



Folikülogenezisin Moleküler Temelleri

Önder Çelik*, Ayşe Yıldırım**

*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Malatya

**Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, Hatay

Oosit fertilizasyon ve embriyogenezis aşamalarını başarılı bir şekilde tamamlayabilmesi için bir takım kompleks hücre içi değişiklik aşamalarından geçmesi gerekir. Memelilerde oogenezis erken fetal hayatta başlar ve doğumdan sonra da uzun yıllar devam eder. Oositin gelişim aşamalarında stoplazmasında yeni gen ve organel üretimi ve bunların yeniden dağılımı ve düzenlenmesi gerekmektedir. Özellikle bu dönemde stoplazmik organellerden mitokondrinin ve DNA moleküllerinin replikasyonu ve dağılımı kalıtsal bazı özelliklerin taşınması açısından hayati önem taşır.

Anahtar Kelimeler: Folikülogenezis, İnsan, Oosit Büyümesi

Molecular Basis of Folliculogenesis

The oocyte has a remarkable and complex life history and it is only at the completion of a varied set of intracellular changes that this cell finally acquires its full capacity to support fertilisation and embryogenesis. In mammals, oogenesis is initiated early in fetal development and ends months to years later in the sexually mature adult. During their growth phase oocytes acquire a complex cytoplasmic organisation dependent both on the production of new gene products and organelles, and on the modification and redistribution of existing ones. The fidelity of replication of cytoplasmic organelles during oogenesis, especially mitochondria and their DNA molecules, is crucial as cytoplasmic inheritance of the zygote is mostly, if not exclusively, derived from the egg.

Key Words: Folliculogenesis, Human, Oocyte Growth

Overler endokrin ve ekzokrin karma fonksiyona sahip organlardır. Dişi germ hücresi olan oositin üretimi endokrin fonksiyonu iken, seks hormonları olan östrojen ve progesteronun üretimi ekzokrin fonksiyonudur. Folikül yapısı overlerin ana fonksiyonel ünitesidir. Folikülogenezis, folikülün primordiyal fazdan başlayarak morfolojik olarak belirlenen primer, preantral ve antral fazları geçerek graaf veya preovulatuvar folikül fazıyla sonuçlanmasıdır. Ovulasyondan sonra folikül korpus luteuma dönüşür. Folikülogenezis sırasında oositler büyürken granüloza hücreleri de çoğalır ve farklılaşır. Oositin sonraki gelişimi ve birincil mayotik bölünmenin tamamlanması, oositin fertilizasyon için tubalardan geçişi sırasında olur.^{1,2}

Primordial germ hücreleri intrauterin folikülogenez sırasında çap olarak büyür ve mayotik olgunlaşmaya doğru gider. Bu işlev, primordial germ hücrelerinin 1. mayozun profaz aşamasının diktiye safhasına ulaşmış bu aşamada durması ile sonuçlanır. İntrauterin dönemde overlerde yaşayan her diktiye oosit pregranüloza hücrelerinden oluşmuş tek katlı yassı hücre tabakası ile çevrilidir, bu hücreler daha sonra bazal lamina tarafından çevrilerek primordiyal folikülleri oluşturur. Doğumdan sonra primordiyal foliküllerin büyük

