

Nitrik Oksitin Dişi Üreme Sistemi Üzerine Etkileri

Hacı Ahmet ÇELİK¹, Aziz BÜLBÜL²

¹ Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Afyon-TÜRKİYE

² Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Afyon-TÜRKİYE

Özet: İneklerin reproduktif faaliyetleri ile ilgili çalışmalar yoğun şekilde devam etmektedir. Bu çalışmalar sonucunda inek reproduksiyonunda etkili yeni moleküller belirlenmektedir. Sunulan derlemede, yeni keşfedilen ve inek reproduksiyonunda etkisi olduğu belirlenen nitrik oksitin genital organlarda sentezlenmesi hakkında bilgi verilecektir.

Anahtar Kelimeler: İnek, Nitrik oksit, Üreme sistemi

The Effects of Nitric Oxide on Female Reproductive System

Summary: Intense studies are continuously associated with reproductive functions in cows. The results of these studies have determined new effective molecules on cow reproduction. The knowledge about nitric oxide that has been newly discovered and its effectiveness on cows reproduction will be presented in this review.

Key Words: Cow, Nitric oxide, Reproductive System

Giriş

Bilimsel ve teknolojik alanlardaki ilerlemeler sayesinde hayvansal üretim oldukça artırılabilmiştir. İneklerin üreme fonksiyonları ile ilgili çalışmalar yetiştirme amacı olan döl veriminde ilerleme sağlamıştır. İneklerin östrüs siklusunda meydana gelen olayların ve bu olayları etkileyen faktörlerin daha iyi ortaya konulması verimin artırılması amacıyla östrüs siklusuna daha etkili müdahale etme fırsatı verecektir.

İneklerde östrüs siklusu esnasında oldukça değişik ve fazla sayıda olaylar, farklı faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkar. Bu faktörlerin ve etki şekillerinin ortaya konulması, siklusta gelişen olaylara müdahalede değişik bakış açısı sağlayacaktır. Gelişen teknoloji ve yapılan çalışmalar sayesinde ineklerin üreme fizyolojisini etkileyen yeni bir çok faktör ortaya konulmaya devam etmektedir. İneklerde reproduksiyonu etkilediği ortaya konulan faktörlerden biri nitrik oksittir. Son yıllarda insan, fare, rat ve tavşanlar üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda serbest radikal bir gaz olan nitrik oksit'in (NO) diğer bir çok etkisinin yanı sıra hayvanların üreme fonksiyonları üzerinde de önemli etkisinin olduğu ortaya konulmuştur. Molekül, memelilerin genital organlarında sentezlenmektedir. Nitrik oksit'in üremenin hormonal düzeni, gebeliğin şekillenmesi ve devamı, doğumun gerçekleşmesi ve ovaryum fonksiyonlarının yerine getirilmesinde fizyolojik bir rol üstlendiği

ileri sürülmektedir. Molekül ovaryum, ovidukt, uterus, plasenta, serviks, vagina ve beynin reproduksiyonla ilgili bölümlerinde üretilir ve üreme fonksiyonları için gerekli olan hormon ve nörotransmitter maddelerin etkilerinin ortaya çıkmasında önemli etkiye sahiptir (5, 9, 31). Araştırmalar sonucunda genital organlarda nitrik oksit sentaz (NOS) enzimlerinin bulunduğu ve farklı fizyolojik durumlarda NO seviyesinin değiştiği açıklığa kavuşturulmuştur (8, 18, 29, 32).

Ovaryumda Nitrik Oksit Sentezi

Nitrik oksit ovaryumda görev alan çok sayıdaki intraovarian araçlardan biridir (4, 5, 17, 29). Ovaryumda belirlenen NO/NOS sistemi folikülogenez, ovulasyon, oosit maturasyonu ve steroid sentezi gibi ovaryum fonksiyonlarının gerçekleşmesinde rol oynar (10, 17, 18, 29). Aynı zamanda gonadotropinler tarafından düzenlenen kanfolikül bariyer işlevinin yerine getirilmesinde de görev alan NO, damar genişletici ve ovulasyon akyuvar dağıtımını üzerindeki etkisi ile ovulasyon ve folikül rupturunun sağlanmasında da fonksiyonel öneme sahiptir (10, 16, 26). Bu etki ovaryum damar endotel hücreleri ve nöronlarında üretilen NO tarafından oluşturulur (16, 18, 29).

