

## İnek Corpus Luteumunun Hücresel Yapısı ve İşlevi

Esra CANOOĞLU

Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Kayseri-TÜRKİYE

**Özet:** İneklerde gebeliğin devamını sağlayan ve siklik olayları düzenleyen progesteronun en önemli kaynağı olan corpus luteum, üreme sürecinde oldukça önemli bir rol oynar. İnek corpus luteumu iki steroidogenik hücre tipine sahiptir. Progesteronun kaynağı da bu steroidogenik küçük ve büyük luteal hücrelerdir. Corpus luteum aynı zamanda fibroblast, makrofaj ve endothelial hücreler gibi nonsteroidogenik hücreler de içerir. Bu nonsteroidogenik hücrelerin de corpus luteumun işlevinde rol aldığına inanılmaktadır.

Bu dokunun fizyolojisinin iyi anlaşılması luteal fonksiyonu manüple etme olanağı sağlayacağı için, bu derlemede corpus luteumun yapısal özellikleri üzerinde durulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Corpus luteum, inek, hücre, luteal.

### Cytological Characteristics and Function of Bovine Corpus Luteum

**Summary:** Corpus luteum the most important source of progesterone which controls the cyclic activity and pregnancy is the key factor of bovine reproduction. The bovine corpus luteum contains two steroidogenic cell types. The sources of the progesterone are the steroidogenic small and large luteal cells. Bovine corpus luteum also contains nonsteroidogenic luteal cells such as fibroblasts, macrophages and endothelial cells. These nonsteroidogenic luteal cells are believed to have some roles in the corpus luteum function.

Since an understanding of the physiology of this gland may allow manipulation of luteal function, the morphological characteristics of the bovine corpus luteum are the focus of this review.

**Key Words:** Bovine, cell, corpus luteum, luteal.

### Giriş

Corpus luteum (CL) evcil memelilerde gebeliğin şekillenmesi ve devamında anahtar rol oynayan geçici bir endokrin bezdir. Luteal faz boyunca salgıladığı progesteron, gebe olmayanlarda da düzeli siklusların oluşumunu sağlar (7, 22, 23, 31) Luteal faz ineklerde östrus siklusunun yaklaşık % 80'ini kapsayan uzun bir süreçtir. Bu süreç ovulasyondan CL'nin regresyonuna kadar devam eden metöstrus ve diöstrus aşamalarını kapsar (27).

İneklerde siklusun östrus evresinin sonuna doğru follikül yüzeyinde hormonların etkisiyle oluşan küçük bir delik yardımıyla, ovumun atılması ve follikül sıvısının büyük kısmının kaybindan sonra follikül kollabe olur. İneklerde seksüel siklus boyunca tekrarlanan rektal palpasyon ve ultrasonografik muayeneye follikülün bu durumu saptanabilir (2, 4, 27). Böyle bir ovaryum postmortem olarak incelenirse, ovulasyonun olduğu yüzey buruşmuş ve kanlı olarak görülecektir (corpus haemorrhagicum) (2, 27).

İneklerde CL'nin gelişim süreci, östrus siklusunun yarısından biraz daha uzundur. Başlangıçta hac-

mindeki artış hızlıdır (2, 11) ve ovulasyondan 48 saat sonra çapı 1,4 cm'ye kadar çıkmaktadır. Corpus luteum maksimum büyüklüğüne, diöstrusun 7-8. günlerinde ulaşır (3, 6). İneklerde CL'nin hacmi ve progesteron içeriği, siklusun 3-12. günleri arasında hızla artar. Siklusun 16. gününe, regresyon başlayana kadar nispeten değişmeden kalır (11).

Ovaryum tarafından postovulatör steroid salgısı iki süreç tarafından belirlenir: Bu süreçler luteinizasyon ve luteolizisidir.

İneklerde luteleştirici hormon (LH) en önemli luteotropik hormondur. Luteal regresyonsa epizodik olarak salgılanan PGF<sub>2</sub>α tarafından gerçekleştirilir (30).

