

TESTİS MİKROSİRKÜLASYONUNUN MOLEKÜLER BİYOLOJİK TEMELLERİ

MOLECULAR BIOLOGICAL BASIS OF TESTICULAR MICROCIRCULATION

KADIOĞLU, A.*, EROL, H.***, TELLALOĞLU, S.*

* İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Androloji Bilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Bir organın vasküler sirkülasyonu o organın varlığını sürdürmesi ve fonksiyonları için kritik öneme sahiptir. Hormon yapımı ve üreme gibi ikili göreve sahip testisin kanlanması kendine özgü özellikler göstermektedir.

Biz bu derlemede, testis sirkülasyonunun anatomik, histolojik, ultrastrüktürel, fizyolojik ve moleküler biyolojik özelliklerini güncel literatür ışığında gözden geçirdik.

Anahtar Kelimeler: Testis mikrosirkülasyonu, testiküler vaskülatür, moleküler biyoloji

ABSTRACT

Vascular circulation of an organ has a crucial role in its vitality and function. Testis with its dual role in reproduction and hormone production presents some features unique to itself.

In this review, the vascular anatomy, histology, ultrastructure, physiology and molecular biology of the testicular circulation are summarized in view of the recent literature.

Key Words: Testicular microcirculation, testicular vasculature, molecular biology

GİRİŞ

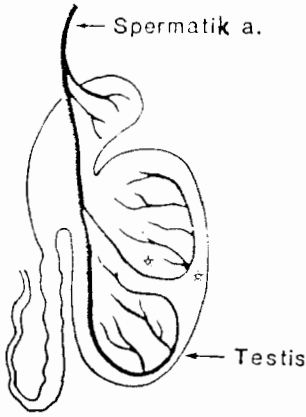
Bir organın vasküler sirkülasyonu, biyolojik açıdan gerekli olan maddelerin dokuya ulaştırılması ve toksik olanların uzaklaştırılmasının yanı sıra, ilgili organın işlevlerini düzenleyen humoral faktörlerin sağlanması ve üretilenlerin hedef dokulara taşınmasından da sorumludur. Nesillerin idamesi gibi evrensel sorumluluğa sahip organlardan biri olan testisin kanlanması da bu görevin karmaşıklığı gibi kendine özgü özellikler göstermektedir.

MAKROSİRKÜLASYON

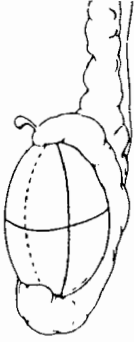
Testiküler vaskülarizasyonla ilgili ilk bilinmezlik pampiniform plexus seviyesinde başlamaktadır ve testiküler arterin bu plexus içindeki seyriyle ilgilidir. Sarılmış olduğu venöz plexus içinde bükümlü bir seyir izlemesinin olası anlamı ısı regülasyonu için etkileşim yüzeyinin artmasıdır¹. Ancak aynı geçişi gerçekleştirebileceği düşünülen diğer vazoaaktif maddeler ve testosteronun fizyolojik önemi bilinmemektedir^{2,3}. Fizyolojik anlamı bilinmeyen bir diğer gözlem de, en azından koyun ve kuzu gibi bazı hayvanlarda gösterilmiş olan ancak insandaki varlığı kesin olmayan, spermatik kord düzeyindeki arterio-venöz şantlardır². Bu şantların dinamik olma olası-

lığı, beraberinde hangi şartlar altında ve hangi mekanizmalarla regüle edilebileceği sorularını da getirmektedir.