Ovaryumda NOS enziminin üç farklı izoformunu içeren ve NO sentezleyen hücreler tespit edilmiştir. Rat ovaryumunda yapısal (eNOS, NOS II) ve uyarılabilir (iNOS, NOS III) karakterde NOS izomerlerinin aktiviteleri belirlenirken, yine yapısal karakterdeki (nNOS, NOS I) enzim aktivitesine rastlanmamış-

Geliş Tarihi/Submission Date : 09.04.2004
Kabul Tarihi/Accepted Date : 27.05.2004

tır. Uyarılabilir NOS enzimi rat ovaryumlarında primer, sekonder ve küçük antral foliküllerin granuloza hücrelerinde, stromal hücrelerde, korpus luteumun non-paranşimal hücrelerinde belirlenirken, eNOS enzim izoformu, ovaryum kan damarlarında tespit edilmiştir. Endotel kaynaklı NOS aktivitesine ayrıca teka tabakası, stromal hücreler, oosit yüzeyi ve korpus luteum paranşiminde de rastlanılmıştır (10, 17, 36).

Yapılan araştırmalar, sığırlarda NOS ve NO'in fonksiyonel olduğunu, bununla ilişkili olarak NO'in granuloza hücre fonksiyonunun düzenlenmesinde de etkili rol oynadığını ortaya koymuştur (4, 5).

Ovaryumda bulunan foliküller, gelişmelerinin her döneminde NO sentezleme yeteneğine sahiptir (10). Ancak, molekülün üretilmesini sağlayan NOS izoformlarının folikül hücrelerindeki yerleşimleri foliküler gelişimle birlikte değişiklik gösterir. Bu nedenle, ovaryum NO sentezinin foliküllerin gelişim dönemlerine göre farklı NOS izoformları tarafından gerçekleştirildiğini düşünülmektedir. Olgunlaşmamış ovaryum foliküllerinde, özellikle granuloza hücrelerinde iNOS daha fazla oranda bulunurken, folikül gelişiminin ilerlemesiyle birlikte bu izoform miktarında azalma meydana geldiği tespit edilmiştir (21, 22, 23, 24). Uyarılabilir NOS seviyesindeki bu değişikliğin foliküllerdeki gelişimin başlatılması için gerekli olduğu, iNOS'un olgunlaşmamış foliküllerde sitostatik faktör olarak rol oynadığı kabul edilmektedir (21, 23, 24).

Nitrik oksit, küçük ve orta çaplı domuz foliküllerinde farklılaşmayı baskılar ancak bu etki folikül gelişiminin ilerlemesiyle birlikte azalır. Nitrik oksitin baskılayıcı etkisi foliküllerde steroid sentezinin değiştirilmesiyle gerçekleşir. Molekül olgunlaşmamış foliküllerde steroid sentezini azaltırken NOS inhibitörünün artırdığı gözlenmiştir. Gelişimi ilerlemiş foliküllerde olduğu gibi atretik foliküllerde de iNOS miktarında azalma meydana gelmektedir (23). Bu etkiler ışığında, iNOS enziminin üretilen NO'in foliküllerdeki apoptozisi engellediği düşünülmektedir (21, 22, 23, 24).

Foliküler gelişimle birlikte preovulatör folikülde iNOS seviyesinde azalma, eNOS seviyesinde ise artma meydana gelir. Nitekim foliküler gelişimin gebe kısırak gonadotropini (eCG) ile uyarılmasından sonra eNOS seviyesinin 2.5 kat arttığı belirlenmiştir (16). Ovulasyon öncesinde iNOS seviyesindeki azalmaya bağlı olarak folikül sıvısı nitrit/nitrat konsantrasyonunda da azalma meydana geldiği tespit edilmiştir. Preovulatör folikülde meydana gelen iNOS ve nitrit/

nitrat azalması ise foliküldeki apoptozisi baskılar (39).

