



Dişi Ratlarda Üreme Fizyolojisi

Ayşe Arzu YİĞİT^{1,a,✉}, Gülbahar BÖYÜK^{2,b}, Ruhi KABAKÇI^{1,c}

¹Kırıkkale Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

²Başkent Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Görüntüleme Teknikleri Bölümü, Ankara, Türkiye

^aORCID: 0000-0001-5837-6877; ^bORCID: 0000-0002-3453-2967; ^cORCID: 0000-0001-9131-0933

Geliş Tarihi/Received
20.06.2018

Kabul Tarihi/Accepted
21.05.2019

Yayın Tarihi/Published
31.12.2019

Öz

Dişi ratlarda üreme fizyolojisinin detaylıca bilinmesi, üreme sistemi hastalıklarının çalışılması için iyi bir model oluşturmak açısından önemlidir. Ratlar, ortalama olarak 4 haftalıkken pubertaya girer ve 4-5 gün kadar sürecektir olan östrus başlar ve 10-12. aya kadar devam eder. Hazırlanan bu derleme ile dişi ratların doğumdan üreme yeteneklerini kaybettiği döneme kadar üreme sistemlerinde gelişen olaylar detaylıca anlatılmaya çalışılmıştır. Ayrıca ovaryumda bulunan hücreler ile bu hücrelerin salgıları hakkında bilgi verilmiştir. Üreme sistemi ile ilgili yapılacak çalışmaların hipotezlerinin doğru kurulabilmesi, dişi ratların üreme fizyolojilerinin iyi bilinmesi ile mümkündür.

Anahtar Kelimeler: Luteal hücre, ovaryum, östrojen, progesteron, rat

Reproductive Physiology in Female Rats

Abstract

The detailed knowledge of reproductive physiology in female rats is important to set up a good model for the study of reproductive system diseases. Rats, on average, entered puberty at four weeks, followed by 4-5 days of oestrus, and it lasts to 10-12th month. With this review, the events that occurred in the reproductive systems from the birth to the term that lost their reproductive ability were tried to be explained in detail. In addition, information about ovarium cells and their secretions are given. The correct establishment of the hypothesis of studies on the reproductive system is possible if the reproductive physiology of female rats is well known.

Key Words: Luteal cell, ovary, oestrogen, progesterone, rat

1. GİRİŞ

Canlılar üzerinde yapılan denemelerde deney hayvanları kullanımı oldukça yaygındır. Ratlar, hemen hemen bütün tıbbi ve biyolojik bilimlerin araştırmalarında tercih ettiği bir hayvan türüdür. Araştırmalar planlanırken rahat çalışılabilmesi, çabuk üreyebilmesi, bakımlarının zor olmaması ve tür çeşitliliklerinin geniş bir aralıkta olması onları tercih edilebilir kılar. Web of Science veri tabanında, rat ve ovaryum anahtar kelimeleri ile yapılan taramada da 14 binden fazla makaleye rastlanılmış olması, ratların, üreme sistemi bozukluklarının anlaşılması ve tedavi edilebilmesi için yapılan çalışmalarda ne kadar çok kullanıldığının göstergesidir. Yapılan bu derleme ile de dişi ratların üreme sistemi üzerinde çalışacak araştırmacılara bir kaynak sağlanması planlanmıştır.

2. RATLARDA OVARYUM FİZYOLOJİSİ

2.1. Ovaryumun gelişimi

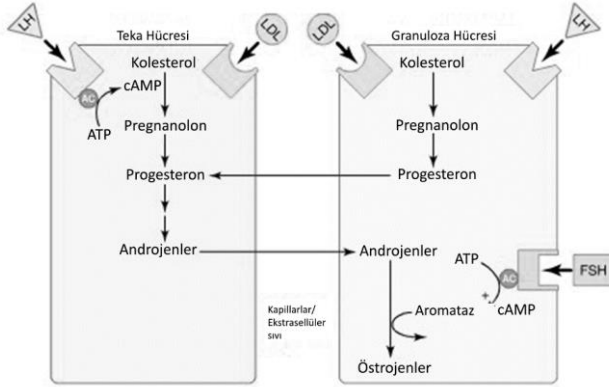
Ratlarda ovaryumlar böbreklerin kranial kutbunda yer alırlar. Yeni doğan dişilerin pubertaya ermesi yaklaşık 4 haftayı bulur. Bu dönemden önce ovaryumlar aktif değildir.