çoğunluğu periyodik olarak 3 haftalık büyüme fazına girerler. Oositin büyümesiyle beraber tek katlı yassı görünümdeki granüloza hücreleri de kübik bir şekil alacak biçimde farklılaşır ve primer folikülü oluşturur. Granüloza hücrelerinin çoğalması, foliküler bazal membranın içinde çok katlı granüloza hücreleri tarafından çevrelenmiş preantral folikülleri oluşturur. Puberteden sonra gonadotropinler ve FSH'nin etkisi ile foliküllerin büyüme hızı artar ve granüloza hücreleri arasında birtakım boşlukların şekillendiği, antral foliküllerin oluşumu gerçekleşir. Geniş antral foliküller içerisinde bulunan oositler olgunlaşma için yeterli kabiliyete sahip olmalarına rağmen, kendilerini çevreleyen granüloza hücreleri ile etkileşimlerinden dolayı gelişmeleri durmuş olarak kalırlar. LH pikine cevap olarak gelişmesini tamamlamış oositler birinci mayoz bölünmelerini tamamlarlar, ilk polar cisimciği atıp, metafaz II de duraklamış hale gelirler. LH piki ovulasyonla oositin atılmasından dolayısıyla folikül gelişiminin bitmesinden sorumludur. Bir siklusta ovulasyonla sonuçlanan foliküllerin sayısı, büyüme için ortaya çıkan foliküllerle karşılaştırılacak olursa daha az olacaktır. Çünkü bu foliküllerin çoğu atreziye uğrar. Foliküller gelişimsel fazların herhangi birinde atretik olabilirler ama preantral fazda bu daha sıktır. Oositin folikül içerisinde ölümü intrensek te olabilir, foliküler hücrelerin ölümünün neticesi de olabilir.³⁻⁵

Başvuru Tarihi: 10.07.2009, Kabul Tarihi: 25.03.2010

Folikülogenez ve oogene fertilizasyon ve embriyonik gelişim kapasitesine sahip matür oositi oluşturmak için gap junction tipi bağlantı kompleksleri aracılığıyla eş zamanlı iletişim ve koordinasyon sağlarlar. Oosit olmadan folikül oluşmaz ve oosit gelişimi çevresindeki granüloza hücreleri tarafından düzenlenir. Oositler folikül oluşumunu, düzenli granüloza hücre çoğalmasını, steroid yapımının düzenlenmesini ve gelişen folikülün üç boyutlu yapısının devam ettirilmesini sağlayan sinyalleri salgılar. Buna benzer olarak granüloza hücre sinyalleri mayotik duraklamayı düzenler, oosit büyümesini artırır ve mayoz ile oosit gelişiminin devamını kolaylaştırır.³⁻⁵

Kronoloji

Her menstrüel siklusta ovülasyona uğrayan dominant folikül yaklaşık bir yıl önce ortaya çıkan primordiyal folikülden meydana gelir. Preantral veya Sınıf 1 fazı üç ana bölümde incelenir: primordiyal, primer ve sekonder folikül fazı. Primordiyal folikülün tamamen gelişmiş sekonder foliküle dönüşmesi için 290 gün gereklidir ya da yaklaşık 10 düzenli menstrüel siklus gereklidir. Antral faz ise tipik olarak dört ana bölümde incelenir: küçük (sınıf 2, 3, 4, 5), orta (sınıf 6), geniş (sınıf 7) ve preovulatar (sınıf 8) graaf folikül bölümleridir. Sınıf 3 bölümünde antrum oluşumundan sonra foliküler büyüme hızlanmaya başlar. Antrum oluşumu ile 20 mm'lik preovulatar folikülün gelişimi arasında geçen süre yaklaşık 60 gün ya da 2 menstrüel siklustur. Dominant folikül siklusun luteal faz sonunda sınıf 5 foliküllerin büyük bir kısmından seçilir. Bu yüzden dominant folikülün preovulatar hale gelişmesi için 15–20 gün gereklidir. Atrezi sınıf 1 veya sekonder folikül fazından sonra gelişebilir, en yüksek insidans küçük ve orta sınıf (sınıf 5, 6 ve 7) graaf folikülleri havuzunda görülür.¹⁻⁵