Lokal olarak ovaryumda NO üretiminin gonadotropinlerce düzenlendiğini gösteren bulgular bulunmaktadır (16, 17, 18, 26, 29). Hormonal bir uyarımdan sonra ovaryum eNOS seviyesinde artma meydana gelmekte ve follikül stimulan hormon (FSH) ovaryum NOS seviyesinde artışı neden olmaktadır (26). Ancak hormonun bahsedilen etkisi granuloza hücrelerinde gözlenmez. Bu hormon küçük foliküllerdeki hücrelerin NO üretimini artırır ancak folikül çapı büyüdükçe bu etki ortadan kalkar ve nitrik oksit sentezini engeller (4, 19, 22). Folikül gelişimiyle birlikte iNOS seviyesinde azalma, eNOS seviyesinde artma meydana gelmekte, bu nedenle FSH gelişen foliküllerdeki farklı NOS enzimlerini farklı şekilde etkilemektedir. Küçük foliküllerde iNOS daha fazla bulunmakta ve FSH bu foliküllerde nitrik oksit sentezini artırmaktadır. Bu nedenle, FSH'nın iNOS enzimini uyarıcı etkiye sahip olduğu ileri sürülebilir. Bunun aksine, folikül çapı büyüdükçe FSH'nın NO sentezinin azalmasına neden olduğu ve büyük foliküllerde eNOS daha fazla bulunduğundan, FSH'nın eNOS enzimini inhibe ettiği düşünülmektedir. Gonadotropinlerin NO sentezine etki şekilleri tam olarak ortaya konulamamıştır. Ancak, reseptöre bağlanan LH'nın NOS enzimlerini NO üretimi için uyararak bir dizi hücresel olayı başlattığına inanılmaktadır (26).

Foliküler gelişimin ilerlemesi ve folikül büyüklüğü ile ilişkili olarak folikül hücrelerinde ve folikül sıvısında azalma oluşmasına rağmen dolaşımdaki nitrit/nitrat seviyesinde artış meydana gelir (18). Pubertaya ulaşan hayvanlarda, proöstrüs başlangıcında folikül gelişiminin ilerleyip östrojen seviyesinin artması iNOS seviyesinde yükselmeye neden olur (33).

Oviduktta Nitrik Oksit Sentezi

Ovidukt, döllenmenin gerçekleştiği yer olmasının yanı sıra ovum veya embriyonun uterusu taşınmasında görev almakta, bu yönüyle reproduksiyonda önemli rol oynamaktadır. Ovidukt'un bu görevlerinin yerine getirilmesinde bir çok faktör etkilidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarla bu faktörler arasında NO de dahil edilmiştir. Araştırmacılara göre NO, ovidukt fonksiyonlarının düzenlenmesinde fizyolojik bir role sahiptir (7, 11, 14, 28, 29).

Rat, domuz, insan ve sığır oviduktlarında iNOS ve cNOS izoformları belirlenmiştir. İmmun boyama yöntemleriyle oviduktun epitel hücrelerinde eNOS, kas tabakasında ise iNOS enzimlerinin varlığı ortaya

konmuştur. Endotelial NOS enzimi oviduktun istmus, ampulla ve fimbria bölgelerinde benzer oranda bulunur. Enzimlerin sentezlenme miktarı östrojen tarafından düzenlenir. Östrojen seviyesinde meydana gelen değişiklikler ovidukt NOS enzimleri seviyesinde de gözlenir. Östrojen seviyesinin düşük olduğu durumlarda bu enzimlerin miktarlarının da azaldığı belirlenmiştir (4, 7, 11, 14, 28, 29).

Nitrik oksit sentaz aktivitesinin domuz oviduktu mucoza epitelinde kas tabakasına göre daha fazla olduğu bildirilmektedir. Ayrıca istmus epitelindeki aktivite diğer bölgelere göre daha yüksek oranda belirlenmiştir. Östrüs esnasında ovidukt epitelinde NOS enzim aktivitesinde azalma meydana gelmektedir. Kas tabakasında yerleşen NOS enzimi aktivitesinde ise ovulasyon sonrasında önce bir artış, daha sonra ise azalma ortaya çıkmaktadır (14).

Nitrik oksit, tubal kontraksiyonu engelleyici bir etki gösterir. Bu etkisini düz kasları gevşetici yeteneğiyle ortaya koyar. Molekül, ovidukt kasları üzerindeki bu etkisiyle ovumun taşınmasında önemli rol oynar (11). Rosselli ve ark (28) NO'nin sığır oviduktunun kasılma yeteneğini düzenlediğini ileri sürmektedirler. Nitrik oksit, ovidukt düz kaslarının gevşemesi üzerindeki etkisini hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu azaltarak gösterir.

