

Intrauterin Dönemde Dişi ve Erkek Gonadal Yapıların Gelişimine Etkin Olan Faktörler

FACTORS INFLUENCING MALE AND FEMALE GONADAL DEVELOPMENT IN INTRAUTERINE PERIOD

Murat TOSUN*, Murad AKTAN**, Selçuk DUMAN***,
Ender ERDOĞAN****, Hakan TAŞKAPU*****

* Dr., Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Embriyoloji AD,
** Yrd.Doç.Dr., Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Embriyoloji AD,
*** Prof.Dr., Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Embriyoloji AD, KONYA
**** Yrd.Doç.Dr., Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Embriyoloji AD, VAN
***** Dr., Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, KONYA

Özet

İnsanlarda dişi ve erkek gonadların intrauterin dönemdeki gelişimini birçok faktör doğrudan veya dolaylı yoldan etkilemektedir. Bunların içinde en önemli olanları başta genetik olmak üzere endokrinolojik ve çevresel faktörlerdir. Genetik faktörler içinde H-Y antijeni, WT-1 geni, Sry geni gibi çok önemli genler bulunurken; endokrinolojik faktörler içinde cinsiyet farklılaşmasında çok öneme sahip Anti Müllerian Hormon (=AMH=Müllerian Inhibiting Substance=MIS)'un yanında Follikül Stimulan Hormon (=FSH), Luteinizan Hormon (=LH) ve Serotonin yer almaktadır. Bunların dışında Fibroblast Growth Faktör (=FGF), Aromataz, Aktivin, İyonize radyasyon ve Mitomisin C gibi değişik çevresel ve kimyasal faktörler de gonadal gelişimi etkilemektedir. Bu veriler bize gonadların intrauterin gelişiminin oldukça kompleks olduğunu ve sayısız faktörün bu gelişimi doğrudan veya dolaylı yoldan olumlu veya olumsuz yönde etkilediğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: İnsan embriyolojisi, Gonadal gelişim, Faktörler

T Klin Tıp Bilimleri 2000, 20:40-46

Summary

There are a lot of factors affecting male and female gonadal development. The most significant of these factors are genetic, endocrinologic and environment dependent. H-Y antigen, WT-1 gene and Sry gene is the most important genetic factors, while among endocrinologic factors are Anti Müllerian Hormon (=AMH= Müllerian Inhibiting Substance=MIS), Follicle Stimulating Hormon (=FSH), Luteinizing Hormon (=LH) and Serotonin. Beside these factors chemical and environmental factors such as Fibroblast Growth Factor (=FGF), Aromatase, Activin, ionized radiation and Mitomycin C also affect gonadal development. These findings puts out how much factors are involved and how extremely complicated the gonadal development is.

Key Words: Human embryology, Gonadal development, Factors

T Klin J Med Sci 2000, 20:40-46

Genital sistemin intrauterin dönemdeki gelişimi oldukça kompleks olmakla birlikte diğer sistemlerde olduğu gibi belirli bir düzen içinde gerçekleşmektedir. Doğumdan sonraki ilk 7 hafta mor-

folojik olarak embriyonun cinsiyetinin belirlenmediği dönem olup indifferent dönem adını almaktadır (1-3). Bu dönemden sonra Wolffian kanal gelişimine devam edip Müllerian kanalın gerilediği durumlarda erkek embriyo yönünde cinsiyet farklılaşması görülürken; Müllerian kanalın gelişimine devam edip Wolffian kanalın gerilediği durumlarda dişi embriyo yönünde cinsiyet farklılaşması görülür. Bu gonadal yapılar yapılanmalarını tamamlayıncaya kadar gelişimlerine de-

Geliş Tarihi: 09.06.1999

Yazışma Adresi: Dr.Murat TOSUN
Posta Kutusu: 214
42002, Nalçacı, KONYA

vam ederek sonunda yenidoğanda tespit edilen morfolojilerine erişirler. Bu süreç içinde bir çok faktör gerek olumlu ve gerekse olumsuz yönde etkilemek suretiyle gonadal gelişimi yönlendirirler. Bunlar içinde esas olarak genetik ve hormonal faktörler oldukça önem taşırlar. Ancak bunların dışında yer alan farklı tipte faktörlerin de gonadal gelişimi etkiledikleri değişik çalışmalarla ortaya konmuştur (1-3).

Genetik faktörlerin genital sistem gelişiminde direkt veya dolaylı bir şekilde etkin olduğunu ortaya konmuştur. Bu faktörler içinde H-Y antijeni, WT-1 geni, Pax-2 geni, Sry geni, Zfx ve Zfy proteinleri, Emx2 geni, Nuclear orphan receptor SF-1/Ftz-F1 ve daha birçok bilinmeyen ve halen üzerinde çalışılmakta olan genler ve proteinler yer almaktadır.

