



T.C
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**HOLŞTAYN DÜVE VE İNEKLERDE SERUM ANTI
MÜLLERIAN HORMON DÜZEYLERİ İLE FERTİLİTE
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Esra SALTİK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Yunus ÇETİN

BURDUR-2019

T.C
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**HOLŞTAYN DÜVE VE İNEKLERDE SERUM ANTI
MÜLLERİAN HORMON DÜZEYLERİ İLE FERTİLİTE
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Esra SALTİK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Yunus ÇETİN

Bu Araştırma Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 0460-YL-17 proje numarası ile desteklenmiştir.

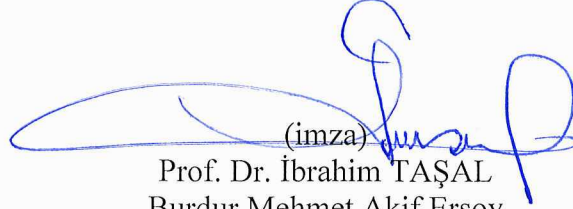
BURDUR-2019

KABUL ve ONAY

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Esra SALTİK tarafından *Prof. Dr. Yunus ÇETİN* yönetiminde hazırlanan “*Holştayn Düve ve İneklerde Serum Anti Müllerian Hormon Düzeyleri ile Fertilité İlişkisinin Araştırılması*” başlıklı tez çalışması jüri üyeleri olarak tarafımızdan okunmuş; kapsamı ve niteliği açısından Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalında *Yüksek Lisans* olarak oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Sınavı Tarihi 03/05/2019

(imza) 

Prof. Dr. İbrahim TAŞAL
Burdur Mehmet Akif Ersoy
Üniversitesi Veteriner
Fakültesi Doğum ve
Jinekoloji Anabilim Dalı
Başkan

(imza)

Prof. Dr. Yunus ÇETİN
Burdur Mehmet Akif Ersoy
Universitesi
Veteriner Fakültesi Doğum
ve Jinekoloji Anabilim Dalı
Jüri

(imza)

Prof. Dr. Hacı Ahmet ÇELİK
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Veteriner Fakültesi Doğum
ve Jinekoloji Anabilim Dalı
Jüri

ONAY

Bu tez, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Lisans Üstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu 31.05/2019 Tarih ve 20.. sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

(imza)

Unvanı, Adı ve Soyadı
Müdür
Sağlık Bilimleri Enstitüsü



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimin boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşarak bana yardımcı olan, öğrencisi olmaktan mutlu olduğum, tezimin hazırlanmasında büyük desteğini gördüğüm değerli danışman hocam Prof. Dr. Yunus ÇETİN' e, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine, AMH ölçümündeki yardımlarından dolayı Öğr. Gör. Orhan YAVUZ' a, tez çalışmasını gerçekleştirdiğimiz işletme sorumlusu veteriner hekimlere ve aileme teşekkürlerimi bir borç bilirim.



ETİK BEYAN

"Holştayn Düve ve İneklerde Serum Anti Müllerian Hormon Düzeyleri ile Fertilité İlişkisinin Araştırılması" 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, Prof. Dr. Yunus ÇETİN danışmanlığında Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Esra SALTİK

Tarih: 03.05.2019

İmza:



İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI	i
KABUL VE ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ETİK BEYAN	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER	vi
TABOLAR	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
TÜRKÇE ÖZET	ix
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	x
1. GİRİŞ	1
1.1. GENEL BİLGİLER	2
1.1.1. Anti-Müllerian Hormonun Tarihçesi	2
1.1.2. Anti-Müllerian Hormonun Yapısı ve Genetiği	3
1.1.3. Müllerian Kanal Apoptozisi ve Regresyonu	5
1.1.4. Anti-Müllerian Hormonun Fizyolojik Rolü	5
1.1.4.1. Gonad Farklılaşmasında AMH	5
1.1.4.2. Folikül Gelişiminde AMH	7
1.1.4.3. AMH Düzeyinin Ovaryum Rezerve ve Fertilitedeki Rolü	12
2. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3. BULGULAR	19
4. TARTIŞMA	23
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	26
6. KAYNAKLAR	27
7. ÖZGEÇMİŞ	30

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. AMH ELİSA test kitinin optik okuma öncesi görünümü

18



TABLULAR

Tablo 3.1	Çalışmaya alınan düvelerde üreme durumu, tohum sayısı ve serum AMH düzeyleri	19
Tablo 3.2	Çalışmaya alınan ineklerde üreme durumu, tohum sayısı ve serum AMH düzeyleri	20
Tablo 3.3	AMH ölçümlerinden sonra tohumlanan inek ve düvelerde gebe kalan ve kalmayanların ortalama serum AMH düzeyleri (ng/ml \pm SD)	21
Tablo 3.4	AMH ölçümlerinden sonra tohumlanan düvelerde gebe kalınan tohum sayısına göre serum AMH düzeyleri (ng/ml \pm SD)	21
Tablo 3.5	AMH ölçümlerinden sonra tohumlanan ineklerde gebe kalınan tohum sayısına göre serum AMH düzeyleri (ng/ml \pm SD)	21
Tablo 3.6	Düvelerde ortalama AMH seviyesinin (0,21 ng/ml) altında ve üstünde olanlarda üreme özellikleri	22
Tablo 3.7	İneklerde ortalama AMH seviyesinin (0,26 ng/ml) altında ve üstünde olanlarda üreme özellikleri	22

SİMGELER VE KISALTMALAR

AFS	Antral folikül sayımı
AMH	Anti Müllerian Hormon
Dax 1	Dosage-Sensitive Sex Reversal Adrenal Hypoplasia Congenita Critical Region on the X-Chromosome Gene 1
ELİSA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (Enzime bağlı immonu sorban yöntem)
E2	Östradiol
FOG 2	Forkheadbox Protein G.2 (çatal uçlu protein)
FSH	Follicle Stimulating Hormone (Folikül stimüle edici hormon)
GATA4	Gata Binding Protein (Gata bağlayıcı protein)
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone (Gonadotropin salgılatıcı hormon)
İnhibin-B	İnhibin beta
KDA	Kilodalton
Kb	Kilobaz
LH	Lüteinleştirici hormon
Mm	Milimetre
Ml	Mililitre
MRNA	Mesajcı ribonükleik asit
Ng	Nanogram
Nm	Nanometre
Pg	Pikogram
PMKS	Persistant müllerian kanal sendromu
SMAD	Caenorhabditis Elegans Sma Geni ve Drosophila Mad
SF-1	Steroidojenik faktör 1
SRY	Sex Determining Region on Chromosome Y (Y kromozomu üzerinde cinsiyet belirleyen bölge)
StAR	Steroidojenik akut regülatör
S/T	Serin/threonin kinaz
TGF-β	Transforming Growth Factory (Dönüştürücü büyüme faktörü)
TMB	Tetrametil benzidin
USG	Ultrasonografi
µl	Mikrolitre

ÖZET

Holştayn Düve ve İneklerde Serum Anti Müllerian Hormon Düzeyleri ile Fertilite İlişkisinin Araştırılması

Sığırlarda Anti Müllerian Hormon (AMH) konsantrasyonları ile antral folikül sayısı pozitif olarak ve yüksek seviyede ilişkilidir. Bu nedenle ovaryum rezervinin belirlenmesinde, oosit kalitesi, süperovulasyon cevabı, fertilite, verim ömrü gibi kriterlerin belirlenmesi için biyomarker olarak kullanılabilir. Bu çalışmada inek ve düvelerde serum AMH düzeyleri ile fertilite parametreleri arasında olası ilişkilerin ortaya konulması amaçlanmıştır. Araştırmada 44 düve ve 40 inek maternal olarak kullanıldı. İneklerde ilk tohumlama gebelik oranı, gebelik başına ortalama tohumlama sayısı, postpartum 200 günde gruplarda gebelik oranları, açık gün sayısı fertilite parametreleri olarak analiz edildi. Düvelerin ilk tohumlamada gebe kalma oranları, gebe kalmayanların ikinci ve üçüncü tohumlama gebelikleri de ilave edilerek iki grubun gebelik oranları ve gebelik başına ortalama tohum sayıları karşılaştırıldı. Düvelerde ve ineklerde en düşük AMH düzeyi 0,001 ng/ml iken en yüksek seviye her iki grupta da 0,7 ng/ml olarak bulunmuştur. İnek ve düvelerde ortalama AMH düzeyi sırasıyla $0,26 \pm 0,17$ ve $0,21 \pm 0,16$ ng/ml \pm SD olarak belirlendi ($p > 0,05$). AMH ölçümlerinden sonra tohumlanan inek ve düvelerde 1., 2. veya 3. tohumda gebe kalanlar ile gebe kalmayanların ortalama AMH düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki görülmedi ($p > 0,05$). Sonuç olarak düve ve ineklerde tohumlamalar sonrasında gebelik oranları ile AMH seviyeleri arasında bir ilişki kurulamamıştır. İnek ve düvelerde bireyler arasında AMH düzeyleri açısından varyasyonun çok yüksek düzeyde olması dikkat çekici bir bulgu olmuştur. İneklerde AMH düzeyleri ve fertilite ilişkisini ortaya koymak için yeni araştırmalar yapılarak bu konudaki bilgi birikiminin artırılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: AMH, Fertilite, İnek, Düve

ABSTRACT

Relationship Between Sera Anti Mullerian Hormone Levels and Fertility in Holstein Heifers and Cows.

