

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

SEREBRAL PALSİLİ OLGULARDA
İNMEMİŞ TESTİS SIKLIĞI VE ETİYOLOJİSİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Fuad HÜSEYNOV

Danışman

Doç. Dr. Ahmet ÇELİK

Bu tez İZMİR 1 NO'LU ETİK KURULU tarafından

Karar No: 12-1.1/12 ile onaylanmıştır.

İZMİR-2012

ÖNSÖZ

İhtisas eğitimime başladığım 2007 yılından bu yana beş yıllık asistanlık eğitimim sürecinde yetişmemde büyük emeği bulunan, tezimin fikrini veren ve her türlü desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Ahmet ÇELİK'e teşekkürlerimi bir borç bilirim. Bu süreç boyunca bana hiç yabancılık çekirtmeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Hakkı Ata ERDENER'e, Hocalarım Prof. Dr. Geylani ÖZOK'a, Prof. Dr. Ali AVANOĞLU'na, Prof. Dr. İbrahim ULMAN'a, Prof. Dr. Coşkun ÖZCAN'a, Prof. Dr. Orkan ERGÜN'e minnet ve saygılarımı sunarım.

Ayrıca ağabeyim Op. Dr. Zafer DÖKÜMCÜ'ye, bana her konuda her zaman destek olan asistan kardeşlerime sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimle ilgili bu çalışmaların gerçekleşmesinde laboratuvar imkanlarını ve yardımlarını esirgemeyen hastanemiz Çocuk Sağlığı AD Nöroloji Birimi, Çocuk Sağlığı AD Endokrinoloji Birimi, Çocuk Sağlığı AD Genel Pediatri Birimi ve Erişkin Endokrin Laboratuvarının öğretim üyeleri ve diğer çalışanlarına, çalışmamızın gerçekleşmesinde büyük desteği olan Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Rektörlüğüne ve APAK'a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığın en zor ve tatlı günlerini paylaştığım servisimizin, yenidoğan yoğun bakımımızın ve yoğun bakımımızın sevgili hemşirelerine, ameliyathanenin gergin ortamında büyük nur ve huzurlu aile ortamını oluşturan tüm fedakar hemşire ve personellere saygı ve sevgilerimi sunarım.

Bu beş yıllık asistanlık döneminde desteğini her zaman yanımda hissettiğim sevgili aileme ve eşime her zaman sevgi ve teşekkürlerimle...

Dr. Fuad HÜSEYNOV

İzmir 2012

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER	v
TABLolar.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 SEREBRAL PALSI.....	3
2.1.1 Epidemiyoloji	3
2.1.2 Etyopatogenez	4
2.1.3. Serebral Palsi gelişiminde risk faktörleri	4
2.1.3.1 Prenatal nedenler	4
2.1.3.2 Perinatal nedenler	5
2.1.3.3 Postnatal nedenler.....	5
2.1.3.4 Sınıflandırılmayanlar (risk faktörü belirlenemeyenler)	5
2.1.4 Serebral Palside Sınıflama.....	6
2.1.4.1 Spastik Tip.....	6
2.1.4.2 Diskinetik Tip	6
2.1.4.3 Ataksik /atonik tip	6
2.1.4.4 Mikst tip.....	7
2.1.5 SP ile ilişkili problemler	9
2.1.5.1 Mental Retardasyon.....	9
2.1.5.2 Epileptik nöbetler	9
2.1.5.3 Beslenme bozukluğu ve oral motor yetersizlik	9
2.1.5.4 Gastrointestinal problemler ve malnutrisyon	10
2.1.5.5 Ürogenital disfonksiyon	10
2.1.6 Serebral Felçli Olgularda Tanı	10
2.1.7 Laboratuar tetkikleri	11
2.1.8 Serebral Palside Ayırıcı Tanı.....	12
2.1.8.1 Serebral Palsi Tanısında Erken Belirtiler	12
2.1.9 Serebral Palside Tedavi	12
2.1.9.1 Serebral Palside Tedavi Yöntemleri	13
2.2 TESTİS	14
2.2.1 Embriyoloji.....	15
2.2.2 Testisin Anatomisi.....	16
2.2.3 Testisin Histolojisi.....	18

2.2.4 Testisin vasküler anatomisi	19
2.2.5 Testisin İnmesi.....	21
2.2.5.1 Transabdominal Migrasyon.....	22
2.2.5.2 Prosessus Vajinalis	22
2.2.5.3 İnguinoskrotal İniş.....	23
2.2.6 Testiküler İnişte Rol Oynayan Faktörler	24
2.2.6.1 Hormonal Faktörler	24
2.2.7 İnmemiş Testis.....	29
2.2.7.1 Etiyoloji	30
2.2.7.2 Sınıflama.....	30
2.2.7.3 Tanı	32
2.3 İnmemiş Testisin Tedavisi.....	33
2.3.1 Hormonal Tedavi.....	33
2.3.1.1 Hormonal Tedavinin Etkinlikleri.....	34
2.3.1.2 Yardımcı Tedavi Olarak (Neoadjuvan ve Adjuvan) Hormonal Tedavi ...	36
2.3.1.3 Hormon Tedavisinin Yan Etkileri	37
2.3.2 İNMEMİŞ TESTİSLERDE CERRAHİ TEDAVİ	38
2.3.2.1 Teknik Seçimi.....	38
2.3.2.2 İnguinal basit orşiopeksi.....	39
2.3.2.3 Fowler- Stephens orşiopeksi.....	40
2.3.2.4 İki Aşamalı Orşiopeksi	42
2.3.2.5 Testiküler Ototransplantasyon (mikrovasküler orşiopeksi).....	42
2.3.2.6 Reoperatif Orşiopeksi	43
2.3.2.7 Komplikasyonlar ve Takip	43
3. GEREÇ ve YÖNTEM	44
4. BULGULAR	46
4.1 İnpalpabl testislerin değerlendirilmesi	47
4.2 Atrofik tetislerin değerlendirilmesi	49
4.3 Hormonların yaş gruplarına göre değerlendirilmesi.....	50
4.4 Serebral palsi tiplerinin değerlendirilmesi.....	55
5. TARTIŞMA.....	57
6. SONUÇ VE ÇIKARIMLAR.....	71
7. LİTERATÜR.....	75

KISALTMALAR

FSH	:	Follikulin Stimüle edici Hormon
LH	:	Lüteinizan Hormon
SP	:	Serebral Palsi
DTR	:	Derin Tendon Refleksi
MIF	:	Müllerian İnhibe edici Faktör
INSL	:	Insulin Benzeri Faktör
CGRP	:	Kalsitonin Genle İlişkili Peptid
EGF	:	Epidermal Büyüme Faktörü
hCG	:	Insan Korionik Hormonu
DHT	:	Dehidrotestesteron
KAB	:	Kranial Asıcı Bağ
GnRH	:	Gonadotropin Salıverici Hormon
ÇDDA	:	Çok Düşük Doğum Ağırlıklı
WHO	:	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

Şekil 1. Testisin şematik görüntüsü.....	14
Şekil 2. Embriyoloji	15
Şekil 3. Testisin anatomisi	16
Şekil 4. Testisin vasküler yapıları	19
Şekil 5. Testiküler inişin 2 fazının şematik görüntüsü	23
Şekil 6. İnmemiş testis anatomik lokalizasyonları ve sınıflandırma şeması.....	30
Şekil 7. İnmemiş ve ektopik testisin olası lokalizasyonları	31
Şekil 8. İnmemiş testisin fizik muayenesi.....	33
Şekil 9. Fowler-Stephens ve Koff'un modifiye Fowler-Stephens ameliyatının şeması	41

GRAFİKLER

Grafik 1. Olguların yaşına göre dağılımı.....	46
Grafik 2. Çalışmada serebral palsisi olmayan olgularda inmemiş testis görülme sıklığı	46

TABLolar

Tablo 1. Serebral palsili olgularda testislerin muayene bulguları.....	47
Tablo 2. Serebral palsili olgularda inpalpabl testislerin dağılımı ve hormon değerleri....	47
Tablo 3. Serebral palsili olgularda inpalpabl testis insidansı	48
Tablo 4. Serebral palsili inpalpabl testisli olguların FSH değerleri.....	48
Tablo 5. Serebral palsili inpalpabl testisli olguların LH değerleri.....	48
Tablo 6. Serebral palsili inpalpabl testisli olguların Serbest Testosteron değerleri.....	48
Tablo 7. Serebral palsili inpalpabl testisli olguların Total Testosteron değerleri	49
Tablo 8. Serebral palsili olgularda atrofik skrotal testislerin dağılımı ve hormon değerleri.....	49
Tablo 9. Serebral palsili olgularda atrofik testis insidansı.....	49
Tablo 10. Serebral palsili atrofik testisli olguların FSH değerleri	49
Tablo 11. Serebral palsili atrofik testisli olguların LH değerleri	50
Tablo 12. Serebral palsili atrofik testisli olguların Serbest Testosteron değerleri.....	50
Tablo 13. Serebral palsili atrofik testisli olguların Serbest Testosteron değerleri.....	50
Tablo 14. FSH'nın 1-9 ve 10-15 yaş arası olgularda değerleri	51

Tablo 15. FSH normal ve anormal değerleri ile serebral palsili inmemiş testisi olan ve olmayan olguların karşılaştırılması	51
Tablo 16. Serebral palsili inmemiş testisli olgularda 1-10, 10-15 yaş arlığında FSH değerleri	51
Tablo 17. LH'nın 1-10 ve 10- 15 yaş arası olgularda değerleri.....	52
Tablo 18. LH normal ve anormal değerleri ile serebral palsili inmemiş testisi olan ve olmayan olguların karşılaştırılması	52
Tablo 19. Serebral palsili inmemiş testisli olguların 1-10, 10-15 yaş arlığında LH değerleri.....	52
Tablo 20. Free Testosteron'un 1-10 ve 10- 15 yaş arası olgularda değerleri	53
Tablo 21. Free Testosteron'un normal ve anormal değerleri ile serebral palsili inmemiş testisi olan ve olmayan olguların karşılaştırılması	53
Tablo 22. Serebral palsili inmemiş testisli olguların 1-10, 10-15 yaş arlığında Serbest Testosteron değerleri	53
Tablo 23. Total Testosteron'un normal ve anormal değerleri ile serebral palsili inmemiş testisi olan ve olmayan olguların karşılaştırılması	54
Tablo 24. Total Testosteron'un 1-10 ve 10- 15 yaş arası olgularda değerleri	54
Tablo 25. Serebral palsili inmemiş testisli olguların 1-10, 10-15 yaş arlığında Total Testosteron değerleri.....	54
Tablo 26. Serebral palsinin tipine göre inmemiş testis mevcudluğu ve insidansı	55
Tablo 27. Diparezik ve tetraparezik olgularda inmemiş testis insidansı	55
Tablo 28. Triprezik ve tetraparezik olgularda inmemiş testis insidansı	55
Tablo 29. Hemiparezik ve tetraparezik olgularda inmemiş testis insidansı	56
Tablo 30. FSH'nın yaş aralığına göre normal değerleri	63
Tablo 31. LH'nın yaş aralığına göre normal değerleri	64
Tablo 32. Serbest Testosteron'un yaş aralığına göre normal değerleri	65
Tablo 33. Total Testosteronu'nun yaş aralığına göre normal değerleri.....	66

GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda özellikle bazı ülkelerde kesin olarak bilinmeyen nedenlerden dolayı kriptorşizm sıklığı artmıştır. Etiyolojide rol oynayan faktörlerin bilinmesi ve alınabilen önlemlerin alınarak gebelik ve sonrasında dikkatli takibinin yapılması hastalığın sıklığının azalması açısından önemlidir.

İnmemiş testis en sık konjenital erkek genital anomalisi olmakla birlikte, miyadında doğan 1 yaşındaki infantlardaki insidansı %1'dir (1). Çok sayıda deneysel ve klinik çalışmalara rağmen bu durumun sebebi çok az anlaşılmıştır. Cerrahi ilerlemeler ile orşiopeksi gelişme de altta yatan mekanizmaların çoğu halen araştırma aşamasındadır.

Erken doğum, düşük doğum ağırlığı, intrauterin gelişme geriliği, ikiz gebelik gibi durumlar, doğumda inmemiş testis için önemli risk faktörleridir. Erken doğumda, inmemiş testis insidansı %30'a kadar artmaktadır (2). Bununla beraber çok değişkenli başka bir analizde doğum ağırlığının, gestasyonel yaşa bağımlı olmadan inmemiş testis için risk faktörü olduğu saptanmıştır (3).

Son dönemde cerrahi için önerilen yaş 6 ayla bir yaş arasındadır. Zamanında opere edilmezse inmemiş testisin ilerleyen yaşlarda kısırlığa ve/veya 20-40 yaş arası malign tümörlere dönüşme riskinin normal insanlardan 20 kat daha fazla olduğu kanıtlanmıştır (3).

