

Oosit Olgunlaşma Süreci ve Düzenleyici Faktörler

Arş.Gör.Dr. Yurdun KUYUCU
Prof.Dr. Özgül TAP

OOGENEZİS

Gametogenezis, özelleşmiş üreme hücreleri olan gametlerin oluşum ve gelişme sürecidir. Gametler primordiyal germ hücrelerinden gelişir. Primordiyal germ hücreleri ilk olarak intrauterin 3. haftanın sonunda yolk kesesi duvarının allantoise yakın olan kısmında görülür. Transmisyon elektron mikroskop (TEM) ile incelendiğinde 15-20 µm çapında, yuvarlak şekilli olduğu görülür. Eksantrik yerleşimli, ince granüler kromatine sahip nükleusu vardır. Bir veya iki, geniş nükleolusu bulunur. Primordiyal germ hücrelerinin sitoplazmasında organel azdır. Nükleusa yakın oval veya yuvarlak şekilli, tübülo-veziküler kristallara sahip mitokondriyonlar bulunur. Tek bir Golgi apparatus, perinükleolar yerleşimli granüler endoplazmik retikulum sisternaları, serbest ribozom, polizom ve veziküller içerir. Primordiyal germ hücreleri sitoplazmasında glikojen partikülleri ve lipid damlacıkları da yer alır. Primordiyal germ hücreleri ve etrafındaki somatik hücreler arasında yakın temas alanları gözlenebilir¹.

3. haftanın sonu, 4. haftanın başlarında primordiyal germ hücreleri ameboid hareketlerle gelişmekte olan barsak dorsal mezenterinden geçerek gelişmekte olan ilkel gonadlara göç eder. TEM ile incelendiğinde fuziform ve irregüler bir şekil aldığı ve psödopodları oluşturan sitoplazmik uzantılar içerdiği görülür. Bu aşamada hala üzerinde çalışılmakta olan kemotaktik faktörler ve sitokinlerin rol aldığı düşünülmektedir. Bazı araştırmacılar ekstrasellüler matrikste bulunan fibronektinin migrasyona etkileri ile ilgili çalışmalar yapmaktadır¹. Primordiyal germ hücreleri yüzeyinde glikokaliks

*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, ADANA

oluşmakta ve bu da ekstrasellüler matrikste, aralarında fibronektinin de bulunduğu makromoleküllere bağlanmasını sağlamaktadır. Glikokaliks, kemotaktik faktör ve sitokinlerin bağlanabilmesi için de imkan sağladığı için önemlidir¹.

Primordiyal germ hücreleri gonadlara ulaşamaz ise dejenere olarak yok olurlar. Aynı şekilde gonadların da ileri gelişimi için primordiyal germ hücrelerinin gonadlara ulaşmış olması gerekmektedir^{1,2,3,4}.

Primordiyal germ hücreleri gelişmekte olan gonadlara ulaşır ulaşmaz oogoniumlara farklanır. Bu arada mitoz ile hızla çoğalarak oogoniumların sayıları artar^{1,2,3,4}. Oogoniumlar bölünerek hücre kümeleri oluştururlar ve hücreler arası köprüler aracılığı ile birbirleri ile ilişki kurarlar. Bu olaya kolonizasyon adı verilir. Hücreler arası köprülerin hızlı mitoz sonucu sitoplazmaların tam ayrılamamasına bağlı olduğu düşünülmektedir¹.

Oogenezisi prenatal maturasyon ve postnatal maturasyon olmak üzere iki evrede inceleyebiliriz. İntrauterin 4. aydan sonra oogoniumlardan primer oositler oluşmaya başlar. Bu arada yüzeyel germinal (kölomik) epitelinin proliferasyonu ve invajinasyonları sonucu oluşan folliküler hücreler de oogonia ve primer oosit kümelerini sarmaya başlar. İntrauterin 7. aydan sonra artık hiç oogonia kalmamıştır ve her primer oosit ayrı olarak follikül hücrelerince sarılmıştır. Bu yapı artık primordiyal follikül olarak adlandırılır. Folliküler hücreler ve germ hücreleri arasında desmozom ve geçit bağlantıları (Gap junction) oluşmuştur. Tek katlı yassı folliküler hücreleri çevre bağ dokudan ayıran bazal lamina da oluşmuştur¹. Bu dönemde overde sadece primordial folliküller görülür. Artık mitoz ile çoğalma da biter. Primer oositlerin ileri gelişimi follikül hücrelerince salgılanan oosit maturasyonunu engelleyici faktör (OMI) aracılığı ile puberteye kadar engellenir ve I. mayozun profazında (diploten evresinde) duraklar. Oluşan primordial folliküllerin bir kısmı atrezi ile kaybolur ve primordiyal follikül sayısı doğuma kadar bir miktar azalır^{1,2,3,4}.