Postnatal ovaryum gelişimi morfolojik ve fizyolojik özelliklerine göre 4 döneme ayrılmıştır: Neonatal dönem; doğumdan sonraki ilk 7 gün, infantil dönem; 8-21 günler arası, juvenil (prepubertal) dönem; doğumdan sonraki 22-30, 32. günler arası ve peripubertal dönem; juvenil dönem sonrasındaki 3 gündür. Neonatal dönem gonadotropin sekresyonunun artışı ile başlar. Doğumdan sonraki ilk günlerde hipotalamus ve ön hipofiz ilişkisi henüz tam olarak çalışmadığından ovaryum en az 4-5 gün boyunca gonadotropinlere duyarlıdır. Infantil dönemde, folikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteleştirici hormon (LH) etkinliği ile foliküler gelişim görülür. Aslında bu dönemde LH salınımı sabah ve öğleden sonraları 30 dk' da bir tekrarlayan periyotlarla olur. Juvenil dönemde foliküller östrojen sekresyonuna başlarlar. Juvenil ve peripubertal dönemde (27-38. günler arası) plazma LH seviyesi ve LH salınım piki yüksekliğinin sabahları düşükken, 27-29. günlerde LH sekresyonunun öğleden sonra yine düşük kalmaya devam ettiği, ancak, peripubertal dönemde (30-38. günlerde) öğleden sonraki sekresyonun arttığı görülmüştür. Bu dönem boyunca uterus sıvı ile doludur, foliküller büyük miktarlarda östrojen salgırlar (1).

Ratlarda ovaryum gelişimine gonadotropinlerin yanında prolaktin (PRL) ve büyüme hormonu (GH) da gonadotropinlerin etkisini kolaylaştırarak katkıda bulunur. Bu hormonlar juvenil dönemin başında oldukça düşükken zamanla miktarları artar. En belirgin prolaktin düzeyi sabahın erken saatleri ve öğleden sonra saat 2-4 arasındadır. Juvenil dönemin sonuna doğru öğleden sonraki salınım daha da belirginleşir (2).

2.2. Ovaryumdaki hücre çeşitleri

Ovaryumdaki foliküller büyüdükçe etrafında da katmanlar oluştururlar. Folikül duvarı dıştan içe doğru teka ve granuloza hücrelerinden oluşur. Folikül Stimüle Edici Hormon reseptörleri taşıyan granuloza hücreleri östrojen, ovulasyondan hemen önce de progesteron ve inhibin salgırlar. Teka hücreleri LH reseptörleri taşır ve daha sonra androjenlere dönüşen progesteron hormonunu üretirler. Aynı zamanda granuloza hücreleri ile birlikte östrojen sentezinden de sorumludurlar (3) (Şekil 1).



Şekil 1. Teka ve granuloza hücrelerindeki steroid hormon sentezi arasındaki ilişki. cAMP: siklik AMP, LDL: Düşük yoğunluktaki lipoprotein, ATP: Adenozin trifosfat (31).

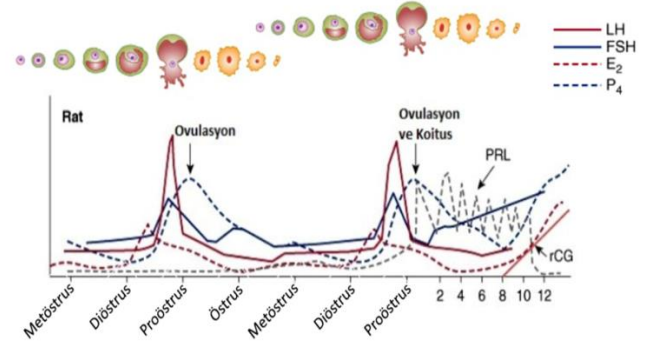
3. ÖSTRUS

Ratlar mevsime bağlı olmayan poliöstrük hayvanlardır, gebe kalmadıkları sürece yıl boyu 28 günde bir östrus gösterirler. Östrojenik uyarım sonucu vajinanın açılmasıyla 28-42. günlerde pubertaya giriş ve proöstrus başlar. Düzenli östrus siklusu, 10-12. aylarda başlayan düzensiz siklusların oluşumuna kadar devam eder. Ardından 12-15. ayların sonunda hayvanlar persistent (kalıcı) diöstrusa girerler. Bir rat aktif yaşamı boyunca yaklaşık 15 kadar siklus geçirir (4).