Recruitment

Bazı primordiyal foliküller fetüste oluştuktan sonra büyümek için aktifleşirler. Aktifleşme işlemi menapoz sonrası primordiyal folikül havuzu bitene kadar devam eder. Primordiyal foliküllerin aktifleşmesi kadınların ilk üç dekadında (on yıl) göreceli olarak sabit hızda olur. Bununla beraber 37.5 ± 1.2 yaşlarında overlerin rezervi kritik sayıya (yaklaşık 25,000) ulaşınca primordiyal foliküllerin kayıp hızı iki katına çıkar. Doğurganlıktaki azalma, artmış over rezerv kayıplarına eşlik eder. Hayvanlarda aktifleşme pozitif ve negatif düzenleyici elemanlarla sağlanır. Aktifleşmeyi sağlayan üç faktör bilinmektedir; granüloza kaynaklı kit ligant, teka kaynaklı kemik morfogenetik protein-7 ve pitiüter FSH'nin yüksek plazma seviyeleri. Müllerian inhibe edici faktörün ise aktifleşmeyi inhibe ettiği bulunmuştur.^{6,7}

Mayotik Gelişim

Mayotik gelişim kabiliyetinin kazanılması oosit büyümesi sırasında iki basamakta olur. Germ hücre ilk önce germinal kese yırtılmasını yapabilecek (germinal vesicle breakdown (GVBD)) yeteneği kazanır ve metafaz I'e (MI) doğru ilerler sonra da MII'ye ilerleme yeteneğini kazanır. Oositte başlayan mayozun devamı ve tamamlanması üç ana faktörün koordineli çalışmasını içerir: MPF (Maturation Promoting Factor), MOS (a proto-oncogene), ve MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase). Farelerde MPF aktivitesi GVBD'yi izler ve protein fosforilasyonunu sağlayan olaylar kaskatını başlattığına inanılır ki bu da oositi mayotik olaylara yönlendirir. NOS/MAPK yolu, MI ve MII'deki uygun içcik oluşumundan, MI-MII transisyonunda DNA replikasyonunun baskılanmasından, MII'deki duraklamanın devamlılığından sorumludur.^{6,7}

MPF

Olgunlaşmayı sağlayan faktör (Maturation-promoting factor (MPF)), p34Cdc2 kinaz ve siklinB1 heterodimeridir, hücre siklusunun farklı dönemlerinde fonksiyone olan oosit mayozunun anahtar düzenleyicisidir. MPF aktivitesi mayoz I'in profaz ve metafazı sırasında artar çünkü SiklinB1 mRNA'sı artar ve SiklinB1 ile kompleks yapmış p34Cdc2 defosforile olur. Oosit mayoz I'e doğru ilerlerken SiklinB1'in proteozomal yıkımı ile MPF geçici olarak aktiflenir. Daha sonra birçok oosit mRNA'sının translasyonu (örneğin SiklinB1 ve *Mos*) ve Cdc25 fosfataz ile Cdc2 kinaz aktifleşmesi olur bu yüzden MPF aktivitesi metafaz II'de fazladır. Döllenme sırasında yumurta sperm birleşmesi; Ca^{+2} seviyesini artırarak, Ca^{+2} - calmodulin kinase II'yi aktive ederek ve ubiquitin proteozom yoluyla yıkım için SiklinB1 ve MOS'u yönlendirerek, oositin metafaz II'deki duraklamasını çözer. Ovülasyondan hemen önce MPF aktivitesi artar, germinal kese yırtılır ve oosit mayoz I'i tamamlar. MPF aktivitesi aslında mayoz ve mitoz sırasında hücre siklusunun ilerlemesini kontrol eden fosfatazlar tarafından kontrol edilir. Cdc25b sentezi yapamayan mutant erkek fareler fertil olmalarına rağmen dişileri infertilidir. Çünkü oositler kalıcı olarak mayoz I'de duraklarlar.^{6,7}

Gap junctions

Over foliküllerinin gelişmesinde gap junction tipi bağlantıların rol oynadığı kesindir. Memeli oositlerinin büyümesi sırasında gap junctionlar sayesinde çevredeki foliküllerle devamlı bir iletişim vardır. Aminoasitler, glukoz metabolitleri ve nükleotidler, gap junction tipi bu bağlantılar aracılığıyla büyüyen oosite taşınırlar Bunlara ek olarak tam gelişmiş oositin mayotik maturasyonunu sağlayan sinyaller de oosit ile granüloza hücreleri

