

Testisin inişi, anormal testis yerleşimleri, fitik ve hidrosel mekanizmalarını açıklamada yeni bir görüş

F. Cahit TANYEL

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara

Özet

Birçok teorinin varlığına rağmen testisin inme şekli tartışmalıdır. Benzer şekilde processus vaginalisin seyri de bilinmemektedir. Günümüze kadar ileri sürülmüş teorilerden hiçbirini inişte rolü olduğu tanımlanan tüm faktörleri kapsamamaktadır. Daha da ileri olarak, inmemiş testise eşlik eden fertilitede azalma ve malignansi riskinde artmayı da açıklayamamaktadır.

Yazara göre gubernakulumdan düz ve çizgili kaslar gelişmektedir. Processus vaginalis basit bir periton uzantısı değil, kas içeren özel bir yapıdır. Testis, processus vaginalis içinde bu kaslarca üretilen propulsif hareketlerle indirilmektedir.

Testisin inişinden sonra processus vaginalisin kapanabilmesi için düz kası programlı hücre ölümüyle kaybolması gereklidir. Programlı hücre ölümünün başlayabilmesi için sempatik tonus azalmalı fakat parasempatik tonus artmalıdır. Sempatik tonusda azalma androgen reseptörlerinin düzenlemesine bağlı olarak afferent nörotransmitterlerin artışı ile gerçekleştirilmektedir. Parasempatik tonus arttığında, G-proteinlerine bağlı sinyal iletimiyile sarko-endoplasmik retikulumdan inositol 1,4,5-trisfosfat reseptörleriyle kalsiyum boşalmaktadır. Sitolik kalsiyumun artışı ve/veya depoların boşalması programlı hücre ölümünü başlatan olaydır.

Sempatik tonusda geçici azalma eğer olmazsa düz kasın programlı hücre ölümü engellenmekte ve inguinal herni ile sonuçlanmaktadır. Eğer bu geçici azalma apoptozu indükleyen proteinlerin arması için gerekli olan süreç devam etmezse hidrosele, fakat kalıcı olursa inmemiş testise neden olmaktadır. G-proteinlerine bağlı sinyal iletimindeki bu değişiklikler inmemiş testise eşlik eden sorunları da açıklamaktadır.

Anahtar kelimeler: Gubernakulum, apoptoz, kriptorşidizm, fitik, hidrosel

Adres: Dr. F. Cahit Tanyel, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara
Yayına kabul tarihi: 27.08.2002

Summary

Testicular descent, abnormal testicular locations, hernia and hydrocele through a novel perspective

Despite of many theories, the mechanism of testicular descent remains controversial. Similarly, the fate of processus vaginalis is unknown. None of the theories proposed to date covers all of the factors that have been defined to take part in the process. Furthermore none also satisfactorily explains the reason for associated pathologies such as decrease in fertility and increase in risk of malignancy.

According to the author, gubernaculum gives rise to smooth and striated muscles. Processus vaginalis is not simply a peritoneal protrusion, but a special structure with muscle content. The testis descends through the processus vaginalis via the propulsive force generated by those muscles.

Smooth muscle should undergo programmed cell death following descent for the obliteration of processus vaginalis. The initiation of programmed cell death requires the dominance of parasympathetic tonus by a decrease in sympathetic tonus. This decrease is achieved by androgen receptor dependent increase in afferent neurotransmitters. Dominance of parasympathetic tonus, via G-protein linked signal transduction, releases calcium through inositol 1,4,5-trisphosphate receptors from sarco-endoplasmic reticulum. Increase in cytosolic calcium and/or depletion of stores are the prerequisite for the initiation of programmed cell death.

The absence of transient decrease in sympathetic tonus hinders the programmed cell death of smooth muscle and results in inguinal hernia. A transient decrease, which does not persist for a period required to increase the inducer proteins of apoptosis results in hydrocele. Premature or permanent decrease in sympathetic tonus, inhibits the descent or ascends the testis. Alterations in G-protein linked signal transduction also links the association of other pathologies.

Key words: Gubernaculum, apoptosis, cryptorchidism, hernia, hydrocele

Giriş

Testisin karın içine doğru gelişerek, hamileliğin 28. haftasında skrotuma indiği yüzyıllardır bilinmektedir. Yapılmış binlerce çalışmaya, geliştirilen yüzlerle teoriye karşın, testisin nasıl indirildiği halen tartışmalıdır (1). Konu ile ilgili tartışmalar, testisin inmesinin gerekip gerekmediğinden başlamaktadır. Filogenetik açıdan yaklaşan yazarlar, asıl inmesi gerekenin epididimis olduğunu, testis inişinin sadece epididimis ile ilişkisi nedeniyle pasif bir takipten ibaret olduğunu ileri sürmektedirler. Konuyu araştıran yazarlar genellikle bir etkene yoğunlaşarak, yoğunlaştıkları etken çevresinde düşüncelerini geliştirmişlerdir. Yapılan çeşitli çalışmalarla testisin inişinde hipotalamik-pitüiter-gonadal eksenin önemli olduğu belirlenmektedir. Ayrıca bu bölgedeki yapıların testis inişinde rol aldığı düşünülmektedir. Bölgede testis inişi öncesinde tanımlanan en önemli yapı Gubernakulum'dur. Gubernakulum'un 1786 yılında John Hunter tarafından tanımlandığı veya daha önce Albrecht von Haller tarafından tarif edildiği tartışmalıdır. Ancak gubernakulum, birçok araştırmacı tarafından testisin inişinde en önemli yapı olarak kabul görmüştür. Diğer taraftan, tanımlanmasının üzerinden iki asırdan fazla süre geçmesine karşın gubernakulum'un yapısı tartışmalıdır. Çeşitli yazarlarca düz veya çizgili veya hem düz hem çizgili kas içerdiği ileri sürülmüştür. 1950 lerden sonra gubernakulum ile yoğun çalışan araştırmacılardan Backhouse (2) ve sonrasında Heyns'in (3) etkileriyle, bunun primitif mezenşimal doku olduğu kabul edilmektedir. Bundan başka gubernakulumun kranial ve kaudaldeki yapışıklıkları ile testisi nasıl indirildiği üzerinde de görüş birliği oluşamamıştır.

