

İNMEMİŞ TESTİS
UNDESCENDED TESTISİnmemiş Testiste Embriyoloji ve Testiküler İniş Mekanizmaları
Embryology of Undescended Testis and Mechanisms of Testicular Descent

Koray Ağras

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

Özet | Abstract

Testiküler iniş, farklı anatomik ve hormonal etkiler sonucunda gelişen ancak hala bilemediğimiz birçok noktaları bulunan iki faz sonucunda gerçekleşmektedir. İniş esnasında en kritik yapı olan gubernakulum, ilk faz olan transabdominal fazda “şişme reaksiyonu” gösterir; ikinci faz olan inguinokrotal fazda ise aktif olarak karın duvarının dışına çıkarak testisle beraber skrotuma migrate olur. İlk fazda insulin-benzeri hormon 3 en önemli düzenleyicidir ve testosteron etkisiyle kranial asıci ligaman ortadan kaybolur. İn-guinokrotal faz ise, ya gubernakulumla doğrudan etki gösteren ya da genitofemoral sinirin duyu dallarından dolayı olarak kalsitonin gen-bağımlı peptid salgılatan androjenler tarafından kontrol edilmektedir. Son yıllarda testislerin inmesi ile ilgili bu klasik bilgileri ek olarak birçok yeni veri elde edilmiş, birçok yeni hipotez ortaya konmuştur. Testislerin inişindeki embriyolojik olayların ve moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılması kriptorşidizm tedavisinde yeni ilerlemeler sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Gonadal embriyogenez, kriptorşidizm, mekanizmalar, testiküler iniş

Testicular descent is known to occur in 2 steps, with different anatomies and hormonal regulation but with many still unresolved controversies. The gubernaculum remains the key structure, undergoing the ‘swelling reaction’ in the transabdominal phase, and actively migrating out of the abdominal wall to the scrotum together with the testicle in the inguinoscrotal phase. Insulin-like hormone 3 is the primary regulator of the first phase and the cranial suspensory ligament regresses by a testosterone effect. The inguinoscrotal phase is controlled by androgens acting both directly on the gubernaculum and indirectly via the genitofemoral nerve, and release of calcitonin gene-related peptide from its sensory fibres. In recent years, in addition to our above classical knowledge, many new data were obtained and different hypotheses have been put forward regarding testicular descent. Further understanding of the embryologic events and molecular regulators in testicular descent may lead to new advances in the treatment of cryptorchidism.

Key words: Gonadal embryogenesis, cryptorchidism, mechanisms, testicular descent

Spermatogenezin normal bir şekilde gerçekleşebilmesi için, testislerin karın boşluğunun dışına çıkıp 2-3 derece daha serin olan skrotuma inmeleri gerekmektedir. Bu iniş normal bir şekilde gerçekleşmezse kriptorşidizm dediğimiz durum karşımıza çıkar. Kriptoşidizm yeni doğan erkek çocuklarda en sık rastlanılan anomalidir ve prematür doğan erkek bebeklerde prevalansı %30, termde doğanlarda ise %3’tür. Doğumdan sonraki ilk üç ayda olguların yaklaşık yarısı düzeltilmektedir. Bir yaşına gelindiğinde kriptorşidizm insidansı %1’e düşer.(1) Prematürite, düşük doğum ağırlığı, ikiz doğum ve maternal östrojen maruziyeti kriptorşidizm için iyi bilinen risk faktörleridir. Birçok genetik hastalıkta da (X kromozomu anomalileri, Fankoni anemisi, Prader-Willi sendromu, Denys-Drash Sendromu vb.) kriptorşidizme rastlanır.

Testiküler iniş, türler arasında anatomik, endokrinolojik ve kronolojik yönden farklılıklar göstermektedir. Örneğin; kemirgenlerde ve köpeklerde testiküler iniş postnatal olarak gerçekleşirken, insanlarda, domuz, at, koyun gibi hayvanlarda doğumdan önce tamamlanır.(2) Bu farklılıklara rağmen

yapılan birçok hayvan çalışması testiküler inişin embriyolojisi ve moleküler-genetik mekanizmaları hakkındaki bilgilerimizin artmasını sağlamıştır.

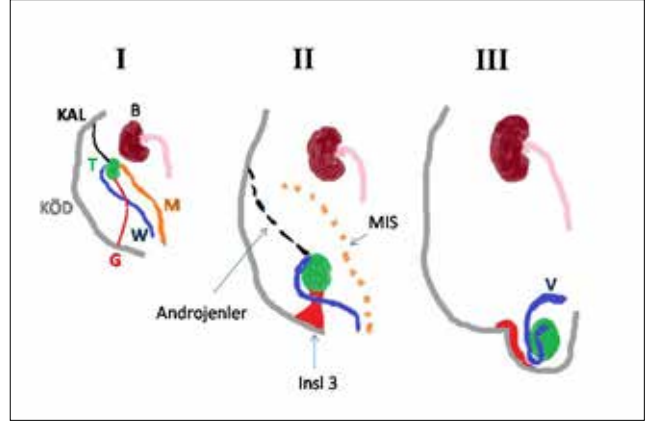
Testis Gelişiminin ve İnişinin Embriyolojisi