H-Y antijeni, sadece erkek embriyolarda, spermatik kordonların gelişimini sağlayan faktör olarak kabul edilmektedir. İlk kez Wachtel tarafından 1975 yılında ileri sürülen ve H-Y antijeninin varlığı ile embriyonik erkek gonadlarının cinsiyet farklılaşması arasında bir ilişki olduğunu ileri süren teorinin eksik kısımlarının olduğu, ilerleyen yıllarda yapılan araştırmalarda ortaya konmuştur. Ohno ve arkadaşları 1976 yılında H-Y antijeninin, Y kromozomu ile ilişkili gonadal blastema hücrelerinin testiküler kordonlar arasına girip organize olmasını sağladığını ileri sürmüşlerdir. H-Y antijeninin in vitro ortamdaki etkisi ise 1978 yılında yine Ohno ve arkadaşları ile Zenses ve arkadaşları tarafından yapılan yeniden yapılanma çalışmalarında açık bir şekilde ortaya konmuştur. 1978 yılında Müller ve arkadaşları H-Y antijeninin Leydig hücrelerinin farklılaşmasında etkili olduğunu ortaya koymuşlardır. H-Y antijeni ile ilgili yapılan bu çalışmalar aynı zamanda gonadal gelişime ait bir çok problemin çözümünde fikir verici olmuştur. 1981 yılında Haseltine ve ark bu antijeni gonadal organizör olarak tanımladılar ve daha sonra 1984 yılında yine aynı araştırmacılar Turner sendromlu vakalarda fonksiyonel bir ovaryum ile H-Y antijeninin var olduğunu ortaya koyunca H-Y antijeni varlığı ile testiküler doku varlığının her zaman bir arada olmadığı kanısına varıldı ve seksüel gelişimde ikincil bir rol üstlendiği kabul edildi (4-7). Yukarıda ifade edilen tüm çalışmaların in vitro olması nedeniyle daha detaylı ve in vivo çalışmaların yapılmasının

sonuçları daha doğru yönde etkileyeceği kabul edilmiştir (8).

Gonadal gelişimde etkin diğer bir gen WT-1 geni olup hem böbreklerin hem de gonadların gelişiminde önemli bir görev üstlenmektedir (9-11). WT-1 geni gelişmekte olan testis Sertoli hücrelerinde, böbrek glomerüllerinde, gonadal tüberkülda, ovaryumların epitelyal ve granüloza hücrelerinde aktif olarak bulunur (10). WT-1 geni ve Orfan Nükleer Reseptör (=Orphan Nuclear Receptor) SF-1/Ftz-F1 günümüz itibarıyla cinsiyet farklılaşmasında kesin olarak etkili oldukları ispatlanmış iki adet gendir (12). WT-1 geninin Müllerian Inhibiting Substance (=MIS) ile veya testosteron biyosentezini ve etkisini kontrol eden herhangi bir genle veya erkek cinsiyet farklılaşmasını başlatan Y kromozom geni ile transkripsiyonel bir ilişki içinde olup olmadığı incelendiğinde, WT-1 genindeki mutasyonun derecesine bağlı olarak gelişmekte olan ürogenital sistemde farklı derecelerde anomalilerin var olduğu gözlenmiştir (9,10). Örneğin WT-1 geninde zayıf derecede bir mutasyon olması kriptorşidizm (=cryptorchidism) ve hipospadias (=hypospadias) ile sonuçlanırken, 11p13 de sitogenetik olarak görülen delesyonlar Wilms tümörü, Aniridi, Genitoüriner malformasyonlar ve mental Retardasyon ile kombine WAGR sendromuna neden olmaktadır (9,13). WT-1 genindeki çinko uzantıların etkilendiği baskın nokta mutasyonlarda ise Denys-Drash sendromu adı verilen ve içinde ambiguous genitalia, çubuk şekilli gonad gibi çok sayıda ağır gonadal anomalilerin olduğu bir sendrom meydana gelir (9). WT-1 genindeki ileri derecedeki mutasyonlarda (targeted disruption) ise renal aplazi ve mezonefrik tübül sayısında azalma ile sonuçlanan anomaliler ortaya çıkmaktadır (11). WT-1 geninin homozigot mutasyonlarında ise gonadal gelişim çok erken dönemde durmaktadır (9).

Bir transkripsiyon faktörü olan Pax2 geni bir pronefrik ve mezonefrik tübüllerde, Wolffian kanalında, erken metanefrik yoğunlaşma alanlarında yüksek miktarda bulunur. Salgılaşma sisteminin gelişiminde mutlak surette gereklidir (11).