Makroskopik düzeyde, gonadal arter, hemen testisin üzerinde ikiye ayrılarak epididimi ve testisi kanlandırır. Testiküler dal, arka yüzde epididimin altından tunica albuginea'ya girerek alt pole doğru iner. Tekrar yukarı doğru dönerek ön yüzey boyunca yükselirken çok sayıda dallarla parenkime giriş yapar⁴ (Resim-1). Sağ ve sol testis arterleri arasında fark bulunmazken dallanma ve diğer arterlerle anastomozlarda varyasyonlar sıklıkla görülür. İnternal spermatik arter, eksternal spermatik arterle alt polde, deferensiyal arterle de üst polde iletişim kurarak gösterir. Daha sonra end arter özelliği kazanarak tunica albuginea altında bir seyir gösterir ve bu nedenle bu plan tunica vasculosa olarak da adlandırılır. Tavşan gibi bazı türlerde gonadal arter testis çevresini subtunikal olarak iki kez dolandıktan sonra parenkime girer⁵. İnsandaki seyirle ilgili bir çalışmada, majör yüzeyel arter dallarının en sık saptandığı lokalizasyonlar, inferior-anterior (%98), inferior-lateral (%79), superior-anterior (%64) ve inferior-medial (%62) şeklindedir⁴ (Resim-2).

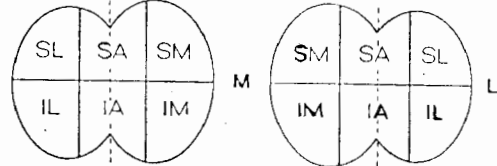


Resim-1: Spermatik arterin testis posteriorundan epididim ve testise girişi ve testis ön yüzündeki subtunikal seyri.



Kranial

Kaudal



Resim-2: Epididimsiz testis yüzeyinin 6 bölgeye ayrılması ve bu bölgelerde "majör yüzeyel arter dallarının" rastlanma sıklığı. (L:lateral, M:medial; SL:üst-yan, SA:üst-ön, SM:üst-medial, IL:alt-yan, IA:alt-ön, IM:alt-medial)

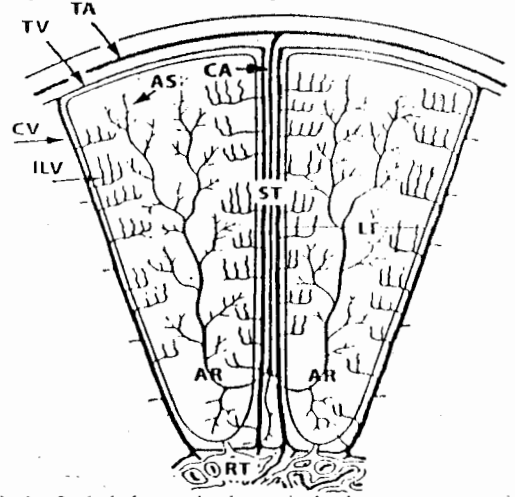
Bu aşamadaki özellikler biyopsi, orşidopeksi gibi girişimler sırasında dikkat edilmesi gereken konuları vurgulamaktadır. Örneğin en sık görülen varyasyon olarak tanımlanan alt pol anterior bölgede yapılacak cerrahi travma ciddi atrofi riski taşıyabilmektedir. Subtunikal arteriyel dolaşımın bir diğer önemi de testiküler ısı regülasyonunda rolü olabileceği düşüncesidir.

MİKROSİRKÜLASYON

Testisin mikrovaskülarizasyonunun önemi ise spermatogenez düzenlediği düşünülen para-

krin mekanizmalarda yatmaktadır. Bu düşünceden hareketle anatomik, ultrastrüktürel ve moleküler düzeyde kaydedilmiş olan ilerlemeler aşağıda özetlenmiştir.

Testiküler arter parankime girdikten sonra lobuluslar arasında rete ve mediastinum'a doğru seyrederek (Resim-3)⁶. Bu nedenle interlobuler arter ya da centripedal arter diye adlandırılır. Burada bir geri dönüş yapar ve reküran arter olarak testis lobulusu içine girer ve düzenli aralıklarla segmental arter dallarını vererek iki kapiller ağ oluşturur: intertubular ve peritubuler^{6,7}.

