

BÖLÜM 7

SPERMATOGENEZ VE SPERMATOGENEZİ ETKİLEYEN PATOLOJİK DURUMLAR

Özlem KARA¹

GİRİŞ

Erkek germ hücreleri, kendini yenileyen bir kök hücre havuzundan başlayarak (1,2), ergenlik döneminden yaşlılığa kadar uzanan yaşam sürecinde testislerin seminifer tübüllerinde gelişir. Germ hücre gelişiminin gerçekleştiği bu kompleks sürece spermatogenez denir (2).

Spermatogenezin ürünleri spermatozoalar yani olgun erkek gametlerdir. Spermatozoa sayısı, şekil ve motilite paternlerinin ve ejakülattaki diğer hücresel bileşenlerin ışık mikroskopik değerlendirmesi, spermatogenezin başarısı hakkında ilk bilgileri sağlar (1,3). Spermatozoa sayısının azalması, morfolojik anomalilerinin olması veya azalan verimsiz motilite, bir hastanın doğurganlığının veya infertilitenin nedeni olabilir. Sadece ejakülatın standart değerlendirmesi birçok durumda spermatogenez kusurları hakkında yeterli bilgi sağlamasa da ejakülatın daha kapsamlı bir değerlendirmesi, spermatogenezin farklı adımlarından kaynaklanan çeşitli bozuklukları ortaya çıkarabilir ve bozulmuş testis fonksiyonlarına hatta erken testis kanseri varlığına ışık tutabilir (2,3). Bu durumda spermatogenezin kalitesi hakkında geçerli bilgiler elde etmek veya erken testis kanserini dışlamak için testis biyopsileri de gerekli olabilir (3). Sperm parametreleri obezite, diyet, fizyolojik stres, sigara, alkol, çevre kirliliği, ısı gibi birçok kişisel ya da çevresel faktörlerden etkilenmektedir (4,5,6).

Normal spermatogenez ve bozulmuş spermatogenez arasındaki sınır çizgisinin belirlenmesi, erkek fertilitesi tanısında önemlidir. Spermatogenezin karmaşık süreci ve ilgili tüm hücreler veya hücre sistemleri hakkında derin bilgiye sahip olmak, erkek kısırlığının tedavisi için konseptler geliştirmek veya üremeye yardımcı tekniklerin yönetiminde germ hücrelerini ele almak için ön koşuldur (2,3).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD., ozlemozturk34@hotmail.com

SPERMATOGENEZ

Spermatogenez, testis içerisinde bulunan seminifer tübüllerde gerçekleşen, sperm hücresi gelişim sürecidir (1). Bu süreç yuvarlak olgunlaşmamış sperm hücrelerinin ardışık mitotik ve mayotik bölünmeler (spermatositogenez) geçirmesi sonucunda metamorfik bir değişime (spermiyogenez) uğrayarak spermatozoa üretilmesidir (7, 8). Spermiyogenez, yuvarlak spermatitlerin, seminifer tübüllerin lümenine salınan tamamen olgun spermatozoalara farklılaşmasını içerir. Seminifer epitel, yeni nesil sperm hücrelerinin önceki nesillerin evrimlerini tamamlamalarını beklemeden spermatojenik sürece girmeleri ve tübül lümeninde spermatozoa olarak kaybolmaları nedeniyle birkaç nesil germ hücresinden oluşur (8).

Spermatogenez; spermatogonyal faz, spermatosit fazı (mayoz), spermatid fazı (spermiyogenez) olmak üzere üç farklı fazda tanımlanır. Spermatogenez sonrasında olgunlaşmalarını tamamlayan spermatidler sertoli hücrelerinin desteğiyle seminifer tübül lümenine salıverilirler ve bu süreç spermiasyon olarak adlandırılır (2, 8).

