

TESTİKÜLER PATOLOJİ DÜŞÜNÜLMEMEYEN 380 OLGUNUN TESTİSİNDE HISTOPATOLOJİK BULGULARIN PREVALANSI

Doç. Dr. Ergün UÇMAKLI (*), Uz. Dr. Şükrü YILDIRIM (*), Prof. Dr. Canser ÇAKALIR (**), Prof. Dr. İbrahim ÖZTEK (*),
Uz. Dr. Fatih YAVUZ (**), Uz. Dr. Emre ALBEK (**)

ÖZET: Genel erkek popülasyonundaki testisin histopatolojik anormal bulgularının sıklığını tesbit etmek için, 1989-1993 yılları arasında, adli tıp kurumunda yapılan otopsi olgularından alınan, değişik yaş gruplarına ait (7-74 yaş) testiküler bir patolojisi bilinmeyen 320 erkek gonadı örneğini ve GATA Haydarpaşa Eğitim hastanesi Üroloji kliniğinde prostatik adenokarsinoma nedeniyle yapılan, 60 olgunun orşiektomi materyalini inceledik. Testis örneklerinin mikroskopik incelenmesinde 342 olguda (%90) spermiyogenez izlendi. Bunların 76'sında (%20) değişik derecelerde hipospermiyogenez, 27'sinde (%7) spermatogenetik arrest, 9'unda Sertoli cell only sendrom (SCO), 2'sinde ise testisin tamamını tutan hiyalinizasyon vardı. Ayrıca 84 olguda peritübüler fibrosis, 3'ünde interstisyel fibrosis, 3'ünde inflamasyon, 47'sinde bazal membran hiyalinizasyonu, 60'ında fokal tübüler hiyalinizasyon, 22'sinde vasküler hiyalinizasyon, 7'sinde vazodilatasyon, 16'sında Sertoli hücrelerinde vakuolizasyon, 1 olguda Leydig hücre hiperplazisi, 7'sinde de Leydig hücrelerinde azalma gördük. İleri yaş grubundaki 3 olguda primitif tubuluslar bulunmaktaydı.

ANAHTAR KELİMELE: Testis, Histopatoloji, Sertoli Cell Only Syndrom, Spermatogenez.

SUMMARY: In order to determine the frequency of abnormal histopathologic findings in the testes of the general male population, we evaluated 320 gonadal specimens obtained during the medico legal autopsy between 1989-1993 in the Council of forensic medicine. There was no information present with regard to any testicular pathology. We also examined orchiectomy specimens of 60 cases with adenocarcinoma of the prostate, in GATA Haydarpaşa Training Hospital Urology clinic. In the microscopic examination of testes specimens, spermatogenesis was observed in 342 cases (90%). In 76 cases (20.6%) hypospermatogenesis was present. We observed spermatogenetic arrest in 27 cases (7%), Sertoli cell only syndrome in 9 cases, complete hyalinisation in 2 cases, peritubular fibrosis in 84 cases, interstitial fibrosis in 18 cases, chronic inflammation in 3 cases, perivascular hyalinisation in 22 cases, vasodilatation in 7 cases, vacuolisation in Sertoli cells, Leydig cell hyperplasia in 1 case, primitive tubular pattern in 3 cases and decreased number Leydig cells in 7 cases

KEY WORDS: Testes, Histopathology, Sertoli Cell Only Syndrom, Spermatogenesis.

GİRİŞ

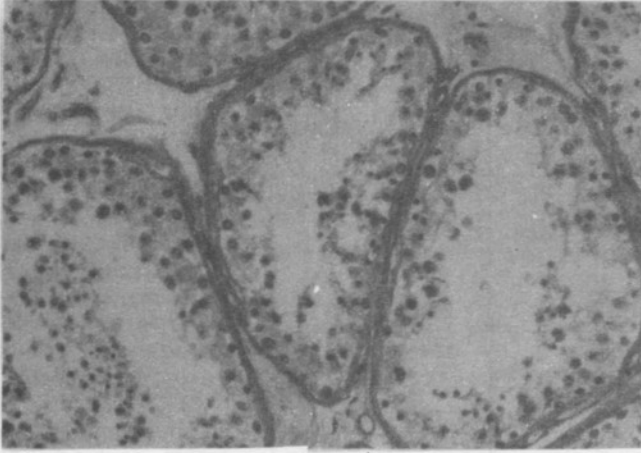
1940'lı yıllarda erkekte infertilite değerlendirilmesi amacı ile başlayan testiküler biopsi, bugün çok geniş bir endikas-

yon alanına sahiptir. Pek çok hastalık ve sendromlarda testis patolojileri bildirilmiştir.

