

# İnsan Erkek Gonadlarının Fetal Dönemdeki Gelişiminin Histolojik Değerlendirilmesi

## HISTOLOGIC EVALUATION OF THE HUMAN MALE GONADS DURING FETAL PERIOD

Murat TOSUN\*, Mustafa BÜYÜKMUMCU\*\*, Murad AKTAN\*\*\*, Selçuk DUMAN\*\*\*\*, Serpil KALKAN\*\*\*\*, Refik SOYLU\*\*\*\*

\* Uzm.Dr., Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Embriyoloji AD,  
\*\* Doç.Dr., Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi AD,  
\*\*\* Yrd.Doç.Dr., Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Embriyoloji AD,  
\*\*\*\* Prof.Dr., Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Embriyoloji AD, KONYA

### Özet

**Amaç:** Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalında yapılan bu çalışmada fetal dönemde erkek gonadlarının gelişiminin izlenmesi amaçlanmıştır.

**Materyel ve Metod:** Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalında spontan düşük yoluyla elde edilmiş 26 adet erkek fetus piyesinin gonadları çıkartıldıktan sonra klasik parafin tekniği ile takip edilip bloklandı. Her blokdan 5 µ kalınlığında kesitler alınıp Hematoksilen Eosin ile boyandı. Kesitler ışık mikroskopunda değerlendirildi.

**Bulgular:** Seminifer tübüllerin fetal gelişim sürecinde ilk haftalarda çok değişik çap ve büyüklüklerde olduğu ancak ilerleyen haftalarda benzer yapısal özellikler gösterdiği görüldü. Seminifer tübüller içinde yer alan spermatogoniaların ve Sertoli hücrelerinin sayılarının giderek arttığı, bununla birlikte, Leydig hücre sayısının 19. haftaya kadar arttığı ve bu dönemden sonra azaldıkları tespit edildi. Seminifer tübül lümeninin 19. hafta civarına kadar mevcut olmadığı, interstisyel dokunun yani ekstrakordal bölümün ilerleyen yaşa bağlı olarak daha düzenli ve organize bir yapı aldıkları tespit edildi.

**Sonuç:** Elde edilen bulgular gonadların intraembriyonik gelişimlerinin çok kompleks ve bununla birlikte sistematik bir düzen içinde gerçekleştiğini ortaya koymaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Gonadal gelişim, Embriyoloji, Leydig hücreleri, Sertoli hücreleri, Spermatogonia

T Klin Tıp Bilimleri 2001, 21:253-259

### Summary

**Object:** This study has been done in University of Selcuk Medical Faculty Department of Histology Embryology. Our purpose is to evaluate male gonad development during fetal period.

**Materials and Methods:** 26 male fetus gonad, which was obtained from University of Selcuk Medical Faculty Department of Anatomy by spontan abortus were fixed, processed, embedded in paraffin blocks and cut 5 µm thickness. Preparations were stained with Hematoxylin-Eosin and examined in light microscopy at different magnifications.

**Result:** Investigation on male gonads exposes that seminiferous tubules have different in size and shapes in early stages of development, but afterwards they have same structural properties. Number of spermatogonia and Sertoli cells in these seminiferous tubules is increases progressively. Number of Leydig cells, however, increase to 19<sup>th</sup> week, but decreases afterwards. Lumen of seminiferous tubules was not detected before 10<sup>th</sup> week. Interstitial tissue or extracordal region, has progressively got more regular and an organize structure.

**Conclusion:** These data reveals that the intraembryonic development of gonads is very complex and at the same time goes on in a systematic process.

**Key Words:** Gonadal development, Embryology, Leydig cell, Sertoli cell, Spermatogonia

T Klin J Med Sci 2001, 21:253-259

Yüzyıllardır kendini tanımaya ve anlamaya çalışan insanın bir çok konuda olduğu gibi üreme sistemini de detaylı bir şekilde gözleyip tanımaya çalışmıştır. İlkel çağlardan bu yana üreme anatomisi, fizyolojisi, embriyolojisi ve histolojisi birçok kişinin incelediği, araştırdığı ve teoriler

ileri sürdüğü bir konu olmuştur. Bu konu ile ilgili olarak 19. asır sonlarında mikroskopun da keşfi ile ciddi bulgular elde edilmeye başlanmıştır. İlk olarak 1880 yılında Nussbaum ilk kez primordial germ hücrelerinden gametlerin geliştiğini ortaya koymasına karşın uzun bir süre bu konuyla ilgili gelişme kaydedilemiştir. Nitekim ancak yarım asır aşkın süre sonrasında 1951 yılında Witschi omurgalı canlıların embriyosunda indifferent evrede gonadların hem korteks hem de medullaya sahip olduğunu ve korteksten ovariumların ve medulladan da testislerin geliştiğini iddia eden kortikomedüller teorii ileri sürerek bu konudaki devrimler

**Geliş Tarihi:** 05.09.2000

**Yazışma Adresi:** Dr.Murat TOSUN  
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Histoloji Embriyoloji AD, KONYA