Anti-Mullerian Hormone (AMH) concentrations and antral follicle numbers were positively related in cattle. Therefore, it can be used as a biomarker in determining the reserve of ovary, determination of oocyte quality, superovulation response, fertility, productive life. In this study, it was aimed to determine the relationship between serum AMH levels and fertility parameters in cows and heifers. A total of 44 heifers and 40 cows were used as materials in the study. The first insemination pregnancy rate in cows, the average number of insemination per pregnancy, pregnancy rates in groups in 200 days postpartum, open days were analyzed as fertility parameters. The first insemination pregnancy rates in heifers, and total pregnancy rates and average number of inseminations per pregnancy were compared. The lowest AMH level in the heifers and cows was 0,001 ng/ml and the highest level was 0,7 ng/ml in both groups. The mean AMH level in cows and heifers was $0,26 \pm 0,17$ and $0,21 \pm 0,16$ ng/ml \pm SD, respectively ($p > 0,05$). No significant relationship were found between the mean AMH levels of the pregnant and non-pregnant cows and heifers that were inseminated after AMH measurements ($p > 0,05$). As a result, there was no relationship between pregnancy rates and AMH levels after insemination in heifers and cows. A remarkable finding was that the variation in AMH levels among individuals in both cows and heifers was very high. In order to reveal the relationship between AMH levels and fertility in cows, it is necessary to increase the knowledge on this subject by making new researches.

Keywords: AMH, Fertility, Cow, Heifer.

1.GİRİŞ

Dişi memeliler ovaryumlarında değişken sayıda sağlıklı foliküller bulundurarak dünyaya gelmektedirler. Bu primordial folikül havuzu büyümeyle birlikte aktive olmakta, gelişen foliküller atrezi yada ovulasyon yapmaktadır. Çiftlik hayvanlarında ovaryum rezervinin yenilenmesi veya zaman içinde azalması ile ilgili çok az bilgi bulunmaktadır (Pfeiffer ve ark., 2013).

Sığırlarda folikülogenezisin antral dönemi histoloji gibi metotlara gerek kalmaksızın ultrasonografi ile değerlendirilmektedir. Ovaryumdaki antral folikül sayısının bütün gelişim aşamasındaki total folikül sayısı ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Antral folikül sayısı yetişkin sığırlar arasında çok farklılık göstermesine rağmen bir birey için belirli bir zaman aralığında tutarlı seyretmektedir. Yüksek ve düşük antral folikül sayısı esas alındığında, yüksek antral folikül sayısının plazma progesteron seviyesi, erken lüteal fazda endometriyal kalınlık, etçi düvelerde ve sütçü ineklerde gebelik oranı gibi fertilitate özellikleri ile pozitif olarak ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bunun yanında ineklerde antral folikül sayısı ile gonodotropin sekresyonu ve lüteal hücrelerin gonodotropin duyarlılığı arasında farklılıklar olduğu bildirilmektedir. Sığırlarda Anti Müllerian Hormon (AMH) konsantrasyonları ile antral folikül sayısı pozitif olarak ve yüksek seviyede ilişkilidir (Pfeiffer ve ark., 2013). Bu nedenle ovaryum rezervinin belirlenmesinde, oosit kalitesi, süperovulasyon cevabı, fertilitate, verim ömrü gibi kriterlerin belirlenmesi için biyomarker olarak kullanılabilir. Bu araştırmalara ilave olarak folikül sayısının genetik olarak orta derecede aktarılabilen bir özellik olduğu, sütçü ineklerde gösterilmiştir (Jimenez-krassel ve ark., 2009). AMH gelişen foliküllerin granüloza hücreleri tarafından üretilen Transforming Growth Faktör-b süper ailesinin dimerik glikoprotein bir üyesidir. Suboptimal fertilitateye sahip dişileri, fenotipik faktörler kullanarak belirleyebilecek bir metodun geliştirilmesi sığır endüstrisinde verimliliğin artırılması için hayati bir öneme sahiptir. Bununla birlikte böyle yöntemlerin bulunması fertilitateyi etkileyen unsurların sayıca fazla ve kompleks olması nedeni ile güçtür. Sığırlarda ovaryum dinamiği giderek daha fazla fertilitate göstergesi olmaktadır. Dişilerde gonadların taşıdığı foliküllerin sayısı ve kalitesi sığırlarda

fertilite ile ilişkilidir (Ribeiro ve ark., 2014). Ultrasonografi yöntemi ile ovaryumlardaki antral folikül rezervini belirlemek mümkün olmaktadır. Her iki ovaryumdaki 3 mm den büyük folikül sayısı o sığırın total antral folikül sayısını ifade etmektedir. Ovaryumdaki rezervi ve fertilite potansiyelini bir kan örneği ile belirleyebilmek USG yönteminden daha pratik olabilmektedir. Granuloza hücreleri tarafından üretilen AMH küçük antral folikül sayısının endokrin bir indikatörüdür. AMH konsantrasyonu seksüel siklusun dönemlerinden etkilenmediğinden tek bir kan örneği hormon düzeyini belirlemede yeterli olabilmektedir (Pfeiffer ve ark., 2013).

1.1. Genel Bilgi

1.1. Anti-Müllerian Hormonun Tarihçesi

Alfred Jost 1947'de testeteron dışında ikinci bir erkek belirleyici faktör tanımladı. Müllerian inhibitin substance ismi ile tanımlanan bu faktör adından anlaşılacağı gibi erkek embriyolarda müllerian kanalın gelişimini inhibe etmektedir. Bu isim daha sonra değişerek AMH şekline dönüşmüştür (King, 2016). Picon ilk defa aşamalı organ kültür değerlendirme yöntemiyle in vitro olarak AMH'yi tespit eden metod geliştirmiştir. Bu metoda göre ovaryum wolffian ve müllerian kanal içeren dişi rat fetusunun ürogenital kısmı gebeliğin 14,5 gününde çıkarılmış ve organ kültür diskine konulmuştur. Müllerian kanalın rat fetal testis eklendiğinde gerilediği görülmüştür. Picon, bu çalışmasıyla AMH'nin ratlarda gebelik boyunca ve doğumdan sonra 3. haftaya kadar tespit edilebileceğini ileri sürmüştür (Akdağ, 2010).

Benzer bir in vitro yöntemle insanlarda AMH sentezinin fetal -prepubertal dönemde sertoli hücrelerinde gerçekleştiği belirtilmiştir. Günümüzdeki biyokimyasal olanakların olmadığı bu dönemlerde yapılan çalışmalarda, Müllerian kanalın gerilemesinin görülmesi nedeniyle Müllerian inhibe edici faktör olarak tanımlanmıştır (Akdağ, 2010).

1990' lara kadar AMH fonksiyonu ve önemi sadece erkeklerde çalışılmıştır. Bunun nedeni uterustan AMH ekspresyonunun erkek embriyolarda dişilere göre

yaklaşık 3 ay önce başlaması ve yaklaşık 100 kat daha yüksek olmasıdır. Dişi embriyolarda AMH üretimi folikülün dönemine bağlı olarak granuloza hücreleri tarafından yapılmaktadır. İnsan koyun, inek gibi mono ovular türlerde AMH folikül büyümesi ve gelişimi için anahtar bir rol oynamaktadır (King, 2016).

1.2. Anti-Müllerian Hormonun Yapısı ve Genetiği

AHM'in moleküler ağırlığı jel filtrasyonu ile 200-300 kDa yoğunluk gradientli ultrasantrifügasyonla 120-200 kDa değerleri arasında bulunmuştur. Bu değerler, AMH'in glikoprotein yapıda olduğunu göstermektedir. AMH'in 140 kDa ağırlığında bir glikoprotein homodimeri (iki identik altüniteye sahip) olduğu belirlenmiştir (Akdağ, 2010).

AMH, geniş prekürsör ile kısa sinyal sekansı homodimer formu oluşturmak üzere preprohormon (polipeptit zinciri) olarak sentezlenir. Sekresyon öncesi AMH dimerizasyona (pirimidin bazları arasında özel bağların kurulması) ve glikozilasyona uğrayarak prohormona dönüşmektedir. Prekürsör formu biyolojik açıdan inaktiftir. Bu kısmın AMH'den ayrılması hormonun aktivite gösterebilmesi için gerekmektedir (Akdağ, 2010).

İnsan AMH geni 19 p3.2-13.3'e lokalizedir. Bu gen 2.75 kb'lık 6 ekzona bölünmüş nispeten kısa bir gendir. AMH ekspresyonunun ana düzenleyicileri steroidonjenik faktör 1 GATA 4, wilms tümör associated protein 1, daxl ve fog2 dir (Akdağ, 2010).

AMH, her biri 72 kDa'lık disülfid bağlı 2 peptid zincirinden oluşmaktadır. AMH biyoaktif karboksi terminal fragmenti oluşturmak için R-427 ve S-48 arasında proteolitik olarak ayrılmaktadır. AMH'in N-amino kısmı glikozilasyona uğrayıp fonksiyonel önemi henüz aydınlatılamamıştır. Ön hormon olarak sertoli hücrelerince salgılanan AMH'in, C terminal kısmı ayrılarak (muhtemelen hedef hücrelerde) biyolojik olarak aktif hale gelmektedir. Olgunlaşmamış sertoli hücrelerinde substantin transkripsiyonu, orphan nükleer reseptörce (SF-1) aktive edilmektedir.

SF-1, testis belirleyici faktör SRY ve AMH'ın ifadesi arasında aracı olarak hareket etmektedir (Akdağ, 2010).

Hücreler arası AMH sinyalizasyonunu, reseptör regüleli SMAD proteininin fosforilasyonu ile ortaya çıkılmaktadır. Çalışmalar sonucu AMH r-1 ve r-2 olmak üzere iki tip AMH reseptörü tanımlanmıştır. Biyokimyasal çalışmalarla tanımlanan AMH r-1'in müllerian kanal regresyonu için gerekmediği, hedef hücre sinyalizasyonunda sinyal reseptörü olarak rol aldığı belirlenmiştir. Müllerian kanal epitelyumuna bitişik mezenşimde lokalize olan AMH r-2'nin ise ligand bağlamadan sorumlu olduğu ifade edilmektedir. Her iki cinsiyetin gonadlarında, müllerian kanallarında, endometriyumunda ve meme bezlerinde AMH r-2 tespit edilmesi AMH'ın biyolojik etkilerini bu reseptör aracılığıyla gösterdiğine işaret etmektedir. AMH ve AMH reseptör defektlerinde, leydig hücre hiperplazisi ve testis tümörüne yatkınlık oluşabileceği ifade edilirken, gen veya reseptör anomalisinde persistant müllerian kanal sendromunun (PMKS) meydana geldiği ortaya konmuştur (Akdağ, 2013).

