

T. C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

İSTANBUL İLİ SİLİVRİ İLÇESİ İLKÖĞRETİM
ÇOCUKLARINDA İNMEMİŞ TESTİS PREVALANSI

Ali Onur KAYA
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. F. Tansu SALMAN

İSTANBUL

2011

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın planlanması, gerçekleştirilmesi ve değerli bilgileri vasıtasıyla bana destek olan sevgili hocam Prof.Dr. F.Tansu Salman'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmanın yapım aşamasında tüm katkılarından dolayı İ.T.F. Halk Sağlığı Anabilim dalı'ndan Prof.Dr. Bedia Özyıldırım hocama ve değerli katkılarından dolayı İ.Ü. Toplum Hekimliği Uygulama Araştırma Merkezi Silivri Sağlık Grup Başkanlığı çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim.

Başta Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam Prof.Dr. Alaaddin Çelik olmak üzere, öğretim üyeleri Prof.Dr. Erbuğ Keskin, Prof.Dr. Hüseyin Özbey ve Doç.Dr. Feryal Gün hocalarıma ve bütün çalışma arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

İçindekiler	3
Özet	5
Simgeler ve kısaltmalar.....	7
Şekiller.....	8
Tablolar.....	9
Giriş.....	10
Genel Bilgiler.....	11
2.1. Tanım.....	11
2.2. Sıklık.....	11
2.3. Testis Anatomisi.....	12
2.4. Embriyoloji.....	18
2.5 Testiküler İniş Mekanizmalarına Dair Hipotezler.....	18
2.5.1 Testisin İnmesi.....	18
a. Transabdominal Migrasyon.....	18
b. Prosessus Vajinalis.....	19
c. Transinguinal İniş.....	19
2.5.2 Testiküler İnişte Rol Oynayan Faktörler.....	20
a. Hormonal Faktörler.....	20
a.1-Androjenler ve Androjen Reseptörü.....	20
a.2-İnsülin Benzeri Faktör-3 ve Reseptörü.....	21
a.3-Östrojenler.....	21
a.4- Müllerian İnhibitör Faktör.....	22
a.5- Kalsitonin Gen Bağımlı Peptid.....	22
a.6- Epidermal Büyüme Faktör.....	22
a.7-Epididim.....	23
b. Mekanik Faktörler.....	23
2.6. İnmemiş Testiste Epidemiyolojik Çalışmalar.....	24
2.7. İnmemiş Testiste Risk Faktörleri.....	25
2.8. İnmemiş Testis Etiyolojisinde Çevresel ve Genetik Faktörler.....	26
2.9. Sınıflandırma.....	28
2.10. Tanı.....	30
2.11. Eşlik Eden Anomaliler.....	30

2.12. Hormonal Değişiklikler.....	30
2.13. İnmemiş Testisin Sonuçları.....	31
1. Isı Etkisi.....	31
2. Endokrin Etki.....	31
3. Germ Hücresi Gelişimi.....	31
4. Fertiliteye Etkileri.....	32
5. Testis Kanseri Gelişimi.....	34
6. İnguinal Herni.....	37
7. Testis Torsiyonu.....	37
8. Travma.....	37
9. Psikolojik Etki.....	37
10. Testis-Epididim Füzyon Anomalisi.....	38
11. Kontralateral Testise Etki.....	38
2.14. Tedavi.....	39
2.14.1. Hormon Tedavisi.....	39
2.14.2. Cerrahi Tedavi.....	40
a. İnguinal Basit Orşiopeksi.....	41
b. Skrotal Orşiopeksi.....	42
c. Fowler Stephens Orşiopeksi.....	42
d. İki Aşamalı Orşiopeksi.....	44
e. Laparoskopik Orşiopeksi.....	44
f. Testiküler Ototransplantasyon (Mikrovasküler Orşiopeksi).....	47
g. Orşiopeksi Komplikasyonları.....	47
Gereç ve Yöntemler.....	48
Bulgular.....	52
Tartışma.....	57
Sonuçlar.....	66
Kaynaklar.....	67
Özgeçmiş.....	80

ÖZET

İSTANBUL İLİ SİLİVRİ İLÇESİ İLKÖĞRETİM ÇOCUKLARINDA İNMEMİŞ TESTİS PREVALANSI

Son yıllarda inmemiş testisli çocukların hastaneye geç başvurmaları ve geç gelen hastaların sayısının giderek artmasından yola çıkarak ilkokul yaş grubundaki çocuklarda inmemiş testis sıklığının saptanması ve ailelere gerekli bilginin verilerek tedavilerinin planlanması amacıyla İstanbul ili Silivri ilçesi ilköğretim okulu 7-12 yaş grubu 6102 erkek öğrenci 2008-2009 öğretim yılında gerekli izinlerin alınması sonrası ürogenital organlarına yönelik muayene edildi.

Öğrencilerin 81'inin inmemiş testis (%1.19), bunların 18 (%22) bilateral inmemiş testis, 30 (%37) sağ inmemiş testis ve 17 (%21) sol inmemiş testis, 8 (%10) gliding testis ve 8 (%10) non-palpabl testis saptanmıştır. Non-palpabl testis saptanan 3 öğrencinin değişik sebeplerden dolayı opere edildiği saptandı. İnmemiş testis saptanan 81 hastadan 18'sine daha önce dış merkezlerce inmemiş testis tanısıyla orşiopeksi, 3'üne atrofik testis tanısıyla orşiektomi uygulandığı saptandı (%27.2). Opere olmamış 60 öğrencinin ailelerine gerekli bilgi verildi.

İnmemiş testis, ilkokul çağı öncesinde tedavi edilmesi gereken bir anomali olmasına rağmen çalışmamızda tedavi edilmemiş olgular oldukça yüksek oranda saptadı. İlkokul çağında tedavi edilmeyen bu anomaliler çocuğun ruh sağlığını olumsuz yönde etkileyebileceği gibi, malignite ve infertiliteye neden olabilmektedir. Bu nedenle, bu olguların daha erken tanı konup tedavi edilmeleri ve ailelerin bu konuda bilgilendirilmeleri gerektiğinden bu konuya yönelik halk sağlığı taramalarına önem verilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: İnmemiş testis, prevalans, çocuk

SUMMARY

PREVALANCE OF UNDESCENDED TESTIS IN SCHOOL CHILDREN IN SILIVRI DISTRICT OF ISTANBUL CITY

6102 school children ranging from 7-12 years of age in Silivri district of Istanbul City were examined for genito-urolological disorders after obtaining written consent from their parents.

81 undescended testes (1.19%) were detected, 18 of them were bilateral (22%), 30 of them were on the right side (37%), 17 of them were on left side (21%), 8 of them were gliding testes (%10) and 8 of them were non-palpable (%10). and previous orchidopexy was conducted in 18 of these undescended testes patients and 3 atrophic patients had former orchidectomy operations(27.2%). 60 patients parents who were not operated previously has been informed about their current situation.

Undescended testis is an anomaly which should be corrected before school age and its prevalence was detected high in our study. These anomalies unoperated before school age may not only deteriorate his psychology but may lead to infertility or malignancy. Therefore these cases should be diagnosed and operated earlier, with thorough parental informing and public health screening.

Key Words: Cryptorchidism, prevalence, children

SİMGE VE KISALTMALAR

Ad	Adult dark
AR	Androjen reseptör
ark	Arkadaşları
bk.	Bakınız
FSH	Foliküler Stimülant Hormon
gr	Gram
hCG	Human koryonik Gonadotropin
Ins1 3	İnsülin benzeri büyüme faktörü 3
IU	Uluslararası ünite
İTGHN	İntratübüler germ hücreli neoplazi
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
kg	Kilogram
LH	Luteinizan Hormon
LHRH	Luteinizan Hormon Releasing Hormon
mgr	Miligram
MIF	Mullerian İnhibitör Faktör
mL	Mililitre
RR	Relatif risk
send	Sendrom
vb.	Ve bunun gibi

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
1. Testis ve epididimin skrotumdaki yerleşimi.....	12
2. Testisi çevreleyen tabakalar.....	12
3. Testis venöz sistem anastomozları.....	15
4. Testisin kesiti ve toplayıcı sistemi.....	16
5. Testis, epididim, vas deferens, seminal vezikül, prostat ve ejakülatör kanalın pelvis içindeki yerleşimi ve komşulukları.	17
6. Testis, epididim, vas deferens, seminal vezikül, prostat ve ejakülatör kanalın birbirleri ile ilişkileri.....	17
7. Ektopik ve kriptoorşidizm tiplerinde testislerin konumu.....	29
8. Orijinal Fowler-Stephens yönteminde testiküler arterin bağlanma yeri ve kollateral dolaşım.....	43
9. Koff yöntemiyle Fowler-Stephens ameliyatında testiküler arterin bağlanma yeri ve kollateral dolaşım	43
10. İstanbul ili Silivri ilçesi haritası.....	49
11. Tarama yapılan çocuklar için soru formu.....	49,50
12. İnmemiş testis saptanan çocuklar için soru formu.....	51

TABLOLAR

	Sayfa
Tablo 1. Yaşa göre kriptorşidizm prevalansı.....	11
Tablo 2. Konjenital malformasyon sendromları ve kriptorşidizm.....	26
Tablo 3. Taramada saptanan genital bölge anomalileri.....	52
Tablo 4. İnmemiş testis lokalizasyonları.....	53
Tablo 5. İnmemiş testis olgularının lokalizasyona göre dağılım.....	53
Tablo 6. Opere olup olmadığına göre inmemiş testis dağılımı.....	54
Tablo 7. Opere olan hastaların operasyon yaşları.....	54
Tablo 8. İnmemiş testisli öğrencilerin doğum kiloları.....	55
Tablo 9. Ek hastalıklar.....	55
Tablo 10. Retraktil testis dağılımı.....	56
Tablo 11. Ülkemizde farklı yaş gruplarında dış genital organ hastalıkları ile ilgili yapılmış çalışmaların sonuçları.....	60

GİRİŞ

İnmemiş testis, erkeklerde sık karşılaşılan doğumsal bozukluklardandır. Prematürelerde %30, term doğanlarda %3,4 - 4,3 oranında görülmektedir. Sıklıkla izole bir anomali olmasına karşın, hipospadias, inguinal herni, genetik sendromlar, hormonal hastalıklar, epididim anomalileri gibi anomalilerle birlikte de olabilmektedir. Tedavide hormon tedavisi ve/veya cerrahi uygulanmaktadır. Hormon tedavisinin yeri tartışmalıdır. Cerrahi tedavi, daha çok kabul gören bir uygulamadır.

Geç gelen inmemiş testis hastalarını bekleyen en önemli sorun infertilite ve testis kanseri risklerinin artmasıdır. İnfertilite kliniklerine başvuran hastaların %2,35–8,9’unda inmemiş testis öyküsü olduğu belirtilmektedir. İnmemiş testiste fertilite azalması ile kanser riskinin artmasının nedenleri tartışmalıdır. Fertiliteye, hastalarda inmemiş testisin tek veya çift taraflı olmasının, tedavi sırasındaki testis yerleşiminin, testis durumunun, birlikte bulunan epididim anomalilerinin, cerrahi tedavi sonucunun ve ameliyat yaşının etkileri olduğu ileri sürülmüştür.

Kliniğimize başvuran ve inmemiş testis tanısı alan çocukların yaş ortamlarının giderek artması ve inmemiş testis komplikasyonlarının önlenmesi amacıyla Halk sağlığı ABD ile birlikte saha çalışması planladık. Bu amaçla İstanbul ili Silivri ilçesi ilköğretim okulu 7-12 yaş grubu 6102 erkek öğrenci 2008-2009 öğretim yılında gerekli izinlerin alınması sonrası ürogenital organlarına yönelik muayene edildi. Muayene sonrası tanı alan öğrencilerin ailelerine, inmemiş testis tedavisi ve olası sonuçları hakkında detaylı bilgi verilerek tedavilerinin planlanması amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Normalde testis alt skrotal bölgede yerleşiktir. Eğer testis muayene sırasında skrotumda bulunmayıp, skrotuma indirilemez veya skrotuma gergin olarak indirilip bırakılınca anında eski yerine çıkarsa, bu testise inmemiş testis denir.

2.2. Sıklık

İnmemiş testis oranı, Elder'in çalışmasında 900 gr'ın altındaki bebeklerde %100, 1500 gr'ın altındakilerde %60-70, prematürlerde toplamda %30, term doğanlarda %3.4 – 4.3, bebek üç aylıkken %0.97-1.78, bir yaşındayken %0.78-1.58 olarak belirtilmiştir(1). Prematürlerde oranın yüksek oluş nedeni testisin intraabdominal yerinden skrotuma inişinin intrauterin son 3 ay içerisinde olmasıdır (Tablo 1).

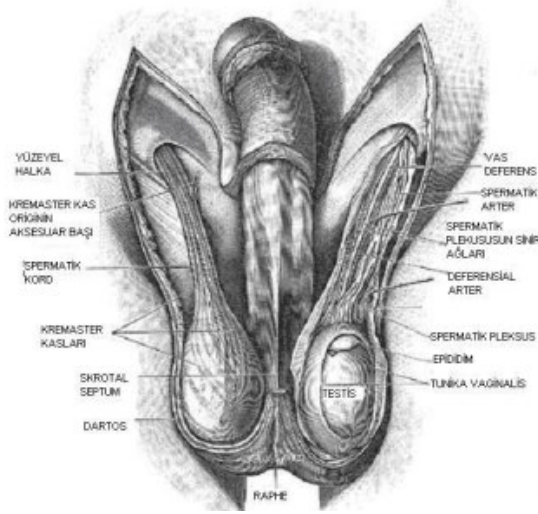
İki taraflı inmemiş testis oranı %10-45 arasında değişmektedir. Tek taraflı inmemiş testislerin %30- 52.2'sinde sol testis, %47.8-70'inde sağ testis inmemiştir. Sağ inmemiş testis oranının sola göre yüksek olmasının nedeni sol testisin inişini sağdan daha önce tamamlamasıdır.

Tablo 1. Yaşa göre kriptorşidizm prevalansı (1)

Yaş	Ağırlık	İnsidens %
Preterm	451-910	100
	911-1810	62
	1811-2040	25
	2041-2490	17
Toplam		30
Term	2491-2720	12
	2721-3630	3.3
	3631-5210	0.7
Toplam		3.3
1 yaş		0.7-1.5
Okul Yaşı		0.7-1.0
Erişkin		0.7-1.0

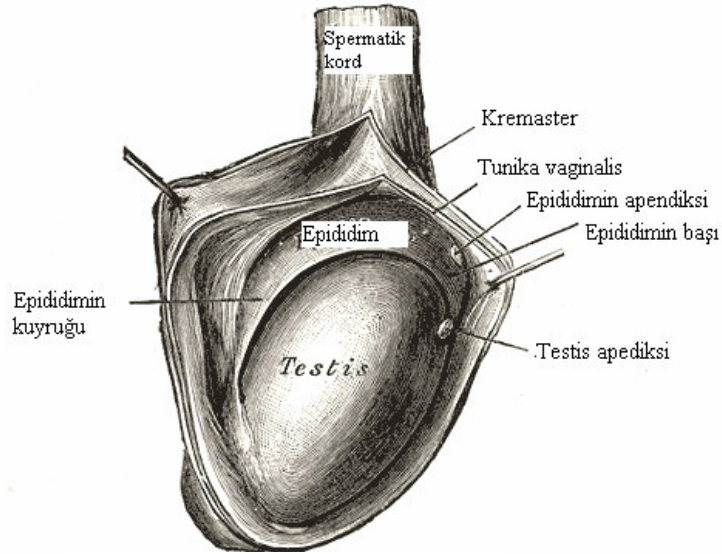
2.3. Testis Anatomisi

Testisler, erkek üreme organlarının başlıcası olarak, skrotumda spermatik kord tarafından askıda bulunan bir çift ovoid bezdir. Testisin en dış zarı eksternal spermatik fasya, spermatik kord ile devamlılık gösterir, onun içinde kremaster kası ve fasyası, onun içinde de internal spermatik fasya ile devamlılık gösteren tunica vaginalis vardır. Tunica vaginalis'in altında tunica albuginea, testisin bağ dokusu zarı bulunmaktadır (Şekil 1, 2) (11).



Netter FH; Atlas of Human Anatomy

Şekil 1. Testis ve epididimin skrotumdaki yerleşimi



Netter FH; Atlas of Human Anatomy

Şekil 2. Testisi çevreleyen tabakalar

Testisler, vazal ve kremasterik arterlerin katkılarıyla esas olarak testiküler arter tarafından kanlanmaktadır. Böylece üç ayrı arteriyel sistem tarafından emniyet altına alınmıştır.

1. İnternal spermatik (Testikuler) arter
2. Eksternal spermatik (Kramasterik) arter
3. Deferensiyel (Vazal) arter

İnternal spermatik (Testiküler) arter: Ana testiküler arterdir, testis kan akımının 2/3'sini sağlar. Abdominal aortadan, renal arterin hemen altından anteriolateral yüzden çıkar, posterior olarak periton dış yüzünde ilerler, üreter ve eksternal iliak arterin alt kısmını çaprazlayarak inguinal kanal iç halkasında spermatik korda katılır, kordda internal spermatik fasya içinde seyrederek, testise girmeden önce skrotal seviyede yüksek oranda kıvrılma ve dallanma gösterir ve epididimal dalları verir. Testis orta polde, posteriorda, epididimisin altında tunikayı oblik olarak geçerek testise girer. Tunika albuginea kontraktıl yapısının testis kan akışı üzerine rolü olup olmadığı açık değildir. İnsan testiküler parankimi 100 mg dokuya yaklaşık 9 ml/dk kan sağlar(2). Metabolik ihtiyaca göre kan akışı değişkenlik göstermektedir. İnternal spermatik arter testise girdikten sonra subtunikal olarak testiküler parankimin posterior yüzeyi boyunca anteriora uzanan transvers dallar vererek inferior olarak iner, alt pol üzerinde anterior olarak ilerler, daha sonra parankimal dalları vererek ön yüzey boyunca superior olarak seyrederek ve üst polde end arter özelliği göstererek sonlanır. Bu traseyi gösteren major süperfisial bir arterin %98 oranında bulunduğu ortaya konmuştur(3). İnternal spermatik arter alt polde deferensiyel ve kremasterik arterlerle(4), üst polde deferensiyel arterle anastomoz yapar.

Eksternal spermatik (Kremasterik) arter: Testis kan akımının 1/6'ini sağlar, esas olarak tunika vajinalisi besler. A. iliaka eksterna'nın dalı olan a. epigastrika inferior'dan internal inguinal ring içinde ayrılır, testikuler mediastinumda internal spermatik ve deferensiyel arterlerle anastomoz yapar, tunika vaginalis üzerinde ağ yaparak sonlanır.

Deferensiyel (Vazal) arter: Testis kan akımının 1/6'ini sağlar, a. iliaka interna'nın uç dalı olan a. vezikalıs superior veya inferior'dan çıkar, vaz deferens ve epididimisin globus minor'unu besler, testise yakın yerde int. Spermatik arterle anastomoz yapar. İnternal spermatik arter bağlanırsa kremasterik arterinde katkısıyla testis kan akımını artırarak regülasyon sağlar. Bu regülasyon testis atrofisini önlemede yeterli olsa bile spermatogenezi desteklemek için yeterli olmayabilir.

Testiküler venoz drenaj dört ayrı sistemle olmaktadır.

1. İnternal spermatik (Testiküler) ven,
2. Eksternal spermatik (Kremasterik) ven
3. Deferensiyel (Vazal) ven
4. Gubernekuler ven

İnternal spermatik (Testiküler) ven: İnternal spermatik artere eşlik eder, solda renal vene dik olarak, sağda v. Cava inferiora oblik olarak açılır. İnce duvarlı ve zayıf muskülerize olduğu için durgunlaşma eğilimi gösterir, sol internal spermatik ven daha yüksek konumu ve sol testisin daha aşağı pozisyonu nedeniyle sağdakinden 8-10 cm daha uzundur, İnterior vena cava'nın daha fazla akmasıyla olan bir çekiş etkisiyle sağdaki drenajı arttırdığı düşünülmektedir(5).

Deferensiyel (vazal) ven: Vaz deferense eşlik eder, süp-inf. vezikal ven'ler yoluyla internal iliak ven'e dökülür.

Eksternal spermatik (kremasterik) ven: Spermatik kordun posteriorunda yer alır, eksternal inguinal ring bölgesinde yüzeyel ve derin inferior epigastrik venlere ve yüzeyel eksternal ile derin pudental venler yoluyla eksternal iliak vene açılır.

Gubernakular ven: Eksternal pudental ven, safen ven yoluyla eksternal iliak ven'e dokulur.

Pleksus pampiniformus: İntratestikuler küçük venler, testis yüzeyel venlerine ve rete testis'de hiler venlere açılırlar, daha sonra testis ve epididimden kaynaklanan venler, mediastinumdan çıkar ve ductus deferens önünde ve testikuler arter çevresinde 8-12 venden oluşan bir şebeke halinde serbest anastomoz yapan 3 ayrı ven grubu pampiniform pleksusu oluşturur. Pampiniform pleksustaki vasküler yapı, bazı alanlarda sadece damar duvarlarının kalınlığıyla ayrılan karşılıklı akan arter ve venlerle, ısının ve küçük moleküllerin değişimini kolaylaştırır(6). Testosteron konsantrasyon gradientine göre pasif difüzyonla venden artere taşınır(7). Spermatik kordda, ısının karşılıklı akımla değişimi, normal bireylerde rektal ısıdan 2-4°C daha düşük olan testise kan sağlayarak ısı regülasyonuna katkıda bulunur(8). Pampiniform pleksus, epididim ve skrotal duvarın drenajını sağlayan kremasterik pleksus ve deferensiyel ven sistemi arasında, scrotum ve inguinal kanal seviyesinde birbirleriyle anastomozlar vardır, pleksuslar tekrar kendi aralarında birleşerek venleri oluştururlar, böylece deferensiyel ve kremasterik gruplar, internal spermatik ven grubunun ligasyonundan sonra testisten venoz dönüş için kollateral yol sağlamış olur.

Venöz drenaj iki anastomotik sistem yoluyla meydana gelmektedir. Bunlar testiküler, kremasterik, deferensiyel, skrotal, gubernakular, superfisial epigastrik, eksternal pudental, superfisial circumfleks, safenöz, femoral venler yoluyla olan bir yüzeyel sistem ve penil, krural, üreteral, obturator, renal kapsüler, kolonik, lumbar venler yoluyla olan bir derin sistemden oluşmaktadır. Ayrıca sağ-sol arasında üreterik (L3-5), spermatik, skrotal, retropubik, sakral seviyelerde anastomozlar oluşmaktadır. Sağ ve solda tek bir gövde olan spermatik venlerin L4 seviyesinde medial ve lateral bölümlere ayrıldığı ortaya koymuştur. Medial parça, sağda vena cava inferiora, solda renal vene açılır, medialde üreteral venlerle anastomoz yapar ve kontralateral spermatik venlerle L3 seviyesinde çapraz ilişki kurar (%55). Lateral parça, kolonik venlerle (%76), renal kapsüler venlerle (%100) anastomoz yapar ve perinefrik yağlı dokuda sonlanır(Şekil 3) (9).