Fetal gonadda preSertoli ve prefolliküler hücreler olmak üzere iki farklı tipte destek hücre serileri mevcuttur. Bu destek hücre serileri memeli-lerde cinsiyetin belirginleşmesi üzerine

etkin olmaktadır. Bu destek hücre serilerinin geleceği Testis Belirleyici Faktör (=Testis Determining Factor =TDF) geninin ortaya çıkmasına bağlıdır. Eğer bu gen yoksa veya yetersiz miktarda ise çok az miktarda veya geç dönemde destek hücreleri gelişir (14). TDF salgılanmasına neden olan gen memelilerde Sry geni olup testis belirlenmesi için seçilmiş gen görevi görmektedir. Tdy geni ise bu genin farelerdeki eşleniğidir. İnsan ve farelerde bu genler Y kromozomunda cinsiyetin tespit edildiği bölümde yer alırlar. Sry geninin erkek germ hücre serisinde doğum sonrası dönemde de ortaya çıktığı ortaya konmuştur (15). Sry ekspresyonu aynı zamanda erkek seminifer tübüllerindeki Sertoli hücreleri gibi yapısal birimlerin gelişmesi için gerçek anlamda gerekmektedir. Sry mRNA'nın az olduğu erişkin Sertoli hücrelerinde cAMP analoglarının veya FSH uygulanmasının bu vakalarda bu proteinin miktarını arttırdığı yolunda bulgular tespit edilmiştir (15-17). Sry geninin Sertoli hücrelerinde germ hücre gelişimini olumsuz yönde etkileyen MIS gibi faktörlerin üretimini düzenlediği yolunda veriler elde edilmiştir. FSH Sry genini tekrar ortaya çıkarmak suretiyle MIS yapımında azalmaya neden olmaktadır aynı zamanda pubertede spermatogenezisin gelişimi için gerekli olan Sertoli hücrelerinde diğer genlerin aktifleşmesini sağlar (18,19). Bu genler, içinde spermatogonial çoğalmayı uyaran Steel Büyüme Faktörü'n de bulunduğu değişik faktörleri kodlamaktadır (15).

Çinko uzantı proteinleri içinde yer alan Zfx ve Zfy memelilerdeki X ve Y kromozomlarındaki genler tarafından kodlanmaktadır. Bu proteinler cinsiyet farklılaşmasında, spermatogeneziste ve Turner sendromunda önemli rol üstlenmektedirler. İlginç olarak bu genin mutasyonunun cinsiyet farklılaşması üzerine bir etkisi olmadığı bilinmektedir. Bununla birlikte embriyonik gelişimi etkilediği için dolaylı yoldan bir etki yaptığı düşünölmektedir (20).

Emx2 geni, gelişen ürogenital sistemin epitelial bölümlerinde ortaya çıkar. Bu genin mutasyonlarında böbrekler, ureterler, gonadlar ve genital sistemde tamamıyla gelişim bozukluğu meydana geldiği bilinmektedir. Homozigot mutantlarda gonadal sistemde duktus deferens, epididimis, duktuli efferentes, vezikula seminalis gelişmezken,

Müllerian kanalın gelişmemesine bağlı olarak da tubalar, uterus, vaginanın üst kısmı tamamen gelişmeden kalırlar. Emx2 geni gonadal hücrelerin çoğalması ve farklılaşması yanında yaşam süresi üzerinde de olumsuz etki yapmaktadır (12).

90 KD Heat Shock Protein (=HSP90) farelerde gonadal gelişim için yukarıda belirtilmiş ve belirtilmemiş bir çok genin ortaya çıkmasının düzenlenmesinde regulatuar rol oynayan bir proteindir. HSP90'nın hücre içindeki konsantrasyonunun artış hem dişi hem de erkek memeli pre-mayotik germ hücreleri için gerekli bir proteindir (21).