Yenidoğanın over korteksinde 700.000-2.000.000 civarında primordiyal follikül bulunur. Devam eden atreziler sebebiyle sayı puberteye kadar 400.000'e kadar düşer. Puberte ile birlikte hipofizden salgılanan

gonadotropinlerin etkisiyle her menstruel siklus başında 5-15 follikül gelişmeye başlar ancak bir, nadiren de daha fazlası ovulasyon aşamasına kadar ilerleyebilir. Dominant follikül dışındaki gelişmeye başlayan diğer folliküller atreziye uğrar. Bu şekilde follikül sayısı menapoza kadar gittikçe azalır. Over korteksinde hiç follikül kalmadığı zaman menapoz gerçekleşir. Puberteden menapoza kadar ancak 400-500 follikül ovule olabilecek şansa sahip olur^{1,2,3,4,5}.

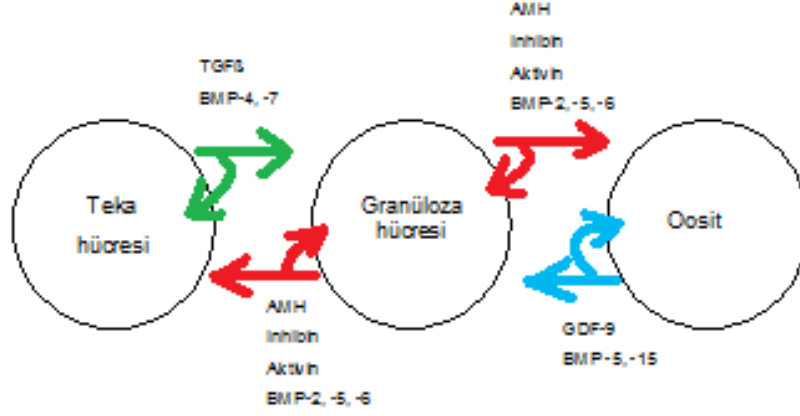
FOLLİKÜLOGENEZİS

Oosit maturasyonu ve follikülogenezis eşzamanlı ve uyumlu bir şekilde oluşur.

Over dıştan tek katlı kübik epitel (Germinal epitel) ile çevrilidir. Epitel altında bağ dokusu yapısındaki tunika albuginea bulunur. Onun da altında korteks, daha iç kısımda ise medulla yerleşir. Folliküller over korteksinde bulunur ve gelişimini burada sürdürür. Mayozun profaz I. aşamasında beklemekte olan primer oosit ve onu çevreleyen tek katlı yassı folliküler hücreler primordiyal follikülü oluşturur. Pubertede gonadotropinlerin etkisi ile follikül hücreleri önce tek katlı kübik ardından çok katlı kübik hücreler halini alarak primer follikülleri oluşturur. Follikül hücrelerine artık granüloza hücreleri denmektedir. Primer oosit ve granüloza hücreleri arasında zona pellüsida da şekillenmeye başlar. Granüloza hücreleri arasında boşluklar oluşur ve bu boşluklar birleşerek tek bir boşluk olan antrumu meydana getirir. Folliküle artık sekonder veya antral follikül adı verilmektedir. Granüloza hücreleri dışında bazal lamina vardır. Bazal laminanın dış kısmındaki stromal hücrelerden ise teka interna ve teka eksterna tabakaları gelişir. Follikül en gelişmiş halini aldığı anda Graaf follikülü adını alır. Ortada geniş bir antrum vardır. Antrumun bir kenarında ortada primer oosit, primer oositi çevreleyen zona pellüsida ve etrafındaki granüloza hücreleri tarafından oluşturulmuş korona radyata hücreleri bulunur. Bu yapıya kümülüs ooforus kompleksi (COC) adı verilir. Antrum etrafında çok katlı kübik hücrelerce oluşturulan membrana granüloza tabakası yer alır. En dışta ise teka interna ve eksterna yer alır. Granüloza ve teka hücreleri arasında camsı membran da denilen bazal lamina vardır.