SPERMATOGONYAL FAZ

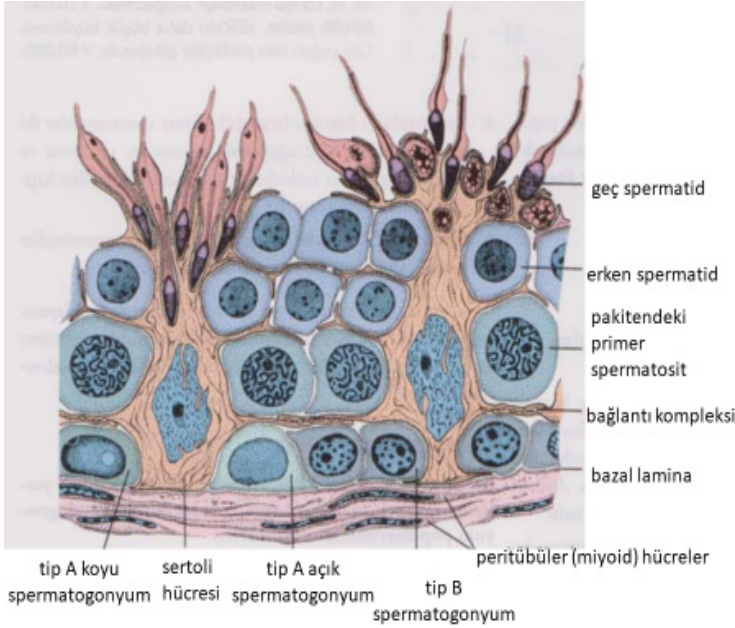
Spermatogonyal fazda spermatogonyal kök hücreler ardarda mitotik bölünme geçirerek farklı nükleus görünümü spermatozonyum soyları oluştururlar ve spermatogonyumlar nükleusların görünümüne göre üç farklı tipte sınıflandırılırlar: Tip A koyu spermatogonyumlar, Tip A açık spermatogonyumlar ve Tip B spermatogonyumlar (Şekil 1).

Tip A koyu spermatogonyumlar, yoğun bazofilik olup ince kromatinli granüle ve oval nükleusa sahiptirler. Düzensiz aralıklarla bölünme ile Tip A koyu kök hücre olarak kalır ya da Tip A açık spermatogonyumları oluştururlar.

Tip A açık spermatogonyumlar ise boyamada açık renkli ve oval nükleusludurlar. Ardışık mitotik bölünmeler sonucu sayılarını artırırılar.

Tip B spermatogonyumlar, yuvarlak nükleuslu ve genel olarak merkezi nukleolus çevresinde yoğunlaşmış geniş kümeler şeklinde kromatine sahiptirler.

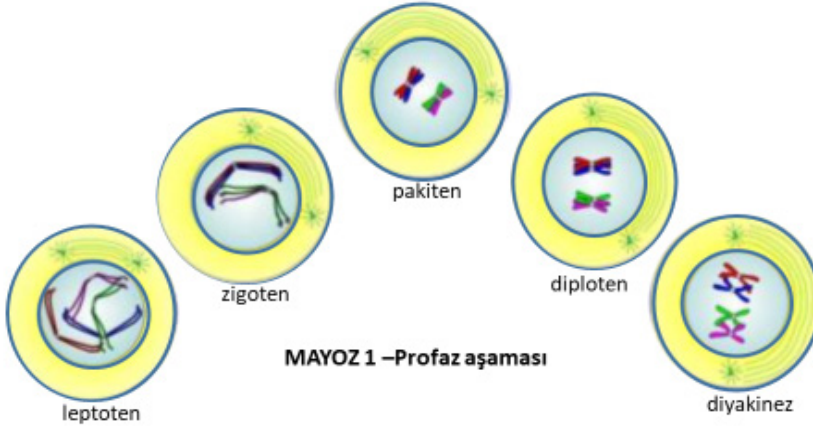
Tip A koyu spermatogonyumlar bir çift Tip A açık spermatogonyuma bölünürken kardeş hücreler birbirine ince bir sitoplazmik köprü ile bağlı kalırlar. Bu ardışık mitotik ve mayotik bölünme sürecinde spermatogonyum soyu bir inci dizisine benzer şekilde bağlantılı olarak senkronize gelişir. Bölünmelerin sonunda ise Tip A spermatogonyumlar Tip B spermatogonyuma farklılaşarak spermatogonyal faz olarak adlandırılırlar.



Şekil 1. İnsan seminifer epitelinin şematik çizimi (5).