İneklerde tohumlamadan sonra fertilizasyon gerçekleşmezse CL'nin regresyonu başlar. Bu andan sonra boyutu hızla küçülür, rengi ve görünümü değişir. Siklik CL'nin kalıntısı birkaç ay ovaryum üzerinde kalır. Corpus luteumu oluşturan tüm hücreler daha sonra dejenere olur, hacim olarak küçülür ve corpus albicans olarak bilinen, beyaz ya da soluk kahve renge dönüşür (2, 11, 27). Regresif değişiklikler sonucunda corpus luteumdaki arter duvarları kalınlaşır, stoplazmik granülasyon azalır, hücrelerin sınırı çevrelenir ve büyük luteal hücrelerde periferik vakuolizasyon şekillenir (11).

### Corpus Luteumun Şekillenmesi

Corpus luteum, LH dalgasından sonra luteinizasyon olarak tanımlanan preovülator folliküldeki bir seri biyokimyasal ve morfolojik değişiklik sonucu şekillenir. Follikülde bulunan teka ve granüloza hücreleri küçük ve büyük luteal hücrelere dönüşürken, hücreler östrojen üretiminden progesteron üretimine geçer. Bu olaylara artan steroid üretimi ve anjiyogenezis eşlik eder (6, 23, 31).

Follikül; bazal membranla sarılmış içte yer alan avasküler granüloza, teka interna ve en dıştaki teka eksterna tabakasına sahiptir. Ovulasyonu takiben follikülde pek çok yapısal değişiklikler olur. Bazal membran bozulur, follikülün iç duvarı makro ve mikroskobik katlar olarak gelişir ve sentral kaviteye penetre olur. Corpus luteum, luteal hücrelerin hipertrofiyle genişler (7, 11, 20), granüloza ve teka internadaki hücreler büyür ve bölünür. Vasküler bir ağ sağlamak için yeni damarlar çoğalır. Corpus luteum, primer olarak progesteron üreten solid bir küre halini alır ve hayvan türlerine bağlı olarak farklı hormonlar da üretilir. İneklere CL'nin oksitosin, neurofizinin, relaksin (21) ve prostaglandin (PG) ürettiğine dair bulgular vardır (19, 34).

Seksüel siklusunun ilk yarısında CL'nin ağırlığı altı kat artar. Gelişim boyunca, hücresel düzeyde de yapısal değişiklikler olur. Corpus luteumun gelişimiyle birlikte kan akımı da artar (21). Luteal dokunun büyümesi ve gelişimi son derece hızlıdır ve bu durum yoğun anjiyogenezise bağlıdır. Corpus luteumdaki bu büyüme ve damarlaşma hızlı büyüyen bir tümördekine eş değerdir (1, 5, 9, 29 31). Anjiyogenezis ise endotelial growth faktör ve fibroblast growth faktör tarafından kontrol edilir (9, 29).

### Luteal Hücre Çeşitleri

Corpus luteum morfolojik ve biyokimyasal açıdan farklı hücreler içerir (12, 23). Bu hücreler boyutlarına göre ayırt edilmektedir (13, 15, 21). Kollegenazla ayrıştırılmış luteal preparatlarda mikroskobik olarak üç tip hücre tanımlanmıştır. Bunlar:

1. Küçük (10-20 µm çapta) steroidogenik hücreler,
2. Büyük (25 µm çapta) steroidogenik hücreler ve
3. Temel olarak vasküler hücrelerden oluşan (endotelial hücreler, eritrositler, lökositler ve fibroblastlar), çok sayıda küçük (10 µm çapta) nonsteroidogenik hücrelerdir (13). Bahsedilen hücreler yapısal olarak birbirinden farklıdır (Tablo 1) (7, 33).

Luteal hücreler, CL hacminin yaklaşık %70'ini oluşturmaktadır (7). Yeni oluşan CL'nin büyük luteal hücreleri granüloza hücrelerinden türerken, küçük luteal hücrelerse teka hücrelerinden orijin alır (13, 14, 15, 21, 24). Corpus luteumun yaşlanmasıyla bazı küçük luteal hücreler büyük hücrelere dönüşür (13, 24). Başka bir deyişle, siklusun ilerleyen aşamalarında görülen büyük luteal hücreler, teka türevi hücrelerdir. Gebeliğin 100. gününden sonra CL'nin tüm hücreleri teka orijindir (14).