silsilesini başlatmıştır. Her ne kadar bu teoriden önce başka araştırmacılar ovarium ve testislerin aynı kökenden geldiklerini iddia etmişlerse de bu bölgenin embriyonun hangi bölgesi olduğu konusunda da fikir birliği oluşturamamışlardır. Whitehead 1904 ve Torry 1945 bu bölgenin sölom epiteli olduğunu ileri sürerken; Fischel 1930, Group ve Ohno 1966 ve Jirasek 1971 ise mezenşimal hücreler olduğunu iddia etmektedirler. Bununla birlikte, Gruenwald 1942, Pinkerton McKay, Adams ve Hertig 1961 ve Pelliniemi 1979'a göre de hem sölom epitelinden hem de mezenşimal hücrelerden gelişmekte olduğunu söylemektedirler. Kolliker 1898, Byskov ve Linterun-Moore 1973, Merchant 1975, Zamboni 1979 ise bu bölgenin mezonefrik tübüller olduğunu ileri sürmüşlerdir (16,33,34). 1960'lı yıllar sonrasında hızla gelişen genetik biliminin katkısıyla gonadal gelişim üzerine olumlu veya olumsuz yönde etkisi olan değişik maddelerin ve genlerin incelenmesi başlatılmış ve konu hakkındaki çalışmaların perspektifi bir hayli genişlemiştir (34). 1970 yılında ise Ford tarafından Y kromozomunun memelilerde normal olarak erkek fenotipi şekillenmesine neden olduğu ortaya çıkarılması bu konudaki çok önemli aşamalardan birini oluşturmuştur. 1951 yılında Lambert 58 erişkin erkek üzerinde ve 1975 yılında Mittwoch ve Kirk küçük bir grup fetüs üzerinde yapılan araştırmada sağ gonadın her iki cinste de sola göre daha fazla gelişmiş olduğu ortaya koyarak araştırmaların daha derinleştirilmesi gerekliliğini vurgulamışlardır (22). 1975 yılında Wachtel ve arkadaşları serolojik olarak tespit edilebilen histokompatibilite Y antijeni (=H-Y antijeni adı verilen) ve Y bağımlı genin bir ürünü olan proteinin, testiküler farklılaşmadan sorumlu olduğunu ortaya koyması ve 1981 yılında Haseltine ve arkadaşlarının bu antijeni gonadal organizatör (=gonadal düzenleyici) olarak tanımlaması gonadların embriyolojik gelişiminin değerlendirilmesindeki önemli basamaklardan birini daha oluşturduğunu düşündürmüştür. Ancak 1984 yılında yine aynı araştırmacıların Turner sendromlu vakalarda fonksiyonel bir ovarium ile H-Y antijeninin var olduğunu ortaya koyması, H-Y antijeni varlığı ile testiküler doku varlığının her zaman bir arada olmadığı kanısına varılmasına sebep olmuştur. Dolayısıyla H-Y antijeninin seksüel gelişimde ikincil bir rol üstlendiği kabul edilmiştir (4,11,22, 29).

### Materyel ve Metod

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalında mevcut olan spontan abort embriyo ve fetüs piyesleri arasında gebelik yaşları 6 ila 24 hafta arasında olan 51 tanesi seçildi. CRL ölçümleri yapılarak gebelik haftası yaşları tespit edildi (26). Fetüslerin cinsiyetleri tespit edildikten sonra 34 adet erkek embriyo ve fetüs materyali ayrıldı. Bu materyallerin abdominal bölgelerinden insizyon yapılarak gonadların karın içinde yerleşimleri tespit edildi. Gonadlar Anatomi Anabilim dalında diseke edilerek çıkarıldı. Alınan materyaller uzun süreden beri aynı formaldehid sıvısı içinde buldukları için temizlenmeleri amacıyla temiz akar suda 36 saat yıkandı ve sonra tekrar temiz %10'luk formaldehid solüsyonu içine koyuldu. Her

gün formaldehid solüsyonu değiştirilmek suretiyle 1 hafta süreyle temiz %10'luk formaldehid solüsyonunda temizlenme sağlandı. 1 hafta sonunda materyaller 24 saat akar su altında bırakılarak formaldehid solüsyonundan arıtılmaları sağlandı. Tespit sonrasında, elde edilen materyaller %70'den saf alkole doğru, konsantrasyon giderek arttırılmak suretiyle, alkol serilerinden geçirilerek sudan arınmaları sağlandı. Daha sonra xylene'de şeffaflandırma yapıldı. Bir gece sedir yağında bırakılmak suretiyle şeffaflandırmanın artması sağlandı. Sonrasında iki kez xylene'den geçirilip temizlenen materyaller xylene ve yumuşak parafin karışımında 1 saat bekletildikten sonra önce erimiş yumuşak parafin ve daha sonrada erimiş sert parafinlerde 2'şer saat bekletilerek son basamakta sert parafine gömüldü. Parafin blokların her birinden mikrotom ile 6'şar adet 5µ kalınlığında kesitler alındı. Her lamda en az 3 kesit serisi olmasına dikkat edildi. Materyal bloklarından alınan kesitler etüvde parafinlerinin tamamen erimeleri sağlandıktan sonra Hematoksin-Eosin boyası ile boyandı. Boyama sonrasında materyaller Entellan ile kapatıldı.

Çalışma öncesinde embriyo ve fetüsler tüm gövde olarak %10'luk formaldehid solüsyonunda bırakıldığı için testis geç tespit olması veya iyi tespit olamamasına bağlı olarak 8 adet bloktan alınan kesitlerin ilgili gonadal yapıları sağlıklı değerlendirecek şekilde histolojik özellikler taşımaması nedeniyle çalışmadan çıkarılmalarına karar verildi. Toplam 26 adet materyal ile çalışmaya devam edildi. Bu erkek gonadlarına ait olan materyallerin gebelik haftalarının ise en az 13 haftalık ve en yüksek 23 haftalık oldukları tespit edildi. Çalışmada kullanılan erkek gonadların, haftaları ve materyal sayıları Tablo 1'de verilmiştir.

Boyanmış preparatlar Olympus CH2 ışık mikroskobu ile x10, x20, x40 ve x100 objektif büyütmelerinde değerlendirildi. Değerlendirme sırasında aşağıda belirtilen 5 ayrı kriter göz önüne alınarak yorumlandı.

1. Leydig hücreleri varlığı ve özellikleri
2. İnterstisiyel doku yapılanması (Semifer tübül dışı bölüm)
3. Semifer tübüllerin gelişim durumu ve yapısal özellikleri (Semifer tübül içi bölüm)

**Tablo 1.** Çalışmada kullanılan erkek gonadların haftaları ve materyal sayıları

Hafta	Materyal sayısı
13	1
14	2
15	6
17	2
18	7
20	2
21	3
22	3
<b>Toplam</b>	<b>26</b>

**Tablo 2.** Erkek gonadlarının gelişimi

	13 hf	14hf	16-17hf	18hf	19hf	21-22hf
Leydig hücre yoğunluğu	++	+++	+++	+++	++	++
İnterstisyel doku gelişimi	+	++	++	++	+++	+++
Seminifer tübül gelişimi	++	+++	+++	+++	+++	+++
Sertoli hücre yoğunluğu	++	++	++	++	++	++
Spermatogonia gelişimi	+	++	++	+++	+++	+++

