

# BÖLÜM 1

## OOSİT MATURASYONUNDA VİTAMİNLERİN ROLÜ

Cemile Merve SEYMEN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Fertilizasyonun *in vivo* veya *in vitro* ortamda gerçekleşebilmesi ve embriyonal gelişimin devam edebilmesi için dişi ve erkek üreme sistemine ait gametlerin (oosit ve sperm) olgunlaşma süreçlerini tamamlamış olmaları gerekmektedir (1). Oositler ovaryumlar içerisinde gelişimlerini sürdürmek ile birlikte, ovaryumların birbirleri ile ilişkili gametogenez (gametlerin üretilmesi) ve steroidogenez (steroidlerin üretilmesi) olmak üzere iki temel fonksiyonu da bulunmaktadır. Dişi üreme sisteminde gametlerin üretilmesi (gametogenez) süreci, oositlerin üretimi ile karakterizedir ve oogenezi olarak isimlendirilmektedir (2).

Oositler ovaryumda; oogenezi süreçlerinde kendilerine uygun mikroçevreyi sağlayan foliküller içerisinde bulunmakta, ve oogenezi bu foliküllerin gelişimi olan folikülogenez ile eş zamanlı olarak ilerleme kaydetmektedir (1,2).

Oositlerin ovaryum folikülleri içerisindeki gelişimleri fizyolojik, genetik ve metabolik değişimlerin bir bütünü olarak kabul edilmekte ve bu

etkileşimlerin bir sonucu olarak oositler fertilize olabilecek kapasiteye sahip olgun (matur) formlarını kazanabilmektedirler (1,3).

Bu bölümde folikülogenez/oogenezi süreçlerine kısaca değindikten sonra; özellikle son yıllarda yapılan çalışmalarda IVF (In Vitro Fertilizasyon) tedavilerinde maturasyonunu tamamlayamamış oositlerin matur hale gelmelerinin indüklenmesinde aktif rol oynayan IVM (In Vitro Maturasyon) süreçlerinde etkili vitaminlere değinerek, bu vitaminlerin maturasyon süreçlerindeki rollerine odaklanılacaktır.

### FOLİKÜLOGENEZİS/OOGENEZİS

Folikülogenezis/oogenezi süreci ovaryumlarda gerçekleşmekte ve ovaryumlar histolojik olarak yüzeyi tek katlı kübik/yassı epitel (*Germinal Epitel*) ile çevrili olan dışta korteks, içte ise medulla bölgelerinden meydana gelmektedir. Germinal Epitel ile korteks arasında ise sıkı bağ dokusu tabakası olan *Tunica Albuginea* yer almaktadır. Korteks, farklı gelişim aşamalarındaki ovaryum foliküllerini

<sup>1</sup> Doç.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD., cmerveseymen@gmail.com

meleri hiç kuşkusuz optimal bir mitokondri fonksiyonuna (ROS etkilerinin minimize edilerek, korunma sağlandığı) ve bununla birlikte de yeterli düzeydeki ATP seviyesine bağlıdır. Bu açıdan incelendiğinde; hücre fonksiyonlarının düzenlenmesinde gerekli ATP moleküllerinin sentezinde görev alan mitokondriyal enzimleri içeren *koenzim Q10*, oosit maturasyonu için oldukça önemli bir ajan haline gelmektedir. Infertilite tedavisinde, oral yoldan alınan koenzim Q10 takviyelerinin *in vivo* ortamda oosit için çok daha uygun bir mikroçevre sağladığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte; IVM kültür sıvılarına uygulanacak koenzim Q10 takviyelerinin ise *in vitro* ortamda oositlerin maturasyonlarını tamamlamalarında önemli rol oynadıkları ortaya konulmuştur (34). Bu alanda insan oositleri ile yapılan bir çalışmaya göre; immatür oositlerin yer aldığı IVM kültür sıvılarına 50 µM koenzim Q10 uygulamasının genç hastaların (<30 yaş) oositlerinde değil ancak yaşlı hastaların (>38 yaş) oositlerinin matur hale gelmelerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede artışa neden olduğu bildirilmektedir (35).

Bu nedenler ile koenzim Q10, insanlarda oosit kalitesini arttırıcı etki gösteren ve özellikle oral kullanımlarında da iyi tolere edilebilen, mitokondri hedefli bir ajan olarak karşımıza çıkmaktadır (34).