Östrus siklusu, vajinal açıklığın gözlenmesiyle, vajinal smear yöntemi kullanılarak takip edilebilir. Yaklaşık 4-5 gün sürer ve proöstrus, östrus, metöstrus ve diöstrus olmak üzere başlıca 4 fazdan oluşur. Proöstrus yaklaşık 12 saat, östrus 12-24 saat, metöstrus 6-8 saat, diöstrus ise 52-60 saat sürer (5). Yaklaşık iki gün süren diöstrus fazı boyunca smearde farklı hücreler gözlemlendiğinden, diöstrus 1 (D1) ve diöstrus 2 (D2) olmak üzere iki alt faza ayrılabilir. Korpus luteum maksimum büyüklüğüne erken diöstrus döneminde ulaşır. Siklusun düzenliliği, aydınlık-karanlık siklusunun kontrolü altındadır. Aydınlığın ve karanlığın 12' şer saat uygulandığı ratlarda, östrus süresi 4 gün, 16 saat/8 saat olanlarda ise 5 gündür. Hayvanlar gün içerisinde 22 saat

süreye ışığa maruz kaldıklarında östrus siklusunun düzensizleştiği görülmüştür. Her ne kadar ratların renk göremedikleri söylene de sürekli kırmızı ışık altında tutulduklarında östrusun uyarıldığı tespit edilmiştir (6).

Proöstrus ve östrus fazında ovaryumda folikül gelişimi, östrus fazının ortalarında ovulasyon, ovulasyondan sonra da korpus luteum (KL) oluşur. Diöstrus fazı ise dinlenme fazıdır (Şekil 2) (7).

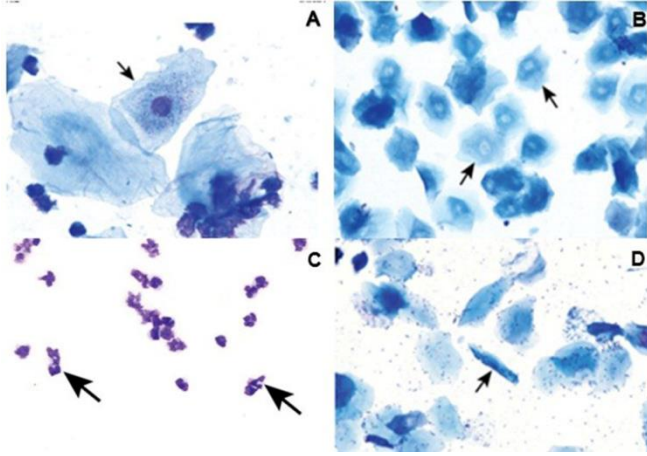


Şekil 2. Ratlarda östrus dönemlerinde hormonal ve foliküler değişimler. LH: Luteinleştirici hormon, FSH: Folikül uyarıcı hormon, E2: östradiol, P4: progesteron, PRL: prolaktin, rCG: rat koriyonik gonadotropin (10).

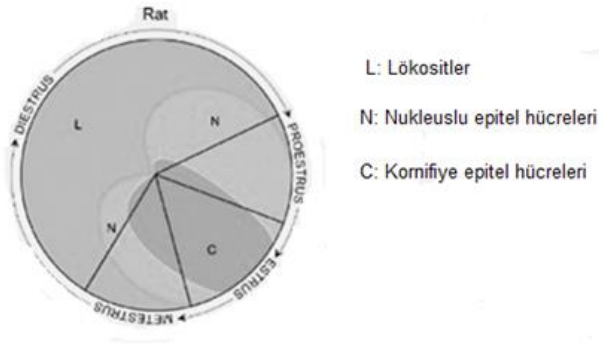
Hormonal dalgalanmalar ovaryum ve foliküllerdeki değişiklikler sonucu ön hipofizden salgılanan gonadotropinler ile düzenlenir. Şekil 2'de görüldüğü gibi LH salınımı patlama şeklinde bir dalgalanma gösterir, proöstrusta en yüksek düzeydeyken, östrusta en düşüktür. Luteinleştirici hormon dalgasının proöstrus boyunca yüksekliği preovulatör folikülleri ovulasyona ve daha sonra KL oluşumuna hazırlar (8). İki preovulatör FSH dalgasından ilki LH dalgasıyla ilgiliyken, 2.'si ovulasyon sonrasında inhibinin azalmasıyla ilgilidir ve bu dalgalarda küçük foliküllerin büyümesini uyarır (9). Foliküler gelişme 17β östradiolün artışı ile ilgilidir. Östradiol seviyesi metöstrus ve diöstrusun başlarında düşüktür fakat diöstrusun 2. yarısına doğru artmaya başlar, Proöstrus fazı boyunca serum östradiol düzeyi ani bir şekilde artarak öğleden sonra pik yapar ve ovulasyonu tetikler, fazın sonunda aniden düşer. Proöstrusu östrus fazı izler. Bu dönemde serum östradiol düzeyi hala düşüktür ve bu durum değişmez. Progesteron sekresyonu metöstrus döneminde biraz daha yüksek olmasına rağmen diöstrusun başlarında düşer ve proöstrusun 2 yarısında yükselir. Progesteron değeri pik seviyesine proöstrus fazının sonunda ulaşır (10).