Testisin processus vaginalis içinden indiği (4), testis inişinden sonra processus vaginalisin tunika vaginalis olarak devam eden kısmı dışında kaybolduğu kabul edilmektedir. Processus vaginalis 179 yılında Galen tarafından açıklandığından beri bilinmekle birlikte, oluşumu ve sonraki seyri üzerinde yeteri kadar durulmamıştır. Ayrıca bu konuda, testisin inişi için yapılanlar kadar yoğun uğraşlar da sergilenmemiştir. Testisin inişini açıklamak için ikiyüzün üzerinde teori ileri sürülmüştür. Bu teorilerin tanıtım ve tartışılması yazımızın amacı dışındadır. Ancak bu teorilerden hiçbiri testisin inişinde rolü olduğu gösterilmiş hipotalamik-pitüiter-gonadal eksen,

gubernakulum ve processus vaginalis gibi tüm etmenleri yerli yerine oturtmamakta, ayrıca inmemiş testise eşlik eden fertilitede azalma, malignansi riskinde artma ve birlikteki vazo-epididimal anomaliler ile processus vaginalisin seyrini hep birlikte açıklayamamaktadır. Bu nedenle, günümüze kadar ileri sürülen teorilerden hiçbiri yaygın kabul görememiştir.

Bu yazıda amaç, testisin inişi, anormal testis yerleşimleri, processus vaginalisin normal obliterasyonu ile fitık ve hidrosel nedenleri konusunda daha öncekilerle hiçbir benzerliği olmayan, yazarının kendi orijinal açıklamalarını sunmaktır.

Processus vaginalis örneklerinin anlattıkları

Processus vaginalisin basit bir periton uzantısı olduğu, normal seyrini göstermeyerek sebat ettiğinde veya fitığa neden olacağı söylenegelmektedir. Ancak bizden önce processus vaginalis örnekleri detaylı olarak incelenmemiştir. Periton, fitık, hidrosel ve inmemiş testisli hastalardan keseler ile oblitere olmuş processus vaginalis örnekleri tarafımızdan incelendiğinde, en önemli farkın düz kas ve myofibroblast içeriklerinde olduklarını saptanmıştır (5-8). Erkeklerde fitık keselerinde sadece düz kas bulunurken, kızlarda hem düz hem de çizgili kas olduğu, yani processus vaginalisin seksüel olarak dimorfik bir yapı olduğu açığa çıkmıştır. Periton ve oblitere processus vaginalis örneklerinde hiç düz kas yokken, düz kasın fitık keselerinde mezoteli çepeçevre sarar şekilde, hidrosel keselerinde yama tarzında ve inmemiş testisle ilişkili keselerde en az olacak şekilde varlığı ilk kez tarafımızdan gösterilmiştir. Bu bulgularımız, processus vaginalisin basit bir periton uzantısı olmadığını, düz kas içeren özel bir yapı olduğunu düşündürmüştür. Fitık, hidrosel ve inmemiş testis ile ilişkili keselerin yapılarının, dolayısıyla oluş mekanizmalarının farklı olabileceği ortaya çıkmıştır. Bu bulgulara dayanarak, processus vaginalisin obliterasyonu için düz kasın kaybolması bunun için de myofibroblast dönüşmenin gerekliliği, düz kas sebat ettiğinde miktarına göre fitık veya hidrosele neden olacağı ileri sürülmüştür (9).

Kas, fiziki güç üreten bir dokudur. Geçici bir şekilde processus vaginalisi çevreleyen ve daha sonra kaybolması gereken düz kasın bir anlamı olmalıdır.

Testisin inişi için bir fizik gücün gerekeceği açıktır. Ancak günümüze kadar ileri sürülen teorilerden hiç-biri, fiziki güç kaynağı gerekliliğine önem vermemiş, bu konuya açıklık getirme gereği duymamıştır. Düz kas varlığının anlamı düşünüldüğünde, processus vaginalis içinden testisi indirmek olduğu görülmektedir (10).

Kremaster: çok özel bir kas

İnguinal kanalda bulunan yapılardan biri olmasına karşın, kremaster kası da üzerinde çok düşünülmeyen ve yeterince araştırılmamış diğer bir yapı olmuştur. Araştırılmaktan ziyade, insanda platisma kası gibi giderek kaybolan bir kas olduğu ileri sürülmüştür. Kremaster kasının kaçınıcı intrauterin haftada geliştiği tartışmalı olmakla birlikte, gubernakulum içinde geliştiği kabul edilmektedir. Hatta bazı yazarlarca postnatal gubernakulum olduğu kabul edilmektedir.

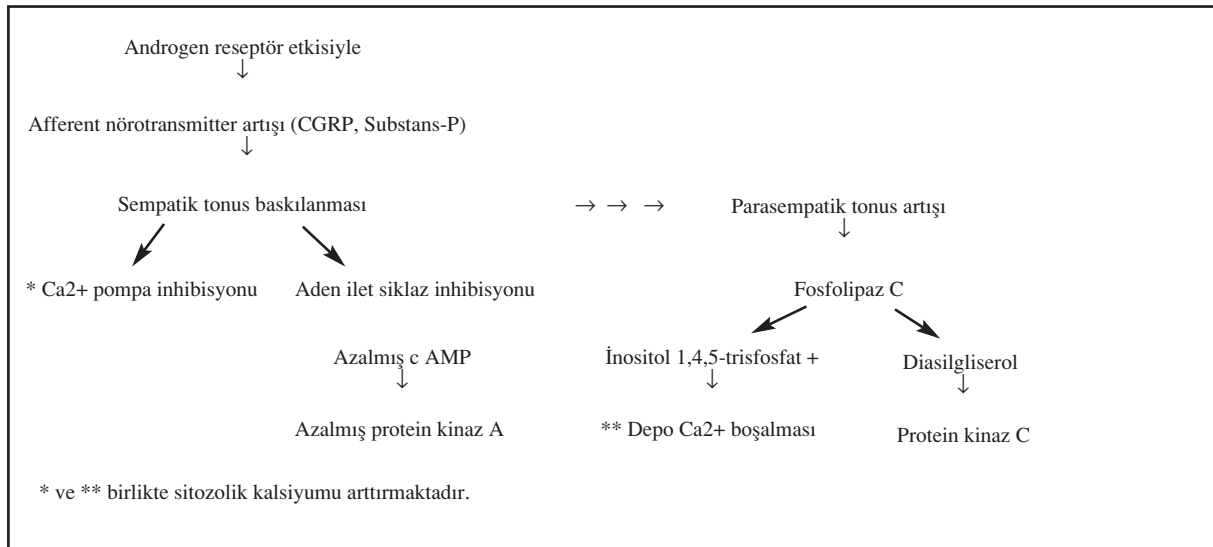
Çizgili bir kas olmasına karşın, istemsiz bir kas olmasının üzerinde durulmamıştır. Çalışmalarımızda bu yapının tanımlanması için özel bir çaba gösterilmiştir. Daha çok tip 1 liflerden oluştuğu bu çalışmalarımızla tanımlanmıştır (11-15). Tip 1 liflerden oluşan istemsiz çizgili kaslar özefagus ve uretra sfinkterinde de bulunmaktadır. Özefagus ve uretra sfinkterindeki bu özel çizgili kasların, önceden gelişen

düz kasların trans-differensiyasyonu ile oluştuğu gösterilmiştir (16,17).

