

İNMEMİŞ TESTİSTE PRİMER HUMAN KORİYONİK GONADOTROPİN TEDAVİSİNE YANITI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

THE FACTORS AFFECTING THE RESPONSE TO PRIMARY HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN TREATMENT IN UNDESCENDED TESTICLES

ÜNAL D., YENİ E., VERİT A., ÇİFTÇİ H.

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, ŞANLIURFA

ÖZET

Bu çalışmamızda, inmemiş testiste primer human koriyonik gonadotropin (hCG) tedavisinin başarı oranını saptamak ve bu başarıyı etkileyen klinik özellikleri değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmaya ektopik olanlar hariç, inguinal kanal ve daha distalde yerleşmiş inmemiş testisi olan, belirgin hernisi olmayan ve inguinal bölgeden herhangi bir operasyon öyküsü bulunmayan 63 erkek çocuk alındı. Tam olarak skrotum tabanına getirilemeyen üst skrotumda yerleşik testisler retraktıl; inguinal kanal yerleşimli testisler ise gerçek inmemiş testis olarak tanımlandılar. Hastalar 6 hafta boyunca, haftada 2 kez olmak üzere 500-1500 IU/doz IM hCG ile tedavi edildiler. Tedavi sonrasında testislerin skrotumda palpe edilmesi başarı olarak kabul edildi. Yanıtsız olgular cerrahi ile tedavi edildiler. Tedavi başarısının incelendiği hasta parametreleri (yaş, inmemiş testisin gerçek veya retraktıl olması, ayrıca tek veya iki taraflı olması) Mann-Whitney U testi, ki-kare ve Fisher kesin ki-kare testleri ile değerlendirildiler.

Hasta grubunun yaş ortalaması 4.83 (2-11) olarak bulundu. Toplam 63 olgunun 26'sında (%41) hCG tedavisi ile başarılı yanıt alındı. Hormon tedavisine yanıt veren olguların yaş ortancası 4.5 iken yanıt vermeyen olguların 4 olarak saptandı ($p>0.229$). Tek taraflı patolojisi olan olgularda tedavi başarısı %24 (7/29), iki taraflı olgularda %56 (19/34) olarak bulundu ($p=0.020$). Gerçek inmemiş testis tanısı alan 51 olgudan 18'inde (%35) hCG tedavisi başarılı bulunurken, retraktıl testis tanısı alan 12 olgudan 8'inde (%67) başarılı bulundu ($p=0.058$).

Sonuçlarımıza göre, elde edilen yüksek yanıt oranı nedeniyle, hCG tedavisinin dış inguinal halka ve daha distal yerleşimli inmemiş testislerde veya şüpheli retraktıl testis olgularında, özellikle çift taraflı patolojilerde, orşiyopeksi öncesinde primer olarak uygulanabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: İnmemiş testis, retraktıl testis, hCG, hormon tedavisi.

ABSTRACT

In this study, we aimed to determine the success rate of primary human chorionic gonadotropin (hCG) treatment in undescended testicles, and to evaluate clinical characteristics influencing this success.

Sixty three boys with undescended testicle located within and beyond the inguinal canal, without ectopic testicle, apparent hernia, history of previous surgery at the groin were included to the study. The testicles at the upper scrotum that could not be exactly brought down to the bottom of the scrotum were described as retractile; the testicles within the inguinal canal as true undescended testicles. The boys were treated with hCG, 500-1500 IU/dose twice weekly for 6 weeks. Scrotal palpation of the testicles was taken as treatment success. Unresponsive cases were treated with surgery. The characteristics evaluated (age, retractile/true undescended and uni/bilateral) were analyzed with Mann-Whitney U, chi-square and Fisher's exact tests.

The mean age of the patients was 4.83 (2-11). Of 63 subjects, 26 (41%) responded to hCG. successfully. The median age of the responsive group was 4.5, that of the unresponsive group was 4 ($p>0.229$). The success rate in patients with unilateral pathology was 24% (7/29), that in patients with bilateral one was 56% (19/34) ($p=0.020$). Hormonal therapy was found to be successful in 18 of 51 cases with true undecided testicle (35%), while in 8 of 12 with retractile testicle (67%) ($p=0.058$).