Uterusta Nitrik Oksit Sentezi

Nitrik oksit birçok fonksiyonunun yanı sıra uterus fonksiyonlarının yerine getirilmesinde de önemli görevler üstlenmiştir. Molekül, uterusun biyolojisi ve fizyopatolojisinde rol oynamaktadır. Nitrik oksit, uterusun en önemli fonksiyonu olan gebeliğin başarılı bir şekilde gerçekleşmesi ve devam etmesinde etkilidir. Gebelikle ilgili bu etkisi, uterusun spontan kontraksiyonunu ve düz kas hücrelerinin kasılmasını düzenlemesiyle ortaya çıkar. Ovaryumda luteolizisin gerçekleşmesinde anahtar rol oynayan $PGF_{2\alpha}$ 'nın uterustan sentezlenmesi molekülün katıldığı fonksiyonlardan bir diğeridir (29, 34, 40). Belirtilen etkiler uterus dokusunda üretilen NO tarafından oluşturulur. Nitrik oksit, hayvan ve insanlarda yapılan çalışmalarla uterus dokusu içinde NOS enzimlerinin varlığı ve NO üretiminin yapıldığı belirlenmiştir (29, 38). Nitrik oksit sentaz enzimleri uterus damar ve sinirlerinde, glanduler epitelde, endometriyal stromal hücrelerde, myometriyum hücrelerinde tespit edilmiştir (13, 29). Ayrıca gebelikle birlikte şekillenen umbilikal arter ve venlerde, chorionik villuslarda ve trofoblast hücrelerinde NOS enzimi bulunur ve NO üretilir (31, 34, 40).

Gebe ve gebe olmayan koyunların endometriyum, miometriyum ve karunkulalarında NO ve kalsiyum bağımlı NOS enzim izoformlarının bulunduğunu bildirilmektedir (13, 32).

Nitrik oksit sentaz enziminin uyarılabilir (iNOS) ve endotelial (eNOS) izoformları farklı uterus dokularında değişik seviyelerde yerleşim gösterirler. Endotelial NOS enzimi, epitel doku, bezler ve longitudinal kas tabakasında daha yoğun olarak bulunurken, sirküler kas tabakası ve stromal endometriyal hücrelerde daha az oranda yerleşir. Uterus damar endotelinde eNOS, damar adventisyasındaki sinirlerde nNOS aktivitesi belirlenmiştir. Gebe ve gebe olmayan insan uterus arterlerinde endotel katta eNOS, adventisya katında ise nNOS enzimi tespit edilmiştir. Ancak insan uterus damarlarında iNOS varlığı belirlenmemiştir (25, 29).

Reproduktif olaylarda meydana gelen değişiklikler uterus NO seviyesini etkiler. İnsan ve rat uterus damarlarında gebelikle ilişkili olarak eNOS seviyesinde artış meydana gelir (25, 37). Benzer şekilde uterus damarlarındaki eNOS aktivitesi siklusun foliküler fazında luteal fazdan daha yüksektir. İnsanlarda endometriyum damarlarında yerleşen eNOS enzimi seviyesi siklusun proliferatif fazında artmaya başlar, bu artış erken sekrotorik fazda önemli oranda devam eder (34). Östrojen genital organlarda NO sentezlenme oranını artırıcı etkiye sahiptir. Bu nedenle gebelik durumu ve siklusun foliküler fazında meydana gelen NO artışından östrojenin sorumlu olduğu ileri sürülmektedir (25, 37). Östrojen hormonu aynı zamanda uterus damarlarında kuvvetli vazodilatatör etkiye de sahiptir. Nitrik oksit aracılığıyla ortaya çıkan bu etki NOS inhibitörlerince azaltılırken, NO substratı olan L-arginin ile artırılabilir. Östrojen damar endotel hücrelerinden NO sentezine ve salınmasına neden olur. Endotel hücrelerinden salınan NO komşu düz kas hücrelerinde sGC'ı uyarak cGMP miktarını artırır ve damarlarda genişlemeye neden olur (15, 30).

Serviks - Vaginada Nitrik Oksit Sentezi

Serviks ve vagina diğer genital organlar gibi diğer bir endojen NO üretim yeridir (1, 3, 12, 20, 29). Üreme organları içinde en yüksek NO aktivitesi servikte gözlenir. Molekül, bu organın fonksiyonlarının yerine getirilmesinde de görev alır. Serviks NO aktivitesi uterustan beş, vaginadan ise iki kez daha yüksek belirlenmiştir (2).