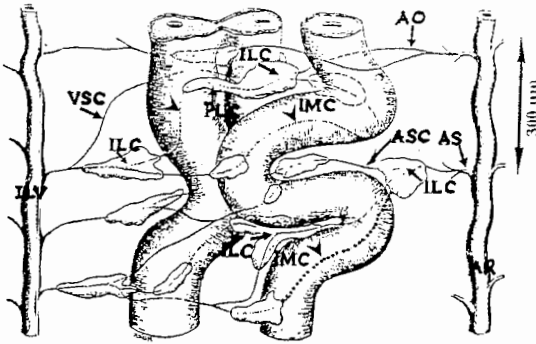


Resim-3: Lobuler seviyede testis kanlanmasının şematize edilmesi (ST: testiküler (interlobuler) septum, RT: rete testis, TA: testiküler arter, TV: testiküler ven, CA: sentripedal arter (interlobuler arter), CV: Sentrifugal ven (interlobuler ven), AR: reküran arter, AS: segmental arter, ILV: intralobular ven)

Bu konuda Ergün, ultrastrüktürel çalışmalarıyla kapiller düzeydeki vaskülarizasyona yönelik yeni açıklamalar ortaya koymuştur⁸. Burada ön plana çıkan birkaç konudan ilki, Leydig hücre kümelerinin komşu seminifer tubuluslarla ardışık bir düzen içinde kanlandığıdır. Yani, farklı işlevleri olan iki ayrı anatomik yapıya (seminifer tubulus ve Leydig hücreleri) ait kanlanma, aynı kapiller sistem üzerinde seri (ardışık) şekilde yer almak suretiyle gerçekleşmektedir. Bu konuda daha önceki görüş, Leydig hücreleri için intertubular kapiller sistem, seminifer tubuluslar içinse ilkinden bağımsız olan peritubular kapiller sistemin var olduğu şeklindedir¹⁰. Bu değerlendirmeden de önce Hundeiker, ratlarda gösterilmiş olan "ip merdiven" tarzı tek bir kapiller ağın insanda

da geçerli olduğunu iddia etmişse de bu Suzuki ve Nagano tarafından doğrulanmamıştır^{7,9}.

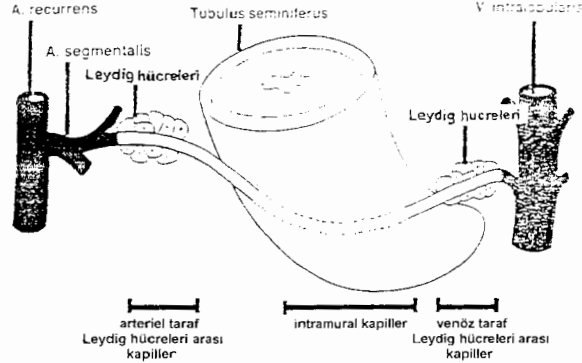
Dikkati çeken diğer bir özellikse "segmental vasküler organizasyon" olarak tarif edilen modeldir. Buna göre reküran arterden çıkan segmental arterler, testiküler lobulus içine dik olarak girmektedir (Resim 4)¹⁰. Segmental arter daha sonra sırasıyla, interstisyel arterioller ve Leydig hücre kümeleriyle sarılmanın başladığı metarterioller ve daha da incelenerek bir dizi dallanmalar gösteren interstisyel kapillerleri oluşturmaktadır. Bu kapillerlerden bir dal, seminifer tubulus lamina propriasının dış katmanları arasına girmekte, burada uzun eksene dik yönde bir süre seyrettikten sonra tubulus duvarını terk ederek interstisyuma geri çıkmaktadır. Buradaya yeniden Leydig hücreleriyle sarılan kapillerler, postkapiler venüller, kolektif venüller ve interlobular küçük venler olarak seyrini sürdürmektedir (Resim-4 ve -5). Bu modelde Leydig hücreleri içinde dallanmalar yapan kapiller sistem yine inter-tubular kapillerler olarak adlandırılmaktadır. Ancak bu kapillerler tubulusların uzun eksenine paralel değil aksine dik ya da oblik bir seyir göstermektedir. Peritubular kapillerler ise, inter-tubular kapillerlerden ayrılan afferent ya da efferent dallardır ve farklı intertubular kapillerler arasında bir bağlantı (ağ) oluşturmazlar (Resim-4).