SPERMATOSİT (MAYOZ) FAZ

Primer spermatositlerin mayoz sonucunda kromozom sayılarını ve DNA miktarlarını azalttıkları fazdır. Mitotik bölünmelerle Tip B spermatogonyumlar primer spermatositleri üretir ve kısa bir süre içinde mayoz başlamadan DNA replikasyonu ile her primer spermatosit $2n$ kromozomlu ve $4d$ (iki katı) DNA miktarı içerir (2,3,9). Mayoz 1 ile kromozom sayısı $2n$ den n' e azalır ve DNA miktarı $4d$ iken $2d'$ ye azalarak haploid duruma gelir. Mayoz 1 yaklaşık olarak yirmi iki gün sürer ve profaz evresi uzundur (9). Mayoz 1 profazı; leptoten, zigoten, pakiten, diploten ve diyokinez alt evrelerinden oluşur. Leptotende iki kardeş kromatidden oluşan homolog kromozomlar çekirdek kılıfı iç membranına tutunur. Zigotende homolog kromozomların sinapsı ve sinaptonemal kompleks düzenlenmesi başlar (1,2). Homolog kromozomların her biri pakiten evresinde sinaptonemal kompleks ile tamamen ilişki kurduğu zaman sinaps tamamlanarak karşı karşıya gelen DNA'nın homolog kısımlarında kardeş olmayan kromatidler arası crossing-over başlar. Bu süreçte genetik materyal değişimi gerçekleşir. Diplotende crossing-over sonlanması ile kromozomal ayrılma başlar ve zıt kutuplara hareket ederler (2). Diyokinez evresinde çekirdek zarından ayrılan kromozomların kısalarak kalınlıkları artar. Sinaptonemal kompleksin dağılması ile bir mikrotübül ipliği gelişir (Şekil 2).