Folikülogenezisin Moleküler Temelleri

arasındaki gap junction tipi oluklu bağlantılarla sağlanır. Cx26, Cx30.3, Cx32, Cx37, Cx40, Cx43, Cx45 ve Cx57 gibi konneksinleri içeren ve bunlarla da sınırlı olmayan konneksinler türe bağımlı olarak oosit ve granüloza hücre kompleksi içinde eksprese (genetik sentez) olurlar, fakat herhangi birinin esansiyel olup olmadığı konusunda açık bir bilgi yoktur. Gja4 geni haraplanarak Cx37'si yok edilmiş farelerin yaşadığı ve over foliküllerinin preantral faza kadar normal bir şekilde geliştiği görülmüştür, fakat matür graaf folikülü aşamasına kadar hiç gelişmez ve ovulasyon gonadotropin uyarılarına rağmen başlamaz.^{8,9}

Zona pellusida

Büyüyen foliküllerin önemli bir parçası da oositi, çevresindeki granüloza hücrelerinden ayıran ekstrasellüler zona pellusidadır. Zona pellusida oosit ve granüloza hücreleri tarafından sentezlenir ve ilk olarak olarak primer folikülde tespit edilir. Oosit büyüdükçe zona pellusida genişlik olarak büyür. Kalınlığı olgun folikül aşamasına kadar ortalama 18 mikrometreye ulaşır. Matriks üç sülfatlanmış glikoproteinden oluşur, ZP1, ZP2, ZP3. ZP2 ve ZP3 yaklaşık olarak eşit ve ana parçaları oluşturur, ZP1 ise zona kütlesinin %15±10'unu oluşturur. Normalde zona pellusida üç proteinden oluşurken (ZP1/ZP2/ZP3), zona pellusida oluşumunda ZP3'ün esansiyel olduğunu düşündüren ZP1/ZP3 veya ZP2/ZP3 kombinasyonu zona matriksini oluşturabilir. Bununla birlikte ZP1/ZP3 matriksi çok incedir ve folikülogenezisin antral fazının geç dönemlerine kadar devam etmez. ZP2 veya ZP3'ten yoksun oosit gelişir fakat folikülogenezin sonraki aşamalarında yapıları bozulur ve gonadotropinlerle stimüle ovulasyonda tubalarda zonasız oositler görülür. Bu oositler her ne kadar in-vitro ortamda döllenerek blastokist oluşturabilse de transfer edildiklerinde henüz canlı bir doğum görülmemiştir.^{10,11}

Büyüme ve farklılaşma faktörü 9 (GDF-9)

Transforming growth factor b (TGFB), folikül gelişiminin kritik dönemlerinde rol alan büyüme faktörlerinden bir grubu oluşturur. TGFB ailesi TGFB, activin, inhibin, mullerian inhibiting substance (MIS), büyüme ve gelişme faktörü 9 ve kemik morfogenetik proteinlerinden oluşur. Bu faktörler hücre büyümesi, morfogenezis, hücre farklılaşması ve apoptozis gibi biyolojik olaylarda çok önemli rol oynarlar. Over folikülü, büyüme ve gelişme faktörü 9 ((differentiation factor-9 (GDF-9)) olmadan primer fazı geçemez. GDF-9 uygulanmış immatür ratlarda primer ve küçük preantral foliküllerin daha fazla olduğu fakat primordiyal foliküllerin azaldığı gözlenmiştir. Bu azalmanın, GDF-9'un primordiyal folikülleri matürasyon için aktive etmesi sonucu geliştiği düşünülmüştür. GDF-9 folikül gelişiminin diğer

basamaklarını etkilemez. Bunun aksine FSH preantral folikül sayılarını artırırken primer ve primordiyal foliküllerin sayısını etkilemez. Bu da FSH'nin temel etkisinin daha olgun foliküller üzerine olduğunu düşündürür. Bunun sonucu olarak folikül gelişiminin erken evrede oosit kaynaklı uyarıların, sonraki evrede ise gonadotropinlerin baskın olduğu iki farklı aşamada gerçekleştiği düşünülür.¹²⁻¹⁶

