

Állatorvostudományi Egyetem

Szülészeti Tanszék és Haszonállat-gyógyászati Klinika



Az anti-Müllerian hormon szérumszint fertilitási
markerként történő alkalmazhatósága kutyában –
Irodalmi áttekintés

Use of serum anti-Müllerian hormone levels as a
fertility marker in dogs - Literature review

Készítette: **Seres Petra**

Témavezető: **Dr. Müller Linda**

ÁTE, Szülészeti Tanszék és Haszonállat-gyógyászati Klinika
egyetemi adjunktus

Budapest, 2023.

Absztrakt

A szuka kutya ivari ciklusa 4 szakaszra osztható fel, ezek a proösztusz (3-17 nap), az ösztusz (3-21 nap), a diösztusz (kb. 70 nap) és az anösztusz (2-10 hónap), amelyek mind a rájuk jellemző viselkedésbeli, fizikális és hormonális változásokkal járnak. Vemhesség során a relaxin hormon esetében látható a legnagyobb különbség a nem vemhesekhez képest, ugyanis ez az egyetlen vemhesség-specifikus hormonja a kutyáknak. A kizárólagosan a petefészkek által termelt anti-Müllerián hormon, amellyel, hogy segít annak eldöntésében, hogy egy adott állat ivartalanított-e, az FSH (tüszőstimuláló hormon) hormonnal együtt a kutyák és egyéb emlősök petefészkek folliculus rezerv kapacitásának markereként is alkalmazható. Utóbbi nagymértékben függ az egyed korától mind emberek, mind kutyák esetében, habár szukáknál nincs olyan látványos változás, mint humán vonalon a menopauza során. A nőivar esetében a petefészkek tüsző tartaléka a korral haladva egyre csökken, ami az AMH szérumszint mérésével követhető, ugyanis kutyák esetében a diösztuszos egyedeknél pozitív korreláció tapasztalható az AMH vérszint és a másodlagos tüszők száma között, valamint negatív korreláció az AMH koncentráció és az antrális tüszők száma között. Az egyed kora a születendő alomszámot is befolyásolja az állat méretével, a termékenyítés módjával és a beltenyésztettség mértékével együtt. Az AMH vérszintjének mérése a vemhesség során alkalmazható az alomszám meghatározására is, a kevésbé pontos tapintásos vizsgálat, pontosabb UH és a vemhesség utolsó szakaszában legpontosabb RTG vizsgálat mellett. Az AMH fertilitási markerként történő alkalmazhatóságát mutatja az is, hogy a kutya ciklusa alatt szérumszintje változik, így szignifikáns növekedést mutat a proösztusz ideje alatt, majd az LH (luteinizáló hormon)-csúcs előtt lecsökken, így lehetőséget ad az ovuláció idejének előrejelzésére. Az AMH hormon markerként történő alkalmazhatóságát vizsgálták a GnRH (Gonadotropin-felszabadító hormon)-agonista, deslorelin adása mellett, amivel ovulációt indukáltak, de az AMH nem mutatott szignifikáns változást a kezelés alatt. Ezzel ellentétben a GnRH-antagonista acilinnel történő ivarzáselnyomás esetén jól alkalmazható fertilitási markernek bizonyult az AMH, ugyanis a kezelés ideje alatt csökkent a koncentrációja, viszont az acilin adásának befejezésével gyorsan helyreállt.

Abstract

A female dog's reproductive cycle can be divided into 4 stages, proestrus (3-17 days), estrus (3-21 days), dioestrus (about 70 days) and anestrus (2-10 months), all of which involve their own behavioural, physical and hormonal changes. In pregnancy, the relaxin hormone shows the greatest difference compared to non-pregnant dogs, as it is the only pregnancy-specific hormone in dogs. Anti-Müllerian hormone, produced exclusively by the ovaries, in addition to helping to determine whether an animal is neutered or not, together with FSH (follicle-stimulating hormone) can also be used as a marker of ovarian follicular reserve capacity in dogs and other mammals. The latter is highly dependent on the age of the individual in both humans and dogs, although in bitches there is not as spectacular a change as in humans at menopause. In the female, the ovarian follicle reserve decreases with age, which can be monitored by measuring serum AMH levels, since in dogs there is a positive correlation between AMH blood levels and secondary follicle counts in dioestrous individuals and a negative correlation between AMH concentrations and the number of antral follicles. The age of the individual also influences the number of litters born, together with the size of the animal, the method of insemination and the degree of inbreeding. Measuring blood levels of AMH during pregnancy can also be used to determine litter numbers, in addition to the less accurate palpation test, more accurate UH and the most accurate in the latter stages of pregnancy, the RTG. The usefulness of AMH as a fertility marker is also demonstrated by the fact that its serum levels vary throughout the dog's cycle, showing a significant increase during proestrus and then decreasing before the LH (luteinizing hormone) peak, thus providing an opportunity to predict the time of ovulation. The use of AMH hormone as a marker was investigated in combination with the GnRH (gonadotropin releasing hormone) agonist deslorelin to induce ovulation, but AMH showed no significant change during treatment. In contrast, AMH was found to be a good fertility marker for ovulation suppression with the GnRH antagonist acilin, as its concentration decreased during treatment but recovered rapidly after cessation of acilin administration.

Tartalomjegyzék

Absztrakt	2
Abstract	3
Rövidítések jegyzéke.....	6
1. Bevezetés.....	7
2. Irodalmi áttekintés.....	8
2.1. Kutya ivari ciklusa.....	8
2.1.1. Szuka kutya ivari ciklusának hormonális háttere.....	8
2.1.1.1. Proösztusz.....	8
2.1.1.2. Ösztusz.....	9
2.1.1.3. Diösztusz	9
2.1.1.4. Anösztusz.....	10
2.1.2. Szuka kutya hormonális változásai vemhesség esetén.....	10
2.2. Fertilitási marker.....	12
2.2.1. Ivartalanított nőtények elkülönítése az ivarosoktól	13
2.3. Petefészek folliculáris rezerv kapacitása	13
2.3.1. Petefészek folliculáris rezerv kapacitást befolyásoló tényezők	15
2.4. Alomszám.....	15
2.4.1. Kutyák alomszámának befolyásoló tényezői	15
2.4.2. Kutya kölyökszámának előre jelzése	17
2.5. Anti-Müllerián Hormon.....	18
2.5.1. Anti-Müllerián hormon a hím kutyákban.....	19
2.5.2. Anti-Müllerián hormon a nőtény kutyákban	20
3. Célkitűzések	22
4. Módszer.....	23
5. Eredmények.....	25
5.1. Petefészek folliculáris rezerv kapacitása	25
5.1.1. Petefészek folliculáris rezerv kapacitást befolyásoló tényezők	25
5.1.2. Haszonállatok folliculáris rezerv kapacitása (Kitekintés).....	25
5.2. Különböző lehetőségek a kutya kölyökszámának előre jelzésére a vemhesség alatt	26
5.2.1. Tapintásos vizsgálat	26

5.2.2.	UH vizsgálat.....	27
5.2.3.	RTG vizsgálat.....	28
5.2.4.	AMH-szint mérés	29
5.3.	Anti-Müllerián hormon változása a kutya ivari ciklusa alatt	30
5.4.	Egyéb lehetőségek az anti-Müllerián hormon diagnosztikai használatára szuka kutyákban	32
5.4.1.	GnRH-agonista használata esetén az AMH, mint marker.....	32
5.4.2.	GnRH-antagonista használata esetén az AMH, mint marker.....	33
6.	Következtetések	34
7.	Összefoglalás.....	36
8.	Köszönetnyilvánítás	37
9.	Irodalomjegyzék.....	38

Rövidítések jegyzéke

AMH = Anti-Müllerián hormon

FSH = Tüszőstimuláló hormon

LH = Luteinizáló hormon

P4 = Progeszteron

E2 = Ösztradiol

BBT = Alap testhőmérséklet

AI = Mesterséges termékenyítés

MIH = Müllerián-inhibitor hormon

TGF- β = Transzformáló növekedési faktor - béta

kDa = Kilodalton

CL = Sárgatest

PGF2 α = Prostaglandin F2 alfa

PRL = Prolaktin

RLN = Relaxin

IGF = Inzulinszerű növekedési faktor

AFC = Antrális tüszőszám

UH = Ultrahang

RTG = Radioizotópos termoelektromos generátor

RI = Referenciaintervallum

ELISA = Enzimhez kötött immunoszorbens analízis

GnRH = Gonadotropin - felszabadító hormon

1. Bevezetés

A leginkább az ivari differenciációban betöltött szerepéről ismert anti-Müllerián hormon (AMH) hímnemben kizárólag a Sertoli sejtek, nőnemben pedig a kisebb folliculusok granulosa sejteinek termékeként a posztnatális életben is megjelenik a vérben, ezért szérumszintjének meghatározása jelentős diagnosztikai szereppel bír. A humán vonalon már a 90'-as évektől használják különféle ivarszervi elváltozások diagnosztikájában, illetve fertilitási markerként, nők és férfiak esetében egyaránt. Kutyaiban, vérszintjének meghatározása alkalmazható intakt és ivartalanított egyedek elkülönítésére, a jövőben várhatóan egyre nagyobb hangsúlyt kaphat a rejtettheréjűség, az ovarian remnant szindróma (ORS), Sertoli-, illetve granulosa sejt daganatok diagnosztikájában. Szakdolgozatomban igyekeztem áttekinteni az anti-Müllerián hormon (AMH) fertilitási markerként történő alkalmazhatóságának vizsgálatáról született publikációkat, emellett összegeztem a petefészek folliculáris rezerv kapacitását, valamint az alomszámot befolyásoló tényezőket és az alomszám előrejelzésének lehetőségeit. A dolgozat a klinikus állatorvosok, valamint a tenyésztők számára is hasznos összefoglalóként szolgál, mely segít megérteni az AMH szérumszint mérésén keresztül gyűjthető információkat és ezek limitációit.

2. Irodalmi áttekintés

2.1. Kutya ivari ciklusa

2.1.1. Szuka kutya ivari ciklusának hormonális háttere

A nőivarú állatok esetében ciklikus megjelenés figyelhető meg az ivarzásban, amikor is a petesejt, vagy -sejtek szabaddá válnak, ami viselkedésbeli változásokkal is együtt jár. Az egyik ivarzástól a következőig tartó időszakot ivari ciklusnak nevezzük, amelyet 4 különböző hosszúságú periódusra lehet felosztani hormonális, viselkedésbeli és fizikális változások alapján. A tüszőfázis idején figyelhető meg a proösztroz, másnéven az előivarzás, aminek hossza 3-17 nap között változhat, de átlagosan 9 nap. Ezután következik az ivarzás időszaka - „az ösztroz”- ami szintén általában 9 nap, de hossza 3-21 nap között változhat. Ezt követi az utóivarzás, a metösztroz vagy diösztroz, azaz a sárgatest fázis, amely egy körülbelül 70 napos időszak. Ez után egy hosszabb nyugalmi időszak következik, ezt nevezik anösztroznak. Ennek hossza egyedenként nagyban különbözhet, 2-10 hónap között változik [1, 2]. A kutyák ciklusát általában monoösztrozként jellemzik, ugyanis egy ciklus alatt egyszer zajlik le az ösztroz, aminek megjelenése nem mutat szezonálisitást, így az év bármely szakaszában bekövetkezhet [3, 4].

2.1.1.1. Proösztroz

A proösztroz fázisában a szuka, valamint a kan kutyák viselkedése is jellegzetes, a szuka kutyák nem receptívek még a kan közeledésére, de a hím ivarú kutyák már mutatnak érdeklődést a nőivarú egyedek irányában. Ezen időszakban fizikális változások is megfigyelhetők a szuka pérájának megtekintésével, valamint a hüvely vizsgálatával. A péra ilyenkor rendszerint duzzadt, ödémás és nagymennyiségű véres kifolyás figyelhető meg, emellett a hüvely nyálkahártya ödémája jellemző [3, 5]. Ezek a fizikai tünetek a folyamatban lévő hormonális változások közvetlen megnyilvánulásai. Az ösztrodiol az egyik központi szereplője ezeknek a hormonális változásoknak. A proösztroz szakaszban fokozottan termelik a kisselektálódott tüszők, legmagasabb szintje az LH (luteinizáló hormon) csúcs előtt 2 nappal figyelhető meg. Az eddig alapszinten mozgó progeszteron az LH csúcs előtti körülbelül 6. naptól emelkedni kezd, a tüszők falának preovulációs luteinizációjára visszavezethetően, majd egy hirtelen emelkedés figyelhető meg az LH csúcs idején, amikor szintje eléri, majd meghaladja a 2 ng/ml szintet. Az LH-csúcs, amely a reprodukív ciklus kulcsfontosságú pontja, átlagosan 1,5 napig tart. Ebben a rövid időablakban az LH szérumszint 4 és 40 ng/ml közötti

értékekre emelkedik, ami kiváltja az ovulációt. [3, 5, 6]. Ezzel szemben a tüszőstimuláló hormon (FSH) szintje ebben a szakaszban a mélyponton van, jellemzően 131 és 200 ng/ml közé esik [7]. Tehát a proösztusz fázis a kutyáknál egy dinamikus időszak, amelyet kifejezett hormonális és viselkedésbeli változások jellemeznek.

2.1.1.2. Ösztusz

A szuka kutyák szaporodási ciklusának ösztusz fázisa olyan időszak, amelyet határozott viselkedési és fiziológiai változások jellemeznek. Ilyenkor a szuka receptív válik, azaz elfogadja a kan közeledését. A szukan ezen időszakban végzett fizikai vizsgálat még jobban megvilágítja ennek a fázisnak a dinamikus jellegét. Számos változás válik nyilvánvalóvá, többek között a péra ödémájának és a savas-véres váladék mennyiségének csökkenése, illetve a nyálkahártya szárazabbá válása [3, 5]. Hormonálisan az ösztuszt az ösztradiol- és progeszteronszint jelentős ingadozása jellemzi. Az ösztradiol, amely a proösztusz fázisban megemelkedett, hirtelen csökkenést mutat az ösztusz alatt, ami a hormonális dominancia megváltozását jelzi. A progeszteron ezzel ellentétben emelkedik, és az ovuláció időszakában jellemzően eléri az 5-10 ng/ml körüli szintet [3].