\*Yoğunluğun gözönüne alındığı durumlarda; + : az yoğun, ++ : orta yoğun, +++ : fazla yoğun;

\*\*Gelişimin gözönüne alındığı durumlarda; + : az gelişmiş, ++ : orta gelişmiş, +++ : iyi gelişmiş olarak yorumlanmıştır

#### 4. Sertoli hücreleri varlığı ve özellikleri

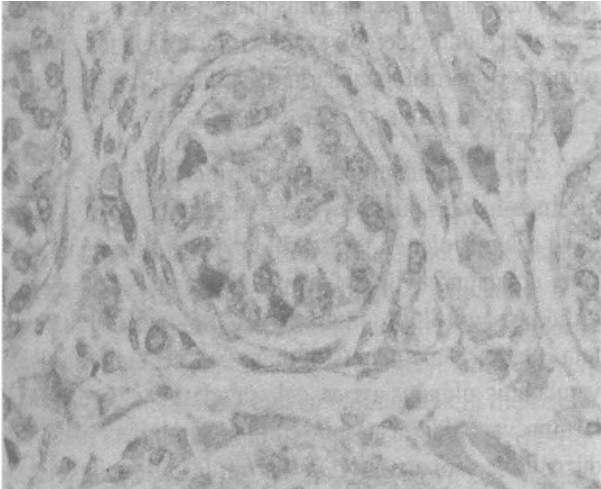
#### 5. Spermatogoniaların yerleşimi ve özellikleri

Tüm elde edilen bulgular kolayca karşılaştırma yapılabilmesi amacıyla Tablo 2'de biraraya getirilmek suretiyle sunulmuştur.

### Bulgular

13 haftalık erkek gonadlarında (Şekil 1), çok sayıda, farklılaşmasını tamamlamış, poligonal şekilli, çekirdeği eksentrik yerleşim gösteren ve koyu eozinofilik özellikte olan Leydig hücreleri tespit edildi (Şekil 2). İnterstisyel dokunun gelişmiş olduğu ancak dağınık bir yapılanma gösterdiği belirlendi. Seminifer tübüllerin değişik çap ve büyüklüklerde olduğu ve tübüllerin bazal membranlarının oluştuğu ve çok sayıda mezenşimal ve fibroblast benzeri hücrelerin tübülleri çevrelediği görüldü. Peritübüler alanda belirginleşme dikkati çekmekteydi. Bazal membrandan, tübülün merkezine kadar uzanan çok sayıda silindirik şekilli, uzamış görünümde, dış konturları düzensiz ve nükleusu dağınık kromatin içeren Sertoli hücrelerinin var olduğu tespit edildi. Sertoli hücreleri arasında spermatogoniaların saçılmış halde oldukları, ancak Sertoli hücreleri ile spermatogonia'ların birçok alanda süperpoze oldukları gözlemlendi.

14-15 haftalık erkek gonadlarında (Şekil 3) Leydig

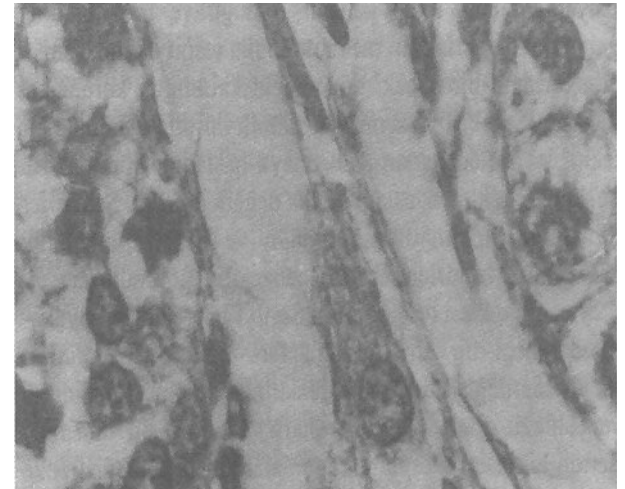


**Şekil 1.** 13 haftalık erkek gonad. Sp:Spermatogonia, Sc:Sertoli hücresi, L:Leydig hücresi . Hematoksilin-Eosin, FMB, x200

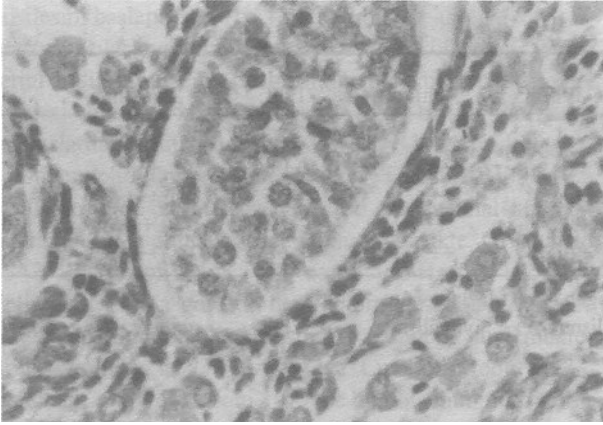
hücre sayısının iyice artmış olduğu, interstisyel dokunun daha gelişmiş bir görünüm arz ettiği ve tunika albugineanın nispeten kalınlaşmış olduğu görüldü. Seminifer tübüllerin çapının daha artmış olduğu ancak lümenin henüz oluşmamış olduğu tespit edildi. Sertoli hücrelerinin daha net bir şekilde görünüm arz ettiği ve spermatogoniaların nispeten biraz daha genişlemiş oldukları görüldü.

16-17 haftalık erkek gonadlarının (Şekil 4) incelenmesinde interstisyel dokuda Leydig hücre sayısının her iki dönemde de ileri derecede artış gösterdiği belirlendi. Bunun yanında interstisyel dokunun diğer elemanlarında da sayıca artış olduğu ve nispeten daha düzenli bir yapılanmaya gidiş olduğu tespit edildi.