### Steroidogenik Luteal Hücreler

Küçük hücreler egsantrik nükleusa, mikrovilluslu düz bir yüzeye, tubuler kristal mitokondri ve granülsüz endoplazmik retikulum (ER); büyük luteal hücrelerse sentral pozisyonunda, yuvarlak nükleusa, daha fazla mitokondriye, iyi gelişmiş granülsüz ER'ye ve vakuollü hücre yüzeyine sahiptirler. Ayrıca, büyük luteal hücrelerin, küçük luteal hücrelerde bulunmayan çeşitli boyutlardaki yoğun granülleri de bulunmaktadır. İki tip luteal hücre de steroid salgılayan hücrelerin sahip olduğu benzer özellikleri taşırlar (iyi gelişmiş granülsüz bir ER, golgi kompleksi ve yağ damlacıkları). Gebe ineklerdeki küçük luteal hücreler, büyük hücrelerde bulunmayan helezonik biçimli granülsüz bir ER'ye sahiptir (21).

Corpus luteumun büyük ve küçük steroidogenik hücreleri, sadece büyüklükleri ve yapıları itibarıyla değil, aynı zamanda steroidogenik kapasite, agonistlere karşı verdikleri cevaplar, sahip oldukları farklı enzimler gibi işlevlerinin farklı mekanizmalarla düzenlenmesi açısından da birbirinden ayrılır (14, 26). Her iki luteal hücre de progesteron üretimine katılır. Büyük luteal hücreler toplam luteal hücrelerin nispeten küçük bir kısmını oluştursa da hücre başına daha fazla progesteron üretimi yapmaktadır (20, 24). Küçük luteal hücrelerde progesteron üretimi protein kinaz A vasıtasıyla LH tarafından uyarılır ve LH reseptörleri bu hücrelerde bulunur. Büyük luteal hücrelerse LH uyarımından bağımsız olarak progesteron üretiminin önemli kısmını üstlenir (6, 13, 20, 23, 24, 26, 30). Büyük luteal hücrelerdeki fazla miktardaki progesteron üretiminin sebebi, bu hücrelerde tonik olarak aktif durumdaki protein kinaz A olabilir (6). Ayrıca büyük luteal hücreler daha az sayıda LH reseptörü içerdiğinden, LH artışıyla progesteron üretimini arttırırken, düşük düzeydeki LH'dan etkilenmeden bazal seviyedeki progesteron üretimine devam eder. Büyük luteal hücreler uyarım olmadığı zaman küçük luteal hücrelere oranla 20 kat fazla progesteron üretir (17). Luteal progesteron üretiminde anahtar rolü kolesterolün mitokond-

**Tablo 1.** İneklerde siklus ortasında luteal hücrelerin morfolojik karakteri (33).

Hücre tipi	Boyut (µm)	Luteal hacimdeki oranı (%)	Luteal hücreler arasındaki oranı (%)	Ayırt edici özellikleri
Büyük Luteal Hücre	38	40	3.5	<b>Şekil:</b> Küresel-çok yüzlü <b>Çekirdek:</b> Küresel <b>Granüllü ER:</b> Çok sayıda , izole olmuş yığınlar halinde <b>Granülsüz ER:</b> Çok sayıda <b>Mitokondri:</b> Bol miktarda (hacminin %20'sine kadar) <b>Sekretorik granül:</b> Bol miktarda <b>Plazma membranı:</b> Çok sayıda mikrovillusla çevrelenmiştir. <b>Lipid damlacıkları:</b> Nadir <b>Bazal lamina:</b> Bol miktarda
Küçük Luteal Hücre	17	28	27	<b>Şekil:</b> Sivri <b>Çekirdek:</b> Sitoplazmik inklüzyonlara sahip, irregüler <b>Granüllü ER:</b> Nadir <b>Granülsüz ER:</b> Bol sayıda <b>Mitokondri:</b> Bol miktarda (hacminin %15'ine kadar) <b>Sekretorik granül:</b> Nadir <b>Plazma membranı:</b> Az sayıda mikrovillus <b>Lipid damlacıkları:</b> Vardır <b>Bazal lamina:</b> Tam ayırt edilemez
Endotelial Hücre	11	13	52	<b>Şekil:</b> Kan damarlarının etrafında uzanmış <b>Çekirdek:</b> Irregüler; belirgin heterokromatin kümele-ri, nükleus/stoplazma oranı büyüktür. Stoplazmada az sayıda organel <b>Bazal lamina:</b> Belirgin
Fibroblast	15	6	10	<b>Şekil:</b> Uzamış <b>Çekirdek:</b> Fazla miktarda heterokromatinle uzamış <b>Granüllü ER:</b> Aralıksız dilate olmuş sisternalı <b>Granülsüz ER:</b> Nadir

rilere taşınması oluşturmaktadır. Bu da steroidogenik akut düzenleyici protein aracılığıyla sağlanır(6).