2.1.1.3. Diösztusz

Az ösztuszt követő szakasz a diösztusz (bizonyos cikkekben, könyvekben metösztusznak nevezett időszak). Nagyban különbözik az ezt megelőző ivarzási fázistól, mivel ebben az időszakban a szuka jelentős viselkedésbeli változáson megy keresztül, és már nem fogékony a kan közeledésére. Ez a viselkedésbeli változás a szuka termékeny időszakának végét jelzi. Fizikális változások is megfigyelhetők, különösen a péra duzzanata és ödémája esetében, amely az előző fázisokhoz képest csökkenni kezd [3, 5]. Az ösztusz utáni fázis egyik jellemzője a progeszteronszint jelentős emelkedése, aminek szintje ebben a fázisban jellemzően 15 és 90 ng/ml között mozog. Ez a megemelkedett progeszteron-koncentráció döntő jelentőségű mutatója annak, hogy a nőtény befejezte a termékeny időszakát, és átmenetileg nem fogamzóképes állapotba kerül. Fontos, hogy a vemhes és nem vemhes kutyák között nincs nagy különbség a progeszteron szint változásában, enyhén magasabb vemhesség alkalmával, de nincs szignifikáns eltérés. A diösztusz későbbi szakaszában a progeszteronszint fokozatosan csökken, és nem vemhes kutyákban 1-3 hónapon belül visszatér az 1 ng/ml alatti alapszintre [3, 8].

2.1.1.4. Anösztusz

Az anösztusz fázis, amelyet gyakran a szuka kutyák szaporodási ciklusának nyugalmi időszakaként emlegetnek, olyan szakasz, amelynek időtartama nagymértékben változó, általában 2-10 hónap között mozog. Ezen időszakban a szuka kutya nem mutat fogékonyságot a kanok közeledésére. Valamint nincs megfigyelhető duzzanat vagy ödéma a péra környékén, és nincs hüvelyváladék folyás. Ezek a fizikai jelek jól mutatják ennek az időszaknak a nyugalmi jellegét, amikor a szaporodási rendszer szünetet tart a korábbi fázisokban megfigyelhető erőteljes hormonális ingadozások és viselkedésbeli változások után [3, 5]. Ebben az időszakban a progeszteronszint alapszinten marad, 2 ng/ml alatt. Az anösztusz figyelemre méltó aspektusa azonban a tüszőstimuláló hormon (FSH) szerepe. Az FSH a petefészek tüszők számának és méretének növelését indukálja ebben a fázisban. Ezek a petefészek-tüszők viszont ösztrogént termelnek, amely a luteinizáló hormon (LH) termelésének gátlásával visszacsatolási mechanizmust fejt ki. Ez a bonyolult hormonális kölcsönhatás segít fenntartani a reprodukív rendszer nyugalmi állapotát az anösztusz alatt. Az anösztusz késői szakaszában, amikor a nőtény szervezete felkészül a következő ciklusra, az LH felszabadulása jelentősen megnő. Emellett az FSH-szint is emelkedik, jellemzően 240-294 ng/ml között mozog ebben az időszakban. Ezek a hormonális változások segítik a szervezet felkészülését a következő ösztrociklusra [5, 7, 8].

2.1.2. Szuka kutya hormonális változásai vemhesség esetén

A vemhes, illetve nem vemhes kutya hormonális profilja nem különbözik nagy mértékben. Vemhesülés esetén a sárgatest (CL) fennmaradásának idejét meghatározza a vemhesség hossza. A lassú sárgatest regresszió, a progeszteronszint fokozatos csökkenésével halad előre. Ezt a fokozatos, viszonylag lassú regressziót megszakítja a prepartum luteolízis. Ebben a fázisban a prosztaglandin F2 α (PGF2 α) szintjének megemelkedett értéke kerül a középpontba, ugyanis ez a hormon felelős elsődlegesen a luteolízis megindításáért [9]. Fontos tudomásul venni, hogy a progeszteronszintek jelentős egyéni eltéréseket mutathatnak a különböző egyedek között. Azt is érdemes megjegyezni, hogy a progeszteronszintek közötti eltérés a vemhesség (tényleges vemhesség) és az álvemhesség (terhességre hasonlító fiziológiai állapot) között nem olyan kifejezett [9–11].

A progeszteronszintek egyedenkénti eltérései mellett a nőtény kutyáknál egy fontos hormon, az ösztradiol szintjében is jelentős különbségek vannak. Érdekes módon a kutyáknál a

vehhesség következtében az ösztadiol szintje nem emelkedik jelentősen, de a vemhesség vagy álvemhesség vége felé az ösztadiol szintek általában csökkennek [9, 10].

Fontos résztvevők a hormonális szabályozásban még a prolaktin (PRL) és a luteinizáló hormon (LH) is. Ezen hormonok szerepe kulcsfontosságú a sárgatest (CL) működésének fenntartásában, amely a luteális fázis második felében játszik fontos szerepet. A prolaktin, amelyet gyakran "anyai hormonként" emlegetnek, fontos szereppel rendelkezik a vemhesség esetén. A PRL szintje vemhes állatokban átlagosan magasabb, mint nem vemhes társaikban. Fontos azonban megjegyezni, hogy a PRL-szintek jelentős egyéni eltéréseket mutathatnak a különböző egyedek között. Bár az emelkedett PRL-szintet gyakran összefüggésbe hozzák a vemhességgel, ez nem egy határozott marker a vemhesség kimutatására, mivel álvemhes állatokban is lehet emelkedett. A PRL-szintek időbeli mintázata a vemhesség alatt különösen érdekes, ugyanis emelkedett PRL-szintek túlnyomórészt a vemhesség második felében figyelhetők meg, jellemzően a vemhesség 25-28. napja után. Ez az időszak nagyjából egybeesik a relaxin szintjének emelkedésével, és a progeszteron (P4) szintjének csökkenésével. Az ellés idején a PRL-szint észrevehetően csökken, ami 1-2 napig tart. Ezt követően ismét megugrik, amikor az újszülött kölykök szopni kezdenek, ami egy jelentős fiziológiai reakciót jelöl, amely támogatja a szoptatást és az anyai gondoskodást [12, 13].

Ezek mellett kutyák reproduktív élettanában a luteinizáló hormon (LH) is sokrétű szerepet tölt be, amely túlmutat az ovuláció kiváltásában betöltött jól ismert funkcióján. Egyik központi szerepe a prolaktin kiválasztásának serkentése. Emellett közvetlenül befolyásolja a progeszteron (P4) termelését is [14].

Fontos hormon még a vemhesség esetén a relaxin (RLN) is, ami egy peptidhormon, ez elsősorban a placentából származik. Jelentősége két kulcsfontosságú területre terjed ki: a vemhességgel kapcsolatos szöveti átalakításra és a szülőcsatorna ellésre történő előkészítésére. Ez magában foglalja a különböző szövetek és struktúrák ellazulását és lágyulását, ami az ellés folyamatát elősegíti. A relaxin az egyetlen vemhesség-specifikus hormon, ami használható a diagnosztikában [15].

A vemhesség hormonális változásai mellett az embriók kitapadása és fejlődése is egy meghatározott időrendiséget követ, ami a vemhesség meghatározására használt módszerek alkalmazhatóságát és pontosságát is befolyásolja. A kutyák vemhessége a megtermékenyítés kulcsfontosságú eseményével kezdődik, amely a petevezetőben zajlik. A megtermékenyítést követően a fejlődő embriók útnak indulnak a méh felé. [16–19] Ez a vándorlási folyamat az LH

(luteinizáló hormon) csúcspontjától számítva jellemzően körülbelül 12 napig tart. Majd a méhen belül pár napig az embriók szabadon mozognak, ekkor az úgynevezett "transzkornuális vándorlás" történik, ami az LH-csúcsot követő 12-17. nap között zajlik le. Ez a mobilitás lehetővé teszi számukra, hogy a méhszarvakon belül újra egyenletesen helyezkedjenek el, függetlenül attól, hogy melyik petefészekből származnak. Az LH-csúcsot követő 17-19. nap körül az úgynevezett "fokális ödéma" jelentkezik. Ez a kifejezés a méhen belüli lokalizált duzzanatot írja le, és bár ezt a szakaszt méhváltozások jellemzik, nem jár együtt az embrió kitapadásával. Ezt követően körülbelül a 22. nap körül egy fontos átmenet következik be, amikor is az embriók a metriumba (amely a méhen belül egy meghatározott régiót jelöl) kitapadnak. Ezt követően 1-2 nap elteltével már érzékelhető az embriók szívverése is [16].

2.2. Fertilitási marker

A termékenységi markerek, más néven reprodukzív biomarkerek olyan biológiai mutatók, melyek jellemzik egy egyed reprodukzív képességeit, illetve általános termékenységi potenciálját [20–23]. Ilyen a petefészek által termelt anti-Müllerián hormon, ami a petefészek tartalékának értékelésében kulcsfontosságú marker. Becslést ad a nőivarú egyed petefészkeiben levő petesejtek számáról, ezáltal fényt derít a reprodukciós potenciálra. Az alacsonyabb AMH-szint csökkent, míg a magasabb szintek magasabb petefészek tartalékot jeleznek [20, 21, 24, 25]. Fertilitási markerként alkalmazható továbbá a follikulus-stimuláló hormon (FSH), ami az agyalapi mirigyből származik, és központi szerepet játszik a menstruációs ciklusban emberek esetén. Az FSH-szintek ellenőrzése, különösen a menstruációs ciklus bizonyos napjain, betekintést nyújthat a petefészek működésébe. Valamint az emelkedett FSH-szintek a petefészek csökkent működését jelezhetik [26]. Emellett kutyák esetében is alkalmazható az FSH, mint marker, ugyanis vemhes és nem vemhes szuka kutyák esetében eltérő az FSH szintje a szervezetben. Vemhesség esetén a szukák FSH szintje magasabb, ami az ellés körüli időszakban csökken és a laktáció során alacsony marad [27]. A progeszteron (P4) is alkalmazható markerként szuka kutyák esetében. Ez a hormon az ovuláció után a jelentősen emelkedik, így ennek mérése ezen időszakban segíti a megfelelő termékenyítési idő meghatározását [3, 5, 6]. A vemhesség alatt is változik a koncentrációja, így a vemhesség korai időszakában, az ovuláció után 11-19 nappal a legmagasabb. Ekkor viszont még nem különbözik szignifikánsan a vemhes ($30,23 \pm 6,65$ ng/ml) és a nem termékenyült ($28,45 \pm 6,26$ ng/ml) állatok esetén a hormonkoncentráció. A vemhesség közepe felé a 23-32. napon a progeszteronszintek mind a vemhes ($22,73 \pm 6,27$ ng/ml), mind a nem vemhesült ($22,59 \pm 5,77$ ng/ml) szukák esetén csökkentek, így itt sem figyelhető meg különbség. Ezekkel szemben a vemhesség késői

szakaszában, tehát az ovuláció után 52-60 nappal már szignifikáns különbség mérhető, ugyanis ekkor a nem vemhesült szukák ($3,17 \pm 2,26$ ng/ml) esetében jóval alacsonyabb lesz a progeszteronszint, a vemhesültekhez ($6,68 \pm 2,18$ ng/ml) képest [28]. Ezek mellett a progeszteronszint különböző koncentráció változási sebességet mutat különböző alomméretűk esetén a proösztrosz első jeleinek megjelenése és az ovuláció között mérve. Nagyobb számú alomok esetén gyorsabb progeszteron szintemelkedés figyelhető meg, ehhez képest a kisebb alomok esetén ebben az időszakban a progeszteron emelkedés 32,32-34,1%-kal kisebb. Az ovuláció alatt egyszer mért hormonszint azonban nem jelzője az alomméretnek [29].

2.2.1. Ivartalanított nőtények elkülönítése az ivarosoktól

A petefészek meglétének endokrin módszerekkel történő bizonyítása elsősorban abban a helyzetben fontos, amikor az állat előélete ismeretlen, mint például a menhelyi örökbefogadások során. A hasi seb gyógyulása után maradó heg meglétének, vagy hiányának diagnosztikai értéke önmagában megkérdőjelezhető. Az anti-Müllerián hormon (AMH) ígéretes alternatívaként jelent meg a nőtény kutyák reprodukív állapotának értékelésére. A vizsgálatok kimutatták, hogy a szérum AMH-szint mérése rendkívül hatékonyan képes megkülönböztetni az ovariektomizált és az intakt felnőtt nőtény macskákat és kutyákat. Hasznosnak bizonyult továbbá a kutyáknál a petefészek maradvány szindróma diagnosztizálásában is. Mivel az AMH-t a kis növekvő petefészek-tüszők választják ki, a vérben mért koncentrációja a petefészek-tüszőállományt tükrözi. Ez a tulajdonsága a petefészek tartalék biomarkerévé teszi különböző fajoknál, beleértve az egereket és az embert is. Petefészek hiányában fokozatosan csökken a koncentrációja, így értékes eszköz a reprodukív státusz értékelésére [30, 31].

2.3. Petefészek follikuláris rezerv kapacitása

A petefészek tüszőtartalék-kapacitás a tüszők számát és minőségét jelenti. Ezek a tüszők éretlen petesejteket tartalmaznak, és mennyiségük és minőségük jelzi az egyed reprodukív potenciálját. A petefészek tüszőtartalék kapacitása gyakran összefügg az életkorral. A nőivarú emlősök véges számú tüszővel születnek, és ez a szám az életkor előrehaladtával fokozatosan csökken. A petefészek tüszőtartalékának csökkenése az öregedési folyamat természetes része. Ha a tüszők száma jelentősen csökken, az a termékenység csökkenéséhez vezet. Humán vonalon az anti-Müllerián hormon (AMH) és a tüszőstimuláló hormon (FSH) mérésére szolgáló vérvizsgálatokkal értékelhetik a petefészek tartalékát. Emellett az ultrahangvizsgálat is alkalmas lehet a petefészek tartalékának meghatározására, a látható tüszők száma, valamint az

ultrahanggal mért petefészek térfogata alapján, ugyanis a kor előre haladtával látható a tüszők számának a csökkenése [32–35]. Az antrális tüszőszámlálást a menstruációs ciklus korai tüszőfázisában kell elvégezni, mert a cikluson belül vannak eltérések. Az antrális tüszők a nők petefészek tartalékát tükrözik, jelezve a potenciális jövőbeli ovulációhoz rendelkezésre álló éretlen petesejtek mennyiségét [33].