Eğer çiftleşme olmuşsa LH düzeyi düşük kalmaya devam ederken FSH düzeyi yeniden artmaya başlar ve siklus boyunca bazal düzeyde kalan prolaktin de pulsatil artışlar gösterir. Çiftleşmemiş hayvanlarda prolaktin düzeyi bazal seviyede kalır, KL oluştuktan 2 gün sonra dejenere olurken, çiftleşme olduğunda PRL seviyesi yükselir (11).

Östrus siklusu boyunca cinsiyet hormonlarının siklik değişimleri vajinal epitelin histolojik görünümünde belirgin değişiklikler meydana getirir (Şekil 3, 4). Ancak çok kısa aralıklarla smear almak vajinal epitelde kornifikasyona neden olmaktadır. Özellikle östrus fazında smear almak, yalancı gebeliği indükleyerek, uzun siklusların gözlenmesine de neden olabilir (12).

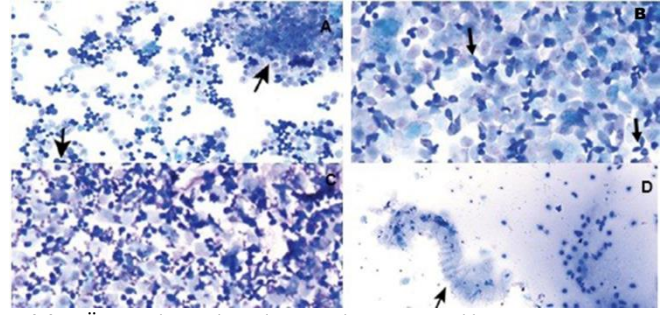


Şekil 3. Sprague Dawley ratlardan östrus dönemlerinde alınan vajinal smearlerde görülen hücre tipleri A: Nükleuslu hücre, B: Nükleus olmayan hücre, C: Nötrofiller, D: Kornifiye hücre A, B ve C Wright-Giemsa, D Toluidin blue O ile boyanmıştır. Cora ve ark.(32) 'dan modifiye edilmiştir.



Şekil 4. Sprague Dawley ratlarda östrus dönemlerinde görülen hücre tiplerinin oranları (32).

Proöstrusta, epitel üç tabakadan oluşur. Dış tabaka, az ya da çok mukus içeren, piknotik nükleuslu hücrelerden oluşur. Bunun altında yer alan stratum granulozum, östrus fazının başlamasıyla birlikte stratum korneuma dönüşür. Üçüncü tabaka stratum germinativum'dur. Yaklaşık yedi hücre tabakası kalınlığındadır. Proöstrus süresince ve erken östrusta dış tabaka lümeneye dökülür ve smearde karakteristik nükleuslu hücre görüntüsünü verir (Şekil 3A, 5A). İleri proöstrus ve devamında, östrus hücreleri kornifiye tabakadan ayrılırlar ve bu dönemde anükleotik epitel hücrelerinin arasında nükleuslu yuvarlak oval veya iğne şeklinde nükleuslu kornifiye epitel hücreleri hakim olur (Şekil 5B). Metöstrusun başlaması tüm tabakanın dökülmesiyle karakterizedir. Vajinal smearde de kornifiye hücreler daha çoğunlukta olacak şekilde diğer hücre tipleri de gözlenir (Şekil 5C). Diöstrus 1'de nükleuslu hücre miktarı artar. Bu, dökülme işleminin sonlandığını gösterir. Stratum germinativumun birkaç yüzeysel tabakasında ise şiddetli lökosit artışı gözlenir. Smearde de oldukça fazla lökosit görülür. Diöstrus 2'de stratum germinativumda büyüme başlar ve proöstrus ile birlikte stratum granulozum yüzeyin altında bolca hücre tabakası içerir ve sonuçta siklus tamamlanır (5). Bu dönemde helezon şeklindeki mukus görüntüleri tipiktir (Şekil 5D).



Şekil 5. Östrus dönemlerinde vajinal smear örnekleri. A: Proöstrus, B: Östrus, C: Metöstrus, D: Diöstrus 1. A, B, C, D Toluidin blue ile boyanmış Cora ve ark. (32) 'tan modifiye edilmiştir.