Son zamanlara kadar AMH'ın etkisiyle gerçekleştirilen sinyal yolları hakkında çok az bilgi bulunmaktaydı. AMH sinyal yollarında tespit edilen tek mediatör AMH r-2'idi. Müllerian kanal regresyonunun incelenmesi ile birlikte AMH sinyal yolları hakkında daha fazla bilgi elde edilmiştir (Sarıyıldız, 2010).

AMH'ın epitel hücrelerinde mekanizmal bir sinyale neden olduğu ve bu sinyalin epitel hücrelerinde apoptozis oluşturduğu belirtilmektedir. TGF- β ailesinin diğer üyeleri gibi AMH sinyalleri r-2 trans-membran serin/threonin kinaz (S/T) reseptörüne bağlanmıştır. R-1 serin/threonin kinaz reseptörünün fosforilasyonu vasıtasıyla sonradan aktive olmaktadır. AMH'ın spesifik r-2 reseptörü ve bu reseptörün mRNA'sı granuloza hücrelerinde AMH ile birlikte lokalize haldedir (Sarıyıldız, 2010).

1.3. Müllerian Kanal Apoptozisi ve Regresyonu

AMH aracılığıyla müllerian kanalın regresyonu, doku rezorpsiyonun klasik bir örneğidir. AMH'ın gelişen müllerian kanala duyarlılık periyodu geçici ve ambiseksüel dönemin (her iki kanal sisteminin bulunduğu dönem) sonuna programlanmıştır (Akdağ, 2010).

Gebeliğin 8-9. haftaları boyunca sertoli hücrelerince salgılanan AMH, protein bazal membranın çözünmesi ve müllerian kanalının çevresindeki mezenkim hücrelerinin yoğunlaşması ile müllerian kanalların gerilemesini sağlamaktadır. Müllerian kanal regresyonunda bazı epitelyal hücrelerin yön değişimi mezenşimal bölgeye giriş ve periductal bazal membranın bozulması önemli fizyolojik olaylardır (Akdağ, 2010).

Müllerian kanalın gerilemesi ve wolffian kanalın gelişimi epididimis, vaz deferens ve vezikula seminalisin gelişimi ile devam etmektedir (Tosun, 2000). Müllerian kanal inhibisyonu ile uterus ve fallop tüplerin gelişimi engellenirken wolffian kanalın epididimis ve vaz deferens farklılaşması sağlanmaktadır. AMH etkisini müllerian kanal epitelyumu üzerinde göstererek regresyonu sağlamaktadır. Testiküler gelişim boyunca AMH'ın salınımı, olgunlaşmamış sertoli hücrelerinin kontrolünde olmaktadır. Bu süreçte meydana gelen yetmezlik veya kusurlar seksüel gelişimde bozukluklara yol açmaktadır (Akdağ, 2010).

Fetal testis içinde yer alan sertoli hücrelerinde bulunan AMH, müllerian kanalın baskılanmasını uyarmaktadır. AMH'ın yokluğunda müllerian kanallar uterusu, fallop tüplere ve vajinanın üst kısmına dönüşmektedir (Yılmaz, 2016).

1.4. Anti-Müllerian Hormonun Fizyolojik Rolü

1.4.1. Gonad Farklılaşmasında AMH

AMH erkek cinsiyet farklılaşmasında rol oynayan bir hormondur. Erkeklerde AMH, sertoli hücrelerinin spesifik proteini tarafından üretilmektedir. AMH gebeliğin

sekizinci haftasında testis tarafından salgılanmaktadır. Ergenliğe kadar da yüksek seviyede salgılanma devam etmektedir. Sertoli hücre matürasyonu gerçekleştiği zaman AMH üretimi azalmaktadır (Yılmaz, 2016).

Gebeliğin ilk dönemlerinde farklılaşmamış durumda olan gonadların, erkek fenotipinde farklılaşması için endokrinolojik olarak aktif testislerin olması gerekmektedir. Bu testislerden AHM ve testosteron salgılanmaktadır. Cinsiyet farklılaşması süresince yüksek miktarda androjen varlığı wolffian kanalı stabilizasyonu ve dış genital organlarda maskülinizasyon için gereklidir. Wolffian kanalının stabilizasyonu, androjenler tarafından kanalın apoptozisini engelleyerek sağlanmaktadır (Akdağ, 2010).

Yetişkin erkekte AMH, hem serumda hem de seminal sıvıda bulunmaktadır. Bu hormon, sertoli hücre fonksiyonunu gösteren, erkekte spermatogenez hakkında bilgi veren ölçülebilir özel bir belirteçdir. Klinik çalışmalarda AMH'nın, oligoastenozoospermi ve azospermi hastalarında da diagnostik olarak kullanıldığı gösterilmiştir. Yeni doğan kız bebeklerde, AMH saptanamaz ancak puberteye kadar kademeli olarak artış göstermektedir. Üreme çağı boyunca stabil pozisyonunu korumaktadır. Kadınlarda AMH, pre-antral ve antral foliküllerin granüloza hücrelerinden üretilir ve bu hormonun esas fizyolojik rolü, overler de foliküler gelişimin erken safhalarında inhibisyonu sınırlandırmak olduğu gösterilmiştir. Kadında AMH konsantrasyonu menstrüel siklus boyunca sabit kaldığı anlaşılmıştır (Yılmaz, 2016).

AMH'ın, müllerian kanal regresyonu görevine ilaveten gonadal fonksiyonların düzenlenmesi, testislerin inmesi, fetal akciğer gelişimi ve tümöral büyümenin baskılanması gibi görevleri de bulunmaktadır (Akdağ, 2010).

Testis gelişiminin aksine, gebeliğin üçüncü trimestrinin sonunda insanlarda, koyunlarda ve doğum sonrası kemirgenlerde AMH, foliküller oluşuncaya kadar tespit edilememiştir. Her ne kadar AMH'ın varlığı birinci trimestrin sonlarında tespit edilse de esas olarak primer folikülün gelişmesiyle ortaya çıkmaktadır. İlginç bir

şekilde seksüel farklılaşma sırasında AMH bulunmamasına rağmen AMH r-2 her iki gonadda da tanımlanmaktadır (Yılmaz, 2016).

Dişilerde ise müllerian kanallar fallop tüplerine, uterusu ve vaginanın bir kısmının gelişimine neden olmaktadır. Dış genital organlar ise gonadal farklılaşmanın olmadığı dönemdeki yapıların çok az değişim göstermesi sonucu gelişmektedir (Tosun, 2000). Dişilerde neonatal ve fetal dönemde serum da AMH ya çok düşüktür ya da belirlenemeyecek seviyededir. Fakat doğumdan sonra üçüncü ayda geçici olarak arttığı rapor edilmiştir (Yılmaz, 2016).

AMH üretimi başlamadan önce yani gebeliğin 0-6 haftaları arası primordial germ hücreler farklılaşmamış XY gonadlarda, genital kısma doğru göçü görülmektedir. Fetal gonositle 11. haftada aktif olarak bölünmeye başlamaktadır. Görülen bu değişim AMH'nin germ hücre proliferasyonunun inhibitörü olmadığını göstermektedir. Gelişen testislerde etkin AMH sekresyonu fetal, infantil ve prepubertal periyotlarda da devam etmektedir. Gonadal farklılaşmada ve cinsiyet defektli bireylerin testislerinde AMH salınımı fetal yaşamda önemli oranda değişmezken, pubertal dönemde birçok vakada önemli sayılabilecek değişikliklerin olduğu gözlenmiştir. Bu dönemde özellikle androjen reseptörlerin eksikliği veya testosteronun yokluğu müllerian kanal regresyonu açısından oldukça önemlidir (Akdağ, 2010).

1.4.2. Folikül Gelişiminde AMH

İnsan ve hayvan çalışmalarında ortaya çıkarıldığı gibi AMH primordial foliküllerden antral folikül aşamasına kadar granuloza hücreleri tarafından salgılanmaktadır (Yılmaz, 2016).

Foliküler gelişim sırasında sıgır granuloza hücrelerinde AMH ekspresyonu artmaktadır. Primordial foliküllerde AHM ekspresyonu bulunmamaktadır. AHM ekspresyonu büyümekte olan foliküllerde farklılaşma aşamasına kadar devam etmektedir. AHM tekal hücrelerde ve atretik foliküllerde eksprese olmamaktadır. Sığırlarda dolaşımdaki AHM konsantrasyonları antral folikül sayısı ile pozitif ilişkili

olduğu gösterilmiştir (Akdağ, 2010). Ovaryumdaki foliküler dalga sırasında çok sayıda folikül gelişen ineklerin, reproduktif performanslarının ve verim ömürlerinin daha iyi olduğu gösterilememiştir. Yüksek antral folikül sayısı ile düşük antral folikül sayısına sahip inekler karşılaştırıldığında gebelik oranı ve gebelik başına tohum sayısı açısından fark bulunmamıştır (Riberio ve ark., 2014).

Dişi sığırlarda yüksek antral folikül sayısına (≥ 25 folikül) sahip olanların düşük antral folikül sayısına (< 15 folikül) sahip olanlara göre daha yüksek AMH konsantrasyonları ölçüldüğü bildirilmektedir. Düşük antral folikül sayısına sahip sığırların kan progesteron seviyesi yüksek olanlarla kıyaslandığında daha düşük olmaktadır. Bu durum lüteal hücrelerin LH cevabındaki değişiklikler, corpus luteum StAr protein azalması, granuloza ve luteal hücrelerin progesteron üretme kapasitesinde azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir. Düşük antral folikül sayısına sahip hayvanların ovulasyondan sonra oluşan corpus luteumların neden daha az p4 üretildiği açık değildir (Morotti ve ark., 2015).