A genetikai tényezők is szerepet játszanak a nő petefészek tartalékának meghatározásában. Egyes nőknél a genetika miatt magasabb lehet a kezdeti tartalék, míg másoknál alacsonyabb. Genetikai vizsgálatok olyan lehetséges genetikai változásokat tártak fel, amelyek befolyásolhatják a petefészek petesejtkészlet kialakulását és kimerülését. Ez betekintést nyújt a petefészek öregedésébe, azzal a céllal, hogy előre jelezhessük a menopauzát és befolyásolhassuk a korai tüszőérést, potenciálisan meghosszabbítva a termékenység élettartamát [36–38].

Egy tanulmányban a kutatók azt vizsgálták, hogy a csökkent petefészek tartalék összefügg-e a petefészek granulózasejtjeinek specifikus génexpressziós mintázataival az *in vitro* megtermékenyítésen (IVF) átesett meddő nők körében. A tanulmány 1256 differenciálisan szabályozott gént azonosított a csökkent petefészek tartalékban szenvedő nők granulózasejtjeiben, ahol különösen az inzulinszerű növekedési faktor (IGF) család géneinek downregulációját figyelték meg. Ez a downreguláció az IGF1 és IGF2 ligandumok és receptoraik esetében volt megfigyelhető a luteinizált granulózasejtekben és a többmagvú óriássejtekben [39]. Ezenkívül a közelmúltban végzett tanulmányok feltárták az életkor okozta vagy kóros petefészek tartalék kimerülésével és az idiopátiás ismétlődő vetéléssel összefüggő genetikai tényezők közötti kapcsolatokat. Azonosították a petefészek tartalék kialakulását és a korai embrionális fejlődést egyaránt befolyásoló közös molekuláris tényezőket [40].

Következtetésként a genetikai kutatás kulcsfontosságú szerepet játszik a petefészek öregedésének és a termékenységre gyakorolt hatásának megértésében. Az IGF gének downregulációja a csökkent petefészek tartalékkal rendelkező nőknél egy lehetséges mechanizmusra utal, amely hozzájárul reprodukciós kihívásaikhoz. A petefészek-specifikus genetikai tényezők vizsgálata megmagyarázhatatlanul visszatérő vetélések esetén fényt deríthet annak összetett patofiziológiájára [36, 37, 39, 40].

2.3.1. Petefészek folliculáris rezerv kapacitást befolyásoló tényezők

A petefészek folliculáris rezerv kapacitást befolyásoló tényezők közül az egyik legjelentősebb tényező az életkor. A petefészek tartalék természetes módon csökken az öregedéssel. Nőkben a menopauza, amely a petefészek öregedésének végpontját jelenti, a petefészek tüszők számának csökkenésével jellemezhető. Ez a természetes folyamat szabálytalan menstruációs ciklusokhoz és végül a menstruáció megszűnéséhez vezet emberek esetén. Nemcsak a tüszők mennyisége, hanem minőségük, következésképpen a termékenység is csökken az idő múlásával. A petefészek öregedéséhez kötődő hormonális változások elsősorban a petefészek és a hipotalamusz-hipofízis egység közötti kommunikációban bekövetkező eltolódásokat foglalják magukban. Ahogy a nők öregednek és az antrális tüszők száma csökken, az FSH szintje emelkedik, és a menstruációs ciklus szabálytalansága egyre szembetűnőbbé válik. Az AMH, az antrális tüszők számát tükröző marker szintén csökken. Fontos, hogy a menopauza időszaka nem minden személy esetében ugyanolyan idős korban következik be, egyénenként változó [36, 41, 42]. Tekintettel a menopauza viszonylag előre jelezhető mivoltára és a petesejtek minőségének ismert csökkenésére, egyre nő az érdeklődés olyan tesztek kifejlesztése iránt, amelyek előre jelzik, hogy egy nő mikor éri el ezt az életszakaszt. A nők reprodukciós képessége 40 éves kor után a petesejtek minőségének romlása miatt jelentősen csökken [43]. Kutyák esetében is csökken a tüszők száma, habár nincs olyan értelemben menopauza, mint emberek esetében, de az emlősök véges számú tüszővel születnek. Szukák esetében is változások történnek a tüszőszámban a kor előrehaladtával, a primordiális tüszők száma fiatalabb állatokban magasabb, de az elsődleges tüszők számában nincs szignifikáns különbség fiatal és idős kutyák között. Emellett az idősebb kutyák esetében a másodlagos és a preantrális tüszőkben a granulosa sejtek száma jóval alacsonyabb, fiatalabb társaikhoz képest, ami szintén a petefészek tartalék korral történő csökkenésére utal. Valamint a szérum AMH-szintje jelentősen alacsonyabb az idősebb kutyák esetében. Az AMH-szint csökkenése összhangban van a granulosa-sejtek számának csökkenésével, ezzel is kiemelve az AMH-nak, mint a petefészek öregedésének markereként történő alkalmazásának a lehetőségét kutyáknál [44].

2.4. Alomszám

2.4.1. Kutyák alomszámának befolyásoló tényezői

A kutyák alomszámát számos tényező befolyásolja. K.S. Borge és társai által, 2006 és 2007 között végzett átfogó tanulmányban a kutatók a Norvég Kennel Klub hatalmas adatállományát felhasználva a fajtatiszta kutyák alomnagyságát befolyásoló tényezőket vizsgálták. A kutatás

célja az volt, hogy áthidalja a kutyák alomnagyságával kapcsolatos korabeli ismeretek hiányosságait, különösen a különböző fajták körében. A tanulmány számos változót vizsgált, beleértve a fajta testméretét, a nőtény kutya életkorát, a párosítás módját, valamint az évszakot is [45].

Nem meglepő, hogy a nagyobb fajtáknak általában több kölyke született almonként. A tanulmányban a fajtákat a következő méretcsoportokba sorolták: miniatűr fajták (<5 kg), kis fajták (5-10 kg), közepes fajták (10-25 kg), nagy fajták (25-45 kg) és az óriás fajták (>45 kg). Az eredmények nagy eltéréseket mutattak. A miniatűr fajták esetében az átlagos alomszám 3,5 ($\pm 0,04$), kis fajtákban 4,2 ($\pm 0,03$), közepes méretűeknél 5,7 ($\pm 0,04$), nagyoknál 6,9 ($\pm 0,05$), míg az óriás fajtáknál 7,1 ($\pm 0,13$) volt [45].

A tanulmány összefüggést tárt fel a nőtény kutya életkora és az alom mérete között. A lineáris korrelációval ellentétben a kapcsolat összetettebb volt, görbületi tendenciát mutatott. A kisebb fajták esetén mind a fiatal, mind az idősebb kor alomszám csökkenést vont maga után, ezzel szemben az óriás fajták esetében a fiatal kor nem járt alacsonyabb alomszámmal, de az idősebb kor igen, ugyanakkor nem találtak összefüggést a kor és a fajta között az alomszám tekintetében [45, 46].

A természetes párosítás, mint a legelterjedtebb módszer, a mesterséges termékenyítéshez (AI) képest nagyobb alomhoz vezetett. Továbbá, a mesterséges megtermékenyítési módszereken belül a fagyasztott spermával fogant alom jelentősen kisebb volt, mint a friss spermával fogant alom. Így kijelenthető, hogy a termékenyítés módszere nem csak a sikeres termékenyítés szempontjából fontos, hanem az alomszám szempontjából is [45, 47].

Az alomméreték szezonális változásait is megvizsgálták. Bár megfigyelhető különbségek voltak a különböző évszakokban született almok mérete között, így a tavaszi almok több, míg a téli almok kevesebb kölyköt hoztak, ezek az eltérések más tényezők figyelembevételével, mint például fajta, kor, illetve testméret, nem voltak szignifikánsak. Ez arra utal, hogy bár az évszakok bizonyos mértékben befolyásolhatják a kutyák szaporodását, ez nem szignifikáns meghatározó tényezője az alomméretnek [45].

A kutyáknál viszonylag gyakran előforduló jelenség a beltenyésztettség, amikor az egyazon fajtán belüli, közeli rokonságban álló egyedeket párosítják. Ez a kutyatenyésztők körében elterjedt gyakorlat a fajtatulajdonságok és a származás tisztaságának megőrzése érdekében. A beltenyésztést gyakran használják a fajtán belüli kívánatos tulajdonságok, például a szőrszín, a

méret vagy a temperamentum rögzítése okán, viszont a beltenyésztésnek negatív következményei is vannak. Több tanulmány is született a beltenyésztés hatásának megismerésére. Ilyen kutatást végeztek az Entlebucher hegyikutyák esetében is a szaporodási teljesítményük csökkenése végett. J. Schrack és társai a tanulmány során elsősorban az anyaállat életkorát és beltenyésztettségének mértékét találták, mint okot az alomszám csökkenésre. Ebben a kutatásban a Pedigree Viewer algoritmusát alkalmazták a beltenyésztettség együttható kiszámítására. A beltenyésztettség annak a mértéke, hogy egy adott ős hányszor szerepel a felmenők között. Minél nagyobb ez az együttható, annál nagyobb a beltenyésztettség mértéke. Az egyik jelentős eredmény az évek során született almok beltenyésztési együtthatójának növekedése volt, amely az 1986-os 0,37-ről 2013-ra 0,40-re emelkedett, ami a populáción belüli beltenyésztés magasabb szintjét jelzi. Konkrétan, az anyaállatok beltenyésztettségének 1%-os növekedése 0,1 kölyökkel csökkentette az alomméretet. Ezáltal kimondható, hogy a beltenyésztés mértéke is befolyásolja a született alomszámot [46].

2.4.2. Kutya kölyökszámának előre jelzése

A kutyák vemhességi állapotának pontos felmérése és a várható utódok számának előrejelzése a kutyatenyésztés felelős és hatékony vemhességkezelésének kulcsfontosságú szempontjai [48–50].

Első szempont, ami miatt az előrejelzés fontos lehet, az a megfelelő gondozás és táplálás. Annak ismerete, hogy a kutya vemhes, valamint, hogy mennyi embrió fejlődik benne lehetővé teszi a tenyésztők és a tulajdonosok számára, hogy a várandós anyának a szükséges speciális ellátást és táplálást biztosítsák ebben a kritikus időszakban. A vemhesség különleges igényeket támaszt a kutya szervezetével szemben, beleértve a megnövekedett táplálkozási igényeket és a mozgásprogram megváltozását. A vemhesség pontos felismerése biztosítja, hogy ezeket a feladatokat időben el lehessen végezni, hogy mind az anyaállat, mind a fejlődő kölykök egészségét támogassák [48–53].

Fontos szempont még az előrejelzésben az állatorvosi felügyelet. A vemhesség korai felismerése lehetővé teszi a tulajdonosok számára, hogy időben ütemezzék az állatorvosi ellenőrzéseket. A vemhesség alatti rendszeres állatorvosi látogatások elengedhetetlenek az anyaállat egészségi állapotának nyomon követéséhez, a vemhesség előrehaladásának értékeléséhez és az esetleges komplikációk felismeréséhez. Ez a proaktív megközelítés segíthet megelőzni és kezelni a vemhesség során felmerülő egészségügyi problémákat [48, 50].

Az alomszám előrejelzése a megelőző intézkedések szempontjából is fontos lehet, mivel lehetővé teszi a tenyésztők és a tulajdonosok számára, hogy megalapozott döntéseket hozzanak az ellési folyamatot illetően. A megfelelő előkészítés, például a megfelelő ellési környezet kialakítása és a szükséges készletek rendelkezésre állásának biztosítása hozzájárulhat a zökkenőmentesebb és biztonságosabb elléshez. Ezenkívül a várható alomméret ismerete segíthet az esetleges problémák, például a kölykök száma és a szoptatáshoz rendelkezésre álló csecsbimbók közötti eltérés felismerésében [48, 50, 54].

A korai szocializáció és tervezés is fontos szempont lehet az alomszám előre jelzésében. A várható alomméret ismerete lehetővé teszi ugyanis a tenyésztők és a tulajdonosok számára a kölykök jövőjének megtervezését. Ez olyan megfontolásokat foglal magában, mint a megfelelő otthonok megtalálása, a korai szocializációs erőfeszítések és az oltási ütemtervek. A megfelelő előkészítés biztosítja, hogy minden kölyök megkapja az egészséges életkezdéshez szükséges figyelmet és gondoskodást [48, 50, 54].

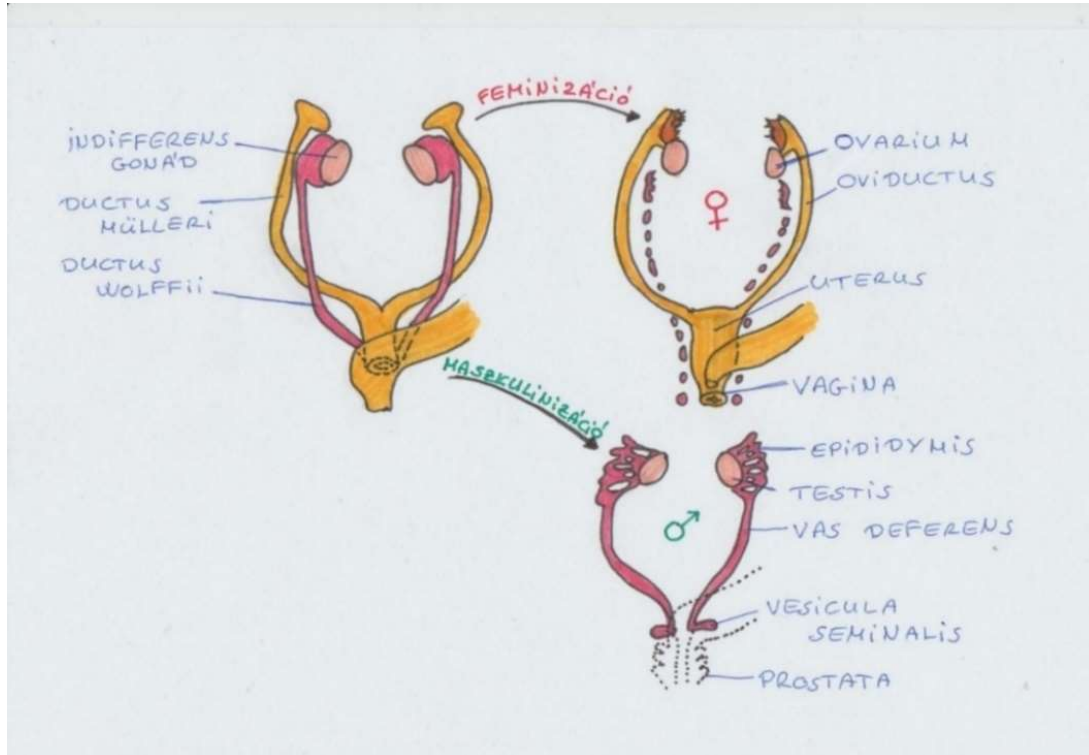
2.5. Anti-Müllerián Hormon

Az anti-Müllerián hormon (AMH), vagy Müllerián-inhibitor hormon (MIH) egy dimer glikoprotein, ami azt jelenti, hogy két összekapcsolódó alegységből áll. A transzformáló növekedési faktor-béta (TGF- β) szupercsaládba tartozik és mint a csoport többi tagja, döntő szerepet játszik a különböző sejtfolyamatok szabályozásában. Elsősorban a növekvő tüszőkben található granulosa sejtekben termelődik nőstények esetén, míg hím ivarú állatoknál a Sertoli-sejtek termelik [55–57].