Rat, tavşan ve insan serviksinde üç NOS enzim izoformunun (iNOS, eNOS, nNOS) da varlığı belirlenmiştir (1, 3, 12, 20, 29, 35). Ledingham ve ark (21) ile Tschugguel ve ark (36), gebe ve gebe olmayan kadınların serviksinde üç NOS enziminin bulunduğunu ifade etmektedirler. Araştırmacılara göre enzimlerin seviyesi gebelik ve doğumla birlikte değişir. Gebeliğin şekillenmesiyle birlikte üç izoformun seviyesinde de artış meydana gelmektedir. Ancak gebelik ilerledikçe iNOS izoformundaki artış devam ederken diğer iki izoform sabit seviyede kalmaktadır. Bao ve ark (3), serviks NOS aktivitesinin doğumun yaklaşmasıyla birlikte arttığını bildirirken, Ledingham ve ark (21) ve Tschugguel ve ark (36)'den farklı olarak bu artışın nNOS izoformunda da gözlemlendiğini bildirmektedir. Bu araştırmacılar insan servikslerinde yaptıkları çalışmalarda organın stromal ve epitel hücrelerinde nNOS izoformunu belirlemişlerdir.

Nitrik oksit, servikal olgunlaşmanın düzenlenmesine katılır (3, 12, 20). Servikal olgunlaşma esnasında meydana gelen yangısal ürünler ve sitokinler serviks iNOS seviyesinde artışa neden olur (35). Nitrik oksitin servikal olgunlaşma üzerine bir kaç etkisi vardır. Bu etkiler; servikal olgunlaşmada etkili olan yangısal olayların düzenlenmesi, matriks metalloproteinaz enziminin aktivasyonu ile servikal tıpa kollajen miktarının azaltılması, bu olayda etkili olan apoptozis olgusunda oynadığı roller, damar geçirgenliğine olan etkisi, lökosit infiltrasyonuna izin vermesi ve proteoglikanların sentezini artırmasıdır (3, 35). Molekül, bu etkileri cGMP, PGF_{2α} ve PGE₂ seviyelerinde oluşturduğu artış ile ortaya çıkartır (3, 12).

Serviks yanında vagina da NOS aktivitesine sahiptir (1, 29). Vaginada bulunan NOS aktivitesi reproduktif durumda meydana gelen değişimlerden etkilenir. Vaginada nitrik oksit üretimi siklus esnasında oluşan vaginal sekresyonların meydana gelmesinde etkilidir (29). Nitrik oksit; tavşan ve ratlarda vaginal düz kasların gevşemesinde fizyolojik görev üstlenir (6, 29).

Kaynaklar

- 1- Al-Hijji J, Larsson B, Batra S, 2000. Nitric Oxide Synthase in the Rabbit Uterus and Vagina: Hormonal Regulation and Functional Significance, *Biol Reprod.*, 62, 1387-1392.
- 2- Al-Hijji J, Larsson J, Batra S, 2001. Effect of ovarian steroids on nitric oxide synthase in the rat uterus, cervix and vagina, *Life Sci.*, 69, 1133-1142.
- 3- Bao S, Rai J, Schreiber J, 2001. Brain nitric oxide synthase expression is enhanced in the human cervix in labor, *J Soc Gynecol Investig.*, 8, 158-64.
- 4- Basini G, Tamanini C, 2000. Selenium stimulates estradiol production in bovine granulosa cells: possible involvement of nitric oxide, *Dom Anim Endocrinol.*, 18, 1-17.
- 5- Basini G, Tamanini C, 2001. Interrelationship between nitric oxide and prostaglandin in bovine granulosa cell, *Prostaglandin & Other Lipid Mediators*, 66, 179-202.
- 6- Berman JR, McCarty MM, Kyprianou N, 1998. Effect of estrogen withdrawal on nitric oxide synthase expression and apoptosis in the rat vagina, *Urology*, 51 (4) 650-6.
- 7- Bryant CE, Tomlinson A, Mitchell JA, Thiemermann C, Willoughby DA 1995. Nitric oxide synthase in the rat fallopian tube is regulated during the oestrous cycle, *J Endocrinol.*, 146 (1) 149-57.
- 8- Chen HW, Jian WS, Tzeng CR, 2001. Nitric oxide as a regulator in preimplantation embryo development and apoptosis, *Fertility and Sterility*, 75, 1163-71.
- 9- Dixit VD, Parvizi N, 2001. Nitric oxide and the control of reproduction, *Anim Reprod Sci.*, 65, 1-16.
- 10- Dong YL, Gangula PRR, Fong L, Yallampalli C, 1999. Nitric oxide reverses prostaglandin-inhibition in ovarian progesterone secretion in rats, *Hum Reprod.*, 14 (1) 27-32.
- 11- Ekerhovd E, Brännström M, Weijdegård B, Norström A, 1999. Localization of nitric oxide synthase and effects of nitric oxide donors on the human Fallopian tube, *Mol. Hum Reprod.*, 5, 1040-1047.
- 12- Ekerhovd E, Brannstrom M, Mattsby-Baltzer I, Norstrom A, 2002. Nitric oxide induced cervical ripening in the human: involvement of cyclic guanosine monophosphate, prostaglandin F (2 alpha) and prostaglandin E (2), *Am J Obstet Gynaecol.*, 186 (4) 745-50.
- 13- Figueroa JP, Massmann GA, 1995. Estrogen increases nitric oxide synthase activity in the uterus of nonpregnant sheep, *Am J Obstet Gynecol.*, 173 (5) 1539-45.