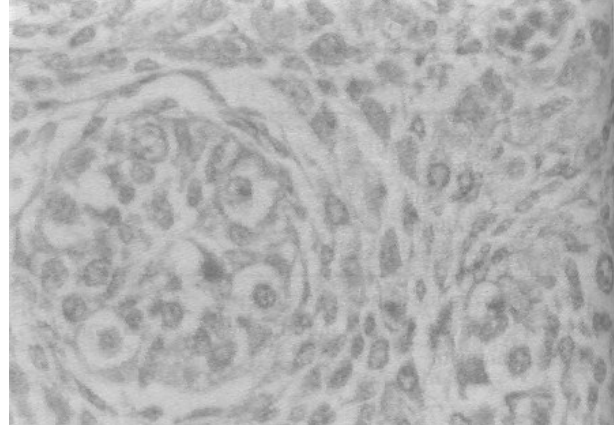
Doku içinde yer yer geniş kan damarlarının oluşmaya başladığı ve tunika albugineanın kalınlığının daha da artmış olduğu belirlendi. Seminifer tübüllerde gelişimin ve organizasyonun büyük oranda tamamlanmış olduğu görüldü. Sertoli hücrelerinin klasik yapısal özelliklerini korumakta olduğu ve spermatogonialarla birbirlerine süperpoze olmuş görüntülerini bazal membrandan tübülün ortasına kadar devam ettirmekte oldukları tespit edildi. Seminifer tübüllerin içinde lümenine ait herhangi bir açıklığa rastlanmadı. Spermatogoniaların sitoplazmalarının daha genişlemiş olduğu ve sayılarının daha artmış olduğu tespit edildi.



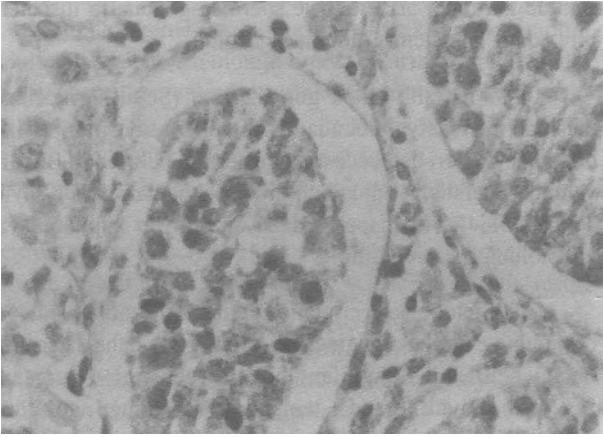
**Şekil 2.** Seminifer tübül dışında bulunan Leydig hücresi (13 haftalık erkek gonad). Hematoksilin-Eosin, FMB, x500.



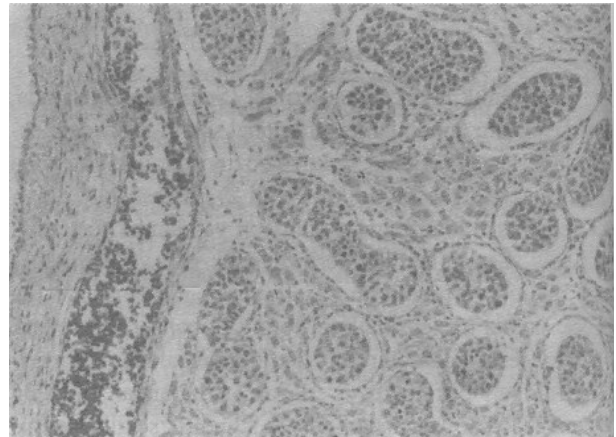
**Şekil 3.** 14-15 haftalık erkek gonad. Sp:Spermatogonia, Sc:Sertoli hücresi, St:Seminifer tübül, L:Leydig hücresi . Hematoksilin-Eosin, FMB, x200.



**Şekil 4.** 16-17 haftalık erkek gonad. Sp:Spermatogonia, Sc:Sertoli hücresi, St:Seminifer tübül, L:Leydig hücresi . Hematoksilin-Eosin, FMB, x200.



**Şekil 5.** 18 haftalık erkek gonad. Sp:Spermatogonia, Sc:Sertoli hücresi, St:Seminifer tübül. Hematoksilin-Eosin, FMB, x200.



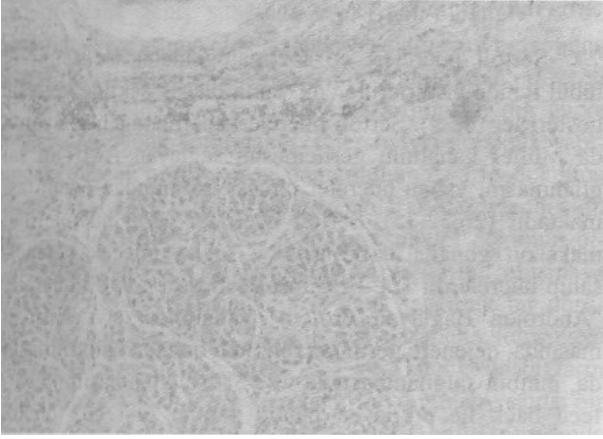
**Şekil 6.** 18 haftalık erkek gonad. Kd:Kan damarı, Ta:Tunica albuginea, St:Seminifer tübül. Hematoksilin-Eosin, FMB, x50.

18 haftalık erkek gonadlarında (Şekil 5) Leydig hücre sayısının hala yüksek seviyelerde olduğu belirlendi. İnterstitiyel dokunun iyice gelişmiş olduğu ve bol miktarda geniş kan damarlarının mevcut olduğu tespit edildi. Tunika albugineanın bir önceki dönemdeki kalınlığını korumakta olduğu (Şekil 6) ve seminifer tübüllerin orta kısmında bir takım küçük boşlukların oluşmaya başladığı görüldü. Bu boşluklar ilk lümen taslağı olarak değerlendirildi. Seminifer tübüllerin çapının artmış olduğu ve çap ve büyüklük bakımından birbirlerine daha benzer bir görünüm arz etmeye başladıkları tespit edildi. Sertoli hücrelerinin sayısında da nispi bir artış olduğu fark edildi ve seminifer tübüllerde değişik bölünme fazlarında spermatogoniyaların var olduğu gözlemlendi. Diğer haftalara göre bu dönemde Sertoli hücreleri ve spermatogoniyalar arasındaki süperpoze görüntülere fazla rastlanmadı.