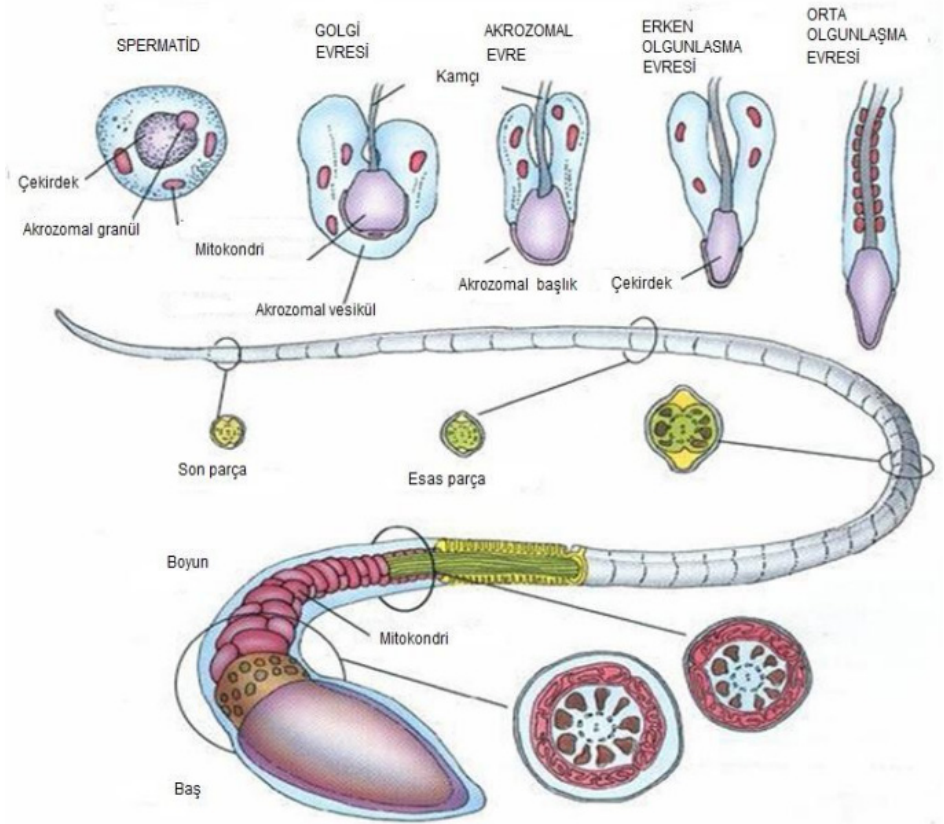


Şekil 2. Mayoz 1 de leptotenden diyakineze profaz aşaması

Mayoz 1 ile oluşan hücreler sekonder spermatositlerdir. Sekonder spermatositler S fazından geçmeden Mayoz 2' nin profazına girerler. 22X ya da 22Y kromozomludur ve 2d DNA miktarına (diploid) sahiptirler. Mayoz 2' nin metafazında metafaz plağında dizilen kromozomlarda kardeş kromatidler ayrılarak zıt kutuplara giderler. Mayoz 2 sonunda ise nüklear membranın yeniden oluşumu ile sekonder spermatositlerin her birinden 23 tek iplikli 1n kromozom ve DNA miktarı 1d olan iki haploid spermatid meydana gelir (10,11).

SPERMATİD FAZ (SPERMİYOGENEZ)

Oluşan spermatidler daha fazla bölünmez ve yuvarlak hücre görünüşleri farklılaşarak şekillenir (10). Spermiyogenez de denilen bu aşamada her spermatid DNA içeriği 1 d haploiddir ve 7-8 µm çapındadır. Sperm bir oositi dölediğinde ise yeniden normal diploid durum oluşur (10,11). Spermiyogenezde spermatidler 4 fazda farklılaşır: Golgi, kep, akrozom ve olgunlaşma fazı (matürasyon) (Şekil 3) (11,12).



Şekil 3. Spermiyogenez (12).

Golgi fazı: Spermatidin golgi kompleksinde kümelenmiş şekilde proakrozomal granüller bulunur ve zengin glikoprotein yapıdadır. PAS (periyodik asit – Schiff) pozitif boyanan bu granüller vezikül oluşumu için bir araya gelir. Oluşan akrozomal vezikül genişleyerek içeriği artar ve akrozomal vezikül gelişmeye devam eden spermin ön kutbunu belirler (9,11). Jukstanükleer bölgedeki sentriyoller bu bölgeden spermatidin arka kutbuna doğru göç eder. Burada plazma membranına dik olacak şekilde olgun sentriyoller hizalanır. Sperm kuyruğunda dokuz periferik ve iki merkezi mikrotübül parçalarının bir araya gelmesiyle kuyruk aksonemi oluşmaya başlar (9).

Kep fazı: Nükleusun ön yarısını kaplayacak şekilde yayılan akrozomal veziküller, yeni şekli ile akrozomal kepi oluşturur. Kepin altında nüklear membran porlarının kaybolması ile kalınlaşır ve çekirdek içeriği yoğunlaşır (9,11).

Akrozom fazı: Spermatid yeniden kendini hizalayarak baş sertoli hücresinin içine gömülürken gelişmekte olan flagellum ise seminifer tübül lümenine uzanır. Yoğunlaşan spermatid nükleusu yassılaşıp uzar ve kendisini çevreleyen akrozomla plazma membranının apikaline doğru taşınırken sitoplazmada posteriyor yer değiştirir (2,9,13). Sitoplazmik mikrotübüller organize olarak, akrozomun dorsalinden spermatidin arka kutbuna uzanan silindir yapıdaki bir kılıf olan manşeti oluşturur. Flagellum gelişimi devam ederken nükleusun arka yüzeyine taşınan sentriyoller, modifiye olarak boyun bölgesini oluştururlar (3,13). Nükleusta tutunan sentriyollerden gelişen kalın dokuz adet fibril kuyruğun içine uzanarak nükleus flagellum ile birleşir ve bölge bağlantı parçası olarak adlandırılır. Plazma membranı flagellumun yüzeyini kaplamak için posteriyora uzanırken manşet kaybolur. Mitokondriler, sitoplazmanın kalan kısmından göç ederek boyun bölgesinde ve posteriyor uzantısında heliks şeklinde saran sıkı bir kılıf oluştururlar. Sperm kuyruğunun orta parçası olan bu bölgenin distalinden uzunlamasına flagellum ucuna kadar uzanan fibröz kılıfın distalinde yer alan kısa segment ise kuyruğun son parçasıdır (13).