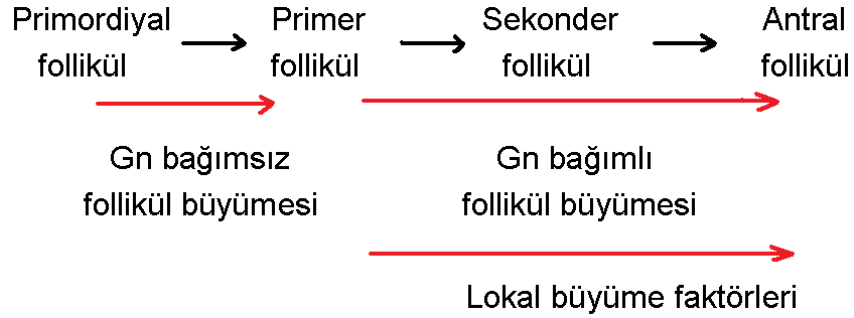
Gelişen folliküllerden bir tanesi dominant folliküldür ve ovulasyon aşamasına kadar gelebilir. Ovulasyondan sonra geçici glanduler yapıdaki korpus luteumu oluşturur. Antral boşluk kısmı önce kanla dolar, sonra bağ dokusu yapısını alır. Granüloza hücreleri kollabe olarak kıvrımlı bir hal alır ve granüloza lutein hücrelerini oluşturur. Teka interna hücreleri de teka lutein hücrelerini oluşturur. Ovulasyona kadar gelişemeyen diğer folliküller dejenere olarak bağ doku yapısındaki korpus atretikumu oluşturur. Korpus luteum gebelik oluşmaz ise serum seviyesi düşen gonadotropinlerin (Gn), esasen de luteinizan hormonun, sonucunda geriler ve korpus albicansı oluşturur^{1,2,3,4}.

Follikül gelişiminde puberteden sonra hipotalamustan salgılanan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), hipofizden salgılanan follikül stimülan hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH), ayrıca overde sentezlenen otokrin ve parakrin etkili lokal büyüme faktörleri (Growth differentiation factor 9 (GDF9), bone morfogenetic protein 6 (BMP6), bone morfogenetic protein 7 (BMP7), bone morfogenetic protein 15 (BMP15), c-Kit, epitelial growth factor (EGF), bazic fibroblast growth factor (bFGF), anti-Müllerian hormon (AMH)) rol alır. Bunlar oosit, granüloza hücreleri ve teka hücrelerinde sentezlenip salınabilir. AMH gelişmekte olan folliküllerin granüloza hücrelerinde sentezlenip parakrin etki göstererek diğer folliküllerin gelişimini inhibe etmesi ve dominant follikülün belirlenmesi açısından diğer faktörlerden ayrı bir yere sahiptir^{6,7,8,9} (Şekil 1).



Şekil 1: Follikül gelişiminde etkili olan lokal büyüme faktörleri⁷.

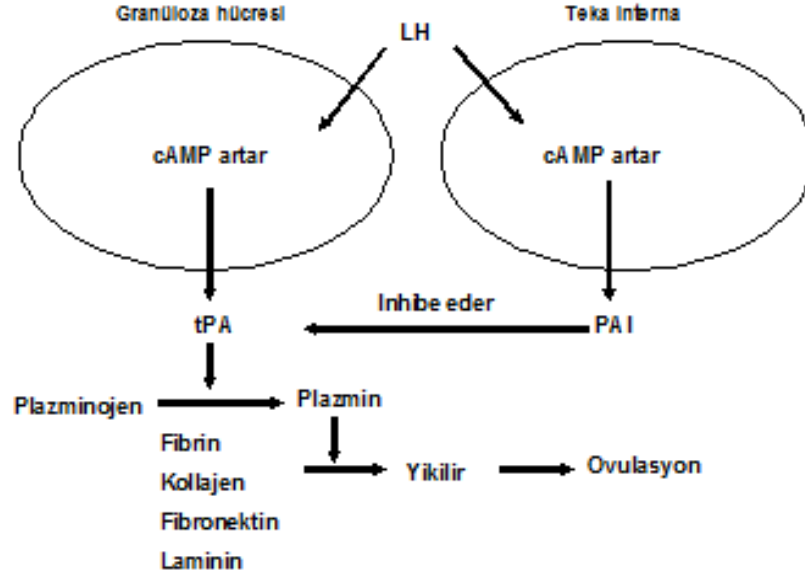
Primordiyal follikülden primer follikül oluşması gonadotropinlerden bağımsızdır. Bu aşamada etkin olabilecek faktörler araştırma konusudur. Pregranüloza hücrelerinden ve oositten salınan kit ligand (KL) ve bazik fibroblast büyüme faktörünün (bFGF) etkili olabilecek ilk lokal büyüme faktörleri olduğu düşünülmektedir⁷. Primer follikül oluşuktan sonra folliküllerin ileri gelişimi gonadotropinlerin (FSH, LH) ve lokal büyüme faktörlerinin etkisi ile olmaktadır. Lokal büyüme faktörlerinden GDF-9, BMP-6, BMP-15 ve c-Kit oosit kaynaklıdır. AMH, EGF, bFGF, inhibin, aktivin, BMP-2, BMP-5, BMP-6 granüloza hücrelerince salgılanır. BMP-4, BMP-7, TGF-beta teka hücre kaynaklıdır. Tüm bu faktörler, otokrin ve parakrin etki gösterir ve bir büyüme faktörü kokteyli oluşturur. Denge ve uyum içerisinde fonksiyon göstermeleri söz konusudur^{6,7,8,9} (Şekil 2).