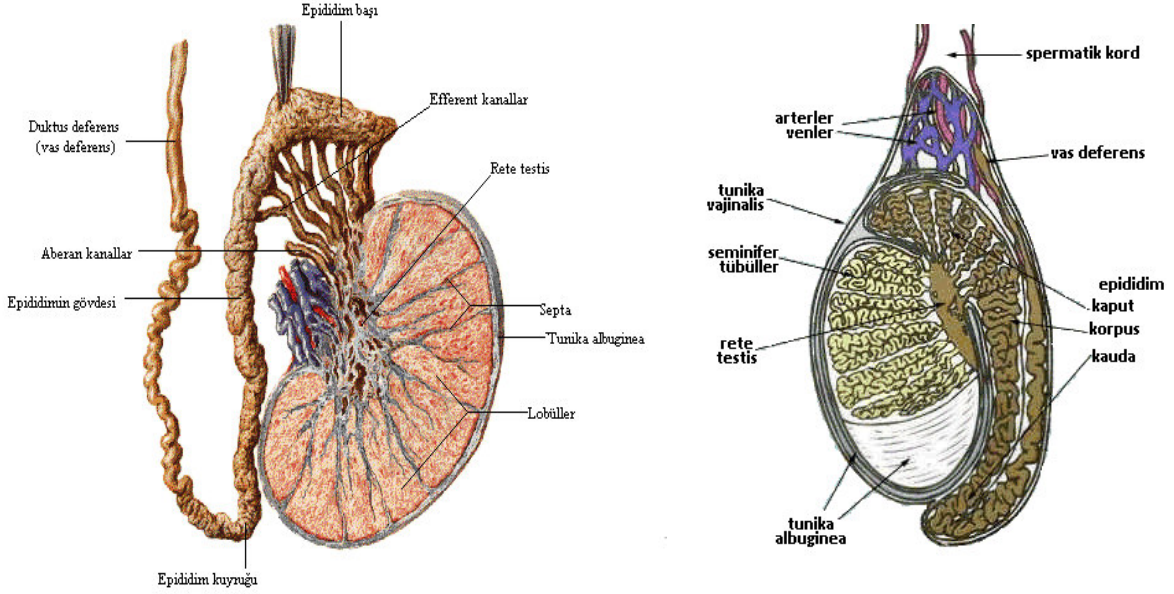
. Wishahi MM. Anatomy of the venous drainage of the human testis

Şekil 3. Testis venöz sistem anastomozları

Testis, erkek üreme hücresi olan spermleri ve androjen hormonlarını üretir. Spermler seminifer tübüllerde oluşurlar. Seminifer tübüller bir ağ ile rete testise, oradan da rete testisi epididimin baş kısmına bağlayan efferent kanallara bağlanırlar.

Epididim virgül şeklindedir. Testisin superior ve posterolateral yüzeyinde bulunur Superior kesimi baş olarak isimlendirilir. Bu kısım efferent kanalların sarılı uçlarının meydana getirdiği epididim lobüllerinden oluşur. Gövde bölümü epididim kanallarından

oluşur. Spermiler burada depolanarak son gelişme evrelerinden geçerler. Epididimin kuyruğu spermli ejekülatör kanala taşıyan duktus deferens (vas deferens) ile devamlılık gösterir(Şekil 4) (11).



Netter FH; Atlas of Human Anatomy

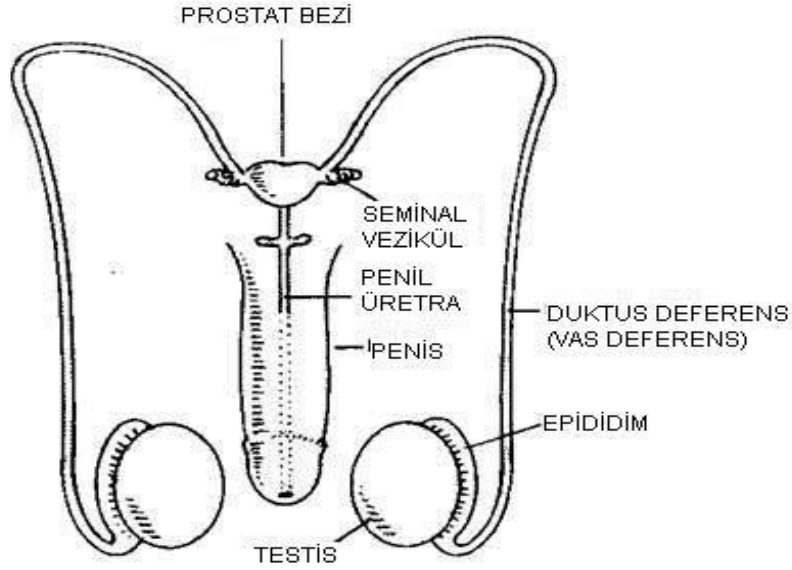
Şekil 4. Testisin kesiti ve toplayıcı sistemi (Rete testis, Efferent kanallar, Epididim, Vas deferens)(11)

Vas deferens spermatik kord yapıları içinde ilerleyerek inguinal kanaldan geçer, eksternal iliak damarların üstünden çaprazlayarak, peritonun dışında ama peritona yapışık olarak damar ve sinirlerin medialinde kalacak şekilde pelvisin lateral duvarını izler. Mesanenin posterolateral köşesinde üreteri çaprazlar, üreter ve periton arasında ilerleyerek mesane tabanına ulaşır. Önce seminal vezikül superiorunda iken, mediale doğru alçalarak seminal vezikül kanalı ile birleşerek ejekülatör kanalı oluşturur. Seminal vezikül mesane tabanı ile rektum arasında yerleşen, seminal sıvının çoğunluğunu oluşturan koyu, alkali bir sıvı salgılayan bir bezdir. Ejekülatör kanallar prostatın posterior kısmını anteroinferior doğrultuda geçerek prostatik üretranın posterior duvarında, prostatik utrikülün her iki yanındaki orifisler ile üretraya açılırlar (Şekil 5, 6)(10).



Moore KL: The pelvis and perineum. Clinically oriented anatomy.

Şekil 5. Testis, epididim, vas deferens, seminal vezikül, prostat ve ejakulatör kanalın pelvis içindeki yerleşimi ve komşulukları. (yandan görünüm)



Moore KL: The pelvis and perineum. Clinically oriented anatomy.

Şekil 6. Testis, epididim, vas deferens, seminal vezikül, prostat ve ejakulatör kanalın birbirleri ile ilişkileri (önden görünüm)

2.4. Embriyoloji

Gestasyonun 3. haftasında mezonefronun ön kranialinde sölom epiteli kalınlaşarak, gonadal köşeleri oluşturur. Gestasyonun 3-6. haftalarında primodial germ hücreleri son bağırsağın dorsal mezenteri aracılığı ile genital katlantılara göç eder. Hamileliğin ilk 6 haftasında gonadlar her iki cinsiyette de benzerdir. Eğer genetik bir müdahale olursa, bu gonad testise farklılaşır. Genetik müdahale Y kromozomundaki “*sex determing gene*” (SR-Y geni) (Seks belirleyici gen) ile olmaktadır. Testise farklılaşan gonadda önce Sertoli hücreleri belirlemektedir. Sertoli hücreleri 48. gün civarında müllerian inhibitör faktör (MIF) salgılamaya başlayarak Müllerian yapıların regresyonunu sağlarlar. Testiste daha sonra Leydig hücreleri gelişerek, 56. gün civarında testosteron salgılamaya başlarlar. Testosteron Wolffian kanalından, epididim, vas deferens ve seminal vezikül gelişimini sağlar(12).

Testis karın içinde gelişimi sürdürür. Hamileliğin 28. haftası civarında hızlı bir şekilde skrotuma inen testisin skrotuma nasıl indiği, günümüze değin ileri sürülmüş çok sayıda teoriye karşın halen tartışmalıdır.

Normal testis inişi tamamlanmazsa, testis skrotuma göç yolu üzerinde kalırsa, inmemiş testisten söz edilir.

2.5. Testiküler İniş Mekanizmalarına Dair Hipotezler

2.5.1. Testisin İnmesi

Normal spermatogenezin gerçekleşmesi için testislerin 2-3 derece serin skrotuma inmesi gereklidir. Testisin embriyolojik inişi 3 aşamada gerçekleşir:

a.Transabdominal Migrasyon

6. gestasyonel haftada; testisler, inguinal bölgeye yakın olan mezonefrozun medialinde yer almaktadır. Fetüs ve abdominal kavitenin genişlemesiyle overler yukarı çıkarken, testisler göreceli olarak yerinde sabit kalır. Bu iki yapı arasındaki hareket farklılığının ana sebebi gubernakulumdur (kaudal genital ligaman). Gonadal diferansiyasyondan önce, erkek ve dişi gubernakulumu; farklılaşmamış gonadın alt polünden genital kabartılara (erkek skrotumu ve dişide labia majorayı oluşturan yapılar) uzanım gösteren ince kısa bir bant yapıdan oluşmaktadır. Erkeklerde gubernakulum gelişimi

mezenkimal proliferasyon ve hyalürinik asit artışı ile gerçekleşir ve testisi sabitler. Öte yandan dişilerde gubernakulum ince yapısını korur, fetal büyüme ile uzar ve overlerin yukarı çıkmasına neden olur. Erkeklerde, testisin transabdominal inişi sırasındaki gubernakulum gelişimi testiküler hormon olan insülin benzeri büyüme hormonu 3 (INSL3) ya da diğer adı ile Desendin ile stimüle edilmektedir(13). Hayvan modellerinde (sıçan, fare, tavşan) yapılan çalışmalara göre, testis ve overlerin karın duvarında asılı kalmasını sağlayan ikinci bir ligaman (kraniyal gonadal süspansör ligaman) olduğu bilinmektedir. Erkek deney hayvanlarında testesteron kraniyal gonadal süspansör ligamanın regrese olmasına böylece testisin kaudal yönde mobilizasyonuna olanak sağlamaktadır. Dişilerde ise bu ligaman testesteronun olmaması ile beraber varlığını sürdürmekte ve overin kaudal hareketini kısıtlamaktadır(14). İnsanlarda kranial süspansör ligaman, varlığını sürdürmekle beraber işlevsiz kalmış ve atıl hale gelmiştir. Özetle INSL3 gubernakulumun gelişimine; androjenler ise kraniyal süspansör gonodal ligamanın regrese olmasına ve böylece 12. haftada testisin internal inguinal halka seviyesinde sabit kalmasına sebep olmaktadır.

b. Proessus Vajinalis

Gestasyonel yaşamın 3. ayında peritondan bir cep olarak uzanan proessus vajinalis, gubernakulum boyunca gelişip kısmen çevresini de sararak inguinal kanal ve skrotumda potansiyel bir boşluk oluşturur. Testisler fetal hayatın 3. ve 7. ayları arasında sabit durur. Bu sürede gubernakulum ve proessus vajinalis ise inguinal kanal yolu ile skrotuma doğru hareket ederek testiküler iniş için bir yol hazırlar(15).

c. Transinguinal İniş

Testiküler inişin son fazı genellikle 24. ve 35. gestasyonel haftalar arasında çok hızlı bir şekilde gelişir(16). Bu sırada testosteron, uzamış ve maskulinize olmuş gubernakulumun viskoelastik özelliklerini azaltarak gubernakulumu kısaltır(17). Normalde, proessus vajinalis doğumdan önce tamamen kapanır ancak testis inmediğinde, proessus vajinalis açık kalır ve bu durum inguinal kanalın iç halkasının açık olması ile sonuçlanır.

Kriptorşidik yenidoğanların 2/3'ünde genellikle 6 ay içinde spontan testiküler iniş gelişir(18). Eğer testis doğumda inmemişse; iniş, olası olarak postnatal ilk 3 ay içerisinde, hipotalamo-hipofizer aks üzerindeki maternal endokrin çevreye bağlı negatif feedback'in ortadan kalkmasına sekonder gelişen bir testosteron patlaması (mini puberte) ile gelişebilir(19). Bazı bulgulara göre, postnatal serum testesteronlarındaki artış, kriptorşidik

çocuklarda normal testislere sahip olanlara göre daha az olmaktadır. Bu büyük olasılıkla LH'nın (Lüteinizan hormon) pitüiter sekresyonundaki primer yetmezliğe bağlıdır(20). Ancak, yeni bazı çalışmalarda iki grup arasında belirgin fark gösterilememiştir(21).

2.5.2. Testiküler İnışte Rol Oynayan Faktörler

İntrensek olarak anormal olan testisin inişinde mi sorun olduğu ya da testisler inmeyince mi anormal olacağı halen bir araştırma ve tartışma konusudur(22). Bu konuda çeşitli çalışmalar yapılmış, ancak hayvan modellerinde farklı anatomik yapılar nedeniyle (kranial gonadal ligaman, vb) eleştirilmiştir. Her ne kadar hayvan modelleri insan testiküler inişini tam olarak yansıtmasa da hormonal ve mekanik faktörleri anlamak açısından faydalı bilgiler sağlamışlardır.

a. Hormonal Faktörler

Testiküler inişle ilgili ana hormonal faktörler androjenler, INSL3, östrojenler ve müllerian inhibitör faktör'ü (MIF) içermektedir.

a.1. Androjenler ve Androjen Reseptörü

Testiküler iniş için sağlam bir hipotalamo-hipofizer aksın gerekliliği bilinmektedir ve bunu klinik gözlemler de doğrulamaktadır. Örneğin hipogonadizm ya da androjen duyarsızlığı gibi durumlarda kriptorşidizm daha sık rastlanmaktadır. Bir androjen reseptör mutasyonu sonucu gelişen komplet androjen duyarsızlığı sendromunda, çoğu olguda bilateral kriptorşidizm izlenir(22). Androjen duyarsızlığı etkilenme derecesine göre, komplet dişi fenotip ya da kısmi feminizasyon ile ilişkilidir. Ancak, bu feminizasyon kliniği bir çok kriptorşidizm olgusunda görülmez. Bu nedenle androjen yetersizliği ya da yanıtızsızlığı insanlar için inmemiş testis kliniğini tek başına açıklamakta yetersizdir.

Benzer olarak, yapılan hayvan çalışmalarında prenatal dönemde anti-androjen kullanıldığında hayvanların %50'sinde gubernakulumun regrese olmadığı ve bu nedenle testiküler inişin engellendiği belirtilmektedir(23,24). Prenatal dönemde östrojenlere maruz kalan deney hayvanlarında kriptorşidizmin indüklendiği görülmüş ve bu etkinin eş zamanlı dihidrotestosteron veya hCG tedavisiyle düzeltilebildiği gösterilmiştir. Bu deneyler androjenlerin testiküler iniş üzerindeki etkilerini desteklemektedir. Ancak anormal androjen aktivitesi gösteren çocuklardaki inmemiş testislerin değişik pozisyonlarda oluşu ve hayvan

deneylerinde anti-androjenle indüklenmiş kriptorşidizmin ancak %50 oranında görülmesi bu tezi kısmen çürütmektedir. Ek olarak, bu klinik durumlar ve hayvan deneyleri şüpheli genitalya ile ilişkilidir. Prenatal östrojen etkisi, müllerian yapıların kalıcılığını tetikleyebilir. Ancak, kriptorşidik olan çocukların çoğunda ambigius genitalya ve persistan müllerian yapılar görülmez. Özet olarak bu klinik ve deneysel durumlar, androjenlerin testiküler iniş üzerinde parsiyel bir rolünün olduğunu göstermektedir.

a.2. İnsülin Benzeri Faktör-3 ve Reseptörü

Uzun zamandır eksojen androjenlerin dişi fetüslerde gubernakulum oluşumunu stimüle etmediği, anti-androjenlerin ise erkek fetüslerde gubernakulumun gelişimini engellemede yetersiz olduğu ve testiküler feminizasyonlu insan ya da hayvanlarda gubernaküler büyümenin normal olduğu bilinmektedir(25). Bununla beraber karmaşık ve ters bir şekilde androjenik stimülasyon baştaki gubernaküler büyüme fazından sonra, gubernakulumun regresyon fazını da tetiklemektedir. Fetal orşiektomi sonucu gubernaküler gelişimin engellendiği hayvan deneyleri, gubernaküler büyümeye özgü lokal etkili testiküler bir hormon olan “descendin” teorisini geliştirmiştir(26). 1993’te şimdi INSL3 olarak adlandırılan bu hormon bulunmuştur ve fonksiyonu 1999’da INSL3 eksikliğine ikincil bilateral inmemiş testislerin saptanması ve normal genitalya olmasıyla tanımlanmıştır(27.28).

INSL3, fetal testis tarafından leydig hücrelerinden üretilmektedir, fetal overler ise bu parakrin etkili hormonu üretmemektedir. INSL3 reseptörü LGR8 (lösinden zengin reseptör 8) adını alır. Bu reseptör erkek fetüslerde gubernakulumda eksprese edilir. Bu reseptör aslen G protein reseptör ailesinin bir üyesidir ve bazen GREAT olarak adlandırılır. Gubernakulum, INSL3 tarafından bu reseptörler sayesinde uyarılarak büyür. Dişiler fetal dönemde INSL3 yapamazlar. Bu nedenle INSL3 ve reseptörü LGR8, maskülenize gubernaküler büyümenin transabdominal fazının kritik düzenleyicileridir. İzole kriptorşidizmi olan hastaların yaklaşık %2’ sinde INSL3 ya da LGR8 genlerinde delesyon gösterilmiştir.

a.3. Östrojenler

Maternal östrojenlerin testiküler iniş üzerindeki etkileri çok sayıda çalışmayla gösterilmiştir. Gill ve arkadaşları, bir nonsteroidal östrojenik madde olan dietilstilbesterol ile tedavi edilen annelerin çocuklarında kriptorşidizm insidansının arttığını belirtmişlerdir(29).

Ek olarak Bernstein ve arkadaşları, yüksek serbest östrojen seviyesine sahip annelerin çocuklarında kriptorşidizm sıklığının yüksek olduğunu bildirmişlerdir(30). Kanıtlar, inmemiş testisle doğan çocukların plasentalarında artmış östrojen düzeyleri olabileceğini göstermektedir(31).

a.4. Müllerian İnhibitör Faktör(MIF)

MIF eksikliği olan hastalarda tipik olarak intraabdominal testis görülmesi, MIF'in testiküler inişte rolü olduğunu düşündürmektedir(32). MIF eksikliğin testiküler inişte indirekt etkisi olduğu düşünülmektedir. Bu hormon eksikliği nedeniyle gerilemeyen müllerian kanal yapılarına bağlı olarak gelişen obstrüksiyon etkisiyle indirekt yolla testisin inişinin engellediği düşünülmektedir(33,34). Deneysel çalışmalar da MIF'in testiküler inişteki rolünü destekler niteliktedir. Prenatal dönemde var olan bazı anti-MIF antikoları ve çeşitli MIF reseptör mutasyonları en azından bazı olgularda inmemiş testisin MIF bozukluğu ile ilişkili olabileceğini göstermektedir(35,36). Ancak intraabdominal inmemiş testisi olan birçok erkekte persistan müllerian kanal yapıları görülmemektedir.

a.5. Kalsitonin Gen Bağımlı Peptid

Kalsitonin gen bağımlı peptid genitofemoral sinir tarafından salgılanan bir nöropeptiddir. Genitofemoral sinir ve kremasterik kas testis inmesinde önemli etkiye sahiptirler. Her iki yapı da androjen bağımlıdır ve saldıkları bir nöropeptid ile sıçan gubernakulumunda kontraksiyonlara sebep olmaktadır. Bu nöropeptid kalsitonin gen bağımlı peptid olarak adlandırılmaktadır. Ancak kremasterik kasın androjen bağımlı olmadığı ve gubernakulumun memelilerde kas içermediği gösterilmiştir.(37) Bazı mutasyonlar bu mekanizmayı etkileyerek kriptorşidizme neden olabilir. Bir transkripsiyon faktörü olan HOXA 10 (homeo box A 10) geninin mutasyonunda, genitofemoral sinir motor nöronlarında sorun olmakta ve hayvan modellerinde kriptorşidizm görülmektedir(38). İnsanlarda da HOXA10 ve HOXD13 (homeo box D 13) alellik varyantları bir kaç inmemiş testisli çocukta rapor edilmiştir(39,40).

a.6. Epidermal Büyüme Faktör

Epidermal büyüme faktörü (EGF) androjenlerin yokluğunda Wolf kanallarının kalıcılığını ve plasentaya etkisiyle sekonder testesteron üretimini arttırmaktadır. Farelerde

maternal EGF'nin fetal testisten testoteron salınımını arttırdığı ve bu sebeple testiküler inişte rolü olduğu düşünülmüştür(41,42). Ancak bu etki insanlarda henüz gösterilememiştir.

a.7. Epididim

Epididimin testisin inişindeki rolü tartışmalıdır. Ancak, androjen bağımlı olması ve sıklıkla kriptorşidik çocuklarda anormal olarak gözlenmesi kısmen rolü olabileceğini düşündürmektedir(43). Yapılan birkaç çalışmada epididimlerin çıkarılması ile testisin inmesinin engellenmediği ve Wolf kanallarının konjenital yokluğu ile testisin inişinin etkilenmediği gözlenmiştir(44,45). Bu yüzden epididimlerin testisin inişinde önemli bir rolü olmadığı düşünülmektedir. Epididimal anomaliler inmemiş testisli olgularda %33 oranında görülmekteyken, inguinal hernili olgularda inmemiş testisli olgulara göre 5 kat daha fazla görülmektedir(46).

b. Mekanik Faktörler

İlk olarak 1762 yılında tanımlanan ve "kılavuz" anlamına gelen gubernakulumun, testisin skrotuma inişine kılavuzluk ettiği düşünülmüştür(47). Belki de en önemli yapı olarak düşünülen gubernakulum, testisin alt polünden mezenkimal bir bant olarak başlar ve skrotuma tutunur. Distal uç yedinci haftada inguinal kanala uzanarak prosesus vajinalisin gelişiminde önemli bir yer tutar. Testisler inmeden hemen önce gubernakulumun boyu uzar ve daha önce de söz edildiği gibi kitlesi büyür. Bu olay inguinal kanalın dilatasyonuna ve testis damarlarının uzamasına yardımcı olabilir. Traksiyon ve musküler kontraksiyon gubernakulumun testis inişindeki rolünü açıklayabilir. Gubernakulum, iniş öncesi testislerin inguinal kanala fiksasyonunda önemli rol oynar, ancak kanal boyunca skrotuma inişte pek rolü olmadığı düşünülmektedir. Karın içi basıncın testiküler inişte rol alabileceğini gösterilmiştir(48). Prune belly sendromu ya da gastroşizis, omfalosel gibi karın ön duvarı defektlerinde kriptorşidizm sık izlenir(49,50). Ancak unilateral kriptorşidizm olgularında bu teori yetersiz kalmaktadır.

Ülkemizden bildirilen çeşitli çalışmalarda Tanyel ve arkadaşları inmemiş testisin artmış parasempatik aktivite ve azalmış sempatik tonus ile ilgili olduğunu göstermişlerdir. Testiküler inişin prosesus vajinalis boyunca gerçekleşen bir itici güç ile olduğunu ve bunun gubernaküler yapılar üzerinde beliren düz kaslar tarafından gerçekleştiğini göstermişlerdir(51,52). Bu kas hücrelerinin daha sonra programlanmış şekilde apoptoza uğradığını ve bu yolla çeşitli bozuklukların herni, hidrosel ya da inmemiş testise yol açacağını savunmaktadırlar(53).

2.6. İnmemiş Testiste Epidemiyolojik Çalışmalar

İnsidans çalışmaları kabaca iki ana kategoride yapılmaktadır: Bunlardan birincisi genellikle halk sağlığı bölümleri tarafından yürütülen, hastane kayıtları ya da farklı araştırma veri tabanlarının (örneğin doğumsal anomali gözlem veri tabanları) geriye dönük incelemesi sonucu ortaya çıkan çalışmalardır. Bu tarz çalışmaların başlıca dezavantajları, hastalık kodlamalarında zaman içinde yapılan değişikliklerin ya da kodlama yanlışlıklarının sonuca olan direkt etkileri ve hastalık tanımında karşılaşılan ülkesel, bölgesel, hatta hastane ya da doktorlar arası farklılıklardır. İkinci kategoride ise hasta serilerinin daha sınırlı olduğu, genellikle prospektif, tek ya da çok merkezli olarak yürütülen klinik çalışmalar vardır. Metodoloji açısından daha güvenilir sonuçlara ulaşılsa da, hastalığın tanımındaki değişkenlik burada da farklı çalışmaları kıyaslamada zorluk yaratmaktadır. Daha spesifik olmak gerekirse, inmemiş testis tanısı yalnızca fizik muayeneyle koyulur ve çalışmalar göstermiştir ki, iki farklı doktor, hatta aynı doktor tarafından farklı zaman veya koşullarda yapılan muayeneler arasında, testisin yerini belirleme açısından önemli farklılıklar olabilmektedir(54).

Ayrıca yayımlanmış makalelere bakıldığında, kimi yazarların muayeneyle indirildikten sonra supraskrotal pozisyonda kalan testisleri “inmemiş” olarak kabul ettikleri, bazılarının ise bunu “retraktıl” gruba dahil ettikleri görülmektedir. Muayene ve tanımdaki bu değişiklikler, farklı insidans rakamlarını açıklamakta en belirleyici parametrelerdir.