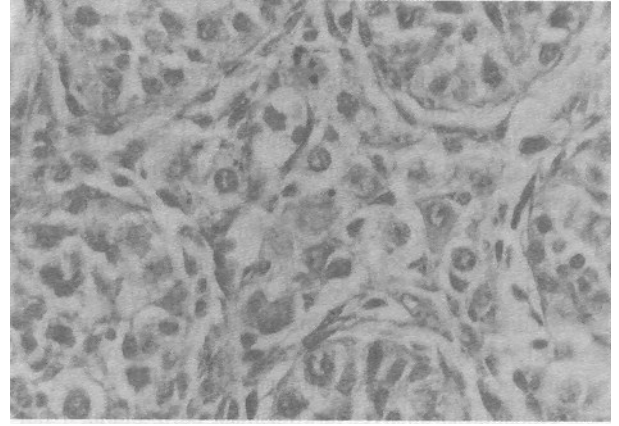
19 haftalık erkek gonadlarında (Resim 7) Leydig hücreleri sayısında nispi bir azalma olduğu dikkati çekti.

Tunika albuginea'dan seminifer tübüllerin içine doğru septumların oluşmuş olduğu ve interstitiyel dokunun organizasyonunu büyük oranda tamamladığı görüldü (Resim 8). Seminifer tübüllerde çok sayıda Sertoli hücrelerinin var olduğu ve spermatogoniyaların daha düzenli bir dizilim arz ettikleri tespit edildi.

21-22 haftalık erkek gonadlarının (Resim 9) incelenmesinde Leydig hücre sayısının önceki haftalara göre bir hayli azalmış olduğu tespit edildi. Ancak yine de interstitiyel dokunun büyük bir kısmında yaygın olarak mevcut oldukları görüldü. İnterstitiyel dokunun gelişimini tam olarak tamamlamış olduğu ve septumların iyice yapılanmış olduğu, ayrıca çok sayıda geniş kan damarlarının var olduğu tespit edildi. Seminifer tübüllerin düzenli bir yapı arz ettiği ve Sertoli hücrelerinin ve spermatogoniyaların çok sayıda ve düzenli bir yapılanma gösterdikleri ve birbirlerinden daha kolay ayırt edilebildikleri belirlendi.



**Resim 7.** 19 haftalık erkek gonad. Kd:Kan damarı, Ta:Tunica albuginea, St:Seminifer tübüller. Hematoksilin-Eosin, FMB, x50.

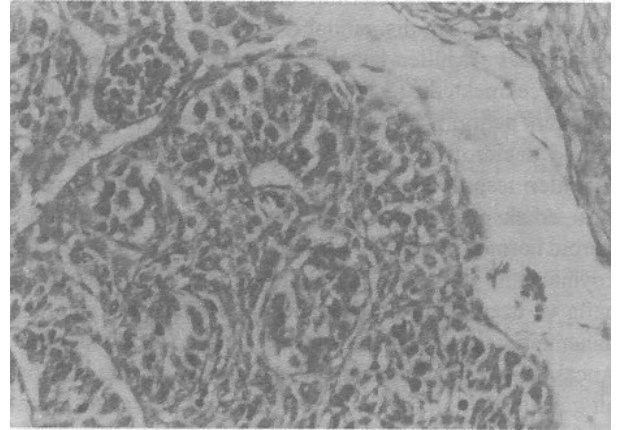


**Resim 8.** 19 haftalık erkek gonad. Sp:Spermatogonia, Sc:Sertoli hücresi, St:Seminifer tübül, L:Leydig hücresi. Hematoksilin-Eosin, FMB, x200.

### Tartışma

İnsan embriyo ve fetüslerinin gonadal gelişimi domuz (12,24) ve farelerin gonadal gelişimine (27) benzerlik göstermektedir. 3 türde de gonadal gelişimin esas kaynağı ile ilgili 3 ayrı teori mevcut olup bu teoriler arasındaki bir miktar farklılıklar mevcuttur. Bu teorilerden birisi klasik teori adını alan ve testisin germinal epitel kökenli bir grup kordondan köken aldığı ileri süren teoridir. Bu teoriye göre kordondan medulla ve rete testisi meydana getiren seminifer tübüller gelişir. Testisin Sertoli hücreleri epitelyal, interstisyel hücreleri mezenşimal kökenlidir. İkinci teori mezenşimatöz teori adını alır ve germinal epitelin gonadal gelişimde etkin olmadığını ve tüm yapıların gonadal mezenşim kaynaklı olduğunu ileri sürmektedir. Üçüncü ve son teori ise bu iki teorinin birleşimi olan miks teoridir (6,19). Bu teoriler yanında değişik birçok çalışmalar ve bunlara ait değişik sonuçlar da elde edilmiştir. Örneğin Witschi tarafından amfibilerden insanlara kadar tüm türlerde seminifer tübüllerin kökeni konusunda yapılan bir çalışmada bu tübüllerin tüm türlerde mezonefrik orijinli olduğu ortaya konmuştur (37). Yine FreeMartin ikizlerde yapılan bir çalışmada erkek fetüsün testislerinin dişi ikizinin ovariumlarından büyük olması dikkat çekici bir noktadır. Yine sağ ve sol gonadlar birbirleriyle karşılaştırıldığında her iki cinstede sağ gonadın soldan daha büyük olduğu görülmüştür (1,21,22). Bu bulgular yanında sağ testis hacimi ve ağırlığının sol testise göre belirgin derecede fazla olduğu da tespit edilmiştir (21).