Şekil 2: Follikülogenezis ve etkili olan faktörler.⁶

FSH (Follikül Stimulan Hormon) etkisiyle gelişen granüloza hücreleri östrojen salgılar. Serum seviyesi artmakta olan östrojen, menstrüel siklus sonunda artan östrojenin luteinizan hormon (LH) üzerindeki (-) geri bildirim etkisinden farklı olarak, ilk önce (+) geri bildirim etki ile LH salınımını uyarır.

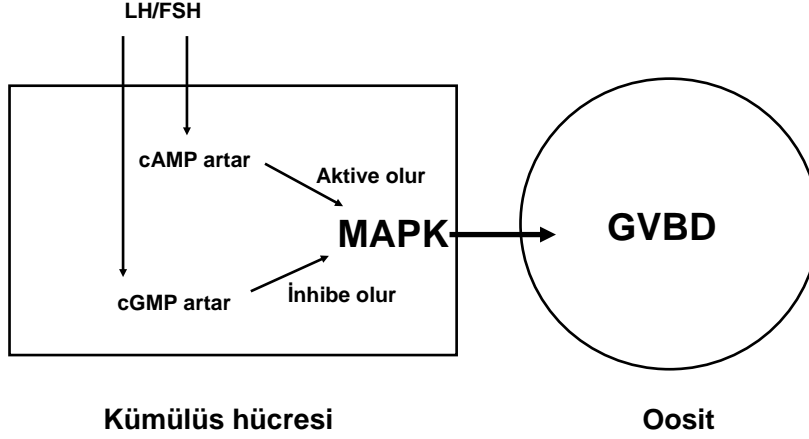
LH ovulasyonun gerçekleşmesi ve ovulasyondan sonra oluşan korpus luteumdan progesteron salgılanabilmesi için kilit role sahiptir. Oosit maturasyonu LH salınımı ile başlar ve LH en üst seviyeye ulaştıktan yaklaşık 10-12 saat sonra ovulasyon gerçekleşir. LH ve progesteron prostaglandinleri ve proteolitik enzimleri aktive ederek follikül duvarındaki kollajenin yıkılmasını, kümülüs hücre ekspansiyonunu ve ovulasyonun gerçekleşmesini sağlar. LH granüloza hücrelerinde G-protein üzerinden adenilat siklazı (AC) aktive eder. AC ise cAMP'yi artırır. Artan cAMP protein kinaz A aracılığı ile doku plazminojen aktivatörünün (tPA) sentezlenmesine neden olur. tPA, plazminojeni plazmine çevirir. Plazmin de follikül duvarındaki fibrin, kollajen, fibronektin ve lamininin yıkılmasına sebep olarak ovulasyonu kolaylaştırır. Bu arada LH teka hücrelerinde benzer yol üzerinden plazminojen aktivatör inhibitörünün (PAI) sentezinde rol oynar. PAI'ü tPA'nün plazminojeni aktif formu olan plazmine çevirmesine engel olduğundan, tampon bir yolak oluşturmaktadır^{10,11} (Şekil-3).



