



## Testis İnişinin Moleküler Mekanizması

### Molecular Mechanism of Testis Descent

Gülfidan Coşkun<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Adana, Turkey

#### ABSTRACT

In order for spermatogenesis to occur normally in men, the testes must descend into the sac called scrotum at 2-3°C lower temperature than the abdominal cavity. Although the testes descent mechanism differs between the species. Testicular descent from the intrabdominal level to the scrotum occurs due to hormonal and mechanical effects. at the end of the transabdominal and inguinoscrotal stages in man. Transabdominal stage, which is characterized by cranial suspensory ligament degeneration and gubernacular swelling reaction, is under the control of INSL3 (Insulin-like factor-3) released from the Leydig cells. Inguinoscrotal stage, where the testes pass through the inguinal canal and reach the scrotum, is androgen dependent. Except for INSL3 and androgens, MIS (Mullerian inhibitory agent) released from Sertoli cells, vaginal process which is a peritoneal diverticulum, MFP (Mammary fat pad) under the mammary line and Hox genes take part in this complex testicular descent process. In case of any faulty that may occur in the testes descending mechanism, anorchia, refractory testis, cryptorchidism and ectopic testis which are the causes of infertility and testicular cancer, may be observed.

**Keywords:** Testicular descent, transabdominal stage, inguinoscrotal stage, INSL3, androgen.

#### ÖZET

Erkeklerde spermatogenezin normal şekilde gerçekleşebilmesi için testislerin karın boşluğu dışında, vücuttan 2-3°C düşük sıcaklıkta skrotum adı verilen kese içerisine inmeleri gerekmektedir. Testis iniş mekanizması türler arasında farklılık gösterir. İnsanda testislerin intrabdominal seviyeden skrotuma inmeleri hormonal ve mekanik etkilere bağlı olarak transabdominal ve inguinoscrotal evreler sonunda gerçekleşmektedir. Kranial süspansör ligament dejenerasyonu ve gubernakular şişme reaksiyonu ile karakterize olan transabdominal evre Leydig hücrelerinden salınan INSL3 (İnsülin benzeri faktör-3) kontrolündedir. Testislerin inguinal kanaldan geçerek skrotuma indiği son evre olan inguinoscrotal evre ise androjen bağımlıdır. Testislerin iniş süreci INSL3 ve androjenler dışında, Sertoli hücrelerinden salınan MIS (Mülleryan inhibe edici madde), peritoneal bir divertikül olan vaginal proses, meme hattı altındaki MFP (Meme yağ yastığı) ile Hox genlerinin rol oynadığı kompleks bir süreçtir. Testis iniş mekanizmasında meydana gelen herhangi bir aksaklık durumunda, infertilite ve testiküler kanser nedenleri arasında sayılan anorşi, refraktil testis, kriptorşidizm ve ektopik testis görülebilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Testis inişi, transabdominal evre, inguinoscrotal evre, INSL3, androjen.

#### Giriş

Testis inişi; fetal dönemde abdominal bölgede olan testislerin, doğumdan önce skrotuma inerek asıl pozisyonlarını alması olayıdır. İnmemiş testis ise doğum haftası ve doğum ağırlığına bağlı olmak kaydıyla, testislerin skrotum dışında inguinal kanal içerisinde herhangi bir seviyede kaldığı, konjenital bir anomalidir. Özellikle 1500 gram altında doğan erkek bebeklerde %60-70 gibi yüksek oranlarda görülebilmektedir. Testiküler iniş mekanizmasında görev alan mekanik etmenler ile hormonlar arasındaki etkileşimlerin anlaşılması, erken tanı, doğru ve uygun tedavi ile infertilite ve testiküler kanser riski gibi sorunlar ortadan kalkacaktır.

#### Testis Gelişimi

Epiblasttan köken alan primordiyal germ hücreleri, primitif çizgi boyunca ilerleyerek gelişimin 3. haftasında yolk kesesinin allantoise yakın duvarındaki endodermal hücrelerin arasına yerleşirler. Gelişimin 4. haftasında ise ameboid hareketlerle dorsal bağırsak mezenterisi boyunca ilerleyerek 5. haftada primitif gonadlara ulaşırlar.



Gelişimin 5. haftasında gonad yüzey epitelinin altındaki mezenşim içine gömülmesiyle primitif seks kordonları denilen düzensiz kordonlar oluşur, bu evredeki gonada “farklanmamış gonad” denir. Bu gelişimden Wilms tümörü geni (WT1) ve Steriodojenik faktör 1 (SF-1) gibi genlerin aktivasyonu sorumludur. Farklanmamış gonadların testis veya ovaryum yönündeki gelişimi de çok sayıda genin rol oynadığı karmaşık bir süreçtir. Embriyonun cinsiyeti, genetik açıdan daha fertilizasyon sırasında belirlenmiş olmasına rağmen, gonadların erkek ya da dişi yönünde farklanmaları gelişimin 7. haftasına kadar belirsizliğini korur. Embriyo genetik olarak erkek ise Y kromozomunun kısa kolundaki seks belirleyici bölge (SRY) geninin etkisi ile SOX9, FGF9 ve DAX1 gibi diğer testis gelişiminde görevli genlerin aktivasyonu sonucu primitif seks kordonlarından medullar kordonlar gelişir. 4. ayda medullar kordonlar at nalı şeklini alır ve açık uçları rete testisle devam eder. MIS üreten Sertoli hücreleri 6. haftada gonad yüzey epitelinden gelişirken; testosteron ve INSL3 üreten Leydig hücreleri 8. haftada belirir. İnternal ve eksternal genital organların ve bezlerin gelişimi ise farklanmamış gonadın hormonal fonksiyonuna bağlı olup, Mülleryan (Paramezonefrik) duktusların regresyonu ve Wolffian (Mezonefrik) duktusların stimülasyonu ile gerçekleşir. Wolffian duktuslardan da epididimis, vas deferens ve seminal vezikül gelişecektir. Puberteye kadar solid halde olan testiküler kordonların pubertede lümenleri açılarak seminiferöz tübül halini alırlar<sup>1-6</sup>.