## SONUÇ

Yardımla üreme tekniklerine ait uygulamaların genişleyerek ilerlediği son yıllarda yapılan araştırmalar, OPU sonrası immatur oosit sayısı fazla olan ya da PCOS nedeni ile indüksiyon yapılmaksızın fazla sayıda immatur oosit elde edilen hastalara yönelik geliştirilen IVM yöntemi üzerine yoğunlaşmaktadır. Hastaların immatur oositlerinin *in vitro* ortamda matur hale getirilebilmesi; zaman, sağlık ve maddi giderler de göz önünde bulundurulduğunda, IVF hastaları için son derece önem arz etmektedir. IVM kültür sıvılarındaki en önemli handicap ise hiç kuşkusuz oksidatif stres ve buna bağlı oluşan ROS'dur. Bu nedenle; bu handikapı bertaraf etmek adına yapılan çalışmalar, radikal süpürücü etkisi olan ajanların kullanımlarına yönelme sonucunu do-

ğurmuştur. Bu ajanların başında ise, kuvvetli anti-oksidan özellikleri sayesinde vitaminler gelmektedir. IVM kültür sıvılarında kullanılacak vitaminlerin seçimi ve uygulama dozları, kültürden maksimum verimin alınabilmesi için ise son derece önem arz etmektedir. Bu alanda yapılan ve yapılacak olan çalışmalar, IVF tedavilerinde kaliteyi arttırıcı etki gösteren önemli veriler olarak literatürdeki yerlerini alacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Delilbaşı L, Balaban B, Ayaş B. (2000). Gametler (Sperm/Oosit) Fertilizasyon ve Embriyoner Gelişim Bölüm-I. Ankara: Serono Yayınları.
2. Ross, M.H., Pawlina, W. (2014). Histoloji konu anlatımı ve atlas. (Barış BAYKAL, Çev. Ed.). Ankara: Palme Yayınevi
3. Kuyucu Y, Tap Ö. Oosit olgunlaşma süreci ve düzenleyici faktörler. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 2009; 18:227.
4. Mescher, A.L. (2016). Junqueira temel histoloji atlas kitap. (Seyhun SOLAKOĞLU, Çev. Ed.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi
5. Eşrefoğlu, M. (2009). Özel histoloji. Malatya: Medipress Matbaacılık
6. Kierszenbaum, A.L. (2006). Histoloji ve hücre biyolojisi. (Ramazan DEMİR, Çev. Ed.). Ankara: Palme Yayınevi
7. 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. Doi: 10.1210/en.2005-1011
8. Grondahl C. Oocyte maturation. *Danish Medical Bulletin*, 2008; 55:1-16.
9. Barnes FL, Sirard MA. Oocyte maturation. *Seminars In Reproductive Medicine*, 2000; 18(2): 123-32. Doi: 10.1055/s-2000-12551
10. Hammes SR. The further redefining of steroid-mediated signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2003; 100(5): 2168-70. Doi: 10.1073/pnas.0530224100
11. Richard FJ. Regulation of meiotic maturation. *Journal of Animal Science*, 2007; 85:4-6. Doi: 10.2527/jas.2006-475
12. Sen A, Ciazza F. Oocyte maturation: A story of arrest and release. *Frontiers in Bioscience*, 2013; 5: 451-77. Doi: 10.2741/s383
13. Fan HY, Sun QY. Involvement of mitogen-activated protein kinase cascade during oocyte maturation and fertilization in mammals. *Biology of Reproduction*, 2004; 70: 535–547. Doi: 10.1095/biolreprod.103.022830
14. Delilbaşı, L. (2008). A'dan Z'ye tüp bebek laboratuvar. Ankara: Veri Medikal Yayıncılık.
15. Gardner D.K. (2009). In Vitro Fertilization-Pratik Yaklaşım. (Hasan SERDAROĞLU, Çev.Ed.) Ankara: Doğan Tıp Kitabevi
16. Gardner D.K., Weissman A., Howles C.M., Shoham Z. (2010). Yardımla Üreme Teknikleri Temel Kitabı-Laboratuvar ve Klinik Görüşler. (Tülay İREZ, Oktay ARDA, Semih KALELİ, Çev.Ed.). Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri

17. Khazaei M, Aghaz F. Reactive oxygen species generation and use of antioxidants during in vitro maturation of oocytes. *International Journal of Fertility and Sterility*, 2017; 11(2): 63-70. Doi: 10.22074/ijfs.2017.4995.
18. Nadri B, Zeinoaldini S, Kohram H. Ascorbic acid effects on in vitro maturation of mouse oocyte with or without cumulus cell. *African Journal of Biotechnology*, 2009; 8(20): 5627-31.
19. Uysal O, Bucak MN. Effects of oxidized glutathione, bovine serum albumin, cysteine and lycopene on the quality of frozen-thawed ram semen. *Acta Veterinaria Brno*, 2007; 76(3): 383-90. Doi: 10.2754/avb200776030383
20. Tao Y, Zhou B, Xia G, Wang F, Wg Z, Fu M. Exposure to Lascorbic acid or  $\alpha$ -tocopherol facilitates the development of porcine denuded oocytes from metaphase I to metaphase II and prevents cumulus cells from fragmentation. *Reproduction in Domestic Animals*, 2004; 39(1): 52-57. Doi: 10.1046/j.1439-0531.2003.00478.x
21. Asard H, Smirnoff J, May N (2004). Vitamin C: Its functions and biochemistry in animals and plants. New York: BIOS Scientific Publishers
22. Xu F, Wolf S, Green O, Xu J. Vitamin D in follicular development and oocyte maturation. *Reproduction*, 2021; 161: 129-37. Doi: 10.1530/REP-20-0608
23. Ciepiela P, Duleba AJ, Kowaleczko E, Chelstowski K, Kurzawa R. Vitamin D as a follicular marker of human oocyte quality and a serum marker of in vitro fertilization outcome. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2018; 35: 1265-76. Doi: 10.1007/s10815-018-1179-4
24. Shim YJ, Hong YH, Lee J, Jee BC. Impact of vitamin D3 supplementation on the in vitro growth of mouse preantral follicles. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine*, 2021; 48(4): 347-51. Doi: 10.5653/cerm.2021.04735
25. Adeldust H, Zeinoaldini S, Kohram H, Roudbar MA, Joupari MD. In vitro maturation of ovine oocyte in a modified granulosa cells co-culture system and alpha-tocopherol supplementation: Effects on nuclear maturation and cleavage. *Journal of Animal Science and Technology*, 2015; 57:27. Doi: 10.1186/s40781-015-0061-5
26. Ashraf M, Mustansir F, Baqir SM, Alam F, Rehman R. Changes in vitamin E levels as a marker of female infertility. *JPMA*, 2020; 70:1762. Doi: 10.5455/JPMA.40329
27. Dalvit G, Llanes SP, Descalzo A, Insani M, Beconi M, Cetiça P. *Reproduction in Domestic Animals*, 2005; 40: 93-97. Doi: 10.1111/j.1439-0531.2004.00522.x
28. Marques A, Santos P, Antunes G, Chaveiro A, Moreira da Silva F. Effect of  $\alpha$ -tocopherol on in vitro maturation of bovine cumulus-oocyte complexes. *Canadian Journal of Animal Science*, 2008; 88: 463-67. Doi: 10.4141/CJAS07139
29. Esmail S, Tahereh H, Noreddin NMS, Massood E. Mancozeb exposure during development and lactation periods results in decreased oocyte maturation, fertilization rates, and implantation in the first-generation mice pups: Protective effect of vitamins E and C. *Toxicology and Industrial Health*, 2019; 35(11-12): 714-25. Doi: 10.1177/0748233719890965
30. Rostami T, Fathi F, Assadollahi V, Hosseini J, et al. Effect of cyanocobalamin on oocyte maturation, in vitro fertilization, and embryo development in mice. *Zygote*, 2021; 29: 161-5-68. Doi: 10.1017/S0967199420000635
31. Tsuji A, Nakamura T, Shibata K. Effects of mild and severe vitamin b1 deficiencies on the meiotic maturation of mice oocytes. *Nutrition and Metabolic Insights*, 2017; 10: 1-9. Doi: 10.1177/117863881769382
32. Yu S, Zhao Y, Feng Y, Zhang H, et al.  $\beta$ -carotene improves oocyte development and maturation under oxidative stress in vitro. *In Vitro Cellular&Developmental Biology-Animal*, 2019; 55: 548-58. Doi: 10.1007/s11626-019-00373-0
33. Abdelnour SA, El-Hack MEA, Swelum AAA, et al. The usefulness of retinoic acid supplementation during in vitro oocyte maturation for the in vitro embryo production of livestock: A review. *Animals*, 2019; 9: 561. Doi: 10.3390/ani9080561
34. Rodriguez-Varela C, Labarta E. Does coenzyme q10 supplementation improve human oocyte quality? *International Journal of Molecular Sciences*, 2021; 22: 9541. Doi: 10.3390/ijms22179541
35. Ma L, Cai L, Hu M, Wang J, et al. Coenzyme Q10 supplementation of human oocyte in vitro maturation reduces postmeiotic aneuploidies. *Fertility and Sterility*, 2020; 114: 331-337. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.002