Şekil 3: Luteinizan hormonun (LH) plazminojeni aktif formu olan plazmine çevirmesi. tPA (Doku plazminojen aktivatörü), PAI (Plazminojen aktivatör inhibitörü).¹⁰

Gonadotropinler granuloza hücrelerinde G-protein bağlı reseptörlere bağlanır. Adanilat siklaz aktive olur, cAMP artar. Kümüls hücrelerinde artan cAMP, mitojen aktive edici protein kinazı (MAPK) aktive eder. Mayoz bölünmede ilerleme başlar. Granuloza hücrelerinde artan cAMP steroid sentezini de artırır. Steroidler de oosit maturasyonun devamı için gereklidir^{12,13}. Granuloza hücrelerinde artan cAMP Geçit bağlantıları (GJ) aracılığı ile oosit içerisine de girer^{13,14}. Menstrüel siklusun ortalarında salınan LH etkisi ile granuloza hücreleri ve oosit arasındaki GJ'lar azalır. GJ'lardaki azalma ile cAMP'nin oosit içine girerek oositteki miktarının artması engellenmiş olur¹⁴. cAMP mayoz bölünmenin tekrar ilerlemeye başlamasını önleyici bir faktördür. Fosfodiesteraz'lar (PDE) cAMP'yi yıkar, inhibisyonun inhibisyonu aracılığı ile mayoz bölünmenin ilerlemesinin başlamasına katkıda

bulunur. Bu arada granüloza hücrelerinde artan cGMP MAPK'ı inaktive eder ve immatür ovulasyonu önler^{10,11,13} (Şekil 4).



Şekil 4: Gonadotropinlerin (LH, FSH) cAMP ve cGMP aracılığı ile oosit maturasyonunu düzenlemesi. MAPK (Mitojen aktive edici protein kinaz), GVBD (Germinal vezikül yıkılması)¹³.

Ovulasyon ile atılan metafaz II aşamasındaki oosite oosit II de denmektedir. Ancak fertilizasyon gerçekleşir ise mayoz kaldığı yerden devam eder ve olgun ovum oluşabilir. Fertilizasyon oluşmaz ise oosit II dejenere olarak kaybolur^{1,2,3,4}.

OOSİT MATURASYONU

Mayoz, dişi germ hücresi olan oositin kromozom sayısını yarıya indirgeyerek haploid sayıda kromozoma sahip yavru hücrelerin oluşumuyla sonlanan, özelleşmiş bir hücre bölünmesidir. İnsan oositinde mayoz bölünme intrauterin dönemin 4. ayında başlar ancak follikül hücrelerince salgılanan OMI nedeniyle puberteye kadar profaz I'in diploten evresinde beklemede kalır.

Puberteden sonra gonadotropinlerin (Özellikle de LH) etkisiyle mayoz bölünmede ilerleme başlar. Ovulasyondan önce mayoz I tamamlanır ve 2. mayoz bölünme başlar. Mayoz II'nin metafaz evresinde iken ovulasyon gerçekleşir. Mayoz bölünmedeki bu ikinci duraksama fertilizasyon oluncaya kadar devam eder ancak fertilizasyonun gerçekleşmesi ile mayoz bölünme tamamlanabilir^{14,15}.

Pek çok araştırmacı oosit maturasyonunu, oositin mayoz bölünme sırasında profaz I evresinden metafaz II evresine kadar olan olaylar zinciri olarak kabul etmektedir. Olgunlaşma süreci nüklear ve sitoplazmik maturasyon olarak incelenmektedir^{5,14,16,17}.

Nüklear Maturasyon

Nüklear maturasyonun başlaması için LH tetikleyici bir role sahiptir, ancak maturasyonun devamı için başta östrojen olmak üzere steroidlere de ihtiyaç bulunmaktadır^{5,12,16}.

Profaz I'de bekleme halinde iken çekirdek zarı henüz yıkılmamış hücre çekirdeğine germinal vezikül (GV) denilmektedir. Oosit maturasyonunda ilk gelişen olay germinal vezikül yani hücre çekirdek zarının yıkılmasıdır (Germinal Vesicle Break Down-GVBD). GVBD, LH uyarısı ile başlamaktadır. Ardından, kromozom yoğunlaşması, iç iplikçikleri oluşumu, homolog kromozomların metafaz plağı üzerinde yerleşmesi gerçekleşmektedir. Metafaz I sonrasında anafaz I ve telofaz I gerçekleşerek sonuçta asimetric sitokinezis oluşarak sekonder oosit ve 1. polar cisim gelişir. İnterfaz evresine girilmeden (tekrar kromozomal replikasyon oluşmaz) 2. mayoz bölünme başlar. İkinci mayoz bölünmenin metafaz-II evresinde ikinci bir duraksama olur ve ovulasyon bu esnada gerçekleşir. Spermatozoon penetrasyonu ile 2. mayoz bölünme tamamlanır^{5,14,15,16}. Sonuçta oluşan iki hücreden biri sitoplazma yönünden zengin olup gerçek oositir. Diğer ise sitoplazmanın az bir kısmını alan ancak yine de mitokondriyon, ribozom ve kortikal granüllere sahip olan, 2. polar cisim adıyla bilinen hücredir^{5,15,16}.

