

# BÖLÜM 10

## FOLİKÜLOGENEZİS VE MOLEKÜLER MEKANİZMASI

Hazal DEMİR<sup>1</sup>  
Begüm ŞAHİN<sup>2</sup>

### 1. GİRİŞ

Foliküller, ovaryumun temel fonksiyonel birimidir ve ovarian kortekste yerleşirler. Ovarian foliküller; bir oosit ve onu çevreleyen granüloza hücreleri ve teka hücrelerinden oluşmaktadır. Foliküllerin gelişim evresine göre histolojik olarak 3 temel tip ovarian folikül tanımlanabilir; primordiyal foliküller, gelişen foliküller (primer ve sekonder foliküller) ve olgun foliküller (graff folikülü) (1). Folikül gelişimi oosit gelişimi ile uyumlu olarak gerçekleşmektedir. Normal folikül gelişimi sırasında, her bir folikül içerisinde oositin büyümesi ve olgunlaşması, granüloza hücrelerinin ve teka hücrelerinin bölünerek çoğalmaları ve ileri gelişimleri oldukça koordineli bir şekilde gerçekleşir (2). Bu koordinasyon ovule olan oositin, fertilizasyona ve sonraki embriyonik gelişime hazır olduğunu gösterir. Folikülün gelişmesi ve sonuçta bu gelişimsel programın başarılı bir şekilde tamamlanması için, folikül yapısı içinde bazı morfolojik ve moleküler değişiklikler meydana gelmektedir (3). Bu nedenle oosit gelişimi ve olgunlaşması ile folikül gelişimi ve olgunlaşması aynı süreç içerisinde değerlendirilmelidir.

Oosit gelişimi sürecinde; primordiyal germ hücreleri, genetik olarak dışı bir gonada ulaşır ulaşmaz oogoniumlara farklılaşırlar. Peşpeşe geçirdikleri mitotik bölünmelerle çoğalan oogoniumlar 3. ayın sonunda yassı epitel hücreleriyle çevrelenmiş kümeler halinde düzenlenirler.

Bir kümenin içindeki oogoniumların tümü muhtemelen tek bir oogoniumdan köken alırken, yassı şekilli hücreler overin yüzey epitelinden gelişirler. Oogoniumlar mitoz ile bölünerek sayılarını artırır ve bunların çoğu gelişimin 7. ayında atretik hale gelirler. Kalan oogoniumlar ise primer oosit halini alarak, 1. Mayoz bölünmenin profaz evresine girerler ve yassı şekilli foliküler hücrelerce çevrelenirler. Bu yapı primordiyal folikül olarak adlandırılır ve puberte dönemine kadar ileri gelişim göstermezler (2). Pubertede gonodotropinlerin etkisiyle folikül

<sup>1</sup> Bilim Uzm., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji AD., hazaldemiryarar@gmail.com

<sup>2</sup> Bilim Uzm., Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji AD., begumalisinanoglu@gmail.com