İnmemiş testis sıklığını, yapılan orşiopeksi ameliyat sayıları üzerinden tahmin etmenin bazı kaçınılmaz sakıncaları vardır. Bunların başında retraktıl testislere de orşiopeksi yapılmış olması ihtimali gelir ki, orşiopeksi ameliyat oranlarının gerçek inmemiş testis insidansından fazla olması bunun bir göstergesidir. Uzun yıllar boyunca retraktıl testisler normalin bir varyantı olarak değerlendirilip, kişi için bir risk teşkil etmediği vurgulanırken, yeni yayınlar bunun tersi görüşler içermektedir(55). Bir diğer sebep de, inmemiş testisin potansiyel komplikasyonlarından (infertilite, tümör, torsiyon, travma gb) giderek daha çok haberdar olunması ve ameliyatın bir kurtuluş seçeneği olarak görülmesi olabilir.

Orşiopeksi sayılarının kısmen aynı kalıp bazı ülkelerde de düşüş göstermesinin yanında, ideal olarak önerilen 2 yaşından önce yapılma oranları gelişmiş ülkelerde bile beklenen düzeyde değildir(56,57). Bunun olası sebeplerinden bir tanesi bu testislerin bir kısmının doğum sırasında inmiş oldukları halde, ilerleyen yaşlarda yukarı doğru kaçmalarıdır. “Edinsel kriptorşidi” veya “yükselen testis” olarak da adlandırılan bu durum,

oldukça seçilmiş hasta gruplarında yapılan çalışmalarda doğumsal kriptorşididen 3 kat daha fazla görülmektedir(58). Daha çok kilolu çocuklarda yağ dokusunun artması, inguinal herni varlığı ve kremaster refleksine bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Farklı yaşlarda ve seçilmemiş hasta gruplarında yapılan bir prevalans çalışmasında, 6-13 yaş arasında edinsel kriptorşidi %1.2-%2.2 arasında bulunurken, doğumsal kriptorşidi %0.6-%1.2 oranında bulunmuştur(59). Edinsel kriptorşidi prevalansını daha doğru tespit etmek için nüfus tabanlı çalışmalara gerek olsa bile, ileri yaş orşiopeksilerinin bir bölümünden sorumlu oldukları düşünülmektedir. Avustralya'dan yapılan yakın dönem bir yayın, tüm orşiopeksilerin %46'sının edinsel kriptorşidilere yapıldığını söylemektedir(60).

2.7. İnmemiş Testiste Risk Faktörleri

İnmemiş testis preterm, düşük doğum tartılı (<2500 g) ve gestasyon yaşına göre küçük (SGA) bebeklerde daha sık görülür. Prematür bebeklerin doğumsal kriptorşidizm için risklerinin artmış olmasının sebebi, kendi başına doğumun erken olmasıdır. Bu çocukların çoğunda testisin normal iniş zamanı olan 36. haftaya gelindiğinde normal pozisyonuna inmiş olduğu gözlenir. Postpartum 3. ay kontrollerinde en fazla düzelme de düşük doğum tartılı ve SGA'lı hasta grubunda gözlenmektedir. Tekil gebeliklerde doğum kilosu ve pretermlik prevalansı etkilerken, ikiz gebeliklerde herhangi bir etkisinin olmaması enteresandır. Testisin inişinin kısmen fetal testis tarafından salgılanan testosteron etkisinde olduğu düşünülmektedir. Bunun da fetal yaşamda en önemli kaynağı, plasenta tarafından salgılanan hCG'dir. Doğum tartısı 2500 gramdan az olan tekil bebeklerde, kriptorşidizmle düşük plasenta ağırlığı arasında doğru bir orantı vardır. İkiz gebeliklerde düşük doğum tartısının ve prematüritenin daha sık görülmesine rağmen inmemiş testis sıklığında bir farklılık olmaması, ikizlerde plasenta ağırlığının tekillere kıyasla daha fazla olmasının koruyucu etkisiyle açıklanabilir(56).

Bunların dışında, kronik alkol kullanımı ve sigara gibi anneye bağlı bazı faktörlerin de inmemiş testis görülme sıklığını artırdığını gösteren münferit yayınlar vardır(61).

2.8. İnmemiş Testis Etiyolojisinde Çevresel ve Genetik Faktörler

İnmemiş testisle birlikte başka bazı genital bozuklukların da sık görülmesi, bunların ortak bir etiyolojiye sahip olup olmadıkları sorusunu akla getirmektedir. İçeriğinde kriptorşidizm, hipospadias, düşük semen kalitesinin sebep olduğu infertilite ve testis kanseri de bulunan testiküler disgenezi sendromu (TDS), son yıllarda giderek rağbet gören bir durumdur(62). Genetik ya da çevresel faktörlerin sebep olduğu Leydig hücre disfonksiyonunun, hem kriptorşidizm hem de hipospadiasa sebep olabileceği öne sürülmüştür. Çevresel faktörler ve özellikle endokrin yapıyı bozan kimyasallarla yapılmış birçok çalışma vardır. Özellikle bahçecilikte kullanılan tarım ilaçlarına maruz kalan gebelerin çocuklarında kriptorşidi sıklığında artış olduğu bildirilmiş, bu bulgular yeni yapılan vaka kontrollü çalışmalarla da desteklenmiştir(63,64).

Bu konuda zaten öteden beri etkileri iyi bilinen dietilstilbesterole (DES) anne karnında maruz kalmış erkekler arasında yapılan yeni bir kohort çalışmada, özellikle gebeliğin erken dönemlerinde ve yüksek doz DES kullanmış vakalarda artmış kriptorşidizm sıklığına dikkat çekilmiştir. Ancak DES'e maruziyet fertilitiyi etkilememektedir(65,66,67).

Hayvan deneylerinde, sert plastik olan polivinilkloriti esnek plastiğe çevirmede kullanılan ftalat türevlerinin, insanda süte geçerek erkek çocuklarda da genital bozukluklara yol açabilecekleri bildirilmiştir(68).

Özellikle yapılarda ve giysilerde yangından koruyucu olarak kullanılan polibromine difenil eterin de (PBDE) benzer şekilde süte ve plasentaya geçip kriptorşidizm sıklığını artırmayacağı söylenmektedir(69).

Son yıllarda inmemiş testis etiyolojisinin araştırmasında görülen en önemli gelişme, genetik faktörlerin etkilerinin ortaya net biçimde koyulmasıdır. INSL3 olarak adlandırılan peptidin izole edilip, Leydig hücreleri tarafından eksprese edildiğinin gösterilmesinden bu yana oldukça yol kat edilmiştir(70). Bugün biliyoruz ki INSL3, testisin inişinde özellikle abdominal faza etkisi olduğu düşünülen gubernakulumun gelişiminde rol almaktadır. INSL3 bu etkisini yalnızca LGR8 (diğer adı GREAT) reseptörü aracılığıyla göstermektedir(71). Ancak hayvan deneylerindeki bu umut verici bulgular kriptorşidili hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda tam karşılığını bulamamıştır. Gerek INSL3 hormonunu, gerekse GREAT reseptörünü kodlayan genlerin mutasyon analizleri sonucunda, kontrol gruplarından farklı olarak kriptorşidizm yol açabilecek yaklaşık 10 adet mutasyon tespit edilebilmiştir(72,73). Ancak bu mutasyonların çok düşük frekanslarda olmaları ve birçoğunun bu genlerin

fonksiyonel ürünlerini in vitro etkilemiyor olması, inmemiş testis etiolojisinde farklı mekanizmaların da yoğun bir şekilde etkili olduklarının belirtisidir(74).

Testisin inguinokrotal inişinin ağırlıklı olarak androjenlerin etkisi altında olduğu düşünülür. Androjen reseptör (AR) geninde kriptorşidiye yol açan nokta mutasyonları son derece azdır. Ancak bazı münferit inmemiş testis ve hipospadias vakalarında AR geninin idaresinden sorumlu polimorfik GGN segmentinin normalden uzun bulunduğu, bunun da reseptörün daha az çalışmasına sebep olabileceği bildirilmiştir(75). Ayrıca androjenlerin genitofemoral siniri, kalsitonin gen bağlantılı peptid (CGRP) aracılığıyla uyararak inguinokrotal inişi kontrol ettikleri öne sürülmektedir(76).

Bunlar dışında hipogonadotropik hipogonadizm, Down, Prune belly, Prader-Willi ve persistan Müllerian kanal sendromları da tek ya da iki taraflı inmemiş testisin görülebileceği hastalıklar arasındadır. Bunlardaki etiyolojik sebepler genetik, hormonal, anatomik veya mekanik olabilir. (Tablo 2)

Tablo 2. Konjenital malformasyon sendromları ve kriptorşidizm

I. Endokrin bozukluklarla karakterize sendromlar
Kalliman-De Morsier sendromu
Prader-Willi sendromu
Laurence Moon ve Bardet-Beild sendromu
LEOPARD sendromu
Optiz sendromu
Noonan sendromu
Seckel sendromu
Persistan Müllerian kanal sendromu
II. Serebral ve/veya Nöromüsküler sendromlar
Pena Schokeir sendromu
Multipl Pterygium sendromu
Distal Artrogripozis sendromu
Miller-Dicker sendromu
III. Karın ön duvarı anomalileriyle birlikte görülen sendromlar
Prune belly sendromu
Omfalosele
Gastroşizis
IV. Kromozom anomalileri
4, 8, 9, 10, 13, 15, 18, 21 ve 22 kromozomla ilgili anomaliler

2.9. Sınıflandırma

a.Gerçek inmemiş testis

Normal embriyolojik iniş yolu üzerinde kalıp, skrotum tabanına inmemiş testislerdir. Dolayısıyla batın içinde, inguinal kanalda veya hemen dış inguinal halkanın çıkışında (preskrotal) bulunabilirler. (Şekil 7)

Karıştırılmaması gereken bir klinik durum da “*ascended testis*”tir. Daha önce skrotumda, inmiş pozisyonda bulunduğu bilinirken, genellikle ilkökul çağında inguinal bölgede palpe edilen testisleri ifade eder. Spermatik kordda bulunan bir fibröz kalıntının, çocuk büyürken kordun uzamasına engel olup testisi yukarı çekmesiyle oluştuğu sanılmaktadır. Testisin geri yukarı çıkışı, iatrojenik olarak bir inguinal herni operasyonu sonrasında da görülebilir.

b.Ektopik testis

Normal iniş yolundan saparak, ipsilateral hemiskrotumdan farklı bir yere yerleşen testistir. En sık görülen ektopi lokalizasyonu Denis-Browne’ın süperfisyal inguinal poşudur. Diğerleri; femoral, pubik, penopubik, penil ve perineal ektopik testislerdir. Testiküler ektopi, muhtemelen, gubernakulumun bir segmentinin aşırı gelişip uzamasından veya skrotal giriş obstrüksiyonundan oluşur. Ektopik testis bulunduğu yere fibröz ataşmanlarla yapıştığından, mutlaka cerrahi tedavi endikasyonu vardır(77).

c.Gliding testis

Testis skrotal girişte veya daha yüksekte palpe edilir. Elle skrotuma ilerletilebilir ancak serbest bırakınca derhal tekrar eski pozisyonuna geriler(77).

d.Retraktil testis

Normal inişini tamamlayıp skrotuma varmasına rağmen, aşırı aktif kremaster refleksi sebebiyle zaman zaman inguinal bölgeye doğru çekilen testislerdir(77). Kremaster refleksi, iki yaş üzerindeki bütün erkek çocuklarda mevcut olup, genitofemoral sinirin bir fonksiyonudur. Uyluk iç kısmının elle stimülasyonu ile ortaya çıkarılabilir.

Retraktil bir testis normal boyuttadır ve elle rahatça skrotuma indirilebilir. Salıverildiğinde ise, en azından kısa bir süre skrotumda kalır.

e. *Intraabdominal testis*

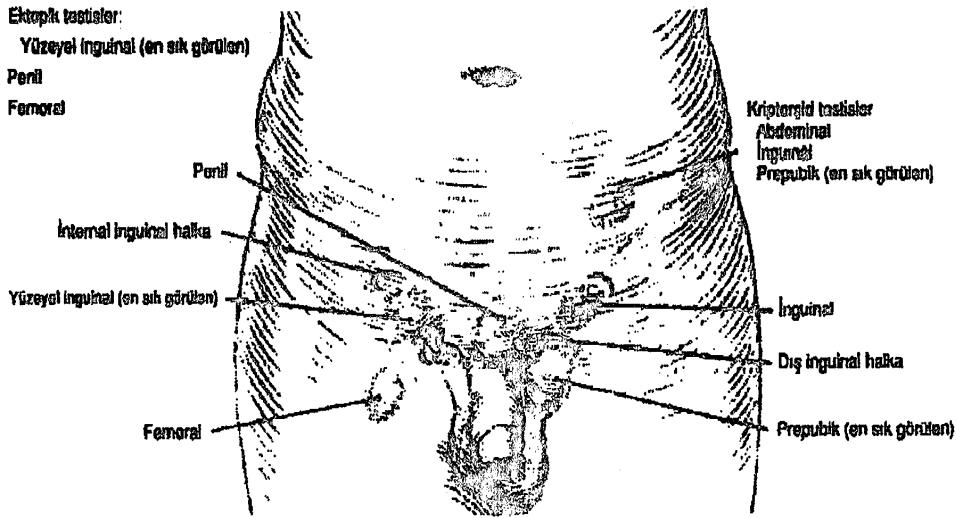
İç inguinal halkanın kapalı ve açık olduğu iki varyantı mevcuttur. Kapalı halka varyantı genellikle prune belly sendromu ile birlikte olur. Açık halka varyantında ise, testis batin boşluğundan inguinal kanala girip çıkabilir ve “*peeping testis*” olarak adlandırılır(77).

f. *Atrofik testis---- vanishing testis*

Scott tarafından “*vanishing testis*” olarak tanımlanan bu durumda, testiküler damarlar ve vas deferens mevcut olup testis yok olmuştur. Etiyolojide, genellikle üçüncü trimesterde oluşan in utero testiküler torsiyon sorumlu tutulur(78).

g. *Testiküler agenezi*

Embriyonel hayatta gonadal kabartının şekillenememesi veya kan damarlarının gelişememesi sonucu testis agenezisi meydana gelir. Vanishing testisin aksine, agenezide ipsilateral Müller kanalı yapıları mevcuttur.



Şekil 7. Ektopik ve kriptorşidizm tiplerinde testislerin konumu

2.10. Tanı

İnmemiş testis tanısı, fizik incelemede testisin skrotumun kranialında, göç yolu üzerinde bulunması ile konur. Eğer bulunan testis skrotuma çekilemez veya çekilse bile bırakıldığında hemen önceki yerleşimine giderse, inmemiş testis olarak kabul edilir. Çocuğun huysuzlanması, bezlenen bebekler, muayene odasının sıcaklığının düşük olması veya muayene eden doktorun ellerinin soğuk olması, retraktıl testis veya asendan testis olması yanlışlıkla inmemiş testis tanısına yol açabilir. Fizik muayenede bilateral testisler skrotumda palpe edilemiyorsa hastada testis dokusunun varlığı araştırılmalıdır. Bu amaçla hCG ile stimülasyon testi veya kanda MIF düzeyi tayini yapılmalıdır. Eğer fizik incelemede testis palpe edilemezse, yaklaşık %10 olasılık ile testis bulunmamaktadır.

2.11. Eşlik Eden Anomaliler

Cheng ve ark.(79) tarafından yapılan bir araştırmada inmemiş testis olgularında ek anomali oranı %20 olarak bulunmuştur. Bilateral inmemiş testis olgularında bu durum daha fazla görülürken (%46), tek taraflı olgularda daha azdır (%10).

En sık görülen anomaliler, patent processus vaginalis ya da indirekt inguinal herni, ürogenital sisteme ait anomaliler (hipospadias, posterior uretral valv ve epididimal anomali), gastrointestinal sisteme ait anomaliler (imperfore anüs, özofagus atrezisi), kardiyovasküler sisteme ait anomaliler (VSD ve pulmoner stenoz), karın duvarı defekti (omfalosel) şeklindedir. Hipospadias bunlar içinde en sık görülenidir. Trizomi 21, Prader-Willi, Noonan, Delange ve Kallman gibi çeşitli sendromlarla birlikteliği de sıktır(80).

2.12. Hormonal Değişiklikler

İnmemiş testisin hipotalamik- pitüiter- gonadal ekseninde bir bozukluğa bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Ancak izole inmemiş testisli olgularda bu ekseninde bir bozukluk olduğu veya olmadığı yönlerinde tartışmalı bulgular rapor edilmiştir. Diğer taraftan, iki taraflı inmemiş testislilerde bu eksenin bozuk olduğu, tek taraflı inmemiş testislilerde bozuk olmadığı görüşü de bulunmaktadır.

İnmemiş testis nedeniyle tedavi olmuş erkekler erişkin yaşa ulaştıklarında, testis durumuna bağlı olarak hormonal değişiklikler görülebilmektedir. Testis hacmi ve sperm yoğunluğu ile FSH değerleri arasında ters orantı saptanırken, inhibin B değeri ile doğru orantı bulunmaktadır.

2.13. İnmemiş Testisin Sonuçları

2.13.1. Isı etkisi

Skrotumda cilt altı yağ dokusunun olmaması, skrotal pigmentasyon, kremaster ve dartos kasları skrotum içindeki ısıyı normal vücut ısısı olan 36.5-37 dereceden 2-3 derece daha düşük seviyede tutarlar. Normal testis fizyolojisi bu düşük ısıya göre düzenlendiğinden, daha yüksek ısıya maruz kalan inmemiş testislerde ilerleyici değişiklikler olmaktadır.

2.13.2. Endokrin Etki

İnmemiş testis tanısı ile izlenen yenidoğanlarda plazma LH ve testosteron düzeyleri normalden düşük bulunmuştur. Normal çocuklarda 4-12 aylar arasında görülen MİF artış düzeyi inmemiş testisli olgularda daha düşüktür.

2.13.3. Testis Hasarı ve Germ Hücresi Gelişimi Bozukluğu

Skrotuma inmeyen testisin histolojisinin değiştiği, 6. aydan itibaren testis histolojinin bozulduğu, özellikle 15-18 aylıkken değişikliklerin belirgin olduğu, 2 yaş sonrasında testis dokusunun dönüşümsüz olarak etkilendiği belirtilmektedir. Bu değişikliklerin nedenleri hakkındaki görüşler tartışmalıdır. Testislerdeki değişiklikleri açıklamada ileri sürülmüş görüşler dört grupta incelenebilecektir:

1. İnmeyen testisin doğuştan displastik olduğu düşünülmektedir. Tek taraflı inmemiş testis hastalarında, karşı testisin de olumsuz yönde etkilendiği histolojik veriler ile gösterilmiştir. Bu gruptaki araştırmacılar olumsuz histolojinin sebebinin her iki testisi de etkileyen doğumsal bir displazi olduğunun, testisin inişinin de bu displazi nedeniyle tamamlanamadığını düşünmektedir. Bu gruptaki araştırmacılara göre, inmeyen testis zaten normal değildir. Normal olmadığı için inmemiştir.

2. Bebeklerde 2. ve 3. aylarda görülen, LH ve FSH'daki artışa ikincil testosteron artışı ile karakterize mini pubertedeki bozukluğun, gonosit gelişimini aksattığı düşünülmektedir. Testiste bulunan fetal gonositler doğumdan sonra erişkin koyu spermatogonialarına dönüşürler. Erişkin koyu spermatogoniaya dönüşüm için hipotalamik- pitüiter- gonadal eksenin aktivasyonu şarttır. Bu grupta yer alan araştırmalara göre, mini-pubertedeki bozukluk erişkin tipi koyu spermatogoniaya dönüşümü engelleyerek, erişkinlikte olacak

havuzu daraltmaktadır. Mini-puberte sistemik bir değişiklik olduğundan karşı testisi de etkilemektedir.

3. Bazı yazarlar, inmemiş testisin başta normal olduğunu fakat skrotuma inmemiş olması nedeniyle zedelendiğini düşünmektedirler. Başta normal olan testis, inmemiş yerleşim nedeniyle zedeleyici etkilerle karşılaşmaktadır. En sık ileri sürülen faktör ısı olmuştur. Zedelenen testisten çıkan toksik ürünler veya otoimmünite nedeniyle karşı testis de etkilenmektedir. Giderek daha erken yaşlarda cerrahi tedavi önerilmesinin temelini bu düşünce oluşturmaktadır.

4. Bazı yazarlar testisin inişini sağlayan otonom sinir sisteminde dengenin bozulması ile testisin inişini tamamlayamadığını, aynı nedenler ile oluşan sinyal farkına bağlı olarak testisin hasarlandığını düşünmektedirler.

2.13.4. Fertiliteye Etkileri

İnmemiş testis ve erkek kısırlığı ilişkisi uzun zamandır bilinen bir olaydır. Kriptorşidizm infertilitenin tek nedeni olmadığından, testisleri bebeklikte skrotuma inmiş bir erkekte fertilite oranı %100 değil, %94 civarındadır. Tek taraflı inmemiş testis öyküsü olanlarda fertilite oranı biraz daha düşük olarak %89, bilateral inmemiş testiste ise %65 civarındadır. İki taraflı kriptorşidizmi olan erkeklerde oligozoospermi ve azoospermi görülme sıklıkları sırasıyla %31 ve %42'dir. Ayrıca bu erkeklerde çocuk sahibi olma şansı da %35–53 arasındadır(80,81).

Testisin indirilmeden geçirdiği süre ne kadar uzunsa, testiste geri dönüşümsüz değişiklikler o denli fazla olmaktadır. Seminifer tübüllerde atrofi, germ hücre ve Leydig hücre sayılarında azalma ve peritübüler fibrozis gibi kalıcı değişikliklerin 2. yaşını geçen her hastada olduğu ve 12. aydan sonra başladığı bilgileri nedeniyle orşiopeksi için kabul edilen ideal yaş aralığı gittikçe azalmış ve günümüzde 6 ile 12 aylar arasında ameliyat yapmanın yaygın pratiğine yol açmıştır.

UCSF (University of California, San Francisco) grubunun yaptığı bir analizde testisin inmemiş olarak kaldığı her ay başına ciddi germ hücre kaybı için %2, Leydig hücresi kaybı için %1'lik risk artışı olduğu ve ele gelmeyen testislerde bu riskin palpabl testislere göre %50 fazla olduğu gösterilmiştir(82). Fertiliteyi artırmada yapılabilecek ilk ve en önemli tedavi erken orşiopeksidir.

Miadında doğan bebeklerin %3-4'ü, preterm bebeklerin %30 kadarında doğumda kriptorşidizm vardır. Prematürlerdeki artmış sıklık transkanaliküler ve skrotal inişin son trimesterde tamamlanamadan çocuğun doğması nedenlidir. Bebeklerde postnatal 2 ile 4 üncü ay arasında GnRH ve Testesteron düzeylerinde artış olduğu ve bu androjen dalgalanması etkisi ile spontan inişlerin görülebileceği bilinmektedir ve 6. aya kadar inişi beklemenin kanıtını oluşturur. Bu androjen dalgası sadece testis inişinde değil germ hücresi farklılaşmasında da etkilidir. Primer gonositlerin yetişkin koyu (adult dark-Ad) spermatogonyaya dönüşümü mini puberte de denen bu dalgalanma sonucu oluşur. İnmemiş testislerde mini pubertenin, dolayısı ile germ hücre proliferasyonu ve farklılaşmasının defektif olduğu vakalarda gelecekteki fertilitenin etkileneceği temel fikirdir.

Bu fikri destekleyen çalışmaların çoğu Hadziselimovic ve grubunca yapılmıştır. Orşiopeksi sırasında alınan testis biopsilerinde tübül başına düşen germ hücre sayısı (fertilite indeksi) ve biopside dark-Ad varlığı belirlenen hastaların uzun dönem izlemleri ile yetişkin dönemdeki paternite oranları ve spermiyogram bulgularının karşılaştırıldığı bir dizi çalışmalar mevcuttur(83,84). Bu çalışmalarda Ad spermatogonyaya dönüşümün fertilite şansı için kritik basamak olduğu ve biopsi sonucunda Ad spermatogonyaya izlenmeyenlerde mini puberteyi taklit edecek şekilde eksojen hormon tedavisi (GnRH analogları) verilmesi ile gelecek fertilitenin iyileştirilebileceği savunulmuştur.

