ve Müllerian kanallarındaki etkilerini tip 1 (AMH R-I) ve tip 2 (AMH R-II) reseptörlerine bağlanarak meydana getirmektedir (Behringer ve ark., 1994; La Marca ve Volpe, 2006; Wilson ve ark., 1993). AMH R-I Müllerian kanal regresyonunda aktif rol oynamazken, hedef hücre sinyalizasyonunda sinyal reseptörü olarak rol almaktadır (Behringer ve ark., 1994). Yapılan araştırmalarda AMHR-I'in özellikleri ve işlevi tam olarak aydınlatılamamıştır (Celtemen 2009). Müllerian kanal epitelyumuna bitişik mezenşimde lokalize olan AMH R-II'nin ise ligand bağlamadan sorumlu olduğu bildirilmektedir (Behringer ve ark., 1994).



Şekil 2.1. AMH seksüel farklılaşmadaki rolü (Rey, 2005).

Yapılan çalışmalar, fetal hayattan sonra da AMH'nin fizyolojik olarak birçok önemli işlevi olduğunu ortaya koymuştur. Bu işlevlerin belirlenmesi için yapılan araştırmalarda; AMH'nin kadınlarda, sığırlarda ve koyunlarda; sağlıklı, büyüyen preantral ve antral foliküllerin granuloza hücreleri tarafından üretildiği belirlenmiştir (Bézar ve ark., 1987; La Marca ve Volpe, 2006; Takahashi ve ark., 1986; Vıgier ve ark., 1984; Weenen ve ark., 2004). AMH'nin, foliküllerin ilk seçildiği andan itibaren salınmaya başladığı (McGee ve Hsueh, 2000), preantral ve küçük antral foliküllerde ekspresyon düzeylerinin ise en yüksek seviyelere ulaştığı belirlenmiştir. Foliküler gelişim sürecinin devamında ise; seçilen ve FSH'ye bağımlı preovulatoer foliküllerde ekspresyonlarının azaldığı, primordiyal ve atretik foliküllerde ise eksprese edilmedikleri belirlenmiştir (Çelik ve Yıldırım, 2010; Mossa ve ark., 2017;). Her ne kadar 2-5 mm'lik antral foliküller yüksek granuloza hücre sayısının bir yansıması olarak daha fazla AMH üretebilirlerse de daha küçük boyutlu foliküller, daha büyük sayılarına dayanarak serum AMH seviyesine önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır (Van Rooij ve ark., 2002). AMH, gelişim sırasında foliküllerin FSH'ya duyarlılığını azaltarak, primordiyal foliküllerin büyüme havuzuna doğru aktifleşmesini baskılayan bir fonksiyon göstermektedir (Çelik ve Yıldırım, 2010; Themmen, 2005). Bu nedenle AMH, gelişen folikül havuzunda bazı foliküllerin gelişmesi ve bunun yanında diğer foliküllerin gelişimlerinin durması ile ilişkilendirilmektedir (Matur ve Solmaz, 2010). Fetal dönemin bitmesinden sonra yeni primordiyal foliküller oluşmamaktadır (Themmen, 2005). AMH yokluğunda, foliküller, FSH tarafından daha hızlı bir oranda seçilmekte ve daha fazla folikül gelişme evresine girmektedir. Bu durum ovaryumlarda bulunan primordiyal foliküllerin genç yaşta tükenmesine neden olmaktadır (Durlinger ve ark., 1999; Sarıyıldız, 2010). Yapılan bir araştırmada, ovaryumlarında AMH tespit edilemeyen kız çocuklarında 13 yaşında primordiyal foliküllerinin hemen hemen hepsinin tükendiği ve sonuç olarak ovaryumlarında büyüyecek hiç folikül kalmadığı tespit edilmiştir (Durlinger ve ark., 2002a). Benzer şekilde farelerde AMH'nin FSH ile uyarılan foliküler büyümeyi *in vivo* ve *in vitro* ortamlarda inhibe ettiği belirlenmiştir (Durlinger ve ark., 1999). Durlinger ve arkadaşları farelerde yaptıkları çalışmada ovaryum AMH'sinin primordiyal foliküllerin büyüyen folikül havuzuna girmesini önlediğini veya inhibe ettiğini ifade etmişlerdir (Durlinger ve ark., 1999). Bu nedenle ovaryumlarda folikül büyümesinin

düzenlenmesinde AMH'nın önemli roller oynadığı düşünülmektedir (Pelletier ve El-Alfy, 2000; Weenen ve ark., 2004).

AMH'nin folikül gelişimindeki olası rolünü araştırmak için, AMH eksprese etmeyen farelerde folikül dinamiği incelenmiştir (Behringer ve ark., 1994; Themmen, 2005). Dört aylık yaşta bulunan ve AMH eksprese etmeyen farelerin ovaryumlarında, primordiyal foliküllerin sayısında azalma ile birlikte neredeyse üç kat daha fazla büyüyen foliküller olduğu belirlenmiştir (Durlinger ve ark., 1999). Büyüyen foliküllerin sayısı, östrus siklusunun başlamasından yaklaşık 25 gün önce belirlenmeye başlamıştır. AMH eksprese etmeyen farelerde, henüz 13 aylık yaşta primordiyal folikül havuzunun tükendiği belirlenmiştir (Themmen, 2005). Yapılan başka bir çalışmada içinde AMH bulunan *in vitro* ortamda, AMH bulunmayan fare ovaryumu bırakılmış ve iki gün sonra yapılan incelemede büyüyen folikül sayısının %50 azaldığı tespit edilmiştir (Durlinger ve ark., 2002). Bu sonuçlar AMH'nin folikül seçilimi üzerinde inhibitör etkisinin olabileceğini göstermektedir (Themmen, 2005). AMH'nin bu etkileri; primordiyal foliküllerin, folikül havuzuna alınmasını engelleyen parakrin etkisi ile ve FSH'nin büyüyen foliküller üzerindeki etkilerini de zayıflatması ile olmaktadır (Themmen, 2005). Ayrıca *in vitro* olarak yapılan bir araştırmada, AMH'nin granüloza hücrelerinin aromataz aktivitesini ve FSH'ya bağımlı LH reseptörü ekspresyonunu baskıladığı da belirlenmiştir (di Clemente ve ark., 1994).

Sığırlarda doğumu takip eden ilk aylarda serum AMH seviyesinin yükseldiği ve pubertas ile birlikte düştüğü belirlenmiştir (Batista ve ark., 2016; Monniaux ve ark., 2010). Koyunlarda ise durumun farklı olduğu, serum AMH seviyesinde görülen yükselme ve sonrasındaki azalmanın pubertas ile ilişkilendirilemeyeceği ortaya konmuştur (Lahoz ve ark., 2014; Torres-Rovira ve ark., 2016). Diğer taraftan sığırlarda (Ireland ve ark., 2011; Rico ve ark., 2009; Souza ve ark., 2015) ve kısraklarda (Claes ve ark., 2015) serum AMH seviyesinin östrus siklusunun günlerine göre herhangi bir değişim sergilemediği de ortaya konulmuştur.

Bu bilgiler ışığında AMH, ovaryumlar üzerine iki farklı yolla etki ederek reproduktif faaliyetlerde düzenleyici bir rol oynamaktadır. Bu etkilerden birincisi

primordiyal folikül rezervinde bulunan foliküllerin büyümesini baskılayarak, foliküllerin erken tükenmesini önlemek, ikincisi ise prenatal ve küçük antral foliküllerin FSH'ye karşı olan duyarlılıklarının azalmasını sağlayarak folikül gelişimini modüle etmektir (Dewailly ve ark., 2014; Durlinger ve ark., 2001; Grujters ve ark., 2003; Sirsikar ve ark., 2016).

AMH sahip olduğu bu etkilerinden dolayı çeşitli amaçlar için kullanılabilme potansiyeli olan bir hormondur. AMH, sadece sağlıklı büyümekte olan foliküller tarafından üretilebildiği için (Mossa ve ark., 2017), serum AMH konsantrasyonları ile ovaryumlarda bulunan morfolojik olarak sağlıklı foliküllerin sayısı ve ovaryum folikül rezervi arasında pozitif bir ilişki vardır (La Marca A ve Volpe, 2006; Sirsikar ve ark., 2016). Bu ilişkiden yola çıkarak insanlarda birçok reproduktif durumun araştırılmasında kullanılabilir. Örneğin; ovaryum rezervinin araştırılması, menopozun belirlenmesi, kemoterapi ve radyasyon tedavisinde ovaryum fonksiyonlarının takip edilmesi, ovaryum disfonksiyonunun belirlenmesi, polikistik ovaryumların ve granuloza hücre tümörlerinin tanısı gibi birçok alanda kullanılabilir (Dewailly ve ark., 2014; Lin ve ark., 2011; Sirsikar ve ark., 2016). Veteriner reproduksiyon alanında ise; köpek ve kedilerde ovariohisterektomi operasyonu sonrasında iatrojenik olarak şekillenebilecek olan ovaryum remnant sendromun (Lahoz ve ark., 2012) ve sertoli hücre tümörlerinin teşhisinde (Holst ve Dreimanis, 2015), ineklerde süperovulasyon yanıtının tahmin edilmesinde (Monniaux ve ark., 2010; Rico ve ark., 2009), kısıraklarda folikül aspirasyonu programlarında kullanılacak olan kısırakların belirlenmesinde (Vernunft ve ark., 2011) ovaryum tümörleri veya kriptorşidizm teşhisinde (Ball ve ark., 2008, 2013; Monniaux ve ark., 2013), prepubertal dönemde yetiştirmede kullanılacak olan koyunların belirlenmesinde (Lahoz ve ark., 2012) kullanılabilir. Kısıraklarda, prepubertal yaşta AMH konsantrasyonunun belirlenmesi ergenlik sonrası AMH ve AFS'nin öngörülmesini sağlar (Scarlet ve ark., 2018). Antral ve küçük antral foliküllerin granuloza hücrelerinin bir ürünü olan AMH'nin, yaşlı kısıraklarda AFS ile arasında yüksek bir korelasyon olduğu belirtilmiştir (Claes ve ark., 2015). Ayrıca maymunlarda yapılan bir çalışmada AMH ile ovaryum rezervi arasındaki ilişkinin,

kadınlarda gözlenen pozitif ilişki ile benzer olduğu bildirilmiştir (Appt ve ark., 2009).

2.3. Dolaşımdaki AMH Konsantrasyonuna Etki Eden Faktörler

2.3.1. Yaş

İnsanlarda primordiyal foliküllerin sayısının yaşla birlikte azaldığı ve menapozda neredeyse tükendiği belirlenmiştir (Sirsikar ve ark., 2016). Ayrıca serum AMH seviyesinin de menstrüel siklus başlangıcından menopoza kadar giderek azaldığı ve menapozda tespit edilemez seviyelere indiği bildirilmektedir (Teixeria ve ark., 2001). Bu nedenle AMH kadınlarda ovaryum yaşlanmasının belirlenmesinde en önemli klinik gösterge olarak kullanılmaktadır (Nelson ve ark., 2012). Yaşlanma ile birlikte fareler ve insanlarda, serum AMH konsantrasyonlarındaki azalma ile primordiyal folikül sayısındaki düşüş arasında pozitif ilişki olduğu bulunmuştur (Kevenaar ve ark., 2006; Piltonen ve ark., 2005). Çiftlik hayvanlarında bu tükenme durumu gerçekleşmeden sürüden çıkartıldıkları için; AMH çiftlik hayvanlarında belirtilen amaçla kullanılmamaktadır.

2.3.2. Hayvanın ırkı

Farklı sığır ırklarında AMH konsantrasyonlarının ve ovaryum rezervinin boyutu arasında herhangi bir korelasyon bildirilmemiştir (Mossa ve ark., 2017). Bununla birlikte yapılan bazı çalışmalarda, etçi sığır ırkları ile karşılaştırıldığında sütçü sığır ırklarında serum AMH konsantrasyonlarının ve folikül sayılarının daha düşük olabileceği saptanmıştır (Mossa ve ark., 2017). Yapılan bir araştırmada yetişkin etçi (Angus ve Charolais) düvelerin sütçü düvelere (Holstein ve Jersey) oranla daha yüksek AMH konsantrasyonlarına sahip oldukları bildirilmiştir (Lahoz ve ark., 2012; Pfeiffer ve ark., 2014). Ayrıca, Nelore zebu etçi sığırlarının, Holstein düvelerinden daha büyük bir ovaryum antral follikül popülasyonuna ve daha yüksek serum AMH konsantrasyonlarına sahip oldukları belirlenmiştir (Batista ve ark., 2014). Yapılan diğer bir çalışmada ise; Holstein ve Jersey ırkı düveler arasında serum AMH konsantrasyonları arasında bir fark bulunamamıştır (Pfeiffer ve ark.,

2014). Sütçü ırklar arasında yapılan bir çalışmada ise farklı AMH konsantrasyonları bildirilmiş, en yüksek AMH konsantrasyonlarına Jersey ırklarının sahip olduğu, bunu melez ırkların (Holstein x Jersey) takip ettiği ve en düşük AMH konsantrasyonlarına ise Holstein ırkı sığırlarda rastlanıldığı bildirilmiştir (Ribeiro ve ark., 2014). Ayrıca sütçü Gyr zebu düvelerinin, Murrah manda ve Holstein düvelere kıyasla daha fazla AMH konsantrasyonuna sahip olduğu tespit edilmiştir (Baldrighi ve ark., 2014). Bu nedenlerle hayvan ırklarının AMH seviyeleri üzerinde ki etkisinin olup olmadığı henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (Mossa ve ark., 2017).