Az AMH körülbelül 140 kDa molekulatömeeggel rendelkezik, ami kiemeli szerkezeti összetettségét. Funkcionális működése a 2-es típusú AMH-receptorral való kölcsönhatásán múlik. Az AMH-nak ehhez a receptorhoz való kötődését követően először az AMH 1-es típusú receptor foszforilációja történik, amely egy aprólékosan szabályozott jelátviteli kaszkád indító eseménye. Ennek a jelátviteli kaszkádnak a középpontjában a Smad fehérjék, a TGF- β szupercsalád elsődleges jelátvivői állnak. Aktiválásukat követően ezek a Smad fehérjék elindulnak a sejten keresztül, és olyan kritikus információkat továbbítanak, amelyek végső soron az AMH-ra adott sejtválaszt alakítják. A molekuláris kölcsönhatások e bonyolult láncolata hozzájárul a reprodukzív rendszer fejlődését és működését megalapozó szabályozási folyamatokhoz [57, 58].

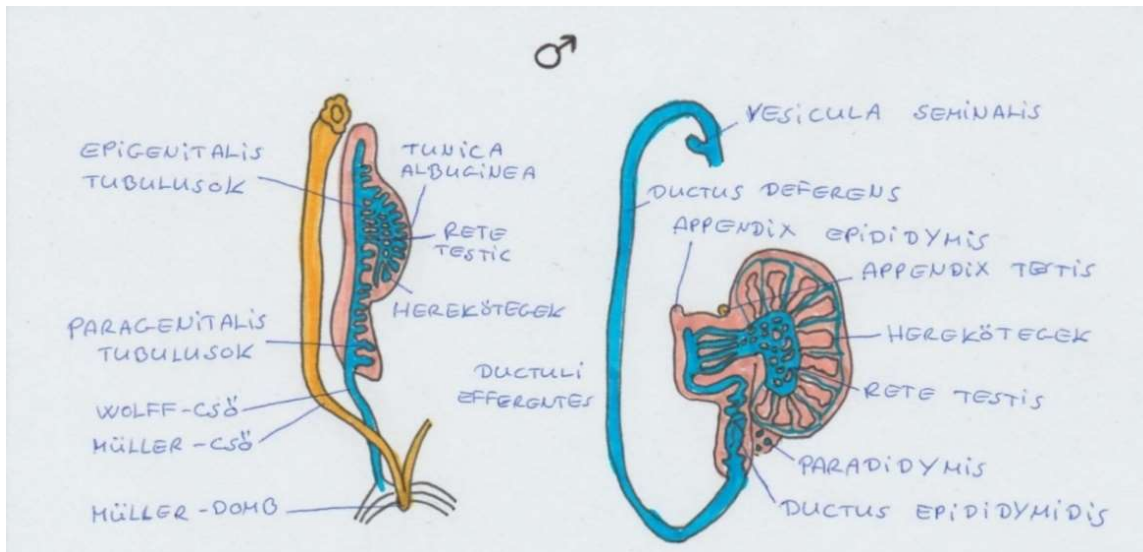
2.5.1. Anti-Müllerián hormon a hím kutyákban

A kromoszómális nem meghatározása kulcsfontosságú esemény, amely a megtermékenyítéskor történik, és a reprodukciós biológia alapvető aspektusát képezi. Ezt a folyamatot a szülői ivarsejtek eredendő genetikai összetétele szabályozza, ahol a nőtény egyed által adott petesejt kivétel nélkül X kromoszómákat hordoz, míg a hímivarsejtek X vagy Y kromoszómákat hordozhatnak. Ez a veleszületett különbség alapvetően meghatározza a keletkező zigóta nemét, amely hímivar (XY) vagy nőivar (XX) lehet. Figyelemre méltó, hogy a gonádok differenciálódásának kezdete előtt a születő hím és nőtény gonádok megkülönböztethetetlen embrionális stádiumban vannak. Ebben a fejlődési fázisban mind a Wolff-cső (ductus mesonephricus), mind a Müller-cső (ductus paramesonephricus) jelen van. Ezek a reprodukzív rendszer későbbi fejlődésének két lehetséges útját jelentik (1. Ábra) [2]. A szexuális dimorfizmus kialakulását, mely során a hím és a nőtény szaporítószervek eltérő morfológiát vesznek fel, az SRY gén jelenléte indítja el. Ez az Y-kromoszómán található kulcsfontosságú gén a hím nemi szervek differenciálódásának irányításáért felel. Kifejeződése bonyolult molekuláris események kaszkádját indítja el, amely végül a hímivarsejtek fejlődésében bontakozik ki, miközben egyidejűleg elnyomja a Müller-csatorna fejlődését [58].



1. Ábra. Hím és nőtény ivarszervek kialakulása. Az ábra jobb oldalának felső részén a női ivarszervek, az ábra jobb oldalának alsó részén a hím ivarszervek kialakulása látható az ábra bal oldalán található indifferens gonádból, Müller-csőből és Wolf-csőből. (Saját kép) [59]

A Sertoli-sejtek által termelt AMH megjelenik a vérben a hím magzatokban [60]. A hímek esetében az AMH a Müller-cső regresszióját okozza, - a hormon neve is innen származik -, ezzel biztosítva, hogy azok ne fejlődjenek női reproduktív struktúrákká. Ehelyett szisztematikusan lebomlanak, lehetővé téve a hímivarszervek kialakulását. Ez a vemhesség 36. napjától kezdődően 10 nap alatt zajlik le. Ezzel párhuzamosan a Leydig-sejtek által szintetizált tesztoszteron elősegíti a Wolff-féle csatornák továbbfejlődését mellékherévé és ondóvezetővé (2. Ábra) [2].

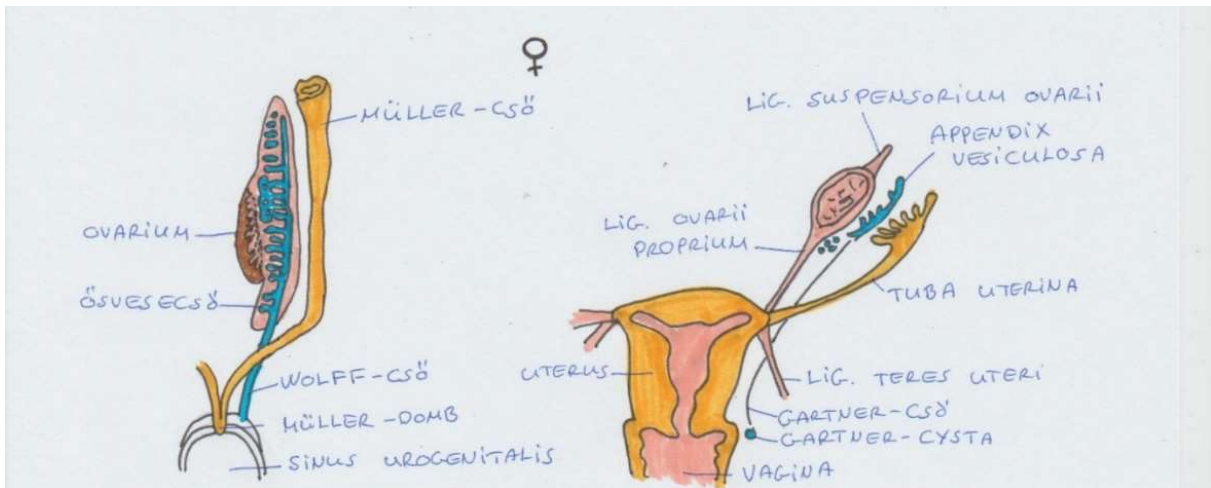


2. Ábra. Hímivar genitális csatornáinak kialakulása. Az ábra bal oldalán a még nem differenciálódott nemi utak láthatók, míg az ábra jobb oldalán a már differenciálódott hím ivari csatornák figyelhetők meg. (Saját kép) [59]

2.5.2. Anti-Müllerián hormon a nőstény kutyákban

A nőstény magzatok szexuális differenciálódásának bonyolult folyamatát az jellemzi, hogy hiányoznak bizonyos kulcsfontosságú genetikai és hormonális tényezők, amelyek a hímivar fejlődésében dominálnak. A nőstény magzatokban az Y kromoszómán található SRY gén hiánya két kritikus sejttípus hiányát eredményezi: a Sertoli-sejteket, amelyek az anti-Müllerián hormon (AMH) termeléséért felelősek, és a Leydig-sejteket, amelyek központi szerepet játszanak a tesztoszteron termelésében. Ezek hiányában a női nemi szervek fejlődésének folyamata más pályát követ. Ez magában foglalja a Wolff-csövek visszafejlődését, és a Müller-csövek fennmaradását és továbbfejlődését, amelyek a női reproduktív struktúrák előfutárai. A Müller-csövek fejlődése a nőstényekben egy aprólékosan összehangolt folyamat, amely kraniokaudális irányban bontakozik ki. Első lépésként a kraniális részből a petevezető alakul ki. Ezt követően a Müller-féle cső középső részből keletkeznek a méhszarvak és a méhtest. Végül a kaudális vége hozzájárul a méhnyak és a hüvely kraniális részének kialakulásához. Ez

a szekvenciális fejlődés biztosítja a teljesen működőképes női reproduktív traktus kialakulását (3. Ábra) [2]. Nőstények esetében az AMH termelődése elsősorban a preantrális tüszők granulosa sejtjeiben zajlik, amelyek a fejlődés különböző stádiumaiban lehetnek, beleértve a primordiális, elsődleges vagy másodlagos tüszőket. Ezen kívül az AMH termelődhet kis antrális tüszőkben is, amelyek tercier vagy ovulációs tüszökké fejlődhetnek. Az AMH dinamikus szabályozása a női reproduktív rendszerben bizonyítja sokrétű szerepét a petefészek működésének és a tüszőfejlődésnek a szabályozásában [60].



3. Ábra. Nőiivar genitális csatornáinak kialakulása. Az ábra bal oldalán a még nem differenciálódott nemi utak láthatók, míg az ábra jobb oldalán a már differenciálódott nőiivar csatornák figyelhetők meg. (Saját kép) [59]

3. Célkitűzések

A dolgozat fő témája az anti-Müllerián hormon (AMH) jelentősége a vemhesség során a kutyáknál a magzatszám előrejelzésében, valamint az AMH esetleges markerként való alkalmazhatósága kutyáknál egyéb esetekben. Az AMH, a petefészek tartalékot tükröző hormon, nagy lehetőségeket rejt magában a kutyák szaporodásának területén. Ez a dolgozat az AMH prediktív markerként való felhasználásával kapcsolatos különböző szempontokat és lehetőségeket vizsgálja. Ezek között az AMH-szintek és az alomméret közötti összefüggést is, ami miatt értékes eszköz lehet a tenyésztők és állatorvosok számára. Az eredmények érdekes mintákat tárhatnak fel, kiemelve az AMH sokrétűségét a szaporodási teljesítmény előrejelzésében. Amennyiben az eredmény pozitív korrelációt mutat ki a magasabb AMH-koncentráció és a nagyobb alomméret között, úgy potenciálisan hatékony eszközt kínál a tenyésztési programok számára. A dolgozat leírja az AMH esetleges alkalmazhatóságát az elsősorban nem ismert előéletű kutyák ivari állapotának feltérképezésének lehetőségére. Az AMH kulcsfontosságú szerepet játszhat a jövőben a szukák kiválasztásában és menedzselésében a kutyák szaporodásának területén. Ezek felderítésére ez a dolgozat összefoglalja az ezen témát érintő kutatások eredményeit.

4. Módszer

Szakdolgozatom megírásához, a tudományos források széles körű feltárása során számos szakmai platformon keresztül kutattam megfelelő cikkek, tudományos értekezések után. A rendelkezésemre álló számtalan platform közül hét kiemelkedő tudományos oldalt használtam. A Google Scholar hatalmas tárháza számos tudományágra kiterjed, és olyan cikkek gazdag választékát nyújtotta, amelyek a kutatásom különböző dimenzióinak megfeleltek. A PubMed és a ScienceDirect az egészségügyhöz, élettudományokhoz és technológiához kapcsolódó irodalom forrása lett számomra. Tudáskeresésem során továbbá a Wiley Online Library a folyóiratok, könyvek és referenciaanyagok széles körű választéka, valamint az Elsevier Science Direct szakmailag lektorált publikációi fontos szerepet játszottak szakdolgozatom elméleti keretének kialakításában. Valamint a SpringerLink is sokban segítette munkámat a szakdolgozat írása alatt, a ResearchGate-el karöltve.

A keresés alatt amennyiben azt akartam, hogy egy kifejezésre szó szerint keressen rá, úgy az adott szavakat idézőjelek közé tettem. Az AND szóval értem el azt, hogy az adott tudományos cikket tartalmazó oldalon a keresésben említett mindkét kifejezést tartalmazza a tudományos értekezés. Míg az OR szóval az tudtam beállítani, hogy az adott 2 vagy akár több kifejezés közül valamelyiket tartalmazza a keresés eredménye.

A petefészek folliculáris rezerv kapacitását befolyásoló tényezőkről szóló publikációk keresése esetén elsősorban „ovarian follicular reserve capacity”, vagy „follicular reserve capacity” kifejezésre kerestem rá. Majd az ezt befolyásoló tényezők leírásához kiegészítettem ezt a keresést egy AND után leírt „age”, „biomarker”, „genetics” kifejezéssel, valamint ugyanezekre rákerestem egy „human” kifejezéssel kiegészítve is, ugyanis emberekkel kapcsolatban több kutatást végeztek ezen a téren. Majd a haszonállatokra vonatkozó kitekintésnél a „follicular reserve capacity” után egy AND kötőszóval „farm animal” OR „livestock” OR „cow” OR „bovis” szavakat használtam a keresés során. Itt az állatfajra történő rákeresésnél latin keresőszót is alkalmaztam, mert a tudományos cikkek egy részénél az állatfaj latin megnevezése figyelhető meg, ezzel is kiszélesítve a keresési eredményeket.