Olgunlaşma fazı (maturasyon): Flagellum etrafındaki fazla sitoplazma azaltılarak matür spermatozoon oluşur. Spermatozoondan geriye kalan artık sitoplazma parçaları sertoli hücrelerince fagosite edilir. Senkronize gelişen spermatid hücreleri arasındaki sitoplazmik bağlantıların kaybolması ile birbirlerinden ayrılırlar ve sertoli hücrelerinden seminifer tübül lümenine salıverilirler. Bu süreç spermiyasyon olarak adlandırılır.

Yaklaşık 60 µm uzunluğundaki olgun sperm hücresi; baş ve kuyruktan oluşur. Sperm baş uzunluğu yaklaşık 4,5 µm, yassı ve sivri şekillidir. Yoğun ve küçük nükleusunun büyük bölümünü saran akrozomal kepi, proteaz enzimleri içermektedir. Kuyruk kısmı ise dört bölümden oluşur: Boyun, orta parça, esas parça ve son parça. Boyunda, sentriyoller ve kalın fibriller, orta parçada, kuyruğun hareket etmesi için gerekli enerjiyi sağlayan mitokondriler bulunur. Esas parça, kalın fibriller ve fibröz kılıfı içerir. Son parça ise yalnızca aksonemal kompleks içerir (9, 14, 15). Ratlarda, yaklaşık 14 gün süre ile olgun spermatozoa oluşumu sürmektedir (16).

SPERMATOGENEZİ ETKİLEYEN PATOLOJİK DURUMLAR

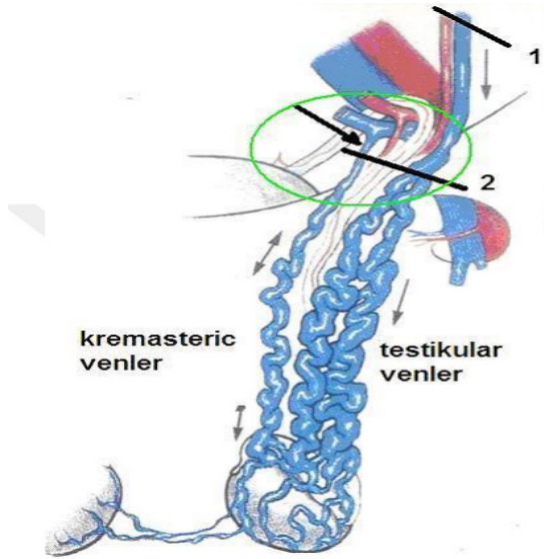
Sıcaklık

Spermatogenez, testis içerisinde seminifer tübüllerde gerçekleşir ve canlı sperm üretebilmek için normal vücut sıcaklığı olan 37 °C den daha düşük bir sıcaklık 35

°C gerektirdiği için konumu (skrotum) önemlidir. Spermatogenez, sıcaklık değişimlerine karşı oldukça duyarlıdır ve kontrolü pampiniform pleksus ile ters yönlü akımla ısı değişimi şeklinde yapılır. Sıcaklığın 35°C nin altına düşmesi ile skrotumda bulunan dartos kası ve spermatik kordonun kremaster kası kan akışının düzenlenmesi ve sıcaklığı arttırabilmek için testisi karın boşluğuna çeker (10).

Varikozel

Erişkin erkeklerin yaklaşık %15-25' inde görülürken bu oran infertilite nedeniyle başvuran hastaların %30-40 ıdır. Testiküler venöz ters yönlü akım ısı değişimini sağlayan pampiniform pleksusun dilatasyonu sonucu oluşur ve cerrahi olarak tedavi edilebilen bir hastalıktır. Sol testiste görülme sıklığı daha fazla iken bilateral görülme sıklığı %10'dur (17,18). Varikozel, testiste atrofiye, sperm anomalilerine, testis hacminde azalmaya neden olduğu için infertilite ile ilişkilidir (18).



Şekil 4. Varikozelde dilate venler (19).