According to our results, due to the high response rate, it has been concluded that hCH. treatment can be primarily used in suspected retractile or undescended testicles located at beyond the external inguinal ring, in particularly bilateral pathologies before orchiopexy.

Key Words: Undescended testicle, retractile testicle, hCG, hormonal therapy.

GİRİŞ

Testisin skrotuma inmesinde rol oynadığı düşünülen süreçler sonuçta androjenik bir etkin-

lik altında işlemektedirler¹. Buradan hareketle inmemiş testisli çocuklarda düşük bulunan testosteron, human koriyonik gonadotropin (hCG) hor-

Dergiye Geliş Tarihi: 14.10.2001

Yayına Kabul Tarihi: 27.02.2002 (Düzeltilmiş hali ile)

monu verilerek, aynı şekilde düşük bulunan LH ise gonadotropin releasing hormon (GnRH) verilerek yükseltilmeye çalışılmıştır^{1,2}. Böylece yadsınmaz özellikleri nedeniyle hCG ve GnRH, inmemiş testiste kullanılan önemli iki hormonal tedavi yöntemi olmuşlardır.

Hormonal tedavinin inmemiş testisi düzeltme başarısı, iniş anomalisinin tipi ve bu iki hormonun tek başlarına veya birlikte kullanılmalarına göre, genel olarak %14-92 arasında değişmektedir^{1,2,3}. Bu değişkenliğe inmemiş testis sınıflandırılmalarında ve uygulanan hormonal tedavi protokollerindeki farklılıklar da neden olabilmektedir².

Üzerinde konsensus sağlanmış etkinliği yüksek bir hormonal tedavi şekli henüz bulunmasa da, bir çok araştırma hormonal tedavinin belli şartlarda cerrahi tedavi ile birlikte düşünülmesi gerektiğini belirtmekte, diğer bazıları da hCG hormonunun testis histopatolojisi üzerine olumsuz etki yapabileceğini ileri sürmektedirler³⁻⁹. Bu tartışmalar bize inmemiş testiste hormonal tedavi konusunda daha bir çok çalışmaya gereksinim olduğunu göstermektedir. İnmemiş testisin embriyolojik süreçlerden başlanarak uzun dönem androlojik ve onkolojik sonuçlarına kadar bir çok açıdan araştırılmasına devam edilmesi, hormonal tedavi prensiplerini daha standart bir formda ortaya koyabilecektir.

Yukarıdaki amaca yönelecek şekilde hasta yaşının, inmemiş testisin tip ve türünün ayrıca tek yada çift taraflı olmasının hormonal tedavi başarısını etkileyip etkilemediği bir çok çalışmada incelenmiş ve çelişkili sonuçlara ulaşılmıştır^{1,3,8,11,12}. Bu konuda yeterli görüş birliğinin sağlanamadığı düşünülerek, çalışmamızda hastanın bu klinik ve patolojik özellikleri ile hCG tedavisinin başarısı arasındaki olası ilgi araştırılmış ve bu konudaki bilgi birikimine katkı sağlanmaya çalışılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'na başvuran ektopik pozisyonda olanlar hariç, inguinal kanal ve daha distalde yerleşmiş inmemiş testisi olan, klinik olarak belirgin hernisi olmayan ve inguinal bölgeden herhangi bir operasyon öyküsü bulunmayan 63 erkek çocuk alındı.

Tedavi öncesi ve sonrasında testisin yeri fizik muayene ile saptandı. Hafif traksiyonla skrotum tabanına kadar getirilebilen üst skrotal yerleşimli testisler herhangi bir tedavi uygulanmadan takibe alındılar. En az iki vizitte de fizik muayenelerinde testisleri tam olarak skrotum tabanına getirilemeyen, ancak üst skrotumda palpe edilebilen testisler şüpheli retraktıl testis kabul edilerek hormonal tedavi programına alındılar.