Resim-4: Testiküler mikrovaskülatürünün Leydig hücreleri ve seminifer tubuluslarla olan ilişkisi. (AR: reküran arter, AS: segmental arter, AO: arterioller, ILC: Leydig hücreleri arası kapillerler, ASC: arteriel taraftaki kapillerler, VSC: venöz taraftaki kapillerler, IMC: intramural kapillerler, ILV: intralobular ven)

Önemli bir diğer özellik ise yakın zamana kadar avasküler olarak bilinen seminifer tubulusun çok tabakalı lamina propriasının kendine özel bir kanlanmaya sahip olduğunun anlaşılması-

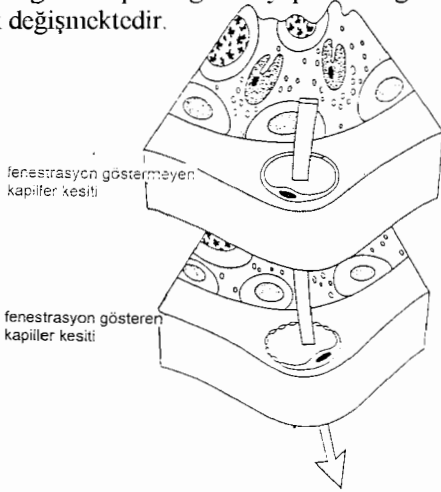
dır¹¹. Daha önceleri, Leydig hücrelerinde yapılan testosteronun, peritubular alana inter-tubular kapillerler aracılığıyla geldiği ve tubulusa peritubular kapillerler ile iletiildiği düşünülürdü³. Nieschlag ve Bartlett ise testosteronun interstisyuma salgılandığını ve buradan tubuluslara diffüzyon yoluyla alındığını öne sürmüşlerdi¹². Bu iletide interstisyel lenfatiklerin rol aldığı da iddia edilmiştir.



Resim-5: Arteria recurrens - vena intralobularis arasındaki vasküler yapıların Leydig hücreleri ve seminifer tubulusla olan ilişkisinin şematize edilmesi

Testiküler mikrosirkülasyon konusunda, kapiller endotelle ilgili, 1971'den beri bilinen bir gerçeği de bu aşamada tekrar ele almakta yarar vardır. Testis kapillerlerindeki endotel, A-1 α tipindedir, yani bir çok endokrin organdakinin aksine fenestrasyon göstermez⁹. Ergün, arteryel taraftaki Leydig hücreleri arası A-1 α tipteki kapiller endotelin, devamlı yapıda olduğunu, devamlı bir bazal lamina bulunduğunu ancak fenestrasyon içermediğini, elektron mikroskopik olaraksa hem kapiller lümen hem de bazal lamina tarafında çok sayıda endositotik veziküller içerdiğini göstermiştir¹³. Bu transsitotik kanalların reseptör üzerinden protein transportunda rol aldığı ve kan dolaşımıyla Leydig hücre arasında aktif bir alış verişini işaret ettiği düşünülmektedir. Venöz taraftaki Leydig hücreleri arası kapiller de A-1 α tiptedir ancak çap daha geniş endotel daha incedir. Oysa, intramural kapillerler, myofibroblastların uzantılarıyla sarılmıştır ve A-1 α tip endotelin yanı sıra A-2- α tip endotel de içerir. Burada, fenestrasyon gösteren bir endotelial yapı, devamlılık gösteren bazal lamina, ancak az sayıda intrasitoplazmik veziküller bulunur. Fenestrasyon gösteren taraf germinal epitele doğru yönelmiştir (Resim-6)¹³. Bu düzenin yüksek seçicilikte

bir madde alış verişinde rolü olduğu düşünülmektedir. Seçicilik, endotelial fenestrasyondaki diafragmanın proteoglikan yapısına bağımlı olarak değişmektedir.