AHM seviyesi orta düzeyde olan düveler ile düşük seviyede olan düveler karşılaştırıldığında yaşam süresi ve verim ömrü açısından orta düzeyde olanların daha iyi olduğu görülmüştür. Bununla birlikte aynı parametreler açısından AMH seviyesi yüksek ve düşük olanlar arasında fark bulunamamıştır. Bu ilginç durumun yüksek antral folikül sayısı ve yüksek AMH seviyesine sahip bazı bireylerde fertilitenin supoptimal olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu hipotezi destekleyecek şekilde polikistik ovaryum kistine sahip kadınlarda antral folikül sayısında yüksek olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte yüksek antral folikül sayısına sahip sığırlarda fertilité ve verim ömrünün neden negatif olarak etkilendiği bilinmemektedir. Bu araştırmada da yüksek folikül sayısına sahip düvelerde düşük olanlarla kıyaslandığında verimlilik ömrünün yaklaşık 182 gün daha kısa olduğu belirlenmiştir. Yüksek sayıda foliküle sahip düveler, düşük olanlarla kıyaslandığında daha uzun yeniden gebe kalma süresine sahip oldukları ve daha düşük gebelik oranı verdikleri görülmüştür. Bu sonuçlara dayanarak Mosso ve ark. (2012), bildirdiği gibi yüksek antral folikül sayısına sahip düvelerde düşük olanlara göre fertilitenin düşük olduğu görülmektedir. Araştırmacılar sınırlı hayvan üzerinde çalışması nedeni ile bütün süt endustrisine tavsiye niteliğinde kararlar çıkarılamayacağını ancak 3 mm

çaptan daha büyük 25'in üzerinde folikül taşıyan düvelerin supoptimal fertiliteye sahip olduklarını ve daha kısa verim ömürleri bulunduğunu bildirmektedirler (Jimenez ve ark., 2017).

Antral folikülden (4 mm altındaki) salgılanan AMH, siklik seçim aşamasında FSH üzerinde inhibitör rol oynamaktadır. Çok sayıda antral foliküller büyümenin devam etmesi nedeni ile AHM seviyeleri azalmaktadır (Duru ve ark., 2008).

Yetişkin insan ovaryum örneklerinde AMH gen ve proteini, preantral ve küçük antral foliküllerde  ne çıkmaktadır. Daha sonra çapı 8 mm' den büyük olan foliküllerde azalarak yok olmaktadır. Küçük antral foliküllerdeki sıvıdan alınan örneklerin AMH konsantrasyonu, daha gelişmiş foliküllerin AMH konsantrasyonundan daha yüksektir. Buna ilave olarak erken folikül gelişim esnasında FSH' a bağımlı olarak artış gösteren aromataz aktivitesini azaltmakta ve FSH duyarlı granuloza hücrelerinde bulunan LH reseptörlerin sayısını düşürmektedir (Yılmaz, 2016).

Ovaryumlarında AMH bulunmayan fareler FSH'nın çok düşük serum düzeylerine rağmen diğerlerine kıyasla daha fazla büyüyen folikül içerirler. Ovaryumlarında AMH bulunmayan farelerle diğer yabani farelerin pre-antral foliküllerinin in vitro kültürleri karşılaştırıldığında yabani farelerdeki AMH, FSH'ı inhibe etmek suretiyle kültürden 4–5 gün sonra foliküllerin büyümesini engellediği tespit edilmiştir. AMH kontrol grubunda folikül büyümesinde bir inhibisyon meydana getirmektedir. Büyümedeki bu inhibisyon muhtemelen granuloza hücrelerinin çoğalma hızındaki azalma nedeniyle meydana gelmektedir (Sarıyıldız, 2010).

AMH primordial folikül havuzun azalmasında, foliküllerin primordial safhadan büyüme safhasına geçiş hızının düzenlenmesinde önemli role sahiptir. Primordial folikül havuzunun t k tilme hızını yavaşlatan AMH, koruyucu bir rol oynamaktadır (Sarıyıldız, 2010). Büyük preantral ve küçük antral foliküllerin FSH duyarlılığını azalttığı, böylece büyümeye devam ederek preovulatar evreye ulaşabilecek büyük preantral ve küçük antral folikül sayısını kontrol edebildiği

bulunmuştur (Durdağ Doğan ve Berker, 2008). AMH'ın eksikliğinin sonucu olarak daha fazla primordial folikül FSH tarafından stimüle etmektedir. Böylece daha fazla folikül gelişme evresine girmektedir (Sarıyıldız, 2010).

Primordial folikül havuzundan primer foliküller olgunlaşma sürecine başlamaktadır. Sekonder (preantral) foliküllere dönüşür ve sonra ovulasyon için aylık folikülün seçileceği antral folikül havuzunda gelişimini tamamlamaktadır. Folikül ovulasyon için seçildiğinde AMH salınımı durdurmaktadır. Primordial foliküllerin pregranuloza hücreleri AMH salgılamaz, ancak primordial foliküller büyüme havuzuna alındığında granuloza hücreleri AMH üretmeye başlamıştır. En fazla AMH ekspresyonu büyük preantral ve küçük antral foliküllerin granuloza hücrelerinde bulunmaktadır. Folikül atretik olduğunda AMH ekspresyonu kaybolmuştur. AMH ekspresyonu teka hücrelerinde, oositler de ve overin terstisyal hücrelerinde bulunmaktadır (Durdağ Doğan ve Berker, 2008).

Farelerde yapılan bir deneyde, AMH'ın olmadığı farelerde daha fazla primordial folikül büyüme havuzunun üyesi olmuştur. AMH'ın FSH duyarlılığı üzerindeki inhibitör etkisi, AMH bulunmayan farelerde yapılan in vitro çalışmalarla doğrulanmıştır. Aynı deney koşulları altında GnRH antagonist tedavisi neticesinde düşük serum FSH düzeylerinde ovaryumlarında AMH olmayan fareler ovaryumlarında AMH bulunan kontrol grubundaki farelerle karşılaştırıldıkları zaman daha fazla sayıda büyüyen foliküllerinin bulunduğu belirlenmiştir (Sarıyıldız, 2010).

Antral folikül sayısına benzer şekilde AMH konsantrasyonu östrüs siklusu boyunca çok az değişiklik gösterir. Bu sayede östrüs siklusunun herhangi bir döneminde tek bir ölçüm ile bu fenotipik özelliği kullanmak mümkün olmaktadır. AMH konsantrasyonu ineklerde çoklu ovulasyon özelliğinin ve ovum pick-up sırasında elde edilen oosit sayısının tahmininde bir belirteç olarak kullanılabilir. Ancak ineklerde tohumlama sonrası fertilitate özelliklerinin tahmini için test edilmemiştir (Riberio ve ark., 2014).

Pinto ve ark.(2017), hem antral folikül sayısının hem de plazma AMH seviyesinin koyunlarda süper ovulasyon ve embriyo transferi potansiyelini belirlemek için kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Bununla birlikte araştırmacılar değişik ölçüm zamanlarında farklı bir sonuç ortaya çıktığını bildirmektedir. Optimal ölçüm gününün yeni foliküler dalgaının başlangıcı olduğunu belirtmektedirler. Araştırmacılar süperovulasyonun dokuzuncu günündeki AMH seviyeleri corpus luteum sayısı ve embriyo eldesi arasında ilişki bulunduğunu bildirmektedirler. Benzer bir ilişkinin ineklerde ve keçilerde olduğu bildirilmektedir.

Araştırmacılar AMH seviyesi yüksek olanların (≥ 168 pg/ml) düşük olanlara göre daha fazla canlı embriyo ürettiğini bildirmişlerdir. Koyunlarda östrüs senkronizasyonu sonunda süperovulasyon protokolüne başlamadan önce yapılacak antral folikül sayımı ve plazma AMH ölçümünün yüksek embriyo verme potansiyeli bulunan koyunları belirlemede kullanılabileceğini göstermektedir (Pinto ve ark., 2017).

Foliküler sıvı AMH ile yapılan çalışmalarda insan folikülogenezisinde doğrudan düzenleyici bir görev aldığı belirlenmiştir. Preovulatuvar folikülden elden edilen AMH seviyesiyle embriyo implantasyonu arasında bir bağlantı olduğu görülmüştür. Fertilize olmuş oositlerde yüksek konsantrasyonda AMH seviyesi tespit edilmiştir. Aynı zamanda foliküler sıvı AMH, oosit gelişimi ve fertilizasyonu açısından inhibin-B, östrodiyal ve progesterona göre daha önemli bir rol üstlenmektedir. Buna rağmen foliküler sıvı AMH ile oosit ve embriyo kalitesi arasında doğrudan bir ilişki olup olmadığını gösteren çok az çalışma bulunmaktadır (Yılmaz, 2016).

Folikülogenezis; gonodotropinler ve steroidler gibi endokrin faktörlerin dışında oosit ve foliküler hücrelerden salınan parakrin ve otokrin faktörlere de kontrol edilmektedir. Bunlar arasında koyunlarda yapılan çalışmalar AMH'nin folikülogenezisin gonodotropin duyarlı bölümüne geçiş oranını ve ovulasyon sayısını azalttığı belirlenmiştir. Koyunların dışında insan ve rodentlerde de primordial folikül aktivitesini azalttığı ve büyüyen foliküllerin FSH duyarlılığını düşürdüğü gösterilmiştir. Granuloza hücrelerindeki AMH ekspresyonu folikül gelişimi sırasında

dinamik olarak zamana ve yere bağılı olarak değişiklik göstermektedir. AMH'ın folikülogenezisteki potansiyel rolü gelecekteki reproduktif performans ile ilgili olarak daha fazla araştırma yapılmasını gerektirmektedir (Ribeiro ve ark., 2014).

Araştırmacılar manda düvelerinde antral folikül sayısı ile vücut ağırlığı arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildirmektedirler. Yüksek antral folikül sayısına sahip düvelerin yavruları düşük folikül sayısına sahip olanlara kıyasla daha ağır olmaktadır. Araştırmacılar AMH seviyesi ile antral folikül sayısı arasındaki ilişkiyi belirleyemediklerini, ancak antral folikül sayısı ile vücut ağırlığı arasında manda düvelerinde önemli bir ilişki olduğunu belirtmektedirler (Kavyaa ve ark., 2017).