Sitoplazmik Maturasyon

Birinci polar cismin oluşmasıyla birlikte perivitellin boşluk genişler ve

şekillenir. Mitokondriyonların sayısı artar ve yapısal değişimleri oluşur. Golgi komplekslerinden kortikal granül salınmasıyla birlikte ooplazma granüllü bir hal alır. Başlangıçta merkezi olarak yer alan mitokondriyonlar oositin gelişimi ile birlikte periferal bir konuma sahip olmaktadır. Mitokondriyonların, sitoplazmik maturasyonda anahtar rolü üstlendikleri bilinmektedir. Hücre içi metabolik olaylarda, hücre farklılaşmasında ve hücre proliferasyonunda mitokondriyonlar etkin rol oynamaktadırlar⁵.

Başarılı bir fertilizasyon için; oosit ve follikül büyümesi, kromozom düzenlenmesi ve ovulasyon olaylarının eşzamanlı ve uyumlu bir biçimde gerçekleşmesi gerekmektedir. Olgunlaşmayı düzenleyici faktör (Maturation Promoting Factor; MPF) bu noktada önemli bir rol oynamaktadır. Kompleks protein yapısında olan MPF, iki alt bileşenden oluşmuştur (p34cdc2 ve cyclinB). Birinci komponent katalizör diğeri ise regülatör olarak rol oynar^{5,16,18,19,20}.

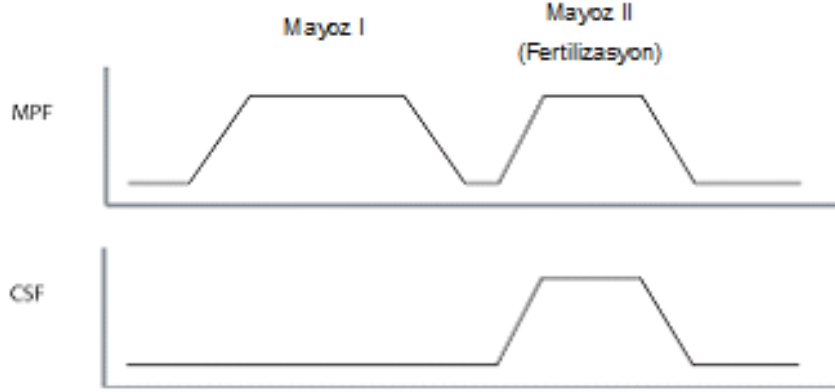
MPF, oosit maturasyonunu tetikleyici bir faktördür. GVBD, kromozom yoğunlaşması ve iğ iplikçiklerinin oluşumu gibi bir seri olayın kusursuz olarak başlamasına yardım eder. Oosit maturasyonunda siklin bağımlı protein kinazlar rol alır^{5,16}.

Mayoz bölünmenin duraksadığı yerlerden tekrar başlaması ve maturasyon süreci, fosforilasyon ve defosforilasyon olayları tarafından hücrenel aktivitelerin ürünü olan kinaz ve fosfatazların kontrolünde gelişir^{5,16,18,19,20}.

MPF seviyesi mayoz I'de LH etkisi ile primer oosit içerisinde yükselmeye başlar ve I. mayozun tamamlanmasıyla düşer. Mayoz II'de tekrar seviyesi artar ve mayozun sonuçlanması ile tekrar düşer. Zigot oluştuktan sonra gelişen her mitotik bölünme öncesi artarak mitoz sonucu azalır. Böylece sıklık artış ve azalmalar oluşur^{5,16,18,19,20}.

Mayoz I tamamlandıktan sonra oosit içerisinde sitostatik faktörler (CSF) de birikip artmaya başlar. CSF tek bir faktör değildir, özellikleri araştırılmakta olan bir grup faktörün ortak adıdır. Mayoz II'de artmaya başlar ve metafaz II'de duraksamaya neden olurlar. Normalde mitozda anafaz uyarıcı faktörün (APF) etkisi ile metafazdan anafaza geçiş mümkün iken mayoz II'de progesteronun

da etkisi ile, artan CSF'ler sebebiyle APF'ün bu etkisi önlenir ve metafaz II'deki bekleyiş gerçekleşir. Fertilizasyon gerçekleşir ise CSF'lerin inhibitör etkileri ortadan kalkar ve mayoz kaldığı yerden devam eder^{21,22,23} (Şekil 5).