İnmemiş testiste fertilitayı artırmak için hormon tedavisi verilmesi konusunda pediatrik endokrinologlar ve çocuk cerrahları arasında fikir birliği yoktur. İlginç olarak Avrupa Çocuk Ürolojisi Derneği (ESPU) 2008 ve 2009 yılı çalıştaylarında cerrahlar tarafından medikal bir tedavi olan hormon tedavisi desteklenmiştir. Pediatrik endokrinologlar ise fertilitayı artırmak için ameliyat öncesi veya sonrası nazal uygulanan GnRH analogu tedavilerine dair yeterli sayıda ve kalitede prospektif randomize çalışma olmaması nedeniyle karşı durmaktadır. Gerçekten de buserelin, gonadorelin, naferelin kullanılan çalışmalarda ne ilaç doz ve süreleri, ne de tedavi başarıları karşılaştırılabilir değildir ve GnRH kullanımının faydasız olduğu sonucunu bulmuş çalışmalar da vardır(85). Erken pubertal uyarının testislerde küçülme ve nihai penis boyunda kısalık gibi uzun dönem komplikasyonları olabileceğine dair çekinceler vardır. Fertilitenin sınırda etkilendiği tek taraflı kriptorşidizmde değilse de, bilateral inmemiş testis vakalarında görülen yüksek azoospermi ve infertilite oranları nedeniyle her ne kadar standartlaşmış bir seçenek olmasada, hormon tedavilerinin bilateral vakalarda aileye önerilmesi gerekir. Orşiopeksi

öncesi genellikle 4 hafta verilen neoadjuvan tedaviler bazı hastalarda testislerin skrotuma inmesini sağlayıp cerrahi tedavi ihtiyacını ortadan kaldıracığından daha akılcıdır.

2.13.5. Testis Kanseri Gelişimi

Testisin inişinde bozukluk ile testis kanseri arasındaki ilişki yüz yıldır bilinen ve tartışılmayan bir durumdur. Çocuk cerrahisi kitaplarında inmemiş testisle doğanlarda skrotal yerleşimli testisi olanlara göre yaklaşık 40 kat artmış kanser riski olduğu belirtilir. İnmemiş testis ve kanser arasındaki ilişkiyi araştırmada iki temel sorun vardır. Birincisi inmemiş testisin tanısı ve dökümantasyonundaki çeşitlilik, ikinci sorun ise testis kanseri sıklığının ülkeler ve bölgeler arası farklılığıdır. Bir yaş çocuklarında pediatrist muayenesi ile %1-2 civarı bildirilen inmemiş testisin cerrahiye gitme oranı bu rakamın neredeyse iki katıdır(%3-4)(86,87,88). Literatürdeki temel bilgilerin kaynağı 1940’larda yayınlanmış İngiliz, Fransız, Amerikan, Avusturya ve İskoç ordularının askere alma kayıtlarından elde edilmiş %0.23 lük inmemiş testis görülme sıklığıdır. Gilbert ve Hamilton yaklaşık 7000 testis kanserli hastalarının 840’ında (%11) eşlik eden testiküler ektopi olduğunu saptamış ve bu oranı ordu kayıtlarındaki inmemiş testis sıklığına bölerek ($0.11/0.0023$) 48 kat relatif risk (RR) artışı olacağını hesaplamışlardır(89). Campbell ise testis kanserli hasta serisinde inmemiş testisli oranını %11.6 olarak gözlemlemiş ve benzer RR artışını bulmuştur(90). Bu eski çalışmalarda kullanılan kriptorşidizmin %0.23 lük toplam insidansı gerçek sıklığın çok altında bir tahmindir, nitekim modern serilerde 1 yaşındaki çocuklarda insidans %1.1 ile %1.6 arasında bildirilmektedir.

Testis kanserli hastalarda kriptorşidizm öyküsü oranı yeni serilerde %5-10 arasında değişmektedir(91,92). İsveç kanser kayıtlarına göre 2004 yılındaki bir raporda 54 yaşına kadar bir erkeğin testis kanseri için kümülatif riski yaklaşık %0.5 olarak bildirilmiştir, daha eski bir raporda New York eyalet kayıtlarına dayanarak risk faktörü bulunmayan bir erkekte yaşam boyu testis kanseri olma olasılığı 500 de 1 dir(93,94). İnmemiş testis için modern ve güvenilir serilerde bulunan testis kanseri RR oranı 2.8-8 arasındadır. Dieckmann ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanalizde 20 modern serinin verileri incelenmiş ve RR 4 ile 5.7 arasında bulunmuştur(91). Bu farklı risk aralıkları hasta gruplarında ve testis kanser riskinde global bir homojenite olmamasından kaynaklanmakla birlikte, yeni serilerde inmemiş testis için bildirilen yaklaşık 3 ile 8 kat artmış testis kanseri riski klasikleşmiş 10 ile 40 kat RR söyleminden oldukça uzaktır. Bununla birlikte intraabdominal yerleşimli testisler için daha yüksek kanser ve intratübüler germ hücreli neoplazi (İTGHN) riskinden bahsetmeye devam

etmek doğru olacaktır. Yetişkinlerde inmemiş testisten alınan biopsilerde %12 oranında İTGHN bulunan bir seride intraabdominal yerleşimde oran %25, inguinal yerleşimde ise %7 bildirilmiştir(95).

Birçok yayında tek taraflı inmemiş testis öyküsü olanlarda karşı taraf normal inmiş testis için artmış testiküler kanser riski olduğu vurgulanmıştır. Üroloji temel kitaplarında kriptorşidizm öyküsü olanlarda görülen testis kanserlerinin %5-20'sinin skrotal yerleşimli karşı taraf testiste görüldüğü ve aslında inmiş olsa bile bu testisin de kanser için bir yatkınlık ve intrinsik anomali taşıdığı düşünülmektedir(96,97). İnmemiş testis için modern serilerde bildirilen daha düşük RR oranları kullanılarak yeni bir yorum yapıldığında ise durum farklıdır. Testis kanseri hasta serilerinde hastaların %5-10 kadarında kriptorşidizm öyküsü bulunmakta, ancak sadece %1-2 kadarında normal inmiş kontralateral testiste tümör oluşmaktadır. Kriptorşidizm öyküsü varlığında tümörün inmemiş olan testiste görülme olasılığı 4-8 kat fazladır, bu risk artışı normal popülasyona göre hesaplanan RR ile aynıdır. Kontralateral testis için RR araştıran serilerde oran 1.1 ile 3.6 arasında bulunmuştur(86). Danimarka kanser kayıtlarından 1947-1951 yıllarına ait vaka kontrolü çalışmasında hesaplanan 3.6 kat RR artışı dışında, normal inmiş testiste popülasyondaki zemin riskinden yüksek bir RR varlığını destekleyen çalışma yoktur. Sonuç olarak inmemiş testisin genetik olarak bozuk (disgenetik) olduğu kabulünden hareketle kontralateral skrotuma inmiş testisin de bu bozukluğu paylaştığı ve artmış tümör gelişim riski taşıdığı hipotezini destekleyen kanıt yok gibidir.

Eski serilerde orşiopeksi genellikle puberteden sonra yapılmıştır ve inmemiş testis zemininde en sık oluşan patolojik alt tip (%40 lar civarında) seminom olarak bulunmuştur(98). İnmemiş testisin cerrahi olarak düzeltilmediği hastalarda ise gelişecek kanserin seminom olma oranı %89 gibi yüksektir(99). Bir başka seride inmemiş testisin cerrahi veya hormonla tedavi edilmediği hastalarda gelişen testis kanserlerinin %70'i seminomdur. Bu çalışmada seminom oranı, tedavi edilmeyen testis intraabdominal ise %92, inguinal ise %63 ve skrotal yerleşimde ise %30 şeklindedir. Cerrahi veya hormon tedavisi ile indirilmiş testislerde ise non seminomatöz tümörlerin daha sık görüldüğü (embryonal tümörler, teratokarsinom) bilinmektedir. Yeni serilere de bakıldığında inmemiş testis tedavi edilmiş ise tümörlerin üçte biri, tedavi edilmemiş ise üçte ikisi seminom olarak bildirilmiştir(86).

Testis indirilmediğinde yüksek olan seminom riski tedavi ile non seminomatöz tümör gelişimi riskine mi dönüşüyor, yoksa orşiopeksi ile seminom oluşumu ve totalde testis

tümörü oluşumu riski mi azalıyor sorusu literatürde kesin yanıt bulamamakla birlikte, orşiopeksinin kanser riskini yok etmese de azalttığı yeni ve güvenilir bir bilgidir(100,101).

İsveç'ten 2007 yılında bildirilen ve 1965-2000 yılları arasında 17000 inmemiş testis hastasında gelişen 56 testis kanserinin verileri incelendiğinde orşiopeksi 13 yaşından önce yapılmış ise testis kanseri için RR 2.23, puberte sonrası yapılmış ise RR 5.4 kat arttığı bildirilmiştir. İnmemiş testis kanser riskinin belirgin arttığı 12 yaş üzerindeki bir hastada orşiopeksi ve biyopsi, orşiektomi ve gözlem seçenekleri arasında karar vermede anestezi riskleri de hesaba katılmalıdır. İnmemiş testisin malignite için RR'i, testis tümöründen ölme riski ve anestezinin mortalitesi hesaba katılarak 1985'te yayınlanan bir çalışmaya göre, 15-32 yaş arasındaki inmemiş testislere orşiektomi yapılması önerilmiştir(102).

Abdominal testisler tümör gelişimi için en yüksek riski taşıdığından ve takip güçlüğünden dolayı, tek taraflı ele gelmeyen testisli sağlıklı yetişkinlerde laparoskopi ile kesin değerlendirme ve orşiektomi gereklidir.

Sonuç olarak 11-12 yaşına kadar nispeten daha düşük RR nedeniyle tüm inmemiş testislere orşiopeksi yapılabilir (bilateral olanlarda fertilitate nedeniyle 12 aydan önce yapmaya çalışılmalıdır), on iki yaş sonrası tek taraflı inmemiş testiste ciddi sağlık sorunları olmayanlarda 50 yaşına kadar orşiektomi önerilmelidir. Elli yaş sonrasında inmemiş testislerde kanser riski tanımlanmadığından izlem önerilir. Sorunlu hasta grubu ise 10-12 yaşını geçmiş tek taraflı inmemiş soliter testisi olan veya bilateral inmemiş testisli hastalardır. Bu gruba orşiopeksi, biyopsi ve yakın takip yapılmalıdır, testis biopsilerinin karar vermede yeri vardır, örneğin ITGHN tanısı konduğunda orşiektomi yapılmalıdır.

Ele gelmeyen testislerin %30 kadarında, tanısal laparoskopide kapalı inguinal halkaya giren atrezik vaz ve damarlar görülür. Bunların neredeyse tamamında skrotal yerleşimli bir testiküler remnant (nubbin) bulunmaktadır(103). Perinatal dönemde oluşan testis torsiyonu nedeniyle atrofiye gitmiş testisin artığı denebilecek bu yapıların histoloji incelemesinde hemosiderin içeren remnant içerisinde nadiren seminifer tübüller (%0-14) ve çok azında canlı germ hücresi görülür(104,105). Elli vakalık bir seride 5 remnantta (%10) germ hücresi görülmüş ve 9 yaşındaki bir erkek çocuğun remnantında ITGHN gösterilmiştir(106). Bu testis artıkları inmemiş testisle ilişkili değil, mekanik bir sorun olan torsiyon nedeniyle atrofiye gitmişlerdir. Teorik olarak germ hücresi içermeyen remnant gonad inguinal yerleşimde dahi olsa germ hücre tümörüne dönüşemez. Skrotal testiküler remnantın tümörleşme olasılığı da son derece düşüktür. Klinisyen testisin atrofik ve skrotumda yerleşmiş olduğundan emin ise cerrahi ile çıkarmak gerekli değildir. Prepubertal

laparoskopide inguino-skrotal yerleşimde remnant tanısı kesin ise puberte sonrası inguinal kesiden remnantı çıkarmak ve testis protezi yerleştirme planı akılcıdır. Tanıda şüphe olduğunda skrotal kesi ile remnant çıkarılmalı ve patolojik incelemeye yollanmalıdır.

2.13.6. İnguinal Herni

Değişik serilerde %12.3-65 arasında değişen oranlarda fıtıkla birliktelik görülmüştür. Pratikte bu oranda inguinal herni görülmez. Bu yüzde, klinik belirti vermeyen patent prosesus vaginalis şeklindeki herni keselerini de kapsamaktadır. Klinik belirti vermiş inguinal herniyle birlikte inmemiş testis görülme sıklığı ise %6'dır. Klinik belirti vermiş bir inguinal herni varlığında yaş göz önüne alınmadan herni onarımı ile birlikte orşiopeksi yapılmalıdır.

2.13.7. Torsiyon

Eski çocuk cerrahisi kitaplarında inmemiş testis hastalarında torsiyon görülme riski %20 olarak verilmekle beraber, son dönemde erken orşiopeksi yapılması ile bu oranın azaldığı belirtilmektedir. Bu oranın yüksek olma nedeni olarak bazı yazarlar, inmemiş testis hastalarında artan oranda görülen testis kanserinin, testisin ağırlık dengelerini bozarak torsiyona yol açması olduğunu düşünmektedirler. İnmemiş testislerin çoğu inguinal kanalda yer almalarına rağmen torsiyon nadiren inguinal kanal içinde, sıklıkla karın içindedir. Dikkati çeken bir nokta, torsiyone olan inmemiş testislerin, normal lokalizasyondaki testislere nazaran daha kısa sürede canlılığını yitirmesidir(107,108).

2.13.8. Travma

Testis, skrotum dışı lokalizasyonlarda skrotum içinde bulunmalarına nazaran travmaya daha açıktır. Travma dışarıdan gelebileceği gibi, inguinal kanal içinde sıkışmasından da kaynaklanabilir.

2.13.9. Psikolojik Etki

Anormal bir genital oluşum nedeniyle psikolojik bozukluk görülebilir.

2.13.10. Testis-Epididim Füzyon Anomalisi

Genel olarak kabul edilen görüş, inmemiş testis ile birlikte görülen epididimal füzyon anomalilerine, inmemiş testise yol açan benzer faktörlerin neden olduğu yönündedir. Gerçekten, inmemiş testisli olgularda %36 ile %90 arasında değişen oranlarda epididimal ve vazal anomaliler bildirilmektedir. Ektopik testislerin ise %39’unda ciddi epididimal anomaliler saptanırken, %33 olguda sadece epididimal elongasyon saptanmış ve kalan %29 olguda ise epididim normal olarak bulunmuştur(109,110). Epididimal anomaliler ile birlikte görülen inmemiş testisli olgularda ise patent prosesus vajinalis oranları normal inmiş testislere göre (%34) oldukça yüksek (%72) bulunmuştur(111).

İnmemiş testisli olgularda eğer prosesus vajinalis kapanmamışsa, epididimal anomali oranı %71 iken, prosesusu kapanmış olgularda bu oran %16 olarak bulunmuştur(112).

Sonuç olarak; inmemiş testisler ile birlikte bulunan epididim anomalilerinin en önemli etkisi bu olguların gelecekteki fertilitate potansiyelleri üzerine olmaktadır. İnmemiş testisli olgular erken yaşta tedavi edildiklerinde spermatogenez korunurken var olan duktal füzyon anomalileri infertiliteye yol açabilmektedir.

2.13.11. Kontralateral Testise Etki

Unilateral kriptorşidizmde inmemiş testis yanında inmiş olan karşı taraftaki skrotal testiste de etkilenme görülebilir. Bu etki tubulus içindeki germ hücrelerinde gösterilmiştir. Etkinin hem ipsilateral inmemiş ve hem de kontrolateral inmiş testiste görülmesi testis dokusuna karşı olan otosensitizasyona bağlı olabilir(113,114). Normal durumlarda seminifer tubulus etrafındaki bazal membran bir immunolojik bariyer rolü üstlenmektedir. İnmemiş testis gibi patolojik durumlarda bu kan-testis bariyeri etkilenebilir. Bu şekilde seminifer tubuluslara karşı oluşan bir antikor cevabı ile germinal epitelyum etkilenebilmekte ve spermatogenezis baskılanmaktadır. İnmemiş testislerdeki ısı artışı gibi fizyolojik olmayan durumların da kan-testis bariyerini bozarak otoimmün olayları başlattığı öne sürülmektedir. Öte yandan genitofemoral sinirin kontralateral testiste oluşan olumsuz etkiden sorumlu olabileceğine dair literatürde çelişkili görüşler mevcuttur(115).

2.14. Tedavi

2.14.1. Hormon Tedavisi

Uluslararası Pediatrik Androloji Sempozyumunun ortak kararlarında inmemiş testis tedavisinde 6. aydan itibaren hormonal tedaviye başlanması, yanıt alınmadığı takdirde orşiopeksi uygulanması önerilmektedir.

Testiküler iniş mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte, hipotalamik-hipofizer-gonadal aksın etkili olduğunun gösteren bir çok delilin olması nedeniyle, inmemiş testis tedavisinde HCG ve gonodotropin releasing hormon kullanılmaktadır.

Güncel hormonal tedavi protokolü yüksek skrotal testislerde haftada bir defa olmak üzere üç enjeksiyonu içerir. Tedavi dozu her enjeksiyonda 1-3 yaş arası için 1500 IU, 4-6 yaş arası için 3000 IU, 6-15 yaş arası için 5000 IU olarak uygulanmalıdır. Bu tedavi için önerilen yaş 12-18 aylardır. LHRH'ın sprey olarak her burun deliğine 100 µgr olarak günde 6 kez, 3-4 hafta uygulanması önerilmektedir.

hCG ve GnRH tedavisinin etkinlik ve yan etkilerinin değerlendirildiği randomize, kontrollü çalışmalarda değişik başarı oranları bildirilmiştir. Ancak birleşilen nokta GnRH, hCG ve plasebo için başarı oranları sırasıyla %21, %19 ve %4 olarak bildirilmektedir. Gill ve Kogan'ın derleme çalışmalarında hormon tedavisinin başarı oranının %33-99 olduğu bildirilmiştir(116). Pyorala ve ark. tarafından yayınlanan 1958 ile 1990 yılları arasında yayınlanmış 33 çalışmanın metaanalizinde en iyi başarı oranı preskrotal ve yüksek skrotal testislerde bulunmuştur(117). Ayrıca, hormon tedavisi ile inen testisler %10-20 oranında önceki yerleşimlerine çıkmaktadırlar.

Bazı yayınlarda hormon tedavisinin başarı oranının yüksek olmasının bu çalışmalardaki hasta örnekleme retraktıl testis hastalarının da katılmış olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Sadece inmemiş testis hastalarının alındığı, retraktıl testislerin alınmadığı gruplarda alınan sonuçların bazılarında başarı oranı testisin spontan inme oranı arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Bu nedenle, bazı yazarlar tarafından retraktıl testis- inmemiş testis ayrımında hormon tedavisinin kullanılması önerilmektedir(117).

Hormon tedavisi sonrası pubik kıllanma, genital organlarda büyüme, saldırgan davranışlar ve skrotal hiperpigmentasyon gibi ikincil seks karakterlerinde hızlanan artış ve erken epifiz kapanması görülebilmektedir. Bu nedenle HCG'nin başarıyı sağlayan en düşük dozda ve en kısa süre ile uygulanması uygundur. LHRH tedavisi sonrası ateş basması, meme

büyümesi, meme ağrısı, daha az oranda olmak üzere kabızlık, ishal, bulantı ve karaciğer enzimlerinde yükselme görülebilmektedir.

2.14.2. Cerrahi Tedavi

İnmemiş testis, abdomenden dış inguinal halkaya kadar herhangi bir noktada olabileceği gibi, “iniş güzergahının dışında,” çok farklı bir lokalizasyonda da olabilir. İnmemiş testis cerrahisi yapmadan önce inguinal bölgedeki kasların, fasiaların, damarların, sinirlerin ve spermatik kordun anatomisi; ayrıca, kordun çevre dokularla olan normal ve anormal ilişkisinin çok iyi öğrenilmesi şarttır. Ancak bundan sonra güvenli bir ameliyat yapmak ve daha başarılı sonuçlar almak mümkün olabilir. Özellikle bir yaş civarındaki çocuklarda anatomik yapıların ince ve narin olması, sahanın dar olması, açık cerrahiye zorlaştıran faktörlerdendir.

İnmemiş testis tanısı konan bir bebeğe, 6-12 aylık iken cerrahi tedavi önerilebilir ve bu tedavi 18 ay sonrasına bırakılmamalıdır. Ameliyattan sonra da en az 12 aylık izlem gereklidir. Bilateral inmemiş testiste pubertede bir muayene daha önerilir. İzlemde nüks ve atrofi araştırılır. Başlangıçta ameliyat edilmesine gerek görülmeyen, ancak skrotal pozisyonunda şüphe olan (ciddi retraktıl testis gibi) olgular 2 yılda bir görülerek yükselen testis yönünden araştırılmalıdır. Yine, önce inmemiş testis tanısı alan, fakat testisi kendiliğinden inen olgular da uzun dönem takibe alınmalıdır(118)

Açık cerrahi yöntemlerle tedavi edilecek hastada yaklaşımı belirlemede testisin pozisyonu (abdominal, inguinal, distal inguinal) ve skrotuma olan mesafesi rol oynar. Distal inmemiş testislerde inguinal ya da skrotal yaklaşım seçilebilir. Ele gelmeyen testislerde kullanılacak cerrahi yöntem ameliyat öncesinde karar verilmesi ve hasta yakınlarının uygun şekilde bilgilendirilmesi önemlidir. Abdominal testislerde aşamalı orşiopeksi ya da Fowler-Stephens orşiopeksi tercih edilebilir.

Ele gelmeyen testiste ultrason ve laparoskopi uzun bir süredir standart tanı ve tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Ancak, ele gelmeyen testislerin büyük bir bölümü iç inguinal halka yakınındadır ve bu testislerde laparoskopi çok da gerekli olmayabilir. Çünkü bu nedenle bazı yazarlar, ele gelmeyen testiste inguinal insizyonla başlayıp, kesi yakınında testis bulunamadığında transinguinal laparoskopi yapılmasının basit, güvenli ve ucuz bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir(119,120). Uzun kıvrımlı vaz deferens varlığında, laparoskopik Fowler Stephens orşiopeksi sırasında kollateral dolaşımın daha fazla zarar

görebileceği ve bu olgularda açık ameliyatın daha başarılı olabileceğini savunan yazarlar vardır(121). Transinguinal laparoskopî, yıllardır tartışma konusu olan karşı tarafta inguinal herni eksplorasyonu yapılmasına da basit ve güvenli bir çözüm getirmiş gibi görünmektedir(122).

a.İnguinal Basit Orşiopeksi

Açık inguinal orşiopeksiye tranvers ya da hafif oblik bir inguinal cilt insizyonu ile başlanır. Cilt insizyonundan sonra, ciltaltı, Camper ve Scarpa fasiaları da tercihen elektrokoterle insize edilerek eksternal oblik abdominal kas fasiası görülür. Bundan sonra eksternal abdominal kas fasiasına bisturi ile bir delik açılıp, bu delikten distale doğru önce künt diseksiyon yapıp fascia yükseltildikten sonra makasla kesi yapılır. Spermatik kord hem proksimalde hem distalde medial, lateral ve inferiorundaki bağlantılarından ayrılır, bu sırada ilioinguinal sinir kord üzerinden kenara sıyrılarak zarar görmemesi sağlanır. Proksimalde patent processus vaginalise, distalde ise muhtemel bir kıvrım yapan vaz deferens dikkat edilmelidir.