Kemik morfogenetik protein 15 (Bone morphogenetic protein 15: Bmp15)

Oositin salgılanan parakrin faktörler over folikülünün erken gelişim aşamasında ve antral folikülün morfojenik gelişiminin belirlenmesinde önemli rol oynarlar. Bmp15 aynı zamanda Gdf9b olarak da bilinir ve oositlerde X'e bağımlı gen tarafından eksprese edilirler ve üretilen protein GDF-9 ile yüksek derecede homoloji (%52) gösterir. Bmp15 geni ilk olarak primer folikül içindeki oosit tarafından eksprese olur ve oluşan protein granüloza hücre proliferasyonunu stimüle eder. Ek olarak Bmp15 selektif olarak FSH tarafından indüklenmiş progesteron üretimini inhibe eder. Bmp15 ten yoksun dişi farelerde ovulatuvar defektlere bağlı olarak azalmış fetus boyutları azalmış doğurganlık vardır. Bmp15-/-, Gdf9+/- veya Bmp15-/-, Gdf9-/- çift mutantlı fareleri muayene ve karakterize ederken Bmp15 ve GDF-9 proteinlerinin over fonksiyonlarında sinerjik etkiye sahip olduğu görülmüştür. Bmp15'i eksik fareler ovulasyon ve folikülogenezisin geç dönemlerinde açık defektlerle birlikte subfertilidir. GDF-9 ve Bmp15'in koyunlarda ovulatuvar fonksiyon kaybı gibi kesin bir rolü vardır ki molekül immunizasyon yoluyla ya da genetik eksiklik yoluyla over yetmezliğine yol açar.¹⁷⁻¹⁹

Koloni Stimüle Edici Faktör (CSF)

Vücutta oldukça yaygın olarak bulunan makrofajlar üreme sistemi dokuları arasında da yer alırlar. Colony-stimulating factor-1 (CSF-1, aynı zamanda makrofaj koloni stimüle eden faktör olarak da bilinir) overlerdeki makrofajların üretimini düzenleyen major faktördür. Farelerde, ratlarda ve insanlarda oositin gelişmesi sürecinde makrofajlar folikülün teka tabakasına doğru aktifleşirler. Bu yüzden ovulasyondan hemen önce en yüksek sayıya ulaşırlar. Makrofajlar ayrıca preovulatuvar folikülün kortikal yüzeyine de lokalize olarak burada hem folikül yırtılması işlemine hem de over duvarının preluteal onarımına yardımcı olurlar. CSF-1 eksikliğinde overdeki gelişen foliküllerin hiçbirisi aktifleşmez ve buradaki makrofaj sayısında belirgin bir şekilde azalma gözlenir. Farelerde ve insanlarda CSF-1 mRNA'sı folikül olgunlaştıkça granüloza hücrelerinde saptanabilir, insanlarda foliküler sıvıdaki CSF-1 konsantrasyonu serumdan daha yüksektir. CSF-1 makrofajlar için kemoatraktan (kimyasal çekim gücü)'dür.

Bu nedenle folikülden sentezlenen CSF-1'in gelişen makrofajları, folikül gelişmesiyle birlikte aktifleştirdiği görülmektedir.^{20,21}