Düz kas ve özel bir kas olan kremaster kasının varlıkları bize primitif mezenseşimal doku olarak tarif ve kabul edilen gubernakulumu tekrar incelememiz gerektiğini düşündürmüştür.

Gubernakulumda myogenez ve anlamı

Değişik yaşlardaki on erkek, beş dişi fetustaki gubernakulumları incelediğimizde, erken dönemde çizgili kas liflerinin bulunduğu saptanmıştır. Ancak bu çizgili kas liflerinin Myo-D bulundurmadığı, dolayısı ile çevreden gelen ancak kaybolan lifleri temsil ettiği düşünülmüştür. Yirmialtıncı haftada processus vaginalis çevresinde myofibroblastlar ve düz gelişmektedir (18). Bu dönemde düz kas gelişimi bulgumuz, daha önce Yousse ve Rasnan tarafından rapor edilmiş düz kas gelişim zamanı ile uyumludur (19). Vasküler düz kas Myo-D eksprese etmeye başlamakta, daha sonra tekrar çizgili kas görülmektedir. Myo-D çizgili kas belirleyicilerindedir (20). Bu bulgularımız, gubernakulum'da düz kasın geliştiğini göstermekte, kremaster kasının bu gelişen düz kastan değil, fakat vasküler düz kastan transdifferensiyeye olabileceğini düşündürmektedir. Vasküler düz kastan çizgili kas gelişimi (21) ve myogenezde myotüp oluşumu sonrasında inervasyonun belirleyici et-



Şekil 1. Programlı hücre ölümünün başlaması için gereken sitozolik kalsiyum artışı, inmemiş testislerde süreklilik hali almaktadır. Kas liflerinde kasılma haline neden olmaktadır. Bu sinyal iletim mekanizma farklılığı, tümör riskinde artış (protein kinaz C) ve spermatogenezdeki azalmayı da açıklamaktadır (protein kinaz A).

kileri konuları henüz tam açıklanmamış ancak genel araştırma konularındandır.

Gubernakulumun önceleri primitif mezenşimal doku olduğu, ancak daha sonra kas dokularının geliştiğini, bu nedenle kas gelişiminden sonra Wharton jeline benzer olarak tarif edilen gubernakulumdan bahsedilmemesi gerektiği düşüncesindeyiz. Yirmisekizinci haftadan önce kas dokularının gelişiminin amacının testisi indirmek olduğu bizce açıktır. Dolayısıyla ile testisin processus vaginalis içinden indirilmesi işlemi, duvardaki düz kas ve dıştaki kremaster kasının oluşturduğu propulsif hareketlerle sağlanmaktadır. Testisin inişi, özefagusdan bir bolusun ilerletilmesine benzer şekilde olan bir propulsif aktivitedir.

Prosessus vaginalisin kapanması

Prosessus vaginalisin kapanması için görevini tamamlayan düz kasın kaybolması gerekmektedir. Görevini tamamlayan dokuların kaybolması programlı hücre ölümü (PHÖ) ile olmaktadır. PHÖ'nde asıl olay kaspaz olarak isimlendirilen proteazların aktivasyonudur (22). Bu aktivasyon iki şekilde olabilmektedir. Ekstrensik denen aktivasyon yolunu için Fas ve Fas-ligand sisteminde olduğu gibi, tümör nekroz ailesinden hücre yüzey reseptörlerine ligand bağlanması gerekmektedir. Diğer aktivasyon yolu mitokondrial yoldur.

Bu yol, G-proteinlerine bağlı sinyal iletimiyle fosfolipaz C aktivasyonu sonucunda, inositol 1,4,5-trisfosfat (IP3) ile diasil gliserol oluşumunu gerektirmektedir. IP3, hücre içi kalsiyum depo membranlarında bulunan IP3 reseptörlerini aktive etmekte, kalsiyum depo dışına çıkmakta, sitozolik kalsiyum artmaktadır. Depoların boşalması ve/veya sitozolik kalsiyumun artması, mitokondrial yolun aktivasyonu için ilk basamaktır (23). Daha sonra mitokondrielerde kalsiyum yüklenmesi olmakta, PHÖ'nü aktive veya inhibe eden Bax ve Bcl-2 gibi proteinlerin dengesine göre mitokondrial transition porları açılıp sitokrom C salınarak, kaspazları aktif hale getirmektedir. PHÖ sırasında hücrelerde kalsiyum yüklenmesi olmaktadır. Kalsiyum yüklenmesinin önlenmesi ile bu tür hücre ölümü engellenebilmektedir.

G-proteinlerine bağlı reseptörler geniş bir grubu

oluşturmaktadır. Uygun ligand bağlandığında reseptörün hücre içindeki ucunda α ve $\beta\gamma$ kısımları ayrılmaktadır. Belirtilen α ve $\beta\gamma$ kısımlarının ayrı ayrı alt tipleri bulunmakta, dolayısıyla ile bağlanan liganda göre hücrede değişik etkiler oluşmaktadır. Konumuz için α kısmının α_s ve α_q alt tipleri en önemlidir. Bunlardan α_s siklik AMP yolunu, α_q ise fosfolipaz C yolunu etkin hale getirmektedir. Siklik AMP ise protein kinaz A yolunu çalıştırmaktadır (24).

PHÖ'nün mitokondrial mekanizmasının işlemesi için, α_q artması, fosfolipaz C etkisi ile IP3 ve diasil gliserol üretimi gereklidir. Diasil gliserol de protein kinaz C yolunu aktifleştirmektedir. Protein kinaz A ve C yollarının hücreye farklı etkileri olmaktadır.

Seksüel olarak dimorfik olan sistemlerden biri de otonom sinir sistemidir (25). Otonom sinir sistemi beyinin kontrolü altında çalışmaktadır. Beyinde bazı merkezler de seksüel olarak dimorfiktir. Erkeklerde sempatik tonus daha baskındır. Örneğin genital bölgeye otonom lifler sağlayan major pelvik ganglionda noradrenerjik hücre sayısı ve yoğunluğu erkeklerde bariz olarak daha fazladır. Bu seksüel dimorfizmin oluşmasının ve sürekliliğinin androgen hormonlarla sağlandığı düşünülmektedir. Ancak sempatik liflerde androgen reseptörü olmadığı için, androgenlerin bunu nasıl yaptığı tartışmalıdır. Sonuçta nasıl olduğu belli olmamakla birlikte, androgen etkisiyle erkeklerde sempatik tonus daha baskındır.

Otonomik sinir sistemi etkisini G-proteinlerine bağlı reseptörlerle yapmaktadır. Sempatik sistem nörotransmitteri bu dokulardaki reseptörlere bağlanınca, α_s serbest kalmakta, adenilat siklaz aktive olarak siklik AMP oluşmaktadır. Ayrıca bu sistem, sitozoldeki kalsiyumun hücre içindeki kalsiyum depolarına ve hücre dışına pompalanmasını aktive ederek, sitozolik kalsiyumun azalmasını sağlamaktadır.