4. KORPUS LUTEUM

Korpus luteum, LH dalgasından sonra luteinleşme olarak tanımlanan preovülatör foliküldeki bir seri biyokimyasal ve morfolojik değişiklik sonucu şekillenir. Rodentlerde KL oluşumundan LH kadar PRL de sorumludur. Prolaktin granuloza hücrelerinde LH reseptör ekspresyonunun iyi bilinen bir uyarıcısıdır ve PRL reseptörleri luteal fonksiyonların düzenlenmesinde anahtar rol oynarlar (13). Ovulasyondan sonra yırtılan Graaf folikülü artığı hemen dejenere olmaz, geçici bir iç salgı bezine dönüşür. Önce folikülün bazal membranı yırtılır. Folikülün yırtılmasıyla birlikte folikül sıvısı da boşalır, kandaki östrojen düzeyinde düşme olur. Bu anda hipofizden salgılanan LH ve PRL hormonları etkisiyle yapısal değişiklikler başlar. Böylece bir endokrin bez yapısına kavuşan folikül artığı korpus luteum adını alır ve başlıca progesteron hormonu olmak üzere birçok hormon salgılar. Korpus luteum tarafından salgılanan progesteron hormonu; hipofizin FSH salgılamasını durdurur böylece ovaryum korteksinde yeni primer foliküllerin gelişmesini önler. Eğer döllenme olmamışsa; KL birkaç gün sonra gerilemeye başlar, küçülür. Zamanla korpus albicans adı verilen beyazımsı bir yara izine dönüşür, daha da sonra yara izi de kaybolur (14).

Dişi ratlarda oluştuğu dönem, yaşam süreci ve steroidjenik kapasite bakımından birbirinden ayrı 4 tip korpus luteum vardır: Siklik korpus luteum, gebelik korpus luteumu, yalancı gebelik korpus luteumu ve laktasyon korpus luteumu. Normal östrus siklusu sırasında ovulasyondan sonra oluşan siklik korpus luteum en küçük ve en kısa ömürlü (2-3 gün) olandır ve sınırlı miktarda progesteron salgılar. Bunlar bir sonraki döngüye girerken PRL tarafından yok edilir. Gebelik durumunda oluşan KL'un boyutu başlangıçta küçük olsa da steroidjenik kapasitesi zamanla artarak yaklaşık 20 gün boyunca fonksiyonelliğini korur. Bu KL'un progesteron sentezleme ve dolayısıyla normal gebeliği sürdürebilme kapasitesi, bezin kendisi, plasenta ve hipofizden salınan hormonlar tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir (15). Gebeliğin sonunda 20 α -HSD' nin artmasıyla PGF2 α KL'dan progesteron sentezini inhibe eder (13). Ratlardaki bir diğer korpus luteum tipi ise yalancı gebelik korpus luteumudur. Yalancı gebelik korpus luteumu, siklik korpus luteumdan daha büyüktür ve endometriyumda implantasyon için gerekli değişiklikleri yapmaya yetecek miktarda progesteron salgılayabilir (16). Laktasyon korpus luteumu ise, postpartum dönemde, emziren ratlarda şekil-

lenir ve prolaktine çok duyarlıdır ve bu KL'un ömrü PRL tarafından düzenlenir. Laktasyonun ilk yarısında bütün büyük antral foliküllerin dejenere olmasından sorumludur (13).

Korpus luteum hücreleri boyutlarına göre ayırt edilmektedir. Kollajenazla ayrıştırılmış korpus luteumda hücreler başlıca üç alt grupta incelenebilirler. Küçük luteal hücreler (KLH), büyük luteal hücreler (BLH) ve endotelial hücreler, eritrositler, lökositler ve fibroblastlardan oluşan diğer hücreler (17). Gebe ratlarda yapılan bir çalışmada KLH' in 12-20 µm çapında olduğu belirlenmiş olup daha büyük çaptakiler de BLH olarak tanımlanmıştır (18). Evcil hayvanların gebelik dönemindeki luteal hücre çaplarının da benzer olduğu bildirilmiştir (19-22).

Yeni oluşan KL'un büyük luteal hücreleri granuloza hücrelerinden tüerken, küçük luteal hücrelerse teka hücrelerinden orijin alır (17). Korpus luteumun yaşlanmasıyla bazı küçük luteal hücreler büyük hücrelere dönüşür. Başka bir deyişle, siklusun ilerleyen aşamalarında görülen büyük luteal hücreler, teka türevi hücrelerdir (23).