RFLP4

Gelişen embriyoda oositin erken mitotik bölünmeleri ve mayozu; zamanla üretilen hücre döngü düzenleyicileri ve bunların proteozomal yıkım yoluyla temizlenmesine bağlıdır. Ret Finger Protein-Like 4 (Rflp4) geni, B30.2 parçasına sahip RING finger-like proteini kodlar. Bu gen germ hücrelerine özgün genlerin in siliko araştırması sırasında bulunmuştur. İmmunhistokimyasal ve immunfloresans yöntemlerle görülmüştür ki RFLP4 büyüyen oositlerde birikir ve erken embriyonik ayrım sırasında aniden yok olur. Birçok Ret Finger (halka parmak) içeren protein gibi RFLP4 de E3 ubikitin ligazdır. Ekspresyonunun özgünlüğü ve etkileşimleri RFLP4'ün cyclin B1'i proteozomal yıkım için yönlendirdiği düşünülmüştür ki bu oositin mayoz sırasındaki hücre siklusunun kontrolü için anahtar olaydır ve embriyodaki oositin mitoz geçişinde çok önemlidir.¹²⁻¹⁶

AMH

Anti müllerian hormon (AMH), doğumdan sonra sağlıklı ve yavaş büyümekte olan foliküller içindeki granüloza hücrelerinde eksprese olur. AMH, aynı zamanda müllerian inhibiting substance (MIS) olarak da bilinir ve TGF beta ailesinden olup dimer yapısında glikoproteindir. Overlerde AMH sadece doğumdan sonra büyüyen foliküllerin granüloza hücrelerinde eksprese edilir. AMH mRNA'sı ve proteini, büyümeye başlamış rat, fare, koyun ve insan foliküllerinin granüloza hücrelerinin sitoplazmasında saptanmıştır. Preantral foliküllerde ekspresyon çok kuvvetli iken antral ve preovulatar foliküllerde azalmıştır. Primordiyal fazda veya atretik foliküllerde ekspresyon hiç yoktur. İnsan overinde AMH proteinin granüloza hücrelerinde ekspresyonu 36 haftalık gestasyonel yaştan menapoza kadar primordiyal folikül hariç folikülogenezisin bütün basamaklarında gösterilmiştir. Birincil fazdan itibaren gözlenen artış geniş preantral ve küçük antral bölümlerde pik yaparken daha geniş antral foliküllerde azalır. Siklik aktifleştirme sırasında AMH foliküllerin FSH'ya duyarlılığını azaltırken, ilk aktifleştirme sırasında, AMH primordiyal foliküllerin büyüme havuzuna doğru aktifleşmelerini inhibe eder. Granüloza hücre kültüründe AMH, FSH bağımlı aromataz aktivitesinin indüksiyonunu ve LH reseptör ekspresyonunu inhibe eder. Ayrıca AMH eksikliği olan farelere FSH tedavisi uygulandığında over foliküllerinin daha fazla ve daha çok geliştiği gözlenmiştir. Bu yüzden AMH over folikül büyümesinin düzenlenmesinde önemli rol oynar.²²⁻²⁵

Östrojen

İnsan overinde, sağlıklı antral folikül granüloza hücreleri ve özellikle dominant foliküllerden preovulatar folikül granüloza hücreleri seviyesinde immunreaktif ER (östrojen reseptörü) ekspresyonu olur. Dominant olmayan foliküllerin granüloza hücreleri de LH piki zamanında ER pozitif olabilir. Pelletier ve El-Alfy, insan üreme organlarındaki ER'lerin hücre lokalizasyonunu belirlemişlerdir. Büyüyen foliküllerin (primerden olgun foliküle kadar olan bütün basamaklarda) granüloza hücrelerinin nükleusunda, interstisyel glandda ve overin yüzey epitelinde ERb immunreaktivitesini saptamışlardır. Teke, interstisyel gland ve over yüzey epitelinde ERa varlığı çekirdek boya ile gösterilmiştir. Açıkçası östrojen müllerian memeli komplekslerinin büyümesinin ve farklılaşmasının desteklenmesinde hayati rol oynar. Östrojenlerin oynadığı rolde over folikül gelişiminin senkronizasyonu ile siklus ortası gonadotropin piki eşit öneme sahiptir. Ayrıca DES ile tedavi 200-300 mm çapından daha geniş foliküllerin büyüme hızını arttırırken atrezi hızını azaltır. Östrojenlerin over foliküllerindeki granüloza hücrelerinin apoptozisini inhibe etme yeteneğinin gösterilmesi antiatretik olabileceği fikrini desteklemiştir.^{26,27}