1.4.3. AMH Düzeyinin Ovaryum Rezervi ve Fertilitedeki Rolü

Sütçü sığırlarda sürüde kalma süresinin kalıtsallığının çok düşük olduğu (0,03 ile 0,07) bildirilmektedir. Dolayısıyla sürüde kalma sürelerinin tahmin edilmesinde anne-baba bilgileri yetersiz kalmaktadır. Sürüde kalma süreleri ile korelasyon gösteren bir biyomarker bugüne kadar keşfedilmemiştir. Böyle bir markerin bulunması sürülerde uzun ömürlülüğün sağlanması, boğa seçimi ve yetiştirme programları açısından önemli faydalar sağlayacaktır. Antral folikül sayısının ovaryum fonksiyonları, süperovulasyon cevabı transfer edilebilir embriyo sayısı, fertilitate gibi parametrelerle pozitif olarak ilişkili fenotipik bir biyomarker olduğu gösterilmiştir. AMH konsantrasyonları antral folikül sayısı ile pozitif olarak korelasyon göstermektedir. AMH seviyesi bireyler arasında çok değişken olmakla birlikte tek bir bireyden tekrarlayan ölçümler yapıldığında AMH seviyesinin reproduktif siklus boyunca nispeten sabit olduğu görülmektedir (Jimenez ve ark., 2015).

Jimenez ve ark. (2015), düşük seviyede AMH hormonuna sahip düvelerin doğumdan sonra sürüde kalma sürelerinin yüksek oranlarla kıyaslandığında daha kısa olduğunu belirtmektedirler. Araştırmacılar düşük AMH seviyesine sahip düvelerde sürüde kalma süresinin yaklaşık 6 ay daha kısa olduğunu göstermişlerdir. Araştırmacılar buna dayanarak 11- 15 aylık holstein düvelerde AMH ölçümünün gelecekte sürüde kalma süresinin her ay için 24-35 dolar ekonomik bir katkı

sağladığı düşünülürse bu parametrenin önemi daha iyi anlaşılmaktadır. Çoğu reproduktif özellik düşük kalıtım oranına sahiptir. Bununla birlikte antral folikül sayısı ovaryum boyutları, ovaryum fonksiyonu ile yüksek derecede koreledir. Araştırmacılar düvelerdeki AMH konsantrasyonları ile doğum sonrası süt üretimi arasında korelasyon belirleyememişlerdir. Bu durum AMH' a bakarak seleksiyon yaparken süt üretiminin olumsuz etkilenmesini önleyeceğinden bir avantaj olarak kabul edilmektedir. AMH'la ilgili genetik markerlerin belirlenmesi ilerde yüksek genetik kapasiteye sahip boğaların seçiminde kolaylık sağlayacaktır.

İnsanlarda AMH, menapozdan hemen önce belirlenemeyecek kadar az seviyede olan over rezervini gösteren çok faydalı bir belirteçtir. Buna ilave olarak serum AMH, antral folikül sayısı ile ilişkilendirildiğinde primordial folikül havuzunun boyutu hakkında bilgi vermektedir. Serum AMH ile over dokusu örneklerin de primordial folikül sayısındaki doğrudan ilişkisi daha önce gösterilmiştir (Yılmaz, 2016). Erken foliküler faz AMH seviyeleri intrauterin dönemde üretilmeye başlanan folikül havuzundan kaynaklanmaktadır ve bu üretim over rezervinin gonadotropin bağımlı belirteçlerinden bağımsızdır. Bu da AMH'ı halen kullanılan serum belirteci olarak önemli kılmaktadır (Doğan ve Berker, 2008).

Plazma AMH konsantrasyonu ovaryum antral folikül sayısının tahmini için kullanılmış ve bazı fertilité özellikleri pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Laktasyondaki sütçü ineklerde AMH ve fertilité arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Düşük AMH konsantrasyonuna sahip ineklerin ilk servis gebelik oranının düşük olduğu, tohum sonrası 30-65.günler arasında gebeliklerin daha yüksek oranda sonlandığını bildirmişlerdir. Üreme sezonunda gebe kalmayan ineklerin gebe kalanlara göre daha düşük AMH seviyesine sahip olduğu belirlenmiştir. Ancak araştırmalar suni tohumlama yapılan ineklerden gebe kalanların oranının AMH seviyesi ile ilişkisini belirleyememişlerdir. Araştırmacılar gebeliğin birçok faktörle ilişkisi olmasından dolayı AMH fertilité ilişkisinin ortaya çıkmamış olabileceğini belirtmektedirler (Ribeiro ve ark., 2014).

Pospartum doğal östrüsta tohumlanan ineklerde gebelik oranının AMH ile pozitif ilişkisi olduğunu gösterilmiştir. Pospartum ilk tohumlamanın doğal östrüsta

değilde senkronizasyonla yapılmasının düşük AMH'a sahip ineklerde gebelik oranını da düşük olmasını maskeleyebileceği bildirilmiştir (Ribeiro ve ark., 2014).

Düşük antral folikül sayısına sahip ineklerde gonodatropin sekresyonunun arttığı ve progesteron seviyesinin düştüğü bildirilmektedir (Jimenez ve ark., 2016). Bu faktörlerin oosit maturasyonunu bozduğu prematüre mayoz bölünmenin başlamasına neden olduğu ve folikül dominans süresini uzattığı belirtilmektedir. Senkronizasyon programları düşük folikül sayısına sahip ineklerde karşılaşılabilecek bu olumsuzlukları önleyebilir. Ancak yüksek AMH'a sahip ineklerde de progesteron seviyelerinin düşük olması ve senkronize suni tohumlama sırasında östrüs göstermemelerinin fertilitiyi olumsuz etkilemiş olabileceği belirtilmektedir. Ribeiro ve ark., (2014) AMH seviyesinin gebeliğin devamı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Düşük AMH seviyesine sahip inekler gebeliğin 30-65 günleri arasında daha yüksek oranda embriyonik veya fetal ölüm göstermişlerdir. Düşük antral folikül sayısı ve AMH seviyesine sahip ineklerde östrüs siklusu boyunca progesteron konsantrasyonlarının da düşük olması beklenmektedir. Progesteron gebeliğin uterus tarafından kabulü ve devamı için kritik öneme sahiptir. Tohumlama öncesi ve sonrasında düşük progesteron seviyesine sahip ineklerde gebeliğin sonlanma riski çok daha yüksek olmaktadır (Wiltbank ve ark., 2016). Düşük AMH seviyeli ineklerde gözlenen embriyonik fetal ölüm oranındaki artışın nedeni bu mekanizma olabilir. İlaveten düşük antral folikül sayısına sahip ineklerde endometriyal kalınlıkta normal olmayan değişimlerde konseptusun implantasyon sürecini aksatmış olabilmektedir (Wiltbank ve ark., 2016).

Irka bağlı olarak plazma AMH düzeyinin değiştiği bos indikus ırkının daha yüksek sayıda antral folikül sayısına sahip olduğu bildirilmektedir (Silva-Santoz ve ark., 2011).

Laktasyon sayısının da antral folikül sayısı ve AMH konsantrasyonları ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Antral folikül sayısının 4-5 yaşına kadar yükseldiği bundan sonra giderek azaldığı bilinmektedir. Yaşa bağlı olarak antral folikül sayısı ve AMH artması vücut büyümesi vücut gelişiminin endokrin regülasyonu ve bunun gonadlar üzerine etkisi ile ilgili olabilir. Yaş ilerledikçe antral

folikül sayısı ve AMH'ın düşmesi ovaryum üzerindeki primordial folikül havuzunun zamanla azalmasına bağlı olabilir. Ribeiro ve arkadaşları plazma AMH düzeyinin diğer araştırmacıların bildirdiği gibi bireyler arasında değişken olduğunu belirtmişlerdir (Ribeiro ve ark., 2014).

Prenetal dönemde ısı stresine maruz kalan ineklerde doğum ilk tohumlama süresinin uzadığı fertilitenin düştüğü, buzağılama – gebe kalma süresinin arttığı ve daha yüksek oranda kesime gittikleri bildirilmektedir. Prenatal ısı stresine maruz kalan buzağılarda AMH konsantrasyonlarının düşük olduğu ve ovaryum folikül rezervinin de düştüğü bildirilmiştir (Akbarinejad ve ark., 2017).

Yüksek AMH seviyeli ineklerde östrüs senkronizasyonu sonrasında düşük AMH'lılara göre östrüs belirtilerinin daha az görüldüğünü bildirmektedirler (Ribeiro ve ark., 2014). Mosso ve ark. (2012), antral folikül sayısı ile östrüsün belirlenme oranının ilişkili olmadığını bildirmişlerdir. Araştırmacılar doğal ve senkronize östrüslerde AMH seviyesinin farklı olmadığını belirtmektedirler. Pfeiffer ve ark. (2014), etçi düvelerde AMH seviyesinin sütçü düvelerden daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. AMH düzeyinin yaşı ile ilişkisi olmadığı siklusun dönemine bakılmaksızın tek bir örnekten AMH ölçülmesinin doğru sonuçlar verdiği bildirilmiştir. Siklusun dönemine göre AMH seviyesinin değişken olmamasına karşın bireyler arasında varyasyonun çok fazla olduğu bildirilmektedir. Bir hormonun konsantrasyonunun belirlenmesinin fertilitate gibi bir parametrenin göstergesi olabilmesi için makul bir aralıkta varyasyon göstermesi gerekir. AMH seviyesindeki varyasyonun ilk jenerasyon ELISA kiti kullanan araştırmalara göre daha fazla olduğu bildirilmektedir.

Bu çalışmada inek ve düvelerde serum AMH düzeyleri ile fertilitate parametreleri arasında olası ilişkilerin ortaya konulması amaçlanmıştır.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Sunulan çalışma Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurulu tarafından 320 protokol numaralı kararı ile onay almıştır.