Gonadal gelişimi etkileyen faktörler içinde bulunan hormonal faktörler gelişim üzerine oldukça önemli etki yapmaktadırlar. Gebeliğin ilk dönemlerinde farklılaşmamış durumda olan gonadların erkek fenotipinde farklılaşması için endokrinolojik olarak aktif testislerin var olması gerekir. Bu testislerden MIS ve testosteron salgılanır. Cinsiyet farklılaşması süresince yüksek miktarda androjen varlığı Wolffian kanal stabilizasyonu ve dişi genital organlarda maskülinizasyon için gereklidir (22). Wolffian kanalın stabilizasyonunu androjenler tarafından bu kanalın apoptozisini engellemek suretiyle sağlanır. Müllerian kanalın gerilemesi ve Wolffian kanalın gelişimi epididimis, vaz deferens ve vezikula seminalisin gelişimi ile devam eder. Dihidrotestosteron (=DHT), testosteron metaboliti olup ürogenital sinusdan prostat ve dişi genital organların gelişimini sağlar (23). Testosteron DHT'a 5 α redüktaz tarafından çevrilir. 5 α redüktaz eksikliğinde dişi genital organlar dişi fenotipinde gelişir ve aynı zamanda Wolffian kanaldan gelişen yapılar da normal yerleşiminde bulunur (23,24). Bu etkinin moleküler mekanizması incelendiğinde testosteron ve DHT'un aynı aşırı duyarlıklılı reseptör üzerine etki yaptıkları ve bu reseptörün de testosteron ve DHT'u hedef hücre çekirdeğine taşıdığı anlaşılmıştır (25). Yapılan organ kültür çalışmalarında vezikula seminalisin ve epididimisin gelişiminin ve büyümesinin esas olarak DHT'a bağımlı olduğu ancak testosterona bağımlı olmadığı anlaşılmıştır (23). Diöilerde ise Müllerian kanallar Fallop tüplerine, uterusu ve vaginanın bir kısmının gelişimine neden olur. Dişi genital organlar ise gonadal farklılaşmanın olmadığı dönemdeki yapıların çok az değişim göstermesi sonucu gelişirler. Gonadal kabartı klitorise dönüşürken, komşu

genital kabartılar labium majorlara ve genital katlantılar da labium minorlara farklılaşır. Yani dişi dış genital organların gelişimi için hiçbir gonadal hormona gerek yoktur. (24-26). Ancak bu durum bazı memeli türleri için geçerli olup bazı omurgalılarda, kuşlarda ve bir kısım sürüngenlerde östrojenin dişi gonadal sistem gelişimi için kesinlikle gerekli olduğu anlaşılmıştır (26).

Hipopituiter fetüslerde yapılan araştırmalarda sağlıklı gonadal gelişim için hipofizer gonadotropinler olan FSH ve LH'nın mutlaka gerekli olduğu anlaşılmıştır. Hipofiz bezinin intrauterin dönemdeki hormonal fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Ancak fetal hipofizden salınan FSH ve LH salgısının tüm gebelik boyunca devam ettiği ve fetüs yaşı ve cinsiyeti ile ilişkisi olduğu ortaya konmuştur. Hipofizer içerik genelde 1. ve 2. trimesterde tespit edilebilmektedir. Yapılan bir çalışmada erkekte LH ve FSH konsantrasyonunun 20. haftaya kadar arttığı ve bu dönemden sonra sabit bir seviyede kaldıkları tespit edilmiştir. Dişide ise 24. haftaya kadar artışı takiben LH ve FSH içeriği ve konsantrasyonu belirgin şekilde azalmaktadır (27). Hipofizer LH ve FSH'nın içerik ve konsantrasyon artışı ile LH/FSH oranı azalması ovaryumun çok sayıda primordial follikül içermesine bağlıdır. Bunun sonucunda ovaryum primordial follikül içeriğini arttırırken hipofizer gonadotropinler azalmaya devam eder. Bu durum folliküllerde bulunan bazı ürün veya ürünlerin fetal hipotalamus ve/veya hipofizer gonadotropinleri feed-back mekanizmaları ile düzenlediğini göstermektedir. Bunların yanında testis steroid üretme yeteneğini erken dönemde geliştirir ve başta FSH olmak üzere hipofizer gonadotropinleri baskılar. Gebeliğin 20. haftasında hem FSH ve hem de LH'nın en üst konsantrasyona ulaştığı görülür. Bu dönemde erken testiküler steroid üretimi ile bu konsantrasyonlar aşağı çekilir, yani negatif feed-back mekanizması devreye girer. Burada dikkati çeken bir nokta gerek LH ve gerekse FSH için etkin olan feed-back mekanizmaları ile düzenlemenin her iki cinstede gebeliğin ortasında olduğudur. Elde edilen bu veriler bize hipofizin cinsiyet farklılaşması ile ilgili olan fonksiyonlarının daha 16. haftada ortaya çıktığını göstermektedir (27). Gonadektomi uygulanan ratlarda ilk 30 günde plazma LH seviyesinin 14-16 kat artması, FSH seviyesinin 4-6 kat artması ve

aynı zamanda hipofizeal gonadotropin içeren hücrelerin sayısının artışı ve hatta tümoral oluşumların gelişmesi ilgi çeken diğer bulgulardır (28).