Düz kas hücreleri, ortamda sempatik nörotransmitterler varlığında canlılıklarını daha uzun sürdürmektedirler (26). Düz kas dokusunun sürekliliği için sempatik tonus şarttır. Ayrıca inervasyonun Bax ve Bcl-2 gibi PHÖ'nde rol alan proteinleri de etkileyebileceği bilinmektedir.

Parasempatik sistem nörotransmitterleri G-proteinlerine bağlı reseptörlere bağlandığında fosfolipaz C

aktive olarak IP3 ve diasil gliserol oluşmaktadır. Hücre içi depolar boşalmakta, sitozolik kalsiyum artmaktadır. Yani PHÖ başlaması için gereken olaylar görülmektedir.

Fıtık, hidrosel ve inmemiş testis ile ilişkili keselerde yaptığımız kalsiyum içerik tayinleri, en fazla kalsiyumun hidrosel ve inmemiş testis ile ilişkili keselerde olduğunu göstermiştir (27). Diğer taraftan alfa smooth muscle aktin ile birlikte en yüksek Bax ve Fas ekspresyon eden hücreler, inmemiş testis ile ilişkili keselerde saptanmıştır (28). Bu bulgularımız, testis inişinden sonra en düşük düzeylere inen fetal androgen seviyeleri etkisiyle sempatik tonusun da en az düzeye indiğini, bunun parasempatik sistemin baskın hale gelerek prosessus vaginalisdeki düz kasta PHÖ'nün başlamasını sağladığını düşündürmektedir. Yine aynı sistemin etkileriyle PHÖnü sağlayan Bax ve Fas artmaktadır. Eğer sempatik tonusta olması gereken azalma gerçekleşmezse düz kas çevre sebat ederek fıtık ile sonuçlanmaktadır. Sempatik tonustaki azalma gerçekleşmesine rağmen, Bax ve Fas düzeylerinde gereken artış olmazsa hidrosel gelişmektedir.

Testisin indirilememesi veya yukarı çıkması

En az kas dokusunun inmemiş testisle ilişkili keselerde olması, kas gelişimiyle ilgili sorunların indirememeye neden olabileceğini akla getirmektedir. Ancak inmiş ve inmemiş testisli hastalardan elde olunan kremaster ve düz kasların incelenmesi, nedeni daha doğru olarak açıklayabilecektir.

Yaptığımız farmakolojik çalışmalarda, inmemiş veya inmiş testisle (fıtıklı) ilişkili düz kaslar arasında sadece bir tek fark saptanmıştır. İnmemiş testisle ilişkili düz kaslarda muskarinik kolinerjik agoniste hiç cevap alınamamıştır (29). Bir agoniste cevap alınamaması, reseptör desensitizasyonu, download'u veya internalizasyonu gibi mekanizmaların işlediğinin, yani *in vivo* ortamda o agonistle daha çok karşı karşıya kalındığının bir göstergesidir. Bu bulgumuz, inmemiş testisle ilişkili düz kasların halen devam eden parasempatik tonus etkisi altında olduğunun bir göstergesi olmuştur.

Kremaster kası ile ilgili çalışmalarımızla, inmemiş testis ile ilişkili olanlarda nörojenik bir zedelenme

olduğu, muhtemelen otonom sinirleri temsil eden miyelinsiz liflerin sayısının azaldığı ve tip 2 lif çaplarının azaldığı açığa çıkarmıştır (12,14,15). Selektif olarak tip 2 liflerde atrofi, azalmış sempatik tonusun bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Farmakolojik çalışmalarımızda, inmemiş testisle ilişkili kremaster kaslarında beta adrenerek agonistlere çok daha yüksek cevaplar görülmesi, bu kasların *in vivo* ortamda daha az sempatik tonus ile karşılaştıklarının önemli bir ispatı olmuştur (30). Elektron mikroskopik incelememiz, inmemiş testislilerdeki kremaster kaslarında kontrakte lifler, ve elektron dens mitokondrileri göstermiştir (15). İnmemiş testisli hastalardan olan kremaster kaslarının kasılma şiddeti, inmiş testislilerdekilere oranla % 60 daha fazla olmuştur (31). Verapamil ile voltage gated kalsiyum kanal blokajı, inmemiş testislilerden olan kremaster kaslarındaki kasılma şiddetini daha az etkilemiştir (30). Bahsedilen bu bulgular inmemiş testisli erkeklerdeki kremaster kaslarında sitozolik kalsiyumun daha yüksek olduğunun indirekt delilleridir. Diğer taraftan inmemiş testis ile ilişkili kremaster kaslarının fıtık ve hidroselli erkeklerden olan kremaster kaslarından daha az kalsiyum içerdikleri görülmüştür (32). Sitozolik kalsiyumun daha yüksek ancak toplam kalsiyumun daha az olabilmesi, ancak hücre içi kalsiyum depolarının boşalması ile mümkündür. Hücre içi kalsiyum depolarından kalsiyum boşalması, iki tür reseptörden en az birinin etkinleşmesiyle olmaktadır. Bu reseptörler ryanodin ve IP3 reseptörleridir (24). Kaslar kafein hassasiyetleri açısından karşılaştırıldığında herhangi bir fark görülmemiş (31), dolayısıyla hücre içi kalsiyum depolarının ryanodin reseptörlerinden değil, IP3 reseptörlerinden boşaldığı ortaya çıkmıştır. IP3 reseptörlerinin etkinleşmesi için IP3 olması, yani daha önce açıklandığı şekilde G-proteinlerine bağlı sinyal iletimiyle fosfolipaz C aktivasyonu gereklidir. Bu etki parasempatik sistemin sağladığı bir etkidir. Parasempatik sistem düz kasları asetil kolin bırakarak, G-proteinine bağlı bir reseptör olan muskarinik kolinerjik reseptörler yoluyla etkilemektedir. Ancak trans-diferensiyasyon ile geliştiği düşünülen özel çizgili kasları nasıl etkilediği bilinmemektedir. Özefagus ve uretra sfinkterinde olduğuna benzer şekilde, tarafımızdan kremaster kasında da muskarinik kolinerjik reseptör varlığı saptanamamıştır (30). Parasempatik sistemin kremaster kasını CGRP ve substance P gibi nöroeffektör afferent nörotransmitterlerle etki-

lediği düşünülmüştür. Yapılan karşılaştırılmalı çalışmalarda inmemiş testisli erkeklerden olan kremaster kaslarında, inmiş testisli erkeklerden olanlara kıyasla daha az CGRP ve substance P cevabı alınması, bu görüşümüzü desteklemiştir (30). Burada özellikle vurgulanması gereken konu CGRP ye daha az cevap alınması, yani inmemiş testisli erkeklerden olan kremaster kaslarının daha fazla CGRP ile karşılaşmış olmasıdır. Bilindiği gibi konu ile yoğun şekilde çalışarak,özgün açıklama getiren değerli araştırmacı Hutson geçmişte yıllarca yaptığı onlarca çalışmaya dayanarak inmemiş testisten CGRP nin azlığını sorumlu tutmuştur. Ancak daha sonra tüm bu çalışmalarını anlamsızlaştırarak, Mart 2001'de Journal of Urology dergisindeki makalesiyle inişin engellenmesinin CGRP fazlalığı ile ilgili olabileceğini açıklamış bulunmaktadır (33). Burada profesör Hutson'un teorimizin Journal of Pediatric Surgery dergisinde yayınlanan ilk haline yazdığı editorial yazısında düz kas varlığını şüphe ile karşılamışken (10), daha sonraki konuşmalarımızda düz kas varlığını da kabul etmiş olduğunu açıklamakta yarar bulunmaktadır.