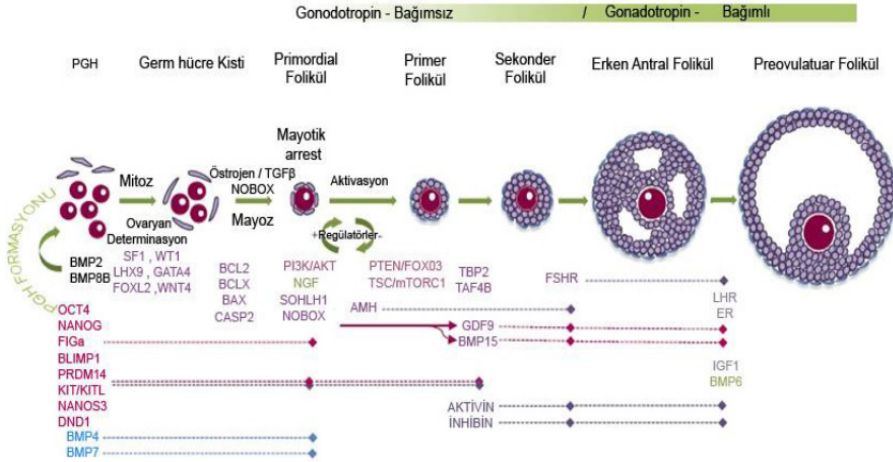
hücreleri önce tek katlı kübik ardından çok katlı kübik hücreler halini alarak primer folikülleri oluşturur. Folikül hücrelerine artık granüloza hücreleri denmektedir. Primer oosit ve granüloza hücreleri arasında zona pellüsida da şekillenmeye başlar. Granüloza hücreleri arasında boşluklar oluşur ve bu boşluklar birleşerek tek bir boşluk olan antrum meydana getirir. Foliküle artık sekonder veya antral follikül adı verilmektedir (3). Granüloza hücreleri dışında bulunan bazal lamina folikülü ovarian stromadan ayırır. Bazal laminanın dış kısmındaki stromal hücrelerden ise teka interna ve teka eksterna tabakalarını içeren teka folikülü gelişir. Folikül en gelişmiş halini aldığı anda ise graaf follikülü adını alır. Graaf folikülünde geniş bir antrum, antrumun bir kenarında, primer oosit, primer oositi çevreleyen zona pellüsida ve granüloza hücreleri tarafından oluşturulmuş korona radyata hücrelerini folikül duvarına tutunmasını sağlayan granüloza hücreleri kümesi bulunur. Bu yapıya kümulus ooforus kompleksi (COC) adı verilir. Antrum etrafında çok katlı kübik hücrelerce oluşturulan membrana granüloza tabakası yer alır. En dışta ise teka interna ve teka eksterna tabakaları yer alır (4,5).

Her siklusa birden çok folikül değişim göstermeye başlasa da, sadece bir tanesi tam anlamıyla olgunlaşır. Diğerleri ise yapıları bozularak atretik hal alırlar. Sekonder folikül olgunlaşınca LH varlığında preovulatuvar safhaya (Graafian folikül) girer. Birinci mayoz bölünme tamamlanmasıyla boyutları aynı fakat 23 çift yapılmış kromozoma sahip 2 yavru hücre oluşur. Oluşan hücrelerden biri ooplazmanın tümüne yakın kısmını alarak sekonder oosit; diğer hücre ise az sitoplazma içeren 1. polar cisim oluşturur. Birinci polar cisim, sekonder oosite ait hücre zarı ile zona pellüsida arasındaki perivitellin boşluktadır (2). Hemen sonrasında Sekonder oositin II. mayoz bölünmesi başlar, ancak metafaz safhasında duraklar ve ovulasyon gerçekleşir. Eğer fertilizasyon gerçekleşirse II. mayoz bölünme tamamlanabilir. Aksi takdirde ovulasyonu takip eden 24 saat içerisinde normal yapılarının bozulup rutin fonksiyonlarını yapamayacak hale gelirler (3).

Yakın zamanda yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen veriler göstermektedir ki, primordiyal folikülün antral foliküle olgunlaşma sürecini etkileyen faktörler; sadece spesifik bir hormon yada sinyal mekanizması dışında, gonodotropinlerden ayrı olarak, overin kendisinde lokal olarak var olan üreme faktörlerinin de sebep olduğu değişiklikler sonucunda gerçekleşmektedir. Primordiyal folikülleri durağan fazda tutan etkinliğini azaltan sinyaller yanında gelişimlerini destekleyen faktörler de yer almaktadır (6).

Folikül olgunlaşmasında ergenlik sonrası hipotalamus kaynaklı gonadotropin salınımını uyaran hormon, hipofiz kaynaklı follikül uyarıcı hormon ve luteinleştirici hormon yanısıra, overden salınan, lokal büyüme faktörleri büyüme ve farklılaşma faktörü 9 kemik morfogenetik protein 6 (BMP6), kemik morfogenetik

protein , kemik morfogenetik protein 15, c-Kit, epitelyal büyüme faktörü , temel fibroblast büyüme faktörü , anti-Müllerian hormonlarda etkilidir. Bu büyüme faktörleri oosit, granüloza ve teka hücreleri kaynaklıdır. AMH gelişimi devam ettiren folliküllerde granüloza hücrelerinden salgılanıp, lokal olarak yayılır ve yakınında bulunan hedef hücreyi etkileyerek diğer foliküllerin gelişimini engellemesi ve baskın follikülün belirlenmesi aşamasında etkili bir yere sahiptir (3) (Şekil I).