Testis gubernakuler uçtan serbestleştirildikten sonra hafif bir traksiyonla spermatik kordun proksimaldeki bağlantıları ayrılır; peritonun kord üzerindeki uzantısı serbestleştirilip iç inguinal halkanın proksimalinde bağlanır. Ameliyat sonrasında testiküler retraksiyonun en önemli nedeni peritoneal uzantının serbestleştirilmemesi ve inguinal kanal içinde kalmasıdır. Testisin skrotum içine rahatça yerleşeceği kadar uzunluk sağlanamamışsa, retroperitonda vaz deferens ve testiküler damarların ayrıldığı noktaya kadar diseksiyona devam edilir. Bu da yeterli uzunluk sağlayamazsa, transvers fascia insize edilerek (inguinal kanal arka duvarı açılarak) kordun daha kısa bir yoldan distale uzanması sağlanmaya çalışılır (Prentiss manevrası). Bazen, bu manevra sırasında inferior epigastrik damarın bağlanması da gerekebilir.

Testis serbestleştirildikten sonra, skrotal cilde yapılacak transvers bir insizyondan, ciltle Dartos tabakası arasında künt şekilde bir boşluk oluşturulur. Dartos tabakası pensle delinir ve testis inguinal kanalda torsiyone edilmeden bu poşa yerleştirilir. Testis skrotuma indirildikten sonra dikişle sabitlenmesi konusunda çekinceler vardır. Tunika albugineadan geçen sütürlerin testise ve fertiliteye zarar vermesi söz konusu olabilir. Bu nedenle testisi sadece Dartos cebine yerleştirip dikişle sabitlenmemesini önerenler vardır(123,124). Bu durumda da torsiyon riski daha yüksek olacaktır. Alternatif olarak, testis Dartos cebine yerleştirilip, tunika albuginea yerine tunika vaginalis yapraklarından geçen bir dikişle

skrotum duvarına sabitlenebilir. İnguinal bölgede ele gelen testislerde basit orşiopeksinin başarı oranları %95'in üzerindedir(125).

b.Skrotal Orşiopeksi

Bianchi ve Squire tarafından önerilen ve giderek daha fazla sayıda taraftar bulan skrotal orşiopeksinin avantajları; kısa ameliyat süresi, daha az postoperatif ağrı, daha az yara izi olarak özetlenebilir. Ancak bu teknikle ilgili endişe, processus vaginalisin yeterince yüksek bağlanamaması halinde herni ve hidrosel gelişmesi ve proksimal yapışıklıkların iyi ayrılamaması durumunda testisin ameliyattan sonra retrakte olması ihtimalidir(126). Bu teknikte, skrotal cilt katlantısına paralel şekilde, skrotum üst sınırında yapılan insizyonla ameliyata başlanır. Testis mobilize edilmeden önce Dartos cebi oluşturulur. Asistan, testisi sabit tutarak diseksiyonu kolaylaştırır. İnguinal kanal ön duvarının açılmasına gerek kalmadan, sadece ekartasyonla, çoğu olguda kanal içinde diseksiyon yapılabilirdiği, processus vaginalisin inguinal orşiopeksideki gibi bağlanıp ayrılabilirdiği, yeterli kord uzunluğu sağlanamadığında da rahatlıkla inguinal bölgeye ikinci bir insizyon yapılabileceği bildirilmiştir(125). Bu teknikte, ameliyat süresi 7-36 dk. arasındadır. Testisin skrotuma başarılı şekilde yerleştirilmesi olguların %89.5-100'ünde mümkün olmuştur ve %0-10,5'inde klasik iki insizyonlu yöntemle geçilmesi gerekmiştir(127,128). İnguinal kanalda yerleşmiş testislerde başarı biraz daha düşüktür. Ortalama 6-30 aylık izlemde atrofi, herni ve hidrosel oluşumuna rastlanmadığı bildirilmiştir.

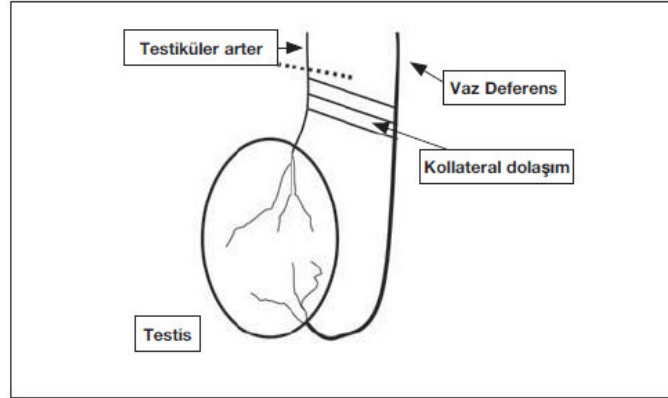
Bassel ve ark.'ları, skrotal orşiopeksi serilerinde olguların %62'sinde patent processus vaginalis olduğunu saptamış, bu durumun başarıyı anlamlı şekilde etkilemediğini bildirmişlerdir(127). Günümüzde, geniş serilerdeki başarılı sonuçları göz önünde bulundurulduğunda, skrotal orşiopeksinin seçilmiş olgularda çift insizyonlu basit inguinal orşiopeksiye ciddi bir alternatif haline geldiği sonucuna varılabilir.

c.Fowler Stephens Orşiopeksi

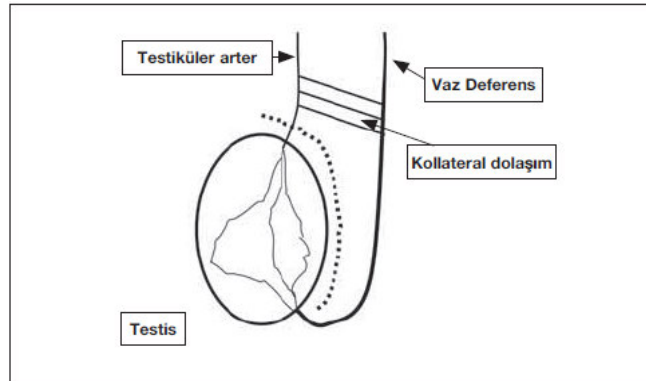
Testisin skrotuma olan mesafesini kısıtlayan yapı genellikle testiküler arterdir. Fowler Stephens ameliyatında testiküler arter bağlanarak, spermatik korda testisin gerginlik olmadan skrotuma inmesini sağlayacak uzunluk kazandırılmaya çalışılır. Bu durumda testis beslenmesi vaz deferens arterinden gelen kollateral dolaşıma dayanacaktır. Vaz deferens üzerinde yaklaşık iki cm'lik bir periton şeridi bırakılmalı ve bu bölge nazik olmayan

diseksiyonlarla çıplaklaştırılmamalıdır. Abdominal testislerde tek ya da iki aşamalı Fowler-Stephens planlanabilir. Tek aşamalı onarım, açık ya da laparoskopik olarak yapılabilir.

Orijinal Fowler-Stephens yöntemine Koff'un yaptığı modifikasyon, testiküler arterin uç arter olmadığı histolojik bulgusuna dayanır ve testiküler arterin testise yakın bir noktadan kesilmesiyle, daha fazla uzunluk kazanılması ve pediküldeki gerginliğin daha da azaltılması hedeflenir(129,130). Koff bu yöntemle, abdominal testiste tek aşamalı bir ameliyatla bir yıllık takipte %93 başarı elde etmiştir; ancak bu yöntemi değerlendiren başka yayın henüz mevcut değildir. Orijinal Fowler-Stephens yönteminde arter testise uzak bir noktadan kesilerek, vazal arterden gelen kollateral dolaşımın, testisi üst kutbundan beslemesi öngörülür(Şekil 8). Testis içinde, subtunikal arteriyel anastomozların varlığında ise, teorik olarak tüm testis alt kutuptan giren dolaşım ile beslenebilir, testisküler arterin uzak bir noktadan bağlanma zorunluluğu söz konusu olmaz (Şekil 9).



Şekil 8. Orijinal Fowler-Stephens yönteminde testiküler arterin bağlanma yeri ve kollateral dolaşım.



Şekil 9. Koff yöntemiyle Fowler-Stephens ameliyatında testiküler arterin bağlanma yeri ve kollateral dolaşım (Testis içinde subtunikal arteriyel anastomozlar şematize edilmiştir).

İki aşamalı Fowler Stephens yönteminde, ilk aşamada testiküler arter genellikle laparoskopik olarak bağlanır ve testis bulunduğu yerde bırakılır. Altı ay sonra, kollateral dolaşım gelişmiş olacak ve testis bulunduğu yerden skrotuma indirilebilecektir. Yakın tarihli bir derlemede, Fowler- Stephens yöntemiyle orşiopeksinin ortalama başarı oranları; tek aşamalı için %80, iki aşamalı için %85 olarak bildirilmiştir(131). İstisnai bir çalışmada, ele gelmeyen testis tedavisinde, anatomiye hâkim olunarak, testisin damarları mobilize edilerek ve korunarak yapılan standart inguinal açık cerrahiden %97'lik bir başarı da bildirilmiştir. Aynı yazarlar benzer testislere Fowler-Stephens yaptıklarında %74'lük bir başarı sağladıklarını bildirmişlerdir(132).

d.İki Aşamalı Orşiopeksi

Standart iki aşamalı orşiopekside batındaki testis mümkün olduğunca serbestleştirilerek skrotuma yaklaştırılmaya çalışılır ve indirilebilen en distal noktaya sabitlenir. Testis, altı ay sonraki ikinci bir ameliyatla skrotuma sabitlenir. Bu yaklaşımın avantajı, testisin pedikülünün korunması, dezavantajı ise ikinci aşama ameliyatın fibrozis nedeniyle zorlaşması, hatta bu nedenle önemli yapıların zarar görme ihtimalidir. Bazı yazarlar, ilk aşama ameliyatta, testisi sentetik bir kılıfa sararak ikinci ameliyatı kolaylaştırmayı amaçlamışlardır(133). Bu yöntemle de %80-100 arasında başarı oranları bildirilmiştir.

e. Laparoskopik Orşiopeksi

Laparoskopinin açık operasyona oranla, azalmış postoperatif ağrı, daha iyi kozmetik görünüm ve hastanede yatış süresinde azalma gibi birçok avantajı mevcuttur ve son 10 yılda çocuk cerrahisinde kullanımı gittikçe artmaktadır. Günümüzde intraabdominal testis varlığı, boyut ve lokalizasyonunun tanımlanması için tercih edilen yöntem tanısal laparoskopidir. Cortesi ve arkadaşları 1976 yılında ilk kez palpe edilemeyen testis için tanısal laparoskopiyi tanımlamasıdan bu yana bu uygulama tanıda en güvenilir yöntem olarak kabul görmüştür(134).

Tanısal laparoskopi açık orşiopeksinin bir parçası olması yanında laparoskopik orşiopeksi, laparoskopik inguinal eksplorasyon veya laparoskopik orşiektomi gibi ameliyatlarda kesin tedavinin ilk basamağını oluşturmaktadır. Jordan ve arkadaşları 1992 yılında ilk kez laparoskopik orşiopeksi sonuçlarını rapor etmesi ile laparoskopik orşiopeksi popülerlik kazanmıştır(135).

Literatürdeki en geniş laparoskopik orşiopeksi serisinde, inmemiş testis %33 oranında solda, %53 oranında sağda ve %14 oranında bilateral izlenmiş, laparoskopik esnasında testisler %58 oranında iliak damarlar seviyesi veya daha yüksek intraabdominal pozisyonunda, %22 oranında iliak damarlar ve internal inguinal halka arasında, %16 oranında kayan (peeping) testis pozisyonunda, %53 oranında intrakanalikular ve %1 oranında retrovezikal pozisyonunda izlenmiştir(136).

Baker ve ark.'larının 2001 yılında yaptıkları retrospektif, nonrandomize, çok merkezli analizde laproskopik tekniğin başarı oranları; primer laparoskopik orşiopeksi için %97.2, tek aşamalı Fowler-Stephens orşiopeksi tekniği için %74.1, iki aşamalı Fowler-Stephens tekniği için ise %87.9 oranlarında başarı ve toplamda %6.1 oranında testis atrofisi belirtilmiştir(137). Samadi ve arkadaşları değerlendirdikleri 203 olguda, laparoskopik müdahalenin açık müdahaleye oranla çok daha başarılı bir yöntem olduğunu (%95 ve %76) belirtmişlerdir(138).

İşlem öncesi hastaya mutlaka nazogastrik kateter ve üretral kateter takılmalıdır. Tanısal laparoskopi ile başlanan ameliyatta, cerrah öncelikle periton boşluğuna girmelidir. Çoğu merkez açık trokar giriş tekniğini ve 5 mm trokar sistemini önermektedir. İnfraumblikal veya supraumblikal transvers insizyon sonrası üç veya beş mm'lik trokarlar ile direkt laparoskopik görüş altında periton boşluğuna girildikten sonra başlanılan tanısal laparoskopide, pelvis orta hattı gözlenmelidir. Transvers peritoneal kıvrım normal tarafta, eğer mevcutsa, kasığa doğru takip edilmelidir. Vaz deferens ve damarlar internal inguinal ringe giriş noktalarında bulunmalı, spermatik kord periton altından izlenebilmelidir. Daha sonra palpe edilmeyen tarafa yönlendirilmelidir.

Patognomonik bir bulgu olarak vaz deferens ve damarlar birbirlerine yaklaşarak hiçbir gonadal yapı olmaksızın kör sonlanabilir. Kaybolan testis sendromu olarak tanımlanır. Bazı olgularda kör sonlanan vaz deferens görülse de komşuluğunda damar yapıları izlenemeyebilir. Bu durumda laparoskopik eksplorasyon kaudale doğru kolon kaldırılarak ilerletilir. Eğer bir gonad mevcutsa damarların ucunda izlenebilir. Eğer açık bir internal inguinal ring izleniyorsa (örneğin fıtık kesesi) kayan testis veya inguinal kanalda gonadal yapılar bulunma olasılığı mevcuttur. Bu durumda açık veya laparoskopik inguinal eksplorasyon yapılmalıdır. Kayan testis varlığında inguinal kanala doğru uygulanacak hafif bir basınç testisin abdomen içersine geri düşmesini sağlayacaktır.

Inguinal halka içine doğru seyreden vaz deferens ve damarlar varlığında uygulanacak yöntem hakkında farklı görüşler mevcuttur. Bazı klinisyenler bu aşamada inguinal

eksplorasyonu gereksiz görseler de, De Luna ve arkadaşları inguinal kanalda %10 oranında tübül yapıları içeren gonadal kalıntılar olabileceği ve bunların içinde %5.6 oranında germ hücreleri bulunabileceği belirtilmiştir(105). Bu yüzden çoğu klinisyen malign transformasyon riski içeren bu tübül yapılarını çıkarmak amacı ile açık veya laparoskopik inguinal eksplorasyonun gerekli olduğunu savunmaktadırlar.

İnternal inguinal halkaya 2 cm uzaklık içerisinde bulunan veya kontralateral inguinal halka hizasına taşınabilen testislerin skrotuma indirilebilmesi için yeterli damarsal uzunluğuna sahip olabilecekleri belirtilmiştir. Bunun yanında Yücel ve arkadaşları retrospektif olarak inceledikleri laparoskopik orşiopeksi serilerinde karşı internal ringe testisin uzatılması manevrasının tutarlı bir sonuç vermediğini ve internal halkaya uzaklıkları iki cm içerisinde bulunan ve primer laparoskopik orşiopeksi uygulanan 46 intraabdominal testiste, %14 oranında atrofi ve %12 oranında reoperasyon ihtiyacı belirtmişlerdir(139).

İnteraabdominal testis olgularının tedavisinde Fowlers-Stephens tekniğinin gerekli olmadığını savunan yazarlar da mevcuttur. Daher ve arkadaşları spermatik damar diseksiyonu yapmadan skrotuma tespit ettikleri 23 intraabdominal testis olgusunda tespit sonrası skortum cildinin yukarıya doğru retraksiyonu olsa dahi altı aylık takip sonrasında testis atrofi izlemediklerini rapor etmişlerdir(140).

Orşiopeksi işleminde testis inferior peritoneal ve gubernakuler bağlantılarından ayrılarak serbestleştirilir. Gubernakuler bağlantılar damarsal yapılar içerdiği için koter kullanılmalıdır. Spermatik damarlar ve diğer yanda vaz deferens laterallerinden başlanan, distal spermatik damarlar ve vaz deferens arasındaki periton yaprağının korunduğu, böylece paravazal damar sistemi ve spermatik damar sistemi arasındaki damarsal bağlantıların zarar görmediği bir diseksiyon yapılır. Zorlu olgularda testis damarlarının üzerinden periton yaprağı ayrılarak vaz deferens ve damarlar arasında diğer peritondan ayrı bir ada bırakılır. Daha sonra spermatik damarlar barsakların arkasından büyük damarlara doğru diseke edilir. Bu manevra sonucunda halen yeterli uzunluk sağlanamaz ise spermatik damarlar kesilir.

Testisin skrotuma transferi için birçok yol tanımlansa da subdartos poş içerisinde, simfizis pubis üzerinden seyrederek, periton boşluğuna ilerletilen bir hemostatın laparoskop yardımı ile oblitere umblikal arter medialine ulaştırılması kolay ve efektif bir yöntemdir. Tanımlanan diğer bir yöntem ise transskrotal yol ile simfizis pubis üzerinden abdomene ek bir port yerleştirilmesidir.,

Radymar ve arkadaşları ortalama 6.2 yıl takip ettikleri 57 laparoskopik olarak müdahale edilmiş palpe edilemeyen testis vakarında %96.5 oranında canlılık rapor

etmişlerdir(141). Esposito ve arkadaşları, iki aşamalı Fowler- Stephens operasyonu sonrası ortalama 30 ay takip ettikleri 33 hastanın sadece bir tanesinde atrofi izlerken, daha sonra ortalama 14.7 yıl sonra renkli Doppler ultrasonografisi ile tekrar değerlendirdikleri 12 hastanın 2'sinde atrofi (%16.7) ve bütün opere olmuş testislerde kontralateral tarafa kıyasla azalmış testis boyutu tespit ettiklerini rapor etmişlerdir(142,143).

f.Testiküler Ototransplantasyon (Mikrovasküler Orşiopeksi)

Yüksek intraabdominal testislerin tedavisi için tanımlanan bu yöntemde testiküler damarlar kesilerek mikrocerrahi yöntemlerle inferior epigastrik damarlara anastomoz sağlanır. Abdominal inmemiş testis tedavisinde diğer yöntemler etkin olarak kullanıldığından, bu tekniğin uygulandığı çok az merkez vardır ve tecrübe birikimi açısından referans merkezlerinde uygulanması da mantıklıdır. Bukowski ve ark bu yöntemle tedavi ettikleri hastalarda %95'in üzerinde bir başarı elde ettiklerini bildirmişlerdir(144).

g.Orşiopeksi Komplikasyonları

Orşiopeksi komplikasyonları; testisin geri kaçması, kanama, hematoma, ilioinguinal sinir hasarlanması, testis torsiyonu (iatrojenik ya da spontan), vaz deferens hasarlanması ve testis atrofisidir. Atrofi, ameliyat sırasında testisin beslenmesini bozacak hatalar yapılmasına bağlıdır; spermatik korda aşırı koter kullanımı, yanlışlıkla damarların bağlanması, kordun torsiyone edilmesi, Fowler-Stephens orşiopeksi sırasında kordun aşırı gergin bırakılması gibi. Testisin geri çekilmesi de genellikle kord üzerindeki peritonun yetersiz diseksiyonu ve iç halka proksimali değil de inguinal kanal içinde bağlanması nedeniyle olur.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı ve Halk Sağlığı Anabilim Dalı tarafından 2008-2009 öğretim yılında İstanbul ili İ.Ü. Toplum Hekimliği Uygulama Araştırma Merkezi Silivri Sağlık Grup Başkanlığı bölgesinde yapılmıştır(Şekil 10). Milli Eğitim Bakanlığına bağlı 38 ilkokul ve anasınıflarının tamamında 1-6. sınıflarda okuyan 6102 erkek öğrenci, niceliksel araştırma amacıyla tarama çalışması, bölge Milli Eğitim Müdürlüğünden gerekli yasal izinlerin alınmasını takiben, okullarda oluşturulan uygun ortamda, öğrencilerin aileleri bilgilendirilerek, dış genital organlarına yönelik muayeneler gerçekleştirilmiştir.

Tüm çocuklar kendi okullarında hazırlanan uygun bir muayene odasında, oda sıcaklığında ve ayakta, kıdemli çocuk cerrahisi asistanları tarafından muayene edilmiştir. Muayene sırasında testis yerleşimine ve boyutlarına, hidrosel, varikosel ve inguinal herni varlığına bakılmıştır. İnmemiş testis ve inguinal herni saptanan çocuklar yatırılarak ve/veya öksürtülerek muayene işlemleri tamamlanmıştır. Çalışma Çocuk Cerrahisi ve Halk Sağlığı öğretim üyeleri gözetiminde gerçekleştirilmiştir.

Muayene esnasında inmemiş testis, gliding testis ve retraktıl testis saptanan öğrenciler daha sonra aileleri eşliğinde hastane ortamında tekrar değerlendirilmiştir. Öğrencilerin aileleri ile birlikte inmemiş testis risk faktörlerinin ortaya konulması amacıyla ebeveynler arasında akrabalık, ailede bilinen hastalıklar (babada inmemiş testis öyküsü?), çocuğun doğum kilosunu, aşıları, ek hastalık varlığı, tanıdaki gecikmenin nedenlerini araştırmak amacıyla ailelerin eğitim durumu, daha önce sünnet yapıp/yapılmadığı, inmemiş testis tanısı biliniyorsa ne kadar zamandır bilindiği , daha önce opere olup olmadığı , opere olan hastaların kaç yaşında, nerede ve kim tarafından opere edildiğine yönelik soru formları doldurulmuştur(Şekil 11,12). Muayene sonrası patoloji saptanan öğrencilerin ailelerine gerekli bilgi verilmiş ve uygun görülen tedavi planlanarak uygulanmıştır.

Çalışma sonucunda elde edilen veriler istatistiksel olarak aritmetik ortalama, standart sapma, dağılım ve % oranları kullanılarak hesaplanmıştır. Elde edilen veriler literatürdeki sonuçlarla karşılaştırılarak, Halk Sağlığı ABD ile birlikte değerlendirilmiştir.



Şekil 10. İstanbul ili Silivri ilçesi haritası

ÇAĞRILAN HASTA İÇİN MUAYENE FORMU

1. Çocuğun Adı Soyadı: 2. Yaş:..... 3. Cinsiyet: E () K ()

4. Annenin Eğitimi: İlkokul () Ortaokul () Lise () Yüksek Okul ()

5. Babanın Eğitimi: İlkokul () Ortaokul () Lise () Yüksek Okul ()

6. Anne ile Baba arasında akrabalık var mı? Evet () Hayır ()

7. Annenin hamileliği sırasında: İlaç kullanımı () Hastalık öyküsü () X-Ray ()

8. Prenatal anamnez:

a. Doğum şekli ve Yeri: Normal () Sezeryan ()

Evde () Hastanede ()

b. Doğum Tartısı:

c. Aşıları: Tam () Eksik ()

d. Geçirilmiş hastalık veya operasyon var mı? Yok ()

Hidrops öyküsü () Mekonyum peritoniti () Karaciğer hastalığı () Asit ()

Ekstrofi vezika () Omfalosel () Gastroşizis () Prader Willi Send. ()

Kistik fibrozis () Mukopolisakkaridoz () Ehler Donlas Send. () Marfan Send ()

Hunter Hurler Send. () Konjenital kalça çıkığı () V-P şant ()

9. Kaç Kardeş:

10. Diğer kardeşlerde :

İnguinal herni () İnmemiş testis () Ambigius genitelya () Diğer ()

11. Ailede hastalık öyküsü: Yok () Var ()

Babada inmemiş testis () İnguinal herni () Diğer ()

12. Sünnetli mi? Evet () Hayır ()

13. Sahada konulan ön tanı Normal () İnguinal herni () Hidrosel ()

İnmemiş testis () Genital başka anomaliler ()

Şekil 11. Tarama yapılan çocuklar için soru formu

İNMEMİŞ TESTİS

1. Sağ () Sol () Bilateral ()
2. Opere olmamış ise:
 - a. Ne zamandır biliniyor:
 - b. Hormon tedavisi almış mı? Evet () Hayır ()
3. Opere olmuş ise:
 - a. Kaç yaşında:
 - b. Nerede:
 - c. Çocuk Cerrahisi () Üroloji () Genel Cerrahi ()
4. Varsa istenen tetkik ve sonuçlar:

Şekil 12. İnmemiş testis saptanan çocuklar için soru formu

BULGULAR

İstanbul ili Silivri ilçesine bağlı toplam 38 ilkokul ve anasınıflarında eğitim gören 5-12 yaş grubunda 6102 erkek öğrenci genital bölgelerine yönelik incelemeleri yapıldı.