Majd a várható kölykök számának előrejelzésére alkalmazható módszereket szerettem volna megismerni és összefoglalni. Így a keresésem fő kifejezései a „litter number”, „litter size” és a „puppy number” voltak egy AND kötőszó utáni „dog” OR „canis” kiegészítéssel, valamint egy újabb AND utáni „prediction” OR „marker” szavakkal. Az egyes előre jelzési módszerek lehetőségei és pontossága után is kutattam, ez esetben az alap keresésemet „palpation”,

„ultrasound”, „radiography”, vagy „AMH” OR „Anti-mullerian hormone” kifejezésekkel pontosítottam, így szélesebb körű betekintést tudtam nyerni az egyes módszerek lehetőségeibe és alkalmazhatóságaiba.

Az anti-müllerián hormon kutyák ciklusa során történő változásait érintő cikkekre a „dog” OR „canis” szavakkal kezdve, majd egy AND kötőszóval kapcsolt „estrous cycle”, „ovulation cycle” kifejezésekkel, és ezt követően egy ismételt AND után „AMH” OR „Anti-mullerian hormone” kiegészítve kerestem rá. Az anti-Müllerián hormon markerként történő alkalmazhatóságainak egyéb lehetőségeinek leírása alkalmával az „AMH” OR „Anti-mullerian hormone” AND „dog” OR „canis” kifejezés után a keresést „GnRH-agonist” OR „deslorelin”, „GnRH-antagonist” OR „acilin” kifejezésekkel pontosítottam.

A releváns tudományos cikkek keresése során aprólékosan a legújabb publikációkra összpontosítottam, hogy biztosítsam a legfrissebb kutatási eredmények bevonását. Céлом az volt, hogy a tudományos tanulmányok és cikkek széles spektrumát foglaljam bele, ami számos kísérlet és vizsgálat feltárásához vezetett. A hitelesség magas színvonalának fenntartása érdekében kifejezetten kiszűrtem a nagyon kevés esetet tartalmazó tanulmányokat, és a szélesebb mintamérettel és szilárdabb módszertannal rendelkezőket választottam. Ahelyett, hogy az eltérő adatpontokra támaszkodtam volna, a hasonló eredményekkel rendelkező tanulmányokat helyeztem előtérbe, így biztosítva a szakdolgozatomba beépített információk koherenciáját és megbízhatóságát. Szisztematikus megközelítést alkalmazva, a tudományos adatbázisok mélyében kerestem, évről évre vizsgálva a cikkeket. A tudományos szakirodalom eme aprólékos és részletes vizsgálatával arra törekedtem, hogy kutatásomhoz szilárd alapot teremtsék, a nézőpontok és módszertanok széles skálájából merítve.

5. Eredmények

A szakdolgozatom megírásához aprólékosan elemeztem 78 tudományos értekezést 1977 és 2023 között, különös tekintettel a 2000-es években megjelentekre. Ez a kiterjedt adathalmaz nem csak szilárd tudományos háttérrel biztosít, hanem a szakdolgozat témája szempontjából releváns, változatos tartalmakat is magában foglal. Azáltal, hogy a forrás ilyen széles köréből merít, a kutatásnak előnyére válik a téma átfogó megértésére, ami növeli az elemzés mélységét. A szakdolgozat alapjául választott dokumentumok eredményei és következtetései nem állnak szemben egymással.

5.1. Petefészek folliculáris rezerv kapacitása

5.1.1. Petefészek folliculáris rezerv kapacitást befolyásoló tényezők

Kutyák esetében is készítették tanulmányt a petefészek tüszőszámára vonatkozóan. Elsősorban a petefészekmaradvány szindróma esetében készült több kutatás, azt bizonyítva, hogy a petefészek jelenléte kimutatható az AMH hormon mérésével [61]. Az itt tárgyalt kutatást E. Anadol és társai végezték, és elsődleges céljuk az anti-Müllerián hormon és a petefészek tüszőszám közötti kapcsolat felderítése volt diösztusz és anösztusz időszakában vizsgált kutyákban. Az AMH szintet ovariohisterektómia előtt mérték, valamint a műtéti beavatkozás után 1, 5 és 10 nappal. Az AMH szérumszint az 1. és az 5. napra szignifikánsan lecsökkent, és a 10. napra már detektálási határ alá esett a koncentrációja, ami azt az állítást támasztja alá, hogy a szukák esetében a petefészek az AMH-szintézis kizárólagos helye. A kutatás pozitív korrelációt mutatott az AMH koncentráció, valamint a másodlagos tüszők száma között, mind az anösztuszos, mind a diösztuszos kutyák esetében. A diösztuszos szukák esetében negatív korrelációt figyeltek meg az AMH koncentráció és az antrális tüszők száma között. Ezek arra utalnak, hogy az AMH koncentrációjának mérése a petefészek jelenlétének kimutatása mellett értékes betekintést nyújt a petefészek tüszőkapacitásába is [30].

5.1.2. Haszonállatok folliculáris rezerv kapacitása (Kitekintés)

A tehének tüsző tartalékkapacitásának megértése alapvető fontosságú az állattenyésztés és a mezőgazdaság területén. A petefészek mérete, a petefészek tartalék (amely a jó minőségű petesejtek teljes számát tartalmazza) és a termékenység közötti bonyolult kapcsolat továbbra is rejtély a reprodukív biológiában. A pontos mechanizmusok, amelyek révén ezek a tényezők kölcsönhatásba lépnek egymással, valamint a petefészek tartalék számszerűsítésére és az annak

változását befolyásoló tényezők megértésére szolgáló diagnosztikai eszközök mindmáig nehezen megismerhetők [62–65].

J.J. Ireland és társainak kutatásai antrális tüszőszámon (AFC) alapuló megbízható fenotipizálási módszert hoztak létre a szarvasmarhák osztályozására. A vizsgálat során vérmintákat gyűjtöttek, és petefészek ultrahangvizsgálattal kategorizálták a szarvasmarhákat alacsony, közepes vagy magas antrális tüszőszám (AFC) szerint. Az eredmények azt mutatták, hogy az AMH-koncentráció jelentősen magasabb volt a közepes vagy magas AFC-vel rendelkező szarvasmarhánál, mint az alacsony AFC-vel rendelkezőknél. A tanulmány felvázolja, hogy egyetlen AMH-mérés hogyan szolgálhat a termékenység megbízható indikátoraként [62].

A szarvasmarhák petefészek tartalékának mérete mérsékelten öröklődik, ami azt jelzi, hogy a genetika szerepet játszik a tartalék változásában. Az utódok petefészek tartalékának mérete két elsődleges megközelítéssel növelhető. Először is, az anyaállatoknál a fogamzás előtti szakasztól a vemhesség korai szakaszáig alkalmazott jobb gazdálkodási gyakorlatok alkalmazásával pozitívan befolyásolható a petefészek-tartalék kialakulása. Másodszer, genetikai szelekciót lehet alkalmazni a nagyobb petefészek-tartalékkal rendelkező szarvasmarhák tenyésztésére, ami potenciálisan növelheti a szaporodási sikert a következő generációkban. Ezek a stratégiák rávilágítanak arra, hogy mind a környezeti, mind a genetikai tényezők képesek a szarvasmarha petefészek-tartalékát alakítani [64, 65].

5.2. Különböző lehetőségek a kutya kölyökszámának előre jelzésére a vemhesség alatt

5.2.1. Tapintásos vizsgálat

A manuális tapintást Robert L. Toal és társai vizsgálataik alkalmával, már 3 héttel a termékenyítést követően alkalmazták. A vemhesség kimutatásának területén ez a módszer 88%-os pontossággal volt képes meghatározni a vemhesség jelenlétét, de ez esetben 1 hamis eredmény előfordult az 55 kutyából álló esetszámban. Azonban, ha a fókuszbba a magzatok megszámlolását állítjuk, úgy a pontossági százalék igencsak eltérő, mindössze 12%-os eredménnyel képes meghatározni a szukában fejlődő magzatok számát [66]. Az embriók kerekded megvastagodásokat alkotnak a vemhes méhben. Egy közepes méretű kutya esetében (körülbelül 20 kg) 28-30 nappal az ovulációt követően a legjobban érezhető tapintással a vemhesség, ekkor körülbelül 5 cm hosszúságú duzzanatok érezhetők. Ebben a szakaszban is nehéz tapintani a magzatokat nagyobb méretű fajta, feszes hasfal, vagy kevesebb magzat esetében, valamint a magzatok kraniális elhelyezkedése a méhben tovább nehezíti a feladatot.

Később, 35-45 nappal az ovuláció után a magzatok megnőnek és hosszabbak lesznek, így a duzzanatok ebben az időszakban nehezebben tapíthatók, a méhszarvak tömlőszerűen megvastagodottak. Amennyiben nem tudott vemhességről van szó, úgy tévesen pyometraként lehet diagnosztizálni, ezért ez esetben érdemes további UH vizsgálatot végezni [67].

5.2.2. UH vizsgálat

Az ultrahangot mindhárom trimeszteri fázisban alkalmazták, körülbelül a koitusz utáni 3. héttől kezdve Robert L. Toal és társai. Rendkívül hatékony a vemhesség kimutatásában, 94%-os pontossággal. Figyelemre méltó, hogy nem produkál hamis pozitív eredményt, biztosítva, hogy csak vemhes egyedek kerüljenek azonosításra. Az ultrahang, bár rendkívül hatékony a vemhesség felismerésében, a jelen lévő magzatok pontos megszámlálásában alacsonyabb, 36%-os pontosságot mutat. Ez azt jelzi, hogy míg az ultrahang kiválóan alkalmas a vemhesség megerősítésére, az alom méretének becslésében azonban korlátai lehetnek, és további módszerekre lehet szükség az alom méretének pontos becsléséhez [66].

Emellett Z. M. Lenard és társai is vizsgálták az UH használatát az alomszám meghatározás terén. Az ő esetükben az eredmények azt mutatták, hogy a helyes alomméretet az esetek körülbelül 65%-ában sikerült megjósolni. Sőt, a pontosság jelentősen javult, ha ± 1 kölyök közötti tartományt vettünk figyelembe, ugyanis így az esetek 89,5%-ában volt helyes a számlálás. Ez azt jelenti, hogy az alkalmazott előrejelző modell vagy módszer nagyfokú pontosságot mutatott a kutyák tényleges alomnagyságának becslésében. Az előrejelzések pontosságának további validálása érdekében a kutatók statisztikai elemzést, különösen a Pearson-féle korrelációs együtthatót alkalmazták. A korrelációs együttható a két változó közötti lineáris kapcsolat erősségének és irányának mérőszáma. Ebben az esetben arra használták ezt, hogy felmérjék, mennyire egyezik a megjósolt alomnagyság a tényleges alomnagysággal. Az eredmények magas korrelációs együtthatót mutattak ($R = 0,957$), ami erős pozitív kapcsolatot jelzett az előre jelzett és a tényleges alomméret között. Fontos, hogy a statisztikai elemzés megerősítette ennek a kapcsolatnak a szignifikanciáját, a p-érték ($P < 0,001$) pedig a statisztikai szignifikancia hagyományos küszöbértéke alatt volt. Ez kiemeli a prediktív modell vagy módszer megbízhatóságát a kutyák alomnagyságának pontos becslésében, ami arra utal, hogy értékes eszköz lehet a tenyésztők, állatorvosok és kutyatulajdonosok számára a közelgő alomnagyság nagyfokú biztonsággal történő előrejelzésében [68].

Továbbá S. L. Freeman és társai általi tanulmány célja a méh lumenében lévő szabad folyadék jelenlétének és következményeinek feltárása volt nőtény kutyáknál, amit ultrahangvizsgálattal

mutattak ki. Ezt a jelenséget egészséges szuka kutyáknál röviddel a párosodás után átmenetileg megfigyelték, valamint a méhnyálkahártya abnormális megvastagodásával jellemezhető endometriális hiperpláziában szenvedő szuka kutyáknál késleltetett kiürüléssel hozták összefüggésbe. A további vizsgálathoz ebben a kutatásban B-módú ultrahangvizsgálatot alkalmaztak. A vizsgálatba 2 és 7 év közötti, normális ösztrociklussal, ovulációval és sikeres párosodással rendelkező szuka kutyákat vontak be. A +28. napon vemhesnek azonosított valamennyi nőstény kutya végül világra hozta az almot. A vizsgálat egy 53 egészséges szuka kutyából álló csoportra és egy másik, 10 endometrium-hyperplasiás szuka kutyából álló csoportra terjedt ki. Ezeket az alanyokat a becsült peteérésükhöz viszonyított meghatározott napokon a -7., 0., +5. és +14. napon megfigyelték. Az egészséges szuka kutyák 86,6%-a vemhes lett, az endometrium hiperpláziás szuka kutyák közül azonban csak 30%-ban sikerült vemhességet elérni. A vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy a méhfolyadék jelenléte a -7. és a 0. napon nem befolyásolta jelentősen a vemhesség valószínűségét egyik csoportban sem. Ezzel szemben a méhfolyadék jelenléte a +5. vagy a +14. napon erősen összefüggött a vemhesség valószínűségének csökkenésével. Továbbá, vemhes szuka kutyáknál a méh lumenében levő folyadék jelenléte a 0. napon összefüggött a kisebb alomnagysággal. Emellett a 2 évnél idősebb szuka kutyák esetében, amelyek sikeresen ellettek, az alom mérete lineárisan csökkent a szuka korának növekedésével. Átlagosan a szuka kutyák életkorának minden további éve almonként 0,7 kölyökkel (95%-os konfidenciaintervallum: 0,4-1,1) kevesebb alommal járt együtt ($P < 0,05$). Továbbá, a méhfolyadék jelenléte a 0. napon az alom méretének átlagosan 2,4 kölyökkel (95%-os konfidenciaintervallum: 1,2-3,6) történő csökkenésével járt együtt ($P < 0,05$). A kutatásuk az első a maga nemében, amely megállapította a méh luminális szabad folyadék előfordulását és hatását nőstény kutyáknál. Figyelemre méltó, hogy a méhfolyadék jelenlétének időzítése az ösztrociklusban kritikus tényezőnek tűnik. Minél később észlelik a folyadékot az ivari ciklusban, annál valószínűbb, hogy negatívan befolyásolja a termékenységet, ami esetleg az alom méretének csökkenését eredményezi [69, 70].