## Testis İnisi

Testisler mezonefrozun anteromedial yüzeyinde, kranial bölgeden kranial suspensor ligamente, kaudalden “gubernakulum” diğer adıyla genitoinguinal ligamente bağlı şekilde gelişirler. Gubernakulum latince “dümen” anlamına gelir ve testisler< skrotuma yönlendirdiği için John Hunter tarafından bu ad verilmiştir. Seksüel farklanmanın başında, gestasyonun yaklaşık 7-8. haftalarında mezonefroz gerilerken, gubernakulum testislere ve daha sonra epididimis ve vas deferensini oluşturacak olan Wolffian kanala sıkıca tutunur. Gubernakulumun distal ucu daha şişkindir ve anterior abdominal duvara gömülü şekilde bulunur. Gubernakulumun bu distal ucu testisleri gubernakular kord boyunca çekerek fetal abdominal gelişimini sürdüreceği pozisyonda demirler. Gestasyonun 10-15. haftalarında ise testisler inguinal kanala doğru yaklaşır. Gubernakular yapı şişmeye başlar, hücre bölünmesi artar, glikozaminoglikan ve hyaluronik asit içeren ekstrasellüler matriks miktarı artar ve jelatinöz yapıda, şişkin kısa bir gubernakulum oluşur<sup>1,2,7-10</sup>.

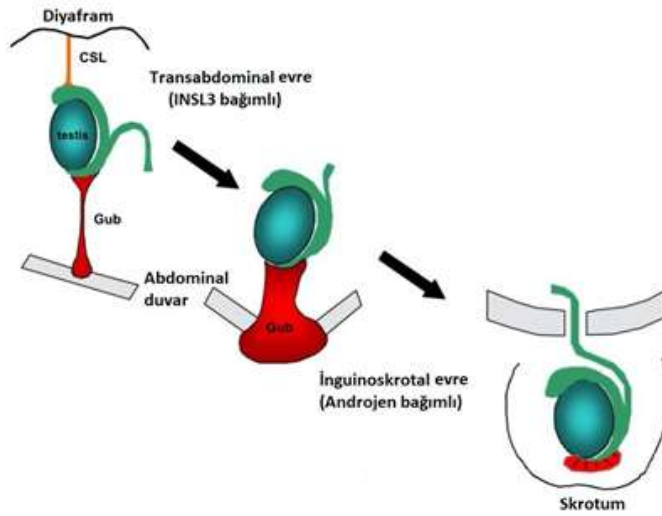
Dişilerde varlığını koruyan kranial süspansör ligament overlerin böbreğe yakın pozisyonda kalmalarını sağlarken, erkeklerde gerileyen kranial süspansör ligament nedeniyle testisler intra-uterin 17,5. günde inguinal bölgeye iner. Dişilerde tersine gubernakulumda şişme reaksiyonu olmaz ve bunun sonucunda gubernakulum pasif şekilde uzayarak round ligamente dönüşür; fetüsün büyümesi ve abdominal kavitenin genişlemesiyle overler yukarı çıkarlar. Testis iniş mekanizması yüzyıllardır araştırılan bir konu olmakla birlikte 18-19. yy’larda anatomik basamakları tanımlanmasına rağmen, tam olarak anlaşılması 20.yy’da hormonal regülasyonun ortaya çıkarılması ile olmuştur. İnsanlarda anatomik ve hormonal olarak testislerin inişinin iki ana evrede gerçekleştiği kabul edilmektedir; bu evreler transabdominal göç evresi ve inguinokrotal iniş evresi’dir (Şekil 1)<sup>7-12</sup>.

**1. Transabdominal Evre:** Testis inişinin ilk evresi olan transabdominal evre, insanlarda cinsel organların gelişiminin başlamasından hemen sonra intra-uterin 10-15. haftalar arasında gerçekleşir. Bu evrede testisler karın boşluğunda, böbreklerin alt kısmından inguinal kanal girişine doğru yer değiştirirler. Hoxa-10 ve INSL3 transabdominal evrenin regülatörleridir. Leydig hücrelerinden salınan protein yapıda bir hormon olan INSL3, gubernakulumda proliferasyon ve hyaluronik asit artışı sonucu gubernakular şişme reaksiyonuna neden olmaktadır. Şişme reaksiyonu sonucu gubernakulum kısalır ve testisi inguinal kanal yakınında abdominal duvarda tutar. Sertoli hücrelerinden salınan MIS, mülleryan yapıların regrese olmasını sağlamakla birlikte, INSL3 salınımını artırıcı yönde de etki gösterir. Bu aşamada androjenler de kranial süspansör ligamentin regresyona uğramasına neden olur. Bu şekilde testis inişinin ilk fazı olan transabdominal faz tamamlanır<sup>8-16</sup>.

Transabdominal faz tamamlandıktan sonra testisler insanlarda 25. haftaya kadar internal halka seviyesinde kalır. Testislerin inguinal kanal girişinde sabit durduğu bu dönemde duraklamanın nasıl gerçekleştiği tam olarak bilinmemektedir. Bu süreçte genitofemoral sinire (GFN) uzanan L1 ve L2 duyusal sinir köklerinin maskulinizasyonunun rol oynadığı düşünülmektedir<sup>17</sup>.