Serebral palsili olgularda inmemiş testisin sıklığının daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Bu olgularda inmemiş testisin sıklığı ve etiyojisi ile ilgili dünya literatüründe sadece 2 çalışma mevcuttur. Bu olgularda primer patolojiye daha çok odaklanılması nedeniyle olası genital problemler açısından olgular çoğu zaman değerlendirilmemektedir. Rutin fizik muayene esnasında, çoğu zaman ajitasyonlarına bağlı olarak yeterli muayene edilmesi ve inmemiş testisin saptanması bu olgularda oldukça güç olmaktadır. Serebral palsiye bağlı olarak bu hastalığın eşliğinde mevcut olabilecek fizyolojik ve patolojik değişiklikler nedeniyle bu olgularda genital anomalilerin tedavisi de çoğu zaman ikinci plana ertelenmektedir. İnmemiş testis patolojisinin varlığı halinde düzenli olarak çocuk doktorunun veya cerrahının kontrolünün sağlanması gereken medikal veya cerrahi tedavinin uygulanması çoğu zaman aksamaktadır.

Serebral palsili olgularda inmemiş testisin bir nedeni olarak hipotalamus- hipofiz-gonadal aksının bozukluğu düşünülmüştür. FSH (follikulin stimule edici hormon), LH (lütinizan hormon), Serbest Testosteron ve Total Testosteron hormonlarının testisin inişi üzerinde ve ileri hayatta spermatogenezden sorumlu oldukları bilinmektedir. Serebral

palsiye neden olan etiyolojik faktörlerin aynı zamanda hipotalamus- hipofiz- gonad aksını bozduğu ve bu bozukluk sonucu serebral palsili olgularda inmemiş testis sıklığının arttığı hipotezi dünya literatüründe 1982 yılında öne sürülmüştür (4).

Serebral palsili olgularındaki inmemiş testis etyolojisine ilişkin bir başka çalışmada ise kas spastisitesi suçlanmıştır. Literatürde serebral palsili olgularda sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığında inmemiş testis sıklığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu sıklığın artışını olguların spastisitesine bağlı olduğu düşünülmüştür. Serebral palsinin tipine bağlı olarak belli bir kas grubunda veya tüm vücut kaslarında spastik kontraksiyonlar bulunabilir. Bu spastik kasılmalar sonucu testisin kremasterik kasıda etkilenmektedir. Bildiğimiz gibi kremasterik kas, kremasterik refleks esnasında testisin skrotuma girip çıkmasından sorumlu bir kasdır. Ve bu kasın spastik olması testisin inişi esnasında skrotuma inmesine engel olabileceği düşünülmektedir. Bin dokuyüz seksen dokuz yılında ileri sürülmüş bu hipoteze göre serebral palsili olgularda sağlıklı populusyona göre inmemiş testis sıklığı artmaktadır (5).

Sp ve inmemiş testis ilişkisine yönelik oldukça sınırlı ve eski veriler bu hastaların tedavi planlamasında da sorunlar oluşturabilmektedir.

Hipotezler:

H01= Serebral palsili olgularda inmemiş testis inidansı artmamıştır.

H11= Serebral palsili olgularda inmemiş testis insidansı artmıştır.

H12= Serebral palsili olgularda inmemiş testis insidansının artmasının sebebi hipotalamus-hipofiz-gonadal aksın bozukluğu değildir.

H13= Serebral palsili olgularda inmemiş testis insidansının artmasının sebebi hipotalamus-hipofiz-gonadal aksın bozukluğudur.

H14= Serebral palsili olgularda inmemiş testis insidansının artmasının sebebi olguların genel kas spastisitesi değildir.

H14= Serebral palsili olgularda inmemiş testis insidansının artmasının sebebi olguların genel kas spastisitesidir.

Bu çalışmanın amacı serebral palsili olgulardaki inmemiş testis sıklığının ve altta yatan olası nedenlerin ortaya konması ve bu açıdan değerlendirilmeyen bu olguların izlem ve tedavilerine katkı sağlanmasıdır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 SEREBRAL PALSI

Serebral palsy çocukluk çağı kronik hastalıkları içerisinde oldukça önemli bir yer tutan, gelişmekte olan beynin doğum öncesi, doğum esnasında veya doğumdan kısa süre sonra çeşitli nedenlerle hasarlanmasına bağlı gelişen, ilerleyici olmayan, fakat sıklıkla değişebilen, ağırlıklı olarak postür ve motor fonksiyon bozukluğunu içeren kompleks bir tablodur. Tanımı nedeniyle spesifik bir hastalık adı olmayıp, farklı nedenleri ve ortak klinik özellikleri olan, çok geniş bir semptom ve klinik yelpazeyi içermektedir. SP tanımında son ortak görüş; ‘beynin gelişimi sırasında ortaya çıkan lezyonlara ve anomalilere bağlı gelişen, ilerleyici olmayan, fakat sıklıkla değişebilen bir grup motor fonksiyon bozukluğunu kapsayan bir şemsiyedir’ şeklindedir (6). Ana ögesi motor fonksiyon bozukluğu olmasına rağmen sıklıkla tabloya kognitif, duysal bozukluklar, davranış bozuklukları, epilepsi, mental retardasyon, görme, işitme ve beslenme problemleri eşlik etmektedir.

Serebral palsy terimi medikal literatüre 19.yüzyılın ikinci yarısında girmiştir.Tarihte ilk kez 1843 yılında İngiliz ortopedist Sir Francis William Little, prematüre doğum, zor doğum ve doğum asfiksisine bağlı spastik dipareziyi tanımlamış ve uzun yıllar Little Hastalığı olarak anılmıştır.Bugün serebral palsy vakalarının yaklaşık %10 kadarı neonatal asfiksi ile ilişkilendirilmektedir. Vakaların çoğunda ise spesifik bir neden saptanamamaktadır.

2.1.1 Epidemiyoloji

Serebral palsy, çocukluk çağında en sık görülen nörolojik özürlülük nedenidir (7). Pek çok toplumda sıklık 1000 canlı doğumda 2-2.5 olarak bildirilmiştir (7). Pek çok batılı ülkede neonatal mortalitenin azalmasıyla serebral palsy insidansı belirgin olarak artmıştır (9=menkes).Yapılan çalışmalarda serebral palsy prevalansı 1950’li li yıllarda 1000 canlı doğumda 2.24 iken, 1967-70’lı yıllarda 1.34’e düştüğünü göstermiştir. 1970’li yıllardan önce perinatolojideki ilerlemeler SP prevalansında düşme için ümit verici olmuştur, ancak 1970’li yıllardan itibaren 1990’lı yıllara tekrar 2.1-2.5’a yükseldiğini göstermektedir (8). Yine çalışmalar doğum ağırlığı 1500 gram dan düşük ÇDDA’lı infantlarda SP insidansının

doğum ağırlığı 2500 gram dan büyük olan infantlara göre 20-80 kez daha fazla olduğunu göstermiştir. SCPE'nin sonuçlarına göre ÇDDA'lı infantlarda SP prevalansı 72.6/1000 dir. Ülkemizde 1996 yılında yapılan çok merkezli, kesitsel bir araştırmada 0-16 yaş grubunda SP prevalansı %0,2 olarak bulunmuştur. Türkiye'de Serdaroğlu ve ark.nın yaptığı bir çalışmada ise 4.4/1000 olarak bildirilmiştir (9).

2.1.2 Etyopatogenezi

Serebral palsy prenatal (doğumdan önce), perinatal (doğum sırasında) veya postnatal ilk 2 yaşta serebral motor korteksin kalıcı, ilerleyici olmayan hasarlanmasından oluşur. Prenatal dönem gebeliğin başlangıcından doğum eylemine kadar olan süreci, perinatal dönem doğum eyleminin başlangıcı ile yaşamın ilk 7 gününü, peri/neonatal dönem yaşamın ilk 7-28 gününü, postnatal dönem ise 29 gün ile 2 yaş arasındaki süreci kapsar. Beynin gelişim sürecinin hangi yaşa kadar devam ettiği hala tartışma konusu olmakla birlikte, genellikle kabul edilen üst sınır 2 yaştır (10).

2.1.3. Serebral palsy gelişiminde risk faktörleri

2.1.3.1 Prenatal nedenler.

Obstetrik ve perinatal bakımı gelişmiş olan ülkelerde doğum anoksisi ve buna bağlı SP oranı oldukça düşük olduğundan prenatal faktörler SP etyolojisinde ön plana çıkmaktadır Birçok yayında genellikle kabul edilen prenatal nedenler; Santral sinir sistemi gelişim anomalileri, kromozom anomalileri, intrauterin enfeksiyonlar (toksoplazma, kızamıkçık, sitomegalovirus, herpes enfeksiyonları, korioamnionit), çoğul gebelik, annenin hastalıkları (diabetes mellitus, hipo/hipertiroidi, hipertansiyon, konjenital kalp hastalıkları, ritm bozuklukları, kronik böbrek yetmezliği, orak hücreli anemi, protrombotik bozuklukları, epilepsi, mental retardasyon, psikiyatrik bozukluk ve bu nedenlerle ilaç kullanımı), intrauterin hipoksi (plasenta yetmezliği, maternal hipo/hipertansiyon, kanama), annenin ilaç kullanımı (fetüse toksik etkili ilaçlar, alkol, kokain bağımlılığı) (11).

2.1.3.2 Perinatal nedenler

Perinatal dönem; doğum eyleminin başlangıcından, doğumdan sonraki ilk 28 günlük süreci kapsar. Bu süreçteki risk faktörleri preeklampsi, doğum komplikasyonları (erken membran rüptürü, plasenta previa, ablasyo plasenta, kordon dolanması, anormal prezantasyon, uzamış doğum eylemi, müdahaleli doğum) annenin doğumda ateşinin 38.5C den fazla olması, mekonyum aspirasyon sendromu, perinatal asfiksi, düşük apgar değerleri, intrakraniyal kanama, neonatal konvulzyonlardır. Perinatal bakımı henüz yeterli olmayan gelişmekte ve az gelişmiş ülkelerde; perinatal risk faktörleri etyolojide daha fazla önem kazanmaktadır (12).

2.1.3.3 Postnatal nedenler

Doğumdan sonra 29.gün ile 2 yaş arasındaki sürede gelişen risk faktörleridir. Etiyolojide; başta SSS enfeksiyonları olmak üzere sepsis, travma, intrakraniyal kanama, inme, konjenital kalp hastalığına yönelik cerrahi girişimler, boğulma yer almaktadır .

2.1.3.4 Sınıflandırılmayanlar (risk faktörü belirlenemeyenler)

Bazen serebral palsy etiyolojisinde herhangi bir risk faktörü saptanamaz ve sınıflandırılmayan olarak değerlendirilir.

Serebral palsy ile ilişkili spesifik beyin lezyonları birçok vakada saptanabilmektedir. Bu lezyonlar özellikle hipoksiye duyarlı bölgelerde meydana gelmektedir ve hipoksik iskemik ensefalopati terimi altında gruplandırılmaktadır.

Neonatal hipoksik iskemik ensefalopatide gestasyon yaşına, hipoksinin şiddetine göre; görülen temel nöropatolojik değişiklikler;

1.Selektif nöronal nekroz; En sık görülen tiptir ve matür bebeklerde daha fazla görülür. Uzun dönemde kas tonusundaki değişiklikler, motor defisit, serebral korteks, subkortikal beyaz cevher, orta beyin, serebellum, beyin sapı, spinal korddaki hasarlanmaya bağlıdır. Spastik tetraparezi, hemiparezi, ataksi, nöbetler, yutma güçlükleri, mental gerilik, dikkat eksikliği hiperaktivite bozuklukları hasarlanmanın diğer bulgularıdır.

2.Status marmoratus; Perinatal asfiksili olgularda bazal ganglionlar (putamen, nukleus caudatus) ve talamusla sınırlı kalan nöron kaybı, gliosis ve hipermyelinizasyondur. Uzun dönemde sekel olarak entellektüel kapasitede düşüklük, koreatetoz, distoni ve tremor ortaya çıkar.

3.Parasagital serebral hasarlanma; Term yenidoğanlarda en sık serebral korteks hasarlanır. Major arterlerin terminal sulama alanlarının hipoksi-iskemi-infarktlarına bağlı olarak korteks ve subkortikal beyaz cevherin parasagital alanlarda nekrozu olup uzun dönemde spastik tetraparezi, dil ve görme alanında defisitler ortaya çıkar .

4.Fokal /multifokal hasarlanma; Kollateral dolaşımın yetersizliğine bağlı fokal vasküler lezyon, tromboembolizm sorumludur. Olguların 1/3'ünde ve genellikle 32 haftadan büyük infantlarda en sık orta serebral arter (genellikle sol orta serebral arter) zarar görür.

5.Periventriküler lökomalazi; sentrum semiovale, optik radyasyonun etkilendiği, lateral ventriküllerin dış köşelerine komşu periventriküler beyaz cevherin nekrozudur. Lokalizasyonu nedeniyle motor korteksten inen liflerin geçtiği alanlar söz konusu olduğundan alt ekstremiteleri ilgilendiren spastik diparezi sıklıdır. Lezyon laterale genişlemişse spastik tetraparezi, görme ve kognitif kayıplar görülür.