Tüm çalışma içeriğinde, yukarıda şüpheli retraktıl testis olarak anılan, yani bu muayene özelliklerini gösteren eksternal inguinal halka ve daha distalde yerleşik testisler **retraktıl testis** olarak; bu fizik muayene kriterleri dışında kalan, yani inguinal kanal yerleşimli testisler ise **gerçek inmemiş testis** olarak adlandırıldılar.

Bütün hastalar önce 6 hafta boyunca, haftada 2 kez olmak üzere 500-1500 IU/doz IM hCG ile tedavi edildiler. Tedavi sonrasında testisin fizik muayene ile skrotumda palpe ediliyor olması tedavi başarısı olarak kabul edildi. Hormon tedavisinin başarısız olduğu olgular ikinci bir hormon tedavi kürüne alınmadan standart orşiopeksi ile tedavi edildiler.

Tedavi başarısının incelendiği hasta parametreleri: Yaş, inmemiş testisin gerçek veya retraktıl olması, ayrıca patolojinin tek veya iki taraflı olması idi.

Hormon tedavisine yanıt veren ve vermeyen olguların yaş ortancaları Mann-Whitney U testi ile, patolojinin özelliklerine göre başarı oranları ise ki-kare ve Fisher kesin kikare testleri ile karşılaştırılarak analiz edildiler.

BULGULAR

Toplam hasta grubunun yaş ortalaması 4.83 (2-11), ortancası 4 olarak bulundu.

Altmış üç olgunun 26'sında (%41), hCG tedavisi ile başarılı yanıt alındı.

Hormon tedavisine yanıt veren olguların yaş ortalaması 4.96 (3-11), ortancası 4.5 iken yanıt vermeyen olguların ortalaması 4.73 (2-10), ortancası 4 olarak saptandı (p>0.229).

Olguların 29'unda (%46) inmemiş testis tek taraflı, 34'ünde (%54) iki taraflı idi. Tek taraflı patolojisi olan olgularda tedavi başarısı %24 (7/29), iki taraflı patolojisi olan çocuklarda bu

başarı %56 (19/34) olarak bulundu ($p=0.020$) (Tablo 1).

Hastaların 51'i gerçek inmemiş testis olarak tanı alırken (%81), 12'si (%19) retraktıl testis olarak yorumlandı. Gerçek inmemiş testis tanısı alan 51 olgudan 18'inde (%35) hCG tedavisi başarılı bulunurken, retraktıl testis tanısı alan 12 olgudan 8'inde (%67) başarılı bulundu ($p=0.058$) (Tablo 1).

TARTIŞMA

İnmemiş testiste hormonal ajanların kullanılması çok geçerli nedenlere dayanmaktadır. Öncelikle testisin skrotuma inişinde major rol endokrin faktörlere ait olmaktadır¹³. Ayrıca tam olarak kanıtlanmamış olsa da inmemiş testis sıklığının hayatın ilk yılında erişkin sıklığına düşme nedeninin ilk 3 ayda yükselen testosteron seviyesine bağlı olduğu sanılmaktadır. Yükselen testosteron dereceli olarak prepubertal düzeyine kadar düşüş gösterse de testosteron kaynağı olan Leydig hücreleri, hCG uyarısına prepubertal normal testislerde olduğu kadar kriptorşidik prepubertal testislerde de yanıt verebilme potansiyelini korumaktadırlar¹³.

Bu gerekçelerden ayrı olarak, kullanılan ajanların önerilen doz aralığında kalıcı toksik etkiler göstermemesi, şüpheli retraktıl testislerin tanınmasında önerilmesi, hormon tedavisi ile herhangi bir anatomik engeli olmayan olguların çoğunun başarıyla tedavi edilebileceğinin bildirilmesi de bu tedavi opsiyonuna mantıklı bir alt yapı sağlamış olmaktadır^{2,3,10,11,13,14,15}.