Araştırma Konya ili Çumra ilçesinde bulunan bir süt işletmesinde gerçekleştirilmiştir. Kullanılacak olan inek ve düvelerin tümü Holştayn ırkından seçildi ve çalışma süresince TMR ile beslendiler. Düveler 13-14 ayını doldurarak yetiştirme olgunluğuna ulaşmış klinik muayenesinde sağlık sorunu görülmeyen düveler arasından belirlendi. İnekler ise ilk doğumunu yaparak ilk laktasyonuna başlayan, doğum sonrası ketozis, retensiyo sekundinarum ve metritis gibi hastalıklar geçirmemiş, doğum sonrası 45-60 gün aralığındaki inekler arasından belirlendi. Seçilen ineklerde AMH ölçümleri için kan örnekleri alındı. Bütün inekler aynı grupta olduğundan beslenme ve sürü idaresi açısından bir örneklik sağlandı.

Toplam 40 inekte 60 günlük gönüllü bekleme süresinin ardından doğal kızgınlık gözlemi veya ovsynch protokolü ile tohumlamalar gerçekleştirildi. İneklerde ilk tohumlama gebelik oranı, gebelik başına ortalama tohumlama sayısı, postpartum 200 günde gruplarda gebelik oranları, açık gün sayısı fertilitte parametreleri olarak analiz edildi.

İlk tohumlama gebelik oranı = (İlk tohumlamada gebe kalan inek sayısı/tohumlanan toplam inek sayısı) x100,

Gebelik başına ortalama tohumlama sayısı = Gruptaki tüm ineklere yapılan tohumlama sayısı / Grupta gebe kalan inek sayısı,

Gebelik oranı = (Gruptaki gebe inek sayısı/ Gruptaki ineklerin sayısı) x100 şeklinde hesaplandı. Gruplarda açık gün ortalaması hesaplamasında, ineklerin doğum yaptıktan sonra gebe kaldığı tohumlamaya kadar geçen süre esas alınmıştır. Gebe olmayan veya tohumlanmış ancak gebelik teşhisi yapılmamış durumdaki ineklerin çalışma bittiği gündeki sağılan gün sayısı açık gün sayısı olarak kabul edilmiştir.

Toplam 44 düvede kan örnekleri alındıktan sonra düveler cinsiyeti belirlenmiş dişi sperma ile iki defa, gebe kalmadığı takdirde normal spermayla devam edecek şekilde en az üç defa tohumlandı. Düvelerin suni tohumlamaları tecrübeli bir teknisyen tarafından yapıldı. Gebelik kontrolleri ise tohumlamadan 30 gün sonra ultrasonografi ile tarafımızdan yapıldı.

Serum AMH seviyelerinin ölçümü yapıldıktan sonra grubun ortalama serum AMH düzeyi saptandı. Bu seviyenin altında kalanlar düşük AMH üstünde kalanlar ise yüksek AMH olmak üzere iki grup oluşturuldu. Düvelerin ilk tohumlamada gebe kalma oranları, gebe kalmayanların ikinci ve üçüncü tohumlama gebelikleri de ilave edilerek iki grubun gebelik oranları ve gebelik başına tohum sayıları karşılaştırıldı.

Düve ve ineklerin kuyruk venasının punksiyonu ile vakumlu tüplere alınan kan örnekleri +4°C de pıhtılaşması beklendikten sonra 3000 devirde 15 dakika santrifüje edilerek serum elde edildi. Serum 1,5 ml lik serum saklama tüplerine alınarak -20°C de ölçüm gününe kadar muhafaza edildi.

Serum AMH seviyelerinin belirlenmesinde insan AHM ölçümü için geliştirilmiş ancak sığırlarda kullanılabildiği literatürde gösterilmiş (Su ve ark., 2014) ticari bir ELISA kiti (Beckman Coulter®, AMH Gen II, USA) kullanıldı. Serum AHM ölçümü kısaca şu şekilde yapıldı. Serum örnekleri, ELISA test kiti ve ayraçların oda sıcaklığına ulaşması beklendikten sonra serum örneklerin çalkalanarak homojenize edildi. İki ayrı test kiti kullanılarak çift ölçüm tekniği kullanıldı. Serum örnekleri buffer solüsyonu kullanılarak 6 kat sulandırıldı ve homojenize edildi. Ölçüm için 120 mikrolitre sulandırılmış serum örneği test kiti kuyucuklarına konuldu. Yaklaşık 1 saat 25°C çalkalanarak inkübasyon yapıldı. Kuyucuklar 5 kere yıkama solüsyonu ile yıkandı. Üzerlerine 100 µl bitoin antikor konjugatı eklendi. Karıştırarak 1 saat inkübasyona bırakıldı. Kuyucuklar 5 defa yıkama solüsyonu ile yıkandı. Kuyucuklara 100 µl streptavidin – enzim konjugatı eklendi. Karıştırılarak 30 dakika inkübe edildi. Kuyucuklar 5 kere yıkandı. Sonrasında 100 µl TMB kromojen solüsyonu eklendi. Gün ışığından korunarak 10 dakika karıştırılarak oda sıcaklığında inkübe edildi. Daha sonra 100 µl stop solüsyonu her bir kuyucuğa konuldu.

Mikropleyt okuyucusu 450 nm ayarlanarak 30 dakika içinde sonuçlar okundu (Şekil 2.1.). İki ayrı test kitinin ortalaması alınarak ortalama absorbance değeri bulundu.



Şekil 2.1. AMH Elisa test kitinin optik okuma öncesi görünümü

Verilerin işlenmesinde Microsoft Excel 2016, istatistiksel analizinde ise SPSS (IBM SPSS, versiyon 21) paket programları kullanılmıştır. Gruplarda sayısal ortalamalarda standart hatalı aritmetik ortalama kullanıldı. Fertilitate parametrelerinin analizinde pearson korelesyon testi, ki kare testi ve t testi kullanıldı. $P < 0,05$ seviyesi istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

3.BULGULAR

Çalışmada kullanılan düve ve ineklerde üreme durumu, tohum sayısı, ineklerde açık gün sayıları ve serum AMH düzeyleri Tablo 3.1. ve Tablo 3.2. de gösterilmiştir. Düvelerde ve ineklerde en düşük AMH düzeyi 0,001 ng/ml iken en yüksek seviye her iki grupta da 0,7 ng/ml olarak bulunmuştur. İnek ve düvelerde ortalama AMH düzeyi sırasıyla $0,26 \pm 0,17$ ve $0,21 \pm 0,16$ ng/ml \pm SD olarak belirlendi ($p > 0,05$). Düvelerde AMH düzeyleri ineklere nazaran sayısal olarak düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak fark görülmemiştir ($p > 0,05$).

Tablo 3.1. Düvelerde üreme durumu, tohum sayısı ve serum AMH düzeyleri

Sıra no	Üreme Durumu	Tohum sayısı	AMH düzeyi (ng/ml)
1	Gebe	3	0,15
2	Gebe	1	0,02
3	Gebe	2	0,28
4	Gebe	1	0,01
5	Gebe	1	0,26
6	Tohum	4	0,32
7	Gebe	1	0,02
8	Gebe	2	0,01
9	Gebe	1	0,25
10	Tohum	4	0,24
11	Gebe	1	0,21
12	Gebe	1	0,33
13	Gebe	1	0,19
14	Gebe	1	0,22
15	Gebe	1	0,21
16	Gebe	3	0,06
17	Gebe	1	0,01
18	Gebe	6	0,2
19	Gebe	2	0,7
20	Gebe	1	0,24
21	Gebe	1	0,16
22	Gebe	1	0,25
23	Gebe	1	0,2
24	Gebe	1	0,001
25	Gebe	1	0,58
26	Gebe	2	0,25
27	Tohum	6	0,19
28	Gebe	1	0,5
29	Tohum	5	0,41
30	Gebe	1	0,01

31	Gebe	3	0,17
32	Gebe	1	0,001
33	Gebe	1	0,26
34	Gebe	1	0,12
35	Gebe	4	0,06
36	Gebe	3	0,43
37	Tohum	3	0,1
38	Gebe	2	0,14
39	Gebe	2	0,24
40	Gebe	3	0,08
41	Tohum	5	0,15
41	Gebe	1	0,18
43	Gebe	1	0,59
44	Gebe	4	0,41

Tablo 3.2. İneklerde üreme durumu, tohum sayısı ve serum AMH düzeyleri

Sıra no	Üreme Durumu	Tohum sayısı	Sağmal Gün Sayısı	AMH düzeyi (ng/ml)
1	Gebe	1	193	0,11
2	Gebe	1	194	0,17
3	Gebe	1	192	0,001
4	Tohum	3	196	0,05
5	Gebe	1	186	0,26
6	Gebe	2	195	0,06
7	Gebe	2	195	0,43
8	Gebe	3	193	0,36
9	Tohum	3	180	0,26
10	Gebe	1	182	0,53
11	Gebe	1	178	0,39
12	Tohum	3	184	0,28
13	Gebe	1	191	0,66
14	Gebe	3	189	0,28
15	Gebe	2	178	0,29
16	Gebe	3	194	0,26
17	Gebe	2	183	0,31
18	Gebe	3	188	0,3
19	Açık	3	185	0,35
20	Açık	3	188	0,2
21	Hazır	0	39	0,21
22	Tohum	3	176	0,29
23	Gebe	2	179	0,29
24	Hazır	0	179	0,25
25	Gebe	1	175	0,13
26	Açık	1	177	0,15
27	Açık	3	176	0,7
28	Gebe	2	174	0,09

29	Tohum	3	173	0,04
30	Gebe	2	175	0,26
31	Gebe	2	177	0,54
32	Açık	1	173	0,003
33	Gebe	2	179	0,33
34	Gebe	2	176	0,02
35	Gebe	1	173	0,26
36	Tohum	3	175	0,3
37	Açık	1	176	0,51
38	Hazır	0	52	0,36
39	Hazır	0	178	0,001
40	Tohum	2	213	0,45

Tablo 3.3. AMH ölçümlerinden sonra tohumlanan inek ve düvelerde gebe kalan ve kalmayanların ortalama serum AMH düzeyleri (ng/ml \pm SD)

	Gebe	Gebe değil
Düve	0,21 \pm 0,17 (n=38)	0,23 \pm 0,11 (n=6)
İnek	0,27 \pm 0,16 (n=23)	0,25 \pm 0,18* (n=17)

*İneklerde açık, hazır ve tohumlanmış durumda olanlar gebe olmayanlar olarak kabul edilmiştir. Gruplar arasında istatistikî fark bulunmamaktadır (p>0,05).