Pubertas yaşı, düvelerin üreme etkinliği için önemli bir belirleyici faktördür (Perry, 2016). Pubertasa erken yaşta erişen düvelerin (≤ 10 ay), geç erişen düvelere göre daha düşük maliyetle üredikleri bildirilmiştir (Wehrman ve ark., 1996). Plazma AMH, doğum sonrası dönemde pubertasa kadar düvelerde karakteristik bir profil izler ve pubertastan sonra periferik AMH seviyeleri stabildir (El-Sheikh ve ark., 2017). Genel plazma AMH konsantrasyonları, erken pubertasa erişen grupta, geç erişen gruba göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir (El-Sheikh ve ark., 2017). Erken prepubertal yaştaki plazma AMH seviyesinin, erken pubertal ve postpubertal AMH düzeyleri için bir biyobelirteç olabileceği ifade edilmiştir. Doğum sonrası 16. haftadaki plazma AMH seviyeleri pubertas sonrası 4. ve pubertas sonrası 6. hafta ile pozitif korelasyon göstermiştir. Bu bulgu, doğum sonrası 16. haftadaki plazma AMH seviyesinin ineğin gelecekteki fertilitasını tahmin etmek için kullanılabileceğini göstermektedir. Düvelerin gelecekteki fertilitasının erken tahmini, sürüye eklenecek düve maliyetlerinin düşürülmesinde ve az verimli düvelerin erkenden sürüden çıkartılabilmesine olanak vermektedir (El-Sheikh ve ark., 2017).

2.3.3. Beslenme düzeyi ve hastalıklar

İnsan, sığır ve koyunlarda fötusun gelişimini doğrudan etkileyen etmenlerin en önemlilerinden biri annenin beslenme durumudur (El Hajj ve ark., 2014; Gluckman ve Hanson, 2004; McMillen ve ark., 2008; Mossa ve ark., 2015). Örneğin, sığırlarda, rasyonlarda %60 kadar yapılan kısıtlamaların, yavrularda ovaryum rezervi, sağlıklı folikül ve oosit sayısı gibi önemli değerler üzerinde kalıcı etkileri olduğu belirlenmiştir. Konu ile ilgili yapılan çalışmalarda gebeliklerinin ilk üç aylık

döneminde rasyonlarında kısıtlama yapılan ineklerden doğan dişi buzağılarda, ovaryum rezervinin azaldığı (Mossa ve ark., 2013), 4 aylık yaştan 1.8 yaşına kadar serum AMH konsantrasyonlarının düşük olduğu, 7 haftalık yaştan 1.6 yaşına kadar antral folikül sayısının azaldığı ve FSH serum seviyesinde artış belirlenmiştir (Burns ve ark., 2005; Ireland ve ark., 2007; Jimenez-Krassel ve ark., 2009; Mossa ve ark., 2010). Ancak; rasyon kısıtlaması yapılan bu ineklerden doğan düvelerin, kısıtlama yapılmamış ineklerden doğan düvelerle karşılaştırıldığında benzer doğum ağırlıklarına sahip oldukları, doğum sonrası büyüme oranları ve pubertas yaşlarının da benzer olduğu belirlenmiştir (Mossa ve ark., 2013). Bu durum, gebelik sırasında oluşan fetal ovaryum rezervinin, gebeliğin ilk üç aylık döneminde annenin beslenme durumundan yüksek oranda etkilendiğini göstermektedir (Mossa ve ark., 2017).

Yapılan başka bir çalışmada gebeliğin ikinci üç aylık döneminde rasyon kısıtlaması yapılan ineklerden doğan düvelerde sağlıklı antral folikül sayısının azaldığı belirlenmiştir (Sullivan ve ark., 2010). Sıçanlarda yapılan bir araştırmada ise yüksek yağ içeren rasyonlarla beslenen sıçanlardan doğan dişi yavrular ile normal beslenen sıçanlardan doğan dişi yavrular karşılaştırıldığında, yüksek yağ içeren rasyon ile beslenenlerin yavrularında daha fazla miktarda primordiyal folikül belirlenmiştir (Tsoulis ve ark., 2016).

Bu çalışmalar, fetal yaşam boyunca annenin beslenmesinde oluşabilecek olan dengesizliklerin ovaryum gelişiminin bozulmasına neden olabileceğini göstermektedir (Mossa ve ark., 2017).

Süt ineklerinde gebelik ve laktasyonun eşzamanlı olmasından dolayı mastitis gibi yangısal durumlar fetal gelişim üzerine olumsuz etkiler gösterebilirler (Mossa ve ark., 2017). Bu durum ovaryum gelişimini de olumsuz etkileyebilmektedir. Örneğin yapılan bir araştırmada, yüksek somatik hücre sayısına sahip kronik mastitisli ineklerden doğan düvelerde düşük AMH konsantrasyonları belirlenmiştir (Caraviello ve ark., 2005; Ireland ve ark., 2011). Bu sonuçlar gebelik sırasında oluşan kronik mastitislerin sadece süt üretimini bozmakla kalmayıp aynı zamanda doğacak olan dişi yavruların üreme potansiyeli üzerine de uzun süreli olumsuz bir etkiye sahip olabileceğini göstermektedir (Mossa ve ark., 2017).

Sonuç olarak, fetal yaşamda ovaryum rezervlerinin oluşması sırasında özellikle beslenme dengesizliklerinin, hastalık ve emzirme gibi farklı faktörlerin etkili olduğu, bu etkilerin de serum AMH seviyelerinin belirlenmesiyle takip edilebileceği düşünülmektedir (Mossa ve ark., 2017).

2.4. Fertilitenin Göstergesi Olarak AMH'nin Kullanımı

Serum AMH konsantrasyonları üzerinde yapılan araştırmalarda; ineklerde (Ireland ve ark., 2008; Jimenez-Krassel ve ark., 2015; Ribeiro ve ark., 2014), farelerde (Kevenaar ve ark., 2006) ve kadınlarda sağlıklı büyüyen folikül sayıları ile serum AMH seviyeleri arasında pozitif ilişki olduğu ortaya konulmuştur (La Marca ve Volpe, 2006). Ayrıca foliküler dalgalar ile AMH ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada da foliküler dalgalanma sırasında antral folikül sayısı orta (16-24 folikül) ve yüksek ($25 \leq$ folikül) olan düvelerde, düşük olan (≤ 15 folikül) düvelere oranla 2 ile 6 kat fazla AMH konsantrasyonu belirlenmiştir (Mossa ve ark., 2017).

Koyunlarda yapılan bir araştırmada, koyunların ilk çiftleşmelerinde gebe kalma oranlarının belirlenebilmesi için AMH'nin bir kriter olarak kullanılıp kullanılamayacağı araştırılmıştır. Çalışma sonunda bu amaçla kullanılacak plazma AMH konsantrasyonunun eşik değeri 97 pg/mL olarak bulunmuştur. Bu AMH konsantrasyonunun, gebeliğin şekillenebilmesi için %68.2 (15/22) ve gebelik başarısızlıklarının belirlenebilmesi için ise %72.2 (39/54) oranında bir duyarlılığa sahip olduğu ortaya koymuştur (Lahoz ve ark., 2012).

Çiftlik hayvanlarının ovaryumlarda morfolojik olarak sağlıklı ne kadar folikül olduğunun belirlenmesi, yetiştiricilikte fertilitesi yüksek hayvanların seçilmesinde kullanılabilir olan kriterlerden birisidir. Bir koyunun üreme potansiyelini ön görmek için; foliküler dalgalar sırasında büyüyen antral folikül sayıları ile aralarında güçlü pozitif bir ilişki bulunan AMH bir belirteç olarak kullanılabilir (Mossa ve ark., 2017). AMH'nin ineklerde sağlıklı foliküllerin ve oositlerin, gonadotropine duyarlı foliküllerin güvenilir bir belirteci ve süt hayvanlarında uzun ömür ve fertilitenin bir göstergesidir (Baruselli ve ark., 2015; Soquila ve ark., 2017).

Prepubertal koyunlarda yapılan ve serum AMH konsantrasyonlarının incelendiği bir araştırmada; ilk çiftleşmeden sonra gebe kalan koyunlarda, ikinci çiftleşmeden sonra gebe kalan ya da gebe kalmayan koyunlara oranla daha yüksek AMH seviyeleri tespit edilmiştir (Lahoz ve ark., 2012). Yapılan başka bir çalışmada, AMH plazma seviyeleri ile toplam folikül sayıları ve eksojen FSH uygulaması sonrasında gelişen 3 mm'den büyük foliküllerin arasında pozitif bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (Torres-Rovira ve ark., 2014).

Yüksek AFS'ye sahip olan ineklerin düşük AFS'ye sahip ineklerden daha yüksek AMH konsantrasyonlarına sahip olduğu ifade edilmiştir (Souza ve ark., 2015). Maculan ve ark. (2017), Tabapua ineklerinde yapmış oldukları çalışma da AMH ile AFS arasında pozitif bir ilişki ($P=0.0001$) olduğunu belirtmişlerdir (Maculan ve ark., 2017). Düşük AFS'ye sahip olan sığırlarda düşük fertilitite ve dolayısıyla daha düşük gebelik oranları olduğu ortaya konmuştur (Cushman ve ark., 2009). Laktasyondaki ineklerin incelendiği bir çalışmada düşük AFS'ye sahip ineklerde yüksek AFS'ye sahip ineklere göre buzağılama-gebe kalma aralığının daha uzun ve gebelik oranlarının daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Martinez ve ark., 2016). Yüksek AMH'ye sahip ineklerin gebe kalma oranları daha yüksek ve gebeliğin 30. ve 65. günleri arasında abort yapma oranlarının ise daha düşük olduğu gösterilmiştir (Ribeiro ve ark., 2014). Düşük AFS'ye sahip süt ineklerinde, ilk suni tohumlamada gebe kalma oranının, orta ve yüksek AFS'ye sahip ineklere oranla daha düşük olduğu ve doğum gebe kalma aralığının daha uzun olduğu ortaya konmuştur (Mossa ve ark., 2012). Bununla birlikte, düşük AMH konsantrasyonlarına veya AFS'ye sahip düve ve ineklerin fertilitelerinin, yüksek AMH konsantrasyonlarına veya AFS'ye sahip olanlar ile karşılaştırıldığında düşük seviyelerde kaldığı belirlenmiştir (Cushman ve ark., 2009; Jimenez-Krassel ve ark., 2015; Martinez ve ark., 2016; Mossa ve ark., 2012).

Eldar-Geva ve ark. (2005), yapmış oldukları çalışmada, serum AMH seviyesinin gebelik şansını öngörmede AFS ve serum inhibin B düzeylerine kıyasla daha iyi bir belirteç olduğu sonucuna varılmıştır (Eldar-Geva ve ark., 2005).

Takahashi ve ark. (2008), AMH düzeyi arttıkça, oositlerin fertilize olma yeteneğinin arttığını belirlenmişlerdir. İnsanlarda yapılan bu araştırmada, normoovulatör ve fertilizasyonun gerçekleştiği hastalarda serum AMH düzeylerinin, fertilizasyon şekillenmemiş hastaların serum AMH düzeyleri ile karşılaştırılması sonucu, fertilizasyon şekillenmiş hastalarda serum AMH seviyelerinin yaklaşık üç kat daha yüksek olduğun ortaya konmuştur (Takahashi ve ark., 2008).

Koyunlarda yapılan bir çalışmada, ovulasyon göstermeyen koyunlarda; 1, 2 veya $3 \geq$ tane ovulasyon şekillenen koyunlara oranla daha düşük plazma AMH konsantrasyonlarına sahip oldukları bildirilmiştir (Tablo 2.4.1) (Lahoz ve ark., 2012).