Kalsiyum

Geleneksel teoriye göre steroidler nükleer reseptörlere bağlandıktan sonra gen transkripsiyonunu aktive edip protein sentezini başlatırlar. Bununla beraber östrojenlerin overlerde klasik olmayan başka bir yolu kullanabilme ihtimali vardır. Granüloza hücrelerinde olduğu gibi oositte membran aracılı, genomik olmayan östrojenik etkilerin varlığı dışlanmamalı. Bu yönüyle 17b-estradiol etkisiyle intrasitoplazmik kalsiyum değişimi bu olasılığı kuvvetle destekler. Spesifik olarak intrafoliküler östrojen direkt olarak klasik olmayan yoldan insan oositinin gelişimsel potansiyelini etkilediği düşünülmektedir. Tesarik and Mendoza germinal vezikül yırtılması sırasında (GVBD) intrasellüler kalsiyum salınımlarının, amfibilerde görülen işleve benzer şekilde 17b-estradiol aracılığı ile düzenlendiğini göstermişlerdir. Fertilizasyon prosedürleri yardımıyla mikromanüplasyon uygulanan insan oositleri aspire edilince GVBD'ye uğramadığı görülmüştür.²⁶

Yetişkin insan overlerinde yeni primer folikül oluşumu mümkün mü?

Son çalışmalar yetişkin overlerinin tunika albugineasında bulunan CK+ mezenşimal progenitor hücrelerden yeni primer foliküllerin primitif granüloza ve germ hücre bileşenlerinin ya farklılaşarak ya da kendiliğinden oluşabildiğini göstermiştir.

Biz de literatürde ilk defa domuz ince barsak submukozasını tavşanlara intraovarian nakil yaparak yeni primordial folikül oluşumunu gösterdik. Üreme periyodu süresince yeni primer foliküllerin oluşumu foliküler havuzdaki belirgin atreziiyi kompanse edebilir. Bu en kaliteli oositin seçimine katkıda bulunabilir ve 18 ile 38 yaş arası kadınlardaki primer folikül sayısının göreceli olarak sabit kalmasını açıklar. Öyle görülüyor ki, üreme çağındaki kadınlarda primer folikül havuzu statikten ziyade farklılaşan ve gerileyen yapılarla dinamik bir topluluktur. Böyle bir foliküler döngünün esas hedefi, kalan foliküllerde spontan veya çevresel faktörlerle meydana gelen genetik değişiklikleri elimine etmektir.