AMH ölçümlerinden sonra tohumlanan düvelerde, 1., 2., 3. ve üzeri tohumda gebe kalanlar ile gebe kalmayanlar AMH düzeyleri açısından değerlendirildiklerinde (Tablo 3.4.) anlamlı bir fark oluşmadığı görüldü (p>0,05).

Tablo 3.4. AMH ölçümlerinden sonra tohumlanan düvelerde gebe kalınan tohum sayısına göre serum AMH düzeyleri (ng/ml \pm SD)

	1. tohumda gebe kalanlar	2. tohumda gebe kalanlar	3. ve üzeri tohumda gebe kalanlar	Gebe kalmayanlar
AMH	0,20 \pm 0,17 (n:24)	0,27 \pm 0,23 (n:6)	0,19 \pm 0,14 (n:8)	0,23 \pm 0,11 (n:6)

Gruplar arasında istatistikî fark bulunmamaktadır (p>0,05).

AMH ölçümlerinden sonra tohumlanan ineklerde de 1., 2. veya 3. tohumda gebe kalanlar ile gebe kalmayanların ortalama AMH düzeyleri (Tablo 3.5.) arasında anlamlı bir ilişki görülmedi (p>0,05).

Tablo 3.5. AMH ölçümlerinden sonra tohumlanan ineklerde gebe kalınan tohum sayısına göre serum AMH düzeyleri (ng/ml \pm SD)

	1. tohumda gebe kalanlar	2. tohumda gebe kalanlar	3. tohumda gebe kalanlar	Gebe kalmayanlar
AMH	0,27±0,21 (n:9)	0,26±0,16 (n:10)	0,30±0,04 (n:4)	0,25±0,18 (n=17)

Gruplar arasında istatistiki fark bulunmamaktadır (p>0,05).

Düvelerde ortalama AMH düzeyi olarak belirlenen 0,21 ng/ml değerinin altında AMH seviyesine sahip düveler ile bu değer üstünde kalanlar gebelik oranı ve gebelik başına tohum sayısı açısından değerlendirildiğinde (Tablo 4.7.) önemli bir fark görülmedi (p>0,05).

Tablo 3.6. Düvelerde ortalama AMH seviyesinin (0,21 ng/ml) altında ve üstünde olanlarda üreme özellikleri

	Gebelik oranı	Gebelik başına tohum sayısı
≤0,21 ng/ml (n=25)	% 88	2.4
>0,21 ng/ml (n=19)	% 84.2	2.3

Gruplar arasında istatistiki fark bulunmamaktadır (p>0,05).

İneklerde ortalama AMH düzeyi olarak kabul edilen 0,26 ng/ml altında kalanlar ile üstünde AMH düzeyine sahip olanlar gebelik oranı, açık gün ve gebelik başına tohum sayısı açısından karşılaştırıldığında (Tablo 3.7.) istatistiki bir fark oluşmadı (p>0,05).

Tablo 3.7. İneklerde ortalama AMH seviyesinin (0,26 ng/ml) altında ve üstünde olanlarda üreme özellikleri

	Gebelik oranı	Açık gün ortalaması	Gebelik başına tohum sayısı
≤0.26 ng/ml (n=20)	% 55	119.2±53.6	2.8
>0.26 ng/ml (n=20)	% 60	130.3±77.6	3.5

Gruplar arasında istatistiki fark bulunmamaktadır (p>0,05).

4.TARTIŞMA

Düve ve ineklerde AMH seviyelerinin gelecek fertilitenin belirlenmesi amacıyla kullanılabilmesi reproduksiyon açısından önemli bir ilerleme olarak kabul edilmektedir. Dişi damızlıklarda bu ölçümün daha pubertasa ulaşmadan bile yapılabilmesi damızlık değeri olmayan düvelerin biran önce belirlenip sürüden çıkarılması açısından önem arz etmektedir. Bu araştırmada gelecek fertilitenin belirlenmesinde bir parametre olarak düve ve ineklerde AMH ölçümlerinin kullanılabilirliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Direlant ve ark. (2009), Holştayn ineklerde AMH seviyesini 0,02 – 0,22 ng/ml arasında dağıldığını belirlemişlerdir. Pfeiffer ve ark. (2014), ise Holştayn düvelerde en düşük AMH düzeyini 0,006 ng/ml, en yüksek AMH düzeyi 0,43 ng/ml olarak belirlemişlerdir. Center ve ark. (2018), etçi ineklerde ise serum AMH düzeyi 0,013 – 0,898 ng/ml olarak belirlenmiştir. Ortalama AMH düzeyinin 0,293 ng/ml olduğu belirtilmektedir. Ribeiro ve ark. (2014), ineklerde ortalama AMH seviyesini $0,32\pm 0,25$ ng/ml olarak belirlemişlerdir. Monniaux ve ark. (2008), ineklerde AMH seviyesinin 0,001–0,531 ng/ml arasında değiştiğini bildirmişlerdir. Araştırmamızda düve ve ineklerde en düşük AMH düzeyi 0,001 ng/ml iken en yüksek seviye her iki grupta da 0,7 ng/ml olarak bulunmuştur. Sunulan çalışmada inek ve düvelerde ortalama AMH düzeyi sırasıyla $0,26\pm 0,17$ ve $0,21\pm 0,16$ ng/ml \pm SD olarak belirlendi. İneklerde bir bireyin AMH düzeyi siklus boyunca nispeten stabil olmasına rağmen bireyler arasındaki farkın oldukça yüksek olduğu belirtilmektedir (Center ve ark., 2018; Ireland ve ark., 2008). İnek ve düvelerin minimum ve maksimum AMH değerleri arasında farklılıklar olduğu görülmektedir. Araştırmacılar AMH ölçüm tekniği, plazma veya serum kullanılması ve örnekleri saklama koşullarına bağlı olarak sonuçların değişken olabileceğini bildirmektedirler (Rico ve ark., 2012). Bunun yanında araştırmalar arasında çok değişken değerlerin ortaya çıkması çevre, beslenme, hastalık, yaş ve laktasyon, ırkın etkisi olabileceğini düşündürmüştür.

Araştırma sonuçlarımız gerek ineklerde gerekse düvelerde bireyler arasında çok yüksek varyans olduğunu göstermektedir. Diğer araştırmaların verileri de incelendiğinde en düşük AMH seviyesine sahip bir birey ile en yüksek AMH seviyesine sahip birey arasında 500 kattan fazla fark olduğu görülmektedir. Bireyler

arasında AMH düzeylerinin neden bu kadar farklılık gösterdiği tam olarak bilinmemektedir.

Düşük antral folikül sayısına sahip ($15 \leq$) sütçü ırk ineklerde ilk tohumlama gebelik oranı %35,2, orta derecede antral foliküle sahip (15-24) ineklerde %47,1 ve yüksek sayıda antral foliküle sahip (≥ 25) ineklerde %34,5 olarak bulunmuştur. Araştırmacılar düşük antral foliküle sahip ineklerin orta seviyede antral foliküle sahip olanlar ile kıyaslandığında önemli derecede ilk tohumlama gebelik oranının düşük olduğunu bildirmişlerdir (Mossa ve ark., 2012). Düşük antral folikül sayısına sahip ineklerde gebelik için gereken tohumlama sayısı orta derecede antral foliküle sahip olanlara göre daha yüksek bulunmuştur (2,7 – 2,3, $p < 0,05$). Ancak yüksek ve düşük antral folikül sayılı hayvanlar karşılaştırıldığında önemli bir fark görülmemiştir (Mossa ve ark., 2012). Bu verilere dayanarak düşük antral folikül sayısının düşük fertilité ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Antral folikül sayısı ile AMH düzeyi arasında korelasyonun çok yüksek olduğu ($r > 0,90$) bilinmektedir (Mossa ve Ireland, 2018). Yukarıda sunulan antral folikül sayısı ve fertilité ilişkisinin, AMH düzeyleri ve fertilité arasında da görülmesi beklenmektedir. Ancak araştırmamızda ineklerde gerek ilk tohumlama gebelik oranları gerekse toplam gebelik oranı açısından AMH seviyeleri ile bir ilişki görülmedi. Bunun AMH ölçümünde kullanılan materyal sayısının azlığından kaynaklanmış olma ihtimali bulunmaktadır. Diğer taraftan Souza ve ark. (2015), sirkülasyondaki AMH düzeyi ve fertilizasyon oranı arasında önemli bir korelasyon olmadığını göstermişlerdir. Fertilizasyon oranının semen kalitesi ve konsantrasyonu, tohumlama zamanı ve tekniği, boğanın kalıtsal fertilitesi gibi çok sayıda faktöre göre değiştiği belirtilmektedir. Dolayısıyla bir ineğin veya düvenin AMH düzeyi ile tohumlama sonrası gebelik oranları arasında tartışmasız bir bağlantı gösterilememiştir.

Morotti ve ark. (2015), düşük folikül sayısına sahip Bos Indicus sığırlar ile orta derecede foliküle sahip olanların gebelik oranlarını karşılaştırdıklarında düşük foliküle sahip olanlarda daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir (%48-%60,5). Bu durum Mossa ve ark. (2012), Bos Taurus ırkındaki bulguları ile çelişmektedir. Dolayısıyla Bos Taurus ve Bos Indicus ırkları arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır.