Korpus luteumun büyük ve küçük steroidojenik hücreleri, sadece büyüklükleri ve yapıları itibarıyla değil, aynı zamanda steroidojenik kapasite, agonistlere karşı verdikleri cevaplar, sahip oldukları farklı enzimler gibi işlevlerinin farklı mekanizmalarıyla düzenlenmesi açısından da birbirinden ayrılırlar (24). Her iki luteal hücre de progesteron üretimine katılır. Büyük luteal hücreler toplam luteal hücrelere nazaran sayıca az olsa da hücre başına daha fazla progesteron üretimi yapmaktadır. Küçük luteal hücrelerde progesteron üretimi protein kinaz A vasıtasıyla LH tarafından uyarılır ve LH reseptörleri de KLH'de bulunur (17). Luteal hücrelerin progesteron üretme aktiviteleri endoplazmik retikulumunda pregnanolonu progesterona dönüştüren enzim olan 3β-HSD ile boyama yapılarak belirlenebilir (19) (Şekil 6).

5. GEBELİK

Siçanda gebelik süresi 20-22 gündür. Gebelik süresinin büyük bir kısmında ovaryumda orta ve geniş büyüklükte foliküller yerleşmesine rağmen bunlar, fizyolojik olarak olgunlaşmamış oldukları için LH/hCG etkisiyle ovule olamaz ve steroid hormon üretmezler (25).

Gebeliğin ilk yarısı boyunca, koitus tarafından indüklenen PRL dalgaları ile uyarılan ovaryumdan progesteron salgınır (10). Gebeliğin 2. yarısında plasenta da progesteron üretmeye başlar (23). Gebeliğin 18. gününden doğuma kadarki süre içinde fetüsteki progesteron düzeyi düşerken, annede progesteron 18-19. günlere kadar yüksektir ve gebeliğin 20-21. günlerinde düşer (26). Ovaryum gebelik boyunca östrojen salgılamaya devam eder. Bunun amacı, gebelik korpus luteumunun aktive edilmesi ve devamlılığının sağlanmasıdır. Embriyonal kaynaklı östrojen ve ovaryum kaynaklı östrojen birbirlerinin etkisini tamamlayıcı niteliktedir embriyonun gelişimi ve implantasyonunu sağlarlar (25). Gebe ratlarda östradiol reseptörleri luteal hücrelerin nükleus ve sitoplazmasında yerleşmiştir. Östradiolün luteal hücre sitozolüne bağlanması gebeliğin 3-11. günlerinde en yüksek düzeydedir, 12-15. günlerde düşer, nükleer reseptörlere bağlanması ise gebeliğin başlangıç dönemlerinde

çok düşükken, 10. güne doğru artar. Luteal fonksiyonların devamlılığının sağlanmasında gebeliğin ilk 6-7 gününde PRL, 7-12. günler arası LH, 12. günden sonra da plasental bir protein daha belirgin etkilidir. Plasental laktojenler de memenin gelişimini sağlarlar (11).

6. YALANCI GEBELİK

Artan yaşla birlikte, dişi ratlarda düzensiz östrus döngüleri görülebilir. Ömürlerinin yarısına ulaşan ratların östrus sikluslarının süresi uzamaya başlar. Zamanla uzayan proöstrus ve östrus, devamında kalıcı östrus ve anöstrusa neden olur. Buna bağlı olarak da yalancı gebelik denen durum şekillenir. Altı ila 18 aylık yaşlarda herhangi bir dönemde uzayan östrus siklusunu takiben kalıcı östrus dönemi görülebilir (27). Bu sırada meydana gelen servikal uyarımlar hem gündüz hem de gece serum PRL salgılarının artmasına neden olur (28). Prolaktin dalgaları luteal hücrelerdeki LH reseptörlerinin sayısını artırır ve böylece sıklık KL'un progesteron salgılamasını uyarır. Artan PRL seviyeleri KL'un kalıcılığını sağlamaktadır. Bu da 10-14 gün süren yalancı gebelik durumunun şekillenmesine neden olur. Kalıcı östrusta östrojen seviyesi yüksek, progesteron seviyesi düşükken, yalancı gebelikte östrojen seviyesi düşük, progesteron ve prolaktin seviyesi yüksektir. Bu da normalde 2-3 gün olan korpus luteumun ömrünü uzatır (29). Yukarıda da bahsedildiği gibi östrustaki bir dişinin steril bir erkekle çiftleşmesi ya da herhangi bir şekilde servikal olarak uyarılması sonucu da yalancı gebelik denilen durum meydana gelmektedir (16). Yalancı gebeliği sonlandıran mekanizma hala tam olarak bilinmemektedir. Ancak dalak makrofajlarının bu olayın düzenlenmesinde rol aldığı ileri sürülmektedir (30).