Müllerian Inhibiting Substance(=MIS) embriyo ve fetus testislerinde bulunan Sertoli hücrelerinden salınan ve glikoprotein yapıda bir maddedir. Anti Müllerian Hormon adını da alır. Paramезonefrik kanalların yani Müllerian kanalların gerilemesini sağlar (29-31). MIS ilk olarak gebeliğin 12. gününde embriyonal Sertoli hücrelerinde tespit edilir ve doğum sonrası 4. güne kadar yoğun bir konsantrasyonda kalır. Normal dişilerde ise MIS ilk olarak büyümekte olan folliküllerde bulunan granuloza hücrelerinde doğum sonrasında 7. günde tespit edilir ve varlığını daha sonrasında da devam ettirir (31). MIS yetersizliği olan erkeklerde testisler tam olarak inmesine ve fonksiyonel sperm üretmesine karşın dişi genital organlarında varlığı görülür ve erkek infertil olur. Testislerde Leydig hücre hiperplazisi ve hatta neoplazisi görülebilir (32). Erkekte testislerde Müllerian kanalların gerilemesine testosteron yanında MIS'ın da etkin olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, özel bir durum olan Freemartin ikizlerde erkek kardeşten dişi kardeşe bu hormonun koryonik damarsal bağlantılar ile geçmesi sonucunda dişi kardeşte ovaryan gelişme geriliği, Müllerian inhibisyon ve internal maskülinizasyon bulguları ortaya çıkabilir (33,34). Memelilere çok benzer genitoüriner gelişim gösteren civcivler üzerinde yapılan bir çalışmada ovaryumun ve özellikle de sol ovaryumun MIS üretmesi ilginç bir bulgudur. Üretilen MIS sağ ovaryumun gelişmesini durdururken kendisinin nasıl etkilenmediği henüz açıklanamamıştır (35). MIS'ın Müllerian kanalda inhibisyonu apoptozis mekanizması ile gerçekleştirdiği ortaya konmuştur (36). Yapılan bir deneysel çalışmada embriyonik testislerin genetik olarak dişi oldukları tespit edilen 3 günlük embriyoların ekstraembriyonik çömlerine graflenmesi sonucunda gonadal cinsiyette tümenden ve belirgin bir şekilde tersine dönüş olduğu ve hatta sol gonad lujunda ovaryum yerine testisin geliştiği görülmüştür. Bu tersine dönüşün nedeninin graflenen testisin ürettiği MIS olduğu ve MIS'ın kan dolaşımı yoluyla ovaryumlarda gerilemeye neden olduğu ortaya konmuştur (37).

Serotonin ve Melatonin hipotalamohipofizeal sistem yanında direkt olarak üreme organları üzerinde de etkin olan hormonlardır. Bu etkilerin varlığı üreme organlarında indoleamin ve indoleamin reseptörleri varlığı ile ortaya konmuştur. İndoleaminler büyüme faktörleri ve siklik nükleotidler üretiminde etki göstererek oosit olgunlaşması, testis ve tüplerin salgı fonksiyonları üzerinde etkin rol oynarlar. Melatonin ve serotonin ovaryan follikül sıvısında yüksek konsantrasyonlarda bulunur ve siklusun değişik dönemlerinde bu konsantrasyonları farklılık gösterir. Melatonin hipofiz üzerine LH'ı baskılayıcı ve Growth Hormon (=GH)'ı uyarıcı etki gösterir. Progesteron, oksitosin, insülin benzeri büyüme faktörü-1, cAMP ve vazopressin salınımını baskılar ve cGMP atılımını artırır. Serotonin ise sadece ovaryan salgı aktivitelerini değil oosit olgunlaşmasını da etkileyici rol oynar. Melatonin de oosit metabolizmasını artırıcı ve ovulasyonu baskılayıcı etki gösterir. Mayoz bölünmenin tekrar başlamasını veya bovinlerde döllenmiş oositlerin yarıklanmasını uyarır. Erkek gonadlarında Leydig hücrelerinden testosteron salgısını baskılar (38).

Pankreastan salınan glukagon hormonu hepatic glikojen salgısı ile hiperglisemi oluşmasına neden olur. Hiperglisemi fetuste irileşmeye neden olur. İnsülin ise fetus ve plasental ağırlığı belirgin şekilde azaltmak suretiyle geç doğum ve fetal anomalilere neden olur. Gonadal sistem üzerine direkt uyarıcı veya baskılayıcı etkileri bilinmemekle birlikte indirekt etkileri konusunda halen araştırmalar devam etmektedir (39).

Yukarıda sayılan genetik ve hormonal faktörler yanında çok sayıda faktörün de gonadal gelişim üzerine direkt veya indirekt yönde etki yaptığı bilinmektedir. Bu faktörler içinde en çok bilinen ve üzerinde çalışılanlar aşağıda açıklanmıştır.