Resim-6: İnamural kapillerin fenestrasyon gösteren ve göstermeyen bölümlerinin şematize edilmesi

MİKROSİRKÜLASYONUN REGÜLASYONU

Anatomik ve elektron mikroskopik detayı verilen mikrosirkülasyonun fizyolojisi ve kontrol mekanizmaları aşamasında iki kavram öne çıkmaktadır: Vasomotion ve Permeabilite. Kan akımında gözlenen ritmik değişiklikler olarak tarif edilen vasomotion, mikrosirkülasyonun prekapiller kontrolünden sorumludur. Vasomotion, arteriollerin duvarındaki düz kas hücrelerinin spontan pacemaker aktivitesi göstermesi sonucunda, prekapiller sfinkterlerin ritmik kasılmalarıyla ortaya çıkar ve hormonal ve/veya hümmoral faktörlerle regüle edildiği düşünülmektedir¹⁴. Maturasyonunu tamamlamamış olan ratlarda vasomotion gözlenmezken, hCG uygulaması sonrası indüklenmesi¹⁵ ve hipofizektomi ve Leydig hücrelerinin yok edilmesiyle kaybolmuşken hCG veya testosteron tedavisiyle yeniden ortaya çıkması, hormonal regülasyonu işaret etmektedir¹⁶. Bunun dışında epinefrin, LHRH gibi substanslar, hipoksi, iske mi, hipovolemi, kriptorşidi ve varikosel gibi tabloların da vasomotionu inhibe ettiği bildirilmektedir¹⁴. Turner deneysel varikoselin ve fizyolojik sınırlardaki ısı değişikliğinin testiküler mikrosirkülasyona etkisi olmadığı sonucuna varırken, ısının vasomotion üzerine etkisini araştıran Setchell, normal skrotal sıcaklık olan 33 °C üzerinde, ortalama kan akımının değişmediğini,

vasomotion amplitüdünün azaldığını ve frekansının arttığını, sıcaklığın azalmasıyla da amplitüdünün artarak, frekansın azaldığını gözlemlemiştir^{17,18}. Vasomotionun fizyolojik rolü henüz kesin olarak bilinmemektedir ancak filtrasyon ve resorpsiyon gibi mikrovasküler basınca bağımlı süreçlerde rol aldığı düşünülmektedir.

Mikrosirkülasyonun postkapiller kontrolünü permeabilite belirlemektedir. Post-kapiller venüllerde hücreler arası aralıklar hormonal stimulas-yona göre değişebilmektedir. LH/hCG endotel hücrelerinde kasılmaya ve aralıkların açılmasına sebep olmaktadır¹⁹. Bu konuya aşağıda daha detaylı olarak değinilecektir.