Genel olarak küçük luteal hücreler LH'ya daha çok cevap verirken, büyük luteal hücreler PGF<sub>2</sub>α'nın luteolitik etkisinin hedefi olur (6, 13, 23, 24, 25). Bununla birlikte CL'nin fonksiyonel ömrünün belirlenmesinde sınırlı bir rolü bulunur. Teka orijinli hücreler luteal hücrelerin çoğunluğunu oluşturur ve östrus siklusu boyunca kalıcıdır. Yani corpus luteum kaynaklı steroidogenezisin büyük bir kısmı teka türevi hücreler tarafından yapılır. Luteolizis anına yakın, CL'deki hücrelerin büyük bir çoğunluğu teka orijinli olduğu için, normal luteolitik olayların birincil hedefi bu hücrelerdir (20, 26).

Gebelikte her iki luteal hücre tipinin de bulunmasına rağmen ikisi arasında progesteron sentezinin kontrolünde farklılıklar vardır (21).

### Nonsteroidogenik Luteal Hücreler

Corpus luteumun hücresel yapısı luteal yaşam süresince bir dereceye kadar değişmesine rağmen, yapısında steroidogenik hücrelerden çok nonsteroidogenik hücre vardır. Siklus ortası inek CL'sinin % 60-70'ini, endotelial hücreler ve fibroblastlar gibi nonsteroidogenik hücreler oluşturmaktadır (18).

Corpus luteum içinde mevcut olan vasküler hücreler; kapıllarını sınırlandıran endotelial hücreler, eritrositler ve eozinofiller de dahil olmak üzere çeşitli lökositler, T-lenfositler ve makrofajlardır. Makrofajlar, fagositik aktivite ve CL'nin regresyonuyla ilgili immun cevapta rol almaları açısından önemlidirler. Vasküler hücreler, lokal hormon olarak ya da progesteron sentezini baskılayarak işlevlerini gösteren çeşitli kimyasal haberciler salgı- lar. Bu nedenle bu hücreler luteal fonksiyonun

düzenlenmesinde tamamlayıcı rolleri vardır (18, 21). Yaklaşık 15 µm çaptaki fibroblastlar, inek CL'sinin total hacminin %6'sına yakını oluşturur (7).

Bu hücreler ve kapillar sistem, olgun bir CL'nin hacminin yaklaşık %14'ünü, hücrelerininse yaklaşık %53'ünü oluşturmaktadır. Vasküler ağ öylesine yaygındır ki steroidogenik hücrelerin çoğunun kapillar damarlarla yan yana olduğu görülmektedir. Endotelial hücreler (yaklaşık 11 µm çapında) klasik olarak mikrovasküler sistemin lümenini çevreleyen hücreler olarak bilinirler. Bu hücreler hem luteolitik hem de luteotropik olgularla ilgili faktörleri salgılar (7, 18).

### Sekretorik Granüller

Birçok türe ait CL'lerde, koyu boyanan sekretorik granüller gözlenmektedir. Bu granüllerin relaksin, oksitosin ve progesteron içerdiği bildirilmektedir (10).

Luteal hücrelerde en az üç tür sekretorik granüle rastlanır; mikroperoksizomlar, primer lizozomlar ve sekretorik granüller. Bununla birlikte sadece sekretorik granüller egzositoza uğrar. Bu granüllerin luteal sitoplazmadaki konsantrasyonu, tüm siklus boyunca bu hücrelerden salgılanan progesteron profili arasında korelasyon vardır (25).

Sekretorik granüllerin çapı 150-300 nm'dir ve membrana bağlıdır. Fikzasyon sırasında protein içeriklerinin ozmiyum alması nedeniyle elektron mikroskopide siyah gözüktürler. Küçük luteal hücrelerin de sekretorik granül içerdiği bildirilmesine rağmen, sadece büyük luteal hücreler bol miktarda sekretorik granül içerir. Bu granüller büyük hücrelerin sitoplazmalarının paranükleer bölgesinde bulunurlar. Egzositozun olduğu hücre yüzeyinde dışarı uzanırlar (7).