Gelişimin beşinci haftasında çölemik epitelyum ve altındaki mezenkim mezonefrozun medialinde gelişerek, korteks ve medullası olan bipotansiyel gonadı oluştururlar. Bu gelişimden wilms tümörü geni (WT1) ve seryodojenik faktör 1 (SF-1) gibi genlerin aktivasyonu sorumludur. Diferansiye olmamış gonadların testis veya ovaryuma dönüşümü de genetik olarak belirlenmektedir. Altıncı haftada Y kromozomunun kısa kolundaki SRY (seks belirleyici bölge) geni ve SOX9, FGF9 ve DAX1 gibi diğer testis belirleyici genlerin aktivasyonu ile gonadın korteks dokusu gerileyerek medüller testiküler yapılar gelişir. Yol sac duvarındaki primordial germ hücreleri de dorsal mezenter boyunca ilerleyerek gonadı oluştururlar. Mülleryan inhibe edici madde (MIS) üreten Sertoli hücreleri 6. haftada; testosteron ve insulin

benzeri faktör-3 (Insl-3) üreten Leydig hücreleri ise 8. haftada belirlemektedir. Gonadal sekse göre gelişen internal ve eksternal genital organlar, diferansiye olan gonadın hormonal fonksiyonuna göre belirlenmektedir. Her hormon aynı taraf parakrin etkiye sahiptir. Bu kritik hormon mekanizmasındaki aksaklıkta dişi tip farklılaşma veya anormal erkek tip farklılaşma gelişebilmektedir. Erkek dış genital organlarının gelişimi için bu dokularda testosteronun dihidrotestosterona dönüşümünü sağlayan 5 Alfa redüktaz tip-2 enzimine ihtiyaç vardır.

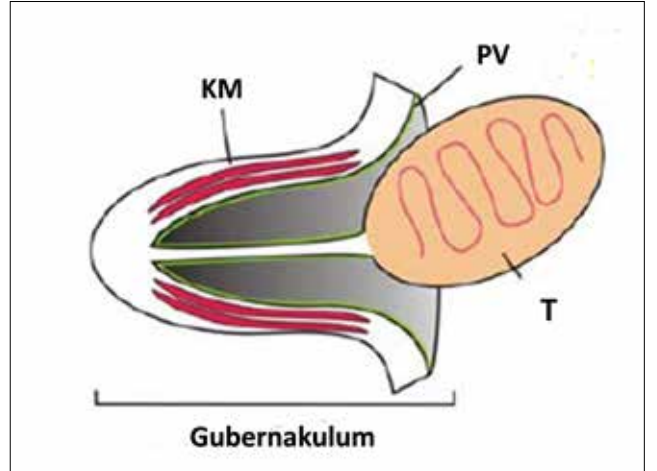
Testislerin inmesi insanlarda iki ana evrede incelenir, transabdominal göç evresi ve inguinokrotal iniş evresi.(3) İnsanlarda ilk evre intra-uterin gelişimin 10. ile 15. haftaları arasında, cinsel organların gelişiminin başlamasının hemen sonrasında gerçekleşmektedir. Bu evrede testisler abdomen içinde böbreklerin alt polünden inguinal kanal girişine doğru yer değiştirirler. Daha sonra inguinokrotal göç başlayana kadar 28. haftanın sonuna kadar süren bir duraklama olur ve bu dönemde testisler internal halka seviyesinde kalmaya devam ederler. Son evre olan inguinokrotal evrede testisler inguinal kanaldan geçerek skrotuma yerleşirler ve iniş 35. hafta sonunda tamamlanmaktadır. Testiküler iniş ile ilgili yapılmış olan hayvan çalışmalarında en sık kullanılan hayvanlar fareler ve sıçanlardır. Bu hayvanlarda ilk evre doğumdan hemen önce, ikinci evre ise postnatal birinci haftada tamamlanmaktadır.

İnsanlarda daha az kanıt olmakla beraber, memelilerde testislerin inişinin kontrolünde anahtar rolü oynayan yapı genitoinguinal ligamandır (gubernakulum) (Şekil 1, 2). Birinci evre olan transabdominal evrede, erkek gubernakulumunda Insl-3 uyarısına cevaben (LGR8 isimli reseptörü aracılığıyla) bir şişme reaksiyonu (mezenkimal proliferasyon ve hyaluronik asit artışı) meydana gelir.(4) Bu etki MIS salınımıyla daha da artar. Testosteron ise bu evrede kranial asıcı ligamanın ortadan kaybolmasında etkilidir.(3) Şişme reaksiyonu sonucunda gubernakulum kısalır ve vücudun büyümesine paralel uzamaz, böylelikle 12. haftada fetal testisi yakınında oluşacak olan internal inguinal kanal yakınında tutmuş olur. Dişilerde ise, tersine şişme reaksiyonu olmaz ve bunun sonucunda gubernakulum pasif şekilde uzayarak round ligamana dönüşür; fetüs ve abdominal kavitenin genişlemesiyle overler yukarı çıkarlar. Protesus vajinalis (PV), gestasyonel yaşamda ilk olarak 7.-10. haftalar arasında peritondan bir cep şeklinde izlenmektedir ve zamanla gubernakulum boyunca gelişip kısmen çevresini de sararak potansiyel bir boşluk oluşturur.(5) Testislerin inguinal kanal girişinde sabit durduğu dönemde duraklamanın nasıl sağlandığı ve bu dönemde ne gibi değişiklikler olduğu bilinmemektedir. Muhtemelen duraklama evresinde genitofemoral sinire (GFN) giden L1 ve L2 duyuşal sinir köklerinin maskulinizasyonu olmaktadır. Duraklama esnasında gubernakulum ve PV inguinal kanal yolu ile skrotuma doğru hareket ederek testiküler iniş için bir yol hazırlarlar. İnguinoskrotal evrede erkeklerde gubernakulumun kaudal kısmının bulböz yapı-



Şekil 1. Testisin perirenal pozisyonundan skrotal pozisyona inişi esnasındaki olayların şematik özeti.