Leydig hücreleri ve kapillerler arasında histolojik olarak saptanan bu yakın ilişki ilk etapta testosteronun intratestiküler dağılımındaki ve spermatogenezin endokrin ve/veya parakrin kontrolündeki kritik rolleri akla getirmektedir. Bu yapılanmanın, bugün için bilinenin ötesinde daha başka anlamlarının olması da olası gözük-mektedir. Testisin vasküler fizyolojisinde rol oynadığı öne sürülen bir çok faktör tarif edilmiştir. Bunlardan biri olan Vascular Endotelial Growth Factor (VEGF), embriyonal dönemde anjiogentic yönden aktifken, erişkin testiste permeabilite üzerinde etkilidir²⁰. Histaminden 50.000 kez güçlü olan etkisini endotel hücredeki iki reseptör üzerinden gerçekleştirir: Flt-1 (fms-like tyrosine kinase) ve Flk-1 (fetal liver kinase), bu sonuncuya KDR de (human homolog for murine receptor flk-1) denilmektedir. VEGF, Sertoli ve Leydig hücrelerinde bulunmakta ve üretilmekte ancak vasküler endotel, germ hücreleri ve peritubuler hücrelerde gözlenmemektedir. VEGF, parakrin bir faktör olarak Leydig hücreleri arasındaki kapillerlere Flt-1 ve KDR reseptörleri üzerinden etki ederek endoteldeki transsitotik aktiviteyi artırmakta ve kapiller permeabiliteyi etkilemektedir. Bunun yanı sıra, en azından Sertoli hücresi kökenli olan VEGF, parakrin bir faktör olarak intramural kapillerlerdeki KDR üzerinden etki göstererek, belki de kapiller fenestrasyonları regüle etmektedir. Nihayet Leydig hücre üzerinde KDR ve Flt-1 reseptörleri üzerinden otokrin özellikte etkiler gösterdiği de düşünülmektedir²¹.

Testiküler vaskülatürün hormonal kontrolünde testosteron, peritubuler ve Sertoli hücreleri üzerinde parakrin bir faktör olarak etki gösterir

ve spermatogenez için mutlak gereklidir. Damar duvarında, arteriyel tarafta saptanan androjen reseptörleri (AR) venöz tarafta gösterilememiştir. Oysa testisin tüm damarsal yapılarında, ayrıca Leydig ve Sertoli hücrelerinde östrojen reseptörleri bulunmaktadır. Bu bulgular, testosteronun prekapiller seviyedeki etkisiyle vasomotion ve kan akımını kontrol ettiğini ve spermatogenezin endokrin ve parakrin düzenlenmesinde rolü olduğunu, östrojenin ise testisin bütün damarlarında etkisi olan bazal steroid olarak rol aldığını düşündürmektedir²¹.

Leydig hücre fonksiyonu ve spermatogenez için kan akımı ve permeabilitenin kontrolünde etkisi olan bir diğer grup da vazodilatör maddelerdir. Bu grupta katekolamin, asetil kolin, serotonin, histamin, prostaglandin, kallikrein, arginin-vazopressin, renin-angiotensin sistemi, oksitosin ve substans P yer alır¹⁴. Bunlar arasında güçlü vazokonstriktör etki gösteren Endotelin-1 (ET-1) ve reseptörü, insan üreme sisteminin çeşitli organlarında gösterilmiştir. Bilinen iki reseptöründen ET-A sadece ET-1'e özgüllük gösterirken, ET-B reseptörü tüm aileye (ET-1, ET-2, ET-3) afinite gösterir. ET-1, Sertoli ve Leydig hücrelerinde üretilmekte ve parakrin mekanizma ile Leydig hücreleri arası kapiller endotelde, otokrin mekanizma ile de Leydig hücrelerinde etkili olmakta ve steroidogenezi pozitif yönde etkilemektedir. Sertoli hücrelerinde üretilen ET-1 parakrin bir mekanizma ile ET-B reseptörleri üzerinden seminifer tubulusun lamina propriasındaki intramural kapillerleri etkilemekte ve ayrıca ET-A reseptörlerle de Sertoli hücrelerinde otokrin bir etki göstermektedir. ET-1'in bunun dışında rat peritubular myoid hücre kültüründe intraselüler kalsiyum seviyesini etkilediği de bildirilmiştir. Nihayet erken ve matür spermatidlerin ET-1 immunoreaktivite gösterdikleri bilinmektedir ancak bunun fonksiyonel önemi henüz anlaşılmamıştır²¹.