6102 öğrenciden inmemiş testis, retraktil testis, gliding testis, non-palpabl testis inguinal herni, hidrosel ve penis anomalileri saptanan 574 kişi hastane koşullarında ailelerinin onamı alınarak tekrar değerlendirildi.

Öğrencilerin okullarında yapılan ilk değerlendirmelerinde saptanan tanılar; 74 bilateral retraktil testis, 119 sağ retraktil testis, 69 sol retraktil testis, 31 bilateral inmemiş testis, 81 sağ inmemiş testis, 41 sol inmemiş testis, 1 bilateral atrofik testis, 3 sağ atrofik testis, 15 sağ insizyon skarı, 15 sol insizyon skarı, bilateral insizyon skarı, 4 sağ non-palpabl testis, 4 sol non-palpabl testis, 12 sağ hidrosel, 5 sol hidrosel, 3 bilateral varikosel, 3 sağ varikosel, 5 sol varikosel, 3 bilateral inguinal herni, 25 sağ inguinal herni, 12 sol inguinal herni, 5 hipospadias, 1 epispadias saptandı (Tablo 3).

Saha taramasında anomali saptanan 574 öğrencinin hastane koşullarında tekrar yapılan değerlendirmesinde 369 öğrencide ürogenital bölge anomalisi olduğu kesinleştirildi.

Tablo 3. Taramada saptanan genital bölge anomalileri

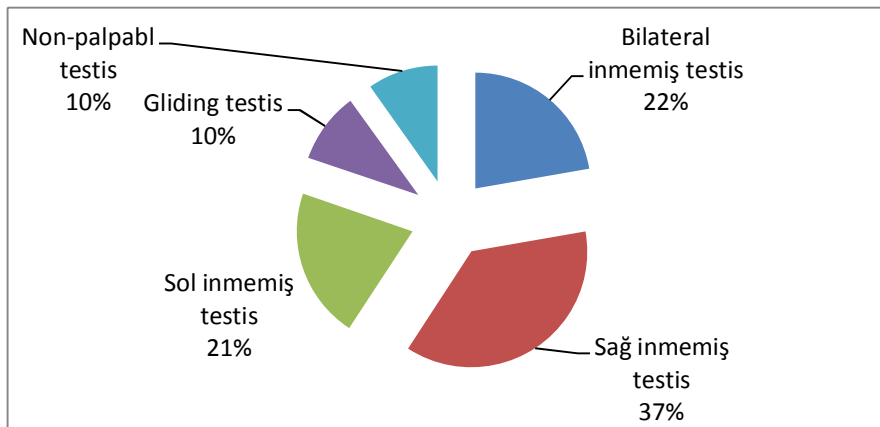
İnmemiş testis	81
Hidrosel	20
İnguinal herni	65
Varikosel	7
Hipospadias	5
Epispadias	1

Bu öğrencilerin 18 (%22) tanesinde bilateral inmemiş testis (5 tanesi daha önceden opere edilmiş), 30 (%37) tanesi sağ inmemiş testis (5 tanesi daha önceden opere edilmiş), 17 (%21) tanesi sol inmemiş testis (11 tanesi daha önce opere edilmiş), 6'sı sağ, 2'si sol olmak üzere 8 (%10) gliding testis ve 11 tanesinde de non-palpabl testis saptandı (Tablo 4,5,6). Non-palpabl testisli 11 öğrencinin birine testis tm , ikisine testis torsiyonu ve 3 tanesine atrofik testis tanısıyla orşiektomi uygulandığı saptandı(Tablo 4).

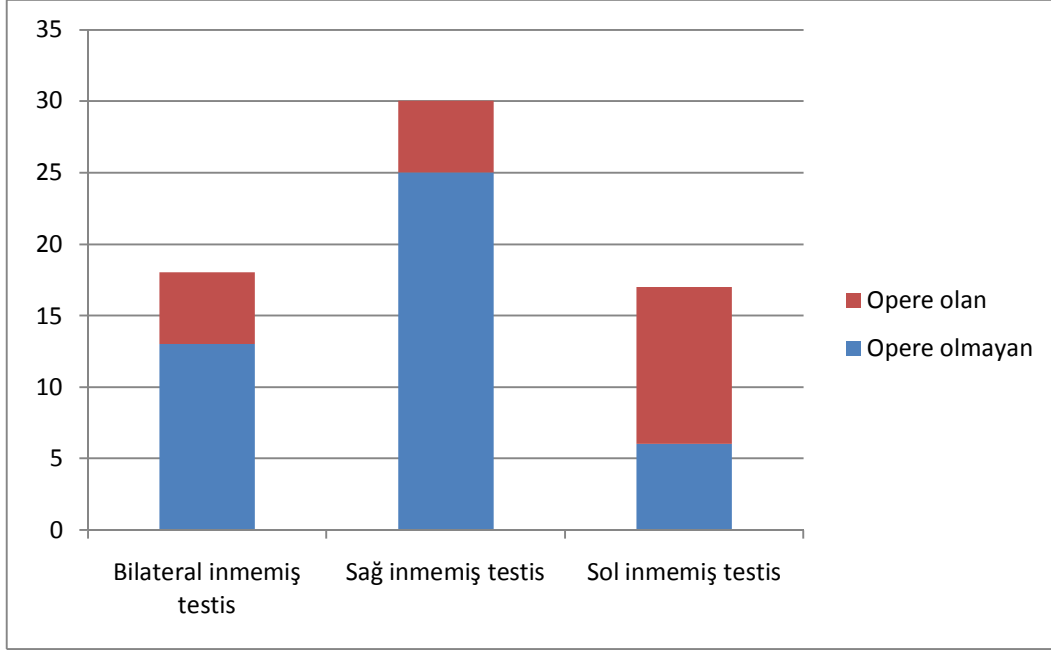
Tablo 4. İnmemiş testis lokalizasyonları

İnguinal kanal düzeyinde	65
Gliding testis	8
Non-palpabl testis	8
Ektopik testis	0
Retraktil testis	190

Tablo 5. İnmemiş testis olgularının lokalizasyona göre dağılım



Tablo 6. Opere olup olmadığına göre inmemiş testis dağılımı



İnmemiş testis prevalansı %1.19 olarak saptandı. Öğrencilerin sadece %27.2'sinin daha önce opere edildiği saptandı. 5 öğrencide inmemiş testisin, inguinal herni operasyonu sonrası geliştiği düşünüldü.

İnmemiş testis tanısıyla opere edilen hastaların ortalama operasyon yaşları 4.5 y (1.5 – 8 y) olarak saptandı. (Tablo 7) Öğrencilerin sadece 1 tanesinin inmemiş testis için önerilen operasyon yaşı olan 2 yaşın altında opere olduğu saptandı. Opere olan 21 öğrencinin 13 tanesi (% 62) ürolog tarafından, 7 tanesi (% 33.3) çocuk cerrahı ve 1 tanesi genel cerrah tarafından opere edildiği öğrenildi. Tarama çalışmasının yapıldığı bölgedeki hastanelerde çocuk cerrahi uzmanının olmadığı öğrenildi.

Tablo 7. Opere olan hastaların operasyon yaşları

Opere olan hastalar	Öğrenci sayısı	Yaş ortalaması	Standart sapmaları
Bilateral inmemiş testis	5	4.7	3.55
Sağ inmemiş testis	5	4.1	2.34
Sol inmemiş testis	11	4.6	4.78
Toplam	21	4.5	7.18

İnmemiş testis saptanan öğrencilerin 10’unda prematür doğum öyküsü mevcuttu ve 1 tanesi ikiz eşiydi. Toplam 18 inmemiş testisli öğrencinin doğum tartısı 3000 gr’ın altında idi(Tablo 8). Ayrıca inmemiş testis tanısı konulan öğrencilerin ek hastalık olarak 2 tanesinde beyin felci, 1 tanesinde ekstremitte anomalisi ve 3 tanesinde de konjenital kalp hastalığı saptandı(Tablo 9). İnmemiş testis saptadığımız öğrencilerin hiç birinde batın ön duvarı defektlerinden her hangi birine rastlanmadı. Öğrencilerin iki tanesinde ailede inmemiş testis öyküsü mevcuttu. İnmemiş testis tanısı konulan öğrencilerin 10’unun ailesinde akraba evliliği mevcuttu. İnmemiş testis tanısı konulan öğrencilerin ebevyn eğitim durumları 6’sı yüksek okul (%7.4), 14’ü lise (%17.3), 59’u ilköğretim mezunu (%72.8) ve 2’sinin okuma yazma bilmediği saptandı.

Tablo 8. İnmemiş testisli öğrencilerin doğum kiloları

Doğum kilosu	Sayı	%
Prematür	10	12.3
2400-3000 gr	8	9.9
3000 gr üstü	63	77.8
Toplam	81	% 100

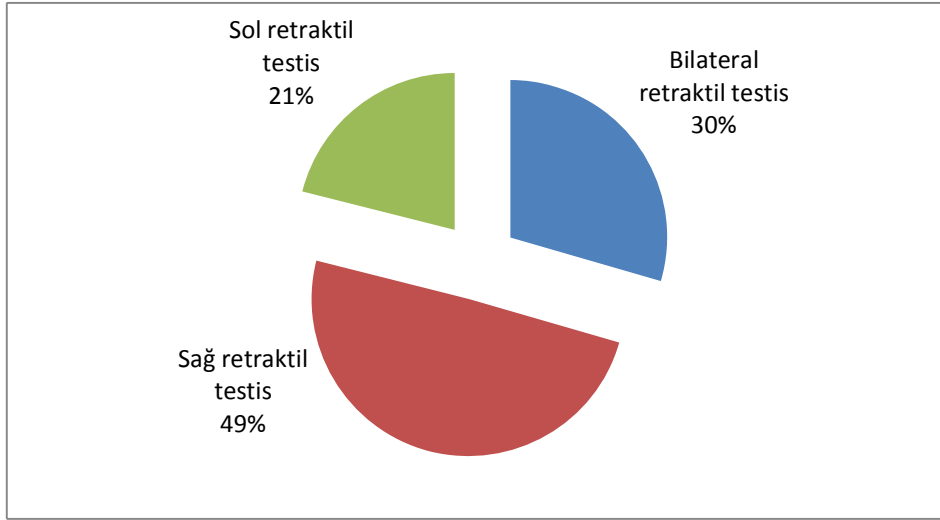
Tablo 9. Ek hastalıklar

Ek Hastalıklar	Kişi Sayısı
Konjenital Kalp Hastalığı	3
Beyin Felci	2
Ekstremitte Anomalisi	1
Testis Tm	1
İkiz Eşi	1

İnmemiş testis tanısı konulan öğrencilerin 15'inin (%18.5) sünnet olmadığı, 66'sının (%81.5) daha önce sünnet edildiği saptandı. İnmemiş testis tanısı konulan öğrencilerin 7'sinin (bir öğrenci farklı yaşlarda 2 kez olmak üzere) daha önce hormon tedavisi gördüğü ve bu öğrencilerin 4'ünün tedavi sonrası şikayetlerinin gerilememesi üzerine opere edildiği öğrenildi. İnmemiş testis tanısı konulan öğrencilerin 32'sinin tanıları ilk kez saha taraması esnasında, 28 öğrencinin ise velilerinin inmemiş testisi olduğundan haberdar oldukları saptandı.

Öğrencilerin 56 tanesinde bilateral retraktıl testis, 94 tane sağ retraktıl testis ve 40 tanesinde de sol retraktıl testis saptandı (Tablo 10). Retraktıl testis prevalansı 3.11 olarak hesaplandı. 10 öğrencide retraktıl testis inguinal herni operasyonu sonrası geliştiği düşünüldü.

Tablo 10. Retraktıl testis sağ-sol dağılımı



Öğrencilerin 6 tanesinde bilateral inguinal herni (3 tanesi opere edilmiş), 40 tane sağ inguinal herni (18 tanesi opere edilmiş), 19 tane sol inguinal herni (8 tanesi opere edilmiş), 13 tane sağ hidrosel, 7 tane sol hidrosel, 2 tane sağ varikosel ve 5 tanesinde de sol varikosel saptandı. Tarama esnasında 1 öğrencide glanüler epispadias ve 5 öğrencide de distal penil hipospadias saptandı.

TARTIŞMA

Çocuklarda dış genital organlara ait anomaliler ile oldukça sık karşılaşılmamasına rağmen; maalesef bu anomalilerin çoğunun ya tanısı zamanında konamamakta yada tanı konanların tedavileri zamanında yapılmamaktadır. Yetişkin döneme gelmiş çocuklarda dahi dış genital organ anomalilerinin hala saptanamadığı ve tedavi edilmediği anabilim dalımızda yaptığımız poliklinik muayenelerinde dikkati çekmektedir. Bunda en önemli neden uygun şartlarda ve uzman kişilerce yaptırılmayan doğumlardır. Çünkü bu şekildeki doğumlardan sonra yeni doğanın rutin muayenesi yapılamamakta ve var olan doğumsal anomaliler saptanamamaktadır. Dış genital organ anomalilerinin saptanamamasındaki ikinci önemli nedende doğum sonrasında çocukların rutin doktor kontrollerine götürülmemeleri veya götürülseler bile bazı doktorların tüm sistemleri muayene etmemesidir. Bazen de dış genital organ anomalilerinin tanısı bir şekilde konmakta ancak bilgisizlikten ya da yanlış yönlendirmeden tedavi gecikmektedir. Bunların önlenmesi için anne ve babaların, sağlık personelinin dış genital organ anomalileri konusunda doğru ve yeterli bilgilere sahip olmaları gerekmektedir.

Gerçek inmemiş testisin görülme sıklığı, prematürelde %30, miadında doğan bebeklerde de %3.4'tür. İster prematüre doğmuş olsun ister miadında inmemiş testisle doğan bebeklerin büyük bir bölümü postnatal 3. ayda skrotuma inmektedir. İnmemiş testis insidansı, birinci yaş gününde hem prematüre ve hem de term bebeklerde eşitlenmekte ve %0.7-1'e düşmektedir. Yani doğumda skrotum içinde yer almayan testislerin %70-75'i 1 yaşında skrotum içine inmektedir. Gerçek inmemiş testisin, 6 aylıktan sonra skrotuma inmesi beklenmez. Nitekim erişkin popülasyonundaki inmemiş testis insidansı da %0.7-1 arasındadır(1).

Çocuklarda dış genital organ hastalıklarının görülme sıklığı ile ilgili bilgiler genellikle yurtdışına ait olup ülkemizde bölgesel çalışmalardan bu konuya ait kısıtlı veri elde edilmiştir. Kriptorşidizm görülme sıklıkları ile ilgili farklı ülkelere ait farklı oranlar mevcuttur. Yegane ve ark.(145) İran'da yaptıkları bir taramada inmemiş testis oranını %1.12 olarak bulmuştur. Nijerya'da 5-13 yaş grubu çocuklarda inmemiş testis oranı %0.82 olarak saptanmıştır(146).

Epidemiyolojik çalışmaların en çok referans alınanı Scorer'ın 1950 Londra'sında yürüttüğü 3000'den fazla bebeğin tanı koyulup takip edildiği çalışmadır(147). Bu çalışmada termde doğanlarda %2.7, 2500 gramdan düşük doğum tartısı olanlarda ise %21 kriptorşidizm sıklığı bildirilmiş, üçüncü ay sonundaki sıklık ise %0.8 olarak verilmiştir. Bu oranlar askerler arasında yapılan insidans rakamlarıyla, yani erişkinlerle, uyum göstermektedir. Frey ve arkadaşlarının serisinde inmemiş testis insidansı 5 yaşında % 0.76, 11 yaş ve sonrasında % 0.64 olarak bulunmuştur(148).

Ancak 1970 ve 1980 yıllarında yapılan çalışmalarda inmemiş testis sıklığının neredeyse iki kat artış gösterdiği belirtilmiştir. Buna ek olarak, İngiltere'de, 4 yıllık bir süreçte, 7400 çocuğu kapsayarak yapılan bir kohortta, inmemiş testis sıklığı doğumda %4.9, üçüncü ayda %1.5 olarak verilmiştir(149). Bu artışın 2500 g eşik değeri alındığında 4 kata kadar varması dikkat çekicidir. Benzer artışların farklı ülkelerden gelen çalışmalarla da desteklendiği bu dönemde, bu artışın çevresel etkiler ve kimyasalların hormonlar üzerine etkileri sebebiyle olabileceği öne sürülmüştür(150,151). Bu çalışmalardan İskandinavya kökenli olanında Danimarka ve Finlandiya'da yapılan tarama sonucu, iki ülke arasında inmemiş testis sıklığı açısından çarpıcı farklılıklar bulunmuştur. Finlandiya'da doğan erkek çocuklarda sıklık %2.4 iken, Danimarka'da doğanlarda %9 gibi çarpıcı bir oran saptanmıştır. Üçüncü ay değerlendirmelerinde sıklık, sırasıyla %1.9 ve %1 olarak verilmiştir. Yazarlar bu farklılığı Danimarka erişkin erkek nüfusundaki yüksek testis tümörü ve bozulmuş sperm parametrelerini açıklamaya çalışmışlardır. Hafif derecedeki (çoğunluğu 3. ayda inen) inmemiş testislerin etiyolojilerinde ise, kimyasalların ve çevresel etmenlerin sorumlu olabilecekleri görüşü hakimdir. Yakın zamanda yayımlanmış bir makalede ise, Danimarka'da 2002 yılında doğan 1094 erkek bebeğin 4 yıllık takiplerinde kriptorşidizm insidansı %2.4 olarak bildirmiştir, %9'luk rakamın gerçekçi olmadığı yorumu yapılmıştır(152). Yazarlar bu düşüş trendini orşiopeksi sayısında genel olarak görülen azalmanın da desteklediğini belirtmişlerdir. Gerçekten de değişik ülkelerden gelen orşiopeksi sayıları bu görüşü destekler niteliktedir. Buna göre 1990'larda İngiltere'de orşiopeksi sayıları %33-%50 düşerken, A.B.D.'de üç farklı veri tabanının ikisinde benzer bir eğilim görülmüştür(153,154).

Çocuklarda inmemiş testis ile ilgili ülkemize ait en geniş seriye sahip bilgi Köroğlu ve ark. tarafından yapılan 50,000 çocuğun kronik hastalıklar açısından tarandığı çalışmadır. Buna göre 0-16 yaş arasında inmemiş testis görülme sıklığı %2.5 olarak ölçülmüştür. Bu

literatüre göre oldukça yüksek bir orandır. Bunun nedeni yazarlarında belirttiği gibi taramanın uzman bir hekim tarafından yapılmaması ve retraktil testisi olan hastalarında çalışmaya dahil edilmeleri olabilir(155).

Remzi ve ark. ise 7-13 yaş aralığındaki erkek çocuklarda yurt dışına ait verilerden oldukça yüksek olan %3.7 gibi bir oran saptamıştır. Bu oran bizim saptadığımız oranın iki katından fazladır ancak bu çalışmada tüm toplumu yansıtacak şekilde bir çalışma planlanmamış olup, çocuk polikliniğine başvuran hastalarda çalışmaya dahil edilmiştir. Vakaların seçilmiş olmasının bunda büyük rol oynadığını düşünmekteyim(156).

İlkokul çağı erkek çocuklarında inmemiş testis oranını araştıran bir diğer çalışma Sezgin tarafından 1986 yılında yapılan çalışmadır. Bu çalışmada yine Ankara ilinde ilkokul çağındaki 2269 erkek çocukta inmemiş testis araştırılmış ve oran %1.85 bulunmuştur(157).

Koçak ve arkadaşları da Turhal ilçesinde tüm ilçeyi kapsayacak şekilde yine ilkokul çağındaki erkek çocuklarda inmemiş testis oranını araştırmışlardır. Bu çalışmada da inmemiş testis oranı %1.77 bulunmuştur(158).

Daha sonraki yıllarda farklı araştırmacılar değişik bölgelerde yaptıkları çalışmalarda %0.9 ila %3.6 arasında görülme oranı saptamışlardır. İnmemiş testisin prevalansına bakıldığında oranın çocuğun gelişmesiyle birlikte azaldığı ancak bir yaşından sonra genellikle aynı oranda kaldığı görülmektedir (Tablo 1). Türkiye’de ilkokul çağı çocukları arasında yapılan eski tarihli çalışmalarda saptanan inmemiş testis oranları literatüre göre yüksek bulunmuştur. Fakat son yıllarda yapılan çalışmalarda saptanan inmemiş testis oranları literatürle uyumlu olarak % 0.8-1.3 arasında değişmektedir(Tablo 11). Biz de çalışmamızda ilkokul çağındaki erkek çocuklarında inmemiş testis veya orşiopeksi ameliyatı öyküsü varlığı oranını %1.19 olarak saptadık. Bu oran klasik bilgi olarak bilinen %1 oranına oldukça yakındır. Çalışmamızda İstanbul ili Silivri ilçesindeki bütün ilkokul ve anasınıfları taranmış ve tarama sonucunda inmemiş testis tanısı konulan öğrenciler bir kez daha hastane koşullarında öğretim üyesi denetiminde ve kıdemli çocuk cerrahi asistanları tarafından gözden geçirilmiş ve yanlış tanı olasılığı en aza indirilmeye çalışılmıştır. Literatürlerdeki inmemiş testis prevalansının farklılık göstermesi bizlere bölgesel ve çevresel farklılıklardan kaynaklandığını düşündürmektedir.

Tablo11. Ülkemizde farklı yaş gruplarında dış genital organ hastalıkları ile ilgili yapılmış çalışmaların sonuçları

Çalışma	Olgu sayısı (Yaş)	İnmemiş testis (%)
Köroğlu ve ark. (155)	50.000 (0-16 yaş)	2.5
Remzi ve ark. (156)	1.000 (7-13 yaş)	3.7
Guzel (159)	6.956 (ilkokul)	1.3
Akbay ve ark. (160)	4.075 (çocuk-erişkin)	3.6
Akay ve ark. (161)	2.000 (ilkokul)	1.85
Kayikci ve ark. (162)	1.534 (7-15 yaş)	1.10
Ciftci ve ark. (163)	434 (4-6 yaş)	0.9
Adayener ve ark. (164)	6.400 (13-15 yaş)	0.83
Altunoluk ve ark. (165)	3.500 (6-17 yaş)	1.37

İnmemiş testis, olguların %70-90'ında tek taraflıdır ve daha çok da sağda taraftadır (%53-58). İki taraflı görülme sıklığı %10-30 arasındadır. Kliniğimizde Salman FT ve ark. tarafından 1990 yılında yapılan, inmemiş testis tanısıyla opere olmuş 338 kişilik retrospektif

bir çalışmada sağ inmemiş testis %45.9, sol inmemiş testis %39.6 ve bilateral inmemiş testis %14.5 olarak saptanmıştır(166) Çalışmamızda 18 (%22) bilateral inmemiş testis, 30 (%37) sağ inmemiş testis ve 17 (%21) sol inmemiş testis, 8 (%10) gliding testis ve 8 (%10) non-palpabl testis saptanmıştır. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz veriler literatürle uyumluluk göstermektedir. Literatürde bazı yazarlar sağ ve sol inmemiş testis oranlarını birbirine yakın bildirirken, bazıları da sağda daha sık görüldüğünü belirtmektedirler. Literatürde iki taraflı inmemiş testis oranı %10-45 arasında değişmektedir(150,167).