5.2.3. RTG vizsgálat

A radiográfia, amely jellemzően a vemhesség utolsó szakaszára fenntartott technika, a vemhesség kimutatásában rendkívül megbízható módszernek bizonyult. A lenyűgöző, 100%-os általános pontossági arányával nem hagyott teret a hamis negatív eredményeknek a terhes állatok azonosítása során. A helyes alomméret meghatározásakor a radiográfia 93%-os pontossági aránya kiemelkedő. Érdeemes megjegyezni, hogy a pontatlan becslés magának a röntgenfelvétel minőségének tulajdonítható, ami kiemeli a technika és a kép tisztaságának

fontosságát ebben a diagnosztikai eszközben. Ezek az eredmények Robert L. Toal és társai által vezetett vizsgálatok eredményei alapján lettek meghatározva [66].

5.2.4. AMH-szint mérés

Az AMH mint diagnosztikai eszköz alkalmazása esetében korábbi kutatások kimutatták, hogy az AMH-szint mérése szuka kutyákban hasznos lehet az ovarioectomizált (ivartalanított) és az ép szukák megkülönböztetésében, a petefészkek-maradvány szindróma diagnosztizálásában, a granulózasejtes daganatok kimutatásában és az alom méretének előrejelzésében [30, 61, 71–73]. Beate Walter és társai által vezetett vizsgálatok is azt a tényt bizonyítják, hogy az AMH hormonszintje összefüggésben áll az alom mérettel. Előzetes lépésként a kutatók validálták az AMH-mérési tesztjükét 19 intakt szuka szérummintájának elemzésével, amelyek különböző ösztrozsciklus-szakaszokban voltak, valamint 19 ivartalanított szuka szérummintájának elemzésével. Az eredmények szignifikánsan magasabb AMH-szintet mutattak ki az intakt szukáknál, mint az ivartalanított nőstényeknél. A fő vizsgálatban 20 egészséges, két fajtából (beagle és labrador keverék kutyák) származó szuka kutyát vizsgáltak egy tipikus ivari ciklus során. A szérummintákat a ciklus különböző pontjain gyűjtötték, beleértve a késői anösztrozst, a proösztrozst, az ösztrozst és az ovuláció utáni időszakokat, mindeközben progeszteron-szint méréseket is végeztek. A vizsgálat megállapította, hogy az AMH-koncentrációk 0,09 és 2,65 ng/ml között mozogtak, a Beagle-knél általában magasabb volt a koncentráció. Azonban egyedenként jelentős eltérések voltak. A legalacsonyabb AMH-koncentrációkat a különböző kutyáknál a preovulációs ösztrozst, diösztrozst vagy anösztrozst idején regisztrálták. Az AMH-szintek szignifikáns növekedése a késői ösztrozstól az ovuláció előtti hat napig következett be, amit az ovuláció előtti utolsó három napban csökkenés követett [74].

Az alább említett F.K Hollinshead és társai által vezetett tanulmánynak két fő célja volt. Az AMH normál referenciaintervallumának (RI) meghatározása egy nagyszámú kutyapopulációban, egy kereskedelmi forgalomban kapható, kutyaspecifikus AMH-ELISA-teszt segítségével. Valamint az AMH-koncentráció és a szaporodási teljesítmény közötti lehetséges összefüggések vizsgálata ezeknél a szuka kutyáknál [71]. A tanulmány 155, különböző korú, fajtájú, pubertás utáni intakt szuka kutyát vizsgált. Ezeket a kutyákat egy éven keresztül friss vagy fagyasztott, felolvasztott spermával történő mesterséges transzcervikális módon termékenyítették. Az ivarzás idején vérmintákat vettek az AMH meghatározásához. A vizsgálat 11,6 ng/ml átlagos AMH-koncentrációt mutatott ki, 1,8 ng/ml és 33,0 ng/ml közötti tartományban. Az AMH referenciaintervallumát minden kutya esetében, függetlenül a

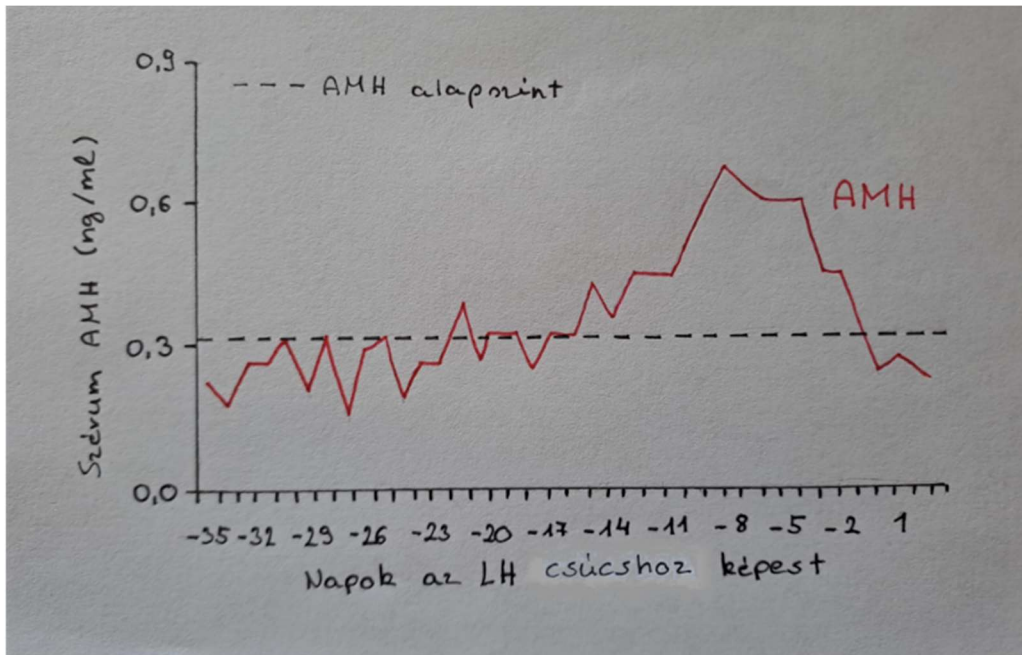
testtömegtől, 2,9-21,1 ng/ml-ben állapították meg. A különböző testméretű kutyák AMH-koncentrációjában jelentős különbségeket figyeltek meg, ugyanis az óriás fajták AMH-szintje jelentősen alacsonyabb volt. A vizsgálat továbbá az AMH-koncentráció csökkenését állapította meg az életkor előrehaladtával, ami tükrözi az embereknél tapasztaltakat. Az ellési arány 74,2%, míg az átlagos alomnagyság pedig 5,8 kölyök volt almonként. Kimutatták azt is, hogy a szuka kora és mérete voltak az elsődleges tényezők, amelyek befolyásolták az ellési arányt. Az alomméret tekintetében pozitív korrelációt találtak az AMH-koncentráció és a kölykök száma között. Ez arra utal, hogy a tüzelés idején mért AMH-szint potenciálisan előre jelezheti az alomnagyságot szuka kutyáknál [71].

5.3. Anti-Müllerian hormon változása a kutya ivari ciklusa alatt

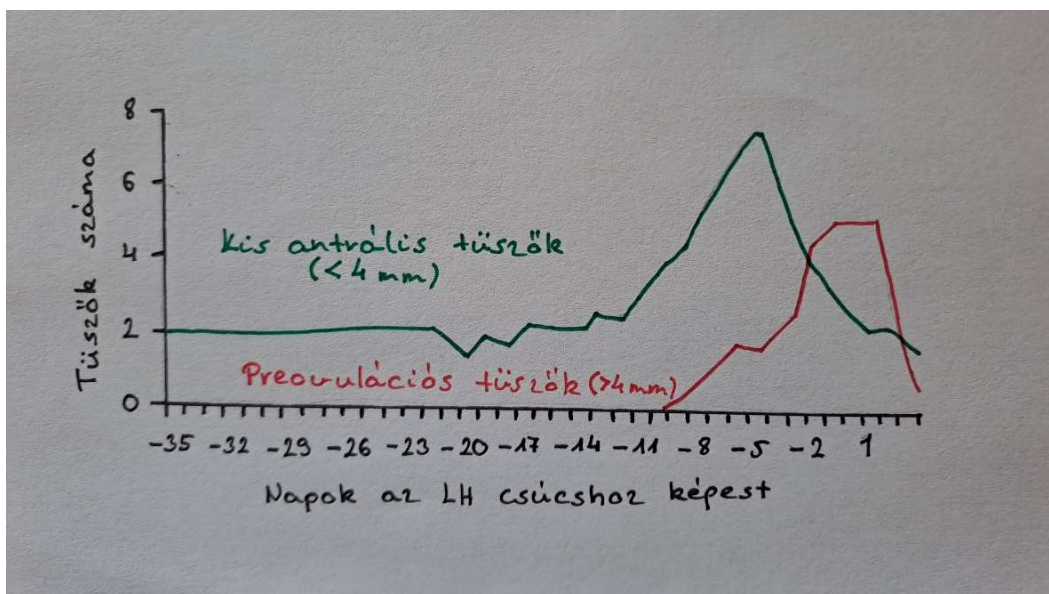
A kutyák szaporodási ciklusára jellemző a hosszan tartó anösztrusz időszak, amely alatt a petefészek viszonylag inaktív. Az anösztruszból az ösztruszba való átmenet háttérben álló mechanizmusok nem teljesen ismertek, ami kihívást jelent a kutyák hatékony ösztruszindukciós protokolljainak kidolgozásában. A J.B. Nagashima és társai által végzett tanulmány az AMH-szintjét vizsgálja a kutyák ivari ciklusának egyes szakaszaiban [57]. A petefészekben az AMH gátolja a primordiális tüszők toborzását és ellensúlyozza a tüszőstimuláló hormon (FSH) hatását a kis antralis stádiumú tüszőkre [74].

J.B. Nagashima és társai által elvégzett tanulmány célja az AMH, mint a kutyák reprodukciós ciklusának nyomon követésére szolgáló potenciális marker, valamint az asszisztált reprodukciós technológiákra gyakorolt hatásának értékelése volt. Ezen kutatás a szérumban AMH-koncentráció változásainak értékelésére összpontosított az anösztruszból a proösztruszba való átmenet és az ösztrusz ciklus során. Valamint az AMH-termelés forrásának azonosítására a petefészekben és annak vizsgálatára, hogy az AMH képes-e megjósolni az ösztrusz kezdetét [57].

A vizsgálat két részből állt, a szérumban AMH-koncentráció elemzéséből, valamint a petefészek AMH lokalizációjának immunhisztokémiával történő meghatározásából. Öt 2,0-4,5 éves nőtény beagle-t figyeltek meg a késői anösztrusztól az ivarzásig, amely idő alatt rendszeresen vért vettek. Az LH-csúcsokat és az ovulációt a progeszteronszintek alapján határozták meg és a szérumban AMH-koncentrációját ELISA segítségével mérték. A vizsgálat során nyert adatok az AMH szignifikáns növekedését mutatták a proösztrusz alatt, amelyet az LH-csúcs előtti csökkenés követett (4. Ábra) [57].



4. Ábra. AMH szérumból mért koncentrációjának változása az LH (luteinizáló hormon) csúcs idejéhez viszonyítva (Saját kép) [57]



5. Ábra. A tüszők száma. A kis antrális (<4 mm) és a preovulációs (>4 mm) tüszők száma az LH (luteinizáló hormon) csúcs idejéhez viszonyítva (Saját kép) [57]

A petefészek szövetmintákat 8 hónapos és 5 éves kor közötti kutyáktól gyűjtötték, rutin ivartalanítások során, a tüszőstádiumokat morfológiájuk alapján határozták meg (preantrális tüsző esetén több, mint 2 granulosa réteg öleli körbe a petesejtet; korai antrális tüsző esetén több granulosa réteg és fejlődő antrális üreg vannak jelen; míg antrális tüsző esetén egybeolvadt antrális üreg figyelhető meg). Ezt követően immunhisztokémiát végeztek az AMH lokalizációjának értékelésére a petefészekszövetben. Az eredmények az AMH erős

immunreaktivitását mutatták a preantrális és a kis antrális tüszőkben, amely a preovulatorikus tüszőkben csökkent (5. Ábra) [57].

Ez a vizsgálat több fontos eredményt tárt fel: A szérum AMH-koncentrációja jelentősen megnőtt az anösztruszról a proösztruszba való átmenet során, ami arra utal, hogy az AMH-nak potenciális szerepe lehet az ösztrusz kezdetének előrejelzésében. Valamint a kiindulási AMH-koncentráció egyedek közötti változékonysága rávilágított az AMH mint reprodukív marker gondos értelmezésének szükségességére kutyáknál. Az AMH erős immunreaktivitása a petefészkek preantrális és kis antrális tüszőiben arra utalt, hogy ezek a tüszők az AMH-termelés fő forrását jelentik [57, 74].

5.4. Egyéb lehetőségek az anti-Müllerián hormon diagnosztikai használatára szuka kutyákban

5.4.1. GnRH-agonista használata esetén az AMH, mint marker

Sroisuda Chotimanukul és társai által készített tanulmány célja az volt, hogy a deslorelin-tartalmú GnRH-agonista implantátummal indukált szukák ösztruszát és tüszőfejlődését vizsgálja a peri-ovulációs időszakban az AMH-koncentráció mérésével. A vizsgálatban egészséges, anösztruszos Beagle-szukák vettek részt, és szubkután deslorelin-implantátumot adtak be nekik. A beültetés időpontját a 0. napnak tekintették, és a megfigyeléseket az ovulációig végezték. A vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy az AMH-szintek a beültetést megelőzően jelentősen változtak az anösztruszos szukák között, és a beültetést követő proösztrusztól a diösztrusz kezdetéig tartó időszakban nem észleltek jelentős változásokat. Érdekes módon a vizsgálat kiemelte az AMH-szintek jelentős eltérését az anösztruszos szukák között, ami az egyéni különbségek figyelembevételének fontosságára utal. Az AMH-szintek ezen eltérése azt is hangsúlyozta, hogy szükség van a kutyák AMH-szintjére vonatkozó referenciatartomány meghatározására, amely nagyobb és változatosabb kutyapopuláción alapul. A vizsgálat megállapította, hogy bár a deslorelin-tartalmú implantátumok hatékonyan indukálták a proösztruszt és az ovulációt a szukákban, az AMH-koncentrációk nem mutattak szignifikáns különbségeket a megfigyelt időszakban. Ez ellentétben áll korábbi tanulmányokkal, amelyek a kutyák ösztruszciklusa során változó AMH-szintekről számoltak be. A megfigyelt különbségek a természetes ösztrusz és a deslorelin implantátumokkal orvosilag kiváltott ösztrusz közötti eltéréseknek tulajdoníthatók [75].