2.1.4 Serebral Palside Sınıflama

2.1.4.1 Spastik Tip:

- Tetraparezi
- Diparezi
- Hemiparezi,
- Triparezi,
- Monoparezi

2.1.4.2 Diskinetik Tip:

- Koreoatetoid
- Distonik tip

2.1.4.3 Ataksik /atonik tip

2.1.4.4 Mikst tip

I-Spastik Tip:

Spastik Tetraparezi

Değişik serilerde %14-22 oranında rastlanılmaktadır (13). Serebral palsinin bu formunda birçok neden sıralanabilirse de: uzamış, müdahaleli doğum, fetal distres en sık saptanabilen sebeplerdir. Spastik tetraparezili hastalarda genellikle üst ekstremitelerin daha çok etkilendiği jeneralize kas tonusunda artış, ekstremitelerde hem fleksiyon hemde ekstansiyonda rijidite vardır, DTR'i artmıştır, patolojik refleksler alınabilir, spatisteye bağlı eklemlerde kontraktür deformiteler, skolyoz, kalça dislokasyonları gelişebilir. Çoğunlukla yürüyemezler. Optik atrofi, epileptik nöbetler, mental retardasyon spastik tetraparezili olguların yarısında görülür.

Spastik diparezi

Bilateral alt ekstremitelerin, üst ekstremitelerden daha fazla etkilendiği spastisite halidir. Spastik diparezi insidansı son yıllarda giderek artmaktadır. En sık prematürelerde görülmektedir. Hagberg B ve ark.nın (14). Bir çalışmada spastik diparezi doğum ağırlığı 1500 gramdan düşük olguların %48'inde, 1500-2499 gram arasında doğanların % 23'ünde, 2500gramdan daha ağır doğanların %28'inde saptanmıştır. En belirgin klinik bulgu alt ekstremitelerde tonus artışıdır. Distoni, atetoz nadir görülür. Spastik diparezili prematürelerin MR'larında en sık saptanan bulgu ventriküllerde deformite ve dilatasyonla birlikte, periventriküler bölgede T2 ağırlıklı görüntülemelerde sinyal artışıdır. Term infantlarda MR'da polimikrogiri, porensfali gibi çeşitli bulguların yanısıra normal MR bulguları da olabilir (15).

Spastik hemiparezi

Tüm SP ler içinde %20 olgu bu gruba girmektedir. Çoğunluğu term bebeklerdir. Bir İsveç çalışmasında spastik hemiparezili olguların %56'sının term bebekler, % 17'sinin ise preterm olduğu saptanmıştır.

Üst ekstremiteler alt ekstremitelere göre daha fazla etkilenir ve zamanla fleksiyon kontraktürü gelişir. Hemiparezi, çocuk objeleri yakalamaya başlayınca ve elini kullanmada yetersizlik gösterdiği zamana kadar farkedilemeyebilir. Sağ taraf daha fazla etkilenmektedir. Elde yakalama refleksinin uzun süre devam etmesi ve el tercihi kuşkuandırabilir. Dirsekte, elbileğinde dizde fleksiyon postürü, ayakta ekinizm pozisyonu gelişir. DTR’i artmıştır. Bu çocuklar genellikle 20 aya kadar ve etkilenmiş ayağın parmak ucuna basarak yürürler. Etkilenmiş tarafta distoni ve koreatetoid hareketler görülebilir.

II-Diskinetik Serebral Felç

Bazal ganglion lezyonları sonucu atetoz, kore, koreatetoz, distoni gibi ekstrapiramidal semptomların görüldüğü bir formdur.

Son yıllarda diskinetik SP 2 grupta incelenmektedir:

- 1- Hiperkinetik form; kore ve koreoatetod hareketlerle karakterizedir. Asfiktik ve hiperbilürubinemi prematürelerde daha çok görülür.
- 2- Distonik form; daha nadir olup, gövde kasları ve ekstremiteler proksimal kaslarını daha çok tutan anormal postürle karakterizedir. Sıklıkla düşük doğum ağırlıklı perinatal asfiksili olgularda görülür.

III- Ataksik/Atonik tip Serebral Palsi

En nadir formdur. Sıklıkla serebellum ve bağlantılarında hasar ve anomaliler söz konusudur. Çoğunlukla tabloya erken aylarda hipotoni hakimdir. Çocuk oturtulmaya çalışılınca gövde ataksisi ve kas inkoordinasyonu görülür. Gövde ve yürüme ataksisi ekstremiteler ataksisine göre daha belirgindir. Yürüme 3-4 yaşa kadar gerçekleşebilir, ancak sık düşmeler gözlenir. Atonik SP grubunda herhangi bir kas ya da periferik sinir hastalığı olmamasına rağmen kas gevşekliğı saptanır.

IV-Mikst Tip Serebral Felç

Spastik, koreatetoid bazen de ataksik SP bulgularının bir arada olduğu tiptir.

2.1.5 SP İLE İLİŞKİLİ PROBLEMLER

Serebral palsy temel bozukluk motor gerilik olmasına karşılık beyindeki hasarlanma sadece motor alanla sınırlı değildir. SP'li olguların %25-80'nine beyindeki etkilenmenin yerine ve genişliğine göre, klinik görünümüne mental gerilik, epilepsi, duyuşsal bozukluklar, öğrenme, davranışla ilgili sorunlar, konuşma, anlama, görme, işitme problemleri, beslenme sorunları, malnutrisyon, kronik akciğer problemleri, uyku bozuklukları, ortopedik, ürojenital sisteme ait problemler eşlik edebilir .

2.1.5.1 Mental Retardasyon

En sık görülen problemidir ve insidans yaklaşık %30-65 dir (25, 33). Düşük doğum ağırlığı ve prematüre öyküsü olan spastik tetraparezililerde sıktır (%75) Hindistan'da 1000 olguluk bir çalışmada %72,5 olarak ta bildirilmiştir (16). Spastik diparezililerde %25 sıklıkta görülmektedir.

Diskinetik tip SF'lilerin mental durumu diğer tiplerden daha iyidir. Epileptik SF'lilerde mental retardasyona daha sık rastlanmaktadır (17).

2.1.5.2 Epileptik nöbetler

Serebral palsili çocukların %15-60'ında konvülsyonlar görülür. Avrupa'da yapılan çok merkezli bir çalışmada 2275 serebral palsili çocuğı %20,7 sinde epilepsi bildirilmiştir (18). Epilepsi spastik diparezik ve diskinetik serebral palside (%16-27) daha nadir olup, spastik hemiparezilerde %70, spastik tetraparezilerde %50 sıklığında rastlanılmaktadır.

2.1.5.3 Beslenme bozukluğu ve oral motor yetersizlik

Beslenme bozukluğu serebral palsili çocukta özellikle de erken çocukluk döneminde büyüme geriliğinin en önemli sebebi olarak gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda, serebral palsili çocuklarda beslenme problemleri görülme sıklığı %30-90 arasındayken malnutrisyon oranı %90'lara ulaşmaktadır. En sık karşılaşılan beslenme

problemleri gastroözofageal reflü (GÖR), oralmotor fonksiyon bozuklukları (kaslardaki spastikte dil hareketlerinde zorluk, dudakların iyi kapatılamaması, yutma sırasında dilin dışarıya doğru itilmesi, dilin hipertrofisi, yüksek damak, devam eden emme paterni, çiğneme) yutma diskoordinasyonu, faringoözefageal diskinezi ve reddedici beslenme davranışları olarak sıralanabilir (19).

2.1.5.4 Gastrointestinal problemler ve malnutrisyon

SP'li çocukta gastroözofajiyal reflü de siktir. Karın içi basıncının spastikte nedeniyle artması yatar pozisyonda uzun süre kalma, enterik sinir sistemde problem gibi faktörlerle alt özafagus sfinkter basıncı yenilir ve gastroözofajiyal reflü olur. Konstipasyon SP'li olgularda %59, kusma %22 sıklıkta görülmektedir. Salya akması; azalmış fasiyal tonus, yetersiz baş kontrolü, seyrek yutkunma sonucu üretilen salyanın birikimi, oral duysal problemler sebebi ile salya akması sorunu görülür. GÖR ve buna bağlı sık aspirasyon pnömonileri gelişen çocuklarda beslenme gastrostomi aracılığı ile sağlanabilir (20).

2.1.5.5 Ürogenital disfonksiyon

SP'li adölesan ve çocukların %25'inde primer üriner inkontinans görülmektedir. Bunun nedenleri arasında mobilitenin iletişimin ve bilişsel işlevlerin azalması gösterilmektedir. İdrar yolu enfeksiyonları ve nörojenik mesane gelişebilir. Tetrapareziklerin %54'ü, hemiparezik ve dipareziklerin %80'i 6 yaşında spontan üriner kontrolü sağlayabilir. Tedavide antikolinergikler, aralıklı kateterizasyon, antibiyotik profilaksisi ve cerrahi vakaya göre seçilir. Bunlara ek olarak olgularda testis torsiyonu, atrofi ve inmemiş testis insidansının da arttığı bilinmektedir.

2.1.6 Serebral Felçli Olgularda Tanı

Serebral palsi, sıklıkla motor semptomların oluşturduğu ilerleyici olmayan klinik olarak tanımlanabilen bir tablodur. Tanı; doğum öncesi, doğum ve sonrasında ait risk etmenleri olan çocuklarda gelişim basamaklarına geç ulaşma, ilerleyici olmayan, uzun süre

devam eden motor gerilik, DTR'nin artması, patolojik refleksler, postural duruş bozukluğu ve istemsiz hareketlerin varlığı ile kolay konur.

Tanı:

- 1-Ayrıntılı öykü; SP etiyolojisindeki risk faktörleri sorgulanır
- 2-Gelişim basamaklarına geç ulaşma;
- 3-İlerleyici olmayan motor gerilik
- 4-Kas tonusunda değişiklikler ve istemsiz hareketler ile klinik olarak konur.

2.1.7 Laboratuvar tetkikleri:

Tetkikler etiyoloji ve prognozu belirlemeye yardımcıdır. Eşlik eden problemlerin tanımlanması ve tedaviye katkı sağlar. Görüntüleme; SP'li çocukların %70-90'ında kraniyal görüntülemelerde patoloji saptanmaktadır (21). Riskli yenidoğanlarda, prematürelde hasta başı uygulanabilirliği, noninvaziv olması nedeniyle USG tercih edilir. BT, USG'ye göre beyin anatomisini, konjenital malformasyonları, intrakraniyal kanamaları ve porensel kistleri tanımlamada daha faydalıdır. Klinik olarak stabil yenidoğanlarda asfiksiye bağlı hasarlanmayı değerlendirmede MR tercih edilmelidir. Difüzyon MR ilk saatlerde asfiksini derecesini ve prognozunu göstermede konvansiyonel MR'dan daha değerlidir. Pozitron emisyon tomografi (PET) perinatal asfiksi şüphesi olanlarda bölgesel kan akımının ölçümünde kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda PET'te asfiksini ilk saatlerinde serebral kan akımında azalma, yaşamın ilk ve ikinci haftalarında kan akımında artma tespit edilmiş. Ayrıca PET ile total ve bölgesel serebral glukoz metabolizması değerlendirilebilir. Proton MR spektroskopisi, çeşitli beyin metabolitlerinin ölçülmesiyle asfiksiye bağlı gelişen hasarlanmanın derecesini gösteren non invaziv bir tetkiktir.

2.1.8 Serebral Palside Ayırıcı Tanı

Serebral palsy ilerleyici olmamasına karşılık yaşın ilerlemesiyle klinik bulgular belirginleşir, postür ve hareket bozukluğuna bağlı kontraktürler, kalça çıkığı, kifoskolyoz gelişebilir, konvulzyonlar tabloya eşlik edebilir. Bu nedenle ayırıcı tanıda, ilerleyici nörodejeneratif hastalıklar (Hereditör motor sensoryel nöropati, metakromatik lökodistrofi, infantil nöroaksonal distrofi, GM1 gangliozidoz, piruvat dehidrogenaz eksikliği, sitokrom oksidaz eksikliği, argininemi Rett sendromu, Friedrich ataksisi, ataksi teleanjiektazi, Glutarik asidüri Tip I, kernikterus, DOPA yanıtı distoni, Wilson hastalığı, Lesh- Nyhan sendromu, Pelizaeus merzbacher), nöromusküler hastalıklar, spinal kord lezyonları, hereditör spastik paraparezi, brakial pleksus zedelenmesi gibi hastalıklar yer almalıdır.

2.1.8.1 Serebral Palsi Tanısında Erken Belirtiler

Serebral palsy tanısında motor fonksiyon bozukluğu esas olduğu için erken süt çocukluğu döneminde tanı koymak güç olabilir. Yaşamın erken dönemlerindeki bir hasarlanmada sağlam kalan nöronların yeni sinaptik bağlantılar oluşturmasıyla (nöronal plastisite) motor kayıp, beklenilenden daha az olabilir ya da tipik olmayabilir (20). Riskli yenidoğanların; gelişim basamakları, tonüs ve postür, ilkel refleksler, nörolojik muayene ve spontan motor aktivite yönünden değerlendirilmesi erken tanı için önemlidir.