Tablo 2.1. Kuzularda ovule olan oosit sayısına göre plazma AMH konsantrasyonları (Lahoz ve ark., 2012).

Ovulasyon sayısı	Kuzu sayısı (adet)	Yaş (gün)	AMH değeri (pg/mg)
0	19	108 ± 2	43.0 ± 14.6
1	17	118 ± 4	126.9 ± 34.0
2	21	104 ± 5	99.8 ± 18.3
$3 \geq$	19	108 ± 4	163.1 ± 41.0

Koyunlarda prepubertal plazma AMH konsantrasyonunun, ilk çiftleşmede gebe kalan koyunlarda ölçülen AMH seviyelerinin; ikinci çiftleştirmede gebe kalan veya iki çiftleşme sonrasında da gebe kalmayan koyunların serum AMH seviyelerine göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu veriler ışığında, koyunlarda yapılacak olan AMH ölçümlerinin, ilerideki fertilitelerini tahmin etmek ve yetiştirmede kullanabilmek için bir seçim kriteri olarak kullanılabilceği düşünülmektedir. Ayrıca dişi kuzularda 3.6 aylıkken tek bir AMH ölçümü, öngörülen en iyi doğurganlığa sahip koyunların seçiminde yardımcı olabileceği bildirilmiştir (Lahoz ve ark., 2012).

Çiftlik hayvanlarını ekonomik sınırlar içinde kalarak yetiştirmede kullanma süresi, doğumdan sonraki en kısa sürede tekrar gebe kalarak sağlıklı bir yavru meydana getirmelerine bağlıdır ve bu durum kârlı hayvan yetiştiriciliği için gereklidir. Bu sebeple AMH konsantrasyonu süt düvelerinde uzun ömür ve üretkenliğin bir göstergesi olarak kullanılabilirdiğinden, AMH seviyesi sürü ömrünü

tahmin etmek için önemli bir belirteçtir. Ayrıca AMH değerleri ile fertilité özellikleri de ilişkilendirilebilmektedir. Örneğin düşük AMH konsantrasyonlarına sahip olan sığırların üreme performanslarının da düşük olduğu bildirilmektedir (Jimenez-Krassel ve ark., 2015).

Jimenez-Krassel ve ark. (2015), yapmış olduğu çalışmada düşük AMH konsantrasyonlarına sahip olan ineklerde, yüksek AMH konsantrasyonlarına sahip ineklere oranla, ömürleri boyunca laktasyonda geçirdikleri sürenin daha kısa olduğu ve sürü bazında da sürü ömrünün ortalama 180 gün daha kısa sürdüğü belirtilmiştir. Ayrıca, kötü üreme performansı için sürüden ayıklanma oranı diğer tüm gerekçelerle karşılaştırıldığında, düşük AMH konsantrasyonuna sahip ineklerde diğer gruplara oranla daha fazla olmuştur (Jimenez-Krassel ve ark., 2015). Yapılan çalışmalar, Holstein düvelerdeki AMH konsantrasyonlarının bir kez ölçülmesinin gelecek sürü ömrünün belirlenmesinde yeterli bir kriter olabileceğini göstermektedir (Mossa ve ark., 2017).

AMH, ovaryum üzerindeki antral folikül sayısını tahmin etmekte kullanılabilir bir parametre olduğu için; yardımcı üreme teknolojileri sırasında ovaryum uyarıcı tedavilerin yanıtını tahmin etmek için de kullanılabilir (Broekmans ve ark., 2006). Düşük AFS'li erişkin sığırların, yüksek AFS'li sığırlara oranla, süperovulasyon uyarımına daha az yanıt verdiği ve elde edilen kaliteli embriyo sayısında azalma olduğu ortaya konulmuştur (Ireland ve ark., 2007). Benzer şekilde yetişkin ve prepubertal koyunlarda, folikül sayıları ve süperovulasyon uyarımına cevap verme arasında pozitif bir ilişki gözlenmiştir (Mossa ve ark., 2007; Torres-Rovira ve ark., 2014). Bu durum, AFS'nin sığırlarda ve koyunlarda süperovulasyon uyarımı sonucunda oluşacak olan ovaryum yanıtının güvenilir bir belirteci olabileceğini göstermektedir (Broekmans ve ark., 2006). Keçilerde yapılan çalışmada ilk süperovülasyon uygulamasından önce plazmada ölçülen AMH konsantrasyonları, toplam CL sayısı ve üç embriyo toplama uygulamasından sonra toplanan toplam, transfer edilebilir ve dondurulabilir embriyoların toplam sayısı ile arasında yüksek derecede korelasyon bulunmuştur (Monniaux ve ark., 2011). Keçilerde plazmada AMH konsantrasyonlarının belirlenmesinin, yüksek sayıda embriyo üretme olasılığı olan keçilerin seçilmesi için üreme veya anöstrus

mevsiminde gerçekleştirilebileceği ortaya konmuştur (Monniaux ve ark., 2011). Mandalarda da AMH konsantrasyonu ile süperovulasyon yanıtı arasında pozitif bir korelasyon gözlenmiştir. Tek bir kan numunesinden belirlenen AMH konsantrasyonunun kullanımının, süperovulasyon tedavilerine oranda yanıt verebilecek mandaları tahmin etmek için kullanılabilir olduğu belirlenmiştir (Redhead ve ark., 2017).

İnsanlarda yapılan bir çalışmada AMH seviyeleri ile süperovulasyon uyarımına karşı oluşan ovaryum cevabı arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada serum AMH değerlerinin oluşacak ovaryum yanıtını tahmin etmek amacıyla kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (Yeniçeri, 2011).

Düvelerde süperovulasyon uyarımından önce ölçülen AMH seviyelerinin; uyarım öncesi folikül sayısı ile ve ayrıca uyarım sonrası oluşan büyük foliküller ve CL sayıları ile pozitif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (Rico ve ark., 2009). Japon siyah sığırlarında yapılan bir araştırmada, serum AMH konsantrasyonları ile follikül sayısı, fertilize oosit ve transfer edilebilir kalitede embriyo sayıları arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir (Center ve ark., 2018; Hirayama ve ark., 2012). Koyun (Lahoz ve ark., 2014), keçi (Monniaux ve ark., 2011) ve kısraklarda (Claes ve Ball, 2016) yapılan çalışmalarda, serum AMH seviyelerinin yapılacak olan süperovulasyon uyarımlarını öngörebileceği belirlenmiştir (Mossa ve ark., 2017). Rico ve ark. (2009), serum AMH seviyesi ile sırasıyla 3 ila 7 mm çapa sahip folikül sayısı ve süperovulasyon sonrası ovule olan oosit sayısı arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (Rico ve ark., 2009). Rico ve ark. (2012), Süperovulasyon uyarımı yapılmış ineklerde serum AMH seviyesi ile östrustaki büyük foliküller ve CL sayısı arasında da pozitif korelasyon olduğu ortaya konmuştur (Rico ve ark., 2012). Hazout ve ark. (2004), yaptıkları bir çalışmada serum AMH düzeyleri ile IVF sonuçları arasında yakın ilişki olduğunu ve AMH düzeyleri arttığında elde edilen mature oosit sayısı ve gebelik oranlarının da arttığını göstermişlerdir (Hazout ve ark., 2004). Souza ve ark. (2015), ineklerde serum AMH ile CL sayısı ve süperovülasyondan sonra geri kazanılan embriyolar arasında benzer pozitif korelasyonlar bildirmişlerdir (Souza ve ark., 2015). Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar serum AMH seviyesinin, süperovulasyon uyarımına alınacak yanıt,

ovaryum rezervi ve embriyo üretimi için vericiler seçmek için kullanılabilceğini göstermektedir (Monniaux ve ark., 2010, 2011; Mossa ve ark., 2017; Rico ve ark., 2012).

Sonuç olarak, AMH, sağlıklı gelişen foliküllerden salınan bir hormon olduğu için ovaryumlarda bulunan sağlıklı foliküllerin miktarları hakkında bilgi edinilebilmesi için incelenmesi gereken çok önemli bir parametredir. Bu bağlamda, serum AMH seviyeleri; koyunların anaç olarak kullanılıp kullanılmayacağını belirlemede bir belirteç olarak kullanılabilir. Ayrıca; serum AMH seviyesi düşük olduğu belirlenen koyunlarında üreme sezonu öncesinde sürüden çıkartılmaları sağlanabilir. Bu hipotezden yola çıkarak yapılan bu yüksek lisans tez çalışmasında, Türkiye’de Orta Anadolu ve çevresindeki tüm bölgelerde yaygın bir şekilde yetiştiriciliği yapılan Akkaraman ve İç Batı Anadolu bölgesi ile Batı Akdeniz’in kuzeyinde Antalya, Isparta ve Burdur bölgesinde yaygın olarak yetiştirilen Pırlak koyunlarında, serum AMH seviyeleri ile gebelik ve yavru sayıları arasında bir ilişki olup olmadığı araştırılmıştır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmanın hayvan materyalini, vücut kondisyon skorları birbirine yakın (3-3.5) ve en az bir doğum yapmış 40 baş Akkaraman melezi ırkı koyun ve 40 baş Pırlak ırkı koyun oluşturmuştur. Çalışma, üreme ve doğum sezonunda Hakkâri ili Yüksekova ilçesi Adaklı köyünde ve Burdur'da bulunan aile tipi işletmelerde yapılmıştır.

Henüz üreme sezonuna girmeden önce tüm koyunlardan v. jugularis'ten 10 ml'lik vakumlu tüplere kan örnekleri alınmıştır. Alınan örnekler 3000 RPM'de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Çıkarılan serumlar ELISA testleri yapılana kadar -20 °C'de derin dondurucuda saklanmıştır. Tüm örnekler toplandıktan sonra, serumlarda ticari ELISA test kiti (Sheep Anti Mullerian Hormon – AMH ELISA Kit, Katalog no: OPS1F0039, OPTIMA®) kullanılarak serum AMH seviyeleri belirlenmiştir.

3.1. ELISA analizleri

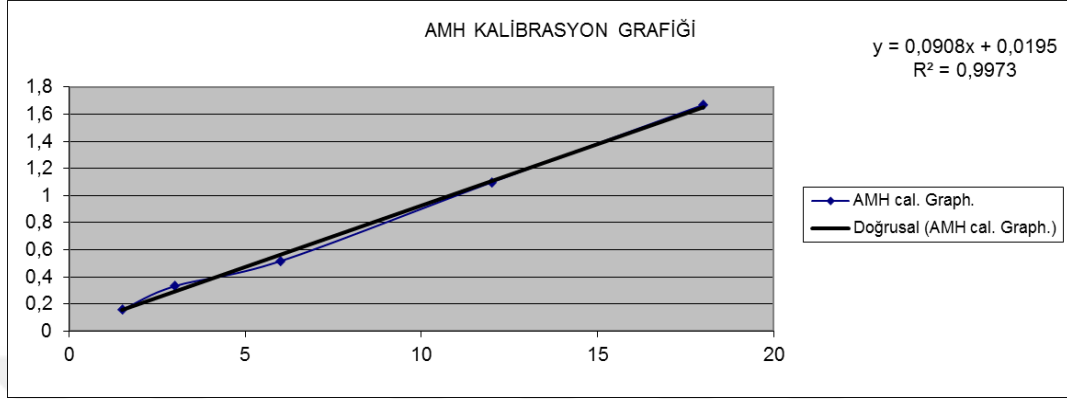
Alınan örneklerde AMH analizleri, ticari ELISA kitinin talimatları doğrultusunda yapılmıştır (Sheep Anti Mullerian Hormon – AMH ELISA Kit, Katalog no: OPS1F0039, OPTIMA®). Testin yapılmasında, T. C. Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, BİLTEKMER (Bilimsel ve Teknolojik Uygulama ve Araştırma Merkezi) bünyesinde bulunan Epoch, BIO-TEK™ mikropate okuyucusu kullanılmıştır.