(I) Andiferansiye gonad dönemi: KAL: kranial asıcı ligaman (siyah), KÖD: karın ön duvarı (gri), B: böbrek (bordo), W: wolf kanalı (mavi), M: müler kanalı (turuncu), G: gubernakulum (kırmızı), T: testis (yeşil), (II) Doğumdan hemen önce androjenler KAL'nin involüsyonunu, İnsülin benzeri faktör-3 (Insl-3) ise gubernakulumun kalınlaşmasını sağlayarak testisi inguinal pozisyonda tutarlar. Sertoli hücrelerinden salınan Müllerian inhibiting substance (MIS) Müller kanalının regresyonunda, androjenler ise wolf kanalından köken alan yapıların gelişiminde rol oynarlar, (III) Gubernakulum testisin oluşmuş olan inguinal kanaldan skrotuma geçmesine yardımcı olur. V: vaz deferens



Şekil 2. İnguinoskrotal iniş sırasında gubernakulumun görünümü.

T, testis; PV, prosesus vajinalis. KM: kremaster kası

sında, ekstrasellüler matrisin kaybı ile birlikte yeniden şekillenme söz konusudur. Bu son evrede gubernakulumun ve içerisindeki PV'nin uzaması, GFN'yi etkileyerek kalsitonin gen-bağımlı peptid (CGRP) salınımına yol açan androjenlerin kontrolü altında gerçekleşir.(6) Kemirgen memelilerde, inguinokrotal fazdaki gubernakulum kontraktıl özellikler gösterir ve kontraktilite özellikleri kardiyak miyositlere benzer. Erişkin erkeklerdeki kremaster kası ise matür bir iskelet kasıdır ancak bilinçli kontrol edilemez. Ratlarda, miyositlerin postnatal dönemde dahi var olması testislerin inmesine yardımcı olduklarını düşündürmektedir. Normal bir testiküler inişten

sonra PV kapanır ve involüsyona uğrar. Bu süreçteki bir anormallik asending testisin ortaya çıkmasına neden olabilir.

Testiküler İnişin Embriyolojisinde Tartışmalı Noktalar ve Yeni Bilgiler

Testiküler iniş ile ilgili klasik bilgilerimiz yukarıda özetlenmişken, hala tartışmalı olan birçok nokta bulunmaktadır. Örneğin Fiegel ve arkadaşlarının yeni yayınladıkları bir elektron mikroskopi çalışmasında, PV'ye önce testisin değil de epididimin girdiğini, testisin epididimi pasif olarak takip ettiği ve bu bulgunun da testislerin gubernakulum tarafından aşağıya doğru çekildiği savını çürüttüğü iddia edilmiştir. (7) Bu çalışmaya göre PV'nin gelişimi, gubernakulumun şişkin kısmının regresyonundan sonra olmakta ve testisler iniş boyunca intraperitoneal bölgede kalmaktadır. Bu bulgular gubernakulumun çoğunlukla izlenmediği ancak normal inmiş testislerin de bulunabildiği gastroşizisli olgulardaki durumu açıklamaktadır; ayrıca gubernakulumun inguinokrotal evre öncesi testislerin inguinal kanal girişinde sabitlenmesinde rol oynadığı ancak skrotuma inişte pek rolü olmadığı görüşünü desteklemektedir.

Epididimin testisin inişindeki rolü tartışmalıdır. Yapılan bir çalışmada epididimlerin çıkarılması ve wolf kanalının yokluğunun testislerin inişini engellemediğine dair bulgular, epididimlerin testislerin inişinde rolü olmadığını düşündürmüştür.(8) Ancak epididimal anomaliler inmemiş testisli olguların %35'inde izlenirken, normal olgularda %4 oranında izlenmektedir.(9) PV'nin açık olduğu olgularda epididimal anomaliler testisin pozisyonundan bağımsız olarak %69 oranında izlenirken, PV'nin kapalı olduğu olgularda bu oran %14'dür ki bu bulgular, androjenik uyarının PV kapanması dışında epididimal gelişim için de gerekli olduğunu, normal testiküler iniş için normal bir epididimal gelişim gerektiğini göstermektedir.(10)

Eski yayınlarda karın içi basıncın da testislerin inişinde etkili olabileceği öne sürülmüştür.(11, 12) Prune-belly sendromu, gastroşizis ve omfalosel gibi karın ön duvarı defektlerinde kriptorşidizmin sık görülmesi bu teoriyi destekler.(13, 14) Ancak bu teori unilateral olguları açıklamakta yetersiz kalmaktadır.