Testisleri etkileyen bazı hastalık ve sendromlarda testis yapısı tanımlanmıştır (3,7,9). Çeşitli ateşli hastalıklarda, diyabetes mellitus, kronik karaciğer ve böbrek hastalıklarında, kardiyak ve vasküler bozukluklarda, testiste bir çok değişiklik olmaktadır.

* GATA Haydarpaşa Eğt. Hst. Patoloji ABD

** Adli Tıp Kurumu



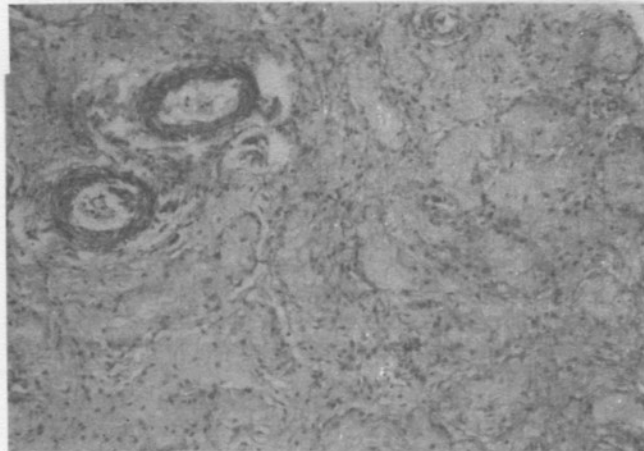
Resim 1: Hafif hipospermiyogenez izlenen, peritübüler membran kalın tüpler (PAS:x100).

Radyasyon, sıcaklık gibi fiziksel ajanlar ve günümüzde sıkça kullanılan bazı antibiyotikler, antihipertansifler, kemo-terapikler ve hormonların çoğu, testis fonksiyonlarını etkileyen, morfolojisini değiştiren kimyasal ajanlardır (1,8). Tüm bu hastalıklarda oluşan başlıca değişiklikler; Germ hücre hipoplazisi, maturasyon arresti, germ hücresi yokluğu, immatür germ hücrelerinde dökülme, peritübüler fibrosis, hiyalinizasyon ve tübüler atrofik mozaikizmdir.

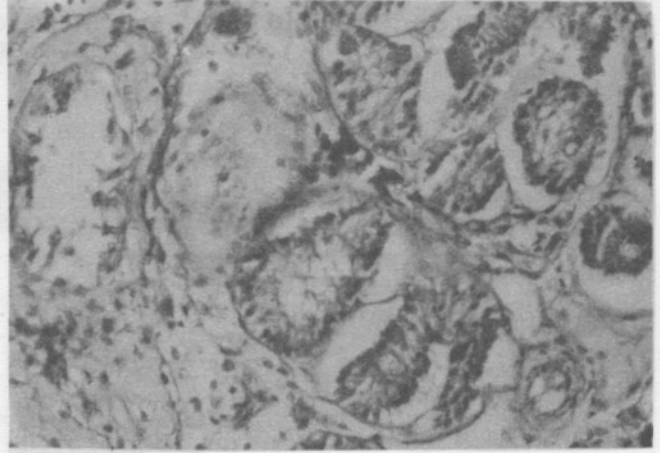
GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 1989-1993 yılları arasında, Adli Tıp Kurumunda otopsi yapılan, testiküler bir patoloji olduğu bilinmeyen, 18-74 yaşlarında 320 erkek cesedinden çıkarılan 564 adet ve GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji kliniğinde prostatik adenokrasinom nedeniyle orşiektomi yapılan, 54-74 yaşlarındaki 60 olgudan çıkarılan, 119 adet testis alındı. Otopsi sırasında testisler, kılıfları ile birlikte, üzerinde 3-5 cm uzunluğunda spermatik kordon bulunacak şekilde çıkarıldı.

Hastanemizde orşiektomi yapılan olguların testisi ise kılıflarından sıyrılarak çıkarılmıştı. Makroskobik incelemesi yapıp, 15x10x3mm boyutlarında ikişer kesit alındı. Kesitler Bouin solusyonunda tesbit edildi. Etil alkol, aseton, kesilen



Resim 2: Komplet tübüler skleroz izlenen testis kesiti (HE: x50).