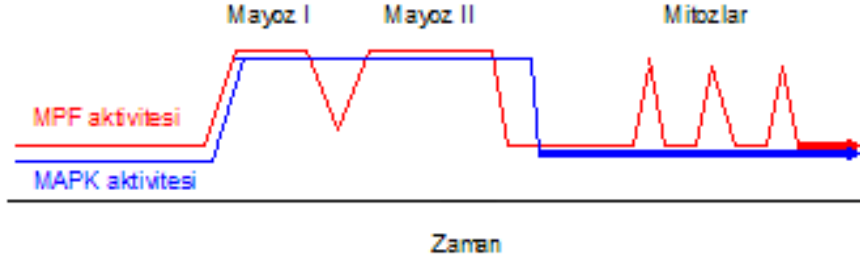


Şekil 5: Olgunlaşmayı uyarıcı faktör (MPF) ve sitostatik faktörlerin (CSF) maturasyonda oosit içerisindeki düzeyleri²⁴.

Oosit maturasyonu regülasyonunda; MPF, cAMP ve PDE'lar, büyüme faktörleri (Epidermal GF, TGF), Gn ve GnRH, steroid'ler ve Ca^{2+} (PDE aktivasyonunda) rol alır. MPF fosforile iken inaktif, defosforile iken aktiftir. cAMP fosforilasyonda rol aldığı için MPF için inhibitör etkiye sahiptir. Oosit içerisinde arttığı zaman maturasyonu önlemektedir. PDE'lar cAMP'yi yıkan enzimler olduğu için inhibisyonun inhibisyonu yolu ile maturasyonu ilerletici yönde etki gösterirken Ca^{2+} PDE aktivasyonunda rol almaktadır. Steroidler ise MPF aktivasyonunda cAMP'yi azaltarak rol oynamaktadır. LH, MAPK üzerinden MPF'yi aktive eder. MAPK yolağı PDE'ların aktivasyonunda, steroidlerin oosit maturasyonu üzerine olan etkilerinde rol oynamaktadır. MPF ve diğer siklin bağımlı kinazlar, MAPK kaskadı oosit maturasyonunda en önemli yolaklardır. Bunlar birarada ve eşzamanlı olarak uyumlu bir şekilde çalışmalıdır²².

MPF her mayoz bölünme ve mitozlarda artıp azalırken MAPK mayoz I'de

artmaya başlayıp mayoz sonlanınca azalır ve bir daha artmaz (Şekil 6). MAPK yolağı gonadotropinlerin etkisiyle mayozun tekrar ilerlemeye başlamasında, normal mayotik iş düzenlenmesinde, asimetrik sitokinezis gerçekleşmesinde, CSF artmasında, ikinci polar cismin atılmasında rol alır²².



Şekil 6: Olgunlaşmayı uyarıcı faktör (MPF) ve mitojen aktive edici protein kinazın (MAPK) maturasyonda oosit içerisindeki düzeyleri²¹.

MPF fosforile iken inaktif haldedir. Cdc25 fosfatazlar tarafından defosforile edildiğinde aktifleşmektedirler. Fertilizasyondan sonra oluşan Ca^{2+} dalgalanmaları MPF'nin yıkılarak inaktif hale geçmesine yol açmaktadır.

Sitoplazmik maturasyonda ve fertilizasyondaki dinamik olaylarda mikrofamanlar (Aktin, Miyozin) rol almaktadırlar. Periferel kromozom migrasyonunda, için kortikal yerleşiminde, homolog kromozomların ayrılmasında, kortikal düzenlenmede, polarite oluşumunda, 1. polar cismin ayrılmasında önemli görevler üstlenirler. Aynı zamanda fertilizasyon aşamasında; Sperm birleşmesinde, iş rotasyonunda, kortikal granül ekzositozunda, 2. polar cismin atılmasında, ayrılma halkasının oluşumunda da rol almaktadırlar. Ancak GVBD ve mayotik iş oluşumunda etkileri bulunmamaktadır. Mikroflaman aktivitelerinde MAPK yolağı, RhoA, Cdc42, Arp2/3 ve diğer sinyal molekülleri, miyozin hafif zincir kinaz, miyozin ağır zincir kinaz, protein kinaz C'nin etkili olduğu bildirilmektedir. Oosit hücre iskeletinde mikrotübül ve mikrofamanlar arasında hangi proteinlerin bağlantı kurduğu ve bunun mekanizması ise henüz bilinmemektedir²⁵.