7. SONUÇ

Ratların üreme fizyolojileri ile ilgili çalışmalar hem hayvan hem de insanlardaki üreme sistemi problemlerinin çözümü için yapılmaktadır. Bu derleme ile dişi ratların prepubertal dönemden başlayarak ovaryum gelişimi, östrus dönemleri ve bu dönemlerin ayırt edilmesi, gebelik, yalancı gebelik ve dişi üreme sistemindeki salgılarını oluşturan hücre yapılarından bahsedilmiştir. Dişi ratların üreme fizyolojilerini ve diğer canlılardan farklılıklarını bilmek, üreme ile ilgili problemlerin çözümü için yapılan çalışmalarda araştırmacılar için oldukça önemlidir. Bu derlemede de konu bütün detayları ile verilmiş ve araştırmacılar için pek çok konuyu bir arada bulabilecekleri bir kaynak oluşturulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Urbanski HF, Ojeda SR. (1985). The Juvenile-Peripubertal Transition Period in the Female Rat: Establishment of a Diurnal Pattern of Pulsatile Luteinizing Hormone Secretion. *Endocrinology*. 117(2): 644-649.
2. Ojeda SR, Urbanski HF, Ahmed CE. (1986). The Onset of Female Puberty: Studies in the Rat. In: *Proceedings of the 1985 Laurentian Hormone Conference*, 42, pp. 385-442. Academic Press, Boston, USA.
3. Yılmaz B. (2016). Dişi Üreme Fizyolojisi. (içinde) *Vander İnsan Fizyolojisi: Vücut Fonksiyon Mekanizmaları*, Widmaier EP, Raff H, Strang KT (editörler). Baskı 13. s. 624. çev. Tuncay Özgünen, Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara, Türkiye.