**2. İnguinoskrotal Evre:** Testis inişinin son evresi olan inguinoskrotal evre, gestasyonun 25-35. haftalarında gerçekleşir. Testisler inguinal kanaldan geçerek skrotuma iner ve bu iniş gestasyonun yaklaşık 35. haftasında tamamlanır. Androjen bağımlı olan bu evrede, parakrin mediyatörler ve androjenler inguinal kanalın dilatasyonuna neden olurlar. Testisler skrotuma indikten sonra gubernakulum geriler. İnguinoskrotal evre, rodentlerde çoğunlukla insanlara benzer şekilde gerçekleşse de gubernakulum remodelizasyonu, göçü ve skrotuma doğru uzanması sırasında bazı önemli farklılıklar gözlenir. Rodentlerde gubernakulum inguinokrotal fazdan önce ters dönerken, insan ve domuzlarda belirgin bir ters dönme olayı gerçekleşmez<sup>8-16</sup>.

Testiküler iniş sürecinde, türler arasında benzerlikler olmasına rağmen belirgin anatomik, endokrinolojik ve kronolojik yönden farklılıklar da bulunmaktadır. Kanatlı, kemirgen ve köpeklerde testiküler iniş postnatal hayatta gerçekleşirken, insan, domuz, at ve koyunlarda doğumdan önce tamamlanır<sup>7,8</sup>.



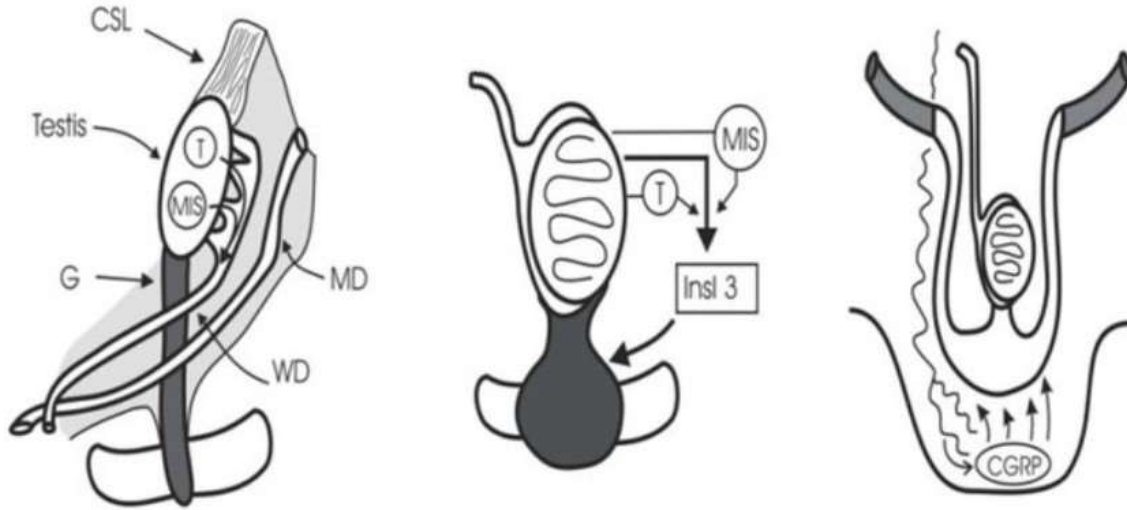
Şekil 1. Testis inişi 2 ana evrede gerçekleşir: Transabdominal evre ve inguinoskrotal evre. CSL: kranial süspansör ligament, Gub: Gubernakulum<sup>8</sup>.

## Testis İnişinin Moleküler Mekanizması

Androjenler (testosteron ve dihidrotestosteron)'in testiküler inişteki etkileri her ne kadar tam olarak anlaşılammış olsa da, transabdominal evrede gubernakulumun gelişiminin androjen bağımlı olmadığı bilinmektedir. Bu aşamada androjenlerin tek etkisi, kranial süspansör ligamentin regresyonunu sağlamaktır. INSL3 ve reseptörü LGR8 (leucine- rich repeat-containing G protein-coupled receptor 8) ise, testis inişinin transabdominal evresinin kritik düzenleyicileridir. İlk kez 1990'lı yıllarda keşfedilen INSL3, relaxin benzeri faktör (RLF) olarak da bilinir. INSL3 reseptörü olan LGR8, GREAT reseptör (G protein coupled receptor affecting testis descent) veya RXFP2 (relaxin family peptide-2) olarak da bilinmektedir. INSL3 ve onun reseptörü LGR8 genlerindeki herhangi bir mutasyon durumunda transabdominal evre tamamlanamadığı için testisler intraabdominal bölgede kalır. Dişi farelerde ise INSL3'ün aşırı ekspresyonu sonucunda overler transabdominal testis inişine benzer şekilde inguinal seviyeye kadar iner ve vaginal proses gelişimi izlenir. Pubertede ve erişkin erkeklerde INSL3 seviyesi yüksektir ancak kadınlarda serumda tespit edilemeyecek kadar az bulunur. Dirençli kriptorşik olguların kord kanlarında INSL3 düzeyleri anlamlı derecede azalmıştır. Johnson, INSL3'ün cAMP benzer şekilde yaklaşık 900 kadar genin ekspresyonunu etkilediğini, bunların çoğunun da nöral gelişimle ilgili genler olduğunu ortaya koymuş ve biyoinformatik analizler sonucu INSL3'ün nöromusküler sinyalizasyonda etkili olduğunu ileri sürmüştür<sup>18</sup>. INSL3;RXFP2 reseptörü aracılığıyla gubernakulumda Wnt/Katenin ve Notch1 sinyalizasyon mekanizmasını aktive eder.

Wnt/Katenin ve Notch1 sinyalizasyonu gubernakulumun miyojenik farklılaşması, göç ve gubernakular şişme reaksiyonları için gereklidir. Katenin ya da Notch delesyonu bulunan erkeklerde anormal gubernakulum gelişimi izlenmiştir<sup>19-22</sup>.