Holştayn düvelerde ilk tohumlama gebelik oranı ile AMH düzeyleri arasında bir ilişki olmadığı belirtilmektedir. Benzer şekilde düvelerde gebelik için gereken tohumlama sayısı ve total gebelik oranının da AMH düzeyi ile önemli bir ilişkiye sahip olmadığı bildirilmektedir (Jimenez-Krassel ve ark., 2015). Sunulan araştırmada da düvelerin tohumlamalar sonrasında gebe kalması ile AMH düzeyleri arasında bir ilişki bulunmamıştır. Ancak araştırmacılar düşük AMH seviyesine sahip düvelerin ilk laktasyonlarında sürüden çıkma oranlarının önemli derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir (Jimenez-Krassel ve ark., 2015). Düşük AMH seviyesine sahip düvelerin sürüde kalma sürelerinin orta veya yüksek AMH düzeyine sahip olanlar ile kıyaslandığında yaklaşık 6 ay daha kısa olduğu görülmüştür. Düşük AMH düzeyine sahip düvelerin sürüde kalma sürelerinin düşük süt veriminde kaynaklanabileceği düşünülmüşse de AMH düzeyleri ile süt verimi arasında bir ilişki olmadığı belirtilmektedir. Düşük AMH seviyesine sahip düvelerin düşük reproduktif performans nedeni ile kesime gitme oranları önemli derecede yüksek bulunmuştur. Bu veriden yola çıkarak araştırmacılar düvelerde AMH ölçümünün gelecekte sürüde kalma süresinin belirlenmesinde önemli bir belirteç olabileceğini göstermişlerdir (Jimenez-Krassel ve ark., 2015). Sunulan araştırmada tohumlamalar sonrasında gebe kalan ve kalmayan düvelerin AMH düzeyleri arasında bir fark görülmedi. Benzer şekilde birinci, ikinci, üçüncü ve üzeri tohumlamada gebe kalanlar ile gebe kalmayanların AMH düzeyleri birbirine benzer bulunmuştur. Bu sonuçlar Jimenez Krassel ve ark. (2015), bulgular ile paralellik göstermektedir. Araştırmamızda ölçüm yapılan düvelerin ilk laktasyon süt verimleri ve sürüde kalma süreleri belirlenmediği için bu parametrelerin karşılaştırılması mümkün olamamıştır.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak düvelerde ve doğum yapmış ineklerde tohumlamalar sonrasında gebelik oranlar ile AMH seviyeleri arasında bir ilişki kurulamamıştır. İnek ve düvelerde bireyler arasında AMH düzeyleri açısından varyasyonun çok yüksek düzeyde olması dikkat çekici bir bulgu olmuştur. AMH düzeyleri ile ineklerde antral folikül popülasyonu ve embriyo üretimi için süperovulasyon cevabı arasında pozitif bir korelasyon olduğu bir çok araştırmada belirtilmektedir. İneklerde AMH düzeyleri ve fertilité ilişkisini ortaya koymak için yeni araştırmalar yapılarak bu konudaki bilgi birikiminin artırılması gerekmektedir.



6.KAYNAKLAR

Akbarinejad V, Gharagozlou F, Vojgani M (2017). Temporal effect of maternal heat stress during gestation on the fertility and antimüllerian hormone concentration offspring in bovine. *Theriogenology.*, **1(99)**, 69-78.

Akdağ T (2010). Puberta öncesi ve sonrası sağlıklı erkek bireyler ile üroloji polikliniğine müraacat eden kriptorşit ve varikosel, oligospermi tanılı hastalarda AMH ve bazı biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması araştırmaları. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya, Türkiye.

Akdağ T (2013). Erkeklerde anti-müllerian hormonu ve kliniksel uygulamalarda önemi. *J Clic Anal Med.*, **4(2)**, 161-3.

Center K, Dixon D, Looney Charles, Rorie Rick (2018). Anti-Mullerian hormone and follicle counts as predictors of superovulatory response and embryo production in beef cattle. *Scientific Research Publishing Inc.*, **6**, 22-33.

Durdağ G, Berker B (2008). Over rezervinin değerlendirilmesi. *Turkiye Klinikleri Tıp Bilimleri.*, **18**,254-265.

Duru NK, Ceyhan ST, Alanbay İ, Muhcu M, Keskin U, Başer İ (2008). Anti müllerian hormon düzeylerinin invitro fertilizasyonda kullanımı. Zeynep Kamil Tıp bülteni., **39(1)**.

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.

Ireland JL, Scheetz D, Jimenez-Krassel F, Themmen AP, Ward F, Lonergan P, Smith GW, Perez GI, Evans AC, Ireland JJ (2008). Antral follicle count reliably predicts number of morphologically healthy oocytes and follicles in ovaries of young adult cattle. *Biol Reprod.*, **79(6)**, 1219-25.

Jimenez- Krassel F, Scheetz DM, Neuder LM, Ireland JLH, Pursley JR, Smith GW, Tempelman RJ, Ferris T, Roudebush WE, Mossa F, Lonergan P, Evans ACO, Ireland JJ (2015). Concentration of anti-müllerian hormone in dairy heifers is positively associated with productive herd life. *J. Dairy Sci.*, **98**,1–10.

Jimenez-Krassel F, Folger JK, Ireland JLH, Smith GW, Hou X, Davis JS, Lonergan P, Evans ACO, 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 reproductive cycles of single-ovulating species. *Biol Reprod.*, **80**,1272–1281.

Jimenez-Krassel F, Scheetz DM, Neuder LM, Pursley JR, Ireland JJ (2017). A single ultrasound determination of ≥ 25 follicles ≥ 3 mm in diameter in dairy heifers is predictive of a reduced productive herd life. *J. Dairy Sci.*, **100**, 1–9.

Kavyaa KM, Sharmab RK, Jeromeb A, Phuliab SK, Singh I (2017). AntiMüllerian hormone and antral follicular count in early and delayed pubertal Murrah buffalo heifers. *Livestock Science J.*, **198**, 89-92.

Monniaux D, Clemente N, Touze JL, Belville C, Rico C, Bontoux M, Picard JY, Fabre S (2008). Intrafollicular steroids and Anti-Mullerian Hormone during normal and cystic ovarian follicular development in the cow. *Biol Reprod.*, **79**, 387–396.

Morotti F, Barreiros TRR, Machado FZ, González SM, Marinho LSR, Seneda MM (2015). Is the number of antral follicles an interesting selection criterium for fertility in cattle. *Anim. Reprod.*, 479-486.

Mossa F, Ireland JJ (2018). Anti-Müllerian Hormone (AMH): a biomarker for the ovarian reserve, ovarian function and fertility in dairy cows. *J. Anim. Science.*, **8**, 48824-1225.

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

Pfeiffer KE, Jury LJ, Larson JE (2014). Determination of antimüllerian hormone at estrus during a synchronized and a natural bovine estrous cycle. *Domes. Anim. Endocrinology.*, **46**, 58-64.

Pinto PHN, Balaro MFA, Souza-Fabjan JMG, Riberio LDS, Bragança GM, Leite CR, Arashiro EKN, Silva KM, Fonseca JF, Brandao FZ (2017). Antimüllerian hormone and antral follicle count are more effective for selecting ewes with good potential for in vivo embryo production than the presence of Fecg mutation or eCG pre-selection test. *Theriogenology.*, **113**, 146-152.

Ribeiro ES, Bisinotto RS, Lima FS, Greco LF, Morrison A, Kumar A, Thatcher WW, Santos JEP (2014). Plasma anti-Müllerian hormone in adult dairy cows and associations with fertility. *J. Dairy Sci.*, **97**, 1–13.

Rico C, Drouilhet L, Salvetti P, Dalbiès-Tran R, Jarrier P, Touzé JL, Pillet E, Ponsart C, Fabre S, Monniaux D (2012). Determination of anti-Müllerian 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(7)**, 932-44.

Sarıyıldız L (2010). *Puberta öncesi ve sonrası sağlıklı kız çocukları, over kistli yetişkinler ile hamilelerde AMH ve diğer biyokimya parametrelerin karşılaştırılması araştırmaları.* Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya, Türkiye.

Silva-Santos KC, Santos GMG, Siloto LS, Hertel MF, Andrade ER, Rubin MIB, Sturion L, Melo-Sterza FA, Seneda MM (2011). Estimate of the population of

preantral follicles in the ovaries of *Bos taurus indicus* and *Bos taurus taurus* cattle. *Theriogenology*, **76**, 1051–1057.

Souza AH, Carvalho PD, Rozner AE, Vieira LM, Hackbart KS, Bender RW, Dresch AR, Verstegen JP, Shaver RD, Wiltbank MC (2015). Relationship between circulating anti-Müllerian hormone (AMH) and superovulatory response of high-producing dairy cows. *J. Dairy Sci.*, **98**, 1–10.

Su HL, Sammel MD, Homer MV, Bui K, Haunschild C, Stanczyk FZ (2014). Comparability of antimüllerian hormone levels among commercially available immunoassays. *Fertil. Steril.*, **101** (6), 1766–72.

Tosun (2000). İntrauterin dönemde dişi ve erkek gonadal yapıların gelişimine etki eden faktörler. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri*. 1-27.

Wiltbank MC, Souza AS, Carvalho PD, Bender RW, Nascimento AB (2011). Improving fertility to timed artificial insemination by manipulation of circulating progesterone concentrations in lactating dairy cattle. *Reprod Fertil Dev.*, **24**, 238–243.

Yılmaz T (2016). *İn-vitro fertilizasyon ve embriyo transferi sikluslarında folikül sıvılarında antimüllerian hormon düzeyleri ile oosit, embriyo kalitesi ve gebelik sonuçları arasındaki ilişki.* Yenyüzyıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye.

7. ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Esra SALTİK
Doğum Yeri ve yılı : ANTALYA/1993
Medeni hali : Evli
Yabancı Dili : İngilizce
Uyruğu : Türk Vatandaşı
Telefon No : 0554-997-7009
Elektronik Posta : esra.korkmaz_1992@hotmail.com
İletişim Adresi : Altinkale Mah. Atatürk Cad. No:190/A
Döşemealtı/ANTALYA



Lise : Antalya Çağlayan Lisesi 2010
Lisans : Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi 2015
Yüksek lisans : Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl (Mesleki Deneyim):

1. Badem Veteriner Kliniği (2015-Halen)

Üyesi Olduğu Mesleki Kuruluşlar:

1. Antalya Veteriner Hekimler Odası