Kremaster kasları ile yaptığımız çeşitli incelemelerde inmemiş testisli erkeklerde sempatik tonusun azalmış, bu azalmayla göreceli olarak parasempatik tonusun artmış olduğunun bulguları saptanmıştır. Düşüncemizi sınamak için son yaptığımız çalışmalardan birinde, hamileliğin 15 ila 19 uncu günlerinde kimyasal sempatektomi yapan 6-OH dopamin uyguladığımız sıçanlardan doğan yavrulardaki testislerin % 60'ının inmemesi, inmemiş testisli sıçanların kremaster kaslarında da beta adrenerjik agonist karşısında benzer kasılma farklılıklarının bulunması, kritik bir zamanda sempatik tonus azalmasının testis inişini etkilediği görüşümüze önemli bir destek daha sağlamıştır (34).

Hidroselli erkeklerden konuya olan katkı

Hidroselli erkeklerden olan kremaster kaslarında fitiklı erkeklerle benzer miktarda yani inmemiş testislilerde saptandan daha fazla kalsiyum bulunurken, hidrosel keselerinde inmemiş testisle ilişkili keselerdekine benzer olarak fitik keselerinden daha fazla miktarda kalsiyum saptanmıştır (27,32). Bu bulgular inmemiş testisli erkeklerde keselerde PHÖ için kal-

siyum yüklenmesi olduğunu, yani başlangıçta olması gereken sempatik tonus azalmasının olduğunu, fakat bu azalma halinin halen sürdüğünü göstermektedir. Fitiklı hastalarda ise keselerde PHÖ için gereken kalsiyum yüklenmesinin olmadığını, kremaster kasındaki kalsiyum içeriği depoların boş olmadığını göstermekte, yani sempatik tonusta bir azalma olduğu konusunda hiçbir delil görülmemektedir. Diğer taraftan hidrosel keselerinde kalsiyum yüklenmesi olduğu görülmektedir. Dolayısı ile hidroselli hastalarda PHÖ başlamış, bunun için sempatik tonusta olması gereken geçici azalma gerçekleşmiştir. Fitiklı kremaster kaslarıyla benzer kremaster kalsiyum düzeyleri ise, sempatik tonusun tekrar kazanılmış olduğunu düşündürmektedir.

Burada özellikle vurgulanmak istenen, fitik ve hidrosel arasındaki fark basit bir açıklık çapı ve buna bağlı olarak kese içeriği farklılığı değildir (35,36). Her iki patoloji farklı nedenlerle gelişmektedir. Hidroselde PHÖ mitokondrial yolu başlamış ancak Bax ve Fas düzeyleri, yani PHÖ için gereken proteinler artmamıştır (28).

Benzer olarak, inmemiş testisli hastaların hemen tamamında görülen processus vaginalis açıklığı ile klinik fitik veya hidrosel de farklı olaylardır. İnmemiş testiste, testisi tunika vaginalis olarak çevreleyecek mezotel ile bunun dışında dartos ile devam edecek düz kas da skrotumdan daha kranial bir yerleşimdedir. İnmemiş testislilerde, testisin internal ringe yakın yerleşimi ve sebat etmesi gereken kısımlar nedenleriyle processus vaginalis kapanamamaktadır (35).

Processus vaginalis kapanması ve inmemiş testis

Buraya kadar açıkladıklarımızı kısaca özetlersek, testisin inişi processus vaginalisi saran düz kas ile dıştaki kremaster kasının propulsif hareketleriyle sağlanmaktadır. Testis indirildikten sonra processus vaginalisin kapanması için düz kasta PHÖ gereklidir. PHÖ başlaması için sempatik tonusta geçici bir azalma, parasempatik tonusta artma olmalıdır.

Diğer taraftan, inmemiş testisli hastalarda sempatik tonus azalmış, parasempatik tonus ise artmış durumdadır. Yani inmemiş testisli erkeklerde saptanan tablo, PHÖ için geçici bir süre olması gereken tab-

lonun halen devam etmekte olan durumudur.

Diğer bir deyişle testisin inmemesine neden olan ile düz kaslarda PHÖ başlaması için gereken mekanizmalar aslında aynı mekanizmalardır. Farklılıklar sadece bu mekanizmanın zamanlanması ve devamlılık süresinden kaynaklanmaktadır. Eğer sempatik tonusda olması gereken azalma olmazsa düz kas sebat etmekte, processus vaginalis kapanamayarak fitik ile sonuçlanmaktadır. Eğer azalma olur fakat bu azalma Bax ve Fas artışı için gereken sürece devam etmezse hidrosel gelişmektedir. Belirtilen mekanizma testisin inişi tamamlanmadan işlemeye başlarsa, iniş engellenmekte ve testis inmemektedir. Testis indikten sonra olan sempatik tonus azalması gereğinden uzun sürdüğünde de daha önce inmiş olan testis kontrakte olan kremaster kasıyla yukarı çekilmektedir. Kritik bir zaman veya bu zamanı da kapsayan süreç, inervasyonu sağlayan sempatik lif sayısında kalıcı azalmaya neden olabilecektir (15).

Bu durum, bizce testisleri sadece üreme zamanlarında skrotumda olan ferret gibi memelileri hatırlatmaktadır. Bizce bu memelilerde de androgen düzeyi artınca sempatik tonus artmakta, parasempatik tonus azalmakta ve kremaster kesesi daha az kasılarak, testisin skrotuma inmesine yol açmaktadır. Androgen azaldığında ise parasempatik tonus baskın olarak sitozolik kalsiyum artmakta, kremaster kesesi kasılmış bir hal alarak testisi yukarı çekmektedir. Ancak, son paragrafta açıkladığımız düşünceleri sınama yönünde bizim veya bir başka araştırmacının herhangi bir çalığıması olmamıştır.

Retraktil testis: karıştııcı bir kavram

Supraskrotal yerleşimde olan testisler eğer skrotuma çekilebiliyorsa genel olarak retraktil testis kavramı içinde değerlendirilmektedir. Ancak skrotuma çekilen testis, üst pole kadar zorlukla çekilebilip bırakıldığında tekrar ilk yerleşimine çıkıyorsa veya skrotum alt pole kadar çekilebilip, bırakıldığında orada kalıyorsa bile hep retraktil olarak nitelendirilmektedir. Yani, değişik yazarlara göre retraktil testis olarak tanımlanan haller farklı farklıdır. Dolayısıyla retraktil kavramı oldukça geniş bir spektrumda değişen tabloların tümünü kapsamakta, dolayısıyla konuyu açıklamaktan çok karışık bir hale getirmektedir (37). Bu spektrum içindeki tüm değişik klinik

tabloların hepsi hiperaktif kremaster refleksi ile açıklanmaktadır. Diğer taraftan, kremaster refleksinin normalinin ne olduğu, bir yüzeysel refleks ile testisin nasıl yukarı çekilip orada uzun süre kalabileceği gibi basit konular hiç irdelenmemiştir. Bir refleksin uyarılmış durumdayken normal duruma gelmeden tekrar uyarılamayacağı veya bir refleksin sonsuz olarak ard arda uyarılabilesinin mümkün olmadığı gibi basit konular hiç göz önüne alınmayarak, hiçbir zaman ispatlanmamış bu yanlış inanış genel öğretini almıştır.

Normal, inmemiş testisli ve retraktil denen gruptaki erkek çocuklarında kremaster reflekslerini elektromiyografik olarak değerlendirdiğimizde, inmemiş testislilerde latent periyodun daha kısa, ancak kasılma süresinin daha uzun olduğu görülmüştür (38). Retraktil denen grupta da bu refleks uyarılmakta, inmemiş testislilerde olduğu kadar değilse de normale oranla bu sürelerin farklılaştığı görülmektedir. Kanımızca latent periyod kısalığı ve kasılma süresinin uzunluğu, artmış afferent nörotransmitterler ve azalmış sempatik tonus nedeniyle sitozolik kalsiyumun hücre dışı veya hücre içindeki kalsiyum depolarına pompalanmasındaki engellenmeyi yansıtmaktadır. Artmış sitozolik kalsiyum nedeniyle kas lifleri daha uzun sürelerle kasılmakta, kasta giderek kontraktür benzeri bir hal gelişmektedir. Yani testisin inişinin engellenmesi herhangi bir refleksin değil, sempatik tonus azalmasına bağlı olarak artan sitozolik kalsiyumun kremaster kasında kasılmaya neden olmasının bir sonucudur (37).

Sempatik tonus ve afferent etkiler sadece tek tarafta değil, karşı tarafta da görülmektedir. Tek taraflı inmemiş veya retraktil olarak tanımlanan testisli erkeklerde etkilenmiş tarafta bulunan elektromiyografik bulgularının benzerine karşı tarafta da rastlanmaktadır (38).

İnmemiş testise eşlik eden patolojiler

İnmemiş testiste fertilitede azalma, malignansi gelişimi riskinde artma olduğu bilinmektedir. Sempatik tonus adenilat sıklazı aktive ederek sıklık AMP ve protein kinaz A yolunu etkinleştirmektedir. Protein kinaz A yolu hücre çoğalması ve gelişmesi için önemli bir yoldur. Bu tonus azaldığında spermatogenez olumsuz yönde etkilenecektir.

Diğer taraftan, phorbol esterleri verilerek deneysel olarak protein kinaz C yolunun etkinleştirilmesi tümör gelişimi ile sonuçlanmaktadır. İnmemiş testisli hastalarda protein kinaz C yolunun daha etkin olması, tümör gelişimi riskini arttıran neden olarak düşünülmelidir.

Tek taraflı inmemiş testiste, inmiş olan karşı testis de benzer olumsuz etkilere beyinde seksüel dimorfik merkezlerin lateralizasyonu nedeniyle daha az olarak açık durumdadır. Bu nedenle benzer riskler daha az oranda olmakla birlikte, karşı inmiş testis için de söz konusu olmaktadır.

Kimyasal sempatektomi yapılan sıçanlarda vasoepididimal bozukluklar olmaktadır (39). İnmemiş testislilerde parasempatik tonus baskınlığının sürmesi, o bölgede sadece prosessus vaginalisdeki değil, vazoepididimal düz kasın da apoptozuna neden olmakta, obstrüktif anomaliler ile sonuçlanmaktadır.

Diğer taraftan kızlarda kasık fıtığı sıklığı azlığının, hep açıklandığı şekilde testis inişi olmamasından değil, sempatik tonusun dişilerde azlığı nedeniyle kolay baskılanmasından dolayı olabileceği de ortaya çıkmaktadır (27).

Testis zedelenmesi

İnmemiş testiste, inişi engelleyen mekanizma aynı zamanda o testis ve karşı testiste de olumsuz etkiler yapma potansiyelindedir. Bilindiği gibi inmemiş testisle diğer taraftaki inmiş testislerde olan zedelenmelerin doğumsal veya edinsel olduğu tartışmaları bulunmaktadır. Burada, testis zedelenmesi tamamen doğumsaldır, şeklinde düşünmekte olduğum izlenimi vermemek için konuyu açmakta yarar bulunmaktadır.

İnmemiş testis, bir şekilde stres altında olan bir testistir. Dolayısıyla afferent nörotransmitterler salınacaktır. Afferent nörotransmitterlerin salınımı fosfolipaz C yolunun, yani zaten baskın olan yolun daha da baskın hale gelmesine, diğer bir deyişle zedelenmenin artmasına neden olacaktır. Diğer taraftan daha yüksek sıcaklıklarda bulunan testislerde (s etkinliğinde azalma olduğu delilleri bulunmaktadır. Dolayısıyla inmemiş testisteki zedelenmenin, doğumsal ve anormal yerleşim nedeniyle eklenen bileşen-

lerin toplamını yansıtan oldukça kompleks bir konu olduğu belirmektedir.

İnmemiş testiste tedavi amaçlı hormonların etkileri

Asıl androgen olmasına karşın, inmemiş testis tedavisinde testosteron uygulanmamaktadır. Çünkü uygulamasıyla beklenen sonuçlar alınamamıştır. Diğer taraftan HCG ve LHRH uygulamasıyla geniş bir spektrumda değişen sonuçlar alınmaktadır.

Testosteron, androgen etkisini hücre yüzey reseptörleriyle değil, sitozolik bir reseptör olan androgen reseptörüyle göstermektedir. Fakat testosteronun sadece bu reseptöre değil, hücre yüzeyindeki G-proteinlerine bağlı reseptörlere de ligand olduğu açığa çıkmıştır. Testosteron G-proteinlerine bağlandığında (q açığa çıkmakta, fosfolipaz C etkinleşmektedir (40). Diğer taraftan HCG ve LHRH da benzer şekilde G-proteinlerine bağlı reseptörlere de ligand olmakta, bu durumda (s açığa çıkmakta, adenilat siklaz, yani inmemiş testislilerde baskı altındaki yol etkin hale gelmektedir (41).

Olaylarda anahtar androgen reseptörüdür

Androgen reseptörlerinin nasıl yaptığı açık değilse de konunun anahtarı durumunda olduğu açığa çıkmaktadır. Son yaptığımız deneysel araştırmalarda, hamilelik sırasında steroidal (cyproterone acetate; androkür), ve non-steroidal (flutamid) anti-androgen alan sıçanların erkek yavrularında farklı sonuçlar alınmıştır (42). Steroidal anti-androgen etkisine karşı kalmış erkek yavrulardan hiçbirinde testis inmesinde sorun olmamış, ayrıca kremaster kasının beta adrenerjik agonistlere cevabı normal olmuştur. Diğer taraftan, flutamid etkisi altındaki sıçanlarda beklenen oranlarda inmemiş testis görülmüş, bu sıçanlarda kremaster kasının beta adrenerjik agonistlere cevabı, inmemiş testisli erkek çocuklarında saptatana benzer bulunmuştur. Flutamid uygulaması sempatik tonusu azaltarak, testisin inmesini engellemektedir.

Katekolamin sentezi ve sempatik tonus androgene bağımlıdır. Androgenlerin varlığında sempatik tonus artmakta, yokluğunda azalmaktadır. Ancak bir dokunun androgene cevap verebilmesi için androgen reseptörünün olması gereklidir. Sempatik sis-

temde de androgen reseptörü varlığı şüphelidir. Diğer taraftan afferent sistemde androgen reseptörleri bulunmaktadır (25).

Androgen reseptörü sadece androgen bağlanması ile etkin olmamakta, liganda bağımsız bazı diğer mekanizmalarla da etkin olabilmektedir. Değişik şekillerde etkinleştiğinde sonuçları açık değildir. Ancak CGRP'nin direkt androgen reseptörü kontrolünde olduğu, androgen reseptörü arttıkça, yani androgen düzeyi azaldıkça, CGRP düzeyinin arttığı ileri sürülmüştür (43). CGRP nor-epinefrin salınımını azaltmaktadır (44). Diğer taraftan CGRP ile sempatik tonus arasında tersine bir ilişki bulunmaktadır (45,46). CGRP artınca bu tonus azalmakta, CGRP azaldıkça sempatik tonus artmaktadır. Bu nedenle halen sempatik tonus kontrolünün, androgen reseptörüne bağlı CGRP artışı ile olabileceği düşüncesindeyiz.

Seksüel olarak dimorfik olaylardan biri de gonadotropin releasing hormon salınımıdır. Bu hormonun seksüel dimorfik pulsatil salınmasının da direkt olarak androgen reseptörleriyle değil, katekolaminler de içinde olarak bazı nörotransmitterlerle düzenlendiği düşünülmektedir (47). Bilindiği üzere inmemeş testisli çocuklarda gonadotropinlere cevapta farklılıklar olduğu delilleri sunan araştırmacılar bulunmaktadır. Cyproterone acetate uygulaması serum testosteron düzeyini azaltırken, flutamid verilmesi testosteronu artırmaktadır. Yani bu anti-androgenler androgen reseptörlerine bağlandığında, gonadotropin releasing hormon da farklı etkilenmektedir. İleri sürdüğümüz mekanizma, bu farklılıklar için de açıklama getirmektedir.

Son yorum

Kendi orijinal çalışmalarımıza dayanarak geliştirdiğimiz teorimiz, konuları açıklamada bilinen en kapsamlı teoridir. Daha önce bu konuda hiç gündeme gelmemiş kavramlara dayanmaktadır. Myogenez, transdifferansiyasyon, seksüel dimorfizm, santral ve otonom sinir sistemleri, sinyal iletimi ve PHÖ gibi birçok ana başlıklar içermekte, fakat sonuçta testisin inişi, processus vaginalisin seyri, testisin yukarı yerleşimleri konularındaki tüm kavramları tek mekanizma içinde tatminkar olarak birleştirmektedir. Bu gün sadece bir teori olan görüşlerimizin, yakın bir gelecekte diğer araştırmacılar tarafından da doğrula-

arak genel öğreti olacağına inancımız tamdır.

Kaynaklar

1. Heyns CF, Hutson JM: Historical review of theories on testicular descent. J Urol 153:754, 1995
2. Backhouse KM: Embryology of testicular descent and maldescent. Urol Clin North Am 9:315, 1982
3. Heyns CF: The gubernaculum during testicular descent in human fetus. J Anat 153:93, 1987
4. Hadziselimovic, F, Kruslin, E: The role of 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 155:191, 1979
5. Tanyel FC, Dağdeviren A, Müftüoğlu S, et al: Inguinal hernia revisited through comparative evaluation of peritoneum, processus vaginalis, and sacs obtained from children with hernia, hydrocele and undescended testis. J Pediatr Surg 34:552, 1999
6. Tanyel FC, Talim B, Kale G, et al: Differences in the morphology of the processus vaginalis with sex and underlying disease condition. Pathol Res Pract 196:767, 2000
7. Tanyel FC, Müftüoğlu S, Dağdeviren A, et al: Myofibroblasts defined by electron microscopy suggest the dedifferentiation of smooth muscle within the sac wall associated with congenital inguinal hernia. BJU Int 87:251, 2001
8. Tanyel FC, Talim B, Kale G, et al: A reevaluation of the structures accepted to represent postnatal gubernaculum. Urol Int 69:116, 2002
9. Tanyel FC, Erdem S, Büyükpamukçu N, et al: Smooth muscle within incomplete obliterations of processus vaginalis lacks apoptotic nuclei. Urol Int 69:42, 2002
10. Tanyel FC: A reevaluation of the mechanism of testicular descent: reasons for failed descent or ascent. J Pediatr Surg 35:1147, 2000
11. Bingöl-Koloğlu, Tanyel FC, Akçören Z, et al: A comparative histopathologic and immunohistopathologic evaluation of cremaster muscles from boys with various inguinoscrotal pathologies. Eur J Pediatr Surg 11:110, 2001
12. Tanyel FC, Erdem S, Büyükpamukçu N, et al: Among cremaster muscles, those obtained from boys with undescended testis reveal significant neurologic alterations. BJU Int 85:116, 2000
13. Tanyel FC, Erdem S, Altunay H, et al: Distribution and morphometry of fiber types among cremaster muscles of boys with inguinal hernia or undescended testis. Pathol Res Pract 196:613, 2000
14. Tanyel FC, Erdem S, Büyükpamukçu N, et al: Cremaster muscle is not sexually dimorphic, but that from boys with undescended testis reflects alterations related to autonomic innervation. J Pediatr Surg 36:877, 2001
15. Tanyel FC, Müftüoğlu S, Dağdeviren A, et al: Ultrastructural deficiency in autonomic innervation in cremasteric muscle of boys with undescended testis. J Pediatr Surg 36:573, 2001
16. Patapoutian A, Wold BJ, Wagner RA: Evidence for developmentally programmed transdifferentiation in mouse esophageal muscle. Science 270:1818, 1995

17. Borirakchanyavat S, Baskın LS, Kogan BA, et al: Smooth and striated muscle development in the intrinsic urethral sphincter. *J Urol* 158:1119, 1997
18. Tanyel FC, Talim B, Atilla P, et al: Myogenesis within the human gubernaculum: histological and immunohistochemical evaluation. (değerlendirmede)
19. Youssef EH, Raslan NA: Study of factors which affect the descent of the testicles in man. *Acta Anat* 79:422, 1971
20. Perry RLS, Rudnicki MA: Molecular mechanisms regulating myogenic determination and differentiation. *Front Biosci* 5:750, 2000
21. Graves DC, Yablonka-Reuveni Z: Vascular smooth muscle cells spontaneously adopt a skeletal muscle phenotype: a unique Myf5(-) / MyoD(+) myogenic program. *J Histochem Cytochem* 48:1173, 2000
22. Reed JC: Mechanisms of apoptosis. *Am J Pathol* 157:1415, 2000
23. Szalai G, Krishnamurthy R, Hacnóczy G: Apoptosis driven by IP3- linked calcium signals. *EMBO J* 18:6349, 1999
24. Cooper GM: Cell signaling. in Cooper GM (ed): *The Cell: A Molecular Approach*. Washington DC. ASM Press 1997, p:521
25. Keast JR: The autonomic nerve supply of male sex organs-an important target of circulating androgens. *Behav Brain Res* 105:81, 1999
26. Chamley JH, Campbell GR: Trophic influences of sympathetic nerves and cyclic AMP on differentiation and proliferation of isolated smooth muscle cells in culture. *Cell Tissue Res*, 161:497, 1975
27. Tanyel FC, Ulusu NN, Tezcan EF, et al: Total calcium content of sacs associated with inguinal hernia, hydrocele or undescended testis reflects differences dictated by programmed cell death. *Urol Int* (baskıda)
28. Tanyel FC, Okur HD: The possible pathway of obliteration of the processus vaginalis (değerlendirmede)
29. Tanyel FC, Sara Y, Ertunç M, et al: Lack of carbachol response indicates the absence of cholinergic receptors in sacs associated with undescended testis. *J Pediatr Surg* 34:1339, 1999
30. Tanyel FC, Ertunç M, Büyükpamukçu N, et al: Mechanisms involved in contractile differences among cremaster muscles according to localization of testis. *J Pediatr Surg* 36:1551, 2001
31. Bingöl-Koloğlu M, Sara Y, Tanyel FC, et al: Contractility and electrophysiological parameters of cremaster muscles of boys presented with hernia or undescended testes. *J Pediatr Surg* 33:1490, 1998
32. Tanyel FC, Ulusu NN, Tezcan EF, et al: Less calcium in cremaster muscles of boys with undescended testis supports a deficiency in sympathetic innervation. *Urol Int* 69:111, 2002
33. Hrabovszky Z, Farmer PJ, Hutson JM: Undescended testis is accompanied by calcitonin gene related peptide accumulation within the sensory nucleus of the genitofemoral nerve in trans-scrotal rats. *J Urol* 165:1015, 2001
34. Tanyel FC, Ertunç M, Ekinci S, et al: Undescended testis in offsprings of dams subjected to chemical sympathectomy by 6-OH dopamine hydrobromide. (değerlendirmede)
35. Tanyel FC, Öcal T, Karağaoğlu E, et al: Individual and associated effects of length of inguinal canal and caliber of the sac on clinical outcome in children. *J Pediatr Surg* 35:1165, 2000
36. Tanyel FC, Öcal T, Büyükpamukçu N: Excessive sac pressures: the pathogenesis and innocence of hydroceles in children. *BJU Int* 87:372, 2001
37. Bingöl- Koloğlu M, Tanyel FC, Anlar B, et al: Cremasteric reflex and retraction of a testis. *J Pediatr Surg* 36:863, 2001
38. Bingöl- Koloğlu M, Demirci M, Büyükpamukçu N, et al: Cremasteric reflexes of boys with descended, retractile, or undescended testes: an electrophysiological evaluation. *J Pediatr Surg* 34:430, 1999
39. Carvalho TL, Kempinas WG, Favaretto AL: Morphometric evaluation of the rat testis, epididymis and vas deferens following chemical sympathectomy with guanethidine. *Anat Anz* 175:453, 1993
40. Lieberherr, M. and Grosse, B.: Androgens increase intracellular calcium concentration and inositol 1,4,5-trisphosphate and diacylglycerol formation via a pertussis toxin sensitive G-protein. *J Biol Chem* 269:7217, 1994
41. Gilchrist RL, Ryu KS, Ji I, et al: The luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor has distinct transmembrane conductors for c AMP and inositol phosphate signals. *J Biol Chem* 271:19283, 1996
42. Tanyel FC, Ertunç M, Ekinci S, et al: Administration of non-steroidal, but not steroidal anti-androgen in dams impairs the cremasteric contractility and inhibits the descent of testis in offsprings. (değerlendirmede)
43. Monks DA, Vanston CM, Watson NV: Direct androgenic regulation of calcitonin gene-related peptide expression in motoneurons of rats with mosaic androgen sensitivity. *J Neurosci* 19:5597, 1999
44. Tsuda K, Tsuda S, Goldstein M, et al: Calcitonin gene-related peptide in noradrenergic transmission in rat hypothalamus. *Hypertension* 19:639, 1992
45. Aberdeen J, Corr L, Milner P, et al: Marked increases in calcitonin gene-related peptide-containing nerves in the developing rat following long-term sympathectomy with guanethidine. *Neuroscience* 35:175, 1990
46. Ralevic V, Karoon P, Burnstock G: Long-term sensory denervation by neonatal capsaicin treatment augments sympathetic neurotransmission in rat mesenteric arteries by increasing levels of norepinephrine and selectively enhancing postjunctional actions. *J Pharmacol Exp Ther* 274:64, 1995
47. Frohman L, Cameron J, Wise P: Neuroendocrin systems II: Growth, reproduction and lactation, in Zigmond MJ, Bloom FE, Landis SC, Roberts JL, Squire LR (eds): *Fundamental Neuroscience*. San Diego, California. Academic Press 1999, p:1151