Serebral palside ilk 6 aydaki belirtiler; aşırı tiz sesle ağlama, letarji, emme ve yutma güçlükleri, konvulzyon, dili ile gıdaları dışarı itme, göz temasının ve gülmenin gecikmesi, spontan motor aktivite anormallikleri, anormal tonus ve duruş, ilkel reflekslerin kaybolmaması, gelişim basamaklarına geç ulaşmadır. Spontan motor aktivite anormallikleri; erken aylarda spontan motor hareketlerde azalma, kol, bacak gövdenin her yöne karmaşık hareketlerinin azalması serebral felç tanısı için belirleyici olabilir (20).

2.1.9 Serebral Palside Tedavi

Amaç, motor işlevi artırmak, eşlik edebilecek problemlerin ortaya çıkmasını engellemeye çalışmaktır. Günlük aktivitelerini sürdürebilecek kas gücünün sağlanması, spastisitenin azaltılması, istemsiz hareketlerin baskılanması, yaşam kalitesinin artırılması

amaçlanır. Motor fonksiyon bozukluğuna çoğu zaman görme, işitme sorunları, mental retardasyon, nöbetler, beslenme güçlükleri, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, postür bozuklukları eşlik ettiği için tedavi programı her hastaya göre düzenlenmeli ve tedaviye ailenin de katılımı sağlanmalıdır.

2.1.9.1 Serebral Palside Tedavi Yöntemleri

I-Fizyoterapi; Amaç varolan nöromotor kapasitenin en üst düzeye çıkarılması, kontraktür gelişiminin önlenmesidir. Tedavi süresi spastisitenin azalmasına göre düzenlenir.

II-Spastisite Tedavisi; Amaç motor işlevi en üst düzeye çıkarmak, kontraktür ve ağrı gibi ikincil sorunları azaltmaktır. Spastisite 6 yaşına kadar fizyoterapi, ortez-protez, ağızdan alınan ilaçlar ve kas içine Botulinum toksini verilerek azaltılabilir (22).

1.İlaç tedavisi:

-Benzodiazepinler;. Bu amaçla diazem (0.2-0.8 mg/kg 3-4 dozda) ve klonozepam (0.05-0.3 mg/kg 2 dozda) kullanılır(37,40,41).

-İntratekal baklofen; fizyoterapi ve ağızdan ilaç tedavisinin yetersiz olduğu, yaygın spastisite nedeniyle dik duramayan, yürüme güçlüğü çeken hastalarda uygulanan yöntemdir.

-Dantrolen sodyum; Doğrudan kas üzerine etkilidir.

-Botulinum Toksini; kas-sinir kavşağından asetil kolin salınımını baskılayarak kas-sinir iletimini bozar. Kaslarda paralizi yaparak spastisite ve distoniye azaltır.

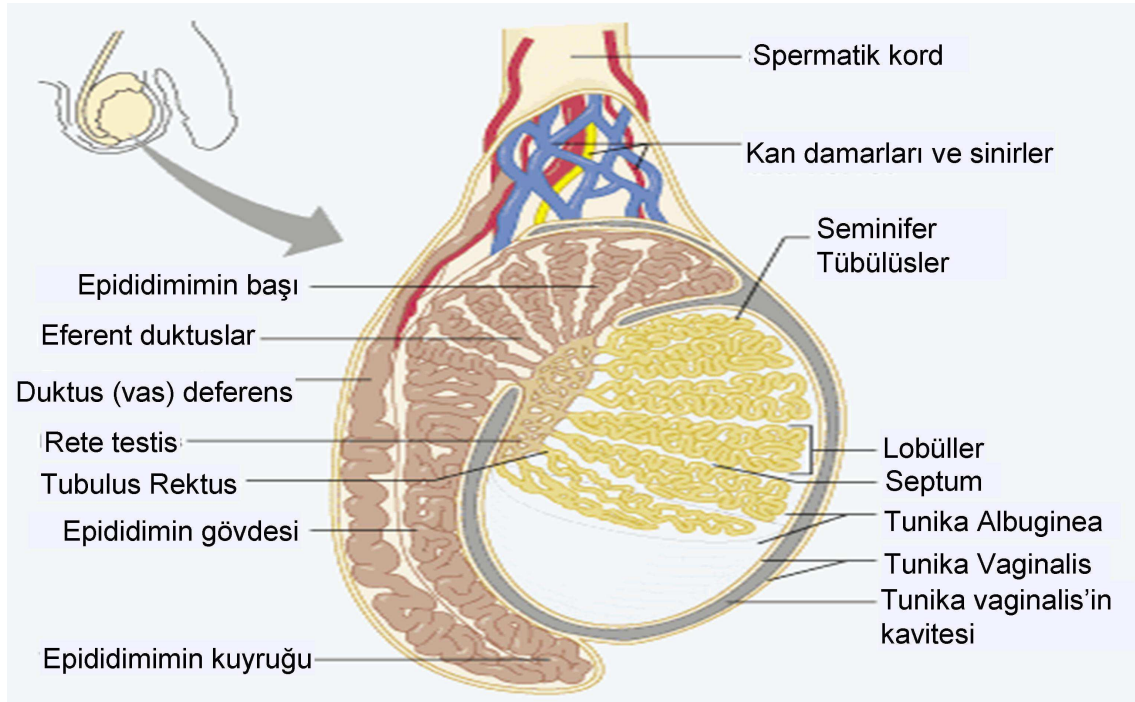
-Selektif Dorsal Rizotomi; Daha çok alt ekstremitte spastisitesini azaltmak için kullanılır ve spastisitede kalıcı düzelme sağlar. EMG ile uyarılarak Lumbal 2- sakral 2 arasındaki sinir kökleri saptanır ve %25-50 kadarı kesilir. Alt ekstremitte spastisitesi olup, diğer yöntemlerden yarar görmeyen çocuklara 4-8 yaşlarındaki çocuklara uygulanır (20).

Ortopedik yaklaşım; Yoğun fizyoterapiye karşın yürüyemeyen, eklem kontraktürleri, adduktor makaslaması, skolyoz, kifozu olan çocuklarda yapılabilir. Kas-

tendon uzatma, serbestleştirme, tenotomi gibi veya deformiteleri tedavi için yapılır genellikle 6-10 yaşları arasında yapılır (22).

2.2 TESTİS

Testis skrotum içinde bulunan, erkek üreme hücrelerinin yapımından sorumlu hareketli bir organdır. Funikulus spermaticus aracılığıyla skrotum içinde asılı durumda bulunur ve tunika albuginea ile sarılıdır (23, 24, 25). Karın arka duvarında gelişen testis, geç fetal hayatta lenf, kan damarları ve sinirlerini de beraberinde sürükleyerek inguinal kanaldan geçerek skrotum içine iner (26). Inguinal kanal gubernakulum testis adı verilen fibröz bir yapıyla belirlenir. Gubernakulum, fetal hayatta testisten skrotumun iç yüzüne uzanır ve kaudal ligamentin genişlemiş kısmıdır. Ligamentum inguinale'nin biraz üzerinde ve ona paralel olarak uzanır (27,28).

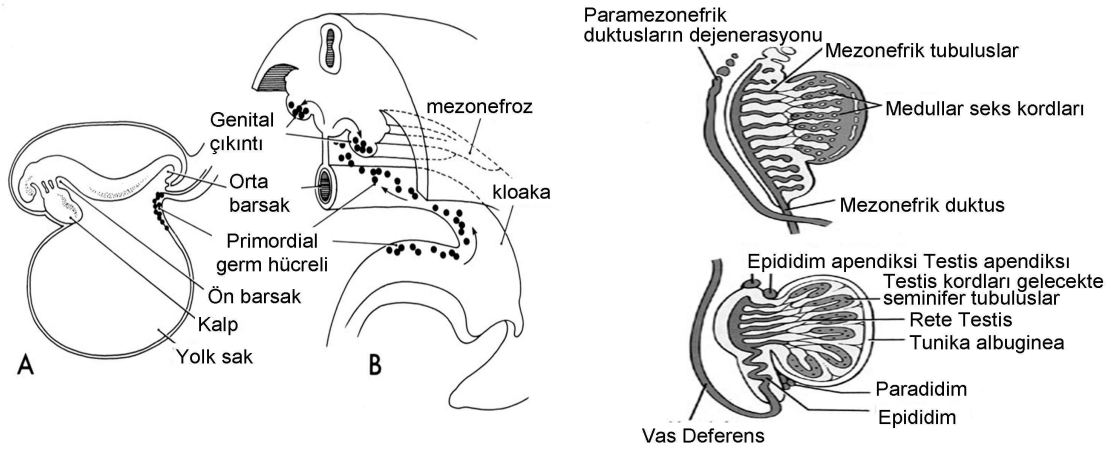


Şekil 1. Testisin şematik görüntüsü

2.2.1 Embriyoloji

Erkek seksüel gelişimi memelilerde, diferansiye olmamış gonadların testis veya ovaryuma dönüşümü genetik olarak belirlenmektedir. Testiküler diferansiyasyonun moleküler kökeni, ovaryan diferansiyasyona göre daha kolay anlaşılmaktadır. Gonadal sekse göre gelişen internal ve eksternal genital organlar, diferansiye olan gonadın hormonal fonksiyonuna göre belirlenmektedir.

Normal erkek ve dişi fenotipleri, gelişen embriyoda çeşitli gen aktivasyonları ve hormon reseptör uyarılarının bir sonucu olarak belirlenir. Gelişimin beşinci haftasında çölemik epitelyum ve altındaki mezenkim mezonefrozun medialinde gelişerek, korteks ve medullası olan bipotansiyel gonadı oluştururlar.

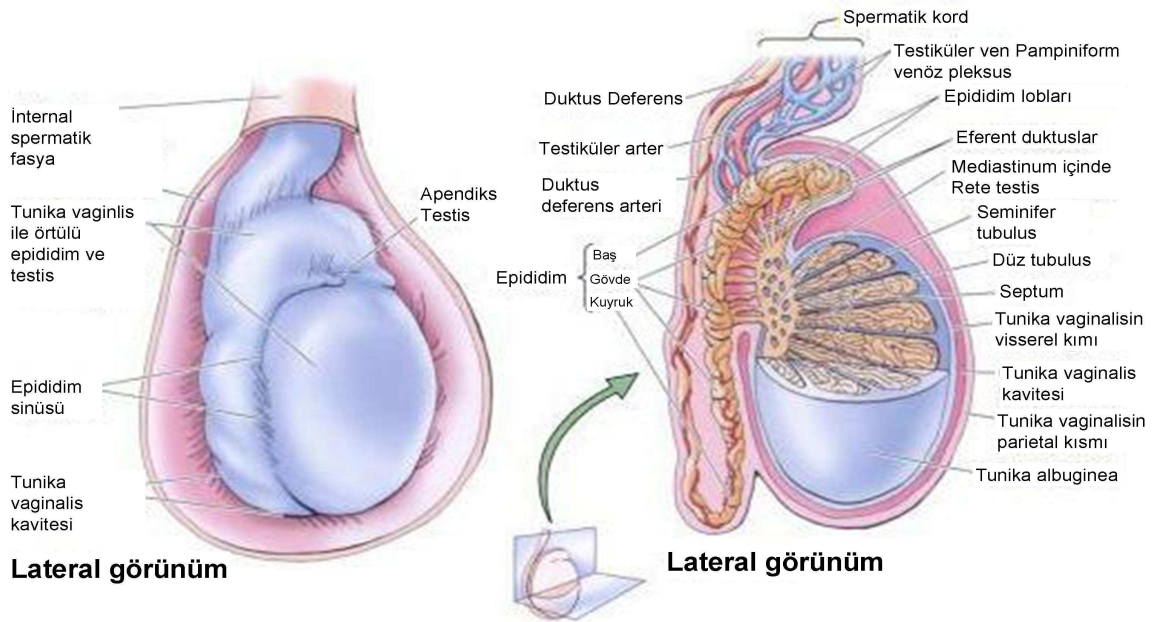


Şekil 2. Embriyoloji

Bu Wilms tümörü geni (WT1) ve steryodogenik faktör 1 (SF1) gibi genlerin aktivasyonu sonucu gerçekleşir(30). 6. Haftada Y kromozomunun kısa kolundaki SRY (seks belirleyici bölge) geni ve SOX9, FGF9 ve DAX1 gibi diğer testis belirleyici genlerin aktivasyonu ile korteks dokusu gerileyerek medüller testiküler yapılar gelişir. Yolk sac duvarındaki primordiyal germ hücreleri dorsal mezenter boyunca hareket edip, gonadı oluştururlar. Mülleryan inhibe edici faktör (MIF) üreten sertoli hücreleri 6. haftada, testosteron ve insülin benzeri faktör 3 (INSL3) üreten leydig hücreleri ise 8. haftada belirlemektedir. Normal erkek fenotipi (iç ve dış genital organlar) için bu hormonların doğru zamanda doğru lokalizasyonda ve doğru miktarda salgılanması gerekmektedir.

Bu kritik testiküler hormon mekanizmasındaki aksaklıkta dişi tip farklılaşma (veya anormal erkek tip fenotip) belirebilmektedir. Her hormon aynı taraf parakrin etkiye sahiptir. Sonuç olarak MIF mülleryan kanalın gerilemesini, INSL3 erkek gubernakulumunun maskülinizasyonunu ve testosteron da wolf kanalının gelişimini sağlamaktadır. 10-15. haftalarda erkek dış genitalinin gelişimi için bu dokularda testosteronun dihidrotestesterona dönüşümünü sağlayan 5 alfa redüktaz tip 2 enzimine ihtiyaç vardır.