Şekil I. Folikülogenezde rol alan faktörler (7)

### 1.1 Primordiyal Germ Hücreleri

Oositlerin öncüleri olan primordiyal germ hücreleri, ekstraembriyonik ektodermal orjinli kemik morfogenetik protein 4 ve 8b ile ekstraembriyonik endoderm kaynaklı kemik morfogenetik protein 2 (BMP2) sinyali etkisinde ekstraembriyonik ektoderme komşu proksimal epiblasttan gelişmektedir (8,9).

Primordiyal öncü hücreleri insanda, yaklaşık 3. haftada vitellüs kesesinin allantoise yakın taraftaki duvarında bulunan endodermde topluluk halinde gözlenir. Endoderm hücrelerden büyük şekilleri ve sitoplazmalarında daha az organel bulundurmaları ile dikkat çekerler (10). Primordiyal germ hücreleri gebeliğin 4-5. Haftalarında arka bağırsağın dorsal mezenteri boyunca göç ederek gebeliğin 7.haftasında primitif gonadlara ulaşırlar. Bu yolculuğu sırasında; germ hücre yeterliliğinin oluşması bir transmembran proteini olan Fragilis' in öncü hücre üzerinde ekspresyonu ile başlamaktadır. Fragilis transmembran proteini, sadece germ hücrelerinde bulunan Stella geninin ekspresyonu uyararak somatik hücre özelliğinin, pluripotensi hücre özelliğine dönüşmesini sağlamaktadır (11,12). Dışı organizmada primordiyal germ hücreleri overe ulaşınca 'oogoniumlara' farklanır. Oogoniumlar primordiyal germ hücrelerine nazaran daha hızlı sitoplazma bölün-

mesine uğrarlar. Gebeliğin yaklaşık 28. Haftasında mitoz bölünme biter ve atrezi görülmeye başlar. Mayoz bölünme öncesinde DNA ikileşmesinin başlamasıyla oogonia gelişimi sona ererek oosit artık primer oosit adını almaktadır (5,8).

## **1.2 Primordiyal folikül oluşumu**

Folikül gelişiminin en erken evresi olan primordiyal folikül gelişimi, gebeliğin 16. haftasında başlar, fetal gelişimin üçüncü ayında ortaya çıkarlar ve doğumu sonrası 6. ay itibariyle sona ermektedir (1). Over folikül kapasitesini belirleyen primordiyal foliküller; 1. mayoz bölünmenin diploten evresindeki oosit ve oositi çevreleyen yassı şekilli pregranuloza hücrelerinden oluşur.

Büyümekte olan folikülün gelişiminde ilk evre primer foliküldür. Bir primordiyal folikül, gelişme sürecine girdiğinde; oositte, foliküler hücrelerde ve komşu stromada değişiklikler meydana gelir (13). Oosit büyümesinin başlamasıyla, yassı şekilli folikül hücreleri proliferasyon olarak önce kübik sonra da prizmatik hale geçer. Aktif şekilde bölünerek ovumun etrafında avasküler yapıda ve granuloza hücrelerinden oluşan stratum granulosum olarak bilinen çok katlı bir tabaka oluştururlar. Böylece tek tabakalı primordiyal folikülden çok tabakalı primer folikül oluşur (14). Bu evrede bulunan 11-15 µm çapındaki primer oosit, eksantrik yerleşimli, heterokromatin ve ökromatin granülleri içeren bir çekirdek, belirgin bir çekirdekçik ve ooplazmasında Primordiyal folikül 17-20 µm çapında olup, 1.mayoz bölünmenin profaz evresinde, diploten safhada duraklamış olan bir immatür ovumdan ve onu çevreleyen tek tabakalı yassı foliküler hücrelerden (pregranuloza hücreleri) oluşmuştur (15,16). Folikül hücreleri, ovarian stromadan bazal lamina aracılığı ile ayrılırlar ve birbirlerine desmozomlar ile tutunmuşlardır. Primordiyal foliküllerin merkezinde bulunan 11-15 µm çapındaki primer oosit, eksantrik yerleşimli, heterokromatin ve ökromatin granülleri içeren bir çekirdek, belirgin bir çekirdekçik ve ooplazmasında dağınık halde bulunan, raf benzeri kristalleriyle, yuvarlak şekilli mitokondriyonlar, iyi gelişmiş Golgi kompleksi, endoplazmik retikulum sisternaları ve lizozomları içerir (15,17). Son yıllarda yapılan çalışmalarda; primordiyal folikül evresinden primer folikül haline gelişiminde, spesifik bir hormon yada protein mekanizması dışında over kaynaklı farklı, otokrin-parakrin etkileşimlerinin de rol oynadığı bilinmektedir. Ayrıca primordiyal foliküllerin primer folikül haline geçişinde Folikül Stimulan Hormona (FSH) gerek yoktur, çünkü primordiyal foliküller FSH reseptörü taşımazlar (18). Yapılan çalışmalarda, primordiyal folikülleri sessiz fazda tutan bazı inhibitör sinyallerin de olduğu gösterilmiştir. Bu inhibitör moleküllerden biri ya da birkaçının fonksiyonunu yitirmesi primordiyal foliküllerin aktive olarak primer folikül halini almasına yol açmaktadır. Deneysel çalışmalarda tümör baskılayıcı tuberöz sklerozis kompleks -1 (Tsc-1), kromozom 10 üzerinde