İnmemiş testisli çocuklarda, testisler erken dönemde (1-2 yaş) histopatolojik değişiklikler gösterir. Bunlar leyding hücre sayısında azalma, sertoli hücrelerinde dejenerasyon, germ hücre sayısında azalma ve spermatosit gelişiminde yetersizliktir. Bunlara ilave olarak inmemiş testislerde ilk 6 ayda volüm kaybı, ilk ay içerisinde leyding hücrelerde hipoplazi ve ilk yaşta peritubuler fibrozis gelişir. Benzer değişiklikler normal inişini tamamlamış karşı testiste de görülür. Bunun sonucu olarak bilateral olgularda daha fazla olmak üzere fertilitate etkilenmektedir. Tellal ve ark.'ları, orşiopeksi yaptıkları yaş ortalamı 13 olan unilateral olgu grubunda %89 ve bilateral olan olgu grubunda %100 semen parametrelerinde bozulma saptamışlardır. Cerrahi tedavi kararı, testiste bu değişiklikler görülmeden önce ilk yaş içerisinde verilmelidir. Bizim çalışmamızda inmemiş testis saptadığımız olguların yaşları 5-12 arasında olup, daha önce opere olan hastalardan hiç biri literatürlerde önerilen 1 yaş altında yapılmamıştır. Sadece bir öğrenci çocuk cerrahisi kitaplarında makul kabul edilen 1-2 yaş aralığında opere edilmiştir. İnmemiş testis nedeniyle opere olan hastaların ortalama operasyon yaşları 4.5 y olarak hesaplanmıştır. Kliniğimizde Salman FT ve ark. tarafından 1990 yılında yapılan, inmemiş testis tanısıyla opere olmuş 338 kişilik retrospektif bir çalışmada operasyon yaş ortalaması 6.5 olarak saptanmış. Üzerinden geçen 20 yıllık sürede inmemiş testis için operasyon yaşının biraz daha azaldığı fakat hala istenen yaşlardan çok uzakta olduğumuzu göstermektedir(166). Ayrıca inmemiş testis saptadığımız öğrencilerin sadece %27'si opere edilmiş olup bu değer oldukça düşündürücüdür(168).

İnmemiş testis preterm, düşük doğum tartılı (<2500 g) ve gestasyon yaşına göre küçük (SGA) bebeklerde daha sık görülür. İster prematüre doğmuş olsun ister miadında inmemiş testisle doğan bebeklerin büyük bir bölümü postnatal 3. ayda skrotuma inmektedir. Çalışmamızda 10 öğrencide (%12) prematür doğum öyküsü mevcut olup toplam inmemiş testisli olguların %22'sinin doğum ağırlığı 3000 gr'ın altında saptanmıştır. Ders kitaplarında bahsedilen inmemiş testisli hastaların %14'ünün aile öyküsünde bir inmemiş testli birey

varlığını biz çalışmamızda saptamadık. Sadece bir öğrencinin babasında ve bir öğrencinin de amcasında inmemiş testis öyküsü mevcuttu.

Gliding testis önce Hadziselimovic ve ark., daha sonra da Lais ve ark. tarafından tarif edilmiş olup testisin skrotum dışında yer alıyor olmasına ve sıvazlamakla skrotum içine inmesine rağmen bırakılınca hemen yukarı çıkması olarak tanımlanır. Gliding testislerin gubernaküler bağlantısı olmadığından torsiyon riski yüksektir ve prosesus vaginalis çok geniş olduğundan testis fazlaca hareketlidir. Hadziselimovic ve ark. çalışmasında gliding testisli 427 çocuğun 7 yıllık izleminde olguların %24'ünde testis hacimlerinin karşı taraf testise göre önemli ölçüde azalmış olduğu ve yapılan testis biyopsilerinde histolojik bozuklukların saptandığını bildirmişlerdir. Bu literatür verileri göz önüne alındığında gliding testislerde inmemiş testis gibi muamele yapılması gerektiği ortaya çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda gliding testisli öğrenciler tüm inmemiş testisli olguların %10'nu oluşturmaktadır(169,170). Biz çalışmamızda gliding testis saptadığımız öğrencilerin tamamına literatür verileride göz önüne alarak operasyon önerdik.

İnmemiş testislerin yaklaşık beşte biri nonpalpabl testislerdir. Non-palpabl testis, farklı serilerde, inmemiş testis olgularının %5-28'ini oluşturmaktadır. İnmemiş testis olgularının %25'inde testis yoktur. Non-palpabl testisler bir yandan tanıdaki zorluk diğer yandan uygulanacak ideal tedavi seçeneğinin belli olmaması sebebiyle önemli bir tartışma konusudur. Non-palpabl testis değerlendirme ve tedavisi için birçok uygulama bulunmaktadır. Görüntüleme yöntemleri, insan koryonik gonadotropini (HCG) ile uyarım ve çeşitli cerrahi yaklaşımlar bu uygulamalardan bazılarıdır. İnmemiş testis tedavisinde en uygun tedavi yaklaşımının hangisi olduğu halen tartışma konusudur. Farmakolojik uyarım tedavisi ile intraabdominal bir testisi uygun intraskrotal lokalizasyona indirmenin mümkün olmadığı açıktır. Günümüzde intraabdominal testis varlığı, boyut ve lokalizasyonunun tanımlanması için tercih edilen yöntem tanısal laparoskopidir. Cortesi ve arkadaşları 1976 yılında ilk kez non-palpabl testis için tanısal laparoskopiyi tanımlamasından bu yana bu uygulama tanıda en güvenilir yöntem olarak kabul görmüştür(91). Tedavi aşaması tartışmalıdır. Non-palpable testis nedeniyle yapılan inguinal eksplorasyonlarda, palpe edilemeyen testislerin %50'sinin inguinal kanal içinde, %20-25'inin karın içinde internal halkanın hemen ağzında ve %15'inin de eksternal halka hizasında yer aldığı görülür. Non-palpable testislerin sadece %4'ünde monorşizm veya anorşizmle karşılaşılır. Testisin mevcut olmadığını söyleyebilmek için vas deferens ve testiküler damarların makroskopik ve mikroskopik olarak tespit edilmesi şarttır. Sadece vas deferensin kör sonlanıyor olması

monorşi veya anorşi tanısı için yeterli değildir. Vas ve epididim testisten ayrı kalmış olabilir. Non-palpabl testislerin %25, bazı serilerde %50'ye kadar çıkabilen bir kısmı atrofik testistir ve basit inguinal eksplorasyonla tedavi edilebilir. Tedavide bir başka seçenek ise laparoskopik orşipeksi veya Fowler-Stephens yöntemidir. Bu yöntemlerin açık cerrahiye olan üstünlükleri henüz tam anlamıyla kabul görmüş değildir(171). Ayrıca adolesan yaş grubundaki non-palpabl testislerdeki orşiektomi veya orşiopeksi uygulanmasındaki seçimler hala tartışmalıdır. Bizde çalışmamızda 8 (%10) öğrencide non-palpabl testis saptadık. Saptadığımız değer literatürler ile uyumluluk göstermektedir. Ayrıca bir öğrenci testis tm , iki öğrencide testis torsiyonu tanısıyla orşiektomi uygulanmıştı.

Retraktil testis 2 yaşından büyük bütün erkek çocuklarında testisin kremaster kasının kontraksiyonu ile zaman zaman skrotumu terk edip yukarı çıkması normal bir reflektir. Testisin travma veya yüksek ısıdan korunması için var olan bu refleksin genitofemoral sinirin kütanöz dalının uyarılmasıyla gözlenmesi mümkündür. Retraktil veya yoyo testis gonadın kremaster kasının aşırı duyarlılığı nedeniyle, testis yüksek skrotal pozisyonda veya dış halka dışında yüzeysel inguinal poşda yer aldığı ancak hafifce sıvazlandığında skrotumun içine indirilebildiği durumu tanımlar. Skrotum içine indirilen testis inmemiş testisin aksine her hangi bir gerginlik olmadan en azından kısa bir süre skrotumun içinde kalmaya devam eder. Boyutları da normal sınırlardadır. Gerçek inmemiş testisten en önemli farkı retraktil testislerin çoğunlukla bilateral ve genellikle bulundukları lokalizasyonun en azından, dış halkanın altında bir yer olması ve skrotuma taşındıktan sonra yerini kısa bir süre de olsa korumasıdır. Puberteden sonra, testislerin boyutları eksternal ringden sığamayacak kadar büyüdüğünden ve kremaster reflektelerindeki hiperaktivite androjenlerin etkisi ile normale döneceğinden testisler skrotum içine yerleşir.

Retraktil testis sıklıkla inmemiş testis olarak yanlış tanı konulan bir durumdur. Birçok araştırmaya rağmen hala retraktil testisin prevalansı, tanısı ve tedavisi konusunda kararsızlık vardır. Yaygın görüş retraktil testisin normalin bir varyantı olduğu yönündedir. Bazı araştırmacılar ise retraktil testiste morfolojik değişiklikler gözlemlemişler ve bunun infertilitede bir faktör olabileceğini öne sürmüşlerdir(172). İnan ve ark. çalışmalarında %3.9 oranında saptadıkları retraktil testisli çocukların testis volümlerinin yaşlıtlarına paralel olarak gelişmediğini fark etmişlerdir(173). Belloli ve ark. da %4.7 gibi yüksek oranda buldukları retraktil testisin hemen daima testiküler hipotrofinin eşlik ettiğini rapor etmişlerdir(174). Bu yüzden retraktil testis, skrotum içinde sabit durana kadar veya en azından puberte dönemine kadar yıllık olarak takip edilmelidir. Bizim yaptığımız taramada da %3.11 gibi benzer bir

oran saptanmıştır. Retraktif testis tanısı koyduğumuz öğrencilerin ailelerine ayrıntılı bilgi verilerek yıllık kontrollere gelmeleri öğütlenmiştir.

İnguinal herni onarımı sonrası gelişebilecek komplikasyonlardan biri iyatrojenik inmemiş testistir. Herni kesesinin diseksiyonu sırasında kord ve damarlara uygulanan traksiyon sırasında bazen testis de skrotum dışına çekilmiş olur. Ameliyatın bitiminde testisin tekrar skrotum içinde olup olmadığı kontrol edilmezse testis inguinal kanalın dış halkası civarında veya yüksek skrotal pozisyonda takılıp kalabilir. Geniş serilerde görülme sıklığı %0.2 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda saptadığımız inmemiş testisli olguların 5'inde (%6) , retraktif testisli olguların 10'nunda (%5) daha önce aynı taraftan geçirilmiş inguinal herni operasyonu öyküsü mevcuttu. İnkansere inguinal hernili olgularda, inguinal kanal içerisinde herni kesesine bitişik durumda seyreden testiküler ven ve arteri sıkıştırır ve testisin kan dolaşımının bozulmasına yol açar. Bu nedenle testiküler infarkt veya geç dönemde atrofi görülebilir. Redükte edilen inkansere inguinal hernilerde, redüksiyonu takiben %2.6-5 arasında testiküler atrofi ile karşılaşıldığı rapor edilmiştir. Elektif herni operasyonunda testiküler damarlarda zedelenme ihtimali söz konusu olsa bile operasyon sonrası testiküler atrofi sıklığı çok düşüktür. Taramamızda bir öğrencide 3.5 aylık iken bilateral inguinal herni operasyonu sonrası sağ atrofik testis gelişmesi nedeniyle 3 yaşında orşiektomi geçirme öyküsü mevcuttu.

Hipospadias penil üretranın yetersiz füzyonu olarak tanımlanır. Üretral meanın penis ventraline açılmasıdır. En sık görülen konjenital anomalilerdendir(175). Canlı doğan 1000 erkek bebeğin 4-8'inde görüldüğü tahmin edilmektedir. Sweet ve arkadaşlarının 1940'tan 1970' kadar süren 30 yıllık çalışmasında 13,776 canlı erkek doğumda 113 hipospadias vakası saptanmıştır(1/122)(176). Ülkemizde 2004 yılında Kayıkçı ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hipospadias oranını %0.39 olarak bulmuşlardır.(162) Akay ve arkadaşlarının Diyarbakır ilinde yaptıkları 2000 kişilik bir taramada hipospadias oranını %0.45 olarak saptamışlardır.(161) Biz çalışmamızda hipospadias oranını literatüre göre oldukça düşük olarak % 0.08 saptadık. Bunun nedenini muayenelerin özellikle inmemiş testis'e yönelik ayrıntılı yapılmasının amaçlanması nedeniyle hipospadias nedeniyle daha önceden opere olan hastaların gözden kaçmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda inmemiş testis tanısı konulan öğrencilerin 15'inin (%18.5) sünnet olmadığı, 66'sının (%81.5) daha önce sünnet edildiği saptandı. Bu sonuç bize öğrencilerin sünnet esnasında dahi skrotal muayenelerinin detaylı yapılmadığını ve sünnet işleminin hala

sünnetciler tarafından gerçekleştirildiği düşünülebilir. Çalışmamızda İnmemiş testis tanısı konulan öğrencilerin 32'sinin tanıları ilk kez saha taraması esnasında, 28 öğrencinin ise velilerinin inmemiş testisi olduğundan haberdar oldukları saptandı. İnmemiş testisi olduğunu bildikleri halde operasyona yanaşılması, toplumun bu konuda daha detaylı olarak bilinçlendirilmeleri gerektiğini ve rutin sağlık kontrollerinin daha sık yapılması gerektiğini göstermektedir. Çalışmamızda inmemiş testis tanısı konulan öğrencilerin ebeveynlerinin %72.8'inin sadece ilkokul mezunu olmaları, tanıdaki ve tedavideki gecikmelerin ailelerin kültürel ve sosyoekonomik düzeyleri ile yakından ilgili olduğunu göstermektedir.

SONUÇLAR

1. Çalışmamızda okul çağı çocuklarında %5.8 gibi yüksek oranda dış genital anomali bulunması, erken tanı için halkın bilinçlendirilmesinin gerekliliğine işaret etmektedir.

2. Çalışmamızda inmemiş testis prevalansını %1.19 olarak saptamış olup genel literatür bilgisi olan %1 den biraz fazladır. İnmemiş testis epidemiyolojisinde daha sağlıklı verilere ulaşmak için ortak tanı kriterlerinin benimsendiği, nüfus tabanlı çalışmalar yapmak gerekir. Doğumsal ve edinsel inmemiş testis insidanslarının ayrı hesaplanabilmesi için prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

3. Çalışmamızda saptadığımız inmemiş testisli öğrencilerin %22'si bilateral inmemiş testis, %37 sağ inmemiş testis ve %21 sol inmemiş testis, %10 gliding testis ve %10 non-palpabl testis saptadık ve bu değerler literatür verileri ile bağdaşmaktadır.

4. Çalışmamızda inmemiş testis saptadığımız öğrencilerin %27'si daha önce bir cerrah tarafından opere edildiği saptandı. Opere edilen hastaların sadece bir tanesi makul sayılabilecek operasyon yaşı olan iki yaş altında opere olmuştur. Ortalama operasyon yaşı 4.5 yaş olarak saptandı. Bu sonuçlar inmemiş testisin uzun dönem komplikasyonları açısından oldukça düşündürücüdür.

5. Çalışmamızda inmemiş testis saptadığımız öğrencilerin %12'sinde prematür doğum öyküsü mevcut olup toplam inmemiş testisli olguların %22'sinin doğum ağırlığı 3000 gr'ın altında saptandı. Klasik literatür bilgisi olarak inmemiş testisli hastaların %14'ünün aile öyküsünde bir inmemiş testisli birey varlığını biz çalışmamızda saptamadık.

6. Çalışmamızda öğrencilerin %3.11'inde retraktil testis saptanmış olup literatür verileri ile benzerdir. Retraktil testis tanısı koyduğumuz öğrencilerin ailelerine ayrıntılı bilgi verilerek yıllık kontrollere gelmeleri öğütlendi.

KAYNAKLAR

1. Elder JS: Congenital anomalies of the genitalia; in Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds): Campbell's Urology vol. 2, 1998;2120-2143.
2. Pettersson S, Soderholm B, Persson JE, et al: Testicular blood flow in man measured with versus occlusion plethysmography and xenon-133. Scand J Urol Nephrol 1973;7:115-119.
3. Jarow JP. Intratesticular arterial anatomy. J Androl. 1990;11(3):255-9.
4. Fowler R, Stephens FD. The role of testicular vascular anatomy in the salvage of high undescended testes. Aust New Zeal J Surg. 1959;29:92- 106.
5. Shafik A, Moftah A, Olfat S, Mohi-el-Din M, el-Sayed A. Testicular veins: anatomy and role in varicocelogenesis and other pathologic conditions. Urology. 1990;35(2):175-82.
6. Harrison RG: The comparative anatomy of the blood supply of the mammalian testis. Proc Zool Soc London 1949a;119:325-344.
7. Bayard F, Boulard PY, Huc A, Pontonnier F; Arterio-venous transfer of testosterone in the spermatic cord of man. J Clin Endocrinol Metab 1975;40:345.
8. Agger P: Scrotal and testicular temperature: Its relation to sperm count before and after operation for varicocele. Fertil Steril 1971;22:286-297.
9. Wishahi MM. Anatomy of the venous drainage of the human testis: testicular vein cast, microdissection and radiographic demonstration. A new anatomical concept. Eur Urol. 1991;20(2):154-60.
10. Moore KL: The pelvis and perineum. Clinically oriented anatomy. 3. Baskı. 1992;278 80.
11. Netter FH; Atlas of Human Anatomy, 2005;3. Baskı.
12. Sadler TW: Urogenital system. Langman's medical embryology. VI. Baskı. 1993:260-96.
13. Husmann DA, Levy JB. Current concepts in the pathophysiology of testicular undescend. Urology 1995;46:267-76.
14. Van der Schoot P, Elger W. Androgen-induced prevention of the outgrowth of cranial gonadal suspensory ligaments in fetal rats. J Androl 1992;13:534-42.
15. Heyns C.F, Hutson JM. Historical review of theories on testicular descent. J Urol 1995;153:754-7.

16. Heyns C.F. The gubernaculum during testicular descent in the human fetus. *J Anat* 1987;153:93-112.
17. Husmann DA, Levy JB. Current concepts in the pathophysiology of testicular undescend. *Urology* 1995;46:267-76.
18. Wenzler D.L, Bloom D.A, Park J.M. What is the rate of spontaneous testicular descent in infants with cryptorchidism? *J Urol* 2004;171:849-51.
19. Job JC, Toubanc JE, Chaussain JL, Gendrel D, Roger M, Canlorbe P. The pituitary-gonadal axis in cryptorchid infants and children. *Eur J Pediatr* 1987;146:S2-5.
20. Gendrel D, Roger M, Job JC. Plasma gonadotropin and testosterone values in infants with cryptorchidism. *J Pediatr* 1980;97:217-20.
21. Barthold JS, Manson J, Regan V, Si X, Hassink SG, Coughlin MT, Lee PA. Reproductive hormone levels in infants with cryptorchidism during postnatal activation of the pituitary-testicular axis. *J Urol* 2004;172:1736-41.
22. Barthold JS, Kumasi-Rivers K, Upadhyay J, Shekarriz B, Imperato-Mcginley J. Testicular position in the androgen insensitivity syndrome: implications for the role of androgens in testicular descent. *J Urol* 2000;164:497-501.
23. Husmann DA, McPhaul MJ. Time-specific androgen blockade with flutamide inhibits testicular descent in the rat. *Endocrinology* 1991;129:1409-16.
24. Husmann DA, McPhaul MJ. Reversal of flutamide-induced cryptorchidism by prenatal time-specific androgens. *Endocrinology* 1992;131:1711-5.
25. Wensing CJ. The embryology of testicular descent. *Horm Res* 1988;30:144-52.
26. Fentener van Vlissingen J. Models of Testicular Descent, in Vivo and in Vitro. Thesis, Utrecht University, 1988.
27. Nef S, Parada LF. Cryptorchidism in mice mutant for *Insl3*. *Nat Genet* 1999;22:295-9.
28. Zimmermann S, Steding G, Emmen JM, et al. Targeted disruption of the *Insl3* gene causes bilateral cryptorchidism. *Mol Endocrinol* 1999;13:681-91.
29. Gill WB, Schumacher GT, Bibbo M, et al. Association of diethylstilbestrol exposure in utero with cryptorchidism, testicular hypoplasia and semen abnormalities. *J Urol* 1979;122:36-9.
30. Bernstein L, Pike MC, Depue RH, Ross RK, Moore JW, Henderson BE. Maternal hormone levels in early gestation of cryptorchid males a case-control study. *Br J Cancer* 1988;58:379-81.

31. Hadziselimovic F, Geneto R, Emmons LR. Elevated placental estradiol a possible etiological factor of human cryptorchidism. *J Urol* 2000;164:1694-5.
32. Hutson JM, Donahoe PK. The hormonal control of testicular descent. *Endocr Rev* 1986;7:270-83.
33. Guerrier D, Tran D, Vanderwinden JM, Hideux S, Van Outryve L, Legeai L, Bouchard M et al. The persistent müllerian duct syndrome: a molecular approach. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:46-52.
34. Josso N, Picard JY, Imbeaud S, Carré-Eusèbe D, Zeller J, Adamsbaum C. The persistent müllerian duct syndrome: a rare cause of cryptorchidism. *Eur J Pediatr* 1993;152:S76-8.
35. Tran D, Picard JY, Vigier B, et al. Persistence of müllerian ducts in male rabbits passively immunized against bovine antimüllerian hormone during fetal life. *Dev Biol* 1986;116:160-7.
36. Behringer RR., Finegold MJ, Cate RL. Müllerian-inhibiting substance function during mammalian sexual development. *Cell* 1994;79:415-25.
37. Barthold JS, Mahler HR, Newton BW. Lack of feminization of the cremaster nucleus in cryptorchid androgen insensitive rats. *J Urol* 1994;152:2280-6.
38. Rijli FM, Matyas R, Pellegrini M, Dierich A, Gruss P, Dollé P, Chambon P. Cryptorchidism and homeotic transformations of spinal nerves and vertebrae in Hoxa-10 mutant mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:8185-9.
39. Kolon TF, Wiener JS, Lewitton M, Roth DR, Gonzales ET Jr, Lamb DJ. Analysis of homeobox gene HOXA10 mutations in cryptorchidism. *J Urol* 1999;161:275-80.
40. Wang Y, Barthold J, Kanetsky PA, Casalunovo T, Pearson E, Manson J. Allelic variants in HOX genes in cryptorchidism. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007;79:269-75.
41. Cain MP, Kramer SA, Tindall DJ, Husmann DA. Epidermal growth factor reverses antiandrogen induced cryptorchidism and epididymal development. *J Urol* 1994;152:770-3.
42. Cain MP, Kramer SA, Tindall DJ, Husmann DA. Alterations in maternal epidermal growth factor (EGF) effect testicular descent and epididymal development. *Urology* 1994;43:375-8.
43. Hadziselimović F, Kruslin E. The role of the epididymis in descensus testis and the topographical relationship between the testis and epididymis from the sixth month of pregnancy until immediately after birth. *Anat Embryol* 1979;155:191-6.
44. Frey HL, Rajfer J. Epididymis does not play an important role in the process of testicular descent. *Surg Forum* 1982;3:327-9.

45. Baikie G, Hutson J. Wolffian duct and epididymal agenesis fails to prevent testicular descent. *Pediatr Surg Int* 1990;5;458-62.
46. Elder JS. Epididymal anomalies associated with hydrocele/ hernia and cryptorchidism: implications regarding testicular descent. *J Urol* 1992;148;624-6.
47. Cryptorchidism Burgu B, Baker L, Docimo SG. in *Pediatric Urology* second edition Ed:Gearhart,Rink Mouriquand 2009, Saunders Elsevier, 563-84.
48. Gier H.T, Marion G.B, et al. Development of mammalian testes and genital ducts. *Biol Reprod* 1969;1;1-23.
49. Kaplan LM, Koyle MA, Kaplan GW, Farrer JH, Rajfer J. Association between abdominal wall defects and cryptorchidism. *J Urol* 1986;136;645-7.
50. Quinlan DM, Gearhart JP, Jeffs RD. Abdominal wall defects and cryptorchidism: an animal model. *J Urol* 1988;140;1141-4.
51. Bingöl-Koloğlu M, Sara Y, Tanyel FC, Onur R, Büyükpamukçu N, Hiçsönmez A. Contractility and electrophysiological parameters of cremaster muscles of boys with a hernia or undescended testis. *J Pediatr Surg.* 1998;33;1490-4.
52. 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;36;1551-60.
53. Tanyel FC, Ulusu NN, Tezcan EF, Büyükpamukçu N. Total calcium content of sacs associated with inguinal hernia, hydrocele or undescended testis reflects differences dictated by programmed cell death *Urol Int* 2003;70;211-5.
54. Olsen LH. Inter-observer variation in assessment of undescended testis. Analysis of kappa statistics as a coefficient of reliability. *Br J Urol* 1989;64;644-8.
55. Agarwal PK, Diaz M, Elder JS. Retractable testis-is it really a normal variant? *J Urol* 2006;175;1496-9.
56. Cortes D, Kjellberg EM, Breddam M, Thorup J. The true incidence of cryptorchidism in Denmark. *J Urol* 2008;179;314-8.
57. Capello SA, Giorgi LJ Jr, Kogan BA. Orchiopexy practice patterns in New York State from 1984 to 2002. *J Urol* 2006;176;1180-3.
58. Hack WW, Meijer RW, Van Der Voort-Doedens LM, Bos SD, De Kok ME. Previous testicular position in boys referred for an undescended testis: further explanation of the late orchidopexy enigma? *BJU Int* 2003;92;293-6.