Gonadal gelişimde gametlerin oluşumunda esas faktör primordial germ hücrelerinin varlığıdır. Gelişimin çok erken dönemlerinde ortaya çıkan bu hücreler ileride gonad oluşacak bölgedeki somatik hücrelerle birleşirler. Waldeyer (1830) ve Witschi (1951) bu somatik hücrelerin mezonefroz kökenli olduğu teorisini ileri sürmüşlerdir (23,37). Bu somatik hücrelerin şekillenmesini sağlayan ve göç sırasında bu hücreleri etkileyen faktörlerden oldukça az kısmı bilinmektedir (7) ve bu faktörlerin çok az kısmı izole edilebilmiştir (36). Ayrıca kültür ortamında yapılan çalış-



**Resim 9.** 21-22 haftalık erkek gonad. Sp:Spermatogonia, Sc:Sertoli hücresi, St:Seminifer tübül, Kd:Kan damarı, Ta:Tunica albuginea. Hematoksilin-Eosin, FMB, x100.

malarda bazı saf büyüme faktörlerinin de primordial germ hücrelerinin sayısını etkilediği tespit edilmiş olup; bu etkinin çoğalmayı artırıcı veya azaltıcı ya da yaşamsal yönden destekleyici ve kemotropik etkiler tarzında olduğu belirlenmiştir. Yine göç sırasında primordial germ hücrelerinin çevre hücelere affinitesinin değişkenlik gösterdiği ortaya konmuştur. Örneğin yapılan bir çalışmada fibronektinin yapışma yeteneğinin değişik dönemlerde önemli farklılık gösterdiği tespit edilmiştir (36). Değişik hücre türlerinde olduğu gibi gonadal hücrelerin de yaşam süresi, çoğalması, farklılaşması ve göçü üzerinde hücre yüzey molekülleri ile ekstrasellüler matriks glikoproteinleri arasındaki etkileşim etkili rol oynamaktadır. Primordial germ hücrelerinin göçünde Tip IV kollajen, fibronektin ve laminin, ekstrasellüler matriks dağılımında oldukça etkin olmaktadır. Bu glikoproteinlere primordial germ hücrelerinin yapışma yetenekleri de yine aynı dönem içinde değişiklikler gösterebilmektedir. Bu değişiklikler genital kabartı ve cinsiyet kordonları arasında primordial germ

hücrelerinin yoğunlaşmasının muhtemel nedenleridir (8). Göç sırasında dikkati çeken önemli bir nokta, erkek germ hücrelerinin bu dönemde dışı germ hücrelerine göre nispeten daha sessiz bir seyir izlemeleri ve daha az bozulmaya maruz kalmalarıdır (7,17,26). Değişik canlı türleri üzerinde primordial germ hücrelerinin göçü ile ilgili olarak yapılan çalışmalardan birinde genetik faktörlerin de hücre göçünde çok etkin olduğu ortaya konmuştur (19). Yine bu çalışmalardan birinde hücre göçünün aynı zamanda gonadlar ile seks myoblastları arasındaki uzak mesafeli etkileşimle kontrol edildiği de ortaya çıkarılmıştır. Bu etkileşim sırasında gönderilen sinyallerin hem hücre hareketini hem de aksonal büyümeyi yönettiği anlaşılmıştır (30,31).

Gonadlarda cinsiyet farklılaşması bariz olarak 7 haftalık embriyoda görülmektedir. Bu dönemde erkek fetüste seminifer tübüllerin farklılaşması ve akabinde az miktarda farklılaşmış Sertoli hücre toplulukları görülmektedir (8-11). 5 haftalık embriyoda Sertoli hücreleri ile birlikte eş zamanlı olarak Leydig hücrelerinin ortaya çıkması yanında ilk testosteron sentezi, dış genital organlarda maskülinizasyon başlaması ve Müller kanalı gerilemesi gibi değişiklikler dikkati çekmektedir (7,15). Bu dönemde testiküler Leydig hücreleri belirgin derecede çoğalırken yapılarında 3 β ol steroid dehidrojenaz yanında glikoz-6-fosfat dehidrojenaz enzimleri tespit edilebilir. Bu bilgi bize, dış genital organların erkeksi yönde gelişimi için interstisiyel hücrelerde steroid hormon yapımının ne kadar önemli olduğunu ortaya koymaktadır (14). Bu çalışmada kullanılan fetüslerin 13 hafta ve üzeri yaşta olmaları nedeniyle yukarıda anlatılan dönemlere ait değerlendirme ve yorum yapılamamıştır. Ancak konu bütünlüğünün sağlanabilmesi için bu döneme ait gelişim ile ilgili daha önceki dönemde başka araştırmacılar tarafından yapılmış çalışmalardan elde edilmiş bulgu ve değerlendirmeler kısaca anlatılmıştır.

Erkek gonadlarının gelişimi takip etmek için kullanılan üç kriter mevcuttur.

1. Leydig hücrelerinin gelişimi
2. Sertoli hücrelerinin gelişimi
3. Spermatogoniyaların gelişimi.

Seminifer tübül dışı bölümde yer alan Leydig hücreleri ilk olarak gelişimin 8. haftasında testiküler kordonlar oluştuktan hemen sonra ortaya çıkarlar ve steroid üretmeleri nedeniyle testis gelişiminde ve dış genital organların gelişiminde çok önemli göreve sahiptirler (4,14,26,28). Bu hücrelerin varlığı ilk kez 1850'de Leydig tarafından ortaya konulmakla birlikte endokrin fonksiyonları ilk olarak 1903'de Bouin ve Ancel tarafından tarif edilmiştir (4). Leydig hücreleri seminifer tübül dışında yerleştikleri bölgelerde sürekli bir farklılaşma içindedirler ve bu farklılaşmaları testiküler kordonların şekillenmesine göre değişiklik gösterir. Eğer testiküler yapı iyi oluşmamışsa Leydig hücrelerinde farklılaşma fazla görülmemekle birlikte, iyi gelişmiş yapılarda belirgin farklılaşmanın olması dikkati çekicidir (4). Gelişimin erken dönemlerinde sayıları giderek artan Leydig hücrelerinin 20. hafta civarında giderek azalmaya başlaması azalan testos-

teron ihtiyacının bir göstergesidir.