Fertilizasyon gerçekleşikten sonra mayoz tamamlanır. Oosit içerisinde oluşan Ca^{2+} dalgalanmaları sonucu kortikal granüller degranüle olur. Dişi ve erkek pronükleuslar oluşur. Fertilizasyon sonucunda zigot gelişerek mitoz bölünmeler uyarılır^{25,26}.

Kaynaklar

1. Motta PM, Makebe S and Notta SA. The ultrastructure of human reproduction. 1. the natural history of the female germ cell: Origin, migration and differentiation inside the developing ovary. Human Reproduction Update. 1997. Vol. 3, No. 3 pp. 281–295.
2. Sadler TW. Langman Medikal Embriyoloji. Dokuzuncu Baskıdan Çeviri. 2005. Bölüm 1.
3. Carlson BM. Human Embryology And Developmental Biolgy. Fourth Edition. 2009. Chapter 1.
4. Schoenwolf C, Bleyl B, Brauer R, et al. Larsen's Human Embryology. Fourth Edition. 2009. Chapter 1.
5. Anwar A, Moussa MD. In vitro maturation of oocytes. OBGYN.net Advertisement. Jan: 2002.
6. Picton HM , Haris SE, Muruvi W et al. The in vitro growth and maturation of follicles. Reproduction. 2008. 136 703–715.
7. Knight PG and Glister C. TGF-b superfamily members and ovarian follicle development. Reproduction. 2006. 132 191–206.
8. Fortune JE. The Early stages of follicular development: Activation of primordial follicles and growth of preantral follicles. Animal Reproduction Science 78. 2003. 135–163.
9. Webb R, Garnsworthy PC, Gong JG et al. Control of follicular growth: Local interactions and nutritional influences. J Anim Sci. 2004. 82:E63-74.
10. Liu YX. Interaction and signal transduction between oocyte and somatic cells in the ovary. Bioscience. 2007. 12, 2772-2796.
11. Sahla O, AAbusheika N and Sharma V. Dynamics of human follicular growth and in-vitro oocyte maturation. Human Reproduction Update. 1998. Vol. 4, No. 6 pp. 816-832.
12. Hammes SR. The further redefining of steroid-mediated signaling. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2003. Vol. 100 , no. 5. 2168–2170.
13. Zhang M, Ouyang H and Xia G. The signal pathway of gonadotrophins-induced mammalian oocyte meiotic resumption. Molecular Human Reproduction. 2009. 15(7):399-409.
14. Abramovich SS, Edry I, Galiani D et al. Disruption of gap junctional communication within the ovarian follicle induces oocyte maturation. Endocrinology. 2006. 147: 2280–2286.
15. Ross MH, Pawlina W. Histology, A Text And Atlas. 5th Ed. 2006. Chapter 3.
16. Akyol N. In vitro siğır embriyosu üretimi. Embriyo Transferi (Bülten). 17 Aralık 2008.

17. Grøndahl C. Oocyte maturation. *Dan Med Bull* 2008. 55:1-16.
18. Richard FJ. Regulation of meiotic maturation. *J Anim Sci*. 2007. 85:E4-E6.
19. Heikinheimo O and Gibbons WE. The molecular mechanisms of oocyte maturation and early embryonic development are unveiling new insights into reproductive medicine. *Molecular Human Reproduction* vol.4 no.8 pp. 745–756, 1998.
20. Greenstein D. Control of oocyte meiotic maturation and fertilization. *WormBook* . December 28, 2005.
21. Tunquist BJ and Maller JL. Under arrest: Cytostatic factor (CSF)-mediated metaphase arrest in vertebrate eggs. *Genes Dev*. 2003. 17: 683-710.
22. Fan HY and Sun QY. Involvement of mitogen-activated protein kinase cascade during oocyte maturation and fertilization in mammals. *Biology of Reproduction*. 2004. 70, 535–547.
23. Silvia B. *Nature (News and Views)*. 25 April 2002.
24. Madgwick S and Jones KT. How eggs arrest at metaphase II: MPF stabilisation plus APC/C inhibition equals Cytostatic Factor. *Cell Division*. 2007. 2:4 doi:10.1186/1747-1028-2-4.
25. Sun QY and Schatten H. Regulation of dynamic events by microfilaments during oocyte maturation and fertilization. *Reproduction*. 2006. 131 193–205.
26. Miyazaki S and Ito M. Calcium signals for egg activation in mammals. *J Pharmacol Sci*. 2006. 100, 545 – 552.

Yazışma adresi:

Arş. Gör. Dr. Yurdun KUYUCU.
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı
Balcalı/Adana.

İş tel: 0322 3386060-3493
e-posta: yurdunkuyucu01@yahoo.com.tr