silinmiş fosfatase ve tensin homolog geni (PTEN), forkhead box proteini (Foxo3a), p27 ve Fox12'nin primordiyal foliküllerde inhibitör etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Bunların delesyonu erken ve geri dönüşümsüz primordiyal folikül aktivasyonu-na yol açmaktadır (19). Sonuç olarak; var olan folikül sayısı azalarak prematüre over yetmezliği görülmektedir. İnsanda ise sadece Fox12 geninin mutasyonunun prematüre over yetmezliği ile ilişkili olduğu, Fox3a geninin mutasyonu prematüre over yetmezliğiyle ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Protein tirozin fosfatase ve tensin homologu, 10. kromozomda yer alan bir tümör baskılayıcıdır ve pek çok tümörde kromozom anomalisi saptanmıştır ancak prematüre over yetmezliği ile ilgisi gösterilememiştir. Ayrıca Anti-mullerian hormon; transforme edici büyüme faktör-beta hormon grubu içerisinde yer alıp, gelişim gösteren foliküllerin granuloza hücreleri tarafından salgılanmaktadır (20). İki monomer yapıdan oluşan bir hormon olarak gelişmekte olan preantral ve antral folliküllerden salınan AMH dişi fetusta ilk olarak gebeliğin 36. haftasında tespit edilebilmektedir. En yüksek değerine pubertede ulaşır ve menopoza sonrası kanda ölçümü yapılamaz. AMH yapılan çalışmalarda overde mevcut folikül kapasitesinin anlaşılmasında önemli bir yol gösterici faktör olmuştur. AMH primordiyal foliküllerin, primer folikül haline geçişini inhibe eder. Kadın yaşı arttıkça ve sayısı azalan potansiyel folikül ile birlikte AMH seviyesinin azalması folikül gelişimini olumlu olarak etkilemeye yöneliktir. Primordiyal folikülün primer folikül haline gelmesinde baskılayıcı etkiye sahiptir (5).

Primordiyal folliküllerin aktive olarak büyümeye başlamasında aktivatör sinyaller rol oynamaktadır. Primordiyal folikülün primer folikül haline gelmesi esnasında yassı pregranuloza hücreleri kübik hale gelmekte, oosit çapı artmakta ve zona pellusida görülmeye başlamaktadır. Primordiyal foliküllerin gelişme sürecine girmesinde, kemik morfolojik proteinler 4 ve 7, büyüme diferensiyasyon faktörü 9 gibi bazı proteinler de rol almaktadır. Bunlardan oositin salgılandığı bilinen GDF-9'un primordiyal folikülden, primer folikül aşamasına geçişteki etkisi tartışmalı olmakla beraber, yokluğunda primer foliküllerin daha ileri gelişimi gerçekleşmemektedir (11).