Testis volümünün %90'ı seminifer tubuluslar tarafından oluşmaktadır. Dolayısıyla tubulusların adeta kendi kanlanmaları anlamına gelen testiküler kanlanmanın regülasyonunda söz sahibi olmaları sürpriz olmamalıdır. Selektif olarak elonge spermatidlerin yok edilmesiyle interstisyel sıvı volümünün artması, indirekt olarak spermatidlerin Sertoli hücre fonksiyonunu etkilediği-

ni ve Sertoli hücrelerinin de kan akımını etkilediğini düşündürmektedir. FSH tedavisinin testis kan akımını etkilemediği bilinmektedir. Sertoli hücrelerinin kontrol mekanizması tam olarak açıklanamamaktaysa da birkaç hormonal faktör sorumlu tutulmaktadır. Bunlardan biri Sertoli hücresi tarafından üretildiği sanılan LHRH-like peptittir. LHRH tedavisi LH artışı dışında bir mekanizmayla pre- ve post-kapiller seviyede etki göstermektedir. Lokal LHRH üretimi LH/hCG etkisiyle artmakta ve doza bağlı olarak testiküler kan akımı düzenlenmektedir. LHRH agonistleri dakikalar içinde vazokonstriksiyon ve artmış permeabiliteye neden olmaktadır. Bir diğer olası faktör arginin vasopressindir ancak bu konudaki bilgiler henüz yeterli değildir. Sertoli hücrelerinde interleukin (IL)1 α benzeri bir maddenin üretildiği gösterilmiştir. Leydig hücrelerinde ve testiküler makrofajlarda da üretildiği düşünülen IL-1'in, kan akımını ve polimorf lökosit adhezyonunu etkileyebildiği ve postkapiller venüllerde vasküler permeabiliteyi artırdığı sanılmaktadır. Bu konuda şimdiye kadar yapılmış olan çalışmalar, testiste bir tür IL-1 antagonisti olduğunu ve bunun hCG tedavisiyle baskılanabildiğini düşündürmektedir. Sertoli hücresi tarafından salgılanan ET-1 yukarıda anlatılmıştır^{14,21}.

Leydig hücreleri ve endotel hücrelerinin damar duvarındaki perisit ve düz kas hücrelerinin kontraktilesini NO üzerinden etkilediği fikri de ortaya atılmıştır. NO bazal damar tonusunu düzenleyen majör bir faktördür ve devamlı olarak endotelden salgılanmaktadır. Vasomotionun regülasyonundaki olası rolünün dışında vasküler permeabilite ve inflamatuvar cevapta da NO'nun rolü olabilir. Lissbrant ve arkadaşlarının araştırması NO'nun testiküler vaskülatür üzerindeki düzenleyici etkisinin bazal şartlarda sınırlı olduğunu, ancak hormonal olarak stimule edildiğinde önem kazandığını göstermektedir²².

Sonuç olarak, her organda olduğu gibi vasküler donanım testis fonksiyonları için en belirleyici faktördür ve moleküler düzeydeki etkileşimi konusunda ciddi ilerlemeler kaydedilmiş olsa da elde edilenlerin yanı sıra ortaya çıkan yeni bilimsel veriler, yaşamsal olmayan ancak evrensel anlamda vazgeçilmez olan bu organın, bilimsel literatürün oluşumunda daha uzun bir süre üretken kalacağına işaret etmektedir. Bu konuda, er

ektik disfonksiyon modeli üzerindeki çalışmalarıyla moleküler ve genetik açıdan anlamlı ilerlemeler kaydetmiş olan androloglar daha şanslı gözükmetedir.