- 14- Gawronska B, Bodek G, Ziecik AJ, 2000. Distribution of NADPH-diaphorase and nitric oxide synthase (NOS) in different regions of porcine oviduct during the estrous cycle, *J Histochem Cytochem.*, 48 (6) 867-75.
- 15- Goetz RM, Thatte HS, Prabhakar P, Cho MR, Michel T, Golan DE, 1999. Estradiol induces the calcium-dependent translocation of endothelial nitric oxide synthase, *Proc Natl Acad Sci.*, 96, 2788-2793.
- 16- Jablonka-Shariff A, Olson LM, 1997. Hormonal regulation of nitric oxide synthases and their cell-specific expression during follicular development in the rat ovary, *Endocrinol.*, 138, 460-468.
- 17- Jablonka-Shariff A, Olson LM, 1998. The role of nitric oxide in oocyte meiotic maturation and ovulation: meiotic abnormalities of endothelial nitric oxide synthase knock out mouse oocytes, *Endocrinol.*, 139 (6) 2944-2954.
- 18- Jablonka-Shariff A, Ravi S, Beltos AN, Murph LL, Olson LM, 1999. Abnormal estrous cyclicity after disruption of endothelial and inducible nitric oxide synthase in mice, *Biol Reprod.*, 61, 171-177.
- 19- Kalra PS, Edwards TG, Xu B, Jain M, Kalra SP, 1998. The anti-gonadotropic effect of cytokines: the role of neuropeptides, *Dom Anim Endocrinol.*, 15 (5) 321-332.
- 20- Ledingham MA, Thomson AJ, Young A, Macara LM, Greer IA, Norman JE, 2000. Changes in the expression of nitric oxide synthase in the human uterine cervix during pregnancy and parturition, *Mol Hum Reprod.*, 6, 1041-1048.
- 21- Masuda M, Kubota T, Aso T, 2001. Effects of nitric oxide on steroidogenesis in porcine granulosa cells during different stages of follicular development, *European Journal of Endocrinology/European Federation of Endocrine Societies*, 144 (3) 303-308.
- 22- Matsumi H, Koji T, Yano T, Yano N, Tsutsumi O, Momoeda M, Osuga Y, Taketani Y, 1998a. Evidence for an inverse relationship between apoptosis and inducible nitric oxide synthase expression in rat granulosa cells: a possible role of nitric oxide in ovarian follicle atresia, *Endocr J.*, 45 (6) 745-751.
- 23- Matsumi H, Yano T, Osuga Y, Kugu K, Tang X, Xu JP, Yano N, Kurashima Y, Ogura T, Osamu Tsutsumi O, Koji T, Esumi H, Taketani Y, 2000. Regulation of nitric oxide synthase to promote cystostasis in ovarian follicular development, *Biol Reprod.*, 63 (1) 141-146.
- 24- Matsumi H, Yano T, Koji T, Ogura T, Tsutsumi O, Taketani Y, Esumi H, 1998b. Expression and localization of inducible nitric oxide synthase in the rat ovary: A possible involvement of nitric oxide in follicular development, *Biochem Biophys Res Commun.*, 243 (1) 67-72.
- 25- Nelson S. H, Steinsland OS, Wang Y, Yallampalli C, Dong YL, Sanchez JM, 2000. Increased nitric oxide synthase activity and expression in the human uterine artery during pregnancy, *Circ Res.*, 87, 406-411.
- 26- Nemade RV, 2000. The disruption of the blood follicle barrier in ovarian cyst development: regulation by nitric oxide. Dissertation. Boston University. In the graduate program in molecular and developmental biology of the collage of medicine. Boston.
- 27- Roselli M Luthurn B, Macas E, Keller PJ, Dubcy RK, 1994. Endogenous nitric oxide modulates endothelin-1 induced contraction of bovine oviduct, *Biochem Biophys Res Commun.*, 201, 143-148.
- 28- Rosselli M, Dubey RK, Rosselli MA, Macas E, Fink D, Lauper U, Keller PJ, Imthurn B, 1996. Identification of nitric oxide synthase in human and bovine oviduct, *Mol Hum Reprod.*, 2, 607-612.
- 29- Rosselli M, Keller PJ, Dubey RK, 1998. Role of nitric oxide in the biology, physiology and pathophysiology of reproduction, *Hum Reprod.*, 4 (1) 3-24.
- 30- Rosenfeld CR, Cox BE, Roy T, Magnes RR, 1996. Nitric oxide contributes to estrogen-induced vasodilation of the ovine uterine circulation, *J Clin Invest.*, 98, (9) 2158-2166.
- 31- Rossmannith WG, Hoffmeister U, Wolfarth S, Kleine B, McLean M, Jacobs RA, Grossman AB, 1999. Expression and functional analysis of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) in human placenta, *Mol Hum Reprod.*, 5 (5) 487-494.