Sertoli hücreleri ve spermatogoniyalar ise seminifer tübül içinde birbirlerine çok yakın olacak şekilde yerleşim gösterirler (4,29). Sertoli hücreleri spermatogenezis yanında Müller kanalının gerilemesini sağlayan AMH'un salgılanmasını yapan hücreler olması bakımından önem taşımaktadır (26,32,35). Sertoli hücreleri germ hücreleri olmaksızın gonadal farklılaşmayı sağlayabilecek yeteneğe sahip hücrelerdir (2). Erişkin testislerinde Sertoli hücreleri "Androjen Bağlayan Protein" yapımında, sıvı salgılanmasında, dejenere germ hücrelerinin ortadan kaldırılmasında, inhibin salgılanmasında ve FSH salgılanmasını negatif feed back ile etkileyen peptid yapımı gibi çok önemli fonksiyonlar üstlenmesi nedeniyle çok öneme sahip hücrelerdir (4,26). Bu hücreler ancak fetal veya neonatal dönemde gelişirler. Spermatogoniyalar, Sertoli hücrelerinin düzensiz silindirik sitoplazmik uzantıları arasına başlarını sokmak suretiyle beslenirler. İnsan yanında fare ve tavşanlarda testiküler kordonlarda yer alan germ hücrelerinin çoğu, dışı germ hücreleri mayoz girmiş olmasına karşın preleptoten döneminde takılmış haldedir (3,9,18). Bu duraklama kordonlardaki "Meiosis Preventing Substance(=Mayoz Engelleyici Madde)" adı verilen bir maddeye bağlı olarak gelişmektedir. İlginç olarak spermatogoniyaların bazılarının seminifer tübül dışında yerleşim gösterdikleri de bilinmektedir. Bu hücreler yerleşimleri nedeniyle mezonefrik kökenli hücrelerden salınan "Meiosis Inducing Substance(=Mayoz Uyarıcı Madde)" adı verilen madde tarafından etkilenecek mayoz bölünmeye devam ederler ve kısa sürede dejenere olup ölürler (3,5,10). Spermatogoniyaların çoğalması ile ilgili dönem süresince hücre gruplarında senkronize çoğalma görülmesi dikkati çekici bir bulgudur (4). Önceleri seyrek ve dağınık durumda bulunan spermatogoniyalar gelişen testiküler yapı ve hücreler ile birlikte hücreden daha zengin ve bilhassa Sertoli hücreleri ile çok sıkı ilişkisi olan bir yapı haline dönüşürler (13,34). Önceleri birbirlerine çok benzer yapı gösteren bu iki hücre grubu ilerleyen dönemlerde birbirlerinden daha iyi ayırt edilebilir hale gelirler. Spermatogoniyaların sitoplazması artar ve kromatini daha belirginleştirir (26,29).

Çalışmamızda da 13 haftalık embriyolarda spermatogoniyaların ve Sertoli hücrelerinin ayrımı iki hücre grubunun birbirlerine benzer morfolojik özelliklere sahip olması ve birbirleriyle sıkı irtibatları nedeniyle içice girmiş bir görünüm arz etmeleri nedeniyle güçlüklerle yapılabildi. Ayrımaları yapılırken hücrelerin nükleus yapıları ve kromatin dağılımları gözönüne alındı (Resim 1). Leydig hücrelerinin (Resim 2) sayısında 14.-15. haftalarda görülen artış, daha önceki çalışmalara (4,16,25) uyumluluk göstermekteydi ve bu sayısal artışın dış genital yapıların gelişimi için gerekli testosteron salgısı sağlama amaçlı olduğu kanaatine varıldı. Ayrıca testiküler kordonların şekil ve büyüklüklerinde bu dönemde meydana gelen homojenizasyon ve interstisiyel dokuda izlenen yer yer düzenli alanlar oluşumu da bu testosteron artışını destekler nitelikteydi. 16-17 haftalık embriyolarda (Resim 4) testislerde spermatogo-

niaların daha geniş sitoplazmaya sahip olmaları da bu dönemde iyice artmış olan testosteron salgısının bir sonucu olarak değerlendirildi. Testiküler kordonların daha düzenli ve benzer özellikler kazanması yine artmış Leydig hücre fonksiyonu olarak yorumlandı. İnterstisiyel dokunun yapısındaki düzenli hale geçiş ve damarlanma da artış dokunun fonksiyonel kapasitesinin bir artışı olarak değerlendirildi. 18. haftada (Resim 5, Resim 6) interstisiyel dokunun oldukça gelişmiş olduğu, geniş kan damarlarının oluşmaya başladığı ve seminifer tübüllerin daha yuvarlak bir görünüm arz ettiği, bununla birlikte, daha lümenin oluşmaya başlamadığı ancak merkezde yer yer küçük boşlukların olduğu tespit edildi. Bu dönemdeki Leydig hücre sayısı bir önceki döneme benzer yoğunlukta idi. 19. hafta sonrasında (Resim 7, Resim 8) Leydig hücrelerinde meydana gelen azalma, dış genital organ gelişiminin tamamlanmasına dair bir bulgu olarak değerlendirildi. Gelişimin erken dönemlerinde dağınık ve az sayıda görülen spermatogonilerin bu dönemde seminifer tübül içinde oldukça bol ve düzenli yapıda olduğunun belirlenmesi, ancak araştırmalarda belirtilenin aksine seminifer tübül dışında hiçbir spermatogonia olmadığını tespit edilmesi gelişimin ana basamaklarının tamamlanmak üzere olduğu yönünde bulgular olarak yorumlandı. Merkezde lümenin nispeten biraz daha belirgin hale geldiği görüldü. Bu dönemde elde edilen bulgulara Mittwoch, Byskov ve Larsen tarafından elde edilen bulgularla uyumluydu (4,16,21). 21. haftadan sonra (Resim 9) Leydig hücre sayısında azalma daha belirgin hale gelmişti. Seminifer tübül içinde mevcut spermatogonilerin ve Sertoli hücrelerinin oldukça sıkı ve düzenli bir şekilde bir yerleşim gösterdiği ve lümenin daha belirgin hale geldiği tespit edildi. Seminifer tübül dışı doku oldukça düzenli bir görünüm arz etmekteydi. Tüm bu veriler, artık, erkek gonadal gelişiminin büyük oranda tamamlandığı yönünde bulgular olarak değerlendirildi ve bu dönemdeki bulguların da Byskov, Satoh ve Mc Laren tarafından elde edilen bulgulara oldukça benzerlik gösterdiği anlaşıldı (4,20,29).