İnguinoskrotal evre ise androjen bağımlı olmasına karşın, androjenler direkt olarak gubernakulum üzerinde etki göstermezler. Bu evrenin esas regülatörleri; CGRP ve EGF (Epidermal büyüme faktörü)'dür. Androjenler, gubernakulum üzerindeki androjen reseptörü'nü (AR) uyarabilmek için, genitofemoral sinir ucunu uyararak, CGRP salınımına neden olurlar. İnguinoskrotal evrede androjenler, CGRP aracılığıyla indirekt olarak gubernakulum kontraksiyonuna neden olur. Yapılan çalışmalarda eksojen olarak verilen CGRP'nin in vivo ve in vitro koşullarda sıçan gubernakulumun uç kısmında mitotik aktiviteyi artırdığı ve apoptozu inhibe ettiği gösterilmiştir. Neonatal fare gubernakulum kültüründe eksojen CGRP'in gubernakulumda ritmik kontraksiyonlara yol açtığı rapor edilmiştir. Genitofemoral sinirin kesilmesi veya kimyasal ablasyonu normal şekilde inmiş testislerde herhangi bir etki göstermemektedir. Mutant kriptorşid sıçanlarda ise genitofemoral sinirin kimyasal ablasyonunun gubernakular kontraktileti yeniden kazandırdığı düşünülmektedir. İnguinoskrotal evrede gubernakulumun ve içerisindeki vaginal prosesin uzaması da androjenlerin kontrolü altındadır. CGRP'in bir diğer rolünün de testis inişi sonrasında, vaginal proses obliterasyonunu uyarmak olduğu ileri sürülmektedir (Şekil 2)<sup>11,23-26</sup>.



Şekil 2. Testis iniş mekanizması. CGRP: Kalsitonin gen-bağımlı peptid, CSL: kranial süspansör ligament, G: Gubernakulum, MD: Müllerian kanal, MIS: Müllerian inhibe edici madde, INSL3: İnsülin benzeri faktör-3, T: Testosteron, WD: Wolffian kanal<sup>11</sup>.

Vaginal proses; gubernakulumla birlikte gelişen peritoneal bir divertiküldür. Pek çok araştırmacıya göre vaginal proses testis inişinin 2. aşaması olan inguinoskrotal fazda önemli rol oynamaktadır. Gestasyonun 7-10. haftaları arasında peritondan bir cep şeklinde gelişen vaginal proses zamanla gubernakulumun kısmen çevresini de sarak potansiyel bir boşluk oluşturur. Duraklama sürecinde vaginal proses, gubernakulum ile birlikte inguinal kanal yolundan skrotuma doğru hareket eder ve testiküler iniş için bir yol oluşturur. Kasık fitiği/hidrosel prosesus vajinalisin tamamının ya da bir bölümünün açık kalmasıyla ortaya çıkar. Bu periton uzantısı içinde karın içi organlarının bulunması durumu “fitik”, sadece periton sıvısı bulunması durumu ise “hidrosel” olarak adlandırılır<sup>27-29</sup>.

## Testis İniş Mekanizmasındaki Aksaklıklar

Testiküler iniş mekanizması ile ilgili tartışmalı konular bulunmakla birlikte, yapılan elektron mikroskopik araştırmalarda vaginal prosese ilk olarak epididimin girdiği ve bunu testislerin takip ettiği rapor edilmiştir. Bu bulgular testis inişi sırasında testisin gubernakulumu takip etmediğini göstermektedir. Ayrıca bu durum genellikle gubernakulumu sahip olmayan gastroşizisli hastalarda normal inmiş testislerin varlığını da

açıklamaktadır. Elde edilen veriler gubernakulumun inguinokrotal evre öncesi testislerin inguinal kanal girişinde sabitlenmesinde rol oynadığını, ancak skrotuma inişte rolü olmadığını düşündürmektedir<sup>30,31</sup>.

Vaginal proses yapısı ve gelişimi de testis inişini etkileyen en önemli faktörlerden biridir. İlk tanımlandığında vaginal proses'in, embriyonik sölomik boşluğun intraabdominal basıncın etkisiyle gubernakular mezenşimin içine doğru pasif olarak fıtıklaşmasıyla geliştiği düşünülmüştür. Ancak bu itme divertikülü açıklaması, dişi fetüslerde gubernakulumun şişmeyi, vaginal prosesin uzamamasını açıklamamaktadır. Ayrıca yapılan çalışmalarda vaginal prosesin peritondan farklı olarak tek katlı yassı epitel yerine kübik karakterde aktif mitoz gösteren özelleşmiş epitel hücreleri ile döşeli olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde vaginal proses'in peritondan gelişen bir çekme divertikülü olmadığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca İnguinal herni ameliyatları sonrasında çıkarılan herni kesesi organ kültürüne eksojen CGRP uygulandığında vaginal proses oblitere olmakta, başka bölgelerden alınan pariyetal periton kültürlerinde ise bu etki görülmemektedir. Bu durum vaginal prosesin peritondan farklı ve özelleşmiş bir yapı olduğunu desteklemektedir. Aynı zamanda vaginal prosesin, testiküler inişi CGRP salgılayan genitofemoral sinir uyarısıyla kontrol ettiğini de göstermektedir<sup>30,32-34</sup>.