Büyük luteal hücrelerinin içerdiği salgı granülleri östrus siklusunun 7. gününden 11. gününe kadar sayısal olarak en üst noktaya ulaşır. Gebeliğin oluşması durumunda granüllerin varlığı 20. güne kadar devam eder ve 30. güne kadar egzositoz yoluyla azalır. Hem siklus hem de erken gebelikte granüller oksitosin ve neurofizin içerirler (8).

Luteal hücrelerin içerdiği koyu boyanan granüllerin sekresyon için progesteron depoladığı düşünülmektedir. Steroid moleküller sıvı medyuma düşük düzeyde çözündükleri için bu varsayım mantığa yakın gelmektedir. Sekresyon prosesinde granüller, içeriklerinin egzositozla salındığı plazma membranına taşıyırlar. Progesteronun hücre dışı-

na taşınmasından sorumlu mekanizma şu an bilinmemektedir. Bununla beraber inek corpus luteum'unda progesterona spesifik bağlayıcı proteinler tanımlanmıştır (10).

### Hücreler Arası Haberleşme

Corpus luteumun fonksiyonun düzenlenmesinde hücreler arası haberleşme önemlidir. Luteal fonksiyonda lokal regülatör (otokrin ve/veya parakrin) olarak rol oynayan çeşitli hücre tipleri arasında haberleşme olduğuna dair kanıtlar vardır. Bununla beraber küçük ve büyük luteal hücreler arasında var olduğu düşünülen karşılıklı etkileşimin yapısı hala tam açıklanamamıştır (7, 18, 28).

Hücreler arası haberleşme iki yolla olabilir. Sinyallerin hücreler arasında, hücre içi haberci moleküllerin gap junction'lar vasıtasıyla taşınmasıyla, hücre içeriği hücreden hücreye iletilir. Hücreler aynı zamanda salgılanan ürünler vasıtasıyla da iletişim kurabilir. Bu parakrin sinyaller komşu hücreleri etkileyebilir (20, 28).

Progesteron üretiminin LH tarafından uyarıldığı ya da PGF<sub>2</sub>α tarafından baskılandığı sırada luteal hücreler arasında karşılıklı etkileşimlerin olduğu düşünülmektedir. Bu karşılıklı etkileşimin de tam yapısı kesin olarak belirlenememiştir (26).

Luteal hücreler cAMP, kalsiyum gibi intraselüler moleküllerin direkt transferine ek olarak, parakrin olarak etkiyebilecek çok sayıda madde salgılar. Bunların arasında prostaglandinler, peptidler, büyüme faktörleri ve steroidler vardır. Prostaglandin F<sub>2</sub>α üzerinde pek çok çalışma yapılmasına rağmen hala lokal olarak üretilen PGF<sub>2</sub>α'nın potansiyel etkileri net olarak bilinmemektedir. İnek corpus luteumu yüksek düzeyde araşidonik asit deposuna sahiptir ve aşırı miktarda PG üretir. Prostasinin (PGI<sub>2</sub>) luteal hücrelerde sentezlenen predominant prostaglandindir. Bunu PGE<sub>2</sub> ve PGF<sub>2</sub>α takip eder. Sonuç olarak CL'de bulunan araşidonik asit ve metabolitleri, muhtemelen luteal hücrelerin işlevinde parakrin mediyatörler olarak rol alır (12, 20, 26, 34).

Luteolizis boyunca oksitosin ve PGF<sub>2</sub>α arasında pozitif feedback olduğu hakkında pek çok kanıt bulunmaktadır. Oksitosin salınımı, proteinkinaz C ve intraselüler kalsiyum ile kalpastatin seviyelerinin artırılması vasıtasıyla PGF<sub>2</sub>α tarafından uyarılır. Uterus kaynaklı PG kadar lokal olarak üretilen PG'lerin de oksitosin salınımını etkilediği tahmin edilmektedir (13, 15, 26).

Küçük ve büyük luteal hücrelerin birlikte inkube edilmesi, progesteron üretiminde sinerjik bir artışla

sonuçlanır (7, 20). Siklus ortası inek corpus luteumlarından izole edilen küçük ve büyük luteal hücreler toplam progesteron üretimi bakımından karşılaştırıldığında, birlikte inkube edilen küçük ve büyük luteal hücreler iki kat fazla progesteron üretmektedir. Siklusun geç aşamalarında bu sinerjizm gözlenmez. Muhtemelen, bu dönemde büyük luteal hücreler, küçük luteal hücrelerdeki LH uyarımlı progesteron sentezini baskılayacak bir faktör üretmektedir (21).