4. Satie AP, Mazaud-Guittot S, Seif I, et al. (2011). Excess Type I Interferon Signaling in the Mouse Seminiferous Tubules Leads to Germ Cell Loss and Sterility. *J Biol Chem.* 286(26): 23280-23295.
5. Petroianu A, de Souza Vasconcellos L, Alberti LR, Buzelin Nunes M. (2005). The Influence of Venous Drainage on Autologous Ovarian Transplantation. *J Surg Res.* 124(2): 175-179.
6. Faith RE, Hessler JR. (2006). Housing and Environment. In: *The Laboratory Rat.* Weisbroth SH, Franklin CL (eds). 2nd ed. pp. 303-337. Academic Press, Burlington, USA.
7. Hubscher CH, Brooks DL, Johnson JR. (2005). A Quantitative Method for Assessing Stages of the Rat Estrous Cycle. *Biotech Histochem.* 80(2): 79-87.
8. Levine JE, Powell KD. (1989). Microdialysis for Measurement of Neuroendocrine Peptides. In: *Methods in Enzymology.* pp. 166-181. Academic Press, Elsevier, USA.
9. Ackland JF, D'Agostino J, Ringstrom SJ, et al. (1990). Circulating Radioimmunoassayable Inhibin During Periods of Transient Follicle-Stimulating Hormone Rise: Secondary Surge and Unilateral Ovariectomy. *Biol Reprod.* 43(2): 347-52.
10. Foster PMD, Gray Jr E. (2010). Toxic Responses of the Reproductive System. In: *Casarett & Doull's Essentials of Toxicology.* Klaassen CD, Watkins JB (eds), 2nd ed, pp. 279-293. Mc Graw Hill, New York, USA
11. Peters H, McNatty KP. (1980). *The Ovary: A Correlation of Structure and Function in Mammals.* 1st ed. Univ of California Press, USA.
12. Rao RP, Kaliwal BB. (2002). Monocrotophos Induced Dysfunction on Estrous Cycle And Follicular Development in Mice. *Ind Health.* 40(3):237-44.
13. Accialini P, Hernandez S, Abramovich D, Tesone M. (2016). The Life Cycle of the Corpus Luteum. In: *The Rodent Corpus Luteum.* Meidan R (ed). 2nd ed. pp 117-131 Springer, Cham, Switzerland
14. Ross M, Wojciech P. (2011). *Histology: A Text and Atlas: With Correlated Cell and Molecular Biology.* 6th ed. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health, USA.
15. Gibori G, Khan I, Warshaw ML, et al. (1988). Placental-Derived Regulators and the Complex Control of Luteal Cell Function. In: *Proceedings of the 1987 Laurentian Hormone Conference,* 44 ed. pp. 377-429. Academic Press, Boston, USA.
16. Gunnet JW, Freeman ME. (1983). The Mating-induced Release of Prolactin: A Unique Neuroendocrine Response. *Endocr Rev.* 4(1): 44-61.
17. Milvae R, Hinckley S, Carlson J. (1996). Luteotropic and Luteolytic Mechanisms in the Bovine Corpus Luteum. *Theriogenology.* 45(7): 1327-1349.
18. Nelson SE, McLean MP, Jayatilak PG, Gibori G. (1992). Isolation, Characterization, and Culture of Cell Subpopulations Forming the Pregnant Rat Corpus Luteum. *Endocrinology.* 130(2): 954-966.
19. Arikan S, Yigit A. (2001). Size Distribution of Bovine Steroidogenic Luteal Cells during Pregnancy. *Anim Sci.* 73(2): 323-327.
20. Arikan S, Yigit AA. (2002). Size Distribution of Steroidogenic and Non-Steroidogenic Ovine Luteal Cells Throughout Pregnancy. *Anim Sci.* 75(3): 427-432.
21. Arikan S, Yigit AA. (2003). Changes in the Size Distribution of Goat Steroidogenic Luteal Cells during Pregnancy. *Small Ruminant Res.* 47(3): 227-231.
22. Arikan S, Yigit AA, Kalender H. (2009). Size Distribution of Luteal Cells during Pseudopregnancy in Domestic Cats. *Reprod Domest Anim.* 44(5): 842-845.
23. Hansel W, Blair RM. (1996). Bovine Corpus Luteum: A Historic Overview and Implications for Future Research. *Theriogenology.* 45(7): 1267-1294.
24. Pate JL, Johnson-Larson CJ, Ottobre JS. (2012). Life or Death Decisions in the Corpus Luteum. *Reprod Domest Anim.* 47 (4): 297-303.
25. Miyamoto H, Yoshida E, Otsuka Y, Ishibashi T. (1987). Ovarian Follicular Development in the Pregnant Rat. *Japanese Journal of Animal Reproduction (Japan).* 3: 117-122.
26. Weisz J, Ward IL. (1980). Plasma Testosterone and Progesterone Titers of Pregnant Rats, Their Male and Female Fetuses, and Neonatal Offspring. *Endocrinology.* 106(1): 306-316.
27. Hvid H, Thorup I, Sjogren I, Oleksiewicz MB, Jensen HE. (2012). Mammary Gland Proliferation in Female Rats: Effects of the Estrous Cycle, Pseudo-Pregnancy and Age. *Exp Toxicol Pathol.* 64(4): 321-332.
28. Goldman JM, Murr AS, Cooper RL. (2007). The Rodent Estrous Cycle: Characterization of Vaginal Cytology and its Utility in Toxicological Studies. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 80(2): 84-97.
29. Niswender GD, Nett TM. (1998). The corpus luteum and its control. In: *The Physiology of Reproduction.* Knobil E, Neill J (eds.). 4th ed, pp. 489- 525. New York, Raven Press, USA.
30. Matsuyama S, Takahashi M. (1995). Immunoreactive (Ir)-Transforming Growth-Factor (TGF)-Beta in Rat Corpus-Luteum - Ir-TGF Beta Is Expressed by Luteal Macrophages. *Endocr J.* 42(2): 203-217.
31. Darıyerli N. (2011). Gebelik Öncesi Kadın Fizyolojisi ve Kadın Hormonları. (içinde) Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji. Hall JE, (editör). Baskı 12. s. 993. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, Türkiye.
32. Cora MC, Kooistra L, Travlos G. (2015). Vaginal Cytology of the Laboratory Rat and Mouse: Review and Criteria for the Staging of the Estrous Cycle Using Stained Vaginal Smears. *Toxicol Pathol.* 43(6): 776-793.
33. Büyük G. (2017). Adacık Hücreleri ile Kokültüre Edilen Luteal Hücrelerin, Hücre Canlılığı, Revaskularizasyon ve İmmun Yanıt Etkileri. Doktora tezi. YÖK Ulusal Tez Merkezi: Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, s. 41 Kırıkkale-Türkiye.

✉ **Yazışma Adresi:**

Ayşe Arzu YİĞİT
Kırıkkale Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
Fizyoloji Anabilim Dalı, Yahşihan, Kırıkkale, TÜRKİYE
e-posta: aarzuyigit@kku.edu.tr