Primordiyal follikülden primer folikül gelişimini etkileyen başka büyüme faktörleri ve sitokinler de yer almaktadır. Bu faktörlerden Kit ligand kök hücre faktörü olduğu gibi ve granuloza hücrelerinde yer alır, belirteci c kit oosit ve teka hücrelerinde ifade edilir. Bir diğeri ise granuloza hücrelerinde eksprese olan lösemi inhibitör faktördür (LIF). LIF'in ayrıca primordiyal öncü hücrelerinin çoğalması, oosit gelişimi ve teka hücrelerinin oluşumu gibi etkileri de vardır. Ek olarak teka hücreleri ile stroma kaynaklı olan KGF, ve fibroblast büyüme faktörü 2 primordiyalden primer follikül haline gelişimde pozitif regülatör olarak kabul edilir. Germ hücrelerinde ifade edilen nobox ve FOX3 transkripsiyon faktörleri de folikülün primer foliküle gelişiminde rol oynamaktadır (4,5).

### **1.3 Preantral ve Antral Folikül Gelişimi**

Primer foliküller gelişimini sürdürürken granuloza hücre proliferasyonu devam eder ve granuloza hücreleri 6-12 tabaka kalınlığına ulaşır (21). Bu sırada granuloza hücreleri arasında içi sıvı dolu boşluklar belirir. Folikül sıvısı adı verilen hyaluronik asitten zengin viskoz sıvı ile dolu bu küçük boşluklar birleşerek antrum denilen daha büyük bir boşluğu oluştururlar. Bu aşamadaki foliküle sekonder ya da antral folikül denir. Sekonder foliküldeki oositte mitokondriyonlar yuvarlak veya oval Çekilli, düz endoplazmik retikulum sisternaları da mitokondriyonlara yakın yerleşim gösterir (1,15). Granuloza hücre tabakasının, sitoplazma bölünmesi sonucunda ile sayılarının artmasıyla, tabaka sayısı bir olan primer foliküller birden çok tabakalı hale gelirler. Gelişimin bu evresinde oosit çapı genişler, oosit ile granuloza arasında zona pellusida tabakası oluşumu ve ovarian stromadan teka tabakasının gelişimi gerçekleşir. Bu büyüme fazında folikül çapı 40 µm ile 60 µm arasında değişiklik gösterirken; preantral evrede 150 µm'ye çıkar (19,21). Devam eden gelişim ile çapları 200 µm çapa ulaşan foliküller antral evreye ulaşır. Asıl bu dönemin karakteristik özelliği granuloza hücre tabakaları arasında sıvı dolu küçük boşlukların oluşup daha sonra bu boşlukların birleşerek antral boşluğu oluşturmalarıdır. Bu aşamaya kadar folikül gelişimi uzunca bir süreç olup, gonodotropinlerden bağımsız olarak gerçekleşir. Preantral foliküller FSH reseptörü barındırsalar da FSH in preantral folikül büyümesinde rolleri tartışmalıdır (15).

FSH'un preantral folikül gelişimine olan etkilerinin tartışmalı olmasına karşın bu dönemde TGF-β süperalesinden bazı üyeler primer foliküllerin preantral ve antral evreye geçmelerinde etkili oldukları bilinmektedir. (21,22) TGF-β süperalesinin üyelerinden olan ve teka hücre kaynaklı BMP-4 ve BMP-7, oositten salınan GDF-9 ve BMP-15 ile granuloza hücrelerinden salınan aktivinler de preantral ve antral folikül gelişiminde rol oynamaktadır. Oosit kaynaklı Kemik morfojenetik protein 15 , FSH'dan ayrı olarak granuloza hücrelerinin çoğalmasına etki etmektedir. Yani gonodotropin gereksinimin bulunmadığı folikül gelişimi evresinde folikül gelişimini bu protein denetleyebilmektedir (22).

Teka hücreleri de folikül büyümesinde önemli rollere sahiptir. Teka interna hücreleri ovarian, birincil androjen merkezi görevi ile, granuloza hücrelerinde östrojen yapımı için öncü olurlar. Ayrıca teka tabakasından kaynaklanan kemik morfojenetik protein 4 ve 7 folikül büyümesini birincil evreden başlayarak düzenlerler. Bunların dışında, teka hücreleri salgıladıkları hepatosit büyüme faktörü (HGF) ve keratinosit-büyüme faktörü (KGF) aracılığıyla granuloza hücreleri ile iki yönlü iletişim kurarlar (20). HGF ve KGF granuloza hücrelerinde Kit-ligand ekspresyonunu arttırmaktadır. Kit-ligand teka hücrelerinde HGF ve KGF ekspresyonunu arttırarak potansiyelize edilmiş bir parakrin etki oluşturmaktadır. Ayrıca, antral öncesi ve antral foliküllerin gelişim-

leri esnasında kemik morfogenetik protein 4 ve 7, folikül stimüle edici hormon etki mekanizmasını geliştirerek aromatisasyonu yani östrojen yapımını uyarırken progesteron yapımını baskılayarak luteinizasyon inhibitörü görevini yürütmektedir (21,22).