Endotelial hücreler de steroidogeneze değişiklikler yaratabilecek faktörler üretir (26). Büyük luteal hücrelerin endotelial hücrelerle koinkubasyonu da progesteron sekresyonunu arttırmaktadır (7). Luteinizasyon süresince oluşan anjiyogeneze, endotelial hücre proliferasyonu için luteal hücre stimülasyonu gereklidir. Bundan başka, luteal hücrelerle immun hücreler arasında da hücreler arası haberleşme söz konusudur. İmmun hücrelerin ürettiği sitokinler luteal hücrelerce üretilen progesteron ve prostaglandin sentezinde değişikliğe yol açabilir. Sitokinler de aynı zamanda luteal hücreler üzerinde direkt bir sitotoksik etki gösterebilir. Daha sonra ölü hücreler makrofajlar tarafından fagosite edilir. Ayrıca luteal hücreler tarafından üretilen faktörler immun hücreler için kemotaksik özellik gösterebilir ve immun hücre fonksiyonunu artırıp baskılayabilir (16, 26). Ayrıca luteal hücreler arasındaki karşılıklı etkileşimler fiziksel bir hücre kontaklı bulunmadan da gerçekleşebilir. Bu olay inkubasyondaki küçük luteal hücrelerin büyük luteal hücre progesteron sekresyonunu baskılamasıyla gösterilmiştir (7).

Büyüme faktörleri de büyük ve küçük luteal hücreler arasında intraselüler mediyatörler olarak görev alır. Basic fibroblast growth factor, transforming growth factor, nerve growth factor ve insülin like growth factor corpus luteumda muhtemelen hücreler arası haberleşmede rol oynamaktadır (16, 26).

### Luteal Regresyon

İnek CL'si siklusun 17-18 gününe, gebe ineklerdeyse 200 gününe kadar işlevseldir. Corpus luteumun regresyonundan sonra yeni folliküllerin gelişmesiyle siklusların devamlılığı sağlanırken, bu mekanizmanın engellenmesi de gebeliğin devamı açısından gereklidir (18). Corpus luteumun fonksiyonel ömrü luteotropik ve luteolitik faktörler tarafından düzenlenmektedir. İnek CL'si için en önemli luteotropik faktör LH iken, luteal regresyon uterusan pulsatil bir biçimde salgılanan PGF<sub>2</sub>α ile sağlanır. □□ Fertilizasyon ya da implantasyon şekillenmediği takdirde CL morfolojik ve fonksiyonel

bir regresyona, başka bir deyişle luteolizise uğrar (3, 6, 22, 27). Luteal regresyonda PGF<sub>2</sub>α'nın rolü tam olarak anlaşılammakla beraber;

- 1- Kan akımında belirgin bir azalmaya neden olmak,
- 2- Küçük luteal hücre sayısını azaltmak,
- 3- Steroidogenik enzim aktivitesini değiştirmek,
- 4- Lipoproteinlerin uyardığı steroidogenezi baskılamak,
- 5- Membran akışkanlığını değiştirmek,
- 6- Steroidogenik akut düzenleyici proteinin gen ekspresyonunu azaltmak,
- 7- Luteal oksitosin salınımına neden olmak gibi mekanizmalarla etkisini gösterdiği düşünülmektedir (21).

Luteal hücreler de PGF<sub>2</sub>α üretim kapasitesine sahiptir (6). Luteal PGF<sub>2</sub>α üretimi progesteronu baskılayıp sitokinleri uyararak çeşitli mekanizmalar vasıtasıyla düzenlenmektedir. Uterustan salgılanan küçük miktardaki PGF<sub>2</sub>α, intraluteal PGF<sub>2</sub>α üretimi üzerinde, pozitif feedback etkisi gösterir. Bu etkiyi büyük luteal hücrelerde siklooksijenaz-2 enzimini indüklenmesi vasıtasıyla gösterir. Bu pozitif feedback mekanizması sadece luteal regresyon kapasitesine sahip CL'lerde bulunur (6, 34)

İnek CL'sinin gelişim ve işlevini kontrol eden PG'ler, oksitosin, growth ve adrenerjik faktörler CL'de ya da dışında salgılanmaktadır. Progesteron da otokrin ya da parakrin olarak CL'nin işlevinin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Bu faktörler CL üzerinde bağımsız olarak ya da birbirlerinin etkisini düzenlemek vasıtasıyla görev alır. Prostaglandin F<sub>2</sub>α'nın CL üzerindeki etkisineyse sitokinler, endotelin-1 ve nitrik oksit gibi lokal faktörler aracılık eder (32).