Kökene hala tartışma konusu olmakla birlikte gubernakulumun kremaster kasının gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir. Kremaster kası intraabdominal gubernakular şişkinliği sararak gubernakular-kremaster kompleksini oluşturur. Testislerin skrotuma göçü gubernakulum migrasyonu ve eversiyonu ile birlikte CGRP uyarısı sonucu kremaster kasının ritmik kontraksiyonu yardımıyla gerçekleşir. Klasik anatomi bilgilerimize göre kremaster kası; insanlarda abdominal internal oblik kastan, sıçanlarda ise internal ve transvers oblik kastan köken almaktadır. Ancak güncel çalışmalarda kremaster kasının gubernakulumun distal ucundaki mezenşimal hücrelerin farklılaşmasıyla oluştuğu rapor edilmektedir. Özetle kremaster kası; abdominal duvar kasından gelişen bir kese olarak değil de, gubernakulumdaki mezenterik farklılaşma sonucunda gelişmektedir. Bu şekliyle gubernakulum gelişimi ekstremite tomurcuğu gelişimine benzetilebilir. Ekstremité gelişiminin başlangıcında da, tıpkı eksternal genital organ gelişimindeki genital divertikül gibi bir ekstremite tomurcuğu oluşmaktadır. Bu tomurcuğun distal ucuna yakın mezenşimal hücreler ekstremite gelişimini kontrol eden progress zonu oluşturur. Distal ucun mikrocerrahi ile çıkarılması durumunda ekstremite gelişimi gözlenmez, başka bir yere transplante edildiğinde ise ekstremite gelişimi izlenmektedir. Ekstremité gelişim modeli gibi gubernakular gelişim modelinde de, benzer şekilde genital divertikülün distal ucunda CGRP uyarısına yanıt veren bir büyüme merkezi bulunmaktadır. Ayrıca ekstremite gelişiminde de önemli rol oynayan Fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve Hox genlerinin gubernakular gelişimin erken evrelerinde de görev almaktadır. Kısacası ekstermie tomurcuğu regülatörleri, gubernakulum gelişiminde de rol oynamaktadır. Gubernakular büyüme merkezindeki farklılaşmamış mezenşimal hücreler, ekstremite tomurcuğu progress zonundaki hücreler gibi davranır<sup>(30,35-39)</sup>. Yapılan çalışmalarda bir transkripsiyon faktörü olan Hoxa10 genindeki mutasyonun, genitofemoral sinir motor nöronlarında sorun oluşturarak, kriptorşidizme neden olduğu gösterilmiştir<sup>40,41</sup>.

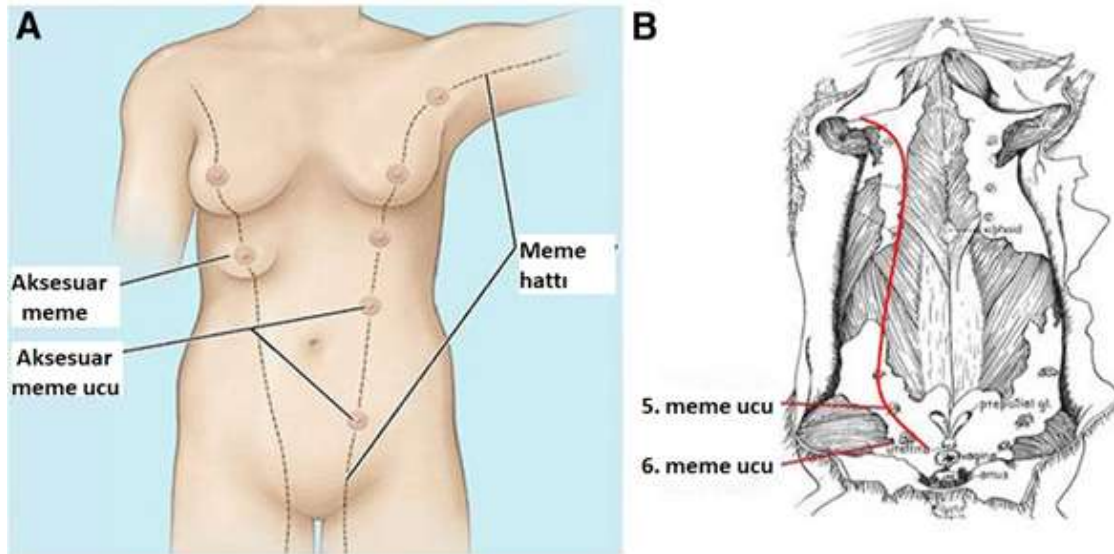
Sertoli hücrelerinde Müllerian kanalların gerilemesinde rol oynayan MIS'ı kodlayan gendeki ya da reseptöründeki mutasyon nedeniyle de erkeklerde müllerian kanallar gerileyemez, testisler intraabdominal seviyede kalır. Persistan müllerian kanal sendromu olarak bilinen bu olgularda erkeklerde inmemiş testisler ile birlikte uterus ve fallop tüplerinin de bulunduğu klinik bir tablo ortaya çıkar<sup>30,42</sup>.

Yapılan endokrinoloji, patofizyoloji, biyokimyasal ve moleküler biyoloji çalışmaları, erkek genital organlarının farklılaşma ve gelişim aşamalarında androjenlerin rolü ve etki mekanizmaları hakkında oldukça fazla bilgi edinilmeyi sağlamıştır. Bu çalışmalarda androjen reseptörü (AR) gen mutasyonlarında androjen duyarsızlık sendromunun (AIS, androgen insensitivity syndrome) gözlemlendiği rapor edilmiştir. AR geninde 300'den fazla farklı mutasyon sonucu, farklı seviyelerde Wolffian yapıların gelişimi, mikropenis, hipospadias ve kriptorşidizm gözlenmektedir. Genelde kromozomal anomali ile birlikte birçok sendromda androjen yetersizliği gözlenir. Ayrıca kromozomal olarak normal bir erkekte de hipogonadotropik hipogonadizmin bir sonucu olarak androjen yetersizliği izlenir. Diğer taraftan gonadotropin düzeyleri normal olmasına rağmen bozulmuş gonadotropin yapısı, LH reseptör mutasyonları, doğumsal kolesterol sentezi yokluğu, androjen biyosentezi veya metabolizmasında bozulma, Leydig hücre hipoplazisi gibi nedenlerle de kriptorşidizm gerçekleşebilir. Androjen yetersizliği insanlarda inmemiş testis vakalarında tek başına bir neden değildir. Yapılan deneysel çalışmalarda flutamid gibi anti-androjenlerle indüklenmiş deneklerin %50'sinde

kriptorşidizm gözlenmiştir. Bu durum androjenlerin testiküler iniş üzerinde kısmi bir rolü olduğunu göstermektedir<sup>43,44</sup>.

