

Fertilizasyon Başarısızlığı

Okan AYTEKİN¹

GİRİŞ

Fertilizasyon, fetüsün ilk hücrelerini oluşturmak üzere oosit ve spermin nükleus ve sitoplazmalarındaki tüm bileşenlerinin katılımıyla sağlanmaktadır. Fertilizasyonla anneden ve babadan gelen kromozomlar ile fetüsün cinsiyeti belirlenir. Fertilizasyon tuba uterinanın ampulla bölgesinde meydana gelmektedir. Oositler fimbriyal aracılığı ile yakalanır ve tubanın uterusu doğru olan silya hareketi ile ampulla bölgesine gelir. Spermiler ise kendi hareketleri, silya hareketleri ve kontakasyonlarla ampulla bölgesine ulaşır. Spermiler ampulla bölgesine gelirken kapasitasyon süreçlerini de tamamlar ve fertilizasyona hazır hale gelir (1).

Oosit, spermle birleşmeden önce kümülüs oophorus ve zona pellucida denen katmanlarla çevrilidir. Spermin oosit ile birleşebilmesi için bu yapılardan geçmesi gerekmektedir. Zona pellucida glikoprotein yapısında ZP1, ZP2, ZP3 ve ZP4 adı verilen 4 molekülden oluşur (2). ZP3 sperm reseptörü olarak işlev görür, akrozom reaksiyonunu başlatır ve zona pellucida reaksiyonuna katılır (3). ZP2 ise spermin sekonder reseptörüdür, bağlanımı ile zona pellucida sin-

dirilir ve penetrasyon sağlanır. Böylece oosit ve sperm füzyonu gerçekleşmiş olur. Sonrasında, Ca⁺⁺ aracılı sinyal kaskadı başlar. Sinyal kaskadı, fertilize olmamış oositin en dış veya kortikal bölgesinde bulunan kortikal granüller adı verilen enzimle dolu veziküllerin ekzositozunu aktive eder (4). Kortikal granüllerde bulunan enzimler, ekzositoz ile yumurta dışına salınır. Bu enzimler, zona pellucida'nın hem ZP2'sini hem de ZP3'ünü değiştirir, böylece ZP2 artık akrozomla reaksiyona giren spermi bağlayamaz ve ZP3 artık kapasitasyona uğramış akrozomla bozulmamış spermi bağlayamaz. Bu nedenle, genellikle oosite yalnızca bir sperm girer. Bazen birden fazla sperm oosite girerse de, bu durum daha fazla gelişemeyen bir triploid hücre ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle polispermının önlenmesi döllenmiş oositin normal gelişimi için kritik öneme sahiptir. Füzyon sırasında spermin tamamı oosite girer. Oositin içine girdikten sonra, sperm DNA'sı yoğunlaşır. Yeni aktive olan oosit ikinci mayotik bölünmeyi tamamladığında, sperm DNA'sının etrafında pronükleus adı verilen bir zar oluşur. Bu esnada oosit ikinci mayozunu tamamlar. Mayozu tamamladıktan sonra, dişi kromozomlarının çevresinde de bir pronükleus oluşur. Spermin kat-

¹ Uzm. Dr., Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi, okanaytekin13@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6430-4607