Antral öncesi ve antral folikül büyümesini düzenleyen etkenlere ek olarak ise granüloza hücre kaynaklı aktivin ve inhibin ile TGF- $\beta$  'dır. Dönüştürücü büyüme faktörünün etkisi antral öncesi folikülde gözlenmekte ve ek olarak folikül gelişimi arttıkça da ifadelenme düzeyi artmaktadır (5,22).

#### **1.4 Dominant Folikül Seçimi ve Ovulasyon**

Antral evreden sonraki folikül büyümesi granüloza ve teka hücrelerinin proliferasyonu, oositin büyümesi, antral kavitenin genişleyerek folikül sıvısı ile dolması ve vaskülarizasyonun artması ile karakterizedir. Folikülün ileri gelişimi ve varlığını sürdürmesinde FSH kritik öneme sahiptir (15). Bu dönemde bazı foliküller folikül stimüle edici hormon miktarı bakımından hassas olması, dominant folikülün belirlenmesi için altyapı oluşturulur. Folikülün sağlıklı büyümesi ve gonadotropinlere cevabının düzenlenmesi lokal olarak üretilen büyüme faktörleri tarafından sağlanır. Bu büyüme faktörleri granüloza kökenli aktivin ve kemik morfogenetik faktör 6, oosit kökenli GDF-9 ve kemik morfogenetik faktör 15 ile teka kaynaklı kemik morfogenetik faktör 2,3b,4 ve 7 dir (23,24). Bu büyüme faktörlerinin karşılıklı etkileşimleri ile seçilmiş folikül gelişimini sürdürerek ovulasyon aşamasına ulaşır. Oosit olgunlaşmasında lüteinleştirici hormon etkilidir ve hormon düzeyi en yüksek miktara gelmesini takip eden 10 ile 12 saat sonrasında antral folikül ovule olur. Luteinleştirici hormon ve progesteron kanın pıhtılaşmasını sağlayan trombositlerin biraraya gelmesini engeller ve protein parçalayan enzimleri etkili hale getirerek; folikül duvarındaki kollajenin yapısının bozulmasını, kümülüs hücre hacminin genişlemesini ve sonuç olarak ovulasyonun başarılı bir şekilde gelişmesini sağlamaktadır (22,24).

### **SONUÇ**

Folikülogenezis ovarian folikülün gelişim ve olgunlaşma sürecidir. Folikülün gelişmesi ve sonuçta bu gelişimsel programın başarılı bir şekilde tamamlanması için, folikül yapısı içinde bazı morfolojik ve moleküler değişiklikler meydana gelmektedir. Bu nedenle oosit gelişimi ve olgunlaşması ile folikül gelişimi ve olgunlaşması aynı süreç içerisinde değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak; yapılan çalışmalar oosit gelişimi ile eş zamanlı olarak folikül gelişiminide kontrol eden otokrin ve parakrin etki mekanizmalarının olduğunu göstermektedir. Bu etki mekanizmalarını oluşturan hormon ve sinyal yollarının folikülogenezisten ayrı düşünülmemesi gerektiği açık bir şekilde belirtilse de altta yatan mekanizmaları daha detaylı bir şekilde araştırılmasına ve daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKÇA

1. Ross MH, Pawlina W. Histology: A text and atlas. 6th ED, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011; 830 – 845.
2. Elvin JA, Matzuk MM. Mouse models of ovarian failure. Reviews of Reproduction. 1998; 3: 183-195
3. Sadler Langman Medikal Embriyoloji.11.baskıdan çeviri 2011. Bölüm 1.
4. Kuyucu Y, Tap Ö, Oosit Olgunlaşma Süreci ve Düzenleyici Faktörler. Arşiv 2009; 18: 227
5. Öktem Ö, Uğman B. Understanding follicle growth in vivo. Human Reproduction, Vol.25, No.12 pp. 2944-2954, 2010.
6. Ying, Y and Zhao, G Q, Cooperation of endoderm-derived BMP2 and extraembryonic ectoderm-derived BMP4 in primordial germ cell generation in the mouse. Dev Biol 2001
7. Sanchez F, Smitz J. Molecular control of oogenesis. Biochim Biophys Acta. 2012;1822(12):1896-1912
8. Ying, Y and Zhao, G Q, Cooperation of endoderm-derived BMP2 and extraembryonic ectoderm-derived BMP4 in primordial germ cell generation in the mouse. Dev Biol 2001; 232: 484- 92.
9. Ohinata, Y, Ohta, H, Shigeta, M, Yamanaka, K, Wakayama, T, and Saitou, M, A signaling principle for the specification of the germ cell lineage in mice. Cell 2009; 137: 571- 84.
10. Baltus, A E, Menke, D B, Hu, Y C, Goodheart, M L, Carpenter, A E, de Rooij, D G, et al., In germ cells of mouse embryonic ovaries, the decision to enter meiosis precedes premeiotic DNA replication. Nat Genet 2006; 38: 1430- 4.
11. Lange, U C, Saitou, M, Western, P S, Barton, S C, and Surani, M A, The fragilis interferon-inducible gene family of transmembrane proteins is associated with germ cell specification in mice. BMC Dev Biol 2003; 3: 1.
12. Saitou, M, Barton, S C, and Surani, M A, A molecular programme for the specification of germ cell fate in mice. Nature 2002; 418: 293- 300.
13. Merchant-Larios, H and Centeno, B, Morphogenesis of the ovary from the sterile W/Wv mouse. Prog Clin Biol Res 1981; 59B: 383- 92
14. Silva-Buttkus P D, Jayasooriya G S, Mora J M, Mobberley M, Ryder T A, Baithun M, Stark J, Franks S and Hardy K. Effect of cell shape and packing density on granulosa cell proliferation and formation of multiple layers during early follicle development in the ovary. *Journal of Cell Science*, 2008; 121:23.
15. Boubekri A, Gernigon-Spychalowicz T, Khammar1 F, Exbrayat J M. Histological and immunohistological aspects of the ovarian cycle of the algerian wild sand rat, *Psammomys obesus* Cretzschmar, 1828. *Folia Histochemica Et Cytobiologica*, 2007; 45:1, 41-49.
16. Nilsson E E, Kezele P, Skinner M K. Leukemia inhibitory factor (LIF) promotes the primordial to primary follicle transition in rat ovaries. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2002; 188: 65-73
17. Devine P J, Payne C M, McCuskey M K, Hoyer P B. Ultrastructural Evaluation of Oocytes During Atresia in Rat Ovarian Follicles. *Biology of Reproduction*, 2000; 63:1245–1252
18. Merchant-Larios, H and Centeno, B, Morphogenesis of the ovary from the sterile W/Wv mouse. Prog Clin Biol Res 1981; 59B: 383- 92
19. Adhikari, D, Zheng, W, Shen, Y, Gorre, N, Hamalainen, T, Cooney, A J, et al., Tsc/mTORC1 signaling in oocytes governs the quiescence and activation of primordial follicles. Hum Mol Genet 2010; 19: 397- 410.
20. Rajareddy, S, Reddy, P, Du, C, Liu, L, Jagarlamudi, K, Tang, W, et al., p27kip1 (cyclin-dependent kinase inhibitor 1B) controls ovarian development by suppressing follicle endowment and activation and promoting follicle atresia in mice. Mol Endocrinol 2007; 21: 2189- 202.
21. Mescher A L. Junqueira's Basic Histology. 13th ED, The McGraw-Hill Companies, Inc., 2013; Chapter
22. Öktem Ö, Uğman B. Reprodüktif Yaşam Siklusu: Folikülogenez ve Menstruasyon. Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, ( J Turk Soc Obstet Gynecol), 2012; Cilt: 9 Sayı:1 Sayfa: 1-24
23. Lee, W S, Otsuka, F, Moore, R K, and Shimasaki, S, Effect of bone morphogenetic protein-7 on folliculogenesis and ovulation in the rat. Biol Reprod 2001; 65: 994- 9.
24. Nilsson, E E and Skinner, M K, Bone morphogenetic protein4 acts as an ovarian follicle survival factor and promotes primordial follicle development. Biol Reprod 2003; 69: 1265- 72.