2.2.2 Testisin Anatomisi



Şekil 3. Testisin anatomisi

Testisler ovoid şekilli gonadlardır. Testisin anterolateral 2/3 bölümü serbest iken, posterolateral yüzü epididim, bağ dokusu ve damarlarla örtülüdür. “Mediastinum testis” olarak isimlendirilen kranioposterior kısmından, seminal taşıyıcılar çıkar (31).

Testis, tunika albuginea adı verilen kompakt bağ dokusu ile çevrelenmiştir. Bu tabaka; fibroblastlar ve kollajenden yoğun bir yapıdadır. Tunika albuginea'nın altında nispeten daha gevşek bağ dokusu yapısında, tunika vaskulosa adı verilen damarsal bir tabaka yer alır. Tunika albuginea testisin arkasında kalınlaşarak mediastinum testisi oluşturur. Burada tunika albugineanın iç yüzünden çıkan fibröz septalar testisi yaklaşık 250

adet, piramit biçimli lobüllere ayırır. Herbir lobülün içinde bir ile dört arasında değişen sayıda kıvrımlı seminifer tübül bulunur. Seminifer tübüller ise rete testis diye isimlendirilen kanal ağına açılırlar. Tunika albuginea'nın üzerinde peritonun uzantısı olan tunika vaginalis yer almaktadır. Tunika vaginalis iki yapraklıdır. Anteriorda, testise yakın olan ve epididimi çevreleyen kısmına viseral tabaka, daha dışta yer alan kısmına ise paryetal tabaka adı verilir. Bunların da dışında sırasıyla, "fascia spermatica interna", "musculus cremaster", "fascia spermatica externa", tunika dartos ve cilt yer alır (32). Spermatik kord; duktus deferens, duktus deferensin arter ve veni, testiküler arter, "plexus pampiniformis", "plexus deferentialis", "processus vaginalis peritonei", "musculus cremaster", "arteria cremasterica", "vena cremasterica", lenf damarları, ilioinguinal sinir ve genitofemoral sinirin genital dallarından oluşur. Tüm bu oluşumlar birbirine gevşek bir bağ dokusuyla bağlanmış ve dıştan kas lifleri ile "fascia spermatica externa", "fascia cremasterica", "fascia spermatica interna" adı verilen zarlarla sarılmıştır (32).

Testisin ana damarı aortanın ön yüzünden ve böbrek arterinin yaklaşık iki-üç cm altından çıkan testiküler arterdir. Bu damar iç kasık halkasına kadar retroperitoneumda ilerleyip spermatik kord yapıları arasına katılır. Tek veya dallara ayrılan testiküler arter, testis arka yüzüne ulaşarak oblik biçimde tunika albugineayı geçer. Sonra ana dallar bölünerek ilerler ve seminifer tübüller arasında yer alan interlobüler arteriollerini oluşturur. Ana damar testiküler arter olmasına karşın, kremasterik, vazal ve epididimal arterlerle testiküler arter arasında birçok anastomoz görülebilmektedir.

Testisin venöz drenajı kapiler ile başlar ve testis dışında "plexus pampiniformis"i meydana getirirler. Çoğunlukla iç kasık halkası seviyesinde bu venler birleşerek testiküler veni oluştururlar. Sağ testiküler ven, sağ böbrek veninin dört-beş cm kadar altından vena cava inferiora, sol testiküler ven ise sol böbrek venine açılır.

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

Testis lenfatikleri, seminifer tübüller etrafında görülmeyen lenfatik kapillerlerle interlobüler septadan başlar. Daha sonra spermatik kordu takip ederek paraaortik, interaortokaval ve perikaval lenf düğümlerine açılırlar (31,32).

2.2.3 Testisin Histolojisi

İnterstisyel Doku

Testis dokusunun %25-30'unu oluşturur. İntertübüler bölgede Leydig hücreleri, kan damarları, lenfatikler, sinirler, makrofajlar ve mast hücreleri bulunur. Leydig hücreleri ergenlikte ortaya çıkarlar. Bunlar, santral konumlu, tek, yuvarlak bir çekirdeğe sahip, görevi testosteron üretimi olan hücrelerdir. Testosteron, kolesterolden sentezlenen, sekonder seks karakterlerinin gelişmesinden sorumlu erkeklik hormonudur. Testosteron salgılanması lüteinizan hormon kontrolündedir. Plazmada testosteronun %65'i androjen bağlayıcı protein olarak adlandırılan bir beta globuline, %33'ü ise albumine bağlı olarak bulunur (33).

Spermatogenez; hipofizden salgılanan folikül stimulan hormon ile lüteinizan hormonun testis üzerindeki etkileriyle ilişkilidir. Lüteinizan hormon, Leydig hücrelerine olan etkisiyle normal spermatogenik hücrelerin gelişimi için gerekli testosteron yapımını uyarır. Folikül stimulan hormon ise Sertoli hücrelerini etkileyerek adenilat siklazı ve sonuçta siklik adenozin monofosfat artışını uyarır. Böylece androjen bağlayıcı protein sentezi ve salgısı artar. Androjen bağlayıcı protein 5 testosteronu bağlayarak seminifer tübül lümenine taşır. Spermatogenez testosteron ile uyarılır, östrojen ya da progesteronla inhibe edilir (33,34).

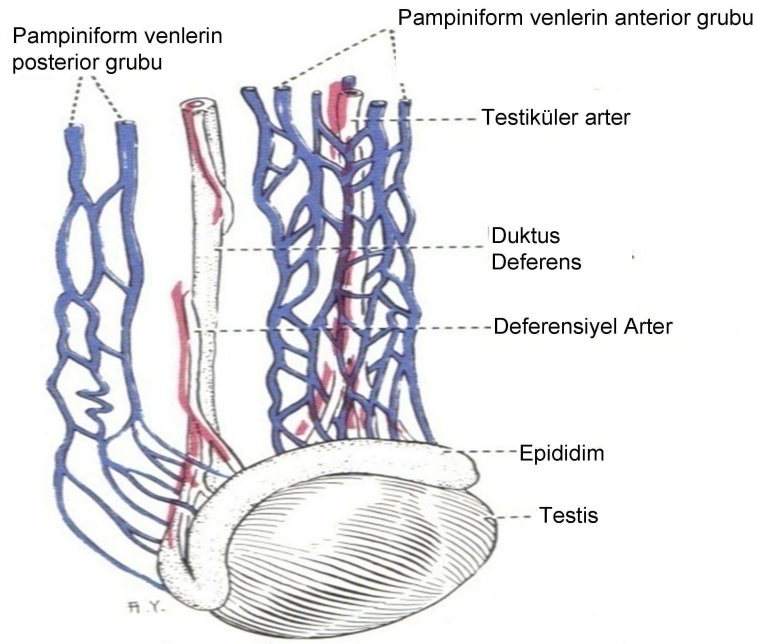
Seminifer Tübüller

Testisin herbir lobülü birbirleri arasında ilişkileri olan bir-dört kadar seminifer tübül içerir. Bunlar, dışta miyoid hücreleri de içeren bağ dokunun çevrelediği, belirgin bir bazal membran ile interstisyumdan ayrılırlar. Seminifer tübüller yaklaşık 30-70 cm uzunlukta olup Sertoli hücreleri ile germ hücrelerini içerirler. Erişkin testisindeki Sertoli hücreleri, bölünme yeteneği olmayan, seminifer tübülün bazal kısmından lümene doğru uzanan destek hücreleridir. Seminifer tübüllerin hücresel yapısının %10-15'ini oluştururlar. Çekirdekleri düzensiz şekilli ve oldukça büklümlüdür. Sertoli hücreleri, belirgin nükleolusları ile germ hücre elemanlarından ayrılır. Puberte çağında Sertoli hücreleri arasında sıkı bağlantı kompleksleri oluşur. Kan testis bariyerini oluşturan bu kompleksler, kandan gelen maddelerin lümen içerisine geçişini önler. Fagositoz kapasiteleri dışında bu hücreler; spermatogenezin düzenlenmesinde rol alan androjen bağlayıcı protein, transferrin, büyüme hormonu, seruloplazmin ve inhibin gibi pek çok maddenin sentezini de

yaparlar (33). Germ hücreleri insanda olgunlaşmasını 64 günde tamamlayan ve çoğalabilen hücrelerdir.

Bazal membrana oturan spermatogoniumların bir kısmı (spermatogonium A) kök hücreleri oluştururken, bir kısmı da (spermatogonium B) mitoz ile bölünerek lümene doğru göç ederler ve primer spermatositlere dönüşürler. Bunlar mayoz bölünme ile sekonder spermatositleri oluştururlar. Sekonder spermatositler ikinci bir mayoz bölünme daha geçirerek haploid spermatidlere dönüşürler. Haploid spermatidler ise olgunlaşarak, spermatozoonları oluştururlar (35).

2.2.4 Testisin vasküler anatomisi



Şekil 4. Testisin vasküler yapıları

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

1. İnternal spermatic (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 spermatic korda katılır, kordda internal spermatic fasya içinde seyreder, 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 (36). Metabolik ihtiyaca göre kan akışı değişkenlik göstermektedir.

İnternal spermatic arter testise girdikten sonra subtunikal olarak testiküler parenkimin 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 seyreder ve üst polde end arter özelliği göstererek sonlanır. Bu traseyi gösteren major süperfisial bir arterin %98 oranında bulunduğu ortaya konmuştur (37). Orşiopeksi ve testis biopsisi esnasında arterin kesintiye uğramamasına dikkat edilmelidir. İnternal spermatic arter alt polde deferensiyel ve kremasterik arterlerle (37, 38), üst polde deferensiyel arterle (37) anastomoz yapar.

2. Eksternal spermatic (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, testiküler mediastinumda internal spermatic ve deferensiyel arterlerle anastomoz yapar, tunika vaginalis üzerinde ağ yaparak sonlanır.

3. Deferensiyel (Vazal) arter: Testis kan akımının 1/6'ini sağlar, a. iliaka interna'nın uç dalı olan a. vezikalis süperior veya inferior'dan çıkar, vaz deferens ve epididimisin globus minör'ünü besler, testise yakın yerde int. spermatic arterle anastomoz yapar. İnternal spermatic arter bağlanırsa kremasterik arterinde katkısıyla testis kan akımını artırarak regülasyon sağlar. Bu regülasyon testis atrofisini önlemede yeterli olsa bile spermatogenezi desteklemek için yeterli olmayabilir. (39,40).

Testiküler-skrotal venöz sistem: Testiküler venöz drenaj dört ayrı sistemle olmaktadır.

1. İnternal spermatic (Testiküler) ven: İnternal spermatic 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 spermatic ven daha yüksek konumu ve sol testisin daha aşağı pozisyonu nedeniyle sağdakinden daha uzundur, inferior vena cava'nın daha fazla akmasıyla olan bir çekiş etkisiyle sağdaki drenajı arttırdığı düşünülmektedir (41).

2. Eksternal spermatic (Kremasterik) ven:Spermatic 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.

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

4. Gubernekuler ven:Eksternal pudental ven, safen ven yoluyla eksternal iliak ven'e dökülür.

Venöz Sistem Anastomozları: 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, lumbal venler yoluyla olan bir derin sistemden oluşmaktadır. Ayrıca sağ-sol arasında üreterik (L3-5), spermatic, skrotal, retropubik, sakral seviyelerde anastomozlar oluşmaktadır (39,42,43).

2.2.5 Testisin İnmesi

Başlangıçta lomber bölgede bulunan testisler, üçüncü fetal aydan itibaren skrotuma doğru inişe başlarlar. (44) Hutson hipotezine göre testisin inişinin iki evresi vardır:

İlki transabdominal evredir. Bu evre androjenden bağımsızdır ve iniş anti-Mülleryan hormon etkisiyle olur. Testis karın arka duvarı boyunca inişe geçer; gebeliğin 17. haftasında iç inguinal halka hizasına gelir ve gebeliğin 28. haftasına kadar burada kalır.

İkincisi inguinokrotal evre olarak adlandırılır. Testis bu dönemde inguinal kanal yoluyla karın ön duvarını geçerek skrotuma iner. Testis gebeliğin yedinci ayından sonra inguinal kanalı geçmiş ve doğumdan hemen önce de gelişimini tamamlamış halde skrotumdaki yerini alır (44,45).

Androjenler, gubernakulum, epididim, epidermal büyüme faktörü, desendin, kalsitonin genle ilişkili peptid (CGRP), genitofemoral sinir ve karın içi basıncının inguinokrotal inişte rol oynadığı ileri sürülmektedir (46,47).

2.2.5.1 Transabdominal Migrasyon

Altıncı 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 (erkeklerde 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 INSL3 ya da diğer adı ile relaksin ile stimüle edilmektedir (48). Hayvan modellerinde (rat, 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 testosteron kraniyal gonadal süspansör ligamanın regrese olmasına böylece testisin kaudal yönde mobilizasyonuna olanak sağlamaktadır. Dişilerde ise bu ligaman testosteronun olmaması ile beraber varlığını sürdürmekte ve overin kaudal hareketini kısıtlamaktadır (49). İnsanlarda kraniyal süspansör ligaman, varlığını sürdürmekle beraber işlevsiz kalmış ve atıl hale gelmiştir. Özetle INSL3 gubernakulumun gelişimine; androjenler ise kraniyal süspansör gonadal ligamanın regrese olmasına ve böylece 12. haftada testisin internal inguinal halka seviyesinde sabit kalmasına sebep olmaktadır.