Resim 3: Erişkin testisinde sclerotik tüpler yanı sıra, ince duvarlı elastik liften yoksun primitif tüpler (Elastika Van Gieson: x100).

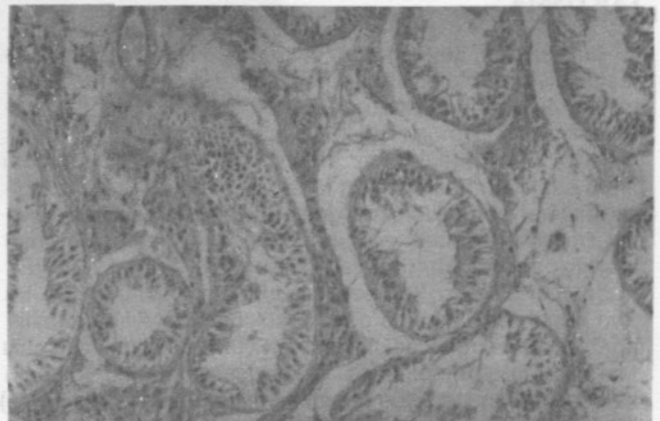
ve sıcak parafinden oluşan uzun takibe alındı ve parafin bloklar hazırlandı. Dört mikron kalınlığında kesitler alındı. Olguların hepsi hematoxylin eozin (HE) ve periodic acid-schiff (PAS) boyaları ile boyandı.

HE ile boyanmış preparatlar, ışık mikroskopunda incelendi. Elli'lik büyütme ile tüm alanlar tarandı. 100x'lük büyütme ile seminifer tübül çapı, 200x'lük büyütmede epitel tabakasının kaç sıradan oluştuğu saptandı. 400x'lük büyütme ile spermiyogenezin seviyesine bakıldı. Her olgumuzda 2000±20, seminifer tübül kesiti görüldü.

İstatistiksel değerlendirme öncesi, olgular 5 yaş grubuna ayrıldı; 17-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61+ CHI-SQUARE testi ile yaş grupları arasında anlamlı farklılıklar araştırıldı.

BULGULAR

Tüm olguların mikroskobik incelemelerinde görülen histopatolojik bulgular Tablo-1 ve Tablo-2'de özetlenmiştir. Sağ ve sol ayırımı yapılan 224 olgudan 5 tanesinde, her iki testiste spermiyogenezin seviyesi birbirinden farklıydı. 18-30, 31-40, 41-50, 51-60, 60+ yaş grupları arasında, normospermiyogenez, hipospermiyogenez, spermatositik arrest, SCOS ve sklerotik testis oranlarında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (CHI-SQUARE; p=0,0036) (Resim-1,2,3,4).



Resim 4: Sadece Sertoli hücreleri bulunan tüpler (HE: x100).

TABLO 1: 380 OLGUDA GÖRÜLEN HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLERİN YAŞ GRUPLARINA DAĞILIMI

HİSTOPATOLOJİK BULGULAR	n=133 18-30 Yaş	n=52 31-40 Yaş	n=44 41-50 Yaş	n=75 51-60 Yaş	n=76 61* Yaş	n=380 TOPLAM
Peritübüler membran kalınlaşması	17	12	17	20	47	113
Peritübüler fibrozis						
Fokal	8	8	10	10	34	74
Diffüz	1	-	-	2	4	7
Bazan membran hiyalinizasyonu	2	2	3	10	26	43
Sklerotik tubulus						
Fokal	11	9	3	8	12	43
Diffüz	3	-	-	-	-	3
İnterstisyel fibrozis	4	3	2	4	6	14
Lenfosit infiltrasyonu	2	-	-	-	-	2
İnterstisyumda genişleme	1	1	2	1	1	6
Vasküler değişiklikler						
Hiyalinizasyon	-	-	2	-	3	5
Vazodilatasyon	2	1	-	1	-	4
Amiloidoz	-	-	-	-	-	1
Maturasyon derecesi						
Spermatid	132	47	32	47	48	306
Seconder spermatid	-	-	-	-	-	-
Primer spermatid	-	-	-	1	2	3
Spermatogonya	1	-	-	2	3	6
Sadece Sertoli	1	-	-	1	-	2
Sertoli hücresi değişiklikleri						
Hiperplazi	-	-	-	-	-	-
Hipoplazi	-	-	-	-	-	-
Yokluğu	-	-	-	-	-	-
Vakuolizasyon	2	2	1	3	4	12
Leydig hücresi değişiklikleri						
Hiperplazi	1	-	-	-	-	1
Azalma	3	4	3	4	8	22
Yokluğu	2	-	-	-	-	2
Lipofüsin birikimi	133	57	35	55	62	342
Pirimitif tubulus	-	-	-	3	-	3