Kriptorşidizm

Testisler gebeliğin 28. haftasında skrotal keseye inmeye başlar ve doğum öncesi ya da doğumdan sonraki birkaç haftada tamamlanır. Kriptorşidizmde ise testisler abdominal boşlukta ya da inguinal kanalda kalır, skrotuma inemez (20,21). Burada normal vücut sıcaklığı yaklaşık 37 – 38 °C olduğundan spermatogenez engellenir. Eğer bu durum çift taraflı gerçekleşir ise kısırılık meydana gelir (10).

Kanser kemoterapisi

Kanser kemoterapisi alan erkek hastaların yaklaşık %80'inde sperm üretimi farklı oranlarda bozulur ve bunların %20'inde kalıcı azospermi gelişir. Günümüze kadar uygulanan birçok kemoterapi protokolü spermilerin üretimi ve gelişimi üzerine DNA hasarı ya da serbest oksijen radikal kaynaklı olumsuz etkiye bulunur (22, 23). Sperm üretimindeki bozulma kemoterapide kullanılan ilacın yapısına, dozuna ve tedavi şekline bağlıdır. Spermatogonyal mitozu ve spermatosit mayozu etkileyip kök hücrelerinde onarımı mümkün olmayan hasara yol açabilir ve kalıcı infertiliteye neden olabilir. Bu yüzden kemoterapiye başlamadan önce hastaya spermilerinin dondurularak saklanması önerilir (10,22).

Kabakulak

Kabakulak 1-2 hafta içerisinde iyileşebilen virütik bir hastalıktır. Hastalık ergenlik sonrası erkeklerde %20-30 sıklıkta akut orşitize neden olabilir. Kabakulak sonrası görülen orşitizde testis iltihabı ve şişme görülür. Testis iltihabı olanlarda çok nadir kısırlık gelişebilir fakat orşitiz sonrası spermatogenik fonksiyonlarda çok büyük değişiklik beklenmez. Çocuklarda kabakulak aşısının uygulanmasının kabakulak insidansını azaltmada oldukça etkili olduğu kanıtlanmıştır (24).

Spermatik kordon torsiyonu

Spermatik kordunun spontan olarak bükülmesi sonucu testiküler kan akımının bozulması testis torsiyonu olarak adlandırılır. Yirmibeş yaşından küçük erkeklerde ve nadiren yenidoğanlarda görülür. Risk faktörleri arasında altta yatan çan klapesi deformitesi, inmemiş testis, travma ve önceki aralıklı torsiyon yer alır. Torsiyon acil tedavi edilmez ise hemorajik enfarkt ve testisin tamamının nekrozu ile sonuçlanabilir (10, 25).

Tüm bu etkenlerin yanısıra diyete bağlı vitamin eksiklikleri (A, B, E gibi), kadmiyum ve kurşun gibi metaller, anabolik steroidler, dioksin, sigara, alkol, röntgen ışınları ve bulaşıcı hastalıklar da spermatogenez hızını olumsuz etkileyebilmektedir (26).

KAYNAKÇA

1. Yanar S, Açıköz Ş, Şahin E, Sarıkaya A. Spermatogonial Stem Cell. Medical Journal of Mugla Sitki Kocman University 2017;4(1):37-44
2. Holstein AF, Schulze W ve Davidoff M. Review Open Access Understanding spermatogenesis is a prerequisite for treatment. Reproductive Biology and Endocrinology. 2003; 107(1).
3. Holstein AF: Spermatogenez menschen: Grundlagenforschung und Klinik. Anne Anat. 1999, 181: 427-436.
4. Doğanekin E, Özcan S. Çevresel etkenler ve spermatogenez. Androloji Bülteni 2016; 18(66): 183-187