Hormonal tedavinin beş hastadan sadece yaklaşık birinde nüks ile sonuçlanması ve bazı araştırmacılar tarafından önemli bulunmasa ve geçici değişiklikler olduğu rapor edilse de testiste enflamasyon benzeri reaksiyonlar veya apoptozi- se neden olabileceğinin bildirilmesi ise inmemiş

testiste hormon kullanımını sınırlamaktadır^{3,5,6,9,16}.

Gerçekten de günümüzde palpe edilebilir olsun olmasın, inmemiş testislerin tedavisinde laparoskopik girişimler ve transskrotal orşiopeksi gibi çok kullanışlı ve kolay uygulanabilir başarılı cerrahi teknikler tanımlanmıştır^{17,18}. Bununla birlikte hormonal tedaviye göre invaziv olmaları nedeniyle, girişimsel tedavilerin hasta tarafından ilk seçenek olarak Kabul edilebilirlikleri düşmektedir. Her iki yaklaşımın avantaj ve dezavantajları genel olarak değerlendirildiğinde hormonal tanı ve tedavi yöntemlerinin inmemiş testis hastalığında halen kullanılan seçenekler oldukları görülmektedir.

Nitekim genel bir yaklaşım olarak hormon tedavisinin, sakıncalı olduğu durumlar dışında, başlıca palpe edilemeyen testislerin tanınması ve tedavi edilmesinde, özellikle yüksek skrotal yerleşimli testislerin ve şüpheli retraktıl testis olgularının tedavisinde kullanılabileceği, cerrahi tedavinin ise hormona yanıtız hastalar için saklı tutulabileceği bildirilmektedir^{2,5,13,19,20}.

Bu bilgiler ışığında kliniğimizde gerçek inmemiş testis olgularının retraktıl olgulardan tam olarak ayrılamadığı durumlarda ve testisi inguinal kanal ve daha distalde yerleşmiş hastalarda ilk olarak ve bir kür olmak üzere hCG tedavisi uygulanmaktadır.

İnmemiş testiste hCG tedavisinin başarıları genel olarak %14-50 arasında bildirilmektedir^{1,12}. Serimizde literatürle benzer bir başarı oranı elde edilmiştir (%41).

Bazı araştırmacılar hCG tedavisinin başarısının yaş büyüdükçe arttığını bildirirlerken, Lala ve arkadaşları kombine hormonal tedavinin hayatın ilk yılında verilmesi gerektiğini savunmuşlardır^{2,3,8}. Osuna ve arkadaşları ise tedavinin başlatıldığı andaki yaş ile hCG yanıtı arasında bir

Özellik		n	Yanıt veren olgu (%)	Yanıt vermeyen olgu (%)	P değeri*
Taraf	Tek taraflı	29	7 (24)	22 (76)	0.020
	İki taraflı	34	19 (56)	15 (44)	
Tip	Gerçek	51	18 (35)	33 (65)	0.058
	Retraktıl	12	8 (67)	4 (33)	
Toplam		63	26 (41)	37 (59)	

Tablo 1. İnmemiş Testisin Özelliklerine Göre Hormon Tedavisinin Başarılı Olma Oranları (* Ki-kare ve Fisher kesin ki-kare testine göre)

ilişki bulamamışlardır¹². Ayrıca tedavi sırasında ki yaş ile erişkin dönemde ölçülen testis hacmi arasında önemli bir ilişki saptanamamıştır⁷. Çalışmamızda da hCG ile başarıyla tedavi edilen ve edilemeyen hasta grubunun yaşları birbirlerinden istatistiksel olarak farksızdı ($p=0.229$). Bununla birlikte hormon tedavisine yanıt veren olgular, diğerlerinden hafifçe daha yaşlı idi.