#### KAYNAKLAR

1. Beck F and Mittwoch U. Gonadal size during development. *J Anat* 1970; 106 (2): 404.
2. Boczkowski K. Male and female differentiation of the human gonad. *Clin Genet* 1973; 4: 213-9.
3. Byskov AG. Regulation of meiosis in mammals. *Ann Biol Anim Biochim Biophys* 1979; 19: 1251-61.
4. Byskov AG. Differentiation of mammalian embryonic gonad. *Physiological Reviews* 1986; 66 (1): 71-116.
5. Byskov AG and Saxen L. Induction of meiosis in foetal mouse testis in vitro. *Dev Biol* 1976; 52: 193-200.
6. Carlon N and Stahl A. The first stages of development of the gonads in man and higher vertebrates. *Pathol-Biol* 1973; 21 (8): 912-4.
7. Francavilla S, Cordeschi G, Properzi G, Concordia N, Cappa F and Pozzi V. Ultrastructure of fetal human gonad before sexual differentiation and during early testicular and ovarian development. *J Submicrosc Cytol Pathol* 1990; 22(3): 389-400.
8. Garcia-Castro MI, Anderson R, Heasman J and Wylie C. Interactions between germ cells and extracellular matrix glycoproteins during migration and gonad assembly in the mouse embryo. *The J of Cell Biol* 1997; 138: 471-80.
9. Gondos B and Byskov AG. Germ cell kinetics in the neonatal rabbit testis. *Cell Tissue Res* 1981; 215: 143-51.
10. Grinstead J and Byskov AG. Meiosis inducing and preventing substances in human male reproductive organs. *Fertil Steril* 1981; 35: 199-204.
11. Haseltine FP and Ohno S. Mechanisms of gonadal differentiation. *Science* 1981; 211: 1271-7.
12. Inomata T, Inoue S, Sugawara H, Kajihara H, Shinomiya T, Wagai I et al. Developmental changes in Paramesonephric and Mesonephric ducts and the external genitalia in Swine fetuses during sexual differentiation. *J Vet Med Sci* 1993; 55(3): 371-8.
13. Jegou B. Spermatids are regulators of Sertoli cell function. *Ann of the NY Acad of Sciences* 1991; 637: 322-6.
14. Jirasek JE, Raboch J and Uher J. The relationship between the development of gonads and external genitals in human fetuses. *Am J Obst & Gynec* 1968; 101 (6): 830-3.
15. Kumari M and Duraiswami S. Evidence for Sertoli-germ cell information exchange during mammalian spermatogenesis, *Cell Biology of the Testis and Epididymis*. Ann of the NY Acad of Sciences 1987; 513: 424-7.
16. Larsen WJ. Development of the Urogenital System In Human Embryology. Churchill Livingstone Inc, 1993: 235-80.
17. Lavoie MC, Basrur PK and Betteridge KJ. Isolation and identification of germ cells from fetal bovine ovaries. *Mol Reprod and Develop* 1994; 37: 413-24.
18. Luciani JM, Devictor-Vuillet M and Stahl A. Preleptotene chromosome condensation stage in human foetal and neonatal testis. *J Embryol Exp Morphol* 1977; 38: 175-86.
19. Mackay S, Bashir AA and Birnie DH. Primordial germ cells and gonadal development in the golden hamster. *J Anat* 1989; 164: 155-63.
20. Mc Laren A. Development of the mammalian gonad: The fate of the supporting cell lineage. *Bioessays* 1991; 13 (4): 151-6.
21. Mittwoch U. Differential growth of human foetal gonads with respect to sex and body side. *Ann Hum Genet* 1976; 40: 133-8.
22. Mittwoch U and Kirk D. Superior growth of the right gonad in human foetuses. *Nature* 1975; 257: 791-2.
23. Oyer CE. Juxtagonadal mesonephric glomeruli in fetuses of 11 to 21 weeks of gestation. *Pediatric Pathology* 1992; 12: 683-9.
24. Pelliniemi LJ. Ultrastructure of the early ovary and testis in pig embryos. *Am J Anat* 1975; 144: 89-112.
25. Pelliniemi LJ and Lauteala L. Development of sexual dimorphism in the embryonic gonad. *Hum Genet* 1981; 58: 64-7.
26. Polin RA and Fox WW. The Ovary and Testis: In: Grumbach M and Kaplan S, eds. *Fetal and Neonatal Physiology*. WB Saunders Company, 1992: 1851-83.
27. Sadler TW. Ürogenital Sistem In Langman's Medikal Embriyoloji, 6. Baskı, Williams & Wilkins, Baltimore, 1990: 246-81.
28. Satoh M. The histogenesis of the gonad in rat embryos. *J Anat* 1985; 143: 17-37.
29. Satoh M. Histogenesis and organogenesis of the gonad in human embryos. *J Anat* 1991; 177, 85-107.
30. Stern MJ and Horvitz HR. A normally attractive cell interaction is repulsive in two *C.elegans* mesodermal cell migration mutants. *Development* 1991; 113: 797-803.
31. Thomas JH, Stern MJ and Horvitz HR. Cell interactions coordinate the development of the *C. Elegans* egg-laying system. *Cell* 1990; 62: 1041-52.
32. Tsuji M, Shima H and Cunha GR. In vitro androgen-induced growth and morphogenesis and morphogenesis of the Wolffian duct within urogenital ridge. *Endocrinology* 1991; 128 (4): 1805-11.
33. Weiss L and Greep RO. The Male Reproductive System. In: Dym M, ed. *Histology*. Mc Graw-Hill Book Company, 1977: 979-1039.
34. Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE et al. *Embryology and Development* In: Collins P, ed Gray's Anatomy. Thirty-Eighth ed. New York: Churchill Livingstone Inc, 1995: 91-343.
35. Wilson JD, Griffin JE, Leshin M, George FW. Role of gonadal hormones in development of the sexual phenotypes. *Hum Genet* 1981; 58: 78-84.
36. Wylie CC. The biology of primordial germ cells. *Eur Urol* 1993; 23: 62-7.
37. Zamboni L and Upadhyay S. The contribution of the mesonephros to the development the sheep fetal testis. *The Am J of Anat* 1982; 165: 339-56.