59. Hack WW, Sijtermans K, van Dijk J, van der Voort-Doedens LM, de Kok ME, Hobbelt-Stoker MJ. Prevalence of acquired undescended testis in 6-year, 9-year and 13-year-old Dutch schoolboys. *Arch Dis Child* 2007;92;17-20.
60. Bonney T, Hutson J, Southwell B, Newgreen D. Update on congenital versus acquired undescended testes: incidence, diagnosis and management. *ANZ J Surg* 2008;78;1010-3.
61. Thorup J, Cortes D, Petersen BL. The incidence of bilateral cryptorchidism is increased and the fertility potential is reduced in sons born to mothers who have smoked during pregnancy. *J Urol* 2006;176;734-7.
62. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001;16;972-8.
63. Weidner IS, Moller H, Jensen TK, Skakkebaek NE. Cryptorchidism and hypospadias in sons of gardeners and farmers. *Environ Health Perspect* 1998;106;793-6.
64. Fernandez MF, Olmos B, Granada A, Lopez-Espinosa MJ, Molina-Molina JM, Fernandez JM, et al. Human exposure to endocrine-disrupting chemicals and prenatal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a nested case-control study. *Environ Health Perspect* 2007;115;8-14.
65. Palmer JR, Herbst AL, Noller KL, Boggs DA, Troisi R, Titus- Ernstoff L, et al. Urogenital abnormalities in men exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. *Environ Health* 2009;8;37.
66. Perez KM, Titus-Ernstoff L, Hatch EE, Troisi R, Wactawski- Wende J, Palmer JR, et al. Reproductive outcomes in men with prenatal exposure to diethylstilbestrol. *Fertil Steril* 2005;84;1649-56.
67. Wise LA, Titus-Ernstoff L, Palmer JR, Hoover RN, Hatch EE, Perez KM, et al. Time to pregnancy and secondary sex ratio in men exposed prenatally to diethylstilbestrol. *Am J Epidemiol* 2007;166;765-74.
68. Main KM, Mortensen GK, Kaleva MM, Boisen KA, Damgaard IN, Chellakooty M, et al. Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. *Environ Health Perspect* 2006;114;270-6.
69. Main KM, Kiviranta H, Virtanen HE, Sundqvist E, Tuomisto JT, Tuomisto J, et al. Flame retardants in placenta and breast milk and cryptorchidism in newborn boys. *Environ Health Perspect* 2007;115;1519-26.
70. Adham IM, Burkhardt E, Benahmed M, Engel W. Cloning of a cDNA for a novel insulin-like peptide of the testicular Leydig cells. *J Biol Chem* 1993;268;26668-72.

71. Bogatcheva NV, Truong A, Feng S, Engel W, Adham IM, AgoulNIK AI. GREAT/LGR8 is the only receptor for insulin-like 3 peptide. *Mol Endocrinol* 2003;17:2639-46.
72. Feng S, Cortessis VK, Hwang A, Hardy B, Koh CJ, Bogatcheva NV, et al. Mutation analysis of INSL3 and GREAT/LGR8 genes in familial cryptorchidism. *Urology* 2004;64:1032-6.
73. Bogatcheva NV, Ferlin A, Feng S, Truong A, Giancesello L, Foresta C, et al. T222P mutation of the insulin-like 3 hormone receptor LGR8 is associated with testicular maldescent and hinders receptor expression on the cell surface membrane. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292:E138-44.
74. Ferlin A, Bogatcheva NV, Giancesello L, Pepe A, Vinanzi C, AgoulNIK AI, et al. Insulin-like factor 3 gene mutations in testicular dysgenesis syndrome: clinical and functional characterization. *Mol Hum Reprod* 2006;12:401-6.
75. Aschim EL, Nordenskjold A, Giwercman A, Lundin KB, Ruhayel Y, Haugen TB, et al. Linkage between cryptorchidism, hypospadias, and GGN repeat length in the androgen receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5105-9.
76. Shenker NS, Huynh J, Farmer PJ, Hutson JM. A new role for androgen in testicular descent: permitting gubernacular cell proliferation in response to the neuropeptide, calcitonin generelated peptide. *J Pediatr Surg* 2006;41:407-12.
77. Salman FT, Abbasoğlu L. İnmemiş testis. *Klinik Çocuk Forumu Dergisi, Pediatrik Cerrahi Özel Sayısı* 2; 2003 Ekim-Kasım-Aralık:C:3,S:5.
78. Abeyaratne MR, Aherne WA, Scott JE. The vanishing testis. *Lancet*. 1969 Oct 18;2(7625):822-4.
79. Chengm W, Mya GH, Saing H.:Associated anomalies in patients with undescendent testis. *J Trop Pediatr* 1996; 42: 204-206.
80. Rusnack SL, Wu HY, Huff DS, Snyder HM 3rd, Carr MC, Bellah RD, Zderic SA, Canning DA. Testis histopathology in boys with crytorchidism correlates with future fertility potential. *J Urol* 2003;169:659-662.
81. Carpi A, Fabris GFM, Chiechi A, Nardini V, Ramani R, Di Coscio G. Spermatogenesis in azoospermia, formerly cryptorchid men. Use of needle aspiration techniques. *Acta Cytol* 2002;46:848-854.
82. Tasian GE, Hittelman AB, Kim GE, DiSandro MJ ve Baskin LS. Age at Orchiopexy and Testis Palpability Predict Germ and Leydig Cell Loss: Clinical Predictors of Adverse Histological Features of Cryptorchidism. *J Urol* 2009; 182:704-9.

83. Hadziselimovic F, Herzog B. Importance of early postnatal germ cell maturation for fertility of cryptorchid males. *Horm Res* 2001;55;6-10.
84. Hadziselimovic F. Successful treatment of unilateral cryptorchid boys, risking infertility with LH-RH analogue. *Int Braz J Urol* 2008;34;319-8.
85. Biers SM, Malone PS. A critical appraisal of the evidence for improved fertility indices in undescended testes after gonadotrophin-releasing hormone therapy and orchidopexy. *J Ped Urol* 2010;6;239-46.
86. Wood HM, Elder JS. Cryptorchidism and Testicular Cancer: Separating Fact From Fiction. *J Urol* 2009; 181:452-61.
87. Cryptorchidism: a prospective study of 7500 consecutive male births, 1984-8: John Radcliffe Hospital Cryptorchidism StudyGroup. *Arch Dis Child* 1992;892-9.
88. Cortes D, Kjellberg EM, Breddam M, Thorup J: The true incidence of cryptorchidism in Denmark. *J Urol* 2008;179;314-8.
89. Gilbert JB, Hamilton JB. Incidence and nature of tumors in ectopic testes. *Surg Gynecol Obstet* 1940;71;731.
90. Campbell HE: Incidence of malignant growth of the undescended testis. *Arch Surg* 1942;44;353.
91. Dieckmann KP, Pichlmeier U. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. *World J Urol* 2004;22;2-14.
92. Kanto S, Hiramatsu M, Suzuki K, Ishidoya S, Saito H, Yamada S et al: Risk factors in past histories and familial episodes related to development of testicular germ cell tumor. *Int J Urol* 2004;11;640-6.
93. Cancer incidence in Sweden, 2004. Stockholm: Centre for Epidemiology, National Board of Health and Welfare, 2005.
94. Richie JP, Steele GS. Neoplasms of the testis. *Campbell-Walsh Urology*, 9. basım, Philadelphia: WB Saunders Co 2006; Bölüm 29.
95. Ford TF, Parkinson MC, Pryor JP: The undescended testis in adult life. *Br J Urol* 1985;57:181-4.
96. Kogan SJ, Hadziselimovic F, Howards SS, Snyder HJ III ve Huff D: Pediatric andrology. *Adult and Pediatric Urology* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2002; 2572-81.

97. Baker LA, Silver RI, Docimo SG. Cryptorchidism. Pediatric Urology, Philadelphia: WB Saunders Co 2001; Bölüm 46.)(Richie JP, Steele GS. Neoplasms of the testis. Campbell-Walsh Urology, 9. basım, Philadelphia: WB Saunders Co 2006; Bölüm 29.
98. Gehring GG, Rodriguez FR, Woodhead DM. Malignant degeneration of cryptorchid testes following orchiopexy. J Urol 1974;112:354-6.
99. Batata MA, Whitmore WF Jr, Chu FC, Hilaris BS, Loh J, Grabstald H et al. Cryptorchidism and testicular cancer. J Urol 1980;124:382-7.
100. Walsh TJ, Dall'Era MA, Croughan MS, Carroll PR, Turek PJ. Prepubertal orchiopexy for cryptorchidism may be associated with lower risk of testicular cancer. J Urol 2007;178:1440-6.
101. Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjöld A, Kaijser M, Akre O. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. N Engl J Med 2007;356:1835-41
102. Farrer JH, Walker AH, Rajfer J. Management of the postpubertal cryptorchid testis: a statistical review. J Urol 1985;134:1071-6.
103. Belman AB, Rushton HG. Is the vanished testis always a scrotal event? BJU Int 2001;87:480-3.
104. Cendron M, Schned AR, Ellsworth PI. Histological evaluation of the testicular nubbin in the vanishing testis syndrome. J Urol 1998;160:1161-2.
105. De Luna AM, Ortenberg J, Craver RD: Exploration for testicular remnants: Implications of residual seminiferous tubules and crossed testicular ectopia. J Urol 2003;169:1486-9.
106. Rozanski TA, Wojno KJ, Bloom DA. The remnant orchiectomy. J Urol 1996;155:712-3.
107. Lewis RL, Roller MD, Parra BL, Cotlar AM. Torsion of an intra-abdominal testis. Curr Surg. 2000 Sep 1;57(5):497-499.
108. Riegler HC. Torsion of intra-abdominal testis: an unusual problem in diagnosis of the acute surgical abdomen. Surg Clin North Am. 1972 Apr;52(2):371-4.
109. Hutson JM: Undescended testis, torsion and varicocele. O'Neill J. et al (eds): Pediatric Surgery. St. Louis, Missouri. Mosby-Year Book 1998; 1087-1109.
110. Mollaeian M, Mehrabi V, Elahi B: Significance of epididymal and ductal anomalies associated with undescended testis: study in 652 cases. Urology. 1994 43(6):857-60.
111. Barthold JS, Redman JF: Association of epididymal anomalies with patent processus vaginalis in hernia, hydrocele and cryptorchidism. J Urol. 1996 156(6):2054-6.

112. Elder JS: Epididymal anomalies associated with hydrocele/hernia and cryptorchidism: implications regarding testicular descent. *J Urol* 1992a, 148:624-26.
113. Salman FT, Adkins ES, Fonkalsrud EW. Morphologic effects of unilateral cryptorchidism on the contralateral descended testis. *J Pediatr Surg*. 1988 May;23(5):439-43.
114. Salman FT, Adkins ES, Fonkalsrud EW. Morphologic effects of orchiopexy or orchiectomy on the contralateral testis in experimental unilateral cryptorchidism. *Surgery*. 1988 May;103(5):573-8.
115. Abbasoglu L, Salman FT, Sakiz D, Bulut M. The effect of the genitofemoral nerve division on the contralateral descended testis in the unilateral cryptorchidism model. *Pediatr Surg Int*. 2001 Jul;17(5-6):418-20.
116. Gill, B., Kogan, S. Cryptorchidism. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 1211-27.
117. Pyorala S, Huttunen NP, Uhari M. A review and meta-analysis of hormonal treatment of cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2795-2799.
118. Thorup J, Haugen S, Kollin C, Lindahl S, Läckgren G, Nordenskjöld A, et al. Surgical treatment of undescended testes. *Acta Paediatr* 2007;96:631-7.
119. Horgan JD, Brock WA. Transinguinal laparoscopy for nonpalpable testis. *J Urol* 1994;151:473-4.
120. Kanemoto K, Hayashi Y, Kojima Y, Tozawa K, Mogami T, Kohri K. The management of nonpalpable testis with combined groin exploration and subsequent transinguinal laparoscopy. *J Urol* 2002;167:674-6.
121. Dave S, Manaboriboon N, Braga LH, Lorenzo AJ, Farhat WA, Bägli DJ, et al. Open versus laparoscopic staged Fowler- Stephens orchiopexy: impact of long loop vas. *J Urol* 2009;182:2435-9.
122. Mollen KP, Kane TD. Inguinal hernia: what we have learned from laparoscopic evaluation of the contralateral side. *Curr Opin Pediatr* 2007;19:344-8.
123. Lotan G, Golan R, Efrati Y, Vigodner M, Lewin LM, Shochat L, et al. An experimental study of the effect of two distinct surgical techniques of orchiopexy on spermatogenesis and testicular damage in cryptorchid testes. *Fertil Steril* 2005;84:749-55.
124. Coughlin MT, Bellinger MF, LaPorte RE, Lee PA. Testicular suture: a significant risk factor for infertility among formerly cryptorchid men, *J Pediatr Surg* 1998;33:1790-3.
125. Thorup J, Haugen S, Kollin C, Lindahl S, Läckgren G, Nordenskjöld A, et al. Surgical treatment of undescended testes. *Acta Paediatr* 2007;96:631-7.

126. Bianchi A and Squire BR: Trans-scrotal orchidopexy: orchidopexy revised. *Pediatr Surg Int* 1989;4;189.
127. Bassel YS, Scherz HC, Kirsch AJ. Scrotal incision orchiopexy for undescended testes with or without a patent processus vaginalis. *J Urol* 2007;177;1516-8.
128. Dayanc M, Kibar Y, Irkilata HC, Demir E, Tahmaz L, Peker AF. Long-term outcome of scrotal incision orchiopexy for undescended testis. *Urology* 2007 Oct;70;786-8; discussion 788-9.
129. Fowler R, Stephens FD. The role of testicular vascular anatomy in the salvage of high undescended testes. *Aust N Z J Surg* 1959;29;92-106.
130. Koff SA, Sethi PS. Treatment of high undescended testes by low spermatic vessel ligation: an alternative to the Fowler- Stephens technique. *J Urol* 1996;156;799-803.
131. Elyas R, Guerra LA, Pike J, DeCarli C, Betolli M, Bass J, et al. Is staging beneficial for Fowler-Stephens orchiopexy? A systematic review. *J Urol* 2010 May;183;2012-8.
132. Kirsch AJ, Escala J, Duckett JW, Smith GH, Zderic SA, Canning DA, et al. Surgical management of the nonpalpable testis: The Children's Hospital of Philadelphia experience. *J Urol* 1998;159;1340.
133. Dessanti A, Falchetti D, Iannuccelli M, Milianti S, Altana C, Tanca AR, et al. Cryptorchidism with short spermatic vessels: staged orchiopexy preserving spermatic vessels. *J Urol* 2009 Sep;182;1163-7.
134. Cortesi N, Ferrari P, Zambarda E, Manenti A, Baldini A, Morano FP: Diagnosis of bilateral abdominal cryptorchidism by laparoscopy. *Endoscopy* 1976;8;33-4.
135. Gerald H. Jordan, Edwin L. Robey, Boyd H. Laparoendoscopic Surgical Management of the Abdominal/ Transinguinal Undescended Testicle *Winslow Journal of Endourology*. April 1992;159-63.
136. Samadi AA, Palmer LS, Franco I: Laparoscopic orchiopexy: Report of 203 cases with review of diagnosis, operative technique, and lessons learned. *J Endourol* 2003;17;365-8.
137. Baker LA, Docimo SG, Surer I, Peters C, Cisek L, Diamond DA, et al: A multi-institutional analysis of laparoscopic orchidopexy. *BJU Int* 2001;87;484-9.
138. Samadi AA, Palmer LS, Franco I: Laparoscopic orchiopexy: Report of 203 cases with review of diagnosis, operative technique, and lessons learned. *J Endourol* 2003;17;365-8.
139. Yucel S, Ziada A, Harrison C, Wilcox D, Baker L, Snodgrass W: Decision making during laparoscopic orchiopexy for intra-abdominal testes near the internal ring. *J Urol* 2007;178;1447-50.

140. Daher P, Nabbout P, Feghali J, Riachy E: Is the fowler-stephens procedure still indicated for the treatment of nonpalpable intraabdominal testis? *J Pediatr Surg* 2009;44:1999-2003.
141. Radmayr C, Oswald J, Schwentner C, Neururer R, Peschel R, Bartsch G: Long-term outcome of laparoscopically managed nonpalpable testes. *J Urol* 2003;170:2409-11.
142. Esposito C, Garipoli V: The value of 2-step laparoscopic fowler-stephens orchiopexy for intra-abdominal testes. *J Urol* 1997;158:1952-4.
143. Esposito C, Vallone G, Savanelli A, Settini A: Long-term outcome of laparoscopic fowler-stephens orchiopexy in boys with intra-abdominal testis. *J Urol* 2009;181:1851-6.
144. Bukowski TP, Wacksman J, Billmire DA, Sheldon CA. Testicular autotransplantation for the intra-abdominal testis. *Microsurgery* 1995;16:290-5.
145. Yegane R, Kheirollahi A, Bashashati M, Rezaei N, Tarrahi MJ, Khoshdel J. The prevalence of penoscrotal abnormalities and inguinal hernia in elementary-school boys in the west of Iran. *Int J Urol* 2005;12:479-83.
146. Okeke AA, Osegbe DN. Prevalence and characteristics of cryptorchidism in a Nigerian district. *BJU Int* 2001;88:941-5.
147. Scorer CG. The Descent of the Testis. *Arch Dis Child*.1964;39:605-9.
148. Frey HL, Rajfer J Incidence of cryptorchidism.. *Urol Clin North Am*. 1982 Oct;9(3):327-9.
149. Cryptorchidism: a prospective study of 7500 consecutive male births, 1984-8. John Radcliffe Hospital Cryptorchidism Study Group. *Arch Dis Child* 1992;67:892-9.
150. Berkowitz GS, Lapinski RH, Dolgin SE, Gazella JG, Bodian CA, Holzman IR. Prevalence and natural history of cryptorchidism. *Pediatrics* 1993;92:44-9.
151. Boisen KA, Kaleva M, Main KM, Virtanen HE, Haavisto AM, Schmidt IM, et al. Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *Lancet* 2004;363:1264-9.
152. Cortes D, Kjellberg EM, Breddam M, Thorup J. The true incidence of cryptorchidism in Denmark. *J Urol* 2008;179:314-8.
153. Toledano MB, Hansell AL, Jarup L, Quinn M, Jick S, Elliott P. Temporal trends in orchidopexy, Great Britain, 1992-1998. *Environ Health Perspect* 2003;111:129-32.

154. Paulozzi LJ. International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism. *Environ Health Perspect* 1999;107:297-302.
155. Köroğlu E, Karaaslan Y, Yoneyman F, Gurvit G, Yusuf M. Çocuklarda kronik hastalıkların sıklığı taraması çalışması. Ankara, Medico-Graphics®; 1996. p. 97-100.
156. Remzi D, Cakmak F, Erol D. İlkokul çağındaki erkek çocuklarında dış genital organ anomalileri ve gelişim bozuklukları insidansı. *Hacettepe Tıp Cerrahi Bülteni* 1980;13:269-73.
157. Sezgin S: İlkokul çağı erkek çocuklarında inmemiş testis anomalisi ve insidansı. Uzmanlık tezi. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji A.D. 1986.
158. Koçak İ, Altay B, Özüçelik ND, et al: Turhal il-çesindeki ilkokul çocuklarında inmemiş testis in-sidansı. 14. Türk Üroloji Kongresi Özet Kitabı, Marmaris. 1996;90.
159. Guzel HB. Bölgemizde erkek çocuklarda eksternal genital organların gelişimi ve anomalilerin insidansı. Uzmanlık tezi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı. 1997.
160. Akbay E, Doruk E, Cayan S. Mersin ilinde çocuk ve yetişkin yaş grubundaki erkeklerde saptanan ürolojik patolojiler: Epidemiyolojik çalışma. 5. Çocuk Ürolojisi Kongresi Özet Kitabı, Gaziantep. 1999.
161. Akay AF, Sahin H, Kuru AF, Aycicek S, Bircan K. Diyarbakır il merkezindeki ilkokul çağı erkek çocuklarında dış genital organ anomali oranları. *Türk Üroloji Dergisi* 2002;28:76-9.
162. Kayikci MA, Cam K, Akman RY, Erol A. Düzce ilinde ilköğretim çağındaki erkek çocuklarda dış genital organ anomali oranları. *Türk Üroloji Dergisi* 2005;31:79-81.
163. Ciftci H, Keser BS, Karatas OF, Savas M, Yeni E, Verit A. Şanlıurfa'da 4-6 yaş erkek çocuklarda dış genital organ bozukluğu. *Türk Üroloji Dergisi* 2008;34:56-9.
164. Cüneyt Adayener, Ferhat Ateş, Hasan Soydan, Levent Türk, Temuçin Şenkul, Kadir Baykal Türkiye'de 13-15 yaş arası ergen erkek çocuklarda dış genital organ hastalığı oranları
165. Bülent Altunoluk, Vedat Bakan, Ali Özer³, Önder Malkoç, Ahmet Bora Gül, Erkan Efe, Ayhan Mil. Kahramanmaraş ilköğretim okullarına devam eden erkek öğrencilerde dış genital organ anomali prevalansı. *Turkish Journal of Urology* 2010;36(1):87-90.
166. Salman FT, Çelik A, Boneval C, Erbalcı A, Çağlayan S. İnmemiş testis olgularımız: 338 olgu'nun analizi. *Anadolu Tıp Dergisi* 1990;C:12, S:2, 95-102.

167. Pillai SB, Besner GE: Pediatric testicular problems. *Pediatr Clin North Am.* 1998;45: 813-30.
168. Tellaloğlu S, Kadioğlu A, Kılıçaslan I, Alipour M, Kadioğlu T, Ziyilan O. Crptorchidism. Is orchidopexy always preventive treatment for infertility. *Acta. Chir.Hung,* 1994;34: 195-201
169. Hadziselimovic F, Herzog B, Buser M; Development of cryptorchid testes. *Eur J Pediatr* 1987;146 (Suppl 2):S8.
170. Lais A, Caterino S, Talamo M et al; Thr gliding testis: Minör degree of true undescended testis?. *Eur J Pediatr* 1993;152: 520.
171. Esposito C, Caldamone AA, Settini A, El-Ghoneimi A; Management of boys with nonpalpable undescended testis. *Nat Clin Pract Urol.* 2008 May;5(5):252-60.
172. Han SW, Lee T, Kim HJ, Choi SK, Cho NH, Han JY. Pathological difference between retractile and cryptorchid testes. *J Urol* 1999;162:878-80.
173. İnan M, Aydiner CY, Tokuç B, Aksu B, Ayhan S, Ayvaz S, Ceylan T. Prevalence of cryptorchidism, retractile testis and orchiopexy in school children. *Urol Int* 2008;80:166-71.
174. Belloli G, D'Agostino S, Pesce C, Fantuz E. Varicocele in childhood and adolescence and other testicular anomalies: an epidemiological study. *Pediatr Med Chir* 1993;15:159-62.
175. Paulozzi LJ, Erickson JD, Jackson RJ: Hypospadias trends in two US surveillance systems. *Pediatrics* 1997;100:831–834.
176. Sweet RA, Schrott HG, Kurland R, et al: Study of the incidence of hypospadias in Rochester, Minnesota, 1940–1970, and a case-control comparison of possible etiologic factors. *Mayo Clin Proc* 1974;49:52–58.