Öncelikle test kiti içeriğinde bulunan standart solüsyonların sulandırılmaları yapılmıştır. Bu amaçla plate üzerindeki 10 kuyucuk kullanılmıştır. Sulandırma için ayrılan bu 10 kuyucuğun 1 ve 2.'sine 100 µL standart eklenmiştir. Ardından iki kuyucuğa da 50 µL standart dilüent ekleyip iyice karıştırılmıştır. Daha sonra üçüncü ve dördüncü kuyucuklara sırasıyla birinci ve ikinci kuyucuktan 100'er µL standart eklenmiş ve üzerine 50 µL standart dilüent ilave edilip karıştırılmıştır. Bu işlemler sonunda üçüncü ve dördüncü kuyucuklarda oluşan çözeltilerden 50'şer µL'lik kısımlar atılmıştır. Bu işlemden sonra, beşinci ve altıncı kuyucuklara sırasıyla üçüncü ve dördüncü kuyucuklarda bulunan çözeltilerden 50'şer µL konulmuş ve üzerlerine 50'şer µL standart dilüent eklenip karıştırılmıştır. Daha sonra aynı şekilde,

yedinci ve sekizinci kuyucuklara sırasıyla beşinci ve altıncı kuyucuklardan alınan 50'şer μL 'lik çözeltiler eklenmiş ve üzerlerine 50 μL standart dilüent ilave edilmiş ve iyice karışmaları sağlanmıştır. Son olarak dokuzuncu ve onuncu kuyucuklara sırasıyla yedinci ve sekizinci kuyucuklardan 50'şer μL 'lik çözelti eklenip, üzerlerine 50'şer μL standart dilüent ilave edilip karıştırılmıştır. Bu sulandırmalardan sonra her bir kuyucuktaki toplam hacim 50 μL ve konsantrasyonlar 18 ng/ml, 12 ng/ml, 6 ng/ml, 3 ng/ml, 1.5 ng/ml şeklinde ayarlanmıştır.

Analizleri yapılacak olan ve $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de saklanan serumlar bir gün önceden derin dondurucudan çıkartılmış ve $+4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de çözündürülmüştür. Antijen preparatları da teste başlamadan 30 dk önce buzdolabından $+4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'den çıkarılmış ve oda ısısında bekletilmiştir. Örnekler için ayrılan kuyucuklara 40'ar μL örnek sulandırıcı (sample dilüent) eklenmiştir. Ardından her bir örnekten 10'ar μL alınmış ve 1:5 oranında sulandırılarak oluşan çözeltiler nazikçe karıştırılmıştır. Bu işlemler sırasında ölçülecek olan verilerin daha sağlıklı olması için, her bir örnek için iki kuyucuk kullanılmıştır. Bu nedenle toplamda iki ELISA plate'i kullanılmıştır. Hazırlanan plate'ler, kapama membranı ile kapatılarak 30 dakika boyunca $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de inkübe edilmiştir. Bu sırada, yıkama solüsyonu distile su ile seyreltilmiştir. İnkübasyondan sonra, kapama membranı çıkartılmış ve kuyucuklar yıkama solüsyonu ile doldurulup 30 saniye beklenip solüsyon dökülmüştür. Bu işlem beş kez tekrarlanmıştır. Kontrol için boş bırakılan kuyucuk hariç her bir kuyucuğa 50 μL HRP-Conjugate reaktifi eklenmiş ve plate kapama membranı ile kapatılarak 30 dakika boyunca $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de inkübe edilmiştir. Ardından yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkama işlemi yapılmıştır. Daha sonra renklendirme amacıyla, her kuyucuğa 50 μL Kromojen A Solüsyonu ilave edip yavaşça sallayarak karıştırılmış ve $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de 15 dakika inkübe edilmiştir. Bu işlemi takiben reaksiyonu durdurmak amacıyla her kuyucuğa 50 μL sonlandırma solüsyonu ilave edilmiştir. Sonlandırma solüsyonu ilave edildikten sonraki 15 dakika içinde ELISA okuyucu kullanarak kontrol kuyucuğunu sıfır olarak ayarlayıp 450 nm dalga boyunda ölçüm gerçekleştirilmiştir.

Serum örneklerinde yapılan ELISA analizlerinden elde edilen sonuçlar, yapılan bu standartlara göre hazırlanan kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplanmıştır (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Elde edilen ELISA sonuçlarından AMH seviyelerini hesaplayabilmek için hazırlanan kalibrasyon eğrisi.

3.2. Örnek alınan koyunların takip edilmesi

Üreme sezonu içerisinde doğal aşımalarla gebe kalan ve doğum yapan koyunların kayıtları alınmıştır. Kayıtlar tutulurken doğum tipi (tekiz-çoğul), doğan kuzuların cinsiyetleri, doğum kolaylığı gibi veriler kaydedilmiştir.

3.3. İstatistiksel analizler

Elde edilen verilerin istatistik analizleri için; MİNİTAB 16.0[©] programı kullanılmıştır. Alınan kan örneklerinde yapılan AMH analizleri sonucunda elde edilen veriler incelendiğinde; değerlerin normal dağılıma uymadığı belirlenmiştir.

AMH değerleri normal dağılıma uymadığı için; median, minimum ve maksimum değerleri hesaplanmıştır. Gruplar arası farkı ortaya koymak için ise nonparametrik bir test olan “Mann-Whitney U Testi” kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Yapılan ELISA ölçümleri sonucunda Pırlak koyunlarında serum AMH seviyesi ortalama 51,29 (min-maks, 9,8-180,12) pg/ml, Akkaraman koyunlarında ise 20,66 (min-maks, 10,49-49,97) pg/ml olarak hesaplanmıştır.

Akkaraman ırkı koyunlardan 7 baş koyunun gebe kalmadığı kalanların tekiz doğum olduğu belirlenmiştir. Toplam gebe kalan 33 baş koyundan 3 başı gebelik sürecinde abort yapmış bu nedenle toplam 30 kuzu elde edilmiştir. Kuzuların 16'sı erkek 14'u dişi olmuştur. Doğum şekli olarak; 24 doğum yardıma gerek kalmadan gerçekleşmiş, 4 doğuma basit düzeltme işlemi ile yardım edilmiş, 2 tanesinde pozisyon düzeltme ve çekme işlemi yapılmıştır (Tablo 4.1). Doğan kuzuların doğum ağırlıkları ortalama $4686,66 \pm 417,49$ gr, dişi kuzular için $4328,6 \pm 189,9$ gr erkek kuzular için $5000,0 \pm 285,2$ gr olarak ölçülmüştür.

Tablo 4.1. Akkaraman koyunlarına ait doğum kayıtları ve serum AMH değerleri.

No	Doğan kuzu sayısı	Doğum tipi	Cinsiyet	Doğum ağırlığı	AMH (pg/ml)
1	1	b	e	5000	10,4900881
2	1	a	d	4700	10,7929515
3	1	b	d	4300	12,4449339
4	1	a	d	4400	12,6927313
5	1	c	e	4800	13,3259912
6	abort	-	-	-	-
7	1	a	d	4200	13,9317181
8	1	a	e	4900	14,4273128
9	1	a	d	4100	15,1707048
10	1	b	d	4300	15,3909692
11	1	a	e	5000	15,5561674
12	1	a	e	5000	15,6112335
13	1	a	e	5300	16,1068282
14	1	a	e	5200	17,5660793

Tablo 4.1. (devam) Akkaraman koyunlarına ait doğum kayıtları ve serum AMH değerleri

No	Doğan kuzu sayısı	Doğum tipi	Cinsiyet	Doğum ağırlığı	AMH (pg/ml)
15	abort	-	-	-	-
16	1	a	d	4400	20,126652
17	1	a	e	5900	20,5121145
18	1	a	e	4900	20,814978
29	1	a	d	4000	21,0352423
20	1	a	e	4800	21,1453744
21	1	a	d	4300	22,6046256
22	1	a	d	4500	23,2378855
23	1	a	e	4900	23,5407489
24	1	a	e	4800	24,339207
25	1	a	d	4600	24,6145374
26	1	a	e	5000	29,4052863
27	1	a	e	4700	30,0110132
28	1	c	e	4800	32,9295154
29	1	a	e	5000	33,314978
30	1	a	d	4200	39,9779736
31	abort	-	-	-	-
32	1	a	d	4400	48,5132159
33	1	a	d	4200	49,972467

a: yardıma gerek kalmadan normal doğum, b: basit düzeltme işlemi ile yardım edilmiş doğuma, c: pozisyon düzeltme ve çekme uygulanmış doğum, e: erkek, d: dişi

Tablo 4.2. Akkaraman koyunlarında dişi ve erkek kuzu doğuran koyunların serum AMH değerleri.

Akkaraman koyunları	Serum AMH seviyesi Median (Min-Maks) (pg/ml)
Erkek kuzu doğuran koyunlar	20,66 (10,49-33,31) ^a
Dişi kuzu doğuran koyunlar	20,58 (10,79-49,97) ^a

a, p>0.05

Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda Akkaraman koyunlarında erkek ve dişi kuzu doğuran anaç koyunların serum AMH değerleri arasında bir fark oluşmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.2).

Pırlak koyunlarında ise 3 baş koyun gebe kalmamıştır. Toplam gebe kalan 37 baş koyundan 54 baş kuzu doğmuştur. Gebe kalanların 23 tanesi tek yavru, 11 tanesi ikiz yavru, 3 tanesi üçüz yavru doğurmuştur. İkiz doğumların 6 tanesinde farklı cinsiyette yavrular doğarken, 3 tanesinde 2 yavru da dişi, 1 tanesinde 2 yavru da erkek olmuştur. Üçüz doğumlarda ise 2 doğumda 2 erkek 1 dişi, son üçüz doğumda da 2 dişi 1 erkek şeklinde doğum olmuştur. Doğum şekli olarak; 29 doğum yardıma gerek kalmadan gerçekleşmiş, 6 doğuma basit düzeltme işlemi ile yardım edilmiş, 2 tanesinde pozisyon düzeltme ve çekme işlemi yapılmıştır (Tablo4.3). Doğan kuzuların doğum ağırlıkları ortalama $4667\pm 881,81$ gr, dişi kuzular için $4438\pm 806,86$ gr, erkek kuzular için $4833,33\pm 909,53$ gr olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.3. Pırlak koyunlarına ait doğum kayıtları ve serum AMH değerleri.

No	Doğan kuzu sayısı	Doğum tipi	Cinsiyet	Doğum ağırlığı	AMH pg/ml
1	1	a	e	5500	9,80176211
2	1	a	e	5000	9,91189427
3	-	-	-	-	-
4	1	a	e	5000	10,8755507
5	1	a	e	5300	11,5638767
6	1	a	e	6000	11,9768722
7	1	c	e		12,2219163
8	1	a	e	6500	12,5550661
9	1	a	e	3500	12,7230176
10	-	-	-	-	-
11	1	a	d	5500	15,969163
12	1	a	d	6000	17,0154185
13	1	a	d	5000	17,4008811
14	1	a	e	6000	17,6762115

Tablo 4.3. (devam) Pırlak koyunlarına ait doğum kayıtları ve serum AMH değerleri.

No	Doğan kuzu sayısı	Doğum tipi	Cinsiyet	Doğum ağırlığı	AMH pg/ml
15	1	a	e	6000	17,8414097
16	-	-	-	-	-
17	1	a	e	4000	21,9162996
18	1	a	e	5000	23,7610132
19	1	a	e	5400	24,0914097
20	1	a	e	4500	29,5980176
21	1	a	e	5600	36,2334802
22	1	a	e	5500	51,2940529
23	1	a	e	4800	54,2400881
24	1	a	e	6000	57,5165198
25	1	a	e	4800	60,5451542
26	2	a	d/e	5000	75,9085903
27	3	b	e/e/d	2800	76,1839207
28	1	a	e	4300	85,8204846
29	3	c	d/d/e	3500	114,096916
30	2	a	d/d	4500	115,418502
31	2	b	d/e	4000	120,154185
32	2	b	e/e	4300	122,356828
33	2	a	e/d	5200	131,084802
34	2	b	d/d	3500	132,819383
35	2	a	e/d	4800	136,921806
36	2	a	d/e	3800	139,069383
37	2	a	d/e	5000	140,170705
38	2	a	d/d	4500	144,218062
39	3	b	e/e/d	4000	150,743392
40	2	b	d/e	4300	180,11674

a: yardıma gerek kalmadan normal doğum, b: basit düzeltme işlemi ile yardım edilmiş doğuma, c: pozisyon düzeltme ve çekme uygulanmış doğum, e: erkek, d: dişi

Tablo 4.4. Bir ve birden fazla kuzu doğuran Pırlak koyunlarının serum AMH değerlerinin karşılaştırılması.

Pırlak koyunları	Serum AMH seviyesi Median (Min-Maks) (pg/ml)
1 kuzu doğuranlar	17,54 (9,8-60,55) ^a
1'den fazla kuzu doğuranlar	131,8 (75,91-180,12) ^b

a,b: p<0.01

Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucunda, Pırlak koyunlarında birden fazla kuzu doğuran anaç koyunların serum AMH değerleri tek kuzu doğran koyunlara göre önemli derecede yüksek bulunmuştur (Tablo 4.4) (p<0.01). Pırlak koyunlarında ölçülen serum AMH seviyelerine göre; AMH seviyesi 75.90 pg/ml'nin üzerinde olan koyunların 1 tanesi hariç kalanları ikiz ya da üçüz doğum yapmışlardır.