KAYNAKLAR

- 1- **Setchell BP:** Testicular blood supply, lymphatic drainage and secretion of fluid. In Johnson AD, Gomes WR, Vandemar NL (eds): "The Testis", Vol 1, 101-209, Academic Press, New York, 1970.
- 2- **Setchell BP, Pöllänen P, Zupp JL:** Development of the blood-testis barrier and changes in vascular permeability at puberty in rats. *Int J Androl* 11: 225-33, 1988.
- 3- **Free MJ:** Blood supply to the testis and its role in the local exchange and transport of hormones. In Johnson AD, Gomes WR (eds): *The Testis* Vol 4, pp: 39-90, Academic Press, New York, 1977.
- 4- **Jarow J:** Intratesticular arterial anatomy. *J Androl* 11: 255-9, 1990.
- 5- **Chubb C, Desjardins C:** Vasculature of the mouse, rat, and rabbit testis-epididimis. *Am J Anat* 165: 357-72, 1982.
- 6- **Weinbauer GE, Gromoll J, Simoni M, Nieschlag E:** Physiology of testicular Function. in Nieschlag E, Behre HM (eds): *Andrology male reproductive health and dysfunction*. Ch: 3, 23-57, 1998.
- 7- **Suzuki F, Nagano T:** Microvasculature of the human testis and excurrent duct system. *Cell Tissue Res* 243: 79-89, 1986.
- 8- **Ergün S, Stingl J, Holstein AF:** Microvasculature of the human testis in correlation to Leydig cells and seminiferous tubules. *Andrologia* 26: 255-262, 1994.
- 9- **Hundeiker M:** Die Kapillaren im Hodenparenchym. *Arc Klin Exp Der*. 239: 426, 1971.
- 10- **Murakami T, Uno Y, Ohtsuka A, Tafichi T:** The blood vascular architecture of the rat testis: a scanning electron microscopic study of corrosion casts followed by light microscopy of tissue sections. *Arch Histol Cytol* 52: 151-72, 1989.
- 11- **Damber J, Bergh A:** Testicular microcirculation- a forgotten essential in andrology? Editorial. *Int J Androl* 15: 285-292, 1992.
- 12- **Nieschlag E, Bartlett J:** *Testes*. In: Bettendorf G, Breckwoldt M (eds): *Testes*. pp: 100-115, Fischer, New York, 1989.
- 13- **Ergün S, Davidoff M, Hostein A:** Capillaries in the lamina propria of human seminiferous tubules are partly fenestrated. *Cell Tissue Res* 286: 93-102, 1996.
- 14- **Bergh A, Damber JE:** Vascular control in testicular physiology. In: Kretser D.(eds): *Molecular Biology of the Male Reproductive System*. pp: 439-468, Academic Press Inc. San Diego, 1993.
- 15- **Damber JE, Bergh A, Widmark A:** Age-related differences in testicular microcirculation. *Int J Androl* 13: 197, 1990.
- 16- **Damber JE, Meddocks S, Widmark A, Bergh A:** Testicular blood flow and vasomotion can be maintained by testosterone in Leydig cell-depleted rats. *Int J Androl* 13:385-398, 1992.
- 17- **Turner T, Caplis L, Miller D:** Testicular microvascular blood flow: Alteration after Leydig cell eradication and ischemia but not experimental varicocele. *J Androl* 17: 239-48, 1996.
- 18- **Setchell B, Bergh A, Widmark A, Damber J:** Effect of testicular temperature on vasomotion and blood flow. *Int J Androl* 18: 120-6, 1995.
- 19- **Veijola M:** Regulation of vascular permeability in the rat testis by gonadotrophins. *Acta Univ. Quluensis Ser.D Med* 241: 15-62, 1992.
- 20- **Keck PJ, Hauser SD, Krivi G, Sanzo K, Warren T et al:** Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. *Science* 246: 1309-1312, 1989.
- 21- **Ergün S, Kılıç N, Harneit S, Paust HJ, Ungefroren H, et al:** Microcirculation and the vascular control of the testis. In Ivell and Holstein (eds): *The Fate of the Male Germ Cell* Ch: 32, pp: 163-180, Plenum Press, New York, 1997.
- 22- **Lissbrant E, Löfmark U, Collin O, Bergh A:** Is Nitric Oxide involved in the regulation of the rat testicular vasculature? *Biol Reprod* 56: 1221-27, 1997.