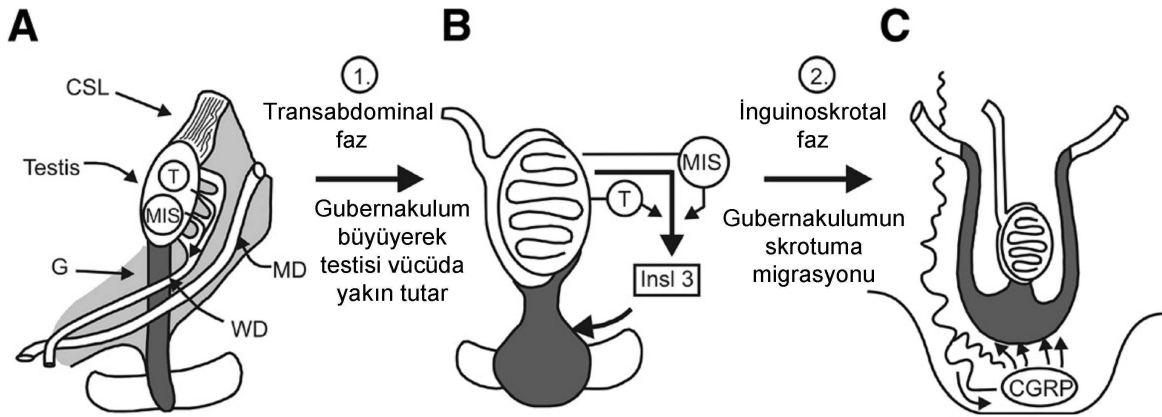
2.2.5.2 Prosessus Vajinalis

Gestasyonel yaşamın 3. ayında peritondan bir cep olarak uzanan prosessus 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 prosessus vajinalis ise inguinal kanal yolu ile skrotuma doğru hareket ederek testiküler iniş için bir yol hazırlar (50).

2.2.5.3 İnguinoskrotal İniş

Testiküler inişin son fazı genellikle 24. ve 35. gestasyonel haftalar arasında çok hızlı bir şekilde gelişir (51). Bu sırada testosteron, uzamış ve maskulinize olmuş gubernakulumun viskoelastik özelliklerini azaltarak kısaltır (48). Normalde, prosessus vajinalis doğumdan önce tamamen kapanır ancak testis inmediğinde, prosessus 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 (52). 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 (53). 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 (54). Ancak, yeni bazı çalışmalarda bu iki grup arasında belirgin fark gösterilememiştir (55).



Şekil 5. Testiküler inişin 2 fazının şematik görüntüsü. (A) Testis ürogenital çıkıntudan oluşur, gubernakulum (G) aracılığıyla abdomen duvarına bağlantılı olur. (B) Transabdominal iniş esnasında gubernakulum büyüyerek testisin kasıkta kalmasını sağlar. Bu fazın hormonal kontrolü testosteron ve/veya MİF tarafından endüklenen Ins13 tarafından sağlanır. (C) İnguinoskrotal fazda gubernakulum calcitonin gene-related peptide (CGRP) kontrolü ile (en azından kemirgenlerde böyledir) büyüyerek karın duvarından skrotumun içine uzanıyor.

2.2.6 Testiküler İnişte 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 (56). 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.

2.2.6.1 Hormonal Faktörler

Testiküler inişle ilgili ana hormonal faktörler androjenler, INSL3, östrojenler ve MIF'ü içermektedir.

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 insensitivitesi gibi durumlarda kriptorşidizm daha sık rastlanmaktadır. Bir androjen reseptör mutasyonu sonucu gelişen komplet androjen insensitivitesi sendromunda, çoğu olguda bilateral kriptorşidizm izlenir (56). Androjen insensitivitesi etkilenme derecesine göre, komplet dişi fenotip ya da kısmi feminizasyon ile ilişkilidir. Ancak, bu feminizasyon kliniği birçok kriptorşidizm olgusunda görülmez. Bu nedenle androjen yetersizliği ya da yanıtsızlığı 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 (57,58). 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, mülleryen yapıların kalıcılığını

tetikleyebilir. Ancak, kriptorşidik olan çocukların çoğunda ambigius genitalya ve persistan mülleryen yapılar görülmez. Özet olarak bu klinik ve deneysel durumlar, androjenlerin testiküler iniş üzerinde parsiyel bir rolünün olduğunu göstermektedir.

İnsülin Benzeri Faktör-3 ve Reseptörü

Uzun zamandır eksojen androjenlerin dişi fetüslerde gubernakulum oluşumunu stimüle etmediği, antiandrojenlerin ise erkek fetüslerde gubernakulumun gelişimini engellemede yetersiz olduğu ve testiküler feminizasyonlu insan ya da hayvanlarda gubernaküler büyümenin normal olduğu bilinmektedir (59). Bununla beraber karmaşık ve ters bir şekilde androjenik stimülasyon baştaki gubernaküler büyüme fazından sonra, gubernakulumun regresyon fazında tetiklemektedir. Fetal orşiektomi sonucu gubernaküler gelişimin engellendiği hayvan deneyleri, gubernaküler büyümeye özgü lokal etkili testiküler bir hormon olan “descendin” teorisini geliştirmiştir (60). 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 (61,62). INSL3, fetal testis tarafından leydig hücrelerinden üretilmektedir, fetal overler ise bu parakrin etkili hormonu üretmemektedir. INSL3 reseptörü LGR8 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 uyarılarakbüyür. 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.

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 (63). Ek olarak Bernstein ve arkadaşları, yüksek serbest östrojen seviyesine sahip annelerin çocuklarında kriptorşidizm sıklığının yüksek olduğunu bildirmişlerdir (64). Kanıtlar, inmemiş testisle doğan çocukların plasentalarında artmış östrojen düzeyleri olabileceğini göstermektedir (65).

Müllerian İnhibitör Faktör

MIF eksikliği olan hastalarda tipik olarak intraabdominal testis görülmesi, MIF'in testiküler inişte rolü olduğunu düşündürmektedir (66). MIF eksikliğinin 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 (67,68). Deneysel çalışmalar da MIF'in testiküler inişteki rolünü destekler niteliktedir. Prenatal dönemde var olan bazı anti-MIF antikorları ve çeşitli MIF reseptör mutasyonları en azından bazı olgularda inmemiş testisin MIF bozukluğu ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (69,70). Ancak intraabdominal inmemiş testisi olan birçok erkekte persistan müllerian kanal yapıları görülmemektedir.

Kalsitonin Gen İle İlişkili Peptid (KGIP)

Kalsitonin gen ile ilişkili 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 rat gubernakulumunda kontraksiyonlara sebep olmaktadır. Bu nöropeptid kalsitonin gen ile ilişkili peptid olarak adlandırılmaktadır. Ancak kremasterik kasın androjen bağımlı olmadığı ve gubernakulumun memelilerde kas içermediği gösterilmiştir (71). Bazı mutasyonlar bu mekanizmayı etkileyerek kriptorşidizm neden olabilir. Bir transkripsiyon faktörü olan HOXA 10 geninin mutasyonunda, genitofemoral sinir motor nöronlarında sorun olmakta ve hayvan modellerinde kriptorşidizm görülmektedir (72). İnsanlarda da HOXA10 ve HOXD13 alelik varyantları birkaç inmemiş testisli çocukta rapor edilmiştir (73,74).

Epidermal Büyüme Faktör

Epidermal büyüme faktörü (EGF) androjenlerin yokluğunda wolf kanallarının kalıcılığını ve plasentaya etkisiyle sekonder testesteron üretimini arttırmaktadır (75). Farelerde maternal EGF'nin fetal testisten testoteron salınımını arttırdığı ve bu sebeple testiküler inişte rolü olduğu düşünülmüştür (76). Ancak bu etki insanlarda henüz gösterilememiştir.

Desendin

Gubernakular gelişimde androjen sitümülasyonunun rolü üzerine çelişkili birçok sonucunun ortaya konması, gubernakular gelişimde desendin adı verilen, androjenden bağımsız, gubernakuluma spesifik bir büyüme faktörünün rol oynadığı hipotezinin ortaya atılmasına yol açmıştır. Fetal domuz modellerinde yapılan çalışmalarda intraabdominal geçişi fazı sırasında gubernakular hücre büyümesini uyaran, düşük molekül ağırlıklı bir faktörün salgılandığı gösterilmiştir (77). Bu parakrin büyüme faktörünün desendin olduğu, testisten salgılandığı ve androjenlerden bağımsız olarak gubernakular hücre büyümesini ve birlikte glikozaminoglikan, hyaluronik asit ve kollajensentezini arttırdığı belirtilmiştir (77).

Gubernakulum

Gubernakulumun testiküler inişdeki rolü hakkında pek çok teori ortaya atılmıştır. Bunlar arasında, gubernakulumun testise kılavuzluk ederek inişi kolaylaştırması, şişerek inguinal kanalı genişletmesi, gubernakulumun kontraksiyonu, traksiyonu ve involusyonu sayılabilir. Bu teorilerden hiçbirisi tek başına inişi açıklamasa da gubernakulumun testiküler inişte major bir rol oynadığı kesindir. Gubernakulum ile skrotum arasında tam fikse bir yapışma söz konusu değildir. Gubernakulum iniş sırasında testisi eksternal ring seviyesinde tutmaktadır. Böylelikle embriyonun diferansiyel büyümesi sırasında böbrekler kraniale doğru giderken, testis kaudal bir migrasyon göstermektedir. Bu migrasyon sırasında açık olan prosesus vaginalis testisin abdominal geçişini kolaylaştırmaktadır (78). Gubernakulumun bu fonksiyonu sırasında bir çok hormon, transkripsiyon faktörü ve nöral faktor rol oynamaktadır. Bunlardan önemli bir tanesi kalsitonin gen ile ilişkili peptid (KGIP)'dir

Epididim

İnmemiş testisli olgularda sıklıkla epididimal anomalilerin de birlikte görülmesi, testiküler iniş ile epididim arasında bir bağlantı olabileceğini düşündürmektedir. Bu anomalilerin inmemiş testise yol açan bir sebep mi yoksa inmemiş testisin bir sonucu mu olduğu ise belli değildir.

Normal testiküler iniş için mutlaka epididime gereksinim olduğu hipotezi, epididimal eliminasyonun ya da epididimal agenezinin testiküler inişi engellemediğinin ortaya konulması ile çürütülmüştür (79,80). 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 (81,82). Ektopik testislerin ise %39'unda ciddi epididimal anomaliler saptanırken, %33 olguda sadece epididimal elongasyon saptanmış ve kalan %29 olguda ise epididim normal olarak bulunmuştur. Epididimal anomaliler ile birlikte görülen inmemiş testisli olgularda ise patent prosesus vajinalis oranları normal inmiş testislere göre (%34) oldukça yüksek (%72) bulunmuştur (83). Elder, patent prosesus vajinalisi olan herni ya da hidroselli olguların %50'sinde epididimal anomali saptarken, prosesusu kapalı olgularda bu oran %10 olarak rapor etmiştir (84). İnmemiş testisli olgular incelendiğinde ise eğer prosesus vajinalis kapanmamış, epididimal anomali oranı %71 iken, prosesusu kapanmış olgularda bu oran %16 olarak bulunmuştur (84). Sonuç olarak; inmemiş testisler ile birlikte bulunan epididim anomalilerinin en önemli etkisi bu olguların gelecekteki fertilité potansiyelleri üzerine olmaktadır. İnmemiş testisli olgular erken yaşta tedavi edildiklerinde spermatogenez korunurken var olan duktal füzyon anomalileri infertiliteye yol açabilmektedir.

Mekanik Faktörler

İlk olarak 1762 yılında tanımlanan ve “kılavuz” anlamına gelen gubernakulumun, testisin skrotuma inişine kılavuzluk ettiği düşünülmüştür (85). 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 (86). Prune belly sendromu ya da gastroşizosis, omfalosel gibi karın ön duvarı defektlerinde kriptorşidizm sık izlenir (87,88). Ancak unilateral kriptorşidizm olgularında bu teori yetersiz kalmaktadır.

Epididimin testisin inişindeki rolü tartışmalıdır. Ancak, androjen bağımlı olması ve sıklıkla kriptorşidik çocuklarda anormal olarak gözlenmesi kısmen rolü olabileceğini düşündürmektedir (89). Yapılan birkaç çalışmada epididimlerin çıkarılması ile testisin inmesi engellenmediği ve wolf kanallarının konjenital yokluğu ile testisin inişinin etkilenmediği gözlenmiştir (90,91). 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 (92). Ülkemizden bildirilen çeşitli çalışmalarda Tanyel ve arkadaşları inmemiş testisin artmış parasempatik aktivite ve azalmış sempatik tonus ile ilgili olduğunu göstermişlerdir.