TARTIŞMA

Bu çalışma, toplumumuzdaki erkeklerin gonadlarında çeşitli histopatolojik değişikliklerin, azımsanmayacak bir sıklıkta olduğunu göstermektedir. Araştırmacılar bazı hastalıkların testis morfolojisini etkilediğini bildirmekte (8,9,12). Bizim olgularımız arasında, testis fonksiyonlarını direkt etkileyen hastalıkların fazla olması nedeni ile, (kardiyo-vasküler patolojiler, malignite ve tedavisi) spermiyogenez, normal popülasyondan farklı bulunmuştur. Normal spermiyogenez, tüm olgular içinde %78 iken, 18-30 yaş grubunda %90'dır. İleri yaş grubundaki olgularımızda bu oran genel popülasyona göre düşüktür. Hastalıklarla testis morfolojisinin değişmediğini belirten Giwerzman'ın çalışması da, adli otopsilerde olmakla beraber çalışmalarına 50 yaşın üzerinde olanları, madde bağımlılarını, HIV ve Hepatit Ag (+) olguları dahil etmemiştir (4). Hipospermiyogenezin her üç formunu da, yaş ile artan oranlarda gördük. En çok dikkati

çeken bulgulardan biri, belirtilen hastalıkların daha çok olduğu 41-50 yaş grubunda spermiyogenez yavaşlarken, 51-60 yaş grubunda istatistiksel anlamlılık verecek şekilde yükselmesi idi. Yaşın ilerlemesiyle, seminifer tübüllerde hipospermatogenez, ortaya çıkmaktadır (2,8). Çalışmamızda spermatogenetik arrest seviyesinin ilerleyen yaş ile gerilediğini gördük.

SCOS tanısı koyabilmek için tübüllerin hiçbirinde Sertoli hücrelerinden başka hücre bulunmaması gerekir (8). Çalışmamızda ise 2 olgumuzda bu görünüm mevcuttu. Fokal SCOS alanları içerenleri SCOS olarak değerlendirmedik. Bu nedenle küçük cerrahi biopsilerin bazen tüm testisi yansıtmaya-çağı kanaatindeyiz.

Progressiv dejeneratif değişiklikler yaş ilerledikçe ortaya çıkar (12). Normal yetişkin testisinde bazen birkaç skleroze tübül bulunabilir, ancak yaygın skleroz alanları patolojiktir (2,6).

Yaşları 24-25 olan 2 olgumuzda tüm tubuluslar hyalinize idi. Leydig hücrelerinin hiperplazik olduğu bu olgularımızı Klinefelter sendromu olarak yorumladık. 24 olguda da fokal sklerozis saptadık, 2 olguda ise retraktıl testis için tanımlanan (8), tipik morfolojik yapıyı gözledik. Diffüz interstisyel fibrozisi sadece bir olguda bulduk. CO zehirlenmesi nedeniyle ölmüş olan olgularda, interstisyumda ve damarlarında genişleme görülmekteydi. Bazı olgularda tunika vasküleriste varikoseli düşündüran morfoloji izlenmekte idi.

Johnson tüm yaş gruplarında Sertoli ve germ hücreleri arasında nisbeten sabit bir oran olduğunu bildirmektedir (5). Bizim bulgularımızda da, tubulus başına düşen Sertoli hücre sayısının, bütün yaş gruplarında sabit oranlarda (12±2) kaldığını izledik.

Yaşlanan testiste Leydig hücreleri farklı zıt durumlar sergileyebilir (8). Biz toplam 22 olguda, göreceli olarak Leydig hücrelerinin azaldığını ve bir olguda da, fokal hiperplaziye uğradığını gördük. Dikkatimizi çeken bir diğer özellik de,