5. Barazani Y, Katz BF, Nagler HM, Stember DS. Lifestyle, environment, and male reproductive health. *Urologic Clinics of North America*. 2014;41(1):55–66.
6. Söylemez H, Uğraş YM, Beytur A, Oğuz F, Kuruş M, Karabulut AB. Sigara dumanına maruz kalan sıçanlarda resveratrolün testis dokusundaki antioksidan etkisinin değerlendirilmesi. *Türk Üroloji Dergisi- Turkish Journal of Urology* 2011;37(3):235-241. doi:10.5152/tud.2011.044
7. Sadler TW. Gametogenez: Germ hücrelerinin Erkek ve Dişi Gametlere Dönüşmesi. *Langman Medikal Embriyoloji*. 2011; 11. baskıdan çeviri. Palme Yayıncılık
8. Staub C, Johnson L. Review: Spermatogenesis in the bull. *Animal*. 2018; 12:27-35. Doi: 10.1017/S1751731118000435
9. Ross MH, Pawlina W. Histoloji konu anlatımı ve atlas. Altıncı baskıdan çeviri. Demir N. Baykal B (ed.). Ankara: 2017.784-816
10. Kierszenbaum AL. Histoloji ve Hücre Biyolojisi Patolojiye giriş. Demir R(ed.) Palme. Ankara:2006. p. 532-550.
11. Mescher AL. Junqueira Temel Histoloji Konu ve Atlas. Demir R(ed.) Palme. Ankara:2006. p. 532-550.
12. Eren B, BAL M, Eren Z, Bulut H. Sperm Preparatlarının Dıff-Quick Yöntemi ile Boyanması. 1. Uluslararası Avrasya Biyolojik ve Kimya Bilimleri Konferansı 26-27 Nisan 2018, Ankara.
13. Eroschenko VP. diFiore'nin Histoloji Atlası fonksiyonel ilişkileriyle. Demir R(ed.) Palme. Ankara:2013. p. 477-550.
14. Eşrefoğlu M. Özel Histoloji. 2. Basım, İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2016. s. 337-344.
15. Ovalle KW, Nahirney CP. Netter Temel Histoloji. (Çev.Ed: Müftüoğlu S, Kaymaz F, Atilla P, Güneş Tıp Kitabevleri, 2009) s.380-384.
16. Industrial Reproductive Toxicology Discussion Group (IRDG). Computer Assisted Sperm Analysis (CASA) Group. Rat Sperm Morphological Assessment Guideline Document. Edition 1 October 2000.
17. Gat Y, Bachar GN, Zukerman Z, Belenky A, Gornish M. Varicocele: a bilateral disease. *Fertil Steril*. 2004; 81(2): 424-9.
18. Çayan S, Varikoselin güncel tedavisi, üroloji, mersin üniversitesi tıp fakültesi, Türkiye klinikleri J urology-special topics.2017. 10(1)22.
19. Kaynak: http://www.urotip.com.tr/wp-content/uploads/varikosel_2.jpg Erişim zamanı: 31.05.2022
20. Lamb JC, Boffetta P, Foster WG, Goodman JE, Hentz KL, Rhomberg LR, Staveley J, Swaen G, Kraak GVD, Williams AL. Critical comments on the WHO-UNEP state of the science of endocrine disrupting chemicals- 2012. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2014;69(1):22-40.
21. Hutson JM, Hasthorpe S, Heyns CF. Anatomical and functional aspects of testicular descent and cryptorchidism. *Endocrine Reviews*. 1997;18(2):259-280.
22. Tharmalingam MD, Matilionyte G, Wallace WHB, Stukenborg JB, Jahnukainen K, Oliver E, Goriely A, Lane S, Guo J, Cairns B, Jorgensen A, Allen CM, Lopes F, Anderson RA, Spears N, Mitchell RT. Cisplatin and carboplatin result in similar gonadotoxicity in immature human testis with implications for fertility preservation in childhood cancer
23. Kurus M, Bay Karabulut A, Taslidere E, Otlu O. Preventive effects of Resveratrol against azoxymethaneinduced testis injury in rats. *Andrologia*. 2017;49: e12674. <https://doi.org/10.1111/and.12674>
24. Wu H, Wang F, Tang D, Han D. Mumps Orchitis: Clinical Aspects and Mechanisms. *Front Immunol*. 2021 Mar 18; 12:582946.
25. Keays M, Rosenberg H. Testicular torsion. *CMAJ*. 2019 Jul 15;191(28): E792. doi: 10.1503/cmaj.190158.
26. Doğanekin E, Özcan S. Çevresel etkenler ve spermatogenez. *Androloji Bülteni* 2016; 18(66): 183–187