Testiküler inişin prosessus vaginalis boyunca gerçekleşen bir itici güç ile olduğunu ve bunun gubernaküler yapılar üzerinde beliren düz kaslar tarafından gerçekleştiğini göstermişlerdir (93,94). Bu kas hücrelerinin daha sonra programlanmış şekilde apoptoza uğradığını ve bu yolla çeşitli bozuklukların herni, hidrosel ya da inmemiş testise yol açacağını savunmaktadırlar (95).

2.2.7 İnmemiş Testis

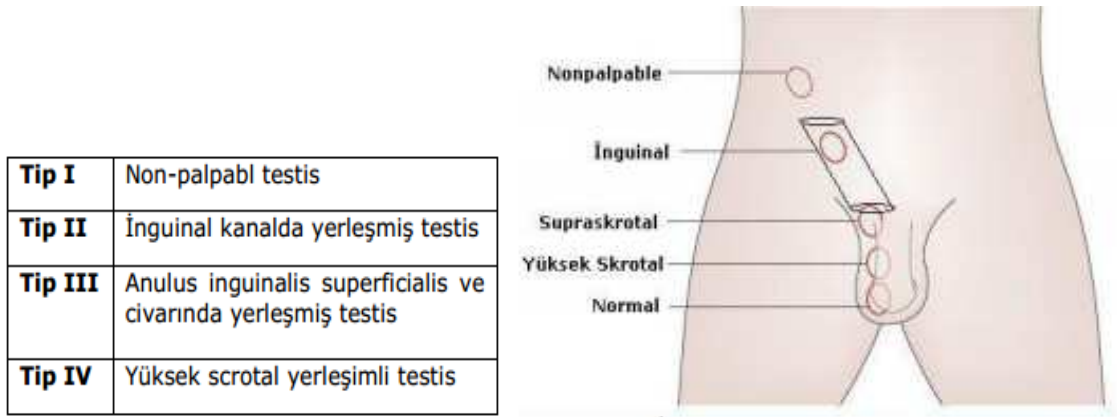
Kriptorşidizm terimi, Yunanca “kryptos” (saklı) ve “orchis” (testis) kelimelerinden türemiş olup skrotumda testislerin yokluğunu ifade etmektedir. Embriyonik dönemde, testisler mezonefrik böbreklere yakın gonadal kabartılardan geliştikten sonra inguinal kanaldan göç ederek skrotuma inerler. Bu göç esnasında herhangi bir sorun olduğunda, testis iniş yolunun herhangi bir yerinde kalabilir (inmemiş testis veya retraktıl testis); normalden farklı bir yere yerleşebilir (ektopik testis); veya hiç gelişmeyebilir (agenetik) ya da sonradan kaybolabilir (atrofik testis). Buradan anlaşılabileceği gibi “kriptorşidizm” ya da “inmemiş testis” terimleri tam olarak eş anlamlı değildir.

İzole kriptorşidizm en sık konjenital erkek genital anomalisi olmakla birlikte, miyadında doğan 1 yaşındaki infantlardaki insidansı %1’dir (97). Çok sayıda deneysel ve klinik çalışmalara rağmen bu durumun sebebi çok az anlaşılmıştır. Cerrahi ilerlemeler ile orşiopeksi gelişse de altta yatan mekanizmaların çoğu halen araştırma aşamasındadır.

2.2.7.1 Etiyoloji

Erken doğum, düşük doğum ağırlığı, intrauterin gelişme geriliği, ikiz gebelik gibi durumlar, doğumda inmemiş testis için önemli risk faktörleridir. Erken doğumda, inmemiş testis insidansı %30'a kadar artmaktadır (98). Bununla beraber çok değişkenli başka bir analizde doğum ağırlığının, gestasyonel yaşa bağımlı olmadan inmemiş testis için risk faktörü olduğu saptanmıştır (99). Ailesel yatkınlık mevcuttur, inmemiş testisin kardeşte olması riski 3.5 kat, babada olması 2.3 kat, ikizde olması 10.1 kat artırmaktadır (100). Buna ek olarak ilerlemiş anne yaşı, annede obezite, diyabet, gebelikte aşırı kola tüketimi potansiyel risk oluşturmaktadırlar (101,102). Çevresel faktörler de inmemiş testis etiyojisinde suçlanmıştır. Ayrıca, son dönemde özellikle ilk ve ikinci trimesterde 4 haftadan uzun asetaminofen kullanımının inmemiş testis oranını artırdığı bildirilmiştir (103). İnmemiş testisli hastaların %90'ında patent processus vaginalis bulunur (104). İnmemiş testisin; inguinal herni, hipospadias ve son dönemde mikropenis ile birlikteliğinin artmış olduğu bildirilmiştir (104,105).

2.2.7.2 Sınıflama

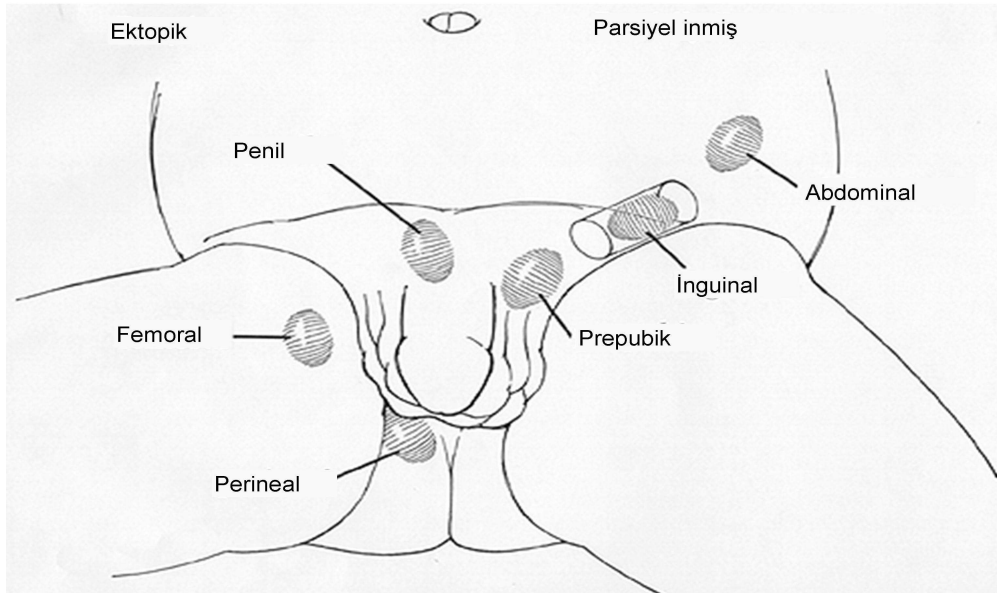


Şekil 6. İnmemiş testis anatomik lokalizasyonları ve sınıflandırma şeması (Nat Rev Urol. @2011 Nature Publishing)

Testisin yerleşimine ve testisin palpe edilip edilmemesine göre sınıflandırılır. İnmemiş testisler palpe edilebilen ve palpe edilemeyen olarak iki ana sınıfa ayrılır. Palpe edilemeyen testis inmemiş testislerin %20'sini oluşturur; atrofik veya vanishing (kaybolan testis) testis veya internal ringin üzerinde abdominal testis şeklinde olabilir. Vanishing

testis, testisin embriyolojik dönemde genelde torsiyona bağlı kaybolmasıdır. Cerrahi eksplorasyonda kör sonlanmış spermatik damarların gözlenmesi ile tanı konur. İntraabdominal testisler ise daha çok internal ringin hemen içinde bulunurken böbreğin alt polü ile internal ring arasında herhangi bir bölgede de bulunabilir. Nadiren karın içinde ektopik olarak perihepatik veya perisplenik alanlarda bulunabilir (104). İnternal ringte bulunan testis karın boşluğu ve inguinal kanal arasında hareket eder, buna peeping testis denir.

Ektopik testis transinguinal migrasyon sonrası eksternal ringin altında normal yolun dışına yerleşmesidir. En sık ektopik testis lokalizasyonu Denis-Browne poşu diye adlandırılan eksternal oblik fasya ile Scarpa fasyası arasındaki süperfisiyal poştur (104). Diğer lokalizasyonlar transvers skrotal, femoral, perineal ve prepenil bölge ektopisidir.



Şekil 7. İnmemiş ve ektopik testisin olası lokalizasyonları

Rektaktıl testiskremasterik reflekse bağlı testisin spontan inguinal kanala doğru çıkmasıdır ve daha sık 3 ila 7 yaş arasında görülür. Muayenede kolaylıkla skrotumdaki pozisyonuna getirilen testis bırakılınca yerinde kalır, inmemiş testisin distal formu olan gliding(kayan) testis ise zorlukla indirilebilir ve hemen tekrar inguinal bölgeye doğru kaçır (104). Eğer tanıda şüphe varsa hastaya kontrol muayene önemlidir.

Asendan testis veya kazanılmış kriptoorşidizm hayatın bir kısmında skrotumunda olan testisin inguinal bölgeye doğru çıkmasıdır. Literatürde persistan prosessus vajinalis,

proçesus vajinalisin fibröz kalıntısı, kremasterik spastisitesi, seks steroidlerini etkileyen çevresel kimyasallar suçlanmıştır (106).

Testisin en sık saptandığı bölge eksternal inguinal ringin distal kısmıdır. 14- 17 yaşına kadar kümülatif orşiopeksi riskinin %2-3 ile beklenenden yüksek olması kazanılmış inmemiş testisin beklenenden sık olduğunu göstermektedir (106). Retraktif testislerde daha sık görülmektedir ve bu nedenle pubertede rektaktif testis düzelene kadar düzenli aralıklı kontrol edilmelidir. Wagner-Mahler ve ark.çalışmasında daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak 3. ayda inen testislerin %10'unun 1 yaşında tekrar inguinal bölgeye çıkmakta olduğu belirtilmektedir (107). Acerini ve ark.ise 3. ayda %2,4'e düşen inmemiş testis oranının 1 yaşında %6.7'e çıkmakta olduğunu bildirmektedirler. Ayrıca 24.ayda kümülatif kazanılmış kriptorşidizm %7'ye çıkmaktadır (108). Bu nedenle 3.ayda testisi inen çocukların takibi devam etmelidir.

Sekonder inmemiş testis ise herni, hidrosel ameliyatı gibi inguinal girişimler sonrasında gelişen inmemiş testisi tanımlar.

2.2.7.3 Tanı

Inmemis testisin tanısında ve sınıflamasında tek yöntem fizik muayenedir. Ultrason, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ya da anjiyografi ek fayda sağlamaz (109). Palpe edilemeyen testiste özellikle pediatriklerden tarafından ultrason ilk değerlendirme aracı olarak kullanılmaktadır (110). Klinik değerlendirme skrotumun görsel tanımlaması ile başlar. Çocuk supin pozisyonda bacaklarını çaprazlamışken muayene yapılır. Klinisyen öncelikle ısıtılmış dominant olmayan elini simfizisin hemen üstünde kasık bölgesine koyarak kremasterik refleksi engeller. Lubrikan jel veya sabun ile ıslatılmış nondominant elin parmakları küçük mobil testisi hissetmeyi kolaylaştırır (101). Testisi skrotuma doğru hareket ettirmek için skrotuma doğru sağma hareketi yapılabilir. Bu manevra aynı zamanda büyümüş lenf nodu ile inguinal testisi ayırmamıza yardımcı olabilir. Retraktif testis skrotuma genellikle getirilebilir ve bir süre orada kalır (111). Kasıkta testisin palpe edilmemesi durumunda ektopik testisi dışlamak için femoral, penil ve perineal bölgeye dikkatle bakılmalıdır (111). Palpe edilemeyen testisin ayırıcı tanısında tek kesin yöntem diagnostik laporoskopidir. EAU kılavuzunda kanıt düzeyi 1b öneri

derecesi A dır (111). İki taraflı palpe edilemeyen testis varlığında hipospadias için incelemenin yanında kromozomal ve endokrin değerlendirme faydalı olur (111).



Şekil 8. İnmemiş testisin fizik muayenesi

Bilateral inmemiş testisli çocuklarda anorşiyle bir veya iki testisin varlığını ayırmak için 3 aylıktan sonra HCG stimülasyon testi yapılabilir. Stimülasyon öncelikle HCG'e yanıtın olup olmamasını kontrol etmek amacıyla yapılıyor. Stimülasyona cevap alınırsa o zaman tedaviye geçilir. Leydig hücreleri eksojen HCG'ye (Human chorion gonadotropic hormone) cevapsız ise yanlış negatif sonuç çıkabilir. HCG stimülasyonu için standart test metodu yoktur. 5000 u HCG 6 injeksiyona bölünerek 3 hafta verilir, son doz verildikten sonra 24 saat içinde DHT, FSH ve LH seviyelerine bakılır, ayrıca MIS ve inhibin-b testiküler doku varlığı hakkında bilgi verebilir.