Endotelial hücreler ve buradan üretilen endotelin-1, PGF<sub>2</sub>α'nın luteolitik etkisinin ortaya çıkmasında mediatör rol oynar. Endotelin-1 doza bağlı olarak progesteron ve prostasiklin üretimini baskılar ve luteal hücrelerde PGF<sub>2</sub>α'nın artışına neden olur. Küçük ve büyük luteal hücrelerde endotelin-1'e özgü reseptörler vardır. Bu reseptörlerin sayısı, siklus ilerleyip CL yaşlandıkça artar ve luteolizis sırasında en yüksek düzeye ulaşır (18, 22). Programlanmış hücre ölümü gibi luteolizisin sonraki aşamalarıysa bağımsızlık hücreleri tarafından aracılık edilir. Endotelin-1'in lökosit göçünün artışı ve makrofajlardan tümör nekrozis faktör α salınımının uyarılmasında rol aldığı düşünülmektedir. Programlanmış hücre ölümünü başlatıp CL'nin yapısal olarak yok olmasına neden olan tümör

nekrozis faktör  $\alpha$  reseptörleri endotelial ve steroidogenik luteal hücrelerde bulunmaktadır (18).

### Kaynaklar

1. Acosta TJ, Hayashi KG, Ohtani M, Miyamoto A, 2003. Local changes in blood flow within the preovulatory follicle wall and early corpus luteum in cows. *Reproduction*, 125: 759-67.
2. Arthur GH, Noakes DE, Pearson H, eds., 1982. *Veterinary Reproduction and Obstetrics*. 5th. Edition. London: Bailliere Tindal, 15-16.
3. Bowen-Shauver JM, Telleria CM, 2003. Luteal regression: a redefinition of the terms. *Reprod Biol Endocrinol*, 24;1: 28.
4. Canoğlu E, Salmanoğlu R, 2004. Sütçü ineklerde farklı dozlardaki PGF<sub>2a</sub> uygulamalarının corpus luteum ve follikül dinamiğine etkilerinin ultrasonografi ve progesteron ölçümleri ile araştırılması. *Erciyes Univ Vet Fak Derg*, 1(1): 27-33.
5. Davis JS, Rueda BR, Spanel-Borowski K, 2003. Microvascular endothelial cells of the corpus luteum. *Reprod Biol Endocrinol*, 1: 89.
6. Diaz FJ, Anderson LE, Wu YL, Rabot A, Tsai SJ, Wiltbank MC, 2002. Regulation of progesterone and prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$  production in the CL. *Mol Cell Endocrinol*, 191 (1): 65-80.
7. Fields MJ, Fields PA, 1996. Morphological characteristic of the bovine corpus luteum during the estrous cycle and pregnancy. *Theriogenology*, 45(7): 1295-1325.
8. Fields MJ, Ndikum-Moffor FM, Simmen RCM, Buhi WC, Rollyson K, Kowalski AA, Chang SMT, Fields PA, 1996. Bovine luteal secretory proteins of the oestrus cycle and pregnancy. *Reprod Dom Anim*, 31: 407-425.
9. Fraser HM, Wulff C, 2003. Angiogenesis in the corpus luteum. *Reprod Biol Endocrinol*, 10: 1-88.
10. Gemmel RT, 1995. A comparative study of the corpus luteum. *Reprod Fertil Dev*, 7: 303-312.
11. Hafez ESE, 1987. Anatomy of Female Reproduction. Hafez ESE. ed. *Reproduction in Farm Animals*. 5th ed. Philadelphia: LEA & FEBIGER, 40-42.
12. Hansel W, Dowd JP, 1986. Hammond memorial lecture. New concepts of the control of corpus luteum function. *J Reprod Fertil*, 78 (2): 755-68.
13. Hansel W, Blair RM, 1996. Bovine corpus luteum a historic overview and implications for future research. *Theriogenology*, 45(7): 1267- 94.
14. Henricks DM, 1991. Biochemistry and Physiology of the Gonadal Hormones. Cupps TP. ed. *Reproduction in Domestic Animals*. 4th. Edition. Academic Press. Inc., San Diego, California: 80-118.
15. Jarry H, Hornschuh R, Pitzel L, Wuttke W, 1992. Demonstration of oxytocin release by bovine luteal cells utilizing the reverse hemolytic plaque assay. *Biol Reprod*, 46(3): 408-413.
16. Kolb E, 1990. Neuere erhenntnisse zur bildung, zur funktion und zur rückbildung der gelbkörper beim rind, schef unf shwein. *Tierarztl Umschau*, 45: 613-620.
17. Martal J, Chene N, Huynh L, Gharib-Hamrouche N, de la Llosa-Hermier MP, 1994. Cytokines and the corpus luteum. *Contracept Fertil Sex*, 22(10): 635-47.
18. Meidan R, Milvae RA, Weiss S, Levy N, Friedman A, 1999. Intraovarian regulation of luteolysis. *J Reprod Fertil Suppl*, 54: 217-28.
19. Milvae RA, Hansel W, 1983. Prostacyclin, prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$  and progesterone production by bovine luteal cells during the estrous cycle. *Biol Reprod*, 29: 1063-68.
20. Milvae RA, Alila HW, Busmich SL, Hansel W, 1991. Bovine corpus luteum function after granulosa cells from the preovulatory follicle. *Domest Anim Endocrinol*, 8 (3): 439-443.
21. Milvae RA, Hinckley ST, Carlson JC, 1996. Luteotropic and luteolytic mechanisms in the bovine corpus luteum. *Theriogenology*, 45(7): 1327-49.
22. Milvae R, 2000. Inter-relationships between endothelin and prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$  in corpus luteum function. *Rev Reprod*, 5(1): 1-5.
23. Niswender GD, Juengel JL, Silva PJ, Rollyson MK, McIntush EW, 2000. Mechanisms controlling the function and life span of the corpus luteum. *Physiol Rev*, 80: 1-29.