Fibroblast Growth Factor (=FGF) mezodermal ve nöroektodermal kökenli hücrelerin çoğalması, farklılaşması ve diğer fonksiyonlarının kontrolünde etkin bir faktördür. Transforming Growth Factor β (=TGF β) tarafından kontrol altında tutulur. FGF ve TGF β hipofizer gelişim/yenilenme yanında ovaryan folliküler morfogeneziste de etkindir. Aynı şekilde seminifer tübüller gibi kompleks yapıların gelişiminde çoğalma ve farklılaşmayı etkileyerek etkin olur. Ovaryan dokular üzerinde ise hem

luteinizasyon hem de atrezi gelişimi süresince folliküllerin hazırlanmasında etkin rol oynarlar (40). TGF β bazı hücrelerin çoğalmasını uyarırken bazılarını baskılayıcı etki yapar. Örneğin TGF β_1 kültür ortamında göç etmekte olan primordial germ hücrelerini bir yandan baskılayan bir yandan da genital kabartının tüm kemotropik etkilerini uyarıcı yönde etki yapar (41).

Aromataz vücudun değişik bölgelerinde bulunan bir sitokrom p450 mikrozomal enzimi olup androjenlerden östrojen gelişmesinde etkindir. Diğer yandan prefolliküler ovaryan dokularında aromataz aktivitesi kontrolü Vazoaktif İntestinal Peptid (=VIP) tarafından sağlanmaktadır. Testislerde ise aromataz aktivitesi in vitro olarak FSH tarafından artırılırken MIS tarafından baskılanır (42). Aromatazın androjenler üzerine olan etkisi incelendiğinde ve cinsiyet farklılaşmasında androjenlerin rolü de gözönüne alındığında aromatazın cinsiyet farklılaşması üzerine olan etkisi kolayca anlaşılabilir. Nitekim civcivler üzerinde yapılan bir çalışmada aromatazın cinsiyet belirlenmesi üzerine olan etkisi detaylı bir şekilde ortaya konmuştur (43). Yine, yapılan araştırmalarda memelilerde iki ayrı beyin aromataz sisteminin olduğu ortaya konmuştur. Bu sistemler gonada duyarlı hipotalamik sistem ve gonada duyarsız limbik sistemdir. Beyin gelişimi süresince gonadların olmaması her iki cinsten de östrojen uyarımlı gonadotropin şokuna (=EIGS)'ye neden olur. Bu nedenle beyin cinsiyet farklılaşmasının temel kalıbı EIGS varlığıdır ve EIGS blokajı gelişimin beyine ait kalıbında ince bir detay olarak kendini gösterir (44).

Çevre kirliliğinde etkin olan aromatik hidrokarbonların kullanılması suretiyle *Mytilus galloprovincialis* türü üzerinde yapılan bir çalışmada gametlerin salgılanmasında bir gecikme olduğu ve olgun gonad dokusundaki hemositik infiltrasyonun arttığı görülmüştür. Bununla birlikte, yumurtlamanın düzenli bir şekilde uyarıldığı tespit edilmiştir (45).

TGF β ailesi içinde kabul edilen aktivin (=aktivin), aktivin subunitleri ve reseptör mRNA'nın ortaya çıkması gonadal ve mezonefrik hücre çoğalmasını etkilemektedir. Bu veriler aktivin'in fetal gonadal farklılaşmada cinsiyet farklılaşması üzerine olan etkisini ortaya koymaktadır. Aktivin A gonadların, iç kulak, dil ve akciğerin gelişimi yanında

kraniofasyal yapıların gelişiminde etkin rol oynarken, aktivin B mide, merkezi sinir sistemi ve göz kapakları gelişiminde etkindir. Aktivin AB ise omuz ve ekstremiteler ve omuz gelişiminde etkin rol oynamaktadır (46,47). Follistatin ise implantasyon sonrası erken dönemde gelişim sırasında ortaya çıkar. Organogenezis süresince aktivinlerin geliştiği yapılarda ve bu yapıların yakınında üretilerek aktivinlerin etkisini düzenleyici rol oynar (46).

Doğal ortamda mevcut olan iyonize radyasyonun da gelişim üzerine etkileri olduğu bilinmektedir. Bu iyonize radyasyon koryonik (=chorionic) hastalıklar olan mol hidatiform, malign mol hidatiform ve koryonepitelyoma (=chorionepithelioma) görülme sıklığı üzerine düşük dozlarda bile arttırıcı etki yaparken (48); aynı miktarda doz Down sendromu ve diğer görülebilir malformasyonları görülme sıklığı üzerine herhangi bir arttırıcı etki yapmamaktadır (49).

Mitomisin C'nin intraperitoneal verildiği fare embriyolarında intrauterin gelişim yetersizliği az görülmeyle birlikte; yenidoğanda gonadlar da dahil olmak üzere genel bir gelişim yetersizliği ortaya çıkmakta ve süt çocukluğu döneminde yüksek oranda ölüm görülmektedir (50).