2.3 İNMEMİŞ TESTİSİN TEDAVİSİ

2.3.1 Hormonal Tedavi

Kriptorşidizmde hormonal tedavi iki amaçla kullanılmaktadır. Bunlardan birincisi inmemiş testisin skrotuma inmesini sağlamak, diğeri ise bu testisin fertilité potansiyelini arttırmaktır. Bu amaçlardan birincisinin kullanılma prensibi deneysel ve klinik gözlemler ile testisin inişinde androjenlerin rol aldığı görüşüne dayanmaktadır. Bildiğimiz kadarıyla testisin inişinin transabdominal ve inguinokrotal fazları vardır. Abdominal iniş sırasında kranial asıcı bağ (KAB) atrofiye uğrar ve gubernakulum şişerek genişler. İnguinokrotal evrede ise gubernakulum kısalır ve testis skrotuma inmiş olur. Yapılan çalışmalarda KAB'ın atrofiye uğramasının androjenlerin kontrolü altında olduğu, gubernakulumun şişmesinin ise hem androjen hem de özellikle müllerian inhibe edici faktör (MIF) ile kontrol edildiği bildirilmiştir (112). Etkilenmiş bir androjen biyosentezi veya fonksiyonu

testiküler inişi etkileyebilir. Bu sebepten intrauterin dönemdeki testisin skrotuma inebilmesi için ilk şart, normal bir hipotalamik-hipofizer gonadal aksın varlığıdır. İnmemiş testislerde doğumdan sonraki 1-3 aylık dönemde gonadotropin seviyelerinin çok yükselmesi ile doğumdan sonraki inişlerin en çok bu dönemde gerçekleşmesi bu hipotezi desteklemektedir. Buna rağmen inmemiş testislerin etiyolojisini ortaya konmasında yalnızca hormonal mekanizma yetersiz kalmaktadır. Bunun en önemli göstergesi tek taraflı inmemiş testisin varlığıdır.

Bu tek taraflı olgulardaki testisin, karşı normal inmiş testise göre genelde daha küçük olması, prenatal testiküler gelişim bozukluğunun da etiyolojide söz konusu olabileceğini düşündürmektedir (113).

2.3.1.1 Hormonal Tedavinin Etkinlikleri

İnmemiş testis tedavisinde insan koryonik gonadotropini (hCG) ve gonadotropin salıverici hormon (GnRH) yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca bu iki ajanın yanı sıra, luteinizan hormon salıverici hormon (LHRH) ile insan menapozal gonadotropinleri (hMG) de tek başına veya diğer ajanlarla kombine şekilde kullanılmaktadır. hCG'nin etkisi LH ile neredeyse eşittir. hCG'nin az miktarda FSH benzeri etkisi de saptanmıştır. Leydig hücrelerini uyarak gonadal steroid hormonlarının üretimini stimüle etmektedir. GnRH ise hipofizer LH üretimini uyarak Leydig hücrelerinden testosteron üretimini artırır. Aynı zamanda hipofizer FSH üretimini de arttırarak Sertoli hücrelerini uyarır. İnmemiş testis tedavisinde hCG kullanımı 1930, intranazal GnRH kullanımı ise 1974 yılından itibaren kullanılmaktadır. Önerilen tedavi dozları hCG için, 4 hafta süreyle 10 kilogramın altındaki olgulara 1000 İÜ, 10-20 kilogram arasındaki olgulara 1500 İÜ ve 20 kilogramdan büyük olgularda ise 2500 İÜ şeklinde toplam 4000-10000 uluslararası üniteler (İÜ). GnRH için ise nazal sprey şeklinde 4 hafta süresiyle günde 1.2 mg şeklindedir (114).

Kriptorşidizm tedavisinde hormonal tedavinin ne zaman başlanacağı konusundaki raporlar çelişkilidir. Daha önceki çalışmalarda 4 yaşından küçük olgulardaki sonuçların çok başarısız olduğunu ortaya koymaktadır. De Muinck Keizer- Schrama ve ark yaptığı çalışmada GnRH tedavisi ile en yüksek başarı oranının 5-12 yaş arasında elde edildiği öne sürülmüştür (115). Bu sonuç, en yüksek başarı oranlarının 2-5 yaş arasındaki olgularda görülmesini ortaya koyan diğer çalışmalarla çelişmektedir (116,117). İki taraflı

kriptorşidizm ile ilgili yapılan başka bir çalışmada ise hCG ve GnRH tedavisinin çocuğun yaşı ne kadar küçükse o oranda başarılı olacağını göstermiştir (118). Buna rağmen, tek ve çift taraflı olguları içeren verilerin meta analizlerine bakıldığında, 4 yaşından büyük ve küçük olgular arasında tedavinin başarısı açısından bir fark saptanmamıştır (119).

Literatürde hormonal tedavinin başarısıyla ilgili bir çok çalışma mevcuttur ve testisi indirmedeki başarı oranları hCG ve GnRH için sırası ile %0-55 ve %9-78 arasında verilmektedir (120). Bu çalışmalarda en önemli sorun retraktıl testislerin çalışma grubuna dahil edilmesidir. Diğer taraftan hasta yaşı ve tedavi şemalarındaki farklılıklar da hormonal tedavinin başarı oranlarının farklı çıkmasına neden olabilmektedir.

Hormonal tedavinin inmemiş testislerin üzerinde etkinliğini değerlendiren meta-analizlerden ilk olarak Pyorala ve arkadaşlarının yaptığı ve 1975-1990 yılları arasında yayınlanan 33 çalışmayı gözden geçirdikleri çalışmasıdır. Bu çalışmaların içerisinde seçtikleri 9 randomize kontrollü çalışmada (872 erkek çocuk 1174 testis) vakaların sadece beşte birinde hormonal tedavinin etkili olduğunu göstermiştir (GnRH %21, hCG %19 ve plasebo %4). Retraktıl testis saptanan çocukların çalışma dışı bırakıldığında, başarı oranları GnRH verilenlerde %12, hCG verilenlerde %19 ve plasebo grubunda ise %5 oranında bulunmuştur. Uzun süreli takiplerde, GnRH tedavisi sonrası testisi yerine inen olguların %24'ünün testisleri tekrar yukarı çıkmıştır (119).

Henna ve ark.'ları tüm randomize çalışmaların meta-analizini değerlendirdikleri çalışmalarında; intramusküler hCG'nin (51 olgu tek taraflı ve 51 olgu çift taraflı inmemiş testisli) intranazal GnRH (58'i bilateral ve 41'i unilateral taraflı) ile karşılaştırıldığı iki randomize kontrollü çalışmanın başarı oranlarını sırasıyla %25 ve %18 olarak bildirmişlerdir. Buna ek olarak, intranazal LHRH'nın (585 olgu) plasebo (544 olgu) ile karşılaştırıldığı 9 çalışmanın sonucunda ise; komplet testiküler iniş oranlarını %19 ve %5 olarak rapor etmişlerdir. Sonuçta yazarlar, o zamana kadar yapılan tüm bu çalışmaların sonucunda, hCG' nin GnRH' ya göre daha avantajlı olduğunu, LHRH' nın ise plaseboda daha etkili olduğunu bildirmişlerdir (121).

2007 yılında yayınlanan “Nordic Consensus on Treatment of Undescended Testis” raporunda, hormonal tedavilerin başarı oranını %20'den daha az olduğu belirtilmektedir (120). Testislerin ilk yerleşimi göz önüne alınarak yapılan alt grupların değerlendirilmesinde ise; tedaviden önce testislerin pozisyonu ne kadar kaudalde ise başarı

oranının o kadar fazla olduğu saptanmıştır. GnRH veya hCG ile tedavi sonrası abdominal, inguinal, preskrotal ve yüksek skrotal yerleşimli testislerde başarı oranları sırasıyla %14, %47, %59 ve %57 olarak bildirilmiştir (122).

2.3.1.2 Yardımcı Tedavi Olarak (Neoadjuvan ve Adjuvan) Hormonal Tedavi

Yalnız hormonal tedavi kullanılabileceği gibi, orşiopeksi sonrası veya öncesinde de kullanılabilir. Bir çalışmanın raporlarına göre orşiopeksi sonrası GnRH tedavisi ile hastaların yaklaşık %75 toplam germ hücre sayısının arttığı rapor edilmiştir (123). Bu çalışmada, orşiopeksi sonrası 12 hastaya GnRH analogu olan Naferelin tedavisi uygulanmış ve 8 hastada sperm parametrelerinin daha iyi olduğu bildirilmiştir. Hadziselimoviç'in yaptığı bir çalışmada başarılı bir orşiopeksi ameliyatını takiben 6 ay boyunca gün aşırı intranazal olarak uygulanan Buserelin tedavisinin germ hücreleri üzerinde uzun süreli pozitif bir etkisi olduğunu ve sperm parametrelerinin (spermatozoa sayısı, motilite ve normal morfolojideki sperm sayısı) adjuvant hormonal tedavi alan grupta, almayanlara göre daha iyi olduğunu ortaya koymuşlardır (124). Bu çalışma tasarımı açısından güçlü olmasına rağmen; hasta sayısının az olması nedeniyle eleştirilmektedir. Buna ek olarak, sunduğu veriler henüz aynı kurguda başka çalışmalarla desteklenmemiştir.

Hormon tedavisinin bir başka kullanım şeması ise ameliyat öncesi (neoadjuvan) uygulanmasıdır. Schwentner ve ark. 2005 yılındaki randomize prospektif çalışmasında 11 ila 100 ay aralığında toplam 42 olgudan (63 testis); ancak orşiopeksi yapılanlar (21 olgu) ile testisin indirilmesinden önce 4 hafta süren; 1.2 mg/gün GnRH tedavisi uygulanan ve daha sonra orşiopeksi ameliyatı uygulanan 21 olgu randomize edilmiş ve tüm olgularda orşiopeksi esnasında testis biyopsisi uygulanmıştır. Neoadjuvan hormonal tedavi verilen grupta ortalama fertilite indeksinin sadece orşiopeksi yapılanlara oranla daha iyi olduğunu bildirilmiştir. Ayrıca hormonal tedavi alan grupta, özellikle 24 aylıktan küçük çocuklarda, en iyi yanıtın alındığını göstermişlerdir (125) Jallouli ve ark. aynı şekilde neoadjuvan hormon (Gonadorelin) tedavisi alan gruptaki fertilite indeksinin, sadece cerrahi yapılan gruba göre daha iyi olduğunu, ancak yaş dağılımı açısından değerlendirildiğinde hormonal tedavi verilen grupta bir fark saptamadıklarını bildirmişlerdir (126).

2.3.1.3 Hormon Tedavisinin Yan Etkileri

Hormon tedavisinin yan etkileri arasında, hızlı epifiz kapanması, çocukta agresivlik, peniste büyüme, skrotumda pigmentasyon artışı, hızlı kilo alma, germ hücrelerinde apoptozis artışı, hCG ile hücresel bağışıklıkta geçici azalma, enjeksiyon uygulanan alanda tekrarlayan ağrı, ereksiyonda ağrı, pubik kılınma gibi sekonder seks karakterlerinin hızla ortaya çıkması bildirilmiştir. Prepubertal erkek olgularda orşiopeksi öncesinde uygulanan hCG tedavisi, hCG tedavisi almadan primer cerrahi uygulanan olgulardan farklı olarak germ hücrelerinde apoptotizis artışına, testiste enflamatuvar değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir (127). Heiskanen ve ark. orşiopeksi öncesi hormonal tedavi alan ve almayan hastalarda yapılan çift taraflı testiküler biyopsi ve hormonal tedavi ile arasında geçen süreyi değerlendirdikleri çalışmalarında, hormon tedavisinden sonraki erken dönemde spermatogonial apoptoziste artış olduğunu; ancak zamanla bunun bazal seviyelere döndüğünü bildirmişlerdir. Bu verilerde dikkati çeken konu skrotal karşı testiste, inguinal testisten daha fazla apoptozis saptanmasıdır (128). Cortes ve arkadaşları 1-3 yaş arası çocuklarda cerrahi öncesi hCG veya GnRH tedavisinin sadece cerrahi uygulanan hastalara göre germ hücrelerini daha fazla baskıladığını saptamışlardır (130). Tüm bu çalışmaların özetini çıkaracak olursak şunlar söylenebilir: 1) Hormon tedavisinin etkinlik oranı yaklaşık %20'dir. Retraktif testisler bu çalışmalardan çıkartılırsa, bu oran daha da düşüktür. 2) Hormon tedavisinin başarısı testisin primer pozisyonuna bağlıdır. Testisin pozisyonu ne kadar distalde ise, testisin hormonal tedavi ile indirilmesi şansı o kadar yüksektir. Buna rağmen, hormonal tedavilerden sonra testislerin %25 kadarı daha sonra supraskrotal pozisyona geri dönebilmektedirler. 3) Orşiopeksi sonrası hormonal tedavinin sperm sayısında etkili olduğu söylenmektedir, ancak bu bulguların ileri çalışmalarla da desteklenmesi gerekmektedir. 4) Hormonal tedavinin yan etkileri yaşa bağlıdır, en çok zarar verdiği dönem 1-3 yaş arasıdır (131).

2.3.2 İNMEMİŞ TESTİSLERDE CERRAHİ TEDAVİ

2.3.2.1 Teknik Seçimi

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 yönteme ameliyat öncesinde karar verilmesi ve hasta yakınlarının uygun şekilde bilgilendirilmesi önemlidir. Abdominal testislerde aşamalı orşiopeksi ya da