Kaynaklar

1. Epifano O, Dean J. Genetic control of early folliculogenesis in mice. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:169-73.
2. Minegishi T, Kishi H, Tano M, Kameda T, Hiakawa T, Miyamoto K. Control of FSH receptor mRNA expression in rat granulosa cells by 39,59-cyclic adenosine monophosphate, activin, and follistatin. *Mol Cell Endocrinol* 1999;149:71-7.
3. Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocrine Reviews* 1996;17:121-55.
4. Cecos F, Schwartz D, Mayaux MJ 1982 Female fecundity as a function of age. *New England Journal of Medicine* 1982;306:404-6.
5. Piette C, de Mouzon J, Bachelot A, Spira A. In-vitro fertilization: influence of women's age on pregnancy rates. *Human Reproduction* 1990;5:56-9.
6. McGee EA, Hsueh AJ. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocr Rev* 2000; 21:200-14.
7. Durlinger AL, Kramer P, Karels B, de Jong FH, Uilenbroek JT, Grootegoed JA, et al. Control of primordial follicle recruitment by anti-Mullerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology* 1999;140:5789-96.
8. Valdimarsson G, De Sousa PA and Kidder GM. Coexpression of gap junction proteins in the cumulus-oocyte complex. *Molecular Reproduction and Development* 1993;36:7-15.
9. Li R, Mather JP. Lindane, an inhibitor of gap junction formation, abolishes oocyte directed follicle organizing activity in vitro. *Endocrinology* 1997;138:4477-80.
10. Dietl J. Ultrastructural aspects of the developing mammalian zona pellucida. In Dietl, J. (ed.), *The Mammalian Egg Coat*. Springer-Verlag, Berlin 1989, pp, 49-60.
11. Bleil JD, Wassarman PM. Structure and function of the zona pellucida: identification and characterization of the proteins of the mouse oocyte's zona pellucida. *Dev. Biol* 1980;76:185-202.
12. Kumar TR, Wang Y, Lu N, Matzuk MM. Follicle stimulating hormone is required for ovarian follicle maturation but not male fertility. *Nat. Genet* 1997;15:201-4.
13. Bornslaeger EA, Mattei P, Schultz RM. Involvement of cAMP dependent protein kinase and protein phosphorylation in regulation of mouse oocytematuration. *Dev Biol* 1986; 114:453-62.
14. Richards JS, Russell DL, Ochsner S, Espey LL. Ovulation: new dimensions and new regulators of the inflammatory-like response. *Annu Rev Physiol* 2002;64:69-92.
15. Otsuka F, Yao Z, Lee T, Yamamoto S, Erickson GF, Shimasaki S. Bone morphogenetic protein-15: identification of target cells and biological functions. *J Biol Chem* 2000;275:39523-8.
16. Yan, C, Wang, P, DeMayo, J, DeMayo, FJ, Elvin, J.A, Carino, C, Prasad, SV, Skinner, SS, Dunbar, BS, Dube, JL. et al. Synergistic roles of bone morphogenetic protein 15 and growth differentiation factor 9 in ovarian function. *Mol. Endocrinol*, 2001;15:854-66.
17. Carabatsos, M.J., Elvin, J., Matzuk, M.M. and Albertini, D.F. Characterization of oocyte and follicle development in growth differentiation factor-9-deficient mice. *Dev Biol*, 1998; 204:373-84.
18. Wiktor-Jedrzejczak W, Gordon S. Cytokine regulation of the macrophage (M ϕ) system studied using the colony stimulating factor-1-deficient op/op mouse. *Physiol Rev* 1996;76:927-47.
19. Pollard J, W Stanley ER. Pleiotropic roles for CSF-1 in development defined by the mouse mutation osteopetrotic (op). *Adv Dev Biochem* 1996;4:153-93.
20. Axel PN. Anti-Müllerian Hormone: It's role in follicular growth initiation and survival and as an ovarian reserve marker. *J Natl Cancer Inst* 2005;34:18-21.
21. Durlinger AL, Kramer P, Karels B, de Jong FH, Uilenbroek JT, Grootegoed JA, et al. Control of primordial follicle recruitment by anti-Mullerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology* 1999;140:5789-96.
22. Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, et al. Anti-Mullerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod* 2004;10:77-83.
23. Behringer RR, Finegold MJ, Cate RL. Mullerian-inhibiting substance function during mammalian sexual development. *Cell* 1994;79:415-25.
24. Tesarik J, Mendoza C. Nongenomic effects of 17 β -estradiol on maturing human oocytes: relationship to oocyte developmental potential. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1438-43.
25. Pelletier G, El-Alfy M. Immunocytochemical localization of estrogen receptors α and β in the human reproductive organs. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4835-40.
26. Bukovsky A, Caudle MR, Svetlikova M, Upadhyaya NB. Origin of germ cells and formation of new primary follicles in adult human ovaries. *Reprod Biol Endocrinol* 2004;28:2:20.
27. Celik O, Esrefoglu M, Hascalik S, Gul M, Tagluk ME, Elter K, Aydin E, Use of porcine small intestinal submucosa to reconstruct an ovarian defect, *Int J Gynaecol Obstet* 2009;106:218-22.

İletişim Adresi: Doç.Dr. Önder ÇELİK

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, MALATYA

Tel: 0422-3410660

E-mail: oncelik@inonu.edu.tr