Bazı araştırmacılar testis iniş anomalisinin tek veya çift taraflı olmasının hormonal tedaviye yanıtı değiştirmedığını saptamışlardır¹. Örneğin Nane ve arkadaşları tek ya da çift taraflı inmemiş testislerin hormonal tedaviye benzer başarı oranlarıyla yanıt verdiklerini bildirmişlerdir⁹. Bununla birlikte Fedder ve Boesen yaptıkları çalışmada hormonal tedavi ile iki taraflı intraabdominal inmemiş testislerde %64 başarı sağlarken, tek taraflı olgularda %14 başarı elde etmişlerdir. Bu oranlar arasında önemli bir fark saptamışlardır ($p<0.001$)¹⁴. Sonuçlarımız bu bulgularla uyumlu olarak çift taraflı olgularda %56, tek taraflı olgularda %24 hormonal yanıt olarak gerçekleşmiştir ($p=0.020$). Bu bize iki taraflı inmemiş testis olgularının daha çok hormonal etkenlerle oluştuğunu düşündürmektedir.

İniş anomalisi kuşkusıyla muayene edilen testisin, skrotum tabanına rahatlıkla getirilebildiği klinik durum retraktıl testis olarak bilinmektedir¹³. Başka bir deyişle bu patolojide testis gerçekte skrotal inişini tamamlamıştır ve herhangi bir tedavi gerektirmemektedir. Ancak tekrarlanan vizitlerde testis palpe edilebildiği halde tam olarak distale getirilemiyorsa, retraktıl testisin gerçek inmemiş testis patolojisinden ayrılması gerekli olmaktadır. Bu durumda özellikle hCG verilmesi önerilmektedir¹². Çünkü retraktıl olguların neredeyse tamamının hCG ile indirilebildiği bildirilmiştir^{2,13}. Nitekim eksternal inguinal halkada veya üst skrotal bölgede yerleşimli testislerin ardışık hormonal tedaviyle %100 indirilebildiği rapor edilmiştir⁹. Başka bir deyişle bu lokalizasyonlarda bulunan her inmemiş testisin gerçekte retraktıl testis olma olasılığı bulunmaktadır. Hasta serimizde dikkati çeken retraktıl olgulardaki istatistiksel olarak sınırda bir önemle ($p=0.058$) yüksek bulunan başarı oranı belki de bu olguların tamamının olmasa da büyük kısmının aslında gerçek retraktıl testis olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle cerrahi öncesinde hormonal ted-

vi uygulamasının bu kuşkulu olguları operasyondan kurtarabildiği düşünülmüştür.

Diğer yandan literatür kayıtlarına göre distal inmemiş testis olgularında rapor edilmiş olan yüksek hormonal yanıtın nedeni de belki bu olguların gerçekte retraktıl olmalarından kaynaklanmaktadır^{2,8,15}.

Sonuç olarak özellikle distal inmemiş testis veya retraktıl testislerde, ayrıca iki taraflı olgularda literatürde ve çalışmamızda elde edilen yüksek hormonal yanıtlar dikkate alındığında, inmemiş testiste hormonal tedavi opsiyonunun hasta bazında değerlendirilmek ve kontrendikasyonlarına uyulmak kaydıyla cerrahi öncesinde düşünlmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Bununla birlikte inmemiş testis ve klinik özelliklerinin erişkin dönemdeki infertilite ve subfertilite, ayrıca malignite üzerindeki etkilerinin yapılacak çalışmalarla ortaya konması gerekliliği devam etmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- **Leissner J, Filipas D, Wolf HK, Fisch M:** The undescended testis: Considerations and impact on fertility. *BJU Int* 83: 885-892, 1999.
- 2- **Şimşek F, Arıkan N, Türkölmez K, Harman-kaya Ç:** Ürogenital sistemin doğmalık anomalileri; in Anafarta K, Göğüş O, Bedük Y, Arıkan N (eds): *Temel Üroloji*, 319-353, 1998
- 3- **Kogan S:** Cryptorchidism; in Kelalis PP, King LR, Belman AB (eds): *Clinical Pediatric Urology* vol. 2, 1050-1083, 1992.
- 4- **Cortes D, Thorup J, Visfeldt J:** Hormonal treatment may harm the germ cells in 1 to 3-year-old boys with cryptorchidism. *J Urol* 163:1290-1292, 2000.
- 5- **Toppari J, Kaleva M:** Maldescendus testis. *Horm Res* 51: 261-269, 1999.
- 6- **Dunkel L, Taskinen S, Hovatta O, Tilly JL, Wikstrom S:** Germ cell apoptosis after treatment of cryptorchidism with human chorionic gonadotropin is associated with impaired reproductive function in the adult. *J Clin Invest* 100: 2341-2346, 1997.
- 7- **Taskinen S, Wikstrom S:** Effect of age at operation, location of testis and preoperative hormonal treatment on testicular growth after cryptorchidism. *J Urol* 158: 471-473, 1997.
- 8- **Lala R, Matarazzo P, Chiabotto P, Gennari F, Cortese MG, Canavese F, de Sanctis C:** Early hormonal and surgical treatment of cryptorchidism. *J Urol* 157: 1898-1901, 1997