Anormal östrojen seviyesinin gonadotropin salınımını baskılayıp Leydig hücre gelişimini bozarak ve yetersiz testosteron sentezine ve AR supresyonuna neden olarak testis inişinin ikinci fazını engellediği bilinmektedir. Diğer taraftan dietilbestrol gibi sentetik östrojenlerle yapılan çalışmalarda östrojenin fetal Leydig hücrelerinden INSL3 ekspresyonunu azaltarak da kriptorşidizme neden olabildiği, yani testiküler inişin birinci fazını da etkilediği gösterilmiştir. Esas olarak adipoz dokuda üretilen östrojenin spesifik reseptörleri olan ER $\alpha$  ve ER $\beta$  (Östrojen reseptörü  $\alpha$  ve  $\beta$ ) testisin de dahil olduğu pek çok organda bulunmaktadır. Kriptorşid testislerdeki Sertoli hücrelerinde ER $\alpha$  ekspresyonunun arttığı rapor edilmiştir(14,45). Maternal östrojen seviyesi de testis inişini etkilemektedir. Plasental yüksek östrojen seviyesine sahip annelerin bebeklerinde kriptorşidizmin görülme sıklığı fazladır<sup>46,47</sup>.

İnsan, rodent ve keselilerde inguinal halkanın hemen üstünden başlayan “meme hattı” ya da “süt hattı” adı verilen doku bloğu ise testis inişinin inguinokrotal evresinde rol oynamaktadır. İnsanların hem erkeklerinde, hem de dişisinde vücudun ön tarafında kollardan başlayıp bacaklara kadar uzanan meme hattından memeler ve süt bezleri gelişir. İnsanlarda meme hattı gebeliğin 7. haftasında oluşmaya başlar, 8-9. haftalarda, göğüs üzerinde meme ucu oluşur. Ardından meme hattı duraklar ve körelir. Ancak bazı insanda bu körelmenin düzgün gerçekleşmemesi durumunda fazladan meme uçları gözlenebilir. Diğer canlılarda ise hayatları boyunca birçok sayıda, çift halde meme ucu gözlenebilir. Rodentlerde bu sayı 6 çift iken, insanlarda bir çift olması, evrimsel süreçteki seçim baskısıyla ilgilidir. Bu meme sayısı, muhtemelen tek batında üretilen yavruların sayısına bağlıdır (Şekil 3)<sup>12,48,49</sup>. Gubernakulumun erken evrede inguinal meme tomurcuğuna yakın pozisyonda olması; inguinal meme hattındaki trofik sinyallerin GFN’yi uyarak gubernakulumun skrotuma göçünü başlattığına ilişkin hipotezlerin kurulmasına yol açmıştır. Sıçan embriyoları ile yapılan çalışmada meme hattının hemen altında “meme yağ yastıkçığı (MFP)” olarak bilinen bölgede AR ekspresyonu tespit edilmiştir. Bu durum MFP’nin testislerin inişinde önemli bir role sahip olabileceğini düşündürmüştür<sup>49,50</sup>. Gubernakulum ve meme yağ yastıkçıklarının ortak embriyolojik gelişimleri testislerin inguinokrotal göçü ve skrotuma inişinde anahtar rol oynamaktadır. Testosteron; meme yağ yastıkçığında AR’ne bağlanarak trofik faktörlerin salınımına neden olur. Ayrıca gubernakulum etrafındaki inguinal yağ yastıkçığında, artan matriks metalloproteinaz aktivitesi, bu dokunun gubernakulum migrasyonunda yol gösterici olduğunu ve kollajen yıkımına yardımcı olduğunu düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda inguinal yağ yastıkçıklarının gelişiminde ve matriks metalloproteinaz aktivitesindeki bozukluklar sonucu testis inişinin aksadığı rapor edilmiştir<sup>50-52</sup>.



Şekil 3. A) İnsan meme hattı B) Rodent meme hattı<sup>12</sup>

## Testiküler Anomaliler

Anorşi: Testisin konjenital yokluğudur. Vakaların %8-10'unda unilateraldir. Dış gen<tal organların gelişimi testosteron etkisinde gerçekleştiğinden dolayı, bilateral anorşi durumunda genital organlar, dişi formunu alır. Bu vakaları bilateral kriptorşidizm olgularından ayırmak için hCG (Human Chorionic Gonadotropin) uyarı testi yapılmalıdır. LH ve LH'nin sentetik analogu olan hCG, testislerde testosteron sentezini sağlar. bilateral kriptorşidizimli hastalarda testisin interstisyel alanında testosteron salınımı devam ettiği için hCG uygulaması sonrası testosteron salgısında artış gerçekleşir. Ancak, anorşid vakalarda testiküler doku bulunmadığı için testosteron düzeyinde artış gerçekleşmez<sup>53-55</sup>.