5.4.2. GnRH-antagonista használata esetén az AMH, mint marker

A gonadotropin felszabadító hormon (GnRH) antagonisták ígéretesnek bizonyultak a kutyák szaporodásának gátlásában a gonád tengely elnyomása révén. Ezen antagonistákról ismert, hogy különböző hatásokat fejtenek ki mind a kan és a nőtény kutyákra, beleértve az ovuláció megakadályozását, a vemhesség megszakítását, valamint a gonadotropin- és tesztoszteronszint csökkentését a kanoknál. Ezek a GnRH-antagonisták potenciális lehetőségeket rejtenek magukban, azonban alkalmazásuk során még sok szempontot kell feltárni. Alábbiakban az AMH markerként történő alkalmazhatóságát vizsgálták a harmadik generációs GnRH-antagonista, az acilin, késői anösztuszban lévő szukákra gyakorolt hatása esetén. A szuka kutyáknál az AMH-koncentráció az anösztusz utolsó három hetében emelkedik, és körülbelül hat nappal az ovuláció előtt éri el a csúcértéket. Ezek a koncentrációk azonban csökkenni kezdenek, amint az ovuláció megkezdődik. A GnRH-antagonista kezelésben részesülő szukák AMH-koncentrációjának vizsgálatával lehet követni a petefészek működésének leállítását, illetve a kezelés utáni újraindulását. Az említett tanulmányban a késői anösztuszt választották kísérleti időszaknak, mivel ez a kutyák ivari ciklusának egy olyan szakasza, amelyet az aktív folliculogenezis jellemez. A vizsgálatban négy késői anösztuszban lévő beagle szuka vett részt, akik 60 napon keresztül tíznaponta szubkután acilin injekciót kaptak. A kezelés előtt és után vérmintákat vettek, és elemezték a szérum AMH-koncentrációját. A vizsgálat végén ovariectómiát (petefészek eltávolítás) végeztek a petefészek tüszőpopulációk felmérése céljából. A kezelt nőtény kutyák egyike sem mutatott ivari ciklusra utaló jeleket az acilin kezelés alatt. Egy szukanak a kezelés megvonása után gyorsan megindult a ciklusa, egy másik pedig a közelgő ciklus jeleit mutatta. A petefészek méretei és a tüszők száma az egyes egyedeknél eltérő volt, de a bal és a jobb petefészek között nem volt szignifikáns különbség. Az AMH-koncentráció a kezelés alatt csökkent, de a kezelés abbahagyása után gyorsan helyreállt. A vizsgálat kimutatta, hogy az acilin hatékonyan elnyomta az ösztrociklust a kezelt szukákban, az AMH-koncentráció pedig funkcionális biomarkerként alkalmazható a kezelésre adott petefészek-válasz értékelésében. Bár a tüszők száma normális maradt, az AMH-szintek bizonyítékot szolgáltatottak a petefészek-működés elnyomására és későbbi újraindulására. Ez arra utal, hogy az AMH értékes eszköz lehet a GnRH-antagonista protokollok hatékonyságának és időtartamának értékelésében a kutyák szaporodásában [76–78].

6. Következtetések

A szakdolgozatban tárgyalt kutatások esetében az anti-Müller-hormon (AMH) és a tüszőstimuláló hormon (FSH) alkalmazható a természetes termékenység értékelésére. Kutyák esetében az AMH koncentráció a vérben betekintést nyújt a petefészek működésbe, ez alatt értve a szukák petefészek tüszőkapacitását, és annak kérdését is, hogy van-e petefészek. A teheneknél a tanulmányok esetében bevezették az alacsony és magas AFC-csoportokba való besorolásukat, amely szignifikáns korrelációt biztosított a termékenységgel. Emellett a tehenek szérum AMH-szintjének mérése értékes markerként jelent meg, ami a termékenység értékelésében való potenciális hasznosságát jelzi. A genetikai tényezőket és a jobb gazdálkodási gyakorlatokat a szarvasmarhák petefészek tartalékát alakító, ezáltal a reprodukciós sikerre ható befolyásoló tényezőként azonosították.

A kutyák vemhességmeghatározásának területén különböző diagnosztikai módszerekről készítettek vizsgálatokat. Ilyen például a tapintásos vizsgálat, amely a vemhességet 88%-os, míg az alomszámot mindössze 12%-os pontossággal mutatja meg. Az ultrahang ezzel szemben jóval magasabb pontossággal mutatta a vemhesség jelenlétét (94%) és a magzatok számát (36%) is, valamint mindezek mellett a méh lumenében levő folyadék mennyiségének vizsgálatára is alkalmas, ami befolyásolja mind a vemhesülést, mind az alomszámot. A röntgenvizsgálat ezen módszereknél jobban szerepelt a vizsgálatok alkalmával, ugyanis ez 100%-os pontossággal mutatja a vemhesség jelenlétét, illetve 93%-os pontossággal az alom méretét. Ezek mellett az AMH-mérés szuka kutyáknál hasznosnak bizonyult az ivartalanított és az intakt állatok megkülönböztetésében, a petefészek tüszőtartalékának vizsgálatában, valamint az alom méretének előrejelzésében egyaránt. Továbbá az AMH egyéb fertilitási markerként történő használatát kutatja az a tanulmány is, amiben az AMH ivari ciklus alatti ingadozását vizsgálták. Azt volt tapasztalható, hogy az AMH szint a vérben szignifikánsan emelkedik a proösztroz alatti, majd az LH-csúcs előtt lecsökken. Emellett GnRH-agonistával, deslorelin-nel ösztroz indukált állatok esetében keresték az összefüggést az AMH koncentráció és deslorelin kezelés között, de nem volt szignifikáns AMH koncentráció változás. Valamint az AMH koncentrációt vizsgálták GnRH-antagonistával, acilinnel történő kezelés esetében is, és bizonyították

hatékonyságukat a szukák ösztrosciklusának elfojtásában, emellett kimutatták az ezzel összefüggő AMH koncentráció változást is.

7. Összefoglalás

Az anti-Müllerián hormon elsődleges szerepe a különböző ivarszervek kialakításában van, de emellett az elmúlt évek kutatásai bizonyítják szerepét, mint fontos fertilitási markert. Az AMH-szint információt ad a petefészek tüszőtartalékáról, ami fontos jelzője a reprodukciós potenciálnak. Emellett segítségünkre lehet olyan esetekben is, amikor nem ismert az adott állat előélete, ez esetben az AMH szintje alapján el lehet dönteni, hogy az adott egyed ivartalanítva van-e, vagy sem. Az AMH koncentráció változik a kutyák ivari ciklusa alatt, így annak meghatározásában is segítségünkre lehet, hogy a szuka milyen közel járhat az ovulációhoz. Ezek mellett találtak összefüggéseket a vemhesség alatt mért AMH szint és a születendő alomszám között is, ezzel még jobban bővítve az anti-Müllerián hormon fertilitási markerként történő alkalmazhatóságát. A petefészek tüszőtartalékát egyaránt befolyásolja az egyed kora és genetikai háttere. Az alomszámot befolyásolja az állat életkora mellett az állat mérete, a termékenyítés módja és a beltenyésztettség mértéke. Az adott alomszámot előre jelezni lehet tapintásos vizsgálattal, UH-al, ezeknél is hatékonyabban a vemhesség vége felé RTG-el, vagy akár az AMH szintjének a mérésével.

8. Köszönetnyilvánítás

Köszönöm Dr. Müller Linda témavezetőmnek és a Szülészeti Tanszék és Haszonállatgyógyászati Klinika munkatársainak az útmutatásukért és támogatásukért a szakdolgozat elkészítése során. Valamint köszönöm a Hutýra Ferenc Könyvtár, Levéltár és Múzeum által biztosított kivételes erőforrásokat.

9. Irodalomjegyzék

1. Dr. Haraszti J, Dr. Zöldág L, Dr. Huszenicza G, Dr. Solti L, Dr. Szenci O, Dr. Wekerle L (1993) A női nemi szervek élettana. In: A háziállatok szülészete és szaporodásbiológiája. Mezőgazda Kiadó, Budapest, pp 46–75
2. Rijnberk A, Kooistra HS (2010) *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats An Illustrated Text* Second, revised and extended edition. Schlütersche Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG, Hannover
3. Johnston SD, Root Kustritz MV, Olson PNS (2001) *Canine and Feline Theriogenology*. Saunders, Philadelphia
4. Jöchle W, Andersen AC (1977) The estrous cycle in the dog: A review. *Theriogenology* 7:113–140. [https://doi.org/10.1016/0093-691X\(77\)90240-0](https://doi.org/10.1016/0093-691X(77)90240-0)
5. Senger PL (2012) *Pathways to Pregnancy and Parturition* 3rd Edition. Current Conceptions, Inc., Redmond
6. Concannon PW (1986) Canine Pregnancy and Parturition. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 16:453–475. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(86\)50053-X](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(86)50053-X)
7. Olson PN, Bowen RA, Behrendt MD, Olson JD, Nett TM (1982) Concentrations of Reproductive Hormones in Canine Serum Throughout Late Anestrus, Proestrus and Estrus. *Biology of Reproduction* 27:1196–1206. <https://doi.org/10.1095/biolreprod27.5.1196>
8. Concannon PW (2009) Endocrinologic control of normal canine ovarian function. *Reprod Domest Anim* 44 Suppl 2:3–15. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2009.01414.x>
9. Kowalewski M, Tavares Pereira M, Kazemian A (2020) Canine conceptus-maternal communication during maintenance and termination of pregnancy, including the role of species-specific decidualization. *Theriogenology* 150:.. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2020.01.082>
10. Lindh L, Kowalewski M, Günzel-Apel A-R, Goericke-Pesch S, Myllys V, Schuler G, Dahlbom M, Lindeberg H, Peltoniemi O (2022) Ovarian and uterine changes during the oestrous cycle in female dogs. *Reproduction, Fertility and Development* 35:.. <https://doi.org/10.1071/RD22177>
11. Zatta S, Rehrauer H, Gram A, Boos A, Kowalewski M (2017) Transcriptome analysis reveals differences in mechanisms regulating cessation of luteal function in pregnant and non-pregnant dogs. *BMC Genomics* 18:.. <https://doi.org/10.1186/s12864-017-4084-9>
12. Reimers TJ, Phemister RD, Niswender GD (1978) Radioimmunological Measurement of Follicle Stimulating Hormone and Prolactin in the Dog. *Biology of Reproduction* 19:673–679. <https://doi.org/10.1095/biolreprod19.3.673>
13. Kooistra H, Okkens A (2001) Secretion of Prolactin and Growth Hormone in Relation to Ovarian Activity in the Dog. *Reproduction in Domestic Animals* 36:115–119. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0531.2001.00311.x>

14. Verstegen-Onclin K, Verstegen J (2008) Endocrinology of pregnancy in the dog: A review. *Theriogenology* 70:291–299. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2008.04.038>
15. Nowak M, Boos A, Kowalewski MP (2018) Luteal and hypophyseal expression of the canine relaxin (RLN) system during pregnancy: Implications for luteotropic function. *PLoS One* 13:e0191374. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191374>
16. Concannon P, Tsutsui T, Shille V (2001) Embryo development, hormonal requirements and maternal responses during canine pregnancy. *J Reprod Fertil Suppl* 57:169–179
17. Tavares Pereira M, Nowaczyk R, Payan Carreira R, Miranda S, Aslan S, Kaya D, Kowalewski M (2021) Selected Uterine Immune Events Associated With the Establishment of Pregnancy in the Dog. *Frontiers in Veterinary Science* 7:. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.625921>
18. Miranda S, Carolino N, Vilhena H, Payan-Carreira R, Pereira RMLN (2018) Early embryo development, number, quality, and location and the relationship with plasma progesterone in dogs. *Animal Reproduction Science* 198:238–245. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2018.10.001>
19. Pieri N, Souza A, Casals J, Roballo K, Ambrósio C, Martins D (2015) Comparative Development of Embryonic Age by Organogenesis in Domestic Dogs and Cats. *Reproduction in Domestic Animals* 50:625–631. <https://doi.org/10.1111/rda.12539>
20. Cedars MI (2022) Evaluation of Female Fertility—AMH and Ovarian Reserve Testing. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 107:1510–1519. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac039>
21. Buratini J, Dellaqua TT, Dal Canto M, La Marca A, Carone D, Mignini Renzini M, Webb R (2022) The putative roles of FSH and AMH in the regulation of oocyte developmental competence: from fertility prognosis to mechanisms underlying age-related subfertility. *Human Reproduction Update* 28:232–254. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmab044>
22. Mahmoud KGM, Nawito MF (2012) Molecular Markers for Fertility in Farm Animals. *Iranian Journal of Applied Animal Science* 2:203–222
23. Janmeda M, Menaka R (2015) MOLECULAR MARKERS FOR FARM ANIMALS MALE FERTILITY—SHORT REVIEW. *International Journal of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine* 3:24–28
24. Abn M (2017) Measurement of the Anti- Müllerian Hormone (AMH) in Endocrinology: A Mini-Review. *IGRWH* 1:. <https://doi.org/10.31031/IGRWH.2017.01.000509>
25. Rustamov O, Smith A, Roberts SA, Yates AP, Fitzgerald C, Krishnan M, Nardo LG, Pemberton PW (2014) The Measurement of Anti-Müllerian Hormone: A Critical Appraisal. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 99:723–732. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3476>
26. Sugie Y, Igami K, Shoji K, Arai N, Tazaki Y, Kouta H, Okamura Y, Tashiro S, Yokoi H (2011) Performance evaluation of the new rapid fertility assays in whole blood and plasma on PATHFAST. *Clin Lab* 57:99–106