- 9- **Nane I, Ziyhan O, Esen T, Kocak T, Ander H, Tellaloglu S:** Primary gonadotropin releasing hormone and adjunctive human chorionic gonadotropin treatment in cryptorchidism: A clinical trial. *Urology* 49: 108-111, 1997.
- 10- **Polascik TJ, Chan-Tack KM, Jeffs RD, Gearhart JP:** Reappraisal of the role of human chorionic gonadotropin in the diagnosis and treatment of the nonpalpable testis: A 10-year experience. *J Urol* 156(2 Pt 2): 804-806, 1996.
- 11- **Fedder J, Boesen M:** Effect of a combined GnRH/hCG therapy in boys with undescended testicles: Evaluated in relation to testicular localization within the first week after birth. *Arch Androl* 40: 181-186, 1998.
- 12- **Osuna JA, Arata de Bellabarba G, Temponi AF, Osuna A, Marin CR:** Cryptorchidism: Treatment with human chorionic gonadotropin- A Venezuelan experience. *Arch Androl* 39: 229-235, 1997.
- 13- **Rajfer J:** Congenital anomalies of the testis; in Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED (eds): *Campbell's Urology* vol. 2, 1543-1562, 1992.
- 14- **Giannopoulos MF, Vlachakis IG, Charissis GC:** 13 Years' experience with the combined hormonal therapy of cryptorchidism. *Horm Res* 55: 33-37, 2001.
- 15- **Varela Cives R, Bautista Casasnovas A, Alonso Martin A, Pombo Arias M, Tojo Sierra R:** The influence of patency of the vaginal process on the efficacy of hormonal treatment of cryptorchidism. *Eur J Pediatr* 155: 932-936, 1996.
- 16- **Kaleva M, Arsalo A, Louhimo I, Rapola J, Perheentupa J, Henriksen K, Toppari J:** Treatment with human chorionic gonadotrophin for cryptorchidism: Clinical and histological effects. *Int J Androl* 19: 293-298, 1996.
- 17- **Tahmaz L, Yağcı S, Yıldırım İ, Peker AF, Danyanç M:** Palpabl inmemiş testislerde transskrotal orşiyopeksi. *Türk Üroloji Dergisi*, 27: 176-178, 2001.
- 18- **Şahin C, Uluutku H, Erdem S, Eryılmaz M, Yiğit T, Önel Y:** Erişkin nonpalpabl testisli olgularda laparoskopik bulgular: *Türk Üroloji Dergisi*, 25: 84-87, 1999.
- 19- **Meijer RW, Hack WW, Haasnoot K:** Successful treatment of acquired undescended testes with human chorionic gonadotropin. *Eur J Pediatr* 160: 66-67, 2001.
- 20- **Bukowski TP, Sedberry S, Richardson B:** Is human chorionic gonadotropin useful for identifying and treating nonpalpable testis? *J Urol* 165: 221-223, 2001.