- 32- Saxena D, Purohit SB, Kumar PG, Laloroya M, 2000. Increased appearance of inducible nitric oxide synthase in the uterus and embryo at implantation, *Nitric Oxide*, 4 (4) 384-394.
- 33- Srivastava R, Jones BJ, Dookwah H, Hiney JK, Dees WL, 1997. Ovarian nitric oxide synthase (NOS) gene expression during peripubertal development, *Life Sci.*, 61 (15) 1507-1516.
- 34- Taguchi M, Alfer J, Chwalisz K, Beier HM, Classen-Linke I, 2000. Endothelial nitric oxide synthase is differently expressed in human endometrial vessels during the menstrual cycle, *Mol Hum Reprod.*, 6, 185-190.
- 35- Tschugguel W, Schneeberger C, Lass H, Stonek F, Zaghlula MB, Czerwenka K, Schatten C, Kaider A, Husslein P JC, 1999. Human cervical ripening is associated with an increase in cervical inducible nitric oxide synthase expression, *Biol Reprod.*, 60, 1367-1372.
- 36- Van Voorhis BJ, Moore K, Strijbos PJ, Nelson S, Baylis SA, Grzybicki D Weiner CP, 1995. Expression and localization of inducible and endothelial nitric oxide synthase in the rat ovary. Effects of gonadotropin stimulation in vivo, *J Clin Invest.*, 96 (6) 2719-2726
- 37- Weiner CP, Lizasoain I, Baylis SA, Knowles RG, Charles IG and Moncada S, 1994. Induction of calcium -dependent nitric oxide synthases by sex hormones, *Proc Natl Acad Sci.*, 91, 5212-5216.
- 38- Yallampalli C, Dong YL, Gangula PR, Fong L, 1998. Role and regulation of nitric oxide in the uterus during pregnancy and parturition, *J Soc Gynecol Invest.*, 5 (2) 58-67.
- 39- Yamagata Y, Nakamura Y, Sugino Y, Harada A, Takayama H, Koshida S and Kato H, 2002. Alterations in nitrate/nitrite and nitric oxide synthase in perovulatory follicles in gonadotropin-primed immature rat, *Endocr J.*, 49 (2) 219-226.
- 40- Yoshiki N, Kubota T, Aso T. 2000. Expression and localization of inducible iNOS synthase in human non-pregnant and early pregnant endometrium, *Mol Hum Reprod.*, 6 (3) 283-287.

Yazışma Adresi:

Hacı Ahmet ÇELİK
Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Doğum ve Jinekoloji ABD
ANS Kampüsü/AFYON
Tel: 0 272 228 13 12
Fax: 0 272 228 13 49
E-mail:haciahmetcelik@hotmail.com