24. O'Shea JD, 1987. Heterogeneous cell types in the corpus luteum of sheep, goats and cattle. *J Reprod Fertil Suppl*, 34: 71-85.
25. Parry DM, Willcox DL, Thorburn GD, 1980. Ultrastructural and cytochemical study of the bovine corpus luteum. *J Reprod Fertil*, 60(2): 349-57.
26. Pate JL, 1996. Intercellular communication in the bovine corpus luteum. *Theriogenology*, 45 (7): 381-1397.
27. Peter AT, Levine H, Drost M, Bergfelt DR, 2009. Compilation of classical and contemporary terminology used to describe morphological aspects of ovarian dynamics in cattle. *Theriogenology*, 71(9): 1343-57.
28. Redmer DA, Grazul-Bilska AT, Reynolds LP, 1991. Contact-dependent intercellular communication of bovine luteal cells in culture. *Endocrinology*, 129(5): 2757-66.
29. Reynolds LP, Redmer DA, 2004. Growth and development of the corpus luteum. *J Reprod Fertil Suppl*, 54: 181-91.
30. Ruckebusch Y, Phaneuf LP, Dunlop R, 1991. *Physiology of Small and Large Animals*, Philadelphia: B.C. Decker Inc, 563-572.
31. Schams D, Berisha B, 2004. Regulation of corpus luteum function in cattle-an overview. *Reprod Domest Anim*, 39: 241-51.
32. Skarzynski DJ, Ferreira-Dias G, Okuda K, 2008 Regulation of luteal function and corpus luteum regression in cows: hormonal control, immune mechanisms and intercellular communication. *Reprod Domest Anim*, 43 Suppl 2: 57-65.
33. Wiltbank MC, 1994. Cell types and hormonal mechanisms associated with mid-cycle corpus luteum function. *J Anim Sci*, 72(7): 1873-83.
34. Wiltbank MC, Ottobre JS, 2003. Regulation of intraluteal production of prostaglandins. *Reprod Biol Endocrinol*, 1:91.

**Yazışma Adresi:**

Yrd. Doç. Dr. Esra CANOOĞLU  
Erciyes Üniv. Veteriner Fakültesi  
Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı  
Sümer Mah. Mevlana 1. Cad.  
38090 Kocasinan/KAYSERİ  
Tel: 0 352 338 00 06 – Dahili (119)  
Fax: 0 352 337 27 40  
e-mail: ecanoglu@erciyes.edu.tr