KAYNAKLAR

1. KARATOPUK DU. İNSAN GELİŞİMİNİN BİRİNCİ HAFTASI. SAĞLIK & BİLİM 2023: Genel Embriyoloji-I. 2023:43.
2. Wassarman P, Bleil J, Florman H, Greve J, Roller R, Salzman G, et al., editors. The mouse egg's receptor for sperm: what is it and how does it work? Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology; 1985: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
3. Bleil JD, Wassarman PM. Structure and function of the zona pellucida: identification and characterization of the proteins of the mouse oocyte's zona pellucida. *Developmental biology*. 1980;76(1):185-202.
4. Lee B, Palermo G, Machaca K. Downregulation of store-operated Ca²⁺ entry during mammalian meiosis is required for the egg-to-embryo transition. *Journal of cell science*. 2013;126(7):1672-81.
5. Hardy K, Wright C, Rice S, Tachataki M, Roberts R, Morgan D, et al. Future developments in assisted reproduction in humans. *REPRODUCTION-CAMBRIDGE-*. 2002;123(2):171-83.
6. Sutovsky P. Sperm-egg adhesion and fusion in mammals. *Expert reviews in molecular medicine*. 2009;11:e11.
7. Miyazaki S, Shirakawa H, Nakada K, Honda Y. Essential role of the inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptor/Ca²⁺ release channel in Ca²⁺ waves and Ca²⁺ oscillations at fertilization of mammalian eggs. *Developmental biology*. 1993;158(1):62-78.
8. Zhang X, Hu C, Wu L. Advances in the study of genetic factors and clinical interventions for fertilization failure. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2023:1-19.
9. Mahutte NG, Arici A. Failed fertilization: is it predictable? *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2003;15(3):211-8.
10. Asch R, Simerly C, Ord T, Ord V, Schatten G. The stages at which human fertilization arrests: microtubule and chromosome configurations in inseminated oocytes which failed to complete fertilization and development in humans. *MHR: Basic science of reproductive medicine*. 1995;1(5):239-48.
11. Rawe V, Olmedo SB, Nodar F, Doncel G, Acosta A, Vitullo A. Cytoskeletal organization defects and abortive activation in human oocytes after IVF and ICSI failure. *MHR: Basic science of reproductive medicine*. 2000;6(6):510-6.
12. Selva J, Martin-Pont B, Hugues J, Rince P, Fillion C, Herve F, et al. Cytogenetic study of human oocytes uncleaved after in-vitro fertilization. *Human Reproduction*. 1991;6(5):709-13.
13. Gook D, Osborn S, Bourne H, Edgar D, Speirs A. Fluorescent study of chromatin and tubulin in apparently unfertilized human oocytes following ICSI. *Molecular human reproduction*. 1998;4(12):1130-5.
14. Flaherty SP, Payne D, Swann NJ, Matthews CD. Aetiology of failed and abnormal fertilisation after intracytoplasmic sperm injection (ICSI). 1995.
15. Wall M, Marks K, Smith T, Gearon C, Muggleton-Harris A. Cytogenetic and fluorescent in-situ hybridization chromosomal studies on in-vitro fertilized and intracytoplasmic sperm injected'failed-fertilized'human oocytes. *Human Reproduction (Oxford, England)*. 1996;11(10):2230-8.
16. Sökmensüer LK, Gürkan T. Fertilizasyon Başarısızlığı. In: Çiçek N, editor. *Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite El Kitabı. ModernTıp Kitabevi*2013. p. 690 - 9.
17. Esfandiari N, Javed M, Gotlieb L, Casper R. Complete failed fertilization after intracytoplasmic sperm injection-analysis of 10 years' data. *International Journal of Fertility and Womens Medicine*. 2005;50(4):187.
18. Swain JE, Pool TB. ART failure: oocyte contributions to unsuccessful fertilization. *Human reproduction update*. 2008;14(5):431-46.
19. Rawe VY, Olmedo SB, Nodar FN, Vitullo AD. Microtubules and parental genome organisation during abnormal fertilisation in humans. *Zygote*. 2002;10(3):223-8.
20. Rawe V, Terada Y, Nakamura S, Chillik C, Olmedo SB, Chemes H. A pathology of the sperm centriole responsible for defective sperm aster formation, syngamy and cleavage. *Human Reproduction*. 2002;17(9):2344-9.
21. Palermo GD, Neri QV, Takeuchi T, Rosenwaks Z, editors. *ICSI: where we have been and where we are going. Seminars in reproductive medicine*; 2009: © Thieme Medical Publishers.
22. Devroey P, Liu J, Nagy Z, Goossens A, Tournaye H, Camus M, et al. Pregnancies after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia. *Human Reproduction*. 1995;10(6):1457-60.
23. Palermo GD, Schlegel PN, Colombero LT, Zaninovic N, Moy F, Rosenwaks Z. Aggressive sperm immobilization prior to intracytoplasmic sperm injection with immature spermatozoa improves fertilization and pregnancy rates. *Human Reproduction*. 1996;11(5):1023-9.
24. Palermo GD, Neri QV, Monahan D, Kocent J, Rosenwaks Z. Development and current applications of assisted fertilization. *Fertility and sterility*. 2012;97(2):248-59.
25. Kashir J, Heindryckx B, Jones C, De Sutter P, Parrington J, Coward K. Oocyte activation, phospholipase C zeta and human infertility. *Human reproduction update*. 2010;16(6):690-703.
26. Swann K, Larman M, Saunders C, Lai F. The cytosolic sperm factor that triggers Ca²⁺ oscillations and egg activation in mammals is a novel phospholipase C: PLCζ. *Reproduction*. 2004;127(4):431-9.
27. Liu J, Nagy Z, Joris H, Tournaye H, Devroey P, Van Steirteghem A. Andrology: Successful fertilization and establishment of pregnancies after intracytoplasmic sperm injection in patients with globozoospermia. *Human Reproduction*. 1995;10(3):626-9.
28. Shan Y, Zhao H, Zhao D, Wang J, Cui Y, Bao H. Assisted oocyte activation with calcium ionophore improves pregnancy outcomes and offspring safety in infertile patients: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Physiology*. 2022;12:2513.