TABLO 2: 380 OLGU TESTİSİNDE MORFOLOJİK YAPI

		18-30	31-40	41-50	51-60	61+	TOPLAM
		Olgu Sayısı	Olgu Sayısı	Olgu Sayısı	Olgu Sayısı	Olgu Sayısı	Olgu Sayısı
Normospermiyogenez		119	44	29	56	58	306
Hipospermiyogenez (Germ cell hipoplazi)	Hafif	7	7	13	4	3	34
	Orta	3	1	1	8	12	25
	Şiddetli	-	-	-	4	7	11
M.Arresti	Sekonder Spermatid	-	-	-	-	1	1
	Primer Spermatid	-	-	-	1	2	3
	Spermatogonyum	1	-	-	2	3	6
SSOS	Adült tip	1	-	1	-	-	2
	İmmatür tip	-	-	-	-	-	-
Komple Skleroz		2	-	-	-	-	2
TOPLAM		133	52	44	75	86	390

her iki testisi bulunan, 224 olgudan 5 tanesinde, iki testis arasında morfolojik tablonun farklı olmasıydı. Bu durum infertilite araştırmalarında, dikkate alınarak her iki testisten de biopsi örnekleri alınmalıdır. Literatürde bu farklılık bildirilmesine rağmen, bir oran verilmemektedir (2,11). 58 yaşındaki bir olguda, elastik liften yoksun, peritübüler membranı ince, immatür germ hücreleri ile dolu, küçük çaplı primitif tubuluslar gördük. Bu durum genellikle kriptorşik testislerde görülmektedir (8). Bu olguda gecikmiş bir orşiopeksi düşündük.

Bir çok çalışmada, Morfin'in LH ve FSH salgılanmasını selektif olarak inhibe edip, spermatogenezini önlediği gösterilmiştir (1). Bizim olgularımızdan 5'i morfin zehirlenmesi sebebiyle ölmüştü. 22-34 yaşları arasındaki bu olgulardan birinde komplet spermatogenetik arrest izlenirken, diğer 4 olgunun testisleri hem histolojik hem de kantitatif olarak, normal sınırlar içindeydi.

Sonuç olarak; yaşı ilerlemesiyle testislerde, peritübüler fibrozis, semineri tubül hyalinizasyonu, hipospermiyogenez ve matürasyon arresti gibi involusyonel değişikliklerin arttığı ve hipospermiyogenezin 40-60 yaşları arasında daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca araştırmamız top-

lumumuzda ileri yaş gruplarında bile inmemiş testisli insanların olabileceğini ve genç erişkin erkeklerde bile, sekonder olarak testisleri etkileyen hastalıkların sıkça görüldüğünü ortaya koymuştur.

KAYNAKLAR

1. Aytekin, Y., Güngör, M., Sağduyu H.: Kronik morfin uygulamasında testis morfolojisi. Türk Patoloji Dergisi, 3:7-13, 1987.
2. Burke, A.P., Mostofi, K.: Intratubular malignant germ cells in testicular biopsies: clinical course and identification by staining for placental alkaline phosphatase mod. Pathology, 1:475-480, 1988.
3. Coburn, M., Wheeler, T., Lipshultz, L.I.: Testicular biopsy (its use and limitations). Urologic Clinics Of North America, 14:551-561, 1987.
4. Giwercman, A., Müller, J., Skakkebaek, N.E.: Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes from 399 men who died suddenly and unexpectedly. The Journal Of Urology, 145:77-80, 1990.
5. Johnsen, S.G.: Testicular biopsy score count a Method for registration of spermatogenesis in human testes: normal values and results in 335 hypogonadal Males. Hormones I: 2:1970
6. Makler, A., Abramovici, H.: The correlation between sperm count and testicular biopsy using a new scoring system. Int. J. Fertil, 23: 300-304, 1978.
7. Mannion, R.A., Cottrell, T.L.C.: Correlation between testicular biopsy and sperm count. The Journal Of Urology, 85:953-955, 1961.
8. Nistal, I., Paniagua, R.: Testicular and epididymal pathology, New York, Thieme-Stratton Inc. 1984, 94-113.
9. Nistal, M., Jimenez, F., Paniagua, R.: Sertoli Cell types in the sertoli-cell-only syndrome: Relationships between sertoli cell morphology and. aetiology, Histopathology, 16:173-179, 1990.
10. Pesce, C., Reale, A.: Testis biopsy for infertility: A comparative assessment of current score methods for the evaluation of the histological specimen. Int. J. Fertil., 30:7-12, 1985.
11. Silber, S.J., Rodriguez-Rigau, L.J.: Quantitative analysis of testicle biopsy: Determination of partial obstruction and prediction of sperm count after surgery for obstruction. Fertility And Sterility, 36:480-485, 1981.
12. Wong, T., Straus, F.H., Warner, N.E.: Testicular biopsy in the study of male infertility (pretesticular causes of infertility) Arch Pathol., 98:1-8. 1974.