Pırlak ve Akkaraman koyunlarının serum AMH değerleri karşılaştırıldığında ise, Pırlak koyunlarının serum AMH değerleri, Akkaraman koyunlarının serum AMH değerlerinden istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 4.5) (p<0.01).

Tablo 4.5. Pırlak ve Akkaraman koyunlarına ait serum AMH değerlerinin karşılaştırılması.

İncelenen Koyun Irkları	Serum AMH seviyesi Median (Min-Maks) (pg/ml)
Akkaraman koyunları	20.66 (10.49-49.97) ^a
Pırlak koyunları	51.29 (9.8-180.12) ^b

a,b, p<0.01

5. TARTIŞMA

Serum AMH seviyeleri ile gebelik ve yavru sayıları arasındaki ilişkilerin araştırıldığı çalışmaların sayısı çok sınırlıdır. Konu ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda; Prepubertal dönemde Rasa Aragonesa koyunlarında ölçülen serum AMH seviyelerinin 0 ile 590 pg/ml arasında olduğu, AMH seviyesi ile vücut ağırlığı veya yaş arasında da bir korelasyon olmadığı belirlenmiştir (Lahoz ve ark., 2012). Benzer başka bir çalışmada da Ramboilette ırkı koyunlarda serum AMH değerleri çalışma gruplarında ortalama $0,34\pm 0,04$, $0,204\pm 0,12$ ng/ml arasındaki değerlerde ölçülmüş, bu değerlerin yaş ve vücut ağırlığına göre de değişmediği ortaya konulmuştur (Smartt, 2015). Köpeklerde yapılan başka bir çalışmada ise serum AMH değerlerinin 1,8-33,0 ng/ml aralığında büyük bir varyasyon gösterdiği belirlenmiştir (Hollinshead ve ark., 2017). Yapılan bu çalışmada da hem Akkaraman (10,49 – 92,40 pg/ml) hem de Pırlak (9,80 – 180,11 pg/ml) koyunlarının ölçülen AMH seviyelerinin bireyler arasında önemli bir varyasyona sahip olduğu belirlenmiştir. Bu durum yapılan çalışmalar ile benzerlik göstermektedir.

Serum AMH seviyeleri ve yavru sayıları arasındaki ilişkilerin araştırıldığı ve postpubertal 155 köpeğin incelendiği bir çalışmada, serum AMH değerleri yüksek olan köpeklerde, yavru sayılarının da yüksek olduğu ortaya konulmuş ve serum AMH seviyesindeki her 1 ng/ml'lik artışın yaklaşık 0,3 adet yavru artışına neden olduğu hesaplanmıştır (Hollinshead ve ark., 2017). İneklerde de ovulasyon sayısı ile serum AMH seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu belirlenmiştir. (Rico ve ark., 2009). Benzer şekilde koyunlarda serum AMH seviyeleri ve ovulasyon sayıları arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada; AMH seviyesinin ovulasyon sayısı ile pozitif bir korelasyona sahip olduğu belirlenmiş, çoğul ovulasyon gösteren koyunlarda AMH seviyelerinin de yüksek olduğu ortaya konmuştur (Lahoz ve ark., 2012). Tek veya çoğul gebeliklerin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada da Ramboilette koyunlarda çoğul gebeliklerde ölçülen AMH değerlerinin tek yavrulu gebeliklere oranla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Smartt, 2015). Yapılan bu çalışmada da Pırlak koyunlarında ikiz ve üçüz doğum yapan koyunların serum AMH değerlerinin daha yüksek olması bu bilgiler ile örtüşmektedir. Akkaraman

koyunlarında tüm bireyler tek yavru doğurduğu için bu şekilde bir sonuca varılamamıştır.

Prepubertal koyunlarda ölçülen AMH değerleri ile postpubertal fertilité parametrelerinin değerlendirilmeye çalışıldığı bir araştırmada, ilk çiftleşmede gebe kalan koyunlar için AMH eşik değerinin 97 pg/ml olduğu bildirilmektedir (Lahoz ve ark.,2012). Yaşları 1,2-7,6 arasında değişen farklı ırklardan köpeklerde yapılan araştırmada ise serum AMH seviyeleri $11,0 \pm 5,4$ ve aşağısında ölçülen köpeklerin yavru lamadığı tespit edilmiştir (Hollinshead ve ark., 2017). Pırlak koyunlarında da böyle bir yaklaşım ile çoğul gebe ihtimali yüksek hayvanların seçilmesinde AMH'nin bir belirteç olabilme potansiyeli olduğu kanaatine varılmıştır. Ancak; aynı durum Akkaraman koyunları için söz konusu değildir. Bu durumun ırk farklılıklarından olduğu, belirtilen değerlerin ırka özgü belirlenmesi gerektiği düşünölmektedir. Pırlak koyunlarında çoğul gebe kalan koyunların biri hariç diğerlerinin serum AMH değerlerinin >75 pg/ml olduğu belirlenmiştir. Tek kuzu doğurmasına rağmen, serum AMH değeri 75 pg/ml'nin üzerinde olan bir koyunda ise çoğul gebelik oluşmuş ancak; diğer yavruların embriyonik hayatta ölmüş olma ihtimali akla gelmektedir. Bu bağlamda üreme sezonu öncesinde alınacak olan kan örneklerinde AMH değerlerine bakılarak çoğul gebelik yaşama ihtimali yüksek hayvanların seçilmesinde AMH'nin bir belirteç olabilme potansiyeli olduğu kanaatine varılmıştır. Ancak; aynı durum Akkaraman koyunları için söz konusu değildir. Bu durumun ırk farklılıklarından olduğu, belirtilen değerlerin ırka özgü belirlenmesi gerektiği düşünölmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan bu çalışma sonucunda, Pırlak koyunlarında çoğul gebeliklerin önceden tahmininde serum AMH değerlerinin kullanılabilmesi için; daha fazla sayıda koyun kullanılarak ve oluşan gebeliklerin ultrasonografik olarak takipleri ve olası embriyonik kayıpların belirlenebilmesi için yeni çalışmalar yapılması uygun olacaktır. Böylece Pırlak koyunlarında çoğul gebeliklerin tahmininde kullanılacak bir serum AMH eşik değerinin hesaplanabileceği kanaatine varılmıştır.



KAYNAKLAR

- Akcapınar H (1994).** *Koyun Yetiştiriciliği*. Ankara: Medisan Yayınevi; No:8.
- Akdağ T (2013).** Erkeklerde Anti-Müllerian Hormonu ve Kliniksel Uygulamalarda Önemi. *J Clin Anal Med*, **4(2)**, 161-163.
- Alaçam E (1990).** *Koyun ve Keci Hastalıkları ve Yetiştiriciliği*. No:2, TumVet Hayvancılık Hizmetleri Yayını, İstanbul, s:355-6.
- Alaçam E, Alan M, Apaydın AM, Bekyürek T, Çolak A, Deveci H ve ark (2001).** *Küçük ruminantlarda infertilite sorunu*. Editör(ler) Alaçam E. Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite, 3. Baskı, Medisan Yayınevi, Ankara, s:311-4.
- Alaçam E (2010).** *Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite*. 7. baskı, Medisan Yayınları, Ankara-Türkiye.
- Appt SE, DVM, Clarkson TB, Chen H, Adams MR, Christian PJ, Hoyer PB, Wilson ME, Kaplan JR (2009).** Serum anti-mullerian hormone predicts ovarian reserve in a monkey model Menopause. *Menopause*, **16(3)**, p: 597/601.
- Arthur GH, Noakes DE, Pearson H (1989).** Veterinary Reproduction and Obstetrics. *Theriogenology*, 6, London, Bailliere Tindall.
- Babayeva G (2017).** *Açıklanamayan İnfertilitesi Olan Hastalarda Serum AMH Seviyeleri İle Tedavi Cevabı ve Fertilite Sonuçları İlişkisi*. Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu İstanbul Bakırköy Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Uzmanlık Tezi, İstanbul/Türkiye.
- Baird DT (1992).** Luteotrophic control of the corpus luteum. *Anim Reprod Sci*, **28**, p:95-102.
- Baldrighi J, Sá Filho MF, Batista EO, Lopes RN, Visintin JA, Baruselli PS, Assumpção ME (2014).** Anti-Mullerian hormone concentration and antral ovarian follicle population in Murrah heifers compared to Holstein and Gyr kept under the same management. *Reprod Domest Anim* **49**, p:1015–1020.

Ball BA, Conley AJ, Grundy SA et al. (2008). Expression of anti-Mullerian hormone (AMH) in the equine testis. *Theriogenology*, **69**, 624–631.

Ball BA, Almeida J, Conley AJ (2013). Determination of serum anti-Mullerian hormone concentrations for the diagnosis of granulosa-cell tumours in mares. *Equine Vet J*, **45**, 199–203.

Baril G, Brebion P, Chesne P (1993). Manuel de formation pratique pour la transplantation embryonnaire chez la brebis et la chevre. Etude FAO: Production et sante animales. FAO Ed., No:115.

Baril G, Chemineau P, Cognie Y, Guerin Y, Leboeuf B, Orgeur P et al (1993a). Manuel de formation pour l'insemination artificielle chez les ovins et les caprins. Et. FAO de FAO: Production et sante animales. FAO Ed., No:83.

Baruselli PS, Batista EOS, Vieira LM, Souza AH (2015). Relationship between follicle population, AMH concentration and fertility in cattle. *Anim Reprod*, **2(3)**, p.487-497.

Barrett DMW (2007). *Gonadotropic Regulation of Ovarian Antral Follicular Dynamics in the Ewe*. Doctoral Thesis, Western College of Veterinary Medicine, Canada.

Bartlewski PM, Beard AP, Rawlings NC (1999). An ultrasonographic study of luteal function in breeds of sheep with different ovulation rates. *Theriogenology*, **52**, p:115-30.

Bartlewski PM, Beard AP, Rawlings NC (1999a). Ovarian fuction in ewes during the transition from breeding season to anoestrus. *Anim Reprod Sci*, **57**, p:51-66.

Bartlewski PM, Beard AP, Rawlings NC (1999b). Ovarian function in ewes at the onset of the breeding season. *Anim Reprod Sci*, **57**, p:67-88.

Bartlewski PM, Beard AP, Cook SJ, Chandolia RK, Honaramooz A, Rawlings NC (1999c). Ovarian antral follicular dynamics and their relationships with

endocrine variables throughout the oestrous cycle in breeds of sheep differing in prolificacy. *J Reprod Fertil*, **115**, p:111-24.

Baştan A, Küplülü Ş (1995). The effects of melatonin and progestagen on reproductive performance in Akkaraman ewes. *Ankara Univ Vet Fak Derg*, **42**, p:263-70.

Batista EO, Macedo GG, Sala RV, Ortolan MD, Sá Filho MF, Del Valle TA, Jesus EF, Lopes RN, Rennó FP, Baruselli PS (2014). Plasma antimüllerian hormone as a predictor of ovarian antral follicular population in *Bos indicus* (Nelore) and *Bos taurus* (Holstein) heifers. *Reprod Domest Anim*, **49**, p:448–452.

Batista EOS, Guerreiro BM, Freitas BG, Silva JCB, Vieira LM, Ferreira RM, Rezende RG, Basso AC, Lopes RNVR, Rennó FP, Souza AH, Baruselli PS (2016). Plasma anti-Müllerian hormone as a predictive endocrine marker to select *Bos taurus* (Holstein) and *Bos indicus* (Nelore) calves for in vitro embryo production. *Domest Anim Endoc* **54**, 1-9.

Behringer RR, Finegold MJ, Cate RL (1994). Müllerian inhibiting substance function during mammalian sexual development. *Cell*, **79**, p:415–425.

Bézar J, Vigier B, Tran D, Mauleon P, Josso N (1987). Immunocytochemical study of anti-müllerianhormone in sheep ovarian follicles during fetal and post-natal development. *J Reprod Fert*, **80**, 509-516.

Bister JL, Noel B, Perrad B, Mandiki SNM, Mbayahaga J, Paquay R (1999). Control of ovarian follicles activity in the ewe. *Domest Anim Endoc*, **17**, p:315-28.

Bozkurt G, Peker C, Güngör Ö (2017). Koyun ve Kecilerde Beslenmenin Dol Verimi Uzerine Etkileri. *Turkiye Klinikleri J Vet Sci Obstet Gynecol-Special Topics*, **3(2)**, 78-89.

Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB (2006). A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*, **12**, 685–718.

Bruce K. Campbell, M. Clinton, R. Webb (2012). The Role of Anti-Müllerian Hormone (AMH) During Follicle Development in a Monovulatory Species (Sheep). *Endocrinology*, **153(9)**, 4533–4543.

Burns DS, Jimenez-Krassel F, Ireland JL, Knight PG, Ireland JJ (2005). Numbers of antral follicles during follicular waves in cattle: evidence for high variation among animals, very high repeatability in individuals, and an inverse association with serum follicle-stimulating hormone concentrations. *Biol Reprod*, **73**, p:54–62.

Canoğlu E, Sarıbay K (2014). Üreme kanalının morfolojisi ve üreme fizyolojisi. Ed(ler): Semacan A, Kaymaz M, Fındık M, Rışvanlı A, Köker A. Çiftlik Hayvanlarında Doğum ve Jinekoloji, medipres, Malatya, s: 521-548.

Caraviello DZ, Weigel KA, Shook GE, Ruegg PL (2005). Assessment of the impact of somatic cell count on functional longevity in Holstein and Jersey cattle using survival analysis methodology. *J Dairy Sci*, **88**, 804–811.

Cengiz M, Çolak A (2017). Koyun ve Keçilerde Anöstrus Döneminde Reprodüksiyon Yönetimi. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci Obstet Gynecol-Special Topics*, **3(2)**, 99-106.

Celtemen MB (2009). İvf Tedavisi Alan ve Poor, Normo ve High Responder Olan İnfertil Bayan Hastalarda Follikül Sıvısında AMH (Anti-Müllerian Hormon) ve İnhibin A Düzeyleri ve Gebelik Üzerine Etkileri. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Uzmanlık Tezi, Ankara.

Chemineau P, Malpoux B, Delgadillo JA, Guerin Y, Ravault JP, Thimonier J, Pelletier J (1992). Control of Sheep and Goat Reproduction: Use of Light and Melatonin. *Anim Reprod Sci*, **30**, p:157-84.

Claes A, Ball BA, Scoggin KE, Esteller-Vico A, Kalmar JJ, Conley AJ, et al. (2015). The interrelationship between anti-Müllerian hormone, ovarian follicular populations and age in mares. *Equine Vet J*, **47**: 537-41.

Claes AN, Ball BA (2016). Biological functions and clinical applications of anti-Müllerian hormone in stallions and mares. *Vet Clin North America: Equine Practice*, **32**, p:451–464.

Center K, Dixon D, Looney C, Rorie (2018). Anti-Mullerian Hormone and Follicle Counts as Predictors of Superovulatory Response and Embryo Production in Beef Cattle. *Adv Reprod Sci*, **6**, 22-33.

Coyan K (1994). Evcil Hayvanlarda Seksuel Sikluslar. Alacam E, Editor. Evcil Hayvanlarda Reproduksiyon Sun'ı Tohumlama Doğum ve İnfertilite. 1. Baskı, Dizgievi, Konya, s:25-36.

Cushman RA, Allan MF, Kuehn LA, Snelling WM, Cupp AS, Freetly HC (2009). Evaluation of antral follicle count and ovarian morphology in crossbred beef cows: investigation of influence of stage of the estrous cycle, age, and birth weight. *J Anim Sci*, **87**, p:1971–1980.

Çelik Ö, Yıldırım A (2010). Folikülogenezisin Moleküler Temelleri. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, **17(1)**, 56-63.

David WB, Andrew SL (1994). Evolution of the transforming growth factor-beta su-perfamily. *Prog Growth Factor Res*, **5**, 99-118.

Demir M (2013). Over Rezerv Tayininde En İyi Belirteç: Anti-Mülleriyen Hormon (AMH). *Türk Klinik Biyokimya Derg*, **11(2)**, 79-85.

Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, Griesinger G, Kelsey TW, La Marca A, Lambalk C et al. (2014). The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. *Hum Reprod Update*, **20**, 370–385.

di Clemente N, Goxe B, Rémy JJ, Cate RL, Josso N, Vigier B, et al. (1994). Inhibitory effect of AMH upon aromatase activity and LH receptors of granulosa cells of rat and porcine immature ovaries. *Endocrine*, **2**, 553 – 8.

Donahoe PK, Ito Y, Hendren WH (1977). A graded organ culture assay for the detection of Mullerian inhibiting substance. *J Surg Res*, **23**, 141–148.

Driancourt MA (2001). Regulation of ovarian follicular dynamics in farm animals. Implications for manipulation of reproduction. *Theriogenology*, **55**, 1211-39.

Duggavathi R, Bartlewski PM, Barrett DMW, Rawlings NC (2003). Use of high-resolution transrectal ultrasonography to assess changes in numbers of small ovarian antral follicles and their relationships to the emergence of follicular waves in cyclic ewes. *Theriogenology*, **60**, 495-510.

Durlinger ALL, Kramer P, Karels B, De jong FH, Uilenbroek JTT, Grootegoed JA, Themmen APN (1999). Control of primordial follicle recruitment by anti-Mullerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology*, **140**, 5789-5796.

Durlinger ALL, Gruijters MJ, Kramer P, Karels B, Kumar TR, Matzuk MM, Rose UM et al. (2001). Antimüllerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary: *Endocrinology*, **142 (11)**, 4891–99.

Durlinger ALL, Gruijters MJ, Kramer P, Karels B, Ingraham HA, Nachtigal MW, et al.(2002). Anti-Müllerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary. *Endocrinology*, **143**, 1076–84.

Durlinger ALL, Visser JA, Themmen APN (2002a). Regulation of ovarion function; The role of AntiMüllerian Hormone. *Reproduction*, **124**, 601 – 609.

Duru NK, Ceyhan ST, Alanbay İ, Muhcu M, Keskin U, Başer İ (2008). Anti Müllerian Hormon Düzeylerinin İnvitro Fertilizasyonda Kullanımı. *Zeynep Kamil Tıp Merkezi*, **39(1)**, 27-31.

Dyrmundsson OR (1973). Puberty and early reproductive performance in sheep I. Ewe lambs. *Animal Breeding Abstracts*, 273-89.

Einer-Jensen N, Hunter RHF (2005). Counter-current transfer in reproductive biology. *Reproduction*, **129**, 9-18.

Eldar-Geva T, Ben-Chetrit A, Spitz IM, Rabinowitz R, Markowitz E, Mimoni T, Gal M, Zylber-Haran E, Margalioth EJ (2005). Dynamic assays of inhibin B, anti-Mullerian hormone and estradiol following FSH stimulation and ovarian ultrasonography as predictors of IVF outcome. *Hum Reprod*; **20**, 3178-3183.

El Hajj N, Schneider E, Lehnen H, Haaf T (2014). Epigenetics and life-long consequences of an adverse nutritional and diabetic intrauterine environment. *Reproduction*, **148**, 111–R120.

El-Sheikh AH, Kitahara G, Takahashi T, Mido S, Sadawy M, Kobayashi I, Hemmi K, Osawa T (2017). Plasma anti-Mullerian hormone profile in heifers from birth through puberty and relationship with puberty onset. *Biol Reprod*, **97(1)**, 153–161.

Esen F, Bozkurt T (2001). Effect of flushing and oestrus synchronization application on fertility in akkaraman sheep. *Turk J Vet Anim Sci*, **25**, 365-8.

Evans ACO, Duffy P, Hynes N, Boland MP (2000). Waves of follicle development during the estrous cycle in sheep. *Theriogenology*, **53**, 699-715.

Evans ACO (2003). Characteristics of ovarian follicle development in domestic animals. *Reprod Domest Anim*, **38**, 240-6.

Evans ACO (2003a). Ovarian follicle growth and consequences for fertility in sheep. *Anim Reprod Sci*, **78**, 289-306.

Evans AC, Mossa F, Fair T, Lonergan P, Butler ST, Zielak-Steciwo AE, Smith GW, Jimenez-Krassel F, Folger JK, Ireland JL, Ireland JJ (2010). Causes and consequences of the variation in the number of ovarian follicles in cattle. In: Lucy MC, Pate JL, Smith MF, Spencer TE, editors. *Reproduction in Domestic Ruminants VII Soc Reprod Fertil.*, UK. **67**, pp. 421–429. Nottingham Univ. Press; Nottingham

Evans AC, Mossa F, Walsh SW, Scheetz D, Jimenez-Krassel F, Ireland JL, Smith GW, Ireland JJ (2012). Effects of maternal environment during gestation on ovarian folliculogenesis and consequences for fertility in bovine offspring. *Reprod Domest Anim*, **47**, 31–37.

Evkuran Dal G, Alçıgır E, Polat IM, Vural Atalay S, Canatan HE, Vural MR, Küplülü Ş (2013). Granulosa theca cell tumor in an Arabian mare: Are immunohistochemically loss of GDF-9 and BMP-6 proteins associated with high GATA-4, Inhibin- α , AMH expressions? *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, **19**, A237-A242.

Farnworth PG (1995). Gonadotrophin secretion revisited. How many ways can FSH leave a gonadotroph? *J Endoc*, **145**, 387-95.

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

Forcada F, Abecia JA, Cebrián-Perez JA, Muino- Blanco T, Valares JA, Palacin I, et al. (2006). The effect of melatonin implants during the seasonal anestrus on embryo production after superovulation in aged highprolificacy Rasa Aragonesa ewes. *Theriogenology*, **65**, 356-65.

Foster DL, Yellon SM, Olster DH (1985). Internal and external determinants of the timing of puberty in the female. *J Reprod Fertil*, **75**, 327-44.

Ginther OJ, Kot K (1994). Follicular dynamics during the ovulatory season in goats. *Theriogenology*, **42**, 987-1001.

Ginther OJ, Kot K, Wiltbank MC (1995). Associations between emergence of follicular waves and fluctuations in FSH concentrations during the estrous cycle in ewes. *Theriogenology*, **43**, 689-703.

Gluckman PD, Hanson MA (2004). Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science*, **305**, 1733–1736.

Gordon I (1997). Controlled Reproduction in sheep and goats, Vol. 2. Cambridge: CABI Publishing.

Greyling JP (2000). Reproduction traits in the Boer goat doe. *Small Ruminant Research*, **36(2)**, 171-7.

Griffin JE, Ojeda SR (2004). Textbook of Endocrinology., p:167-185. Oxford University Press, New York, NY.

Gruijters MJG, Visser JA, Durlinger ALL, Themmen APN (2003). Anti-Mullerian hormone and its role in ovarian function. *Mol Cell Endocrinol*, **211**, 85-90.

Hafez E (1987). Reproduction in Farm Animals. 7th edition, Philadelphia: Lea and Febiger.

Hamilton WJ, Harrison RJ (1951). Cyclical changes in the uterine mucosa and vagina of the goat. *J Anat*, **85(4)**, 316-24.

Hansen KR, Hodnett GM, Knowlton N, Craig LB (2011). Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number. *Fertil Steril*, **95(1)**, p:170-175.

Hazout A, Bouchard P, Seifer DB, Aussage P, Junca AM, Cohen-Bacrie P (2004). Serum antimüllerian hormone/müllerianinhibiting substance appears to be a more discriminatory marker of assisted reproductive technology outcome than follicle-stimulating hormone, inhibin B, or estradiol. *Fertil Steril.*, **82(5)**, 1323-9.

Hirayama H, Kageyama S, Naito A, Fukuda S, Fujii T, Minamihashi A (2012). Prediction of superovulatory response in Japanese Black cattle using ultrasound, plasma anti-Müllerian hormone concentrations and polymorphism in the ionotropic glutamate receptor AMPA1/GRIA1. *J Reprod Devt*, **58**, 380–383.

Hollinshead FK, Walker C, Hanlon DW (2017). Determination of the normal reference interval for anti-Müllerian hormone (AMH) in bitches and use of AMH as a potential predictor of litter size. *Reprod Domest Anim*, **52**, 35-40.

Holst BS, Dreimanis U (2015). Anti-Mullerian hormone: a potentially useful biomarker for the diagnosis of canine Sertoli cell tumours. *BMC Vet Res*, **11**, 166.

Huffman LJ, Inskeep EK, Goodman, RL (1987). Changes in episodic luteinizing hormone secretion leading to puberty in the lamb. *Biol Reprod*, **37(4)**, 755-61.

Hytell P (2010). *Gametogenesis*. Ed(s):Hytell P, Sinowatz F, Vejlsted M. Essentials of Domestic Animal Embryology, Saunders, Elsevier.

Ingraham HA, Hirokawa Y, Roberts LM, Mellon SH, McGee E, Nachtigal MW, Visser JA (2000). Autocrine and paracrine Müllerian inhibiting substance hormone signaling in reproduction. *Recent Prog. Horm Res*, **55**, 53–67.