KAYNAKLAR

1. Drews U. Female Organs In Color Atlas of Embryology, Thieme Medical Publishers Inc, New York, 1995: 22-31.
2. Larsen WJ. Development of the Urogenital System In Human Embryology, Churchill Livingstone Inc, 1993: 235-80.
3. Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE et al. Embryology and Development In "Gray's Anatomy" Ed. by Collins P, 3rd-8th ed. Churchill Livingstone Inc New York, 1995: 91-343.
4. Byskov AG. Differentiation of mammalian embryonic gonad. Physiological Reviews 1986; 66, 1, 71-116.
5. Haseltine FP and Ohno S. Mechanisms of gonadal differentiation, Science 1981; 211, 1271-77.
6. Mittwoch U and Kirk D () Superior growth of the right gonad in human fetuses, Nature 1975; 257, 791-2.
7. Satoh M. Histogenesis and organogenesis of the gonad in human embryos. J Anat 1991; 177, 85-107.
8. Pelliniemi LJ and Lauteala L. Development of sexual dimorphism in the embryonic gonad, Hum Genet 1981; 58,64-7.
9. Kreidberg JA, Sariola H, Loring JM, Maeda M, Pelletier J, Housman D et al. WT-1 is required for early kidney development, Cell 1993; 74, 679-91.
10. Pelletier J, Bruening W, Li FP, Haber DA, Glaser T and Housman DE. WT-1 mutations contribute to abnormal genital system development and hereditary Wilms' tumour, Nature 1991; 353, 431-4.
11. Sainio K, Hellstedt P, Kreidberg JA, Saxen L and Sariola H. Differential regulation of two sets of mesonephric tubules by WT-1, Development, 1997; 124, 1293-99.
12. Miyamoto N, Yoshida M, Kuratani S, Matsuo I and Aizawa S. Defects of urogenital development in mice lacking Emx2, Development 1997; 124, 1653-64.
13. Jones KP, Fleming S, Davidson D, Bickmore W, Porteous D, Gosden C et al. The candidate Wilms' tumour gene is involved in genitourinary development, Nature 1990; 346, 194-7.
14. McLaren A. Development of the mammalian gonad: The fate of the supporting cell lineage, Bioessays 1991; 13, 4, 151-6.
15. Rossi P, Dolci S, Albanesi C, Grimaldi P and Geremia R. Direct evidence that the mouse sex-determining gene Sry is expressed in the somatic cells of male fetal gonads and in the germ cell line in the adult testis, Mol Reprod and Develop 1993; 34, 369-73.
16. Argyropoulos G and Shire JGM. Genotypic effects on gonadal size in fetal mice. J Reprod Fert 1989; 86, 473-8.
17. Kaipia A, Toppari J, Huhtaniemi I and Paranko J. Sex difference in the action of Activin-A on cell proliferation of differentiating rat gonad, Endocrinology 1994; 134, 5, 2165-70.
18. Handel MA, Hunt PA, Kot MC, Park C and Shannon M. Role of sex chromosomes in the control of male germ cell differentiation, Ann of the NY Acad of Sciences, 1991; 637, 64-73.
19. Hecht NB. Gene expression during spermatogenesis, Cell Biology of the Testis and Epididymis, Ann of the NY Acad of Sciences 1987; 513, 90-101.
20. Luoh SW, Bain PA, Polakiewicz RD, Goodheart ML, Gardner H, Jeanisch R et al. Zfx mutations results in small animal size and reduced germ cell line number in male and female mice, Development 1997; 124, 2275-84.
21. Ohsako S, Bunick D and Hayashi Y. Immunocytochemical observation of the 90 KD heat shock protein(HSP90): High expression in primordial and pre-meiotic germ cells of male and female rat gonads, The J of Histochem and Cytochem 1995; 43, 1, 67-76.
22. Warren DW, Dufau ML and Catt KJ. Hormonal regulation of gonadotropin receptors and steroidogenesis in cultured fetal rat testes. Science 1982; 218, 175-7.
23. Tsuji M, Shima H and Cunha GR. In vitro androgen-induced growth and morphogenesis and morphogenesis of the Wolffian duct within urogenital ridge, Endocrinology 1991; 128, 4, 1805-11.
24. Wilson JD, George FW and Griffin JE. The hormonal control of sexual development. Science 1981; 211, 1278-84.
25. Wilson JD, Griffin JE, Leshin M, George FW. Role of gonadal hormones in development of the sexual phenotypes. Hum Genet 1981; 58, 78-84.