Prosesus vajinalis yapısı ve nasıl geliştiği de diğer bir tartışmalı konudur. İnsanlarda ilk tanımlandığında PV'nin embriyonik coelomic boşluğun gubernakular mezenşimin içine doğru, intraabdominal basıncın etkisiyle pasif olarak fıtıklaşarak geliştiği düşünülmüştür.(15) Karın içi basıncı, umbilikal halkanın 10. haftada kapanması ve barsakların gelişmesiyle artmakta ve PV'nin oluşmasını başlatmaktadır. Ancak bu itme divertikülü açıklaması, dişi fetüslerde PV'nin neden uzamadığını açıklayamamaktadır. PV oluşumuyla ilgili destek bulmayan diğer bir hipotez PV'nin kremaster kasının çekmesiyle oluştuğudur.(16) Son bulgular PV'nin aktif mitoz gösteren ve peritondan farklı özelleşmiş bir epitelle döşeli olduğunu göstermiş ve PV'nin peritondan gelişmiş bir çekme divertikülü olduğu savını zayıflatmıştır.(5) İnguinal herni ameliyatları esnasında çıkarılan herni kesesinin

organ kültüründe eksojen CGRP'ye maruz bırakıldığında oblitere olması, ancak başka bölgelerden alınan paryetal peritonda bu etkinin görülmemesi, PV'nin peritondan farklı ve özelleşmiş bir yapı olduğunu desteklemektedir.(17) Bu aynı zamanda PV'nin testiküler inişi CGRP salgılayan genito-femoral sinir uyarısıyla kontrol ettiğini gösteren bir bulgudur.

Testislerin skrotuma göçü gubernakular migrasyon ve eversiyon ile CGRP uyarısı sonucunda kremaster kasının ritmik kontraksiyonları yardımıyla olmaktadır.(18) Kremaster kası ile ilgili anatomi kitaplarındaki klasik bilgimiz insanlarda internal oblik kasta, ratlarda hem internal hem de transvers oblik kasta köken aldığıdır.(19) Ülkemizden, gubernakulumun üzerinde hem düz kasın hem de çizgili kasın olduğunu bildiren bir yayında, kremaster kasının vasküler düz hücrelerinden geliştiği öne sürülmüştür.(20) Yeni çalışmalar kremaster kasının gubernakulumun distal ucundan kaynaklandığını göstermektedir.(21, 22) Yani kremaster kasının gelişimi abdominal duvardan basit bir uzantı oluşumu sonucunda değil, gubernakulumdaki mesenterik farklılaşma sonucunda olmaktadır. Bu bulgu sonrasında gubernakulum gelişiminin ekstremite tomurcuğunun gelişimine benzer şekilde olabileceğine dair bir hipotez öne sürülmüştür.(23) Ekstremitte gelişiminin başlangıcında, tıpkı eksternal genital organ gelişimindeki genital tüberkül gibi, bir ekstremite tomurcuğu mevcuttur. Bu tomurcuğun en distal kısmı ekstremite gelişimini kontrol eder ve bu distal kısım mikrocerrahi yöntemle çıkarılırsa ekstremite gelişimi gerçekleşmez, başka bir yere transplante edilirse ekstremite gelişimi izlenir.(24) Benzer deneyler genital tüberkül için de yapılmış, ve genital gelişimin kontrolünün üretral pleytte olduğu öne sürülmüştür.(25) Eğer gubernakular gelişim de ekstremite gelişimine benziyorsa, içerisinde bu gelişimi kontrol eden bir bölge olmalıdır. Ng ve arkadaşları 2009 yılında gubernakulum gelişimini distal ucun kontrol ettiğini ve bu bölgenin eksojen CGRP uyarısına yanıt verdiğini ortaya koymuşlardır.(26) Ekstremitte gelişiminde önemli rolü olan fibroblast büyüme faktörü-10 ve Hoxa 10 isimli genlerin gubernakular gelişimin erken evresinde de önemli rolü olduğunun gösterilmesi, gubernakular gelişimin ekstremite gelişimine benzediğine dair hipotezi desteklemiştir.(23) Yani gubernakulum testisten önce skrotuma doğru göç etmektedir.

Peki gubernakular gelişimi tetikleyen uyarı nedir? Sıçanlarda gubernakulumun erken evrede inguinal meme tomurcuğuyla yakınlığı dikkat çekicidir. Prenatal antiandrojene maruz bırakılan ratlarda gubernakulumda postnatal histolojik farklılıklar meydana gelirken, yakınında bulunan meme dokusunda beklenen regresyon izlenmemektedir. (27) Testiküler feminizasyonlu ratlarda, prenatal antiandrojene maruz kalmış ratlarda ve kontrol grubunda meme dokusunun gubernakulumla olan histolojik ilişkisi birbirinden farklıdır.(28) Bu bulgular meme hattındaki trofik sinyallerin GFN'yi uyararak gubernakulumun skrotuma göçünü başlattığı hipotezinin ortaya atılmasına neden olmuştur.(5) Çok yeni bir yayında sıçan embriyosunda meme hattının

hemen altında "meme yağ yastıkçığı- mammary fat pad (MFP)" denen bölgede farklı androjen reseptör ekspresyonu gösteren bir fibroblast subpopülasyonu tespit edilmesi bu hipotezi desteklemektedir.(29) MFP testislerin inişinde önemli bir role sahip olabilir. Zira gubernakulumun hemen etrafındaki inguinal yağ yastıkçığı içinde artmış metalloproteinaz aktivitesi bulunması, tıpkı bir buzkıran gemisi gibi bu dokunun gubernakulumuna migrasyonunda yol gösterdiği ve kollajen yıkımında yardımcı olduğunu düşündürmektedir.(30)

Ülkemizden bildirilen çeşitli çalışmalarda Tanyel ve arkadaşları inmemiş testis gelişimini, normal testiküler iniş esnasında izledikleri geçici azalmış sempatik aktivitenin olmamasıyla açıklamışlardır.(31-34) Bu teoriye göre normal testiküler iniş gubernaküler yapılar üzerinde beliren düz kaslar aracılığıyla olmaktadır ve testis yerine indikten sonra PV'nin kapanması için bu düz kas hücreleri apoptoza uğramaktadır. Bunun başarılması için sempatik uyarı geçici olarak azalmalı, parasempatik tonus artmalıdır. Sempatik tonus androjenlere bağımlıdır ve gebeliğin son trimestrinde androjenlerin azalması, sempatik tonusu azaltarak apoptoza ve normal testiküler inişe yardımcı olur. Santral sinir sisteminin kontrolü altındaki sempatik uyarının azalmasındaki zamanlama, azalmanın şiddeti veya süresi herni, hidrosel veya anormal testis yerleşimine neden olur. Sempatik uyarıdaki azalmanın geçici olmayıp devam etmesi halinde inmemiş, retraktıl veya ascending (çıkan) testis, fertilité azalması ve epididimovazal anomaliler gelişir. Yani bu teori kriptorşidizmi olgularda izlediğimiz farklı klinik durumları açıklayan yegane teoridir. Yazarlar, bu teorilerini kalp hızı değişkenliği açısından inmemiş testisli çocukların kontrol grubuna göre artmış parasempatik aktivite yönünde farklılık olduğunu bildirmeleriyle desteklemiştirler.(35) Ancak çocukluk çağında azalmış sempatik veya artmış parasempatik aktivitenin persistansının neden hala devam ettiği belli değildir ve başka çalışmalarla da desteklenmesi gerekir. Nitekim yazarların belirttiği gebeliğin son dönemindeki androjen düzeylerinin azalmasının sempatik uyarıyı azaltarak testiküler inişe yardımcı olması hali geçicidir ve bu durum çocukluk döneminde de devam eden sinir sistemi değişikliklerini açıklamakta yetersiz kalabilir. Yazarların da yayınlarında belirttiği gibi, inmemiş testisli çocukların serum androjen düzeyleri ile normal çocukların serum androjen düzeyleri birbirinden çoğu kez farksızdır.(36) Bu bulguya rağmen, yayında inmemiş testisli çocukların kremaster kasında artmış bulunan androjen reseptör aktivitesi, bu çocuklarda azalmış androjen etkisi varlığı ile açıklanmıştır. Otonom sinir hipotezinin test edildiği bir organ kültürü çalışmasında beta-adrenerjik agonist veya antagonistlerinin testis dokusu üzerinde bir etkisi görülmemiştir.(6)

Testiküler İnişi Kontrol Eden Faktörler Androjenler ve CGRP

Gubernakulumda androjen reseptörlerinin tespit edilmesi, inguinokrotal evrede androjenlerin rolü olduğunu desteklemektedir.(37) Son bulgular androjenlerin daha çok

indirekt yolla gubernakulumu etki gösterdiği, yani GFN aracılığıyla CGRP salgılanmasını sağlayarak gubernakulumun kasılmasına yardımcı olduğu yönündedir.(38, 39) Eksojen verilen CGRP'nin sıçan gubernakulumunda hem in vivo hem de in vitro ortamda proliferasyona yol açtığı, ayrıca gubernakulumun uç kısmında apoptoza inhiye ettiği gösterilmiştir.(40) Bir transkripsiyon faktörü olan HOXA10 geninin mutasyonunda, genitofemoral sinir motor nöronlarında sorun olmakta ve hayvan modellerinde kriptorşidizm görülmektedir.(41) İnsanlarda da HOXA10 ve HOXD13 allelik varyantları birkaç inmemiş testisli çocukta rapor edilmiştir.(42, 43) Androjen yetersizliği ya da yanıtızsızlığı insanlar için inmemiş testis kliniğini tek başına açıklamakta yetersizdir, çünkü birçok kriptorşidizm olgusunda fenotipik feminizasyon kliniği görülmez. Ayrıca, anormal androjen aktivitesi gösteren çocuklarda inmemiş testislerin değişik pozisyonlarda oluşu, hayvan deneylerinde anti-androjenlerle indüklenmiş kriptorşidizmin ancak %50 oranında görülmesi, androjenlerin testiküler iniş üzerinde kısmi bir rolü olduğunu göstermektedir.(44, 45)

Östrojenler

Maternal östrojen düzeyleri de testislerin inişinde etkili olmaktadır. Yüksek serbest östrojen seviyesine sahip annelerin çocuklarında kriptorşidizm sıklığı daha fazladır.(46) İnmemiş testisli bebek doğurmuş annelerin plasentalarında östrojen düzeyleri artmış bulunmuştur.(47) Bir nonsteroidal östrojenik madde olan dietilstilbesterol ile tedavi gören annelerin çocuklarında kriptorşidizm insidansı artmıştır.(48) İnmemiş testisli ratlarda, testiküler dokuda östrojen-reseptör alfa (ER-A) düzeyleri artmıştır ancak östrojen reseptör-beta (ER-B) düzeyleri kontrol grubundan farklı bulunmamıştır.(49) Bu bulgu testislerde östrojen etkisinin ve özellikle de spermatogenezdeki bozulmanın direkt olarak ER-A aracılığıyla olduğunu düşündürmektedir.(50)

İnsulin Benzeri Faktör-3 (Insl-3)

Insl3 ve reseptörü LGR8 (veya GREAT), gubernaküler büyümenin transabdominal fazının kritik düzenleyicileridir. Her ikisinin de genlerinin bozulması bilateral intraabdominal testisle sonuçlanır. Varlığı ve etkileri ilk olarak 1990'lı yıllarda keşfedilen bu hormonun genindeki bozukluk inmemiş testise yol açarken, genital yapılar normaldir.(51, 52) İzole kriptorşidizmi olan hastaların yaklaşık %2'sinde Insl-3 ya da LGR8 geninde delesyon gösterilmiştir. Johnson Insl-3'ün 900 kadar genin ekspresyonunu etkilediğini, bunların çoğunun da nöral gelişimle ilgili genler olduğunu ortaya koymuş ve Insl-3'ün nöromusküler sinyalizasyonda etkili olduğunu ileri sürmüştür.(53) *In vitro* bir deneyde, Insl-3 gubernaküler şişme üzerinde direkt etki göstermiştir.(54) Hatta dişi farelerde Insl-3'ün aşırı ekspresyonu sonucunda overler inguinal seviyeye inmiş ve PV gelişimi izlenmiştir.(55) Insl-3 serumda standart immunoassay ile ölçülebilmektedir.(56) Pubertede ve erişkinlerde düzeyleri artmıştır ancak kadın-

larda serumda tespit edilemeyecek kadar az bulunur. Dirençli kriptorşik olguların kord kanlarında Insl-3 düzeyleri anlamlı derecede azalmıştır.(57)

Mülleryan İnhibe Edici Madde (MIS)

Transabdominal fazda etkili olduğu düşünülen bu madde Sertoli hücrelerinden salgılanmaktadır. MIS geninin ya da reseptörünün mutasyonu sonucunda erkeklerde persistan mülleryan kanal sendromu dediğimiz inmemiş testisler, uterus ve fallop tüpleri varlığıyla karakterize bir klinik tabloya çıkar.(58) Bununla birlikte bu sendromda inmemiş testisin sebebi daha çok testisin fallop tüplerine yakınlığı nedeniyle inerken yaşadığı mekanik sorundur. MIS reseptörü olmayan farelerde normal inmiş testisler bulunabilmektedir.(59) Bu nedenle MIS'in testiküler inişteki rolü tartışmalıdır.

Kaynaklar

- Gill B, Kogan S. Cryptorchidism. Current concepts. *Pediatr Clin North Am* 1997;44:1211-27. [CrossRef]
- Klonisch T, Fowler PA, Hombach-Klonisch S. Molecular and genetic regulation of testis descent and external genitalia development. *Dev Biol* 2004;270:1-18. [CrossRef]
- Hutson JM, Hasthorpe S, Heyns CF. Anatomical and functional aspects of testicular descent and cryptorchidism. *Endocr Rev* 1997;18:259-80. [CrossRef]
- Zimmermann S, Steding G, Emmen JM, Brinkmann AO, Nayernia K, Holstein AF, et al. Targeted disruption of the Insl3 gene causes bilateral cryptorchidism. *Mol Endocrinol* 1999;13:681-91. [CrossRef]
- Buraundi S, Balic A, Farmer PJ, Southwell BR, Hutson JM. Gubernacular development in the mouse is similar to the rat and suggests that the processus vaginalis is derived from the urogenital ridge and is different from the parietal peritoneum. *J Pediatr Surg* 2011;46:1804-12. [CrossRef]
- Hutson JM, Hasthorpe S. Testicular descent and cryptorchidism: the state of the art in 2004. *J Pediatr Surg* 2005;40:297-302. [CrossRef]
- Fiegel HC, Rolle U, Metzger R, Geyer C, Till H, Kluth D. The testicular descent in the rat: a scanning electron microscopic study. *Pediatr Surg Int* 2010;26:643-7. [CrossRef]
- Baikie G, Hutson JM. Wolfian duct and epididymal agenesis fails to prevent testicular descent. *Pediatr Surg Int* 1990;5:458-62. [CrossRef]
- Favorito LA, Costa WS, Sampaio FJ. Analysis of anomalies of the epididymis and processus vaginalis in human fetuses and in patients with cryptorchidism treated and untreated with human chorionic gonadotrophin. *BJU Int* 2006;98:854-7. [CrossRef]
- Barthold JS, Redman JF. Association of epididymal anomalies with patent processus vaginalis in hernia, hydrocele and cryptorchidism. *J Urol* 1996;156:2054-6. [CrossRef]
- Frey HL, Peng S, Rajfer J. Synergy of abdominal pressure and androgens in testicular descent. *Biol Reprod* 1983;29:1233-9. [CrossRef]
- Frey HL, Rajfer J. Role of the gubernaculum and intraabdominal pressure in the process of testicular descent. *J Urol* 1984;131:574-9.
- Kaplan LM, Koyle MA, Kaplan GW, Farrer JH, Rajfer J. Association between abdominal wall defects and cryptorchidism. *J Urol* 1986;136:645-7.
- Quinlan DM, Gearhart JP, Jeffs RD. Abdominal wall defects and cryptorchidism: an animal model. *J Urol* 1988;140(5 Pt 2):1141-4.
- Gier HT, Marion GB. Development of mammalian testes and genital ducts. *Biol Reprod* 1969;1: Suppl 1:1-23. [CrossRef]
- Lewis LG. Cryptorchidism. *J Urol* 1948;60:345-56.
- Hasthorpe S, Barbic S, Farmer PJ, Hutson JM. Neonatal mouse gonocyte proliferation assayed by an in vitro clonogenic method. *J Reprod Fertil* 1999;116:335-44. [CrossRef]
- Lie G, Hutson JM. The role of cremaster muscle in testicular descent in humans and animal models. *Pediatr Surg Int* 2011;27:1255-65. [CrossRef]
- Wensing CJ. Testicular descent in the rat and a comparison of this process in the rat with that in the pig. *Anat Rec* 1986;214:154-60. [CrossRef]
- Tanyel FC, Talim B, Atilla P, Müftüoğlu S, Kale G. Myogenesis within the human gubernaculum: histological and immunohistochemical evaluation. *Eur J Pediatr Surg* 2005;15:175-9. [CrossRef]
- Harnaen EJ, Na AF, Shenker NS, Sourial M, Farmer PJ, Southwell BR, et al. The anatomy of the cremaster muscle during inguinoscrotal testicular descent in the rat. *J Pediatr Surg* 2007;42:1982-7. [CrossRef]
- Sanders N, Buraundi S, Balic A, Southwell BR, Hutson JM. Cremaster muscle myogenesis in the tip of the rat gubernaculum supports active gubernacular elongation during inguinoscrotal testicular descent. *J Urol* 2011;186(4Suppl):1606-13. [CrossRef]
- Nightingale SS, Western P, Hutson JM. The migrating gubernaculum grows like a "limb bud". *J Pediatr Surg* 2008;43:387-90. [CrossRef]
- Summerbell D. A quantitative analysis of the effect of excision of the AER from the chick limb-bud. *J Embryol Exp Morphol* 1974;32:651-60.
- Perriton CL, Powles N, Chiang C, Maconochie MK, Cohn MJ. Sonic hedgehog signaling from the urethral epithelium controls external genital development. *Dev Biol* 2002;247:26-46. [CrossRef]
- Ng YH, Farmer PJ, Sourial M, Southwell BR, Hutson JM. Growth of the rat gubernaculum in vitro and localisation of its growth centre. *J Pediatr Surg* 2009;44:422-6. [CrossRef]
- Nation T, Balic A, Buraundi S, Farmer P, Newgreen D, Southwell B, et al. The antiandrogen flutamide perturbs inguinoscrotal testicular descent in the rat and suggests a link with mammary development. *J Pediatr Surg* 2009;44:2330-4. [CrossRef]
- Balic A, Nation T, Buraundi S, Farmer P, Newgreen D, Southwell B, et al. Hidden in plain sight: the mammary line in males may be the missing link regulating inguinoscrotal testicular descent. *J Pediatr Surg* 2010;45:414-8. [CrossRef]
- Allnutt B, Buraundi S, Farmer P, Southwell BR, Hutson JM, Balic A. The common fetal development of the mammary fat pad and gubernaculum. *J Pediatr Surg* 2011;46:378-83. [CrossRef]
- Churchill JA, Buraundi S, Farmer PJ, Li R, Southwell BR, Hutson JM, et al. Gubernaculum as icebreaker: do matrix metalloproteinases in rodent gubernaculum and inguinal fat pad permit testicular descent? *J Pediatr Surg* 2011;46:2353-7. [CrossRef]
- Tanyel FC. Obliteration of processus vaginalis: aberrations in the regulatory mechanism result in an inguinal hernia, hydrocele or undescended testis. *Turk J Pediatr* 2004;46 Suppl:18-27.
- Tanyel FC, Okur HD. Autonomic nervous system appears to play a role in obliteration of processus vaginalis. *Hernia* 2004;8:149-54. [CrossRef]

33. Tanyel FC, Ertunç M, Ekinci S, Otçu S, Yıldırım M, Onur R. Chemical sympathectomy by 6-OH dopamine during fetal life results in inguinal testis through altering cremasteric contractility in rats. *J Pediatr Surg* 2003;38:1628-32. [\[CrossRef\]](#)
34. Tanyel FC, Ertunç M, Ekinci S, Yıldırım M, Onur R. Anti-androgen induced inhibition of testicular descent is associated with a decrease in sympathetic tonus. *Eur J Pediatr Surg* 2005;15:273-8. [\[CrossRef\]](#)
35. Duman L, Demirci M, Tanyel FC. Heart rate variability analysis reveals a shift in autonomic balance towards an increase in parasympathetic tonus in boys with undescended testis. *Eur J Pediatr Surg* 2010;20:150-2. [\[CrossRef\]](#)
36. Tanyel FC, Yuzbasioglu A, Kocaepe C, Orhan D, Ozguc M. Androgen receptor immunostaining and androgen receptor ribonucleic acid expression are increased in cremaster muscles associated with undescended testis. *Urology* 2006;67:855-8. [\[CrossRef\]](#)
37. Husmann DA, Levy JB. Current concepts in the pathophysiology of testicular undescend. *Urology* 1995;46:267-76. [\[CrossRef\]](#)
38. Schwindt B, Farmer PJ, Watts LM, Hrabovszky Z, Hutson JM. Localization of calcitonin gene-related peptide within the genitofemoral nerve in immature rats. *J Pediatr Surg* 1999;34:986-91. [\[CrossRef\]](#)
39. Shenker NS, Huynh J, Farmer PJ, Hutson JM. A new role for androgen in testicular descent: permitting gubernacular cell proliferation in response to the neuropeptide, calcitonin gene-related peptide. *J Pediatr Surg* 2006;41:407-12. [\[CrossRef\]](#)
40. Yong EX, Huynh J, Farmer P, Ong SY, Sourial M, Donath S, et al. Calcitonin gene-related peptide stimulates mitosis in the tip of the rat gubernaculum in vitro and provides the chemotactic signals to control gubernacular migration during testicular descent. *J Pediatr Surg* 2008;43:1533-9. [\[CrossRef\]](#)
41. Rijli FM, Matyas R, Pellegrini M, Dierich A, Gruss P, Dollé P, et al. Cryptorchidism and homeotic transformations of spinal nerves and vertebrae in Hoxa-10 mutant mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92:8185-9. [\[CrossRef\]](#)
42. Kolon TF, Wiener JS, Lewitton M, Roth DR, Gonzales ET Jr, Lamb DJ. Analysis of homeobox gene HOXA10 mutations in cryptorchidism. *J Urol* 1999;161:275-80. [\[CrossRef\]](#)
43. Wang Y, Barthold J, Kanetsky PA, Casalunovo T, Pearson E, Manson J. Allelic variants in HOX genes in cryptorchidism. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007;79:269-75. [\[CrossRef\]](#)
44. Husmann DA, Boone TB, McPhaul MJ. Flutamide-induced testicular undescend in the rat is associated with alterations in genitofemoral nerve morphology. *J Urol* 1994;151:509-13.
45. Husmann DA, McPhaul MJ. Reversal of flutamide-induced cryptorchidism by prenatal time-specific androgens. *Endocrinology* 1992;131:1711-5. [\[CrossRef\]](#)
46. Bernstein L, Pike MC, Depue RH, Ross RK, Moore JW, Henderson BE. Maternal hormone levels in early gestation of cryptorchid males: a case-control study. *Br J Cancer* 1988;58:379-81. [\[CrossRef\]](#)
47. Hadziselimovic F, Geneto R, Emmons LR. Elevated placental estradiol: a possible etiological factor of human cryptorchidism. *J Urol* 2000;164:1694-5. [\[CrossRef\]](#)
48. Gill WB, Schumacher GF, Bibbo M, Straus FH 2nd, Schoenberg HW. Association of diethylstilbestrol exposure in utero with cryptorchidism, testicular hypoplasia and semen abnormalities. *J Urol* 1979;122:36-9.
49. Cederroth CR, Schaad O, Descombes P, Chambon P, Vassalli JD, Nef S. Estrogen receptor alpha is a major contributor to estrogen-mediated fetal testis dysgenesis and cryptorchidism. *Endocrinology* 2007;148:5507-19. [\[CrossRef\]](#)
50. Mizuno K, Kojima Y, Kurokawa S, Kamisawa H, Kohri K, Hayashi Y. Altered expression and localization of estrogen receptors alpha and beta in the testes of a cryptorchid rat model. *Urology* 2011;77:251.e1-6.
51. Nef S, Parada LF. Cryptorchidism in mice mutant for *Ins13*. *Nat Genet* 1999;22:295-9. [\[CrossRef\]](#)
52. Zimmermann S, Steding G, Emmen JM, Brinkmann AO, Nayernia K, Holstein AF, et al. Targeted disruption of the *Ins13* gene causes bilateral cryptorchidism. *Mol Endocrinol* 1999;13:681-91. [\[CrossRef\]](#)
53. Johnson KJ, Robbins AK, Wang Y, McCahan SM, Chacko JK, Barthold JS. Insulin-like 3 exposure of the fetal rat gubernaculum modulates expression of genes involved in neural pathways. *Biol Reprod* 2010;83:774-82. [\[CrossRef\]](#)
54. Kubota Y, Temelcos C, Bathgate RA, Smith KJ, Scott D, Zhao C, et al. The role of insulin 3, testosterone, Müllerian inhibiting substance and relaxin in rat gubernacular growth. *Mol Hum Reprod* 2002;8:900-5. [\[CrossRef\]](#)
55. Adham IM, Steding G, Thamm T, Büllesbach EE, Schwabe C, Paprotta I, et al. The overexpression of the *Ins13* in female mice causes descent of the ovaries. *Mol Endocrinol* 2002;16:244-52. [\[CrossRef\]](#)
56. Bay K, Hartung S, Ivell R, Schumacher M, Jurgensen D, Jorgensen N, et al. Insulin-like factor 3 (INSL3) serum levels in 135 normal men and 85 men with testicular disorders: relationship to the LH-testosterone axis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3410-8. [\[CrossRef\]](#)
57. Bay K, Virtanen HE, Hartung S, Ivell R, Main KM, Skakkebaek NE, et al. Insulin-like factor 3 levels in cord blood and serum from children: effects of age, postnatal hypothalamic-pituitary-gonadal axis activation and cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4020-7. [\[CrossRef\]](#)
58. Josso N, Belville C, di Clemente N, Picard JY. AMH and AMH receptor defects in persistent Müllerian duct syndrome. *Hum Reprod Update* 2005;11:351-6. [\[CrossRef\]](#)
59. Behringer RR, Finegold MJ, Cate RL. Müllerian-inhibiting substance function during mammalian sexual development. *Cell* 1994;79:415-25. [\[CrossRef\]](#)