Ireland JJ, Ward F, Jimenez-Krassel F, Ireland JL, Smith GW, Lonergan P, Evans AC (2007). Follicle numbers are highly repeatable within individual animals but are inversely correlated with FSH concentrations and the proportion of good-quality embryos after ovarian stimulation in cattle. *Hum Reprod*, **22**, 1687–1695.

Ireland JLH, Scheetz D, Jimenez-Krassel F, Themmen APN, Ward F, Lonergan P, Smith GW, Perez GI, Evans ACO, Ireland JJ (2008). Antral follicle count reliably predicts number of morphologically healthy oocytes and follicles in ovaries of young adult cattle. *Biol Reprod* **79**, 1219– 1225.

Ireland JJ, Smith GW, Scheetz D, Jimenez-Krassel F, Folger JK, Ireland JLH, Mossa F, Lonergan P, Evans ACO (2011). Does size matter in females? An overview of the impact of the high variation in the ovarian reserve on ovarian function and fertility, utility of anti-Müllerian hormone as a diagnostic marker for fertility and causes of variation in the ovarian reserve in cattle. *Reprod Fertil Dev*, **23**, 1–14.

Iwase A, Hirokawa W, Goto M, Takikawa S, Nagatomo Y, Nakahara T, Manabe S, Kikkawa F (2010). Serum anti-Müllerian hormone level is a useful marker for evaluating the impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve. *Fertil Steril*, **94(7)**, 2846-2849.

Jainudeen MR, Wahid H, Hafez ESE (2000). Sheep and Goats. Editor(s): Hafez ESE, Hafez B. Reproduction and Farm Animals. 7th Edition. A Wolters Kluwer Company, Philadelphia, 172-181.

Jimenez-Krassel F, Folger JK, Ireland JL, Smith GW, Hou X, Davis JS, Lonergan P, Evans AC, Ireland JJ (2009). Evidence that high variation in ovarian

reserves of healthy young adults has a negative impact on the corpus luteum and endometrium during estrous cycles in cattle. *Biol Reprod*, **80**, 1272–1281.

Jimenez-Krassel F, Scheetz DM, Neuder LM, Ireland JL, Pursley JR, Smith GW, Tempelman RJ, Ferris T, Roudebush WE, Mossa F et al. (2015). Concentration of anti-Müllerian hormone in dairy heifers is positively associated with productive herd life. *J Dairy Sci*, **98**, 3036–3045.

Josso N, Clemente N, Goue'dard L (2001). Anti-Mullerian hormone and its receptors. *Mol Cel Endocrinol*, **179**, 25-32.

Jost A (1970). Hormonal factors in the sex differentiation of the mammalian foetus. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B*, vol. 259, no. 828, p:119–130.

Kara M (2016). Endometrioma Cerrahisinin Serum Amh Düzeyleri Üzerine Olan Etkisi. *Bozok Tıp Derg*, **6(3)**, 53-9.

Karakaş Alkan K, Özkan M, Kaymaz M (2017). Küçük Ruminantlarda Yardımcı Üreme Teknolojilerinin Kullanım Seçenekleri. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci Obstet Gynecol-Special Topics*, **3(2)**, 113-22.

Karsch FJ (1984). *The Hypothalamus and Anterior Pituitary Gland*. Editor(s): Austin CR, Short RV. Control of Reproduction, Reproduction in Mammals, **3(2)**, p:1-20. Cambridge: Cambridge University Press

Karsch FJ, Moenter SM, Caraty A (1992). The neuroendocrine signal for ovulation. *Anim Reprod Sci*, **28**, 329-41.

Karsch FJ, Dahl GE, Evans NP, Manning JM, Mayfield KP, Moenter SM, et al (1993). Seasonal changes in gonadotropin-releasing hormone secretion in the ewe: alteration in response to the negative feedback action of estradiol. *Biol Reprod*, **49**, 1377-83.

Karsch FJ, Bowen JM, Caraty A, Evans NP, Moenter SM (1997). Gonadotropin-releasing hormone requirements for ovulation. *Biol Reprod*, **56**, 303-9.

Kaya M, Yıldız S, Guven B (2005). The determination of plasma progesterone, oestradiol-17 β and luteinizing hormone levels during oestrous period of Tuj ewe-lambs following oestrus induction. *Rev Med Vet*, **156(12)**, 628-32.

Kaya M (2017). Küçük Ruminantlarda Reprodüktif Fizyoloji. *Turkiye Klinikleri J Vet Sci Obstet Gynecol-Special Topics*, **3(2)**, 63-71.

Keisler DH (1998). Sheep and goats. Editor(s): Knobil E, Neill JD. Encyclopedia of Reproduction, Vol. 4, San Diego, Academic Press, 479-492.

Kevenaar ME, Meerasahib MF, Kramer P, van de Lang-Born BMN, de Jong FH, Groome NP, Themmen APN, Visser JA (2006). Serum anti-Mullerian hormone levels reflect the size of the primordial follicle pool in mice. *Endocrinology*, **147**, 3228-3234.

Kilboz Eİ, Karaca F (2010). Induction of estrus with flugeston acetate -vaginal sponge and norgestometear implant treatments in young goats in non breeding season. *YYU Veteriner Fakültesi Dergisi*, **21(1)**, 1-6.

Kinder JE, Bergfeld EGM, Wehrmman ME, Peters KE, Kojima FN (1995). Endocrine basis for puberty in heifers and ewes. *J Reprod Fertil Suppl*, **49**, 393-407.

Kotsampasi B, Chadio S, Papadomichelakis G, Deligeorgis S, Kalogiannis D, Menegatos I, Zervas G (2009). Effects of maternal undernutrition on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis function in female sheep offspring. *Reprod Domest Anim*, **44**, 677-684.

Krzymowski T (1992). Advances and perspectives in reproductive endocrinology of domestic animals. *J Physiol Pharmacol*, **43**, 5-19.

Kumar A, Karla B, Patel A, McDavid L, Roudebush WE (2010). Development of a second generation Anti-Müllerian hormone (AMH) ELISA. *J Immunol Methods*, **362**, 51-9.

La Marca A, Volpe A (2006). Anti-Müllerian Hormone (AMH) in Female Reproduction: Is Measurement of Circulating AMH a Useful Tool? *Clin Endocrinology*, **64(6)**, 603- 10

Lahoz B, Alabart JL, Monniaux D, Mermillod P, Folch J (2012). Anti-Müllerian hormone plasma concentration in prepubertal ewe lambs as a predictor of their fertility at a young age. *BMC Vet Res*, **23(8)**, 118.

Lahoz B, Alabart JL, Cocero MJ, Monniaux D, Echegoyen E, Sánchez P, Folch J (2014). Anti-Müllerian hormone concentration in sheep and its dependence of age and independence of BMP15 genotype: an endocrine predictor to select the best donors for embryo biotechnologies. *Theriogenology*, **81**, 347–357.

Lane AH, Donahoe PK (1998). New insights into Müllerian inhibiting substance and its mechanism of action. *J Endocrinol*, **158**, 1–6.

Lehman MN, Goodman RL, Karsch FJ, Jackson GL, Berriman SJ, Jansen HT (1997). The GnRH system of seasonal breeders: anatomy and plasticity. *Brain Res Bull*, **44(4)**, 445-57.

Lin YH, Chiu WC, Wu CH, Tzeng CR, Hsu CS, Hsu MI (2011). Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome,” *Fertil Steril*, **96(1)**, p:230–235.

Lincoln GA (1992). Photoperiod-Pineal-Hypotalamic relay in sheep. *Anim Reprod Sci*, **28**, 203-17.

Maculan R, Carvalho PTL, Moreira GM, Vasconcelos GL, Sanches JA, Rosa RG, Bonfim RR, Gonçalves TM, Souza JC (2017). Anti-Müllerian Hormone (AMH), antral follicle count (AFC), external morphometrics and fertility in Tabapuã cows. *Anim Reprod Sci*, 1-9.

Maheshwari A, Fowler P, Bhattacharya S (2006). Assessment of ovarian reserve—should we perform tests of ovarian reserve routinely? *Hum Reprod*, **21**, 2729–35.

Malpaux B, Chemineau P, Pelletier J (1992). Melatonin and reproduction in sheep and goats. In: Hing-Sing Y, Reiter RJ, eds. Melatonin Biosynthesis, Physiological Effects, and Clinical Applications. Boca Raton, FL: CRC Press, p:253-89.

Mann GE, Payne JH, Lamming GE (2001). Hormonal regulation of oxytocin-induced prostaglandin F₂ α secretion by the bovine and ovine uterus in vivo. *Domest Anim Endocrinol*, **21**, 127-141.

Martinez MF, Sanderson N, Quirke LD, Lawrence SB, Juengel JL (2016). Association between antral follicle count and reproductive measures in New Zealand lactating dairy cows maintained in a pasture-based production system. *Theriogenology*, **85**, 466–475.

Matur İ, Solmaz S (2010). Ovarian Follikül Gelişiminin Moleküler Temelleri. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Arşiv, **19**, 193-205.

McGee EA, Hsueh AJ (2000). Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endoc Rev*, **21**, 200–214.

McMillen IC, MacLaughlin SM, Muhlhausler BS, Gentili S, Duffield JL, Morrison JL (2008). Developmental origins of adult health and disease: the role of periconceptual and foetal nutrition. *Basic ClinPharmacol Toxicol*, **102**, 82–89.

McNatty KP, Smith P, Hudson NL, Heath DA, Tisdall DJO (1995). Development of the sheep ovary during fetal and early neonatal life and the effect of fecundity genes. *J Reprod Fertil*, **49**, 123–135

Monniaux D, Barbey S, Rico C, Fabre S, Gallard, Larroque H (2010). Anti-Mullerian Hormone: A Predictive Marker of Embryo Production in Cattle? *Reprod Fertil Dev*, **22**, 1083-1091.

Monniaux D, Baril G, Laine AL, Jarrier P, Poulin N, Cognié J, Fabre S (2011). Anti-Mullerian hormone as a predictive endocrine marker for embryo production in the goat. *Reproduction*, **142**, 845–854.

Monniaux D, Drouilhet L, Rico C et al. (2013). Regulation of anti-Mullerian hormone production in domestic animals. *Reprod Fertil Dev*, **25**, 1–16.

Morrow DA (1986). Current Therapy in Theriogenology. Philadelphia: WB Saunders Co.

Mossa F, Duffy P, Naitana S, Lonergan P, Evans ACO (2007). Association between numbers of ovarian follicles in the first follicle wave and superovulatory response in ewes. *Anim Reprod Sci*, **100**, 391–396.

Mossa F, Jimenez-Krassel F, Walsh S, Berry DP, Butler ST, Folger J, Smith GW, Ireland JL, Lonergan P, Ireland JJ et al (2010). Inherent capacity of the pituitary gland to produce gonadotropins is not influenced by the number of ovarian follicles ≥ 3 mm in diameter in cattle. *Reprod Fertil Develop*, **22**, 550–557.

Mossa F, Walsh SW, Butler ST, Berry DP, Carter F, Lonergan P, Smith GW, Ireland JJ, Evans AC (2012). Low numbers of ovarian follicles ≥ 3 mm in diameter are associated with low fertility in dairy cows. *J Dairy Sci*, **95**, 2355–2361.

Mossa F, Carter F, Walsh SW, Kenny DA, Smith GW, Ireland JL, Hildebrandt TB, Lonergan P, Ireland JJ, Evans AC (2013). Maternal undernutrition in cows impairs ovarian and cardiovascular systems in their offspring. *Biol Reprod*, **88**, 1–9.

Mossa F, Walsh SW, Ireland JJ, Evans ACO (2015). Early nutritional programming and progeny performance: is reproductive success already set at birth? *Anim Front*, **5**, 18–24.

Mossa F, Jimenez-Krassel F, Scheetz D, Weber-Nielsen M, Evans ACO, Ireland JJ (2017). Anti-Müllerian Hormone (AMH) and fertility management in agricultural species. *Reprod Fertil*, 1470–1626(paper), 1741–7899 (online).

Mutlu MF (2009). Yardımcı Üreme Teknikleri İle Tedavi Edilen Olgularda Anti Mülleryan Hormon Düzeyinin Kötü Over Yanıtını Belirlemedeki Tanısal Değeri. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Uzmanlık Tezi, Ankara.

Nelson SM, Anderson RA, Broekmans FJ, Raine-Fenning N, Fleming R, La Marca A (2012). Anti-Müllerian hormone: clairvoyance or crystal clear? *Hum Reprod*, **27**, 631–636.