27. Onclin K, Murphy B, Verstegen JP (2002) Comparisons of estradiol, LH and FSH patterns in pregnant and nonpregnant beagle bitches. *Theriogenology* 57:1957–1972. [https://doi.org/10.1016/S0093-691X\(02\)00644-1](https://doi.org/10.1016/S0093-691X(02)00644-1)
28. Hinderer J, Lüdeke J, Riege L, Haimerl P, Bartel A, Kohn B, Weber C, Müller E, Arlt SP (2021) Progesterone Concentrations during Canine Pregnancy. *Animals* 11:3369. <https://doi.org/10.3390/ani11123369>
29. Mečionytė I, Kerzienė S, Anskienė L, Japertienė R, Palubinskas G (2021) Relationship between Duration from Proestrus until Predicted Ovulation and Changes of Progesterone Concentration during this Time on Canine Litter Size. *Veterinarija ir Zootechnika* 79(2):7–11
30. Anadol E, Gultiken N, Yarim GF, Karaca E, Kanca H, Yarim M (2020) Investigation of diagnostic use of serum anti-Müllerian hormone concentration in dioestrus and anoestrus bitches before and after ovariohysterectomy and the relationship with ovarian follicle numbers. *Pol J Vet Sci* 23:391–397. <https://doi.org/10.24425/pjvs.2020.134683>
31. Axné E, Ström Holst B (2015) Concentrations of anti-Müllerian hormone in the domestic cat. Relation with spay or neuter status and serum estradiol. *Theriogenology* 83:817–821. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2014.11.016>
32. Broekmans FJ, Scheffer GJ, Bancsi LFJMM, Dorland M, Blankenstein MA, te Velde ER (1998) Ovarian reserve tests in infertility practice and normal fertile women. *Maturitas* 30:205–214. [https://doi.org/10.1016/S0378-5122\(98\)00075-9](https://doi.org/10.1016/S0378-5122(98)00075-9)
33. Tal R, Seifer DB (2017) Ovarian reserve testing: a user’s guide. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 217:129–140. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.02.027>
34. Grive KJ, Freiman RN (2015) The developmental origins of the mammalian ovarian reserve. *Development* 142:2554–2563. <https://doi.org/10.1242/dev.125211>
35. Findlay JK, Hutt KJ, Hickey M, Anderson RA (2015) What is the “ovarian reserve”? *Fertility and Sterility* 103:628–630. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.10.037>
36. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC (2009) Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev* 30:465–493. <https://doi.org/10.1210/er.2009-0006>
37. Greene AD, Patounakis G, Segars JH (2014) Genetic associations with diminished ovarian reserve: a systematic review of the literature. *J Assist Reprod Genet* 31:935–946. <https://doi.org/10.1007/s10815-014-0257-5>
38. Schuh-Huerta SM, Johnson NA, Rosen MP, Sternfeld B, Cedars MI, Reijo Pera RA (2012) Genetic markers of ovarian follicle number and menopause in women of multiple ethnicities. *Hum Genet* 131:1709–1724. <https://doi.org/10.1007/s00439-012-1184-0>
39. Greenseid K, Jindal S, Hurwitz J, Santoro N, Pal L (2011) Differential Granulosa Cell Gene Expression in Young Women with Diminished Ovarian Reserve. *Reprod Sci* 18:892–899. <https://doi.org/10.1177/1933719111398502>

40. Dean DD, Agarwal S, Tripathi P (2018) Connecting links between genetic factors defining ovarian reserve and recurrent miscarriages. *J Assist Reprod Genet* 35:2121–2128. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1305-3>
41. Lee T-H, Liu C-H, Huang C-C, Hsieh K-C, Lin P-M, Lee M-S (2009) Impact of female age and male infertility on ovarian reserve markers to predict outcome of assisted reproduction technology cycles. *Reproductive Biology and Endocrinology* 7:100. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-7-100>
42. Lambalk CB, van Disseldorp J, de Koning CH, Broekmans FJ (2009) Testing ovarian reserve to predict age at menopause. *Maturitas* 63:280–291. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.06.007>
43. Klein J, Sauer MV (2001) Assessing fertility in women of advanced reproductive age. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 185:758–770. <https://doi.org/10.1067/mob.2001.114689>
44. Korkmaz O, Korkmaz D, Polat IM, Yagci IP, Pekcan M, Emre B, Zonturlu AK (2016) Differences in the Follicular Morphology of Young and Aged Bitches and Their Correlation with the Anti-Mullerian Hormone. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 22:733–739. <https://doi.org/10.9775/kvfd.2016.15306>
45. Borge KS, Tønnessen R, Nødtvedt A, Indrebø A (2011) Litter size at birth in purebred dogs—A retrospective study of 224 breeds. *Theriogenology* 75:911–919. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2010.10.034>
46. Schrack J, Dolf G, Reichler IM, Schelling C (2017) Factors influencing litter size and puppy losses in the Entlebucher Mountain dog. *Theriogenology* 95:163–170. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2017.03.004>
47. Lojkic M, Mačešić N, Karadjole T, Špoljarić B, Vince S, Bacic G, Getz I, Prvanović Babić N, Folnozić I, Butković I, Šavorić J, Dobos A, Jakovljević G, Samardžija M (2022) A retrospective study of the relationship between canine age, semen quality, chilled semen transit time and season and whelping rate and litter size. *Veterinary Archives* 92:301–310. <https://doi.org/10.24099/vet.arhiv.1733>
48. Johnson CA (2008) Pregnancy management in the bitch. *Theriogenology* 70:1412–1417. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2008.09.009>
49. Lopate C (2012) *Management of Pregnant and Neonatal Dogs, Cats, and Exotic Pets*. John Wiley & Sons, New Jersey
50. Cline J (2012) *Kennel Management and Nutrition of the Bitch and Her Offspring*. In: *Management of Pregnant and Neonatal Dogs, Cats, and Exotic Pets*. John Wiley & Sons, Ltd, Hoboken, New Jersey, pp 1–13
51. Case LP (1999) *Feeding management through the lifecycle*. In: *The Dog: Its Behavior, Nutrition, and Health*. Wiley Blackwell, Hoboken, New Jersey, pp 311–329
52. Case LP, Daristotle L, Hayek MG, Raasch MF (2010) *Canine and Feline Nutrition: A Resource for Companion Animal Professionals*. Elsevier Health Sciences, Missouri

53. Vendramini THA, Amaral AR, Pedrinelli V, Zafalon RVA, Rodrigues RBA, Brunetto MA (2020) Neutering in dogs and cats: current scientific evidence and importance of adequate nutritional management. *Nutrition Research Reviews* 33:134–144. <https://doi.org/10.1017/S0954422419000271>
54. Stella J, Shreyer T, Ha J, Croney C (2019) Improving canine welfare in commercial breeding (CB) operations: Evaluating rehoming candidates. *Applied Animal Behaviour Science* 220:104861. <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2019.104861>
55. Songsasen N, Nagashima J, Thongkittidilok C (2017) Endocrine and paracrine controls of canine follicular development and function. *Reprod Domest Anim* 52 Suppl 2:29–34. <https://doi.org/10.1111/rda.12858>
56. Walter B (2020) Anti-Müllerian hormone in dogs and cats reproduction. *Reproduction in Domestic Animals* 55:26–31. <https://doi.org/10.1111/rda.13603>
57. Nagashima J, Hansen B, Songsasen N, Travis A, Place N (2016) Anti-Müllerian Hormone in the Domestic Dog during the Anestrus to Oestrous Transition. *Reproduction in Domestic Animals* 51:158–164. <https://doi.org/10.1111/rda.12660>
58. Victoria M, Labrosse J, Krief F, Cédric-Durnerin I, Comtet M, Grynberg M (2019) Anti Müllerian Hormone: More than a biomarker of female reproductive function. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 48:19–24. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2018.10.015>
59. Johnson MH (2018) *Essential Reproduction* eighth edition. John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey
60. Holst BS (2017) Diagnostic possibilities from a serum sample-Clinical value of new methods within small animal reproduction, with focus on anti-Müllerian hormone. *Reprod Domest Anim* 52 Suppl 2:303–309. <https://doi.org/10.1111/rda.12856>
61. Turna Yilmaz Ö, Toydemir TSF, Kirsan I, Gunay Ucmak Z, Caliskan Karacam E (2015) Anti-Müllerian hormone as a diagnostic tool for ovarian remnant syndrome in bitches. *Vet Res Commun* 39:159–162. <https://doi.org/10.1007/s11259-015-9639-0>
62. Ireland JJ, Smith GW, Scheetz D, Jimenez-Krassel F, Folger JK, Ireland JLH, Mossa F, Lonergan P, Evans ACO, Ireland JJ, Smith GW, Scheetz D, Jimenez-Krassel F, Folger JK, Ireland JLH, Mossa F, Lonergan P, Evans ACO (2010) 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. <https://doi.org/10.1071/RD10226>
63. Umer S, Zhao SJ, Sammad A, Weldegebriall Sahlu B, Pang Y, Zhu H (2019) AMH: Could It Be Used as A Biomarker for Fertility and Superovulation in Domestic Animals? *Genes* 10:1009. <https://doi.org/10.3390/genes10121009>
64. Mossa F, Evans ACO (2023) Review: The ovarian follicular reserve – implications for fertility in ruminants. *animal* 17:100744. <https://doi.org/10.1016/j.animal.2023.100744>

65. Fortune JE, Yang MY, Allen JJ, Herrick SL (2013) Triennial Reproduction Symposium: The ovarian follicular reserve in cattle: What regulates its formation and size?. *J Anim Sci* 91:3041–3050. <https://doi.org/10.2527/jas.2013-6233>
66. Toal RL, Walker MA, Henry GA (1986) A Comparison of Real-Time Ultrasound, Palpation and Radiography in Pregnancy Detection and Litter Size Determination in the Bitch. *Veterinary Radiology* 27:102–108. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.1986.tb00013.x>
67. Johnston SD, Root Kustritz MV, Olson PNS (2001) Canine Pregnancy. In: *Canine and Feline Theriogenology*. Saunders, Philadelphia, pp 66–104
68. Lenard Z, Hopper B, Lester N, Richardson J, Robertson I (2007) Accuracy of prediction of canine litter size and gestational age with ultrasound. *Australian Veterinary Journal* 85:222–225. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2007.00162.x>
69. Freeman SL, Green MJ, England GCW (2013) Prevalence and effect of uterine luminal free fluid on pregnancy and litter size in bitches. *Theriogenology* 80:73–76. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2013.03.024>
70. England GCW, Moxon R, Freeman SL (2012) Delayed uterine fluid clearance and reduced uterine perfusion in bitches with endometrial hyperplasia and clinical management with postmating antibiotic. *Theriogenology* 78:1611–1617. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2012.07.009>
71. 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 Suppl 2:35–40. <https://doi.org/10.1111/rda.12822>
72. Nelissen S, Miller AD (2022) Comparison of anti-Müllerian hormone and inhibin immunolabeling in canine and equine granulosa cell tumors. *J VET Diagn Invest* 34:1027–1031. <https://doi.org/10.1177/10406387221124589>
73. Li J, Bao R, Peng S, Zhang C (2018) The molecular mechanism of ovarian granulosa cell tumors. *Journal of Ovarian Research* 11:13. <https://doi.org/10.1186/s13048-018-0384-1>
74. Walter B, Feulner H, Otdorff C, Klein R, Reese S, Meyer-Lindenberg A (2019) Changes in anti-Müllerian hormone concentrations in bitches throughout the oestrous cycle. *Theriogenology* 127:114–119. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2019.01.007>
75. Chotimanukul S, Goericke-Pesch S, Suwimonteerabutr J, Singlor J, Sangkrachang E, Tummaruk P, Ponglowhapan S (2023) Serum Anti-Müllerian Hormone Levels and Estrous Monitoring of GnRH Agonist Deslorelin-Induced Estrus in Bitches: A Pilot Study. *Animals (Basel)* 13:258. <https://doi.org/10.3390/ani13020258>
76. Marchetti C, Grisolia Romero M, Priotto M, Faya M, Gobello C (2023) Effect of a GnRH Antagonist on Anti-Müllerian Hormone and Follicular Population in Anestrous Bitches. *Animals (Basel)* 13:2511. <https://doi.org/10.3390/ani13152511>

77. Valiente C, Diaz JD, Rosa DE, Mattioli G, García Romero G, Gobello C (2009) Effect of a GnRH antagonist on GnRH agonist-implanted anestrous bitches. *Theriogenology* 72:926–929. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2009.06.011>
78. García Romero G, Valiente C, Aquilano D, Corrada Y, Gobello C (2009) Endocrine effects of the GnRH antagonist, acyline, in domestic dogs. *Theriogenology* 71:1234–1237. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2008.12.017>



Diplomamunka konzultációs lap állatorvostan hallgatók részére

A hallgató neve: **Seres Petra**

Neptun-kódja: ZOR0RH

A témavezető neve és beosztása: Dr. Müller Linda, egyetemi adjunktus

Tanszék: Szülészeti Tanszék és Haszonállat-gyógyászati Klinika

A diplomadolgozat címe: Az anti-Müllerián hormon szérumszint fertilitási markerként történő alkalmazhatósága kutyában – Irodalmi áttekintés

Konzultáció - 1. félév

	Időpont			Téma/Témavezető megjegyzése	Témavezető aláírása
	Év	Hó	Nap		
1.	2022	02	02	A dolgozat témájának megbeszélése	
2.	2022	04	06	A dolgozat tartalmának megbeszélése	
3.	2022	07	18	A tudományos cikkek keresésének átbeszélése	
4.	2022	11	02	Az irodalmi áttekintéshez összegyűjtött cikkek átnézése	
5.	2023	03	08	A célkitűzések átbeszélése	

Érdemjegy az első félév végén: jeles (5)

Konzultáció - 2. félév

	Időpont			Téma/Témavezető megjegyzése	Témavezető aláírása
	Év	Hó	Nap		
1.	2023	09	08	Irodalmi áttekintés véglegesítése	
2.	2023	09	13	Módszer fejezet megírása, Eredmények megbeszélése	
3.	2023	10	02	Eredmények átnézése, Következtetések és Összefoglalás fejezet megbeszélése	
4.	2023	10	25	A szakdolgozat átnézése és javítása	
5.	2023	10	30	Szakdolgozat átnézése és véglegesítése	

Érdemjegy a második félév végén: **5**

A nyomtatvány a hallgatói és a tanszéki ügyintézői aláírás, valamint az átvétel dátuma nélkül nem érvényes. A konzultációs lap a diplomamunka mellékletét képezi!



A diplomamunka - a szakra vonatkozóan - a Tanulmányi- és Vizsgaszabályzatban, valamint az Útmutató a szakdolgozatok/diplomamunkák készítéséhez című mellékletében leírt követelményeknek megfelel.

A diplomamunka befogadható, védeésre alkalmasnak találtam.

.....
témavezető aláírása

Hallgató aláírása:

Tanszéki előadó aláírása: Átvétel dátuma: