

## İnmemiş Testis | Undescended Testis

**Testiküler Embriyoloji ve Testiküler İniş Mekanizmalarına Dair Hipotezler**  
Embryology of Testis and Theories of Testicular DescentBerk Burgu<sup>1</sup>, Onur Telli<sup>2</sup><sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı, Ankara<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

## Özet | Abstract

Embriyonik hayatta, testisler mezonefrik böbreklere yakın gonadal kabartılardan gelişikten sonra inguinal kanaldan geçerek skrotuma inerler. Bu iniş yolundaki herhangi bir sorunda, testis embriyolojik iniş yolunun herhangi bir yerinde kalabilir (inmemiş testis veya retraktıl testis); normal iniş yolundan farklı bir yere sapabilir (ektopik testis); ya da hiç gelişmeyebilir (agenetik) veya sonradan kaybolabilir (atrofik testis). Normal spermatogenezin gerçekleşmesi için testislerin skrotumdaki 2-3 derece daha serin ortama inmesi gereklidir. Testisin embriyolojik inişi 3 aşamada gerçekleşir: Transabdominal migrasyon, processus vaginalis ve transinguinal iniş. Testisin iniş mekanizmalarını açıklamak için çok sayıda teori geliştirilmiştir. Bunlar arasında hormonal, mekanik ve nörolojik faktörleri içeren pek çok teori yer almaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Gonadal embriyogenez, kriptorşidizm, testiküler iniş mekanizmaları

During embryonic life, the testes form alongside the mesonephric kidneys and descend via the inguinal canal to the scrotum. If this process is faulty, a cryptorchid testis may either halt along the normal path of descent (undescended or retractile testis), travel off the normal path of descent (ectopic testis), or may die or never develop (absent testis). Testicular descent is necessary for normal spermatogenesis, which requires the 2°C to 3°C cooler scrotal environment. Embryonic testicular descent can be divided into three phases: Transabdominal migration, processus vaginalis and transinguinal descent. Several theories had been proposed to explain the descent mechanism including hormonal, mechanical and neurological factors.

**Key words:** Cryptorchidism, gonadal embryogenesis, testicular descent mechanisms

Kriptorşidizm terimi, Yunanca “kryptos” (saklı) ve “orchis” (testis) kelimelerinden türemiş olup skrotumda testislerin yokluğunu ifade etmektedir. Embriyonik hayatta, testisler mezonefrik böbreklere yakın gonadal kabartılardan gelişikten sonra inguinal kanaldan geçerek skrotuma inerler. Bu yoldaki herhangi bir sorunda, testis iniş yolunun herhangi bir yerinde kalabilir (inmemiş testis veya retraktıl testis); normalden farklı bir yere sapabilir (ektopik testis); ya da hiç gelişmeyebilir (agenetik) veya sonradan kaybolabilir (atrofik testis). Buradan anlaşılacağı üzere “kriptorşidizm” ya da “inmemiş testis” terimleri tam olarak eş anlamlı değildir.

İzole kriptorşidizm en sık konjenital erkek genital anomalisi olmakla beraber, miyadında doğan 1 yaşındaki infanzlardaki insidansı %1’dir.(1) Çok sayıda deneysel ve klinik çalışmalara rağmen bu durumun sebebi çok az anlaşılmıştır. Cerrahi ilerlemeler ile orşiopeksi gelişse de altta yatan mekanizmaların çoğu halen araştırma aşamasındadır.

**Erkek Seksüel Gelişimi**

Memelilerde, diferansiye olmamış gonadların testis veya ovaryuma dönüşümü genetik olarak belirlenmektedir. Testiküler diferansiyasyonun moleküler kökeni, ovaryan

diferansiyasyona göre daha kolay anlaşılmalıdır. Gonadal sekse göre gelişen internal ve eksternal genital organlar, diferansiye olan gonadın hormonal fonksiyonuna göre belirlenmektedir. Normal erkek ve dişi fenotipleri, gelişen embriyoda çeşitli gen aktivasyonları ve hormon reseptör uyarılarının bir sonucu olarak belirlenir.

Gelişimin beşinci haftasında çölemik epitelyum ve altındaki mezenkim mezonefrozun medialinde gelişerek, korteks ve medullası olan bipotansiyel gonadı oluştururlar. Bu Wilms tümörü geni (WT1) ve steryodogenik faktör 1 (SF1) gibi genlerin aktivasyonu sonucu gerçekleşir.(2) 6. haftada Y kromozomunun kısa kolundaki SRY (seks belirleyici bölge) geni ve SOX9, FGF9 ve DAX1 gibi diğer testis belirleyici genlerin aktivasyonu ile korteks dokusu gerileyerek medüller testiküler yapılar gelişir. Yolk sac duvarındaki primordiyal germ hücreleri dorsal mezenter boyunca hareket edip, gonadı oluştururlar. Mülleryan inhibe edici faktör (MIF) üreten sertoli hücreleri 6. haftada, testesteron ve insülin benzeri faktör 3 (INSL3) üreten leydig hücreleri ise 8. haftada belirlemektedir. Normal erkek fenotipi (iç ve dış genital organlar) için bu hormonların doğru zamanda doğru lokalizasyonda ve doğru miktarda salgılanması gerekmektedir.

Bu kritik testiküler hormon mekanizmasındaki aksaklıkta dişi tip farklılaşma (veya anormal erkek tip fenotip) belirebilmektedir. Her hormon aynı taraf parakrin etkiye sahiptir. Sonuç olarak MIF mülleryan kanalın gerilemesini, INSL3 erkek gubernakulumunun maskülinizasyonunu ve testesteron da wolf kanalının gelişimini sağlamaktadır. 10-15. haftalarda erkek dış genitalinin gelişimi için bu dokularda testosteronun dihidrotestesterona dönüşümünü sağlayan 5 alfa redüktaz tip 2 enzimine ihtiyaç vardır.

### Testisin İnmesi

Normal spermatogenezin gerçekleşmesi için testislerin 2-3 derece serin skrotuma inmesi gereklidir. Testisin embriyolojik inişi 3 aşamada gerçekleşir:

### Transabdominal Migrasyon

6. gestasyonel haftada; testisler, inguinal bölgeye yakın olan mezonefrozun medialinde yer almaktadır. Fetüs ve abdominal kavitenin genişlemesiyle overler yukarı çıkarken, testisler göreceli olarak yerinde sabit kalır. Bu iki yapı arasındaki hareket farklılığının ana sebebi gubernakulumdur (kaudal genital ligaman). Gonadal diferansiyasyondan önce, erkek ve dişi gubernakulumu; farklılaşmamış gonadın alt polünden genital kabartılara (erkeklerde skrotumu ve dişide labia majorayı oluşturan yapılar) uzanım gösteren ince kısa bir bant yapıdan oluşmaktadır. Erkeklerde gubernakulum gelişimi mezenkimal proliferasyon ve hyalürinik asit artışı ile gerçekleşir ve testisi sabitler. Öte yandan dişilerde gubernakulum ince yapısını korur, fetal büyüme ile uzar ve overlerin yukarı çıkmasına neden olur. Erkeklerde, testisin transabdominal inişi sırasındaki gubernakulum gelişimi testiküler hormon olan INSL3 ya da diğer adı ile relaksin ile stimüle edilmektedir.(3) Hayvan modellerinde (rat, fare, tavşan) yapılan çalışmalara göre, testis ve overlerin karın duvarında asılı kalmasını sağlayan ikinci bir ligaman (kraniyal gonadal süspansör ligaman) olduğu bilinmektedir. Erkek deney hayvanlarında testesteron kraniyal gonadal süspansör ligamanın regrese olmasına böylece testisin kaudal yönde mobilizasyonuna olanak sağlamaktadır. Dişilerde ise bu ligaman testesteronun olmaması ile beraber varlığını sürdürmekte ve overin kaudal hareketini kısıtlamaktadır.(4) İnsanlarda kraniyal süspansör ligaman, varlığını sürdürmekle beraber işlevsiz kalmış ve atıl hale gelmiştir. Özetle INSL3 gubernakulumun gelişimine; androjenler ise kraniyal süspansör gonodal ligamanın regrese olmasına ve böylece 12. haftada testisin internal inguinal halka seviyesinde sabit kalmasına sebep olmaktadır.

### Prosessus Vajinalis

Gestasyonel yaşamın 3. ayında peritondan bir cep olarak uzanan prosessus vajinalis, gubernakulum boyunca gelişip kısmen çevresini de sararak inguinal kanal ve skrotumda potansiyel bir boşluk oluşturur. Testisler fetal hayatın 3. ve 7. ayları arasında sabit durur. Bu sürede gubernakulum ve prosessus vajinalis ise inguinal kanal yolu ile skrotuma doğru hareket ederek testiküler iniş için bir yol hazırlar.(5)

### Transinguinal İnış

Testiküler inişin son fazı genellikle 24. ve 35. gestasyonel haftalar arasında çok hızlı bir şekilde gelişir.(6) Bu sırada testosteron, uzamış ve maskulinize olmuş gubernakulumun viskoelastik özelliklerini azaltarak kısaltır.(3) Normalde, prosessus vajinalis doğumdan önce tamamen kapanır ancak testis inmediğinde, prosessus vajinalis açık kalır ve bu durum inguinal kanalın iç halkasının açık olması ile sonuçlanır.

Kriptorşidik yenidoğanların 2/3'ünde genellikle 6 ay içinde spontan testiküler iniş gelişir.(7) Eğer testis doğumda inmemişse; iniş, olası olarak postnatal ilk 3 ay içerisinde, hipotalamo-hipofizer aks üzerindeki maternal endokrin çevreye bağlı negatif feedback'in ortadan kalkmasına sekonder gelişen bir testosteron patlaması (mini puberte) ile gelişebilir.(8) Bazı bulgulara göre, postnatal serum testesteronlarındaki artış, kriporşidik çocuklarda normal testislere sahip olanlara göre daha az olmaktadır. Bu büyük olasılıkla LH'nın (Lüteinizan hormon) pitüiter sekresyonundaki primer yetmezliğe bağlıdır.(9) Ancak, yeni bazı çalışmalarda iki grup arasında belirgin fark gösterilememiştir.(10)

### Testiküler İnışte Rol Oynayan Faktörler

İntrensek olarak anormal olan testisin inişinde mi sorun olduğu ya da testisler inmeyince mi anormal olacağı halen bir araştırma ve tartışma konusudur.(11) Bu konuda çeşitli çalışmalar yapılmış, ancak hayvan modellerinde farklı anatomik yapılar nedeniyle (kraniyal gonadal ligaman, vb) eleştirilmiştir. Her ne kadar hayvan modelleri insan testiküler inişini tam olarak yansıtmassa da hormonal ve mekanik faktörleri anlamak açısından faydalı bilgiler sağlamışlardır.

### Hormonal Faktörler

Testiküler inişe ilgili ana hormonal faktörler androjenler, INSL3, östrojenler ve MIF'ü içermektedir.

### Androjenler ve Androjen Reseptörü

Testiküler iniş için sağlam bir hipotalamo-hipofizer aksın gerekliliği bilinmektedir ve bunu klinik gözlemler de doğrulamaktadır. Örneğin hipogonadizm ya da androjen insensitivitesi gibi durumlarda kriporşidizm daha sık rastlanmaktadır. Bir androjen reseptör mutasyonu sonucu gelişen komplet androjen insensitivitesi sendromunda, çoğu olguda bilateral kriporşidizm izlenir.(11) Androjen insensitivitesi etkilenme derecesine göre, komplet dişi fenotip ya da kısmi feminizasyon ile ilişkilidir. Ancak, bu feminizasyon kliniği birçok kriporşidizm olgusunda görülmez. Bu nedenle androjen yetersizliği ya da yanıtsızlığı insanlar için inmemiş testis kliniğini tek başına açıklamakta yetersizdir.

Benzer olarak, yapılan hayvan çalışmalarında prenatal dönemde anti-androjen kullanıldığında hayvanların %50'sinde gubernakulumun regrese olmadığı ve bu nedenle testiküler inişin engellendiği belirtilmektedir.(12,13) Prenatal dönemde östrojenlere maruz kalan deney hayvan-

larında kriptorşidizmin indüklendiği görülmüş ve bu etkinin eş zamanlı dihidrotestosteron veya hCG tedavisiyle düzeltilmediği gösterilmiştir. Bu deneyler androjenlerin testiküler iniş üzerindeki etkilerini desteklemektedir. Ancak anormal androjen aktivitesi gösteren çocuklardaki inmemiş testislerin değişik pozisyonlarda oluşu ve hayvan deneylerinde anti-androjenle indüklenmiş kriptorşidizmin ancak %50 oranında görülmesi bu tezi kısmen çürütmektedir. Ek olarak, bu klinik durumlar ve hayvan deneyleri şüpheli genitalya ile ilişkilidir. Prenatal östrojen etkisi, mülleryen yapıların kalıcılığını tetikleyebilir. Ancak, kriptorşidik olan çocukların çoğunda ambigü genitalya ve persistan mülleryen yapılar görülmez. Özet olarak bu klinik ve deneysel durumlar, androjenlerin testiküler iniş üzerinde parsiyel bir rolünün olduğunu göstermektedir.

### İnsülin Benzeri Faktör-3 ve Reseptörü

Uzun zamandır eksojen androjenlerin dişi fetüslerde gubernakulum oluşumunu stimüle etmediği, anti-androjenlerin ise erkek fetüslerde gubernakulumun gelişimini engellemede yetersiz olduğu ve testiküler feminizasyonlu insan ya da hayvanlarda gubernaküler büyümenin normal olduğu bilinmektedir.(14) Bununla beraber karmaşık ve ters bir şekilde androjenik stimülasyon baştaki gubernaküler büyüme fazından sonra, gubernakulumun regresyon fazını da tetiklemektedir. Fetal orşiektomi sonucu gubernaküler gelişimin engellendiği hayvan deneyleri, gubernaküler büyümeye özgü lokal etkili testiküler bir hormon olan "descendin" teorisini geliştirmiştir.(15) 1993'te şimdi INSL3 olarak adlandırılan bu hormon bulunmuştur ve fonksiyonu 1999'da INSL3 eksikliğine ikincil bilateral inmemiş testislerin saptanması ve normal genitalya olmasıyla tanımlanmıştır.(16, 17)

INSL3, fetal testis tarafından leydig hücrelerinden üretilmektedir, fetal overler ise bu parakrin etkili hormonu üretmemektedir. INSL3 reseptörü LGR8 adını alır. Bu reseptör erkek fetüslerde gubernakulumda eksprese edilir. Bu reseptör aslen G protein reseptör ailesinin bir üyesidir ve bazen GREAT olarak adlandırılır. Gubernakulum, INSL3 tarafından bu reseptörler sayesinde uyarılarak büyür. Dişiler fetal dönemde INSL3 yapamazlar. Bu nedenle INSL3 ve reseptörü LGR8, maskülenize gubernaküler büyümenin transabdominal fazının kritik düzenleyicileridir. İzole kriptorşidizmi olan hastaların yaklaşık %2' sinde INSL3 ya da LGR8 genlerinde delesyon gösterilmiştir.

### Östrojenler

Maternal östrojenlerin testiküler iniş üzerindeki etkileri çok sayıda çalışmayla gösterilmiştir. Gill ve arkadaşları, bir nonsteroidal östrojenik madde olan dietilstilbesterol ile tedavi edilen annelerin çocuklarında kriptorşidizm insidansının arttığını belirtmişlerdir.(18) Ek olarak Bernstein ve arkadaşları, yüksek serbest östrojen seviyesine sahip annelerin çocuklarında kriptorşidizm sıklığının yüksek olduğunu bildir-

mişlerdir.(19) Kanıtlar, inmemiş testisle doğan çocukların plasentalarında artmış östrojen düzeyleri olabileceğini göstermektedir.(20)

### Müllerian İnhibitör Faktör

MIF eksikliği olan hastalarda tipik olarak intraabdominal testis görülmesi, MIF'in testiküler inişte rolü olduğunu düşündürmektedir.(21) MIF eksikliğinin testiküler inişte indirekt etkisi olduğu düşünülmektedir. Bu hormon eksikliği nedeniyle gerilemeyen müllerian kanal yapılarına bağlı olarak gelişen obstrüksiyon etkisiyle indirekt yolla testisin inişinin engellendiği düşünülmektedir.(22, 23) Deneysel çalışmalar da MIF'in testiküler inişteki rolünü destekler niteliktedir. Prenatal dönemde var olan bazı anti-MIF antikoları ve çeşitli MIF reseptör mutasyonları en azından bazı olgularda inmemiş testisin MIF bozukluğu ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.(24, 25) Ancak intraabdominal inmemiş testisi olan birçok erkekte persistan müllerian kanal yapıları görülmemektedir.

### Kalsitonin Gen Bağımlı Peptid

Kalsitonin gen bağımlı peptid genitofemoral sinir tarafından salgılanan bir nöropeptiddir. Genitofemoral sinir ve kremasterik kas testis inmesinde önemli etkiye sahiptir. Her iki yapı da androjen bağımlıdır ve saldıkları bir nöropeptid ile rat gubernakulumunda kontraksiyonlara sebep olmaktadır. Bu nöropeptid kalsitonin gen bağımlı peptid olarak adlandırılmaktadır. Ancak kremasterik kasın androjen bağımlı olmadığı ve gubernakulumun memelilerde kas içermediği gösterilmiştir.(26) Bazı mutasyonlar bu mekanizmayı etkileyerek kriptorşidizme neden olabilir. Bir transkripsiyon faktörü olan HOXA 10 geninin mutasyonunda, genitofemoral sinir motor nöronlarında sorun olmakta ve hayvan modellerinde kriptorşidizm görülmektedir.(27) İnsanlarda da HOXA10 ve HOXD13 alelik varyantları birkaç inmemiş testisli çocukta rapor edilmiştir.(28, 29)

### Epidermal Büyüme Faktör

Epidermal büyüme faktörü (EGF) androjenlerin yokluğunda wolf kanallarının kalıcılığını ve plasentaya etkisiyle sekonder testesteron üretimini arttırmaktadır.(30) Farelerde maternal EGF'nin fetal testisten testoterone salınımını arttırdığı ve bu sebeple testiküler inişte rolü olduğu düşünülmüştür.(31) Ancak bu etki insanlarda henüz gösterilememiştir.

### Mekanik Faktörler

İlk olarak 1762 yılında tanımlanan ve "kılavuz" anlamına gelen gubernakulumun, testisin skrotuma inişine kılavuzluk ettiği düşünülmüştür.(32) Belki de en önemli yapı olarak düşünülen gubernakulum, testisin alt polünden mezenkimal bir bant olarak başlar ve skrotuma tutunur. Distal uç yedinci haftada inguinal kanala uzanarak prosesus vajinalisin gelişiminde önemli bir yer tutar. Testisler inmeden hemen önce gubernakulumun boyu uzar ve daha önce de söz edildiği gibi kitlesi büyür. Bu olay inguinal kanalın dilatasyonuna ve testis damarlarının uzamasına yardımcı olabilir. Traksiyon ve

musküler kontraksiyon gubernakulumun testis inişindeki rolünü açıklayabilir. Gubernakulum, iniş öncesi testislerin inguinal kanala fiksasyonunda önemli rol oynar, ancak kanal boyunca skrotuma inişte pek rolü olmadığı düşünülmektedir.

Karın içi basıncın testiküler inişte rol alabileceğini gösterilmiştir.(33) Prune belly sendromu ya da gastroşizosis, omfalosel gibi karın ön duvarı defektlerinde kriptorşidizm sık izlenir.(34, 35) Ancak unilateral kriptorşidizm olgularında bu teori yetersiz kalmaktadır.

Epididimin testisin inişindeki rolü tartışmalıdır. Ancak, androjen bağımlı olması ve sıklıkla kriptorşidik çocuklarda anormal olarak gözlenmesi kısmen rolü olabileceğini düşündürmektedir.(36) Yapılan birkaç çalışmada epididimlerin çıkarılması ile testisin inmesi engellenmediği ve wolf kanallarının konjenital yokluğu ile testisin inişinin etkilenmediği gözlenmiştir.(37, 38) Bu yüzden epididimlerin testisin inişinde önemli bir rolü olmadığı düşünülmektedir. Epididimal anomaliler inmemiş testisli olgularda %33 oranında görülmekteyken, inguinal hernili olgularda inmemiş testisli olgulara göre 5 kat daha fazla görülmektedir.(39)

Ülkemizden bildirilen çeşitli çalışmalarda Tanyel ve arkadaşları inmemiş testisin artmış parasempatik aktivite ve azalmış sempatik tonus ile ilgili olduğunu göstermişlerdir. Testiküler inişin prosessus vajinalis boyunca gerçekleşen bir itici güç ile olduğunu ve bunun gubernaküler yapılar üzerinde beliren düz kaslar tarafından gerçekleştiğini göstermişlerdir.(40, 41) Bu kas hücrelerinin daha sonra programlanmış şekilde apoptoza uğradığını ve bu yolda çeşitli bozuklukların herni, hidrosel ya da inmemiş testise yol açacağını savunmaktadırlar.(42)

### Kaynaklar

- Berkowitz GS, Lapinski RH, Dolgin SE, Gazella JG, Bodian CA, Holzman IR. Pediatrics 1993;92:44-9.
- Wilhelm D, Koopman P. The makings of maleness: towards an integrated view of male sexual development. Nat Rev Genet 2006;7:620-31.
- Husmann DA, Levy JB. Current concepts in the pathophysiology of testicular undescend. Urology 1995;46:267-76.
- van der Schoot P, Elger W. Androgen-induced prevention of the outgrowth of cranial gonadal suspensory ligaments in fetal rats. J Androl 1992;13:534-42.
- Heyns C.F, Hutson JM. Historical review of theories on testicular descent. J Urol 1995;153:754-7.
- Heyns C.F. The gubernaculum during testicular descent in the human fetus. J Anat 1987;153:93-112.
- Wenzler D.L, Bloom D.A, Park J.M. What is the rate of spontaneous testicular descent in infants with cryptorchidism? J Urol 2004;171:849-51.
- Job JC, Toublanc JE, Chaussain JL, Gendrel D, Roger M, Canlorbe P. The pituitary-gonadal axis in cryptorchid infants and children. Eur J Pediatr 1987;146:S2-5.
- Gendrel D, Roger M, Job JC. Plasma gonadotropin and testosterone values in infants with cryptorchidism. J Pediatr 1980;97:217-20.
- Barthold JS, Manson J, Regan V, Si X, Hassink SG, Coughlin MT, Lee PA. Reproductive hormone levels in infants with cryptorchidism during postnatal activation of the pituitary-testicular axis. J Urol 2004;172:1736-41.
- Barthold JS, Kumasi-Rivers K, Upadhyay J, Shekarriz B, Imperato-Mcginley J. Testicular position in the androgen insensitivity syndrome: implications for the role of androgens in testicular descent. J Urol 2000;164:497-501.
- Husmann DA, McPhaul MJ. Time-specific androgen blockade with flutamide inhibits testicular descent in the rat. Endocrinology 1991;129:1409-16.
- Husmann DA, McPhaul MJ. Reversal of flutamide-induced cryptorchidism by prenatal time-specific androgens. Endocrinology 1992;131:1711-5.
- Wensing CJ. The embryology of testicular descent. Horm Res 1988;30:144-52.
- Fentener van Vlissingen J. Models of Testicular Descent, in Vivo and in Vitro. Thesis, Utrecht University, 1988.
- Nef S, Parada LF. Cryptorchidism in mice mutant for Insl3. Nat Genet 1999;22:295-9.
- Zimmermann S, Steding G, Emmen JM, et al. Targeted disruption of the Insl3 gene causes bilateral cryptorchidism. Mol Endocrinol 1999;13:681-91.
- Gill WB, Schumacher GT, Bibbo M, et al. Association of diethylstilbestrol exposure in utero with cryptorchidism, testicular hypoplasia and semen abnormalities. J Urol 1979;122:36-9.
- 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.
- Hadziselimovic F, Geneto R, Emmons LR. Elevated placental estradiol a possible etiological factor of human cryptorchidism. J Urol 2000;164:1694-5.
- Hutson JM, Donahoe PK. The hormonal control of testicular descent. Endocr Rev 1986;7:270-83.
- Guerrier D, Tran D, Vanderwinden JM, Hideux S, Van Outryve L, Legeai L, Bouchard M et al. The persistent müllerian duct syndrome: a molecular approach. J Clin Endocrinol Metab 1989;68:46-52.
- Josso N, Picard JY, Imbeaud S, Carré-Eusèbe D, Zeller J, Adamsbaum C. The persistent müllerian duct syndrome: a rare cause of cryptorchidism. Eur J Pediatr 1993;152:S76-8.
- Tran D, Picard JY, Vigier B, et al. Persistence of müllerian ducts in male rabbits passively immunized against bovine anti-müllerian hormone during fetal life. Dev Biol 1986;116:160-7.
- Behringer RR., Finegold MJ, Cate RL. Müllerian-inhibiting substance function during mammalian sexual development. Cell 1994;79:415-25.
- Barthold JS, Mahler HR, Newton BW. Lack of feminization of the cremaster nucleus in cryptorchid androgen insensitive rats. J Urol 1994;152:2280-6.
- Rijli FM, Matyas R, Pellegrini M, Dierich A, Gruss P, Dollé P, Chambon P. Cryptorchidism and homeotic transformations of spinal nerves and vertebrae in Hoxa-10 mutant mice. Proc Natl Acad Sci U S A 1995;92:8185-9.
- 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.
- 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.
- Cain MP, Kramer SA, Tindall DJ, Husmann DA. Epidermal growth factor reverses antiandrogen induced cryptorchidism and epididymal development. J Urol 1994;152:770-3.
- Cain MP, Kramer SA, Tindall DJ, Husmann DA. Alterations in maternal epidermal growth factor (EGF) effect testicular descent and epididymal development. Urology 1994;43:375-8.

32. Cryptorchidism Burgu B, Baker L, Docimo SG. in *Pediatric Urology* second edition Ed:Gearhart,Rink Mouriquand 2009, Saunders Elsevier, 563-84.
33. Gier H.T, Marion G.B, et al. Development of mammalian testes and genital ducts. *Biol Reprod* 1969;1;1-23.
34. Kaplan LM, Koyle MA, Kaplan GW, Farrer JH, Rajfer J. Association between abdominal wall defects and cryptorchidism. *J Urol* 1986;136;645-7.
35. Quinlan DM, Gearhart JP, Jeffs RD. Abdominal wall defects and cryptorchidism: an animal model. *J Urol* 1988;140;1141-4.
36. Hadziselimović F, Kruslin E. The role of the epididymis in descensus testis and the topographical relationship between the testis and epididymis from the sixth month of pregnancy until immediately after birth. *Anat Embryol* 1979;155;191-6.
37. Frey HL, Rajfer J. Epididymis does not play an important role in the process of testicular descent. *Surg Forum* 1982;3;327-9.
38. Baikie G, Hutson J. Wolffian duct and epididymal agenesis fails to prevent testicular descent. *Pediatr Surg Int* 1990;5;458-62.
39. Elder JS. Epididymal anomalies associated with hydrocele/hernia and cryptorchidism: implications regarding testicular descent. *J Urol* 1992;148;624-6.
40. Bingöl-Koloğlu M, Sara Y, Tanyel FC, Onur R, Büyükpamukçu N, Hiçsönmez A. Contractility and electrophysiological parameters of cremaster muscles of boys with a hernia or undescended testis. *J Pediatr Surg.* 1998;33;1490-4.
41. Tanyel FC, Ertunç M, Büyükpamukçu N, Onur R. . Mechanisms involved in contractile differences among cremaster muscles according to localization of testis *J Pediatr Surg.* 2001;36;1551-60
42. Tanyel FC, Ulusu NN, Tezcan EF, Büyükpamukçu N. Total calcium content of sacs associated with inguinal hernia, hydrocele or undescended testis reflects differences dictated by programmed cell death *Urol Int* 2003;70;211-5.