Retraktil testis: Utangaç testistir. Gerçek inmemiş testis ile retraktil testis ayırımı dikkat edilmesi gereken bir durumdur. Retraktil testiste, fiziksel muayene sırasında manipülasyon ile testis skrotuma indirilir. Ancak bir süre sonra hiperaktif kremasterik reflekse bağlı olarak testis tekrar yukarı yükselir. Cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulmaz, yıllık takip önerilir<sup>53-55</sup>.

Kriptorşidizm: Testisin normal inış yolu üzerinde bir noktada duraklamasıdır. Yunanca gizli testis anlamına gelen Kriptorşidizm (İnmemiş Testis) erkek çocuklarda testislerin skrotuma inmeme durumudur. Zamanında doğan bebeklerin %3'ünde, premature doğanların 30'unda gözlenir. Unilateral veya bilateral olabilir. İnmemiş testislerin %15'i abdominal bölgede, %25'i ingüinal bölgede, %60'ı ise üst skrotumda bulunmaktadır<sup>53-55</sup>.

Ektopik testis: Testisin normal inış yolu dışında bir noktaya yerleşmesidir. Testisin normal inış yolunda herhangi bir yerde duraklaması kriptorşid testis olarak adlandırılırken, testisin inış yolu dışında başka bir yere yerleşmesi durumu ektopik testis olarak tanımlanır. Kriptorşid testis; karın içinde (abdominal), ingüinal kanalda (kanaliküler) veya supraskrotal bölgede (eksternal ingüinal halka distalinde) yer alabilir. Ektopik testisin yerleşim bölgeleri ise süperfisyel ingüinal poş, perineal, suprapubik, femoral ve kontralateral skrotal bölgelerdir<sup>53-55</sup>.

## Sonuç

Her ne kadar bahsi geçen hormon ve molekülleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar, inmemiş testis etiyojisinde rol oynasa da, yapılan klinik çalışmalarda beklenenden daha az öneme sahip olduğu görülmektedir. Son 20 yılda birçok araştırmada gebelik sırasında maruz kalınan bazı çevresel ekzojen maddelerin (Endokrin bozucular) ise beklenenden çok daha fazla endokrin ve genitouriner sistem gelişimini olumsuz yönde etkiledikleri belirlenmiştir. Bu çevresel kimyasallar östrojenik veya antiandrojenik etkiler göstererek testis inışını engelleyebilmektedir. Testis inış anomalilerini anlamak için çevresel ve genetik faktörlerin bir bütün halinde değerlendirildiği ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## Kaynaklar

1. Sadler T. Langman's Medical Embryology. Philadelphia, PA: Walters Kluwer. 2010, Lippincott Williams and Wilkins.
2. Keith LM, Persaud TVN, Torchia MG. Klinik yönleriyle insan embriyolojisi 10. baskı. 2016, Nobel tıp kitapçevleri.
3. Cuckow PM. Chapter 1 - Embryology of the Urogenital Tract. Pediatric Urology (Second Edition) 2010;1-10.
4. Paniagua R, Nistal M. Morphological and histometric study of human spermatogonia from birth to the onset of puberty. J Anat. 1984;139:535-52.
5. Junqueira, L.C., J. Carneiro, and R.O. Kelley, Basic histology: text & atlas. Vol. 11. 2003: McGraw-Hill New York.
6. Michael H. Ross WP. Histology: A Text And Atlas: With Correlated Cell And Molecular Biology. 6th Ed. 351 West Camden Street. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
7. Barteczko K.J, Jacob, M. The testicular descent in human. Adv Anat Embryol Cell Biol. 2000;156:1-98.
8. Klonisch T, Fowler PA, Hombach-Klonisch S. Molecular and genetic regulation of testis descent and external genitalia development. Dev Biol. 2004;270:1-18.
9. Hutson J.M, et al. Regulation of testicular descent. Pediatr Surg Int. 2015;31:317-325.
10. Wensing, C.J, The embryology of testicular descent. Horm Res, 1988; 30:144-52. 39.
11. Hutson J.M, Li R, Southwell B.R, Petersen B.L, Thorup J, Cortes D. Germ cell development in the postnatal testis: the key to prevent malignancy in cryptorchidism? Front Endocrinol. 2013 Jan 3;3:176. doi: 10.3389/fendo.2012.00176.
12. Hutson, J.M, et al. The regulation of testicular descent and the effects of cryptorchidism. Endocr Rev. 2013;34:725-52. 38.
13. Heyns, C.F. The gubernaculum during testicular descent in the human fetus. J Anat. 1987;153: 93-112. 36.
14. Nef, S. and L.F. Parada. Cryptorchidism in mice mutant for Insl3. Nat Genet. 1999;22:295-9.
15. Barthold, J.S. et al., Testicular position in the androgen insensitivity syndrome: implications for the role of androgens in testicular descent. J Urol. 2000;164:497-501. 37.