Niswender GD, Juengal JL, Silva PJ, Rollyson MK, McIntush EW (2000). Mechanisms controlling the function and life span of the corpus luteum. *Physiol Rev*, **80**, 129.

O’Callaghan DO (1999). A practical approach to the management of reproductive seasonality in sheep. *Reprod Dom Anim*, **34**, 285-291.

Ortavant R, Pelletier J, Ravault JP, Thimonier J, Volland-Nail P (1985). *Photoperiod: main proximal and distal factor of the circannual cycle of reproduction in farm animals.* In: Clarke JR, eds. Oxford Reviews of Reproductive Biology., p:305-45. Oxford University Press. Oxford.

Ortavant R, Bocquier F, Pelletier J, Ravault JP, Thimonier J, Volland-Nail P (1988). Seasonality of reproduction in sheep and its control by photoperiod. *Aust J Biol Sci*, **41**, 69-85.

Oyedipe EO, Pathiraja N, Edqvist LE, Buvanendran V (1986). Onset of puberty and estrous cycle phenomena in Yankasa ewes as monitored by plasma progesterone concentrations. *Anim Reprod Sci*, **12**, 195-9.

Özyurtlu N, Macun HC (2005). Koyunlarda Seksüel Siklus ve Follikül Dinamiği. *Vet Hek Der Derg*, **76(2)**, 50-53.

Pelletier G, El-Alfy M (2000). Immunocytochemical localization of estrogen receptors and b in the human reproductive organs. *J Clin Endocrinol Metab*, **85**, 4835–40.

Perry GA (2016). Factors affecting puberty in replacement beef heifers. *Theriogenology*, **86**, 373–378.

Petrovic MP, Petrovic VC, Musliz DR, Maksimovic N, Ilic Z, Milosevic B et al (2012). Some important factors affecting fertility in sheep. *Biotechnol Anim Husb*, **28(3)**, 517-28.

Pfeiffer KE, Jury LJ, Larson JE (2014). Determination of anti-Müllerian hormone at estrus during a synchronized and a natural bovine estrous cycle. *Domest Anim Endocrinol*, **46**, 58–64.

Pollot G, Croston D (1993). Planned sheep production. Chapter 2, 2nd ed. London.

Piltonen T, Morin PL, Koivunen R, Perheentup A, Ruokone A, Tapanainen JS (2005). Serum antimüllerian hormone levels remain high until late reproductive age and decrease during metformin therapy in women with PCOS. *Hum Reprod*, **20**, 1820–26

Rawlings NC, Jeffcoate IA, Rieger DL (1984). The influence of oestradiol 17 and progesterone on peripheral serum concentrations of luteinizing hormone and follicle stimulating hormone in the ovariectomized ewes. *Theriogenology*, **22**, 473-88.

Rawlings NC, Bartlewski PM (2007). Clinical reproductive physiology of ewes. Editor(s): Youngquist RS, Threlfall WR. *Current Therapy in Large Animal Theriogenology*. 2nd ed. St. Louis, MO, USA: Elsevier Inc.

Redheada AK, Siewb N, Lambiec N, Carnarvone D, Ramgattieb R, Knights M (2017). The relationship between circulating concentration of AMH and LH content in the follicle stimulating hormone (FSH) preparations on follicular growth and ovulatory response to superovulation in water buffaloes. *Anim Reprod Sci*. 1-8.

Rey R (2005). Anti-Müllerian Hormone in Disorders of Sex Determination and Differentiation. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, **49(1)**, 26-36.

Rey RA, Grinspon RP (2011). Normal male sexual differentiation and aetiology of disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Met*, **25(2)**, p:221–238.

Ribeiro ES, Bisinotto RS, Lima FS, Greco LF, Morrison A, Kumar A, Thatcher WW, Santos JE (2014). Plasma anti-Müllerian hormone in adult dairy cows and associations with fertility. *J Dairy Sci*, **97**, 6888–6900.

Rico C, Fabre S, Médigue C, di Clemente N, Clément F, Bontoux M, Touzé JL, Dupont M, Briant E, Rémy B et al. (2009). Anti-mullerian hormone is an endocrine marker of ovarian gonadotropin-responsive follicles and can help to predict superovulatory responses in the cow. *Biol Reprod*, **80**, 50–59.

Rico C, Drouilhet L, Salvetti P, Dalbies-Tran R, Jarrier P, Touze JL, Pillet E, Ponsart C, Fabre S, Monniaux D (2012). Determination of Anti-Mullerian Hormone Concentrations in Blood as a Tool to Select Holstein Donor Cows for Embryo Production: From the Laboratory to the Farm. *Reprod Fertil Dev*, **24**, 932-944.

Ryan KD, Goodman RL, Karsch FJ, Legan SJ, Foster DL (1991). Patterns of circulating gonadotropins and ovarian steroids during the first periovulatory period in the developing sheep. *Biol Reprod*, **45**, 471-7.

Sarıyıldız L (2010). Puberta Öncesi Ve Sonrası Sağlıklı Kız Çocukları, Over Kistli Yetişkinler İle Hamilelerde Amh (Anti-Müllerian Hormon) Ve Diğer Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırmalı Araştırmaları. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi, Konya.

Scaramuzzi RJ, Adams NR, Baird DT, Campbell BK, Dawning JA, Findlay JK et al. (1993). A model for follicle selection and the determination of ovulation rate in the ewe. *Reprod Fertil Dev*, **5**, 459-78.

Scarlet D, Wulf M, Kuhl J, Köhne M, Ille N, Conley AJ, Aurich (2018). Anti-Müllerian hormone profiling in prepubertal horses and its relationship with gonadal function. *Theriogenology*, 1-6.

Seekallu SV, Toosi BM, Duggavathi R, Barrett DMW, Davies KL, Waldner C et al. (2010). Ovarian antral follicular Dynamics in sheep revisited: comparison among estrous cycles with three or four follicular waves. *Theriogenology*, **73**, 670-80.

Simoes J, Almeida JC, Valentim R, Baril G, Azevedo J, Fontes P, Mascarenhas R (2006). Follicular dynamics in Serrana goats. *Anim Reprod Sci*, **95**, 16-26.

Sirsikar M, Pinnelli VBK, Mohanty S, Jayashankar CA (2016). Anti-Müllerian hormone in health and disease: a review. *Int J Res Med Sci.*, **4(7)**, 2514-2520.

Smartt JA (2015). Anti-mullerian hormone: potential association with fertility in ewes. Angelo State University, Texas/USA.

Soquila SS, Mingala CN (2017). Anti-Müllerian hormone as a marker of embryo production in ruminants. *Sci Ann Polish Society Anim Prod*, **13(4)**, 9-16

Southam ER, Hulet CV, Botkin MP (1971). Factors influencing reproduction in ewe lambs. *J Anim Sci*, **33**, 1282-7.

Souza AH, Carvalho PD, Rozner AE, Vieira LM, Hackbart KS, Bender R.W, Dresch AR, Verstegen JP, Shaver RD ve Wiltbank MC (2015). Relationship between Circulating Anti-Mullerian Hormone (AMH) and Superovulatory Response of High-Producing Dairy Cows. *J Dairy Sci*, **98**, 169-178.

Sullivan TM, Micke GC, Greer RM, Perry VE (2010). Dietary manipulation of Bos indicus x heifers during gestation affects the prepubertal reproductive development of their bull calves. *Anim Reprod Sci*, **118**, 131–139.

Takahashi M, Hayashi M, Manganaro T, Donahoe P (1986). The ontogeny of mullerian inhibiting substance in granulosa-cells of the bovine ovarian follicle. *Biol Reprod*, **35**, 447–453.

Takahashi C, Fujito A, Kazuka M, Sugiyama R, Ito H, Isaka K (2008). Anti-Mullerian hormone substance from follicular fluid is positively associated with success in oocyte fertilization during in vitro fertilization. *Fertil Steril*. **89**: 586–91.

Teixeria J, Maheswaran S, Donahoe PK (2001). Müllerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications. *Endocrinol Rev*, **22**, 657-74.

Themmen APN (2005). Anti-Müllerian Hormone: Its Role in Follicular Growth Initiation and Survival and as an Ovarian Reserve Marker. *J Natl Cancer Inst*, **34**, 18-21.

Torres-Rovira L, Gonzalez-Bulnes A, Succu S, Spezzigu A, Manca ME, Leoni GG, Sanna M, Pirino S, Gallus M, Naitana S et al. (2014). Predictive value of antral follicle count and anti-Müllerian hormone for follicle and oocyte developmental competence during the early prepubertal period in a sheep model. *Reprod Fertil Dev*, **26**, 1094–1106.

Torres-Rovira L, Succu S, Pasciu V, Manca ME, Gonzalez-Bulnes A, Leoni GG, Pennino MG, Spezzigu A, Gallus M, Dattena M, Monniaux D, Naitana S, Berlinguer F (2016). Postnatal pituitary and follicular activation: a revisited hypothesis in a sheep model. *Reproduction*, **151(3)**, p:215-225.

Tsoulis MW, Chang PE, Moore CJ, Chan KA, Gohir W, Petrik JJ, Vickers MH, Connor KL, Sloboda DM (2016). Maternal high-fat diet-induced loss of fetal oocytes is associated with compromised follicle growth in adult rat offspring. *Biol Reprod*, **94**, 94.

Uçar M, Yılmaz O, Özyurtlu N (2017). Koyun ve Keçilerde Üreme Mevsimi İçinde Reprodüksiyon Yönetimi. *Turkiye Klinikleri J Vet Sci Obstet Gynecol-Special Topics*, **3(2)**, 107-112.

Ungerfedl R, Fosberg M, Rubianes E (2004). Overview of the response of anoestrus ewes to the ram effect. *Reprod Fertil Dev*, **16**, 479-90.

Van Rooij IAJ, Broekmans FJM, te Velde ER, Fauser BCJM, Bancsi LFJMM, de Jong FH, Themmen APN (2002). Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod*, **17(12)**, p:3065–3071.

Vernunft A, Schneider F, Kanitz W (2011). Anti-Müllerian Hormone (AMH) can help to predict follicular growth in mares. *Reprod Domest Anim*, **46(1)**, 44

Vigier B, Picard JY, Tran D, Legeai L, Josso N (1984). Reproduction of anti-Mullerian hormone: another homology between Sertoli and granulosa cells. *Endocrinology*, **114**, 1315-1320.

Yeniçeri H (2011). Anti-Müllerian Hormonunun (AMH) IVF Hastalarında Over Rezervini Belirlemekteki Rolü. Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Uzmanlık Tezi, Adana.

Yeniçeri H, Ürünsak İF, Sucu M, Çetin C, Özsürmeli M, Khatib G (2017). Anti-müllerian hormonunun in vitro fertilizasyon hastalarında over rezervini belirlemedeki rolü. *Cukurova Med J*, **42(1)**, 19-26.

Yılmaz B (1999). Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi. 1. Baskı, Feryal Matbaacılık, Ankara.

Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, et al. (2004). Anti-Mullerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod.*, **10**, 77-83.

Wehrman ME, Kojima FN, Sanchez T, Mariscal DV, Kinder JE (1996). Incidence of precocious puberty in developing beef heifers. *J Anim Sci*, **74**:2462–2467.

Wilson C, Di Clemente N, Ehrenfels C, Pepinsky R, Josso N, Vigier B, Cate R (1993). Müllerian inhibiting substance requires its N-terminal domain for maintenance of biological-activity, a novel finding within the transforming growth-factor-beta superfamily. *Mol Endocrinol*, **7**, 247-57.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Cengiz ÇIRAK

Doğum Yeri ve Yılı : Emet, 1992

Medeni Hali : Evli

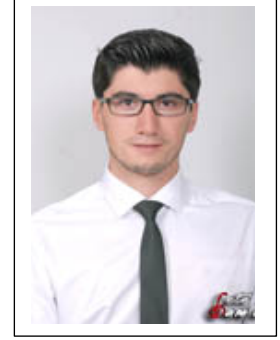
Yabancı Dili : İngilizce

Uyruğu : T.C.

Telefon No : 0537 553 51 46

Elektronik Posta : cengiz_crk@hotmail.com

İletişim Adresi : Tarım ve Orman Bakanlığı Yüksekova İlçe Müdürlüğü
Hakkâri/Yüksekova 30300



Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl):

İlköğretim : Gediz Kurtuluş İlköğretim Okulu, 2006

Lise : M.N.A. Anadolu Lisesi, 2010

Lisans : Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, 2015

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl (Mesleki Deneyim):

1. Tarım ve Orman Bakanlığı Yüksekova İlçe Müdürlüğü, 2016 (Halen)