26. Smith CA, Andrews JE and Sinclair AH. Gonadal sex differentiation in chicken embryos: Expression of estrogen receptor and aromatase genes, *J Steroid Biochem Molec Biol* 1997; 60, 5-6, 295-302.
27. Siler-Khodr TM and Khodr GS. Studies in human fetal endocrinology:II. LH and FSH content and concentration in the pituitary. *Obstet & Gynecol* 1980; 56, 2, 176-81.
28. Linkie DM, Furth J and Kourelakos D. Gonad-gonadotrope interactions: plasma gonadotropin levels and tumour induction in long-term castrated rats, *Acta Endocrinologica*, 1981; 97, 181-5.
29. Blyth B and Duckett JW. Gonadal differentiation: A review of the physiological process and influencing factors based on recent experimental evidence, *The J of Urol* 1991; 145, 689-94.
30. Sadler TW. Ürogenital Sistem In Langman's Medikal Embriyoloji, Altıncı Baskı, Williams & Wilkins, Baltimore, 1990: 246-81.
31. Taketo T, Saeed J, Manganaro T, Takahashi M and Donahoe PK. Müllerian Inhibiting Substance production associated with loss of oocytes and testicular differentiation in the transplanted mouse XX gonadal primordium, *Biol of Reprod* 1993; 49, 13-23.
32. Behringer RR, Finegold MJ and Cate RL. Müllerian Inhibiting Substance function during mammalian sexual development. *Cell* 1994; 79, 415-25.
33. Vigier B, Picard JY, Bezdard J and Josso N. Anti-Müllerian Hormone: A local or long-distance morphogenetic factor?, *Hum Genet* 1981; 58, 85-90.
34. Vigier B, Watrin F, Magre S, Tran D and Josso N. Effect of Anti-Müllerian Hormone (AMH) upon structure and germ-cell population of fetal rat ovaries, *Cell Biology of the Testis and Epididymis*, *Ann of the NY Acad of Sciences* 1984; 513, 288-92.
35. Hutson J, Ikawa H and Donahoe PK. The ontogeny of Müllerian Inhibiting Substance in the gonads of the chicken, *J of Ped Surg* 1981; 16, 6, 822-7.
36. Catlin EA, Tonnu VC, Ebb RG, Pacheco BA, Manganaro TF, Ezzell RM et al. Müllerian Inhibiting Substance inhibits branching morphogenesis and induces Apoptosis in fetal rat lung. *Endocrinology* 1997; 138, 2, 790-6.
37. Maraud R, Vergnaud O and Rashedi M. New insights on the mechanism of testis differentiation from the morphogenesis of experimentally induced testes in genetically female chick embryos, *The Am J of Anat* 1990; 188, 429-37.
38. Sirotkin Av and Schaeffer HJ. Direct regulation of mammalian reproductive organs tarafından serotonin and melatonin, *J of Endocrinology* 1997; 154, 1-5.
39. Tyson JE, Kinch RAH and Stevenson JAF. Glucagon and fetal growth in the rat. *Am J Obst & Gynec* 1968; 101, 6, 834-8.
40. Gospodarowicz D and Ferrara N. Fibroblast growth factor and the control of pituitary and gonad development and function, *J Steroid Biochem* 1989; 32, 1B, 183-91.
41. Godin I and Wylie CC. TGFβ1 inhibits proliferation and has a chemotropic effect on mouse primordial germ cells in culture, *Development* 1991; 113, 1451-57.
42. Weniger JP. Aromatase activity in fetal gonads of mammals, *J of Develop Physiol* 1990; 14, 303-6.
43. Elbrecht A and Smith RG. Aromatase enzyme activity and sex determination in chickens, *Science* 1992; 255, 467-70.
44. Naftolin F. Brain aromatization of androgens, *J of Reprod Med* 1994; 39, 4, 257-61.
45. Cajaraville MP, Marigomez JA and Angulo E. Comparative effects of the water accommodated fraction of three oils on mussels-1. Survival, growth and gonad development, *Comp Biochem Physiol* 1992; 102C, 1, 103-12.
46. Feijen A, Goumans MJ and Van den Eijnden-van Raaij AJM. Expression of activin subunits, activin receptors and follistatin in postimplantation mouse embryos suggests specific developmental functions for different activins, *Development* 1994; 120, 3621-37.
47. Moore KL. *The Developing Human*, Fourth Edition, WB Saunders Company, 1988.
48. Ujeno Y. Epidemiological studies on disturbances of human fetal development in areas with various doses of natural background radiation. I. Relationship incidences of Down's syndrome or visible malformation and gonad dose equivalent rate of background radiation, *Archives of Environ Health* 1985; 40, 3, 177-80.
49. Ujeno Y. Epidemiological studies on disturbances of human fetal development in areas with various doses of natural background radiation. II. Relationship incidences of Hydatiform mole, malignant hydatiform mole and chorionepithelioma and gonad dose equivalent rate of natural background radiation, *Archives of Environ Health* 1985; 40, 3, 181-4.
50. Tam PPL and Snow MHL. Proliferation and migration of primordial germ cells during compensatory growth in mouse embryos, *J Embryol exp Morph* 1981; 64, 133-47.