16. Kubota Y, Temelcos C, Bathgate RA, Smith KJ, Scott D, Zhao C, Hutson JM. The role of insulin 3, testosterone, Müllerian inhibiting substance and relaxin in rat gubernacular growth. *Mol Hum Reprod.* 2002;8:900-5.
17. Hutson JM, Hasthorpe S. Testicular descent and cryptorchidism: the state of the art in 2004. *J Pediatr Surg.* 2005;40:297-302.
18. 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.
19. Adham IM, Steding G, Thamm T, Büllsbach EE, Schwabe C, Paprotta I, Engel W. The overexpression of the insl3 in female mice causes descent of the ovaries. *Mol Endocrinol.* 2002;16:244-52.
20. Zimmermann S, Steding G, Emmen JM, Brinkmann AO, Nayernia K, Holstein AF et al. Targeted disruption of the Ins3 gene causes bilateral cryptorchidism. *Mol Endocrinol.* 1999;13:681-91.
21. 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.
22. Harisis GN, Chen N, Farmer PJ, Bodemer D, Li R, Sourial M, Southwell BR, Balic A, Hutson JM. Wnt signalling in testicular descent: a candidate mechanism for cryptorchidism in Robinow syndrome. *J Pediatr Surg.* 2013;48:1573-7.
23. Momose Y, Griffiths AL, Hutson JM. Testicular descent. III. The neonatal mouse gubernaculum shows rhythmic contraction in organ culture in response to calcitonin gene- related peptide. *Endocrinology.* 1992;131:2881-4.
24. 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.
25. Griffiths AL1, Middlesworth W, Goh DW, Hutson JM. Exogenous calcitonin gene-related peptide causes gubernacular development in neonatal (Tfm) mice with complete androgen resistance. *J Pediatr Surg.* 1993;28:1028-30.
26. Kaftanovskaya EM1, Huang Z, Barbara AM, De Gendt K, Verhoeven G, Gorlov IP, Agoulnik AI. Cryptorchidism in mice with an androgen receptor ablation in gubernaculum testis. *Mol Endocrinol.* 2012;26:598-607.
27. J. S. Barthold and J. F. Redman, "Association of epididymal anomalies with patent processus vaginalis in hernia, hydrocele and cryptorchidism," *The Journal of Urology.* 1996;156:2054–2056..
28. Lee P.A, Houk C.P. Cryptorchidism. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity.* 2013;20:210–16.
29. Luciano A. Favorito, Helce Riberio Julio-Junior, Francisco J. Sampaio. Relationship between Undescended Testis Position and Prevalence of Testicular Appendices, Epididymal Anomalies, and Patency of Processus Vaginalis. *Biomed Res Int.* 2017;2017:5926370.
30. Agras K. İnmemiş Testiste Embriyoloji ve Testiküler İniş Mekanizmaları. *Türk Urol Sem.* 2012;3:17-22.
31. 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.
32. Silverton Buraundia, Adam Balica, Pamela J. Farmer, Bridget R. Southwell, John M. Hutson. 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. *Journal of Pediatric Surgery* 46(9):1804-12.
33. Frey HL, Rajfer J. Role of the gubernaculum and intraabdominal pressure in the process of testicular descent. *J Urol.* 1984;131:574-9.
34. Frey HL, Peng S, Rajfer J. Synergy of abdominal pressure and androgens in testicular descent. *Biol Reprod* 1983;29:1233-9.
35. Lie G, Hutson JM. The role of cremaster muscle in testicular descent in humans and animal models. *Pediatr Surg Int* 2011;27:1255-65.
36. 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.
37. 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;186:1606-13.
38. Nightingale SS, Western P, Hutson JM. The migrating gubernaculum grows like a "limb bud". *J Pediatr Surg.* 2008;43:387-90.
39. Nagraj S1, Seah GJ, Farmer PJ, Davies B, Southwell B, Lewis AG, Hutson JM. The development and anatomy of the gubernaculum in Hoxa11 knockout mice. *J Pediatr Surg.* 2011;46:387-92.
40. Rijli, F.M, et al., Cryptorchidism and homeotic transformations of spinal nerves and vertebrae in a mutant mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92:8185-9.
41. Harisis GN, Lewis AG, Southwell BR, Hutson JM. Hoxa-11 maintains cell proliferation in the mouse gubernaculum to facilitate testicular descent. *J Pediatr Surg.* 2013;48:2431-6.
42. 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.
43. Husmann DA, McPhaul MJ. Reversal of flutamide-induced cryptorchidism by prenatal time-specific androgens. *Endocrinology.* 1992;131:1711-5.
44. 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 generelated peptide. *J Pediatr Surg.* 2006;41:407-12.
45. Jung HY, Yoo DY, Jo YK, Kim GA, Chung JY, Choi JH, Jang G5, Hwang IK. Differential expression of estrogen receptor  $\alpha$  and progesterone receptor in the normal and cryptorchid testis of a dog. *Lab Anim Res.* 2016;32:128-32.
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.
47. Hadziselimovic F, Geneto R, Emmons LR. Elevated placental estradiol: a possible etiological factor of human cryptorchidism. *J Urol* 2000;164:1694-5.
48. Pathak S, Preston J. A rare case of multiple accessory breast tissue in the axillae, lower abdomen and vulval areas. *J Obstet Gynaecol.* 2007 Jul;27(5):531-3.
49. Scanlan KA, Propeck PA. Accessory breast tissue in an unusual location. *AJR* 1996; 166:339-340.



50. 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.
51. Nation TR, Buraundi S, Farmer PJ, Balic A, Newgreen D, Southwell BR, Hutson JM. Development of the gubernaculum during testicular descent in the rat. *Anat Rec (Hoboken).* 2011;294:1249-60.
52. Churchill JA, Buraundi S, Farmer PJ, Li R, Southwell BR, Hutson JM, Balic A. Gubernaculum as icebreaker: do matrix metalloproteinases in rodent gubernaculum and inguinal fat pad permit testicular descent? *J Pediatr Surg.* 2011;46:2353-7.
53. Sijstermans, K., et al., The frequency of undescended testis from birth to adulthood: a review. *Int J Androl.* 2008;31:1-11.
54. Hutson JM, Hasthorpe S. Abnormalities of testicular descent. *Cell Tissue Res.* 2005;322:155-8.
55. Nepal P, Kumar D, Ojili V. Abnormal descent of the testis and its complications: A multimodality imaging review. *SA J Radiol.* 2018;22:1374..

**Correspondence Address / Yazışma Adresi**

Gülfıdan Coşkun  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı  
Adana, Turkey  
e-mail: gcoskun@cu.edu.tr

**Geliş tarihi/ Received:** 06.03.2021**Kabul tarihi/Accepted:**