

**T.C. MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**İSTANBUL GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**ÇOCUK CERRAHİSİ KLİNİĞİ**  
**KLİNİK ŞEF V. : Doç. Dr. ÇİĞDEM ULUKAYA DURAKBAŞA**

**İNMEMİŞ TESTİS ETYOPATOGENEZİNDE**  
**KALSİTONİN**  
**GEN-BAĞLANTILI PEPTİD'İN ARAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. MEHMET ALİ ÖZEN**

**İSTANBUL-2011**

**T.C. MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**ÇOCUK CERRAHİSİ KLİNİĞİ**

**İNMEMİŞ TESTİS ETYOPATOGENEZİNDE KALSİTONİN**  
**GEN-BAĞLANTILI PEPTİD'İN ARAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. MEHMET ALİ ÖZEN**

**Danışman**

**Doç.Dr. ÇİĞDEM ULUKAYA DURAKBAŞA**

**İSTANBUL-2011**

## TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince bilgi ve tecrübesiyle yol gösterici olup huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, T.C. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Rektörü Sayın Prof. Dr. Hamit OKUR'a

Hastanemizde eğitimin ve bilimsel çalışmaların düzenli bir şekilde yürütülebilmesi için gerekli ortamı sağlayan Başhekim Sayın Prof. Dr. Ali Rıza ODABAŞ ve yardımcılara,

Asistanlık eğitimim boyunca beni dinleyen, her türlü sorunumla ilgilenen, eğitimimiz süresince tüm asistanların en iyi olması için disiplin ve çalışma azmi aşılayıp bilgilerini her zaman bizimle paylaşan Klinik Şef Vekili Sayın Doç. Dr. Çiğdem ULUKAYA DURAKBAŞA'ya,

Eğitimime katkılarından dolayı Klinik Başasistanı Sayın Uzm. Dr. Murat MUTUŞ'a,

Klinikte birlikte çalıştığım ve eğitimime katkı sağlayan tüm uzmanlara,

Zor zamanları beraberce geçirdiğimiz tüm asistan arkadaşlarıma,

Servis ve ameliyathane de beraberce çalıştığım hemşire arkadaşlara,

Beni hiçbir zaman için yalnız bırakmayan, desteğini ve fedakârlığını esirgemeyen, sevgili eşime,

Dün ve bugün hep arkamda olan annem, babam ve kardeşlerime

Gelişiyse hayatıma ayrı bir mutluluk katan oğluma teşekkürler...

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR .....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ .....	vi
ÖZET .....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TANIM .....	3
2.2. ANATOMİ.....	3
2.4. ETYOPATOGENEZ .....	8
2.5. TESTİSİN İNİŞİ.....	9
2.5.1. Genitofemoral Sinir Hipotezi .....	10
2.5.2. Otonom İnnervasyonda Tonus Düzensizliği .....	11
2.5.3. Epididimo-Testiküler Yapının İnışinde Morfolojik ve Fonksiyonel Olarak Normal Epididim Bulunmasının Gerekliği .....	12
2.6. SIKLIK .....	13
2.7.SINIFLANDIRMA .....	14
2.7.1. Gerçek İnmemiş Testis.....	14
2.7.2. Atrofik (Vanishing Testis).....	14
2.7.3. Ektopik Testis.....	14
2.7.4. Retraktil Testis .....	14
2.7.5.Palpe Edilemeyen Testis .....	15
2.7.6.Anorşizm .....	15

2.8.TANI.....	15
2.9. İNMEMİŞ TESTİSİN YARATACAĞI SORUNLAR.....	16
2.9.1. Spermatik İşlev ve Fertilite .....	16
2.9.2. Malignite .....	16
2.9.3. Testis Torsiyonu .....	17
2.9.4. Fiziksel Travma .....	17
2.9.5. Psikolojik Etkiler .....	17
2.10. TEDAVİ.....	17
2.10.1. Medikal Tedavi.....	17
2.10.2. Cerrahi Tedavi .....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	20
3.1. HASTALARIN ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ .....	20
3.2. HASTALARIN ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ .....	21
3.3. İMMUNHİSTOKİMYASAL İNCELEME .....	21
3.4. İMMUNREAKTİVİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ .....	23
3.5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	23
4 .BULGULAR .....	24
5.TARTIŞMA.....	29
SONUÇLAR.....	37
KAYNAKLAR.....	38

## KISALTMALAR

<b>AR</b>	: Androjen reseptör
<b>CGRP</b>	: <i>Calcitonin gene-related peptide</i> (Kalsitonin gen-bağlantılı peptid)
<b>CSL</b>	: <i>Cranial Suspensory Ligament</i> (Kraniyal Asıcı Ligaman)
<b>EGF</b>	: <i>Epidermal growth factor</i> (Epidermal büyüme faktörü)
<b>Fgf</b>	: <i>Fibroblast Growth Factor</i> (Fibroblast Büyüme Faktörü)
<b>GFS</b>	: Genito-femoral sinir
<b>GnRH</b>	: <i>Gonadotropin releasing hormone</i> (Gonadotropin salgılayıcı hormon)
<b>HCG</b>	: <i>Human chorionic gonadotropin</i> (Human koriyonik gonadotropin)
<b>H&amp;E</b>	: <i>Hematoxylene-Eozin</i> (Hematoksilen-Eozin)
<b>Insl 3</b>	: <i>İnsulin-like factor 3</i> (İnsulin-benzeri faktör 3)
<b>LGR8</b>	: <i>Leucine rich repeat containing G protein coupled receptor 8</i> (Lösin-zengin tekrar-bitişik G protein içeren reseptör)
<b>LHRH</b>	: <i>Luteinizing hormone-releasing hormone</i> (Lüteinizan hormon salgılayıcı hormon)
<b>MIF</b>	: <i>Müllerian-inhibiting factor</i> (Mullerian önleyici faktör)
<b>PHÖ</b>	: Programlı hücre ölümü
<b>PV</b>	: <i>Processus Vaginalis</i>

# TABLO LİSTESİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 1:</b> Funikulus Spermaticus İçindeki Yapılar .....	6
<b>Tablo 2:</b> Testiküler İnişe Etkili Faktörler .....	8
<b>Tablo 3:</b> İnmemiş Testis Oluşma Riskini Artıran Faktörler .....	9
<b>Tablo 4:</b> Çalışma Gruplarının Dağılımı .....	21
<b>Tablo 5:</b> Gruplara Göre Yaş Değerlendirmesi.....	24
<b>Tablo 6:</b> Grup İçi Reseptör Yoğunluğu Değerlendirmesi.....	25
<b>Tablo 7:</b> Gruplara Göre Reseptör Yoğunluğu Oranlarının Değerlendirmesi .....	26
<b>Tablo 8:</b> İnmemiş Testis ve İnguinal Herni Erkek Gruplarının Reseptör Yoğunluğu Değerlendirmesi .....	27
<b>Tablo 9:</b> İnmemiş Testis Grubunda Tarafa Göre Reseptör Yoğunluğunun Değerlendirmesi .....	28

# ŞEKİL LİSTESİ

## Sayfa No

<b>Şekil 1:</b> Testisin kesiti ve toplayıcı sistemi (Rete testis, Efferent kanallar, Epididim, Vas deferens). .....	4
<b>Şekil 2:</b> Testis ve epididimin inguinokrotal bölgedeki yerleşimi .....	5
<b>Şekil 3:</b> Grup içi reseptör yoğunluğu dağılımı.....	25
<b>Şekil 4:</b> Gruplar arasında reseptör yoğunluğu oranları dağılımı .....	26
<b>Şekil 5 :</b> a) İnmemiş testisli olguya ait reseptör (+) kremaster kası .....	27
b) İnguinal hernili inmiş testisli olguya ait reseptör (-) kremaster kası .....	27



## ÖZET

**Amaç:** Testisin iniş mekanizmasını açıklamaya yönelik 200 yılı aşkın bir süredir çok sayıda teori öne sürülmesine karşın, tartışmalar halen sürmektedir. Testisin inişini engelleyen faktörler daha çok kanaliküler evrede etkilidir. Bu olası faktörlerden biride *Calcitonin gene-related peptide* (Kalsitonin gen-bağlantılı peptid) (CGRP)'dir.

Bu çalışmada öncelikle insan kremaster kasında CGRP reseptörü varlığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca, farklı inguinal patolojilerde bu reseptörün yoğunluğunun araştırılması ve inmemiş testis etyopatogenezi ile reseptör dağılımının olası ilişkisinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu klinik çalışma T.C. Medeniyet Üniversitesi Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Cerrahisi Kliniği'nde prospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışma Aralık 2010 – Haziran 2011 tarihleri arasında 15'i inmemiş testis grubu, 15'i inguinal herni kız gurubu; 15'i de inguinal herni erkek grubu olmak üzere toplam 45 olgu ile yapılmıştır. Hastalardan alınan kremaster kası örnekleri. Hematoxyline-Eozin (H&E) kesitler incelendikten sonra immunhistokimyasal inceleme için uygun bloklar seçildi. İmmunhistokimyasal olarak CGRP sinonimi (*Calcitonin ( SP17) antibody monoclonal, ready to use, GeneTex, Inc*) ekspresyonu, ışık mikroskopunda kremaster kasında sitoplazmik boyanma dikkate alınarak yapıldı. Boyanma var ve yok olarak sınıflandırıldı.

**Bulgular:** İnmemiş testis ve erkek inguinal herni gruplarında, kremaster kasında CGRP reseptörünün var olduğu gösterilmiştir. Kız inguinal herni grubunda ise reseptör bulunmamaktadır.

İnmemiş testis grubunda reseptör görülme oranı erkek inguinal herni grubundan yüksektir ve sırasıyla, % 64,7 ve % 35,3 oranında saptanmıştır. İstatistiksel olarak, iki erkek grubu karşılaştırıldığında reseptör yoğunlukları arasında fark anlamlılık sınırındadır ( $p=0,05$ ).

İnmemiş testis grubunda; taraflar arasında reseptör yoğunluğuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Bu sonuçlar CGRP'nin insanlarda, testisin inişinde rolünün olduğunu düşündürmüştür. Ayrıca, farklı inguinal patolojilerde CGRP reseptörünün yoğunluğunun farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Androjenler, GFS ve aynı zamanda CGRP'yi içerecek şekilde kombine çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** İnmemiş testis, inguinal herni, kremaster kası, Kalsitonin gen-bağlantılı peptid (CGRP)



## ABSTRACT

**Aim:** Despite numerous theories proposed to explain the mechanism of descent of the testes over the past 200 years, discussions are ongoing. Factors that prevent the descent of the testes is are more common in canalicular stage. One of these potential factors is the Calcitonin gene-related peptide (CGRP).

The primary aim of this study is to assess the presence of CGRP receptor in human cremaster muscle. Moreover, investigation of the density of this receptor in various inguinal pathologies as well as evaluation of the possible contribution of its distribution in relation to the etiopathogenesis of undescended testes were aimed.

**Material and Methods:** This clinical research was prospectively performed in T.C. Medeniyet University Sağlık Bakanlığı Göztepe Research and Training Hospital, Department of Pediatric Surgery between the months December 2010-June 2011. There were three patient groups consisting of 15 boys with undescended testes, 15 girls with inguinal hernia, and 15 boys with inguinal hernia thus making a total of 45 patients.

Cremaster muscle samples were obtained from the patients during the operation. Appropriate blocks were selected for immunohistochemical study after examining Hematoxyline-Eosin (H&E) cross-sections. Immunohistochemical evaluation was performed by expression of CGRP synonyme (Calcitonin (SP 17) antibody monoclonal, ready to use, Gene Tex, Inc) in the cremaster muscle cytoplasmic staining under light microscope. Staining was classified in terms of either presence or absence of the receptor

**Results:** Presence of CGRP receptors in cremaster muscle was shown in undescended testes and male inguinal hernia groups. On the other hand, no receptor could be detected in girls with inguinal hernia.

The presence of receptors was detected in a higher rate in undescended testes group than in boys with inguinal hernia with respective rates of 64,7% and 35,3%.

Statistical analysis revealed that the difference in relation to the presence of receptor was statistically near significant between the two groups ( $p=0,05$ ).

There was no statistically significant difference in the density of receptor when the sides are compared in undescended testis group.

**Conclusion:** These results suggest that the CGRP receptors play role in testicular descent mechanism. In addition, density of CGRP receptors differs in the different inguinal pathologies. Combined studies including androgens, GFN and CGRP receptors are needed for further clarification.

**Keywords:** Undescended testes, inguinal hernia, cremasteric muscle, Calcitonin gene-related peptide (CGRP)

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnmemiş testis, testisin normal göç yolu üzerinde bir yerde kalmış olmasını ifade eder. Erkek çocuklarda doğumda en fazla tespit edilen genital anomalilerden biri inmemiş testistir. İnsidans, miadında doğan bebeklerde %3.5 civarındadır (1,2). İnmemiş testisin etyolojisi hormonal-nöral, mekanik veya testisin kendisine ait anomalilere bağlanmıştır. Karın boşluğunda oluşan testis bu nedenle skrotuma göç eder çünkü normal bir spermatogenez için testisin daha serin bir ortam olan skrotumda yer alması gerekir (3). Intraskrotal ısı vücut sıcaklığının yaklaşık 4°C altındadır.

Testisin inişinin, transabdominal, kanaliküler ve skrotal olmak üzere, 3 evresi olduğu kabul edilir (4,5). Transabdominal evrede intrauterin 10.-15. haftalar arasında gerçekleşir ve testis karın arka duvarındaki ürogenital kabartıdan inguinal bölgeye göçer. Kanaliküler evrede, testis, 26. hafta civarında inguinal kanalda ilerlemeye başlar ve yaklaşık 28. haftada dış halkaya ulaşır. Testisin 32.-35. haftalarda skrotum tabanına yerleşmesi skrotal evreyi oluşturur.

Testisin skrotuma inişinin nasıl olduğu tam olarak bilinmemektedir. İnişin inguinokrotal aşamasının bazı hormono-nöral faktörlerin etkisi altında gerçekleştiği düşünülmektedir. Bunlar arasında Androjenler, *Müllerian-inhibiting factor* (MIF-Müllerian önleyici faktör), *İnsulin-like factor 3* (Ins3-İnsulin-benzeri faktör 3), *Epidermal growth factor* (EGF-Epidermal büyüme faktörü), östrojenler, santral katekolaminerjik sistem ve genitofemoral sinir (GFS) yer alır (6). İnguinokrotal aşamayı etkileyen olası faktörlerden biri de *Calcitonin gene-related peptide* (CGRP-Kalsitonin gen-bağlantılı peptid) 'dir.

Sıçanlarda yapılan deneysel çalışmalarda, androjen uyarısıyla GFS'in duyu dalından CGRP adı verilen nöropeptidin salgılandığı ve bunun kremaster kas liflerindeki CGRP reseptörlerini uyarak kontraksiyona neden olduğu belirtilmiştir. CGRP'nin böyle bir dolaylı etki ile gubernakulumun ve dolayısıyla testisin inişine yardımcı olduğu ileri sürülmüştür (7,8,9). Hayvan modellerinde yapılan bu

Çalışmaların ve sonuçlarının insan testisinin inişine uyarlanıp uyarlanamayacağı konusunda farklı görüşler vardır (10).

Hussmann ve Levy sıçanlarda kremaster kasının testisin inişi esnasında önemli bir role sahip olduğunu öne sürmüşlerdir (10,11). Bununla beraber, insan kremaster kasının testiküler inişteki nöromuskuler kontrolde kemirgenlerdeki gibi önemli bir role sahip olmadığını belirtmişlerdir. Bir diğer deyişle, CGRP reseptörünün sıçan kremasterinde bulunup sadece sıçan kremaster kasının gelişiminde etkili olduğunu, insan testisinin inişinde belirli bir etkiye sahip olmadığını ileri sürmüşlerdir (8,11). Bununla birlikte, bugüne kadar insan kremaster kasında CGRP reseptör varlığı ve dağılımına yönelik yapılmış bir çalışma yoktur. Bu çalışmada öncelikle insan kremaster kasında CGRP reseptörü varlığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca, farklı inguinal patolojilerde bu reseptörün yoğunluğunun araştırılması ve inmemiş testis etyopatogenezi ile reseptör dağılımının olası ilişkisinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

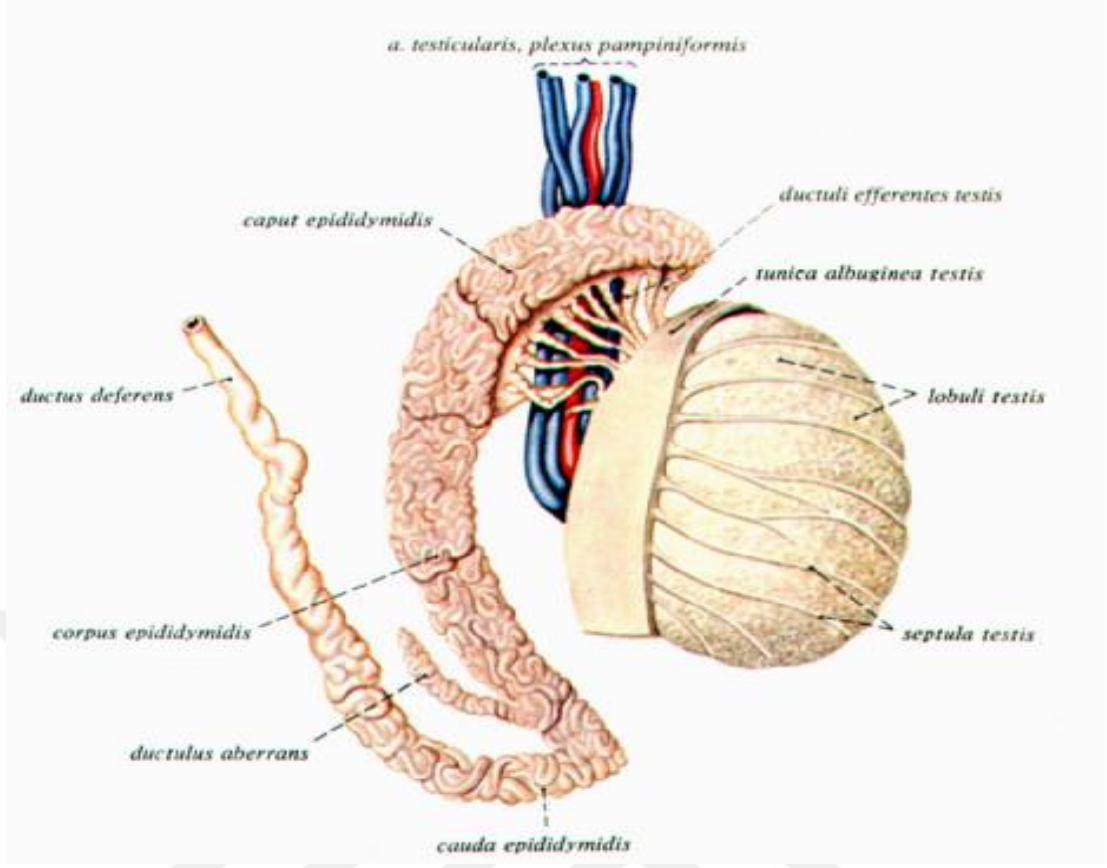
### **2.1. TANIM**

Testisin hormonal, mekanik veya kendisine ait anomalilere bağlı olarak normal embriyolojik iniş yolu üzerinde kalıp, inguinal kanal içinden geçerek skrotum içindeki yerini alamamasıdır (7).

### **2.2. ANATOMİ**

Testisler erkek üreme organlarının başlıcası olarak skrotumda bulunan ovoid şekilli gonadlardır. Testis, erkek üreme hücresi olan spermli ve androjen hormonlarını üretir.

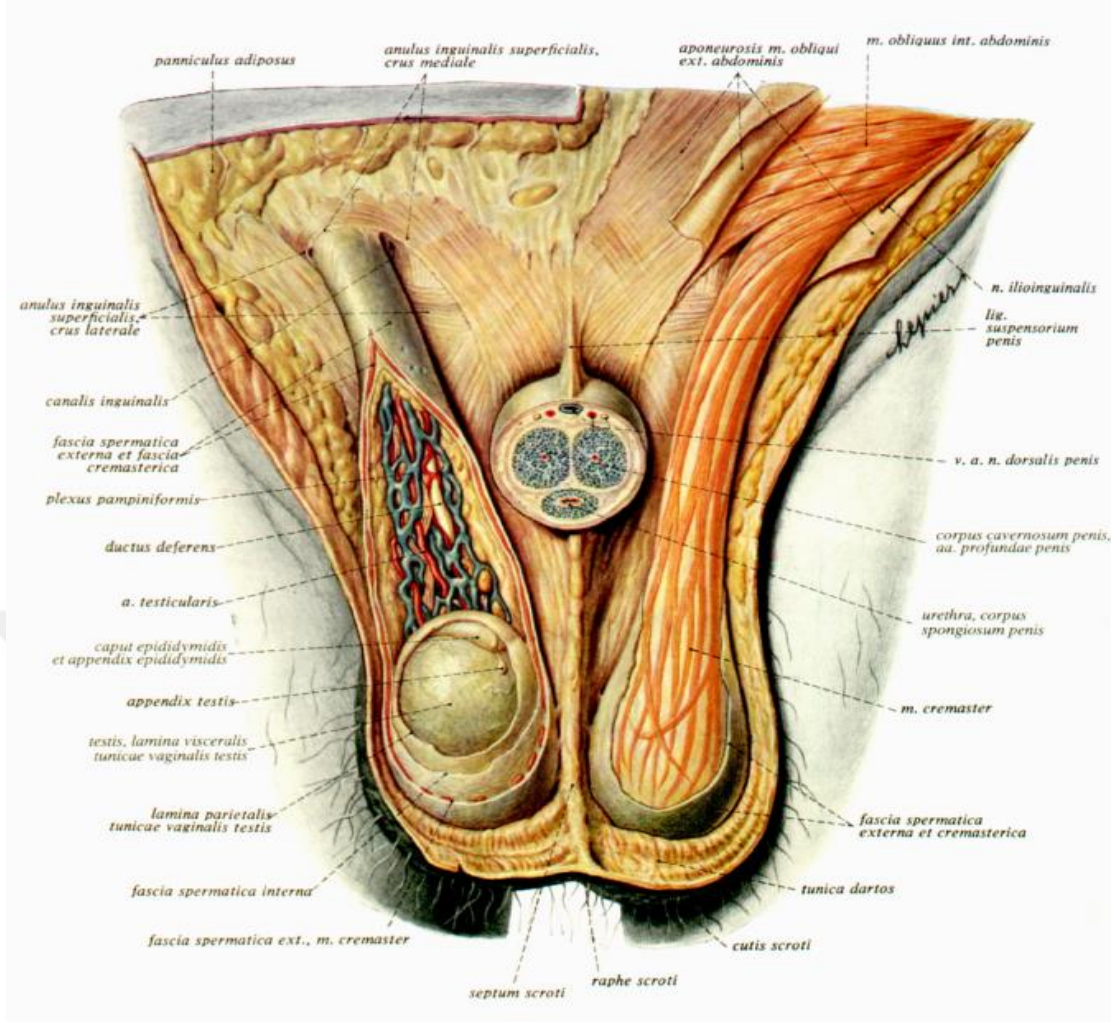
Testis tunika albuginea adı verilen kompakt bağ dokusu ile çevrenmiştir. Tunika albuginea testisin arkasında kalınlaşarak mediastinum testisi oluşturur. Burada tunika albugineanın iç yüzünden çıkan fibröz septalar testisi yaklaşık 250 adet, piramit biçimli lobüle ayırır. Her bir lobülün içinde bir ile dört arasında değişen sayıda kıvrımlı seminifer tübül bulunur. Seminifer tübüller ise rete testis diye isimlendirilen kanal ağına açılırlar ve sonrasında duktuli efferentes ile devam ederler. Efferent kanallar rete testisi epididimin baş kısmına bağlırlar. Epididim virgül şeklindedir. Testisin superior ve posterolateral kısmında bulunur. Superior kesimi baş olarak isimlendirilir ve efferent kanallarının sarılı uçlarının meydana getirdiği epididim lobüllerinden oluşur. Gövde bölümü epididim kanallarından oluşur. Spermli burada depolanarak son gelişme evrelerinden geçerler. Epididimin kuyruğu spermli ejakülatör kanala taşıyan duktus deferens (vas deferens) ile devamlılık gösterir (12,13,14). Duktus deferens devamında funikulus spermatikusa katılır (Şekil 1).



**Şekil 1:** Testisin kesiti ve toplayıcı sistemi (Rete testis, Efferent kanallar, Epididim, Vas deferens). (14)

Tunica albuginea'nın üzerinde peritonun uzantısı olan tunika vaginalis yer almaktadır. Tunika vaginalis iki yapraklıdır. Anteriorda, testise yakın olan ve epididimi çevreleyen kısma visseral tabaka, daha dışta yer alan kısma ise paryetal tabaka adı verilir. Bunların dışında sırasıyla; internal spermatik fasya, kremaster kası, eksternal spermatik fasya, tunika dartos ve cilt yer alır (15). Skrotum cilt altı dokusunda yağ bulunmaz, düz kas lifleri içeren tunika dartos bulunur ve skrotum içindeki sıcaklığı ayarlar (Şekil 2).





**Şekil 2:** Testis ve epididimin inguinoskrotal bölgedeki yerleşimi. (16)

Funikulus spermaticus, inguinal kanal içinden geçerek testis'e doğru giden ve testis'ten çıkan yapılar tarafından oluşturulur. Funikulus spermaticus, a. epigastrica inferior'un dış yanında, iç inguinal halka'dan (anulus inguinalis profundus) başlar ve testis'te sonlanır. İçindeki yapılar Tablo 1'de gösterilmiştir (17).

**Tablo 1 : Funikulus Spermaticus İçindeki Yapılar**

---

Arteria duktus deferentis ve veni
Arteria testikularis
Vena testikularis (pleksus pampiniformis)
Vas deferens
Genitofemoral sinirin genital dalı
Testisin lenf damarları
Arteria kremasterika ve veni
Kremaster kası
Oblitere olmuş processus vaginalis
İlioinguinal sinir
Otonomik sinirler

---

Tüm bu oluşumlar birbirine gevşek bir bağ dokusuyla bağlanmış ve dıştan kas lifleri ve karın ön duvarı tabakalarından çıkan 3 konsantrik fasya tabakası ile sarılmıştır (15,17).

Testisin ana arteri testiküler arter olup testis arka yüzüne ulaşarak oblik biçimde tunika albugineaya geçer. Sonra ana dallar bölünerek ilerler ve seminifer tübüller arasında yer alan interlobüler arteriollerini oluşturur. Ana damar testiküler arter olmasına karşın, kremasterik, vazal ve epididimal arterlerle testiküler arter arasında birçok anastomoz görülebilmektedir.

Testisin venöz drenajı kapiler ile başlar ve testis dışında pleksus pampiniformis'i meydana getirirler. Çoğunlukla iç inguinal halka seviyesinde bu venler birleşerek testiküler veni oluştururlar. Sağ testiküler ven, vena kava inferiora, sol testiküler ven ise sol böbrek venine açılır.

Testisin innervasyonu asıl olarak sempatik postganglionik ve viseral afferent sinirlerle olmaktadır. Sinirler genelde damarları takip ederek testise ulaşırlar. Tunika albuginea dışında dallara ayrılan sinirler interstisyuma kan damarları ile birlikte ulaşırlar.

Testis lenfatikleri, seminifer tübüller etrafında görülmeyen lenfatik kapillerlerle interlobüler septadan başlar. Daha sonra spermatik kordu takip ederek paraaortik, interaortakaval ve perikaval lenf düğümlerine açılırlar (14,15).

### 2.3. EMBRİYOLOJİ

Embriyonun kromozomal ve genetik cinsiyeti sekonder oositi döleyen sperm türüne bağlı olarak fertilizasyonda belirlenir (18). İntrauterin yaşamda orta mezodermden gelişen ürogenital kabartıdan gonadlar, böbrek ve genital kanallar oluşur. Primordiyal germ hücreleri ise gelişimin üçüncü haftasında yolk kesesi duvarında endoderm hücreleri arasında ve allantoise yakın bir yerde belirir. Amibik hareketlerle sonbarsağın mezenterinin dorsali boyunca ilerler beşinci haftanın başında primitif gonadlara ulaşır ve altıncı haftada genital kıvrımlara tamamen yerleşir (12,13). Böylece gebeliğin altıncı haftasında korteks ve medullası olan henüz farklılaşmamış bipotansiyel fötal gonad ortaya çıkar. Bu, Wilms tümörü geni (WT1) ve steryodogenik faktör 1 (SF1) gibi genlerin aktivasyonu sonucu gerçekleşir (19). Gelişimin 7-8. haftalarında ambiseksüel gonad testis ya da over olarak farklılaşmaya başlar (20). Genomdaki Y kromozomu varlığında, Y kromozomunun kısa kolundaki seks belirleyici gen (SR-Y geni) ve SOX9, FGF9 ve DAX1 gibi diğer testis belirleyici genlerin aktivasyonu ile testis gelişimine yol açan karmaşık olaylar zinciri başlatılır (21). Gelişmekte olan Sertoli hücreleri Müllarian-önleyici faktör (MIF) salgılamakta Leydig hücreleri testosteron ve Ins13 salgılamaya başlar (22). Mezonefrozun salgılayıcı kanalı olan Wolf kanalı gelişmekte olan testisin salgılayıcı kanalı haline dönüşür ve ekzokrin salgı oldukları düşünülen MIF ve testosteronun difüzyonlarını sağlar. Bu durum bitişik Müllarian kanalının regresyonuna ve ipsilateral Wolf kanalının korunmasına yol açar (23). Testis ürogenital kabartıda iki ligamanla tespitlidir. Bunlar, kranial asıcı ligaman (CSL) ve kaudal genito-inguinal ligaman ya da diğer bir deyişle gubernakulumdur (24). Ins13 erkek gubernakulumunun maskülinizasyonunu sağlar. Testisin karın arka duvarındaki ürogenital kabartıdan inguinal bölgeye göçü 10.-15. haftalar arasında olur, 26. hafta dolayında inguinal kanalda ilerlemeye başlar, dış halkaya 28. hafta civarında ulaşır ve 32.-35. haftalarda skrotum tabanına yerleşir (4,5). Testisin skrotuma nasıl indiği, ileri sürülen çok sayıda teoriye rahmen halen tartışmalıdır.

## 2.4. ETYOPATOGENEZ

Testisin inişinin gerçekleşmemesinin farklı evrelerde birden çok etkenden kaynaklandığı düşünölmektedir. Düşünölen başlıca etkenler Tablo 2’de gösterilmiştir (6).

**Tablo 2:** Testiköler İniş Etkili Faktörler

---

### 1- Transabdominal faza etkili olanlar

MIF (Müllerian önleyici faktör)  
Ins13 (Insulin benzeri faktör 3)  
LGR8 (leucine rich repeat containing G proein coupled receptor 8)  
Testosteron  
Östrojenler

---

### 2- İnguinoskrotal faza etkili olanlar

Gonadotropinler  
Androjenler  
Androjen reseptörü genleri  
Genitofemoral sinir  
CGRP (Kalsitonin geniyle bağlantılı peptid)  
Santral katekolaminerjik sistem

---

### 3- Diğer Faktörler

Homeobox a 10 ve diğer gen defektleri  
Anatomik gelişim kusurları  
Çevresel faktörler (antiandrojenik ya da östrojenik kimyasallar)

---

İnmemiş testis oluşma riskini artıran faktörler ise temel olarak bebeğe bağlı, anneye bağlı, hamileliğe bağlı, çevresel ve ailesel faktörler olarak özetlenebilir. Tablo 3’de bu faktörler ayrıntılı olarak sıralanmıştır (6).

**Tablo 3:** İnmemiş Testis Oluşma Riskini Artıran Faktörler

---

Aile öyküsü
Erken doğum (33 hafta altı)
Düşük doğum ağırlığı (2,5 kg altı)
Föetal gelişme geriliği
Anne yaşının ileri olması
Annenin kilolu olması
Annenin diabetik olması
Annenin ilk doğumu olması
Hamilelik esnasında bazı antiandrojenik/östrojenik ilaç kullanılması
Hamilelik esnasında uygun olmayan androjen üretimi
Hamilelik esnasında uteroplental yetmezlik
Hamilelik esnasında toksemi gözlenmesi
Hamilelik esnasında preeklampsi oluşması
Hamilelik esnasında sigara içilmesi
Hamilelik esnasında kola içerikli içeceklerin içilmesi

---

## 2.5. TESTİSİN İNİŞİ

Çok çeşitli teoriler olmasına rağmen testisin normal inişi karmaşık bir süreç olup tam anlamıyla anlaşılamamıştır ve bu konu ile ilgili tartışmalar halen sürmektedir. Son yıllarda, testisin iniş mekanizmasını açıklamaya yönelik üç önemli otorite tarafından oluşturulan üç teori önem kazanmıştır. Bunlar Hutson tarafından öne sürülen iki aşamalı genitofemoral sinir (GFS) hipotezi, Tanyel'in geliştirdiği otonom innervasyonda tonus düzensizliği ve Hadziselimoviç tarafından bildirilen epididimo-testiküler yapının inişinde morfolojik ve fonksiyonel olarak normal epididim bulunmasının gerekliliği teorileridir (2,25,26,27).

### 2.5.1. Genitofemoral Sinir Hipotezi

Hutson testisin karın boşluğundan skrotuma inişinin farklı anatomik mekanizma ve farklı hormonal kontrolü içeren transabdominal ve inguinokrotal iki ardışık fazda gerçekleştiğini öne sürmüştür (28).

#### a) Transabdominal Faz

Testisin inguinal kanala yaklaşması skrotuma inişin ilk aşaması olarak kabul edilir ve bu dönem transabdominal faz olarak adlandırılır. Transabdominal fazın esas yönetmeni gubernakulum yani genito-inguinal ligaman'dır (29). Gonadların henüz farklılaşmadığı dönemde, gubernakulumun kısa ve ince bir ligaman şeklinde hem ambiseksüel gonadı hem de Wolf ve Müllerian kanalları içeren ürogenital kabartıyı inguinal bölgeye bağladığı bildirilmiştir. Kaybolmayan Müller kanalı sendromlu olgularda ve östrojene maruz kalan farelerde testislerin inmemesi ve müller kanallarının gerilememesi bu safhadan direk sorumlu olan hormonun MIF olduğunu düşündürmüştür (6). Ürogenital kabartının kranial ucunda CSL erkek fetusda gerilerken, kız fetusda overi pelvis ya da karın boşluğunda yüksek pozisyonda tespit eder. Inguinal karın duvarı kasları gubernakulumun mezenkimal distal ucu etrafında gelişerek gelecekteki inguinal kanalı oluşturur. Erkek fetusta gubernakulumun distal ucu hiyaluronik asit depolanması ve mitoz yoluyla genişler. Bu olay "genişleme reaksiyonu" olarak adlandırılmaktadır. Genişleme reaksiyonu kız fetusta olduğu gibi embriyo büyüdükçe gubernakulumun uzamasını engeller ve testisin oluşmakta olan inguinal kanala çok yakın kalmasını sağlar. Gubernakulumun genişleme reaksiyonundan, 1990'ların sonlarında keşfedilen yeni bir hormon olan *Ins13* ve reseptörü lösin-zengin tekrar-bitişik G protein içeren reseptörün (LGR8) sorumlu olduğu bulunmuştur (2,30,31,32). Bir diğer deyişle, artık MIF'in bu safhada tek major etkili hormon olmadığı kabul edilmektedir (6). Relaksin-benzeri faktör olarak da bilinen *Ins13* fetal testiste Leydig hücrelerinden salgılanmaktadır (33). Transabdominal fazın anatomik olarak CSL ve gubernakulumun traksiyon kuvvetlerinin vektörel toplamıyla belirlendiği öne sürülmüştür. Bir taraftan androjen CSL regresyonunu sağlarken, diğer taraftan androjen etkisiyle kuvvetlendirilmiş *Ins13/LGR8* ve MIF gubernakulumun genişleme reaksiyonunu ve distale doğru uzamasını sağlar. Bunun sonucunda traksiyon kuvveti distale doğru ağırlık kazanır ve testisin aşağıya doğru inişi gerçekleşir (34). Bu faktörlere ek olarak, fetal

abdominal boşluğun genişlemesi ile testis inguinal kanalın iç halkasına kadar gelir ve testisin inişindeki birinci safha sonlanır.

#### **b) İnguinoskrotal Faz**

Bu safha gestasyonun 25-35. haftaları arasında gerçekleşir (6). İnmemiş testisin sebepleri irdelendiğinde transabdominal dönemde takılıp kalanların oranının %10'u geçmediği görülür. Buna karşılık inguinoskrotal fazı tamamlayamamış inmemiş testis sayısı çoğunluğu oluşturur (29). Gubernakulumun bu fazın başlangıcında inguinal bölgede sonlandığı ve genişlemiş distal ucunun skrotal uzaklıktan daha kısa olduğu ve skrotuma ulaşması için aktif migrasyon gerektirdiği Heyns tarafından gösterilmiştir (35). Androjenlerin bu olaydaki gerçek rolü uzun bir süre gizli kalmıştır. Gubernakulumda androjen reseptörleri ya yoktur ya da çok az oranlarda ileri yaşlarda bulunabilmektedirler. O halde androjenlerin nereyi etkileyerek testisin inişinde paylarına düşen görevi yerine getirdikleri araştırılmış ve inguinoskrotal fazdaki major etkenlerden olan CGRP'nin regülasyonunu yaptığı düşünülmüştür (29). Dolaşımdaki androjene cevap olarak GFS'in dorsal köklerinden (L1-L2) gelen sensoriyel uçlarından salgılanan CGRP'in etkisiyle gubernakulumun distal ucunda aktif proliferasyon olur. Bu sayede gubernakulum uzar. CGRP aynı zamanda gubernakulumun ve kremaster kasında kontraktil etki gösterir. Böylelikle testisin prosesus vajinalis (PV) içinden inişini sağladığı bildirilmiştir (36). Bu proliferasyonun embriyonik ekstremite tomurcuğunun gelişmesiyle ortak bir mekanizmayı paylaştığı öne sürülmüştür. Uzama fazından önce gubernakulumun distal ucunda fibroblast büyüme faktörü (Fgf) ailesinden Fgf 10 ve Hoxa10 gen ekspresyonları gösterilmiş ve bu genlerin gubernakulumun aktif proliferasyonundan sorumlu olduğu düşünülmüştür (37,38).

#### **2.5.2. Otonom İnnervasyonda Tonus Düzensizliği**

Tanyel teorisinde, gubernakulum testisin inişinde temel etkiye sahip olan PV çevresindeki düz kasları ve kremaster kastaki istemsiz çizgili kasları oluşturan pirimitif bir mezenkimal doku olarak tanımlanır (27). Testisin PV içinden inişinin, tıpkı özofagustan bir bolusun indirilmesi gibi, PV duvarındaki düz kasların ve kremaster kasının propulsif hareketleri ile sağlandığını ve testisin inişinden sonra PV duvarındaki düz kasların programlı hücre ölümü (PHÖ) ile kaybolmasıyla PV'in

kapanarak kaybolduğunu öne sürmüştür (39,40). Otonom sinir sisteminin seksüel olarak dimorfik olma özelliğinin androjen etkisiyle sağlandığı ve androjen etkisiyle erkeklerde sempatik tonusun daha baskın olduğu ve düz kas dokusunun devamlılığı için sempatik tonusun gerekliliği bildirilmiştir (41,42). Tanyel hipotezinde, testisin inişinden sonra PV duvarındaki düz kasların PHÖ ile kaybolabilmesi için gerekli olaylar zincirinin başlamasını sağlayacak sempatik tonusta geçici bir azalma olması ve parasempatik tonusun baskın hale geçmesi gerektiğini öne sürmüştür. Dolayısıyla PV'in obliterasyonundan sorumlu olan santral sinir sistemine ait katekolaminerjik sistemdir (43). Bu fizyolojik mekanizma testisin inişini tamamlamasından önce oluşursa inmemiş testis oluşacağını ayrıca testis indikten sonra sempatik tonusta azalma gereğinden uzun sürerse inmmiş testisin kontrakte olan kremaster kasıyla tekrar yukarı çekileceğini bildirmiştir (43).

Bu hipotezi desteklemek amacıyla inmemiş testisli olgulardan alınan kremaster kasları incelendiğinde nörojenik değişikliklerin varlığının ve toplam kalsiyum içeriğinin düşüklüğünün sempatik innervasyon bozukluğunu desteklediği bildirilmiştir (44,45). Kremaster kasının kontraktilite farklılığının mekanizması incelendiğinde CGRP'nin hem inguinal herni hem de inmemiş testis grubunda voltaj duyarlı Ca(2+) kanallarının verapamil'e duyarlılığında artış tespit edilmiştir. İnguinal herni grubunda CGRP ve *substance P*'nin kontraksiyon amplitüdünü artırdığı bildirilmiştir (39).

Ancak Hutson neonatal ratlarda yaptığı çalışmalarda gubernakulum ve kremaster kasındaki kontraktilitenin sempatik sistemden ziyade GFS'den salgılanan CGRP yoluyla oluştuğunu ve testis inişinde sempatik sistemin major bir rol oynamadığını ileri sürmüştür. Neonatal organ kültür modelinde  $\beta$ -adrenerjik agonist ya da antagonistleri test etmişler ve anlamlı bir etki saptamamışlardır (46,47).

### **2.5.3. Epididimo-Testiküler Yapının İnişinde Morfolojik ve Fonksiyonel Olarak Normal Epididim Bulunmasının Gerekliliği**

Hadziselimovic hipotalamo-pituiter-gonadal eksenindeki bozukluğun inmemiş testisin temel nedeni olduğunu ve bu bozukluğun olguların % 80'inde saptandığını bildirmiştir (48). Hipotezinde testisin iniş mekanizmasını, pituiter bezin gonadotropinleri salgılamak üzere gonadotropin salgılayıcı hormon (GnRH) tarafından stimüle edilerek interstisyel hücrelerden testosteron salgılandığını



bildirmiştir. Bu yüksek lokal testosteron seviyesinin mezonefrik kanalın epididime diferansiye olmasını sağladığını ve epididimin testisi skrotal pozisyonuna iterek inişi gerçekleştirdiğini bildirmiştir (49). Testisin normal inişi için epididimin testise birleşmesinin normal olması gerektiği belirtilmiştir. Embriyonel dönemdeki bu mekanizmadaki herhangi bir aksaklığın inmemiş testis oluşumuna yol açtığını öne sürmüştür (49). Daha sonra inmemiş testisli olgularda yapılan testis biyopsilerinin incelenmesinde postnatal birinci aydan başlayarak Leydig hücrelerinde hipoplazi olduğu saptanmış, germ hücre olgunlaşmasının gonositlerin erişkin *dark* (Ad) spermatogonia'ya dönüşümünün 6. ayda tamamlandığını ve inmemiş testis olgularında Ad spermatogonia sayısının azaldığını ve gelecekte bu hastalarda fertilitenin azalacağı öne sürülmüştür (50,51).

İnmemiş testis olgularında luteinizan hormon salgılayıcı hormon (LHRH) analogu tedavisi ve cerrahi tedavi karşılaştırmalı bir çalışmada LHRH tedavisi ile % 20 oranında testisin inişinin sağlandığı, PV'in kapandığını ve normal bir epididim bulunduğu bildirilmiştir (52,53). Son zamanlarda INS13/LGR8 eksikliği olan farelerde yapılan deneysel bir çalışmada, epididimdeki düz kas yapısında gelişimsel bir bozukluk ve testisin yüksek karın içi pozisyonda saptanmış olması epididimo testiküler birimin inişi için normal epididim yapısı ve fonksiyonunun gerekliliğini desteklediği tarzında yorumlanmıştır (54).

## 2.6. SIKLIK

İnmemiş testis miyadında doğan yeni doğanlarda % 3-4, Prematürelere % 25-30 oranında görülmektedir. Ancak bu oranlar 1. yaşın sonunda prematürelere % 5, miyadında doğanlarda ise % 0.5 olmaktadır. Gerçek inmemiş testisin 1 yaşından sonra skrotuma inmesi beklenmez. Embriyolojik olarak sol testis daha önce skrotuma indiği için inmemiş testis sağda biraz daha sık görülür. Olguların % 70-90'ında tek taraflı ve daha çok sağda (% 53-58) iken, bilateral görülme sıklığı % 10-30 arasındadır (1,2,55).

İnmemiş testisli olgularda ailesel yatkınlık % 2-10 oranında bildirilmektedir. İnmemiş testis Trizomi 13, 18, Aarskog, Freeman Sheldon, Laurence-Moon-Biedl ve Prune Belly sendromlarının bir bileşeni olarak görülebilir. Ayrıca sporadik olarak Prader Willi, Noonan, Cornelia de Lange, Beckwith Wiedemann ve Klinefelter sendromlarında da görülebilir (56,57).

## 2.7.SINIFLANDIRMA

### 2.7.1. Gerçek İnmemiş Testis

Normalde testis spontan olarak skrotumun alt bölgesindedir. Testis muayene esnasında skrotumda olmayıp, skrotuma indirilemez veya skrotuma gergin olarak indirilip bırakılınca hızla eski yerine çıkarsa, inmemiş testis olarak adlandırılır. (58).

### 2.7.2. Atrofik (*Vanishing*) Testis

Spermatik arter iç inguinal halka hizasında kör olarak sonlanmış ve vas deferens mevcut olup testis yok olmuştur. Etiyolojide, genellikle intrauterin üçüncü trimesterde oluşan intruterin testiküler torsiyon sorumlu tutulmaktadır. Hastaların % 80'inde tek taraflı atrofik testis görülmektedir. Palpe edilemeyen inmemiş testis ile atrofik testisin ayırıcı tanısında radyolojik inceleme yöntemleriyle yalancı pozitiflik ve yalancı negatiflik oranları oldukça yüksek değerlerdedir. Kesin tanı ancak laparoskopik ya da açık cerrahi teknik ile konulabilmektedir (59,60).

### 2.7.3. Ektopik Testis

Testisin normal iniş yolunu izleyerek inguinal kanaldan geçip dış halkadan çıktıktan sonra, skrotum yerine başka bir yere giderek yerleşmesine ektopik testis adı verilmektedir. Ektopik testis, yüzeysel inguinal pošta, penopubik bileşkede, perinede, uyluk iç yüzünde, femoral bölgede, pubik bölgede, penisin dorsalinde, ya da karşı taraf skrotumunun içinde yer alabilir. Testiküler ektopi, büyük bir olasılıkla, gubernakulumun bir segmentinin aşırı gelişip uzamasından veya skrotal giriş obstrüksiyonundan oluşur. Testisin cerrahi olarak intraskrotal normal pozisyonuna getirilmesi tedavinin temelini oluşturmaktadır (55,58).

### 2.7.4. Retraktif Testis

Retraktif (utangaç) testis tanımı, normal inişini tamamlayıp skrotuma inen ancak aşırı aktif kremaster refleksi nedeniyle zaman zaman inguinal bölgeye doğru çekilen testisler için kullanılmaktadır. Kremaster refleksi, iki yaş üzerindeki tüm erkek çocuklarda mevcut olup, GFS'nin bir fonksiyonudur. Uyluk iç kısmının elle stimülasyonu ile ortaya çıkarılabilir. Retraktilite büyük bir olasılıkla küçük yaşlardaki testosteron hormon düzeyinin azlığı nedeniyle oluşan kremaster kasının

hiperrefleksisi ve testis hacminin azlığı ile ortaya çıkmaktadır. Çocuk büyüdükçe hormon düzeyindeki artış nedeniyle hiperrefleksinin azalması ve testisin çapının dış inguinal halkadan büyük hale gelmesi ile retraktilite kendiliğinden kaybolmaktadır. Retraktil testis normal boyuttadır, muayenede testis skrotumda bulunamaz, sıvazlanarak rahatça skrotuma indirilebilir ve bırakıldığında skrotumda kalır. Tedavi endikasyonu yoktur. Adolesan döneme kadar kendiliğinden düzelir (7,55,58).

#### **2.7.5.Palpe Edilemeyen Testis**

Tüm inmemiş testislerin % 80'ini muayene ile palpe edilebilir. İnmemiş testisli hastaların % 20'sinde testis palpe edilemez ve ya intraabdominal yerleşimdedir ya da atrofik veya agenetiktir (56,57,59).

#### **2.7.6.Anorşizm-Monorşizm**

Embriyonel hayatta gonadal kabartının şekillenememesi veya kan damarlarının gelişmemesi sonucu meydana gelir. Monorşizm bir testisin yokluğunu ifade eder. Tüm inmemiş testis olguları içinde, insidansı % 4 civarındadır, Anorşizm ise her iki testisin birden yokluğunu ifade eder. İnsidansı % 0.6-1 civarındadır. Monorşizm olgularının % 80'i tek taraflı ve genellikle soldadır. Aynı taraflı renal agenezi görülebilir (7,55,58).

### **2.8.TANI**

#### **a) Fizik Muayene:**

En güvenilir tanı yöntemidir. İnmemiş testis tanısı fizik muayene ile konur.

Sıcak bir ortamda, sıcak ellerle spina iliaka anterior süperiordan simfizis pubis'e doğru yapılacak derin bir palpasyon ile testisin saptanması yüksek bir olasılıktır.

#### **b) Ultrasonografi (USG):**

İnmemiş testis tanısında görüntüleme yöntemlerine çok seyrek olarak başvurulmaktadır. Palpe edilemeyen testisin lokalizasyonunu saptamada çok etkili değildir.

c) Laparoskopi:

Bugün için, palpe edilemeyen bir testisin yerini belirlemek veya yokluğunu kanıtlamak için en güvenilir ve seçkin yöntem laparoskopidir. Tanısal değeri yanında, bu yöntemle eş zamanlı olarak orşiektomi veya orşidopeksi yapılıyor olması da, tekniğin diğer bir avantajını oluşturmaktadır (56,57,59,60).

## **2.9. İNMEMİŞ TESTİSİN YARATACAĞI SORUNLAR**

### **2.9.1. Spermatik İşlev ve Fertilite**

İnfertilite kliniklerine başvuran hastaların % 2-9'unda inmemiş testis öyküsü olduğu belirtilmektedir (61,62). Hastalar orşiopeksi sonrası fertilite açısından incelendiğinde, tek taraflı inmemiş testis olgularında topluma göre aynı veya düşük oranda azalma bulunmuştur (63,64,65,66). Testisin indirilmesi ilk iki yaş içinde gerçekleşirse fertilite oranı % 87.5 olarak tespit edilmiştir (67). Diğer taraftan iki taraflı inmemiş testis olgularında belirgin oranda fertilite azlığı görülmüştür (63,64,65,66). Normalde skrotum içi sıcaklık, vücut sıcaklığından 2°C daha düşüktür. Sürekli yüksek sıcaklıkta kalan inmemiş testiste seminifer tubuluslarda ciddi hasar ortaya çıktığı deneysel olarak gösterilmiştir.

İnmemiş testislerde elektron mikroskopisi ile gösterilebilen değişiklikler 6 aylıktan itibaren, ışık mikroskopisi ile gösterilebilen değişiklikler 2 yaşından itibaren, makroskopik değişiklikler ise 4 yaşından itibaren saptanmaktadır (68,69,70). Bu bilgiler ışığında bugün için güncel yaklaşım inmemiş testislerin 6-12 aya dek izlenmesi ve halen inmemiş olan testisler için de bu aylardan itibaren cerrahi olarak tedavi edilmesidir(58,71). Daha erken tedavi ile daha yüksek fertilite oranları elde edileceği ileri sürülmüştür. Ancak tek taraflı inmemiş testiste ameliyat yaşının fertiliteye etkileri tartışmalıdır.

### **2.9.2. Malignite**

İnmemiş testis hastalarında ileri dönem sorunlarından bir tanesi de testis kanseri gelişme riskinin artmış olmasıdır (72). Testis kanserlerinin % 10'unun inmemiş testis hikayesi olanlarda görüldüğü ve bu hastalarda testis kanseri olma riskinin 35-48 kat arttığı belirtilmektedir (73). Testis tümörlü 13089 olgunun öz geçmişinde inmemiş testis oranı % 9.8 olarak belirlenmiştir (29,74). Ameliyatla

kanser gelişme riski azalmış olmasa bile tümör ortaya çıktığında testisin skrotum içinde olması, hem tanı hemde tedavi açısından kolaylık sağlayacağından, testisin indirilmesi gereklidir.

### **2.9.3. Testis Torsiyonu**

Testis ile skrotum arasındaki normal yapışıklık gelişmediğinden, inmemiş testislerde torsiyon daha kolay olmaktadır. Torsiyon intruterin dönemde ya da daha sonra gelişebilir. İntrabdominal yerleşimli testislerde de torsiyon olabilir (55). İnmemiş testis hastalarında torsiyon görülme riski % 20 olarak bildirilmekle beraber, erken orşiopeksi yapılması ile bu oranın azaldığı bildirilmektedir (58).

### **2.9.4. Fiziksel Travma**

Yüzeysel inguinal poştaki bir testis doğrudan dış travmaya uğrayabilir. İnguinal kanal içindeki bir testis de, karın ön duvar kasları kasıldıkça basınç travması etkisinde kalır (55).

### **2.9.5. Psikolojik Etkiler**

Özellikle ilerleyen yaşla beraber, boş bir skrotumun yaratacağı psikolojik sorunlar önem kazanır. Bu nedenle çocuk henüz cinsel bilincine ulaşmadan testis skrotuma indirilmelidir (55).

## **2.10. TEDAVİ**

İnmemiş testislerde hormon tedavisinin etkinliği tartışmalı olduğundan cerrahi tedavi daha çok önerilmektedir (75). İnmemiş testis tedavisindeki genel başarı oranları cerrahi girişim öncesindeki testiküler pozisyona bağlı olarak % 74 ile 92 arasında değişmektedir (76).

### **2.10.1. Medikal Tedavi**

Bu amaçla kullanılan ajanlar Human koryonik gonadotropin (HCG) ve LHRH'dır. Retraktif testislerde başarı olasılığı yüksek olmakla birlikte gerçek inmemiş testislerde inişe pek katkısı olmamaktadır (58). Bilateral inmemiş testisler tek taraflı olanlara oranla, hormonal tedaviden daha fazla yarar görürler. Ektopik

testis, klinik inguinal herni varlığı ve geçirilmiş başarısız orşiopeksi durumlarında hormon tedavisi kontrendikedir (68,70).

### 2.10.2. Cerrahi Tedavi

İnmemiş testisin cerrahi tedavisi, kendiliğinden iniş olasılığının kalmadığı, testisin germ hücrelerinin de yüksek intraabdominal ısıdan henüz etkilenmediği 6 ay ile 1 yıl arasındaki dönemde yapılmalıdır.

#### a) Dartos Poş Tekniği

Pubik tüberkülün bir parmak üzerinden kanalın üzerine düşecek transvers kesiyle deri, derialtı ve Skarpa fasyası geçilir. İnguinal kanalın tavanı inguinal ligamente paralel olarak açılır. Testis bulunduktan sonra distal gubernaküler bağlantı kesilir. PV artığı serbestleştirilip kesilir. Skrotum derisine yapılan yatay kesi ile dartos fasyası ile deri arasında, testisin sığabileceği poş hazırlanarak testis buraya çekilip, skrotal poşa tespit edilir (71).

#### b) Fowler Stephens Orşidopeksi

Yapılan tüm manevralara rağmen testisin skrotum tabanına kadar indirilemediği, yüksek abdominal yerleşimli testis olgularında, spermatik arter ve ven karın içinde bağlanıp kesilir. Böylece testisin sekonder vasküler halkadan yani inferior vesikal arterin bir dalı olan vaz deferens arteri ve inferior epigastrik arterin uç dalı olan eksternal spermatik arter (kremasterik arter) gibi kollaterallerle beslenmesi hedeflenir. Kısa arter nedeniyle skrotum içine alınamayan testisin hazırlanan dartos poşu içerisine rahat bir şekilde yerleştirilmesi sağlanır. Modifiye hali ‘evreli Fowler-Stephens’ yöntemidir. Bu teknikte ilk seansda hiçbir diseksiyon yapılmadan sadece testiküler arter ve ven intra-abdominal olarak bağlanmakta, kollateral kan akımının gelişmesi için 6-12 ay kadar beklenmekte ve ikinci bir girişimle testis skrotuma indirilebilmektedir (7,58,75).

#### c) Jones Tekniği (Yüksek Ekstraperitoneal Yaklaşım )

İntra-abdominal testislerde standart orşiopeksiye göre daha yüksek ve ekstraperitoneal bir kesi sonrası kaslar aralanarak testis ekstraperitoneal bölgede aranıp bulunarak serbestleştirilir ve ardından standart orşiopeksi yapılır (7).

d) Laparoskopik Orşidopeksi

Tek taraflı palpe edilemeyen testislerde testisin varlığını belirlemeye yönelik olarak öncelikle tanısal laparoskopi yapılmalıdır.

Laparoskopideki olası bulgular şu şekilde sıralanabilir:

1) Kör sonlanan vas ve damarlar görülür (*vanishing testis*): Olguların % 6-20'sinde hayatiyetini devam ettiren testiküler artıklar mevcut olabilmektedir. Bu nedenle, bu hastalarda malignansi riskini ortadan kaldırabilmek için inguinal eksplorasyon yapılarak testiküler artıklar ("nubbin") eksize edilmelidir (71).

2) Kord yapıları inguinal kanala girmektedir: İnguinal eksplorasyon yapılır. İşe yarar bir testis bulunursa skrotuma indirilir. Testiküler doku bir artık halindeyse, malignensi riskini yok etmek için orşiektomi yapılır.

3) Canlı intra-abdominal yerleşimli testis bulunur: Karın içinde yer alan bir testisin skrotuma indirilebilmesini sınırlayan faktör genellikle gonadal damarların uzunluğudur. Testis 3 arter tarafından kanlandırılır – ana testiküler arter, vas arter ve kremasterik arter. Fowler Stephens veya modifikasyonlardan birinin uygulanmasının planlandığı hastalarda kollateral kan dolaşımının bozulmaması için inguinal eksplorasyon yapılmaması gereklidir. Bu nedenle, laparoskopiyle karın boşluğunda canlı testis bulunduğunda önce ana testiküler damarlar kliplenir ve dolaşımı vas ve diğer kollateral damarlara bağlı kalan testis daha sonra skrotuma indirilmelidir (71).

e) Mikrovasküler Orşidopeksi (Ototransplantasyon)

Karın içinde yerleşik intraabdominal testislerde uygulanan bir yöntemdir. Mikrovasküler orşidopekside testis ve damarları retroperitoneal olarak tek bir vene ulaşılanaya kadar diseke edilmekte ve bu seviyede testiküler arter ile birlikte bağlanıp kesilmekte ve inferior epigastrik arter ve vene mikrocerrahi yöntemle anastomoz edilmektedir. Bu yöntemle küçük çocuklarda bile intraabdominal testisin güvenle indirilebileceği bildirilmiştir (77).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi ve Sağlık Bakanlığı'nın Resmi Gazete'de belirlediği iyi klinik uygulaması ve iyi laboratuvar uygulamaları çerçevesinde gerçekteştirilmiştir.

Çalışma için Sağlık Bakanlığı İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulunun 24.11.2010 tarihli toplantısında, 71 karar numaralı onayı ile izin alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen tüm hasta ailelerinden yazılı onam alınmıştır.

Bu klinik çalışma, inmemiş testis etyopatogenezindeki olası faktörlerden biri olan CGRP'in reseptörünün araştırılması için Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Cerrahisi kliniğinde Aralık 2010- Haziran 2011 tarihleri arasında prospektif olarak gerçekteştirildi.

Çalışma Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Cerrahisi ve Patoloji Kliniklerinde yürütölüp tamamlandı. Çalışma gruplarını Çocuk Cerrahisi polikliniğine başvuran ve palpabl inmemiş testis veya inguinal herni tanısı konarak ameliyat planlanan hastalar oluşturdu. Kız ve erkek olmak üzere inguinal herni tanılı iki çalışma grubu oluşturulması planlandı. Çalışmaya alınacak inmemiş testis tanılı hastaların yaş aralığı 6 ay -3 yıl ve inguinal hernili hastaların yaş aralığı 2 ay-4 yıl olarak belirlendi.

#### **3.1.HASTALARIN ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ**

1-) Çocuk Cerrahisi kliniğine inmemiş testis nedeniyle başvuran ve gerçekte inmemiş testis tespit edilen yaşları 6 ay-3 yıl arasındaki erkek çocuklar.

2-) İnguinal herni tespit edilen yaşları 2 ay-4 yıl arasındaki kız ve erkek çocuklar.



### 3.2. HASTALARIN ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ

1-) Ektopik, retraktil, palpe edilemeyen testisi olan çocuklar

2-) Nüks vakalar ve daha önce inguinokrotal patoloji nedeniyle cerrahi işlem geçirmiş olanlar.

Hastalar 3 ayrı gruba ayrıldı. Grupların dağılımı tablo 4’de gösterilmiştir.

**Tablo 4:** Çalışma Gruplarının Dağılımı

Gruplar	Cinsiyet	Sayı (n)	
İnmemiş Testis	Erkek	15	
İnguinal Herni	Erkek	15	<i>0,001**</i>
İnguinal Herni	Kız	15	

Çalışmada inguinal herni veya inmemiş testis nedeniyle yapılan ameliyatlarda esnasında yaklaşık 1 mm küp kremaster kas lif örneği alındı.

Örnekler aynı patolog tarafından değerlendirildi. Her örneğe bir numara verildi. Patolog tanıya ve hastanın yer aldığı gruba kör olarak değerlendirme yaptı.

### 3.3. İMMUNHİSTOKİMYASAL İNCELEME

Hastalardan alınan kremaster kası örneklendi. H&E kesitler incelendikten sonra immunhistokimyasal inceleme için uygun bloklar seçildi.

İmmunhistokimyasal inceleme için uygun olan bloklara aşağıda belirtilen işlemler sıra ile uygulandı.

- “Poly-l-lysine” ile kaplanmış lam üzerinde 3 mikron kalınlığında kesitler alındı.

- Fiziksel deparafinizasyon için kesitler bir gece 37 °C’de etüvde bekletildi.

- Kimyasal deparafinizasyon:3x10 dk. ksilen + 3x10 dk. % 96’lık alkol

- Lamlar deiyonize distile su içinde 5 dk. bekletildi.

- Endojen enzim blokajı: lamlar % 3'lük H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> solusyonunda 20 dk. bekletildi.

- Lamlar deiyonize distile su içinde 5 dk. bekletildi.

-Antijen retrieval: sitrat buffer (ph:6) mikrodalga fırında kaynatıldı. Sıcak distile su içinde bekletilen lamlar sitrat buffer (ph:6) solusyonuna alındı. Mikrodalga fırında 800 Watt'a şoklandı. İlk kaynama olduğu anda enerji 150-200 watt'a düşürülerek 15 dk. kademeli şoklama yapıldı. Süre sonunda enerji kesildi ve lamlar 30 dk. soğumaya bırakıldı.

- Yıkama (2x5 dk. Phosphate baffur saline ile)

- Lamlardaki dokuların etrafı Pap-pen ile çizildi

-Protein blokajı: 5 dk. Blocking Reagent-ultra v blok, "ready to use", Labvision ile)

- Primer antikor ile inkübasyon: solusyon lam yüzeyinden uzaklaştırıldı. Lamlar primer antikor CGRP sinonimi [(Calcitonin (SP17) antibody monoclonal, ready-to-use, GeneTex, Inc)] çözeltisi ile 37°C'de etüvde, lamın kuruması engellenecek şekilde inkübe edildi.

- Yıkama (2x5 dk. PBS ile)

- Sekonder antikor (*linking*) ile inkübasyon (20 dk. Biotinylated goat anti-polyvalentlabvision ile)

- Yıkama (2x5 dk. PBS ile)

- Streptavidin peroksidaz (labelling) ile inkübasyon (20 dk. Labvision ile)

- Yıkama (2x5 dk. PBS ile)

- Kromojen ile inkübasyon: aminoetil karbazol-AEC (Labvision ile)

- Mayer's hemotoksilen ile zemin boyanması (4 dk)

- Distile su ile yıkama

- Aques Medium ile kapama

### **3.4. İMMUNREAKTİVİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

İmmunhistokimyasal olarak CGRP ekspresyonu, ışık mikroskopunda kremaster kasında sitoplazmik boyanma dikkate alınarak yapıldı. Kontrol grubu olarak tiroid dokusu kullanıldı. Boyanma var ve yok olarak sınıflandırıldı.

### **3.5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart Sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

Çalışma Aralık 2010 – Haziran 2011 tarihleri arasında 15'i inmemiş testis grubu, 15'i inguinal herni kız grubu; 15'i de inguinal herni erkek grubu olmak üzere toplam 45 olgu ile yapılmıştır. Olguların 30'u erkek, 15'i de kızdır ve yaşları 2,03 ay ile 50,10 ay arasında değişmekte olup, ortalaması  $21,79 \pm 11,81$  aydır.

**Tablo 5:** Gruplara Göre Yaş Değerlendirmesi

Gruplar	Yaş (ay)		P
	Ortalama	SD	
İnmemiş Testis	23,20	7,97	
İnguinal Herni (erkek)	18,65	11,18	<b>0,460</b>
İnguinal Herni (kız)	23,52	15,30	

*Oneway ANOVA test*

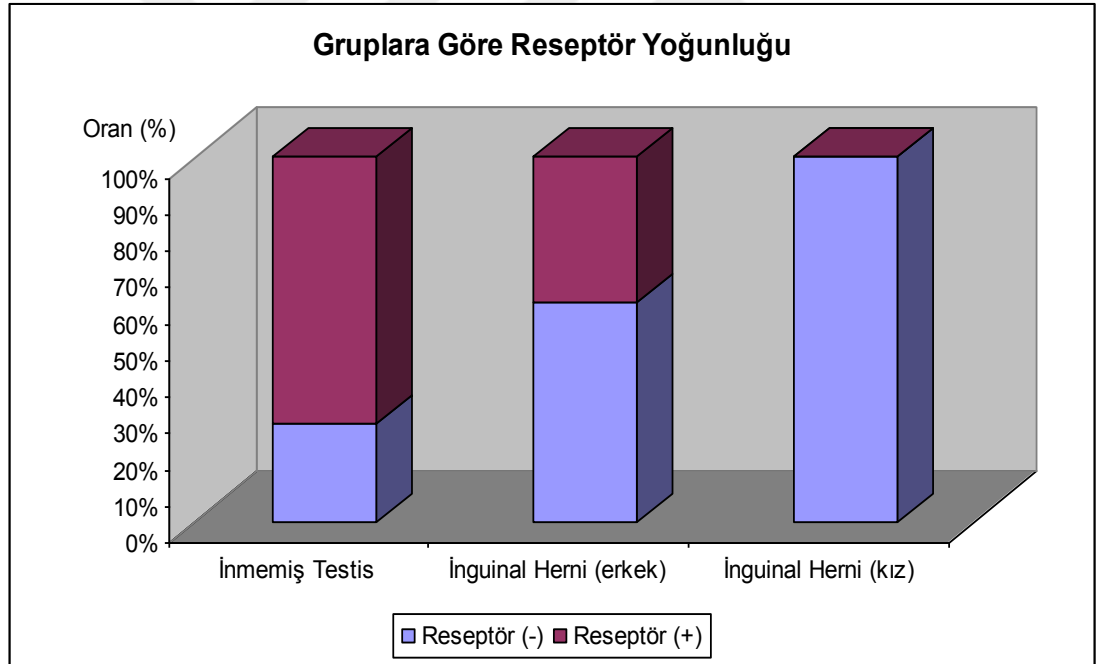
Gruplara göre yaşlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0,05$ ). Yaş aralığı inmemiş testis grubunda 9,07 ile 35,97 ay arasında değişmekte olup, ortalama  $23,20 \pm 7,97$ , erkek inguinal herni grubunda 2,33 ile 44,03 ay arasında değişmekte olup, ortalama  $18,65 \pm 11,18$  ve kız inguinal herni grubunda 2,03 ile 50,10 ay arasında değişmekte olup, ortalama  $23,52 \pm 15,30$  aydır.

**Tablo 6:** Grup İçi Reseptör Yoğunluğu Değerlendirmesi

	Reseptör Yoğunluğu		<i>P</i>
	Yok	Var	
	N	n	
<b>İnmemiş Testis</b>	4 (%26,7)	11 (%73,3)	<b>0,071</b>
<b>İnguinal Herni (erkek)</b>	9 (%60)	6 (%40)	<b>0,439</b>
<b>İnguinal Herni (kız)</b>	15 (%100)	-	-

*Ki-Kare test*

İnmemiş testis ve erkek inguinal herni gruplarında reseptör yoğunlukları bakımından, kendi içlerinde yaşa ve tarafa göre homojen dağılım görülmüştür ( $p>0,05$ ). Kız inguinal herni grubunda reseptör bulunmamaktadır.



**Şekil 3:** Grup içi reseptör yoğunluğu dağılımı

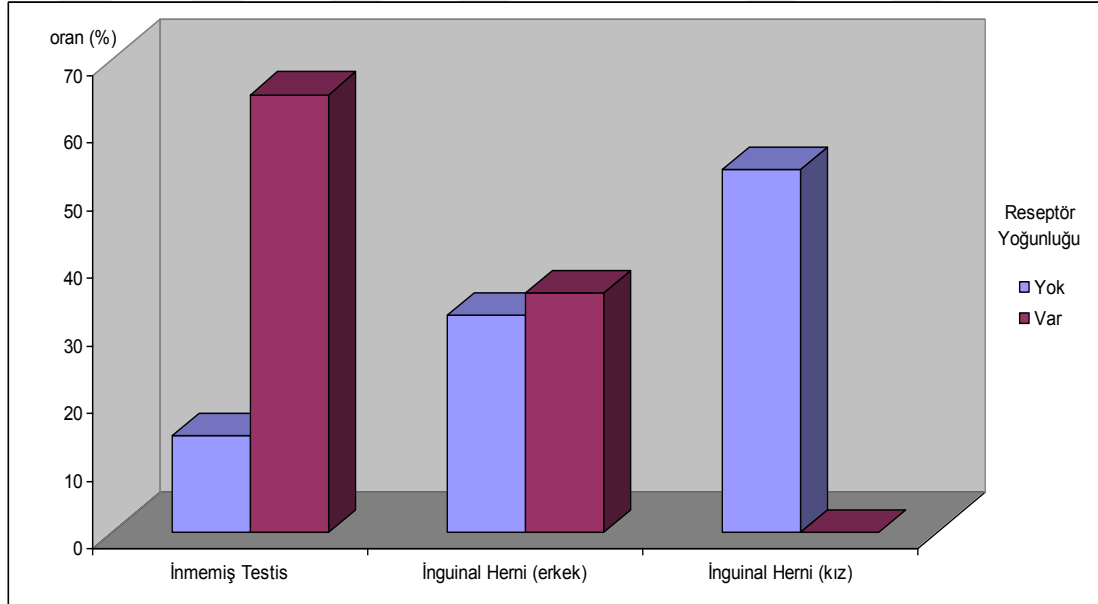
**Tablo 7:** Gruplara Göre Reseptör Yoğunluğu Oranlarının Değerlendirmesi

Gruplar	Reseptör Yoğunluğu			P
	Yok	Var	Total	
	n (%)	n (%)	n (%)	
İnmemiş Testis	4 (%14,3)	11 (%64,7)	15 (%33,3)	
İnguinal Herni (erkek)	9 (%32,1)	6 (%35,3)	15 (%33,3)	0,001**
İnguinal Herni (kız)	15 (%53,6)	0 (%0)	15 (%33,3)	

Ki-Kare test

\*\* $p < 0,01$

Gruplara göre reseptör yoğunlukları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p < 0,01$ ); İnmemiş testis grubunda reseptör görülme oranı yüksekken, inguinal herni gruplarında (erkek ve kızlarda) reseptör görülme oranı yüksektir. Ancak kız grubunda reseptör bulunmamasından dolayı inmemiş testis grubu ile erkek inguinal herni grubu ayrıca karşılaştırılmıştır.



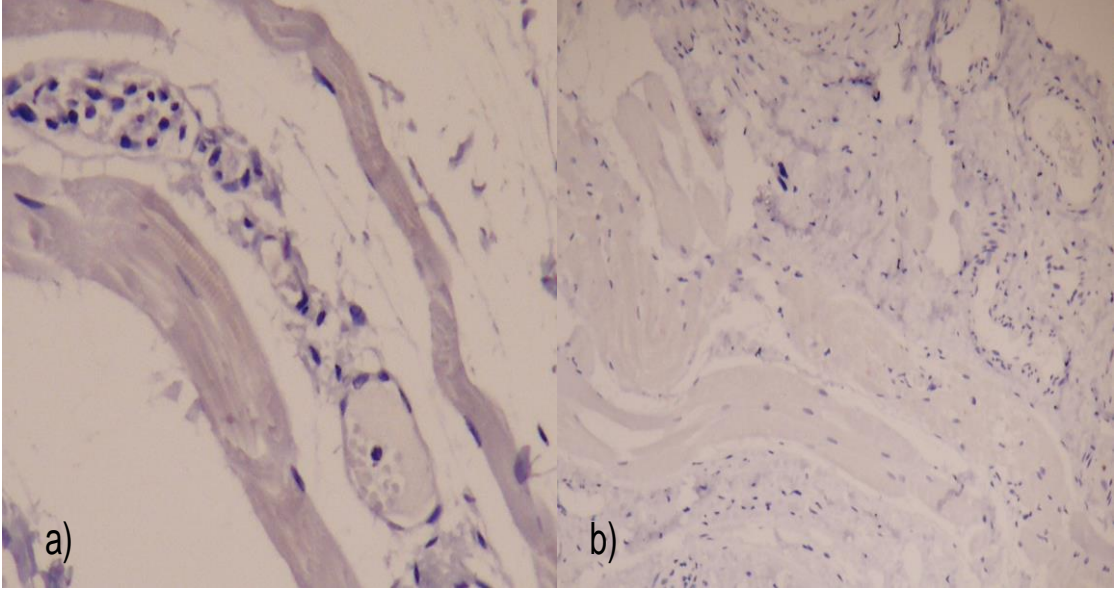
**Şekil 4:** Gruplar arasında reseptör yoğunluğu oranları dağılımı

**Tablo 8:** İnmemiş Testis ve Erkek İnguinal Herni Gruplarının Reseptör Yoğunluğu Değerlendirmesi

Gruplar	Reseptör Yoğunluğu			P
	Yok	Var	Total	
	n (%)	n (%)	n (%)	
İnmemiş Testis	4 (%14,3)	11 (%64,7)	15 (%33,3)	0,005*
İnguinal Herni (erkek)	9 (%32,1)	6 (%35,3)	15 (%33,3)	

*Ki-Kare test (Mann Whitney U test)* *\*p<0,05*

İnmemiş testis grubunda reseptör görülme oranı inguinal herni erkek grubundan yüksektir (Şekil 5). İstatistiksel olarak, iki erkek grubunun karşılaştırıldığında reseptör yoğunlukları arasında fark anlamlılık sınırındadır (p=0,05).



**Şekil 5: a)** İnmemiş testisli olguda, kremaster kasında yaygın sitoplazmik boyanma izlendi (x40)

**b)** İnguinal hernili inmiş testisli olguda, kremaster kasında CGRP antikoru ile boyanma izlenmedi (x20)

**Tablo 9:** İnmemiş Testis Grubunda Tarafa Göre Reseptör Yoğunluğunun Değerlendirmesi

İnmemiş Testis Grubu	Reseptör Yoğunluğu			<i>P</i>
	Yok	Var	Total	
	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Sağ Taraf</b>	3 (%75)	4 (%36,4)	<b>7 (%46,7)</b>	<b>0,185</b>
<b>Sol Taraf</b>	1 (%25)	7 (%63,6)	<b>8 (%53,3)</b>	

*Ki-Kare test*

İnmemiş testis grubunda; taraflar arasında reseptör yoğunluğuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).



## 5. TARTIŞMA

Erkek çocuklarda doğumda en fazla tespit edilen genital anomalilerden biri inmemiş testistir. İnmemiş testis miyadında doğan yeni doğanlarda % 3-4, prematürelde % 25-30 oranında görülmektedir. Ancak bu oranlar 1. yaşın sonunda prematürelde % 5, miyadında doğanlarda ise % 0.5 olmaktadır (1,2,55).

Doğumdan yaklaşık 3 ay sonra gonadotropin artışında pik gözlenmektedir. Bu artış Leydig hücrelerinin proliferasyonu ve testosteron salınımı ile sonuçlanmaktadır. Testosteron da germ hücrelerini gelişmeleri yönünde uyarır. Doğum sonrası ilk 3-6 ay içinde in utero dönemdeki primordial germ hücrelerinin değişimi ile oluşmuş neonatal gonositler, tip A spermatogonialar halini alırlar. Oluşan bu tip A spermatogonialardan 3 yaşına dek yavaş yavaş tip B spermatogonialar oluşur (6,71).

Testislerin yaşamın ilk 3-6 ayı içinde hormonal ve hücre aktivitesi bakımından epeyce aktif oldukları tespit edildikten sonra, orşidopeksi yaşı son yıllarda 6 aya kadar çekilmiştir (6,7,71). Cerrahi tedavinin amacı germ hücre kaybını önlemektir (71). Çalışmadaki inmemiş testis grubu yaş aralığına bakıldığında ise en küçük hasta 9,07 ay, en büyük hasta 35,97 aylıktır. Bu grubun yaş ortalaması  $23.20 \pm 7.97$  aydır. Üç yaşından büyük hasta yoktur. Yaş aralığının germ hücre kaybını önlemeye yönelik sınırlar içinde olduğu tespit edilmiştir.

Normal testis inişinin gerçekleşebilmesi için öncelikle hipotalamo-pituiter-testiküler döngünün normal çalışması gereklidir. Pituiter bez gonadotropinleri salgılamak üzere, gonadotropin salgılayıcı hormon (GnRH) tarafından stimüle edilmektedir. Gonadotropinler de interstisyel hücrelerden testosteron salgılanmasını stimüle etmektedirler. Testosteronun negatif geri bildirim kontrolüyle döngü tamamlanmaktadır (49). Santral sinir sisteminin bir takım doğumsal anomalileri ve doğumsal hipogonadotropik hipogonadizm olgularında primer olarak testosteron yetersizliğine bağlı inmemiş testis görülebilmektedir (6). Ayrıca androjen reseptör (AR) geni bloke edilerek testiküler feminizasyon oluşturulan farelerde androjen seviyesi yeterli olsa dahi androjen direncinden dolayı inguinokrotal inişin

gerçekleşmediği gösterilmiştir (78). İnsanlarda ve hayvanlarda androjen eksikliği veya direncinin inmemiş testis ile sonuçlandığı gösterildikten sonra androjenlerin hangi araçlarla ve nereleri etkileyerek paylarına düşen görevleri yerine getirdikleri araştırılmıştır.

İnguinoskrotal fazda testisin iç halkadan, inguinal kanalı geçmesi ve skrotuma migrasyonunun androjen varlığında GFS'den salınan CGRP nörotransmitter aracılığıyla indirekt olarak kontrol edildiği ileri sürülmüştür. (25,79,80). Bu konuda yapılan çalışmalar 1948 yılına kadar dayanmaktadır. Lewis 1948 yılında genitofemoral sinirin kesildiği farelerde testisin inişinin tamamlanmadığını göstermiştir. O dönemde bu teori kremasterik kasın inervasyonunun ortadan kalkmasının testisin inişini durdurduğu şeklinde kabul edilmiştir (25). GFS skrotal cilt, üst uyluk ve kremaster kasına lifler vermektedir (81).

Hutson ve arkadaşları bu konuda devam ettirdikleri çalışmalarda, farelerde bu sinirin kesilmesinin komplet bloka yol açmasını, kremaster kasının innervasyonunun ortadan kalkmasından ziyade GFS'den androjen varlığında ve androjen uyarısıyla salınan CGRP'nin yetersizliğine bağlamışlardır (25). Yine Hutson ve arkadaşları inguinoskrotal fazda androjenlerin etkilerinin CGRP salınmasını uyarmayla sınırlı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bunu da bu fazdaki migrasyon sırasında gubernakulum da androjen reseptörlerinin yokluğuyla açıklamışlardır (20,82). Çalışmalarını GFS ve CGRP üzerine yoğunlaştırmışlardır.

Hutson ve arkadaşları GFS ve CGRP ile ilgili fare üzerindeki çalışmalarında ilk önce CGRP'in GFS'in motor liflerinden salındığını öne sürmüşlerse de (83), sonraki çalışmalarda Barthold ve arkadaşları bunu çürütmüşlerdir (84). Bunun üzerine geriye dönüp çalışmalarını tekrarladıklarında L1, L2 dorsal kök ganglionlarında, GFS'in duyu dalındaki hücre gövdelerinde CGRP'in lokalize olduğunu gösterebildiklerini belirtmişlerdir (85,86).

Hutson tarafından testisin inguinoskrotal inişini açıklamak için ileri sürülen GFS hipotezinde androjen ve GFS'in oynayabilecekleri roller açıklandıktan sonra (20,25,82,85,86), çalışmalar CGRP'nin etkilerinin neler olduğu ve bu etkilerini nasıl gösterdiği üzerinde durulmuştur.

CGRP'nin etkileri yapılan hayvan deneysel çalışmalarında kremaster kası, gubernakülüm ve insanlarda fitık kesesi üzerinde araştırılmıştır. Sıçanlarda testisin inişi sırasında gubernakülüm ve kremaster kasının anatomisi incelenmiştir.

CGRP'nin sıçan gubernakülümü üzerine etkilerini araştıran çalışmalarda başlıca 3 sonuca varılmıştır. Öncelikle, in vivo ortamda eksojen CGRP ile muamele edilen gubernakülümde tıpkı kalp kasılmaları gibi hızlı ve ritmik kontraksiyonlar (dakikada 100 den fazla atım) olduğu belirtilmiştir (9). İkinci olarak, CGRP'nin organ kültür modelinde sıçan gubernakülümünde uç kısımda mitozisi stimüle ederek hücre bölünmesini artırdığı gösterilmiştir (87). Üçüncü olarak da neonatal fare gubernakülümün organ kültür modelinde, eksojen CGRP eklenen ve eklenmeyen grupların karşılaştırmasında CGRP eklenen grupta gubernakülümün başlangıç pozisyonuna göre hareket ederek yer değiştirdiği tespit edilmiştir (87). Bu sonuç gubernakülümün skrotuma migrasyonunun CGRP'nin kemotaktik sinyalleriyle sağlandığı şeklinde yorumlanmıştır (25,87).

Kremaster kası ve CGRP ile ilgili yapılan çalışmalarda, Hutson ve arkadaşları farelerde testisin inişinin inguinokrotal aşamasında kremaster kasının anatomisini incelemişlerdir (10). Alınan gubernakülüm ve kremaster kası örnekleri H&E, Mason trichrome ve desmin immunhistokimyasal boyaması ile kremaster kasının gelişimi incelenmiştir. Kremaster kasının distal gubernakülumdaki mezenkimal hücrelerin diferensiasyonundan de novo sentez ile geliştiği belirtilmiştir. Kremaster kasının gelişirken komple bir kese olmaktan ziyade önce uzayan şerit şeklini, daha sonra da tam olmayan kese şeklini aldığı ileri sürülmüştür (10). Kremaster kasının geliştiği gubernakülüm bölgesinin üzerinde CGRP reseptörleri tanımlanmış ve CGRP'nin kendi reseptörlerine bağlanarak gubernakülüm ve kremaster kasını etkilediği ileri sürülmüştür (8).

Farklı hayvan inmemiş testis modellerinde, CGRP ve reseptörleri karşılaştırılmıştır. Bunun için androjen reseptörünün kompetitif blokörü olan flutamid verilerek oluşturulan androjen blokajlı inmemiş testis modeli ile doğumsal inmemiş testisli mutant fare modeli kullanılmıştır (10,25). Androjen blokajlı fare modelinde (flutamide ile) GFS'in spinal kolondaki çekirdeğinde CGRP oranlarında azalma belirlenmiş, çekirdek küçülmüş ve gubernakülümün ritmik kasılmaları gözlenememiştir. Bu kemirgenlerin testisleri inmemiştir. Gubernakülumdaki

fonksiyonel CGRP reseptörleri sayısında artma olduğu gözlenmiştir (25,88). Bu durumda doku kültürüne dışarıdan CGRP ilave edilmesi gubernakülumun hareketlerini artırır. Bu gruba benzer sonuçlar torakolomber seviyeden spinal kordları kesilen farelerde de saptanmıştır. Testis inmemiştir. Bu şekilde GFS denervasyonuna CGRP'nin yanıtına bakıldığında gubernakuluma CGRP reseptörlerinde artma gözlenmiştir (89).

Doğumsal inmemiş testisli mutant fare modelinde ise GFS'de aşırı fazla fiberler (lifler) bulunmuş ve sinirin aşırı CGRP içerdiği gözlenirken gubernakülumdaki CGRP reseptörlerinde azalma gözlenmiştir (25,88). Androjenik aktivite yeterlidir, bozulmamıştır. Doku kültürlerine açıktan CGRP ilave etmek gubernakular hareketi sağlamaz ve artırmaz. Zira sorun CGRP reseptörlerinin azalması, bir başka deyişle "*down-regulasyonu*"dur. Fonksiyonel CGRP reseptör sayısı azalmıştır.

Hussmann ve Levy'de kremaster kası üzerine çalışma yapmıştır. Çalışmalarında sıçanlarda kremaster kasının şeklinin, testisin inişi esnasında koni biçimden kupa konfigürasyonuna değiştiğini öne sürmüşlerdir (10,11). Bununla beraber insan kremaster kasının testisin inişi sırasında abdominal internal oblik kasın tabakalarının uzanmasından sağlandığı belirtilmiştir (12,90). Kremaster kasının insan da sadece küçük şerit şeklinde olduğunu ifade etmişlerdir. Bundan ötürü Hussmann ve Levy kemirgenlerde, kremaster kası ve üzerinde tespit edilen CGRP reseptörleriyle sağlanan nöromuskuler kontrolün, kemirgenlerin testisküler inişinde önemli gibi gözüktüğünü belirtmişlerdir (10,11). CGRP reseptörünün sıçan kremasterinde bulunup sadece sıçan kremaster kasının gelişiminde etkili olduğunu belirtip, CGRP'nin insan testiküler inişinde önemli bir rolü olmadığını ileri sürmüşlerdir (10,11).

Hutson ve arkadaşları farelerde kremaster kasının insandakine benzer şekilde uzayan şerit özelliğini tespit ettikten sonra, kremaster kası, gubernakülum ve CGRP ile sağlanan fare testiküler iniş modelinin insanlardaki uyarlanabileceğini belirtmişlerdir (10).

Kemirgenlerde GFS hipotezi için güçlü kanıtlar oluşmasına karşın, insanlarda sorgulanmaya devam edilmiştir. Sonrasında Hutson ve arkadaşları CGRP'nin

insandaki olası etkilerine yönelik çalışma yapmıştır. Bunun için doku olarak herni onarımı sırasında aldıkları herni keselerini seçmişlerdir. Organ kültüründeki herni kesesinin CGRP etkisiyle füzyona uğradığı ve peritoneal yüzeyin 48 saat içerisinde oblitere olduğunu göstermişlerdir (25,91). CGRP'nin sadece gubernakulum ve kremaster kası üzerine değil aynı zamanda prosesus vajinalisin testisin inişinden sonra obliterasyonunda da etkili olduğunu belirtmişlerdir (91,92). Bu sonuçlarla CGRP'nin sadece kemirgenlerde değil insanda da önemli olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Hayvan modelleri üzerine yapılan çalışmaların ve sonuçlarının insan testisinin inişine uyarlanıp uyarlanamayacağı konusunda farklı görüşler olup halen tartışmalıdır (10).

Bununla birlikte, bugüne kadar insan kremaster kasında CGRP reseptör varlığı ve dağılımına yönelik yapılmış bir çalışma yoktur. Bu çalışmada öncelikle insan kremaster kasında CGRP reseptörü varlığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca, farklı inguinal patolojilerde bu reseptörün yoğunluğunun araştırılması ve inmemiş testis etyopatogenezi ile reseptör dağılımının olası ilişkisinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Neonatal sıçanlarda yapılan çalışmalarda gubernakulumda kremaster kasının geliştiği bölgenin üzerinde CGRP reseptörleri tanımlanmış ve CGRP'nin kendi reseptörlerine bağlanarak gubernakulum ve kremaster kasını etkilediği ileri sürülmüştür (8). Bizim çalışmamızda inguinal patolojiden bağımsız olarak, erkek çocuklarda kremaster kasında CGRP reseptörünün var olduğu gösterilmiştir. İnguinal hernili kız grubunda ise reseptör bulunmamıştır. Bu sonuçlar CGRP reseptörünün insanlarda, testisin inişinde rolünün olduğunu düşündürür. Reseptör, inguinal hernili kız grubunda bulunmayıp yalnızca erkeklerde saptandığından, inguinal hernide CGRP'nin olası rolü şüphelidir.

Ayrıca, farklı inguinal patolojilerde CGRP reseptörünün yoğunluğunun farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. İnmemiş testis grubu ve inguinal herni (kız ve erkek) gruplarında reseptör bulunma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p < 0,01$ ). İnmemiş testis grubunda reseptör bulunma oranı yüksekken hem erkek hemde kız inguinal herni gruplarında reseptör görülme oranı yüksektir. Ancak kız inguinal herni kız grubunda reseptör bulunmadığı için, bu

grup dışarıda bırakılarak yapılan değerlendirmede, inmemiş testis grubu ve erkek inguinal herni grubu arasında reseptör yoğunlukları bakımından istatistiksel olarak anlamlılık sınırında farklılık bulunmaktadır ( $p=0,05$ ). İnmemiş testis grubunda reseptör görülme oranı inguinal herni erkek grubundan yüksektir. Olgu sayısı artırıldığı zaman istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık çıkacağı düşünülmüştür.

Bu çalışmadaki inmemiş testis grubunda CGRP reseptör görülme oranı ile doğumsal inmemiş testisli mutant fare modelindeki CGRP reseptör görülme oranı karşılaştırıldığında, insanlarda inmemiş testis grubunda CGRP reseptör görülme oranı yüksekken doğuştan inmemiş testisli hayvan modelinde ise CGRP reseptöründe azalma tespit edilmiştir (25,88). Bu sonuç, doğuştan inmemiş testisli insan ile hayvan modeli arasında kesin bir fark olduğunu ortaya koymuştur. İnmemiş testisle ilgili yapılan çalışmalarda kullanılan hayvan modellerinden elde edilen sonuçların insana bire bir uygunluğu konusundaki var olan tartışmalar yeni bir boyut kazanacaktır.

Her ne kadar insan inmemiş testisi ile doğumsal inmemiş testisli mutant fare modeli arasında CGRP reseptörleri görülme oranı bakımından benzerlik görülmesede, androjen blokajlı hayvan modeli ile insan inmemiş testisli grupta bir benzerlik olduğu görülmüştür. Çünkü, her iki grupta da CGRP reseptör sayısı yüksektir. Bu sayede androjen blokajlı hayvan modellerinde GFS hipotezini açıklamak mümkün olmuştur (93).

Çalışmamızdaki inmemiş testis grubunda tespit edilen yüksek CGRP görülme oranı, sorunun reseptör direncinden ziyade CGRP salınmasındaki bozukluktan kaynaklandığını düşündürmüştür. Artmış CGRP reseptörü GFS tarafından az CGRP salınmasına bağlı olabilir. Bunun nedeni bir GFS anomalisi olabilir. Diğer olası neden ise, kremaster kası ve gubernakülumu etkileyerek testisin inişinde rol oynayan CGRP'nin GFS'den salınmasını düzenleyen androjenlerdeki yetersizlik veya duyarsızlık olabilir.

Bu sonuçlara göre; GFS veya androjendeki anomaliye bağlı CGRP yetersizliği sonucunda reseptörlerin artmış olabileceği varsayıldığında bu çocukların tedavisinde eksojen CGRP'nin etkili olup olamayacağı seçeneği üzerinde durulması gerektiği düşünülmüştür.

Hutson ve arkadaşları inmemiş testisin tedavisinde CGRP'nin kullanılıp kullanılmayacağını test etmek için, konjenital inmemiş testisli yenidoğan domuzun skrotumuna CGRP içeren miniosmotik pompa yerleştirmişlerdir. Yavaş salınan CGRP'nin inmemiş testisin pompaya doğru migrasyonunu stimüle ettiğini ileri sürmüşlerdir (94). Bununla birlikte bu çalışmaların insan inmemiş testisi ve inguinal hernisinin tedavisine uyarlanıp uyarlanamayacağını halen belirsizliğini koruduğu da belirtilmiştir (25).

Embriyolojik olarak sol testis daha önce skrotuma indiği için inmemiş testis sağda biraz daha sık görülür. Çalışma bu bilgi ışığında değerlendirildiğinde inmemiş testis grubunda; CGRP reseptörü bulunma oranlarına göre taraflar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Cinsiyete bağlı olarak CGRP reseptör bulunma oranlarına bakıldığında İnguinal hernili kız grubunda reseptör bulunmamaktadır. Bu sonuç GFS'in spinal kord içindeki torakolomber bölgede bulunan çekirdeğinde cinsiyete bağlı olarak CGRP miktarının değiştiğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, inmemiş testis etyopatogeneze yönelik olarak yapılan bu çalışmada, inmemiş testisli ve inguinal hernili erkek ile inguinal hernili kız çocuklarında, erkeklerin kremaster kasında CGRP reseptörünün var olduğu ve kızların kremaster kasında ise CGRP reseptörünün olmadığı gösterilmiştir. İnmemiş testisi olan çocuklarda kremaster kasında CGRP reseptör bulunma oranları kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlılık sınırında yüksek bulunmuştur. Bu da CGRP'nin, aynı zamanda androjenler ve GFS'in bir bütün olarak kremaster kasının kontraktilesinde dolayısıyla testisin inişinde rol oynayan faktörlerden olduğunu desteklemektedir.

Bu sonuçlar, reseptör direncinden çok, inmemiş testis etyolojisinde GFS ya da androjenlerdeki bir anomaliyi düşündürerek inmemiş testisin dışarıdan CGRP verilerek önlenbilir ya da tedavi edilebilir bir patoloji olup olmadığı sorusunu akla getirir. Benzer hasta gruplarında androjenleri, androjen reseptörlerini, GFS yapısını ve gubernakülümuda içerecek şekilde yapılacak kombine çalışmalara ihtiyaç vardır.

Konunun tamamı ile aydınlığa kavuşabilmesi için insanlar üzerinde yapılması gereken pek çok araştırmanın etik olmaması, ya da çalışma gruplarının oluşturulamaması bir elverişsizlik olarak gözükmemektedir.





## SONUÇLAR

- Olguların 30'u erkek, 15'i de kızdır ve yaşları 2,03 ay ile 50,10 ay arasında değişmekte olup, ortalaması  $21,79 \pm 11,81$  aydır.
- Gruplara göre yaşlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0,05$ ).
- İnmemiş testis grubu ve erkek inguinal herni gruplarında reseptör yoğunlukları homojen dağılmaktadır ( $p > 0,05$ ).
- Kız inguinal herni grubunda reseptör bulunmamaktadır.
- Gruplara göre reseptör yoğunlukları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p < 0,01$ ). İnmemiş testis grubunda reseptör görülme oranı yüksekken, kız ve erkek inguinal herni grubunda reseptör görülme oranı yüksektir.
- Kız inguinal herni grubu değerlendirime dışında bırakılarak, inmemiş testis ile erkek inguinal herni grubu karşılaştırıldığında reseptör yoğunlukları arasında istatistiksel olarak anlamlılık sınırında farklılık bulunmaktadır ( $p = 0,05$ ). İnmemiş testis grubunda reseptör görülme oranı erkek inguinal herni grubundan yüksektir.
- İnmemiş testis grubunda, reseptör yoğunluğuna göre taraflar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0,05$ ).

## KAYNAKLAR

1. Elder JS. The undescended testis. Hormonal and surgical management. Surg Clin North Am 1988;68:983-1005.
2. Hoşgör M. Testislerin skrotal yerleşim kuramları. Türkiye Klinikleri Çocuk Cerrahisi Özel Dergisi 2009;2:8-11.
3. Hutson JM, Clarke MC. Current management of the undescended testicle. Semin Pediatr Surg 2007;16:64-70.
4. Shono T, Ramm Anderson S, Hutson JM. Transabdominal testicular descent is really ovarian ascent? J Urol 1994;152:781-784.
5. Ritzen EM, Bergh A, Bjerknes R, et al. Nordic consensus on treatment of undescended testes. Acta Paediatrica 2007;96:638-643.
6. Sözübir S. İnmemiş testis. Türkiye Klinikleri Çocuk Cerrahisi Özel Dergisi 2009;2:35-45.
7. Başaklar AC. İnmemiş testis. Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları 2.Cilt. Ed. Başaklar AC. Palme Yayıncılık, Ankara. 2006;1717-1752
8. Yamanaka J, Metcalfe SA, Hutson JM. Demonstration of calcitonin gene-related peptide receptors in the gubernaculum by computerized densitometry. J Pediatr Surg 1992;27:876-878.
9. Park W-H, Hutson JM. The gubernaculum shows rhythmic contractility and active movement during testicular descent. J Pediatr Surg 1991;26:615-617.
10. Efrant J, Harnaen, Angelika F. Na, John M. Hutson et al. The anatomy of the cremaster muscle during inguinoscrotal testicular descent in the rat. J Pediatr Surg 2007;42:1982-1987.
11. Husmann DA, Levy JB. Current concepts in the pathophysiology of testicular undescend. Urology 1995;46:267-276.
12. Moore KL. Abdomen. Essential clinical anatomy. Agur A, Moore KL Baltimore: Lipincorth Williams and Wilkins. 2002;130-142
13. Sadler TW. Ürogenital sistem. Langman Medikal Embriyoloji. 9. Baskıdan Çeviri Başaklar AC. Palme Yayıncılık, Ankara. 2005;331-354.

14. Sobotta İnsan Anatomisi Atlası. 4. Baskı Çeviri Arıncı K. Beta Yayın Dağıtım, İstanbul. 1994;187-190.
15. Kuran O. Erkek genital sistemi. Sistematik Anatomi. Kuran O. Filiz Ktabevi, İstanbul. 1983;512-514.
16. Gray's Anatomy of the Human Body  
<http://education.yahoo.com/reference/gray/subjects/subject/258>
17. Snell RS. Karın (Abdomen) I karın duvarı. Snell Klinik Anatomi. 6. Baskı. Çeviri editörü Yıldırım M. Tavaslı Matbacılık, İstanbul. 2004;149-157.
18. Şeftalioğlu A. Ürogenital sistem gelişimi. Genel ve Özel İnsan Embriyolojisi 3.Baskı. Şeftalioğlu A. Tip&Teknik Yayıncılık, Ankara. 1998;346-350.
19. Wilhelm D,Kopman P. The makings of maleness: towards an integrated view of male sexual development. Nat Rev Genet 2006;7:620-631.
20. Hutson JM, Hasthorpe S, Heyns CF. Anatomical and functional aspects of testicular descent and cryptorchidism. Endocr Rev 1996;18:259-280.
21. Sinclair AH. New genes for boys. Am J Hum Genet 1995;57:998-1001.
22. Wame GL. Advances and challenges with intersex disorders. Reprod Fertil Devel 1998;10:79-85.
23. Tong SYC, Hutson JM, Watts LM. Does testosterone diffuse down the wolffian duct during sexual development? J Urol 1996;155:2057-2059.
24. Hutson JM, Hasthorpe S. Abnormalities of testicular descent. Cell Tissue Res 2005;322:155-158.
25. Hutson JM, Hasthorpe S. Testicular descent and cryptorchidism: The state of the art in 2004. J Pediatr Surg 2005;40:297-302.
26. Hadziselimovic F. Mechanism of testicular descent. Urol Res 1984;12:155-157.
27. Tanyel FC. The descent of testis and reason for failed descend. Turk J Pediatr 2004;46:7-17.
28. Hutson JM. A biphasic model fort he hormonal control of testicular descent. Lancet 1985;2:419-421.
29. Şimşek Ü. İnmemiş Testis. Türk Üroloji Dergisi 1997; 23:237-243.
30. van der Schoot P, Elger W. Androgen-induced prevention of the outgrowth of cranial gonadal suspensory ligaments in fetal rats. J Androl 1992;13:534-542.

31. Tomiyama H, Hutson JM, Troung A, Agoulnik AI. Transabdominal testicular descent is disrupted in mice with deletion of insulinlike factor 3 receptor. *J Pediatr Surg* 2003;38:1793-1798.
32. Zimmermann S, Steding G, Emmen JM, et al. Targeted disruption of the INSL 3 gene causes bilateral cryptorchidism. *Mol Endocrinol* 1999;13:681-691.
33. Kubota Y, Nef S, Farmer PJ, et al. Leydig insulin-like hormone and gubernacular development and testicular descent. *J Urol* 2001;165:1673-1675.
34. Foresta C, Zuccarello D, Garolla A, Ferlin A. Role of hormones, genes and environment in human cryptorchidism. *Endocr Rev* 2008;29:560-580.
35. Heyns CF. The gubernaculum during testicular descent in the human fetus. *J Anat* 1987;153:93-112.
36. Shareef YA, Sourial M, Hutson JM. Exogenous calcitonin gene-related peptide perturbs the direction and length of gubernaculum in capsaicin-treated rats. *Pediatr Surg Int* 2007;23:305-308.
37. Huynh J, Shenker NS, Nightingale S, Hutson JM. Signalling molecules: Clues from development of the limb bud for cryptorchidism? *Pediatr Surg Int* 2007;23:617-624.
38. Nightingale SS, Western P, Hutson JM. The migrating gubernaculum grows like a limb bud. *J Pediatr Surg* 2008;43:387-390.
39. 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;10:1551-1560.
40. Tanyel FC, Talim B, Kale G, Büyükpamukçu N. A reevaluation of the structures accepted to represent the postnatal gubernaculum. *Urol Int* 2002;69:116-119.
41. Keast JR. The autonomic nerve supply of male sex organs-an important target of circulating androgens. *Behav Brain Res* 1999;105:81-92.
42. 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* 1975;161:497-510.
43. Tanyel FC. Obliteration of processus vaginalis: Aberrations in the regulatory mechanism result in an inguinal hernia, hydrocele or undescended testis. *Turk J Pediatr* 2004;46:18-27.
44. Tanyel FC, Erdem S, Büyükpamukçu N, Tan E. Cremaster muscles obtained from boys with an undescended testis show significant neurological changes. *BJU Int* 2000;85:116-119.

45. Tanyel FC, Ulusu NN, Tezcan EF, Büyükpamukçu N. Less calcium in cremaster muscles of boy with undescended testis supports a deficiency in sympathetic innervation. *Urol Int* 2002;69:111-115.
46. Tomiyama H, Hutson JM. Contractility of rat gubernacula affected by calcitonin gene-related peptide and  $\beta$ -agonist. *J Pediatr Surg* 2005;40:683-687.
47. Sasaki Y, Hutson JM, Clarke MCC. The role of sympathetic innervation in the developing rat gubernaculum. *J Pediatr Surg* 2007;42:350-354.
48. Hadziselimovic F. Cryptorchidism: Pathogenesis and histology. *Ann Urol* 1984;18:240-245.
49. Huff DS, Hadziselimovic F, Snyder HM, Blyth B, Duckett JW. Early postnatal testicular maldevelopment in cryptorchidism. *J Urol* 1991;146:624-626.
50. Zivkovic D, Bica DTG, Hadziselimovic F. Relationship between adult dark spermatogonia and secretory capacity of Leydig cells in cryptorchidism. *BJU Int* 2007;100:1147-1149.
51. Bica DT, Hadziselimovic F. The behavior of epididymis processus vaginalis and testicular descent in cryptorchid boys treated with busserelin. *Eur J Pediatr* 1993;152:38-42.
52. Hadziselimovic F, Zivkovic D. Is the prohibition of hormonal treatment for cryptorchidism, as suggested by the Nordic consensus group, justifiable? *Acta Paediatrica* 2007;1368-1379.
53. Hadziselimovic F, Hoecht B. Testicular histology related to fertility outcome and postpubertal hormone status in cryptorchidism. *Klin Pediatr* 2008;220:302-307.
54. Hadziselimovic F, Adham I. Insulin 3-like hormone and its role in epididymo-testicular descent. *Int Braz J Urol* 2007;33:407-413.
55. Kılıç N. ve ark. Çocuklarda İnmemiş Testis. *Güncel Pediatri* 2004;2:145-148.
56. Cortes D. Cryptorchidism-aspects of pathogenesis, histology and treatment. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1998;196:1-54.
57. Kaplan GW. The undescended testis: changes over the past several decades. *BJU Int* 2003; 92:12-14.
58. Hutson JM. Undescended testis, torsion and varicocele. *Pediatric Surgery*. Editors: O'Neill JA, Grosfeld JL, James A, Fonkalsrud EW, Coran AG. 6 th ed. Mosby Press, Philadelphia. 2006:1193-1224.
59. Lim KT, Casey RG, Lennon F, Gillen P, Stokes M. Cryptorchidism: a general surgical perspective. *Ir J Med Sci* 2003; 172: 139-140.

60. Peters CA. Laparoscopy in pediatric urology. *Curr Opin Urol* 2004;14:67-73.
61. Yavetz H, Harash B, Paz G, Yogev L, Jaffa AJ, Lessing JB, Homonnai ZT: Cryptorchidism: incidence and sperm quality in infertile men. *Andrologia*. 1992;24:293-297.
62. Carizza C, Antiba A, Palazzi J, Pistono C, Morana F, Alarcon M: Testicular maldescend and infertility. *Andrologia*. 1990;22:285-288.
63. Cendron M, Keating MA, Huff DS, Koop CE, Synder HM, Duckett W: Cryptorchidism, orchiopexy and infertility: a critical long-term retrospective analysis. *J Urol*. 1989;142:559-562.
64. Lee PA, Coughlin MT: Fertility after bilateral cryptorchidism. *Horm Res*. 2001;55:28-32.
65. Miller KD, Coughlin MT, Lee PA: Fertility after unilateral cryptorchidism. *Horm Res*. 2001;55:249-253.
66. Gilhooly PE, Meyer F, Lattimer JK: Fertility prospects for children with cryptorchidism. *Am J Dis Child*. 1984;138:940-943.
67. MacKinnon AE. The undescended testis. *Indian J Pediatr* 2005;72:429-432.
68. Gomez Perez R, Osuna JA, Arata Bellabarba G. Surgical vs. untreated cryptorchidism: effects on fertility. *Arch Androl* 2004;50:19-22.
69. Kogan SJ. Fertility in cryptorchidism. An overview in 1987. *Eur J Pediatr* 1987;146:21-24.
70. Trussell JC, Lee PA. The relationship of cryptorchidism to fertility. *Curr Urol Rep* 2004;5:142-148.
71. Hutson JM. Orchidopexy. *Pediatric Surgery*. Editors: P. Puri, M. Höllwarth. Copyright Springer, Verlag Berlin Heidelberg. 2006;555-568.
72. Pinczowski D, McLaughlin JK, Lackgren G, Adami HO, Persson I: Occurrence of testicular cancer in patients operated on for cryptorchidism and inguinal hernia. *J Urol*. 1991;146:1291-1294.
73. Johnson DE, Woodhead DM, Pohl DR, Robinson JR: Cryptorchidism and testicular tumorigenesis. *Surgery*. 1968;63:912-923.
74. Martin DC. Malignancy in the cryptorchid testis. *Urol. Clin. North Am*. 1982;9:371.
75. Leissner J, Filipas D, Wolf HK, Fisch M: The undescended testis: considerations and impact on fertility. *BJU Int*. 1999;83:885-892.

76. Docimo SG. The results of surgical therapy for cryptorchidism: a literature review and analysis. *J Urol* 1995;154:1148-1152.
77. Okur H, Alkan Y, Karakaya AE, Güzel M. İnterabdominal testiste mikrovasküler ototransplantasyon. *Çocuk Cerrahisi Dergisi*. 2006;20:62-64.
78. Hutson JM, Barker M, Terada M, Zhou B, Patron G. Hormonal control of testicular descent and the cause of cryptorchidism. *Reprod Fertil Dev* 1994;6:151-156.
79. Hutson JM, Hasthorpe S. Abnormalities of testicular descent. *Cell Tissue Res* 2005;322:155-158.
80. Heyns CF. The gubernaculum during testicular descent in the human fetus. *J Anat* 1987;153:93-112.
81. 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 transscrotal rats. *J Urol*. 2001;165:1015-1018.
82. Hutson JM, Beasley SW. Annotation. The mechanism of testicular descent. *Aust Pediatr J* 1987;23:215-216.
83. Larkins SL, Williams MPL, Hutson JM. Localization of Calcitonin gene-related peptide within the spinal nucleus of the genitofemoral nerve. *Pediatr Surg Int* 1991;6:176-179.
84. Barthold JS, Mahler HR, Sziszak TJ, et al. Lack of feminization of the cremaster nucleus by prenatal flutamide administration in the rat and pig. *J Urol* 1996;156:767-771.
85. Schwindt B, Farmer PJ, Watts LM, et al. Localization of calcitonin gene-related peptide within the genitofemoral nerve in immature rats. *J Pediatr Surg* 1999;34:986-991.
86. Hrabovszky Z, Farmer PJ, Hutson JM. Does the sensory nucleus of the genitofemoral nerve have a role in testicular descent? *J Pediatr Surg* 2000;35:96-100.
87. Eric X.Z.Yong, Jenny Huynh, John M. Hutson et al. Calcitonin gene-related peptide stimulates mitosis in the tip of the rat gubernaculum in vitro and provides the chemotactic signals to control gubernacular migration during testicular descent. *J Pediatr Surg* 2008;43:1533-1539.
88. Terada M, Goh DW, Farmer PJ, Hutson JM. Calcitonin gene-related peptide receptors in the gubernaculum of normal rat and 2 models of cryptorchidism. *J Urol*. 1994;152:759-762.

89. Yamanaka J, Metcalfe SA, Hutson JM, Mendelsohn FA. Testicular descent. II. Ontogeny and response to denervation of calcitonin gene-related peptide receptors in neonatal rat gubernaculum. *Endocrinology*. 1993;132:280-284.
90. Redman JF. Applied anatomy of the cremasteric muscle and fascia. *J Urol* 1996;156:1337-40.
91. Paxton G, Hutson JM, Hasthorpe S. Age distribution of inguinal hernia fusion in vitro. *Hernia* 1999;4:175-180.
92. Sugita Y, Uemura S, Hasthorpe S, Hutson JM. Calcitonin gene-related peptide (CGRP)-immunoreactive nerve fibres and receptors in the human processus vaginalis. *Hernia* 1999;3:113-116.
93. Hutson JM. Pathophysiology of testicular descent: updates from experimental models. *Asian J Surg* 1999;22:131-135.
94. Hutson JM, Watts LM, Farmer PJ. Congenital undescended testes in neonatal pigs and the effect of exogenous calcitonin gene-related peptide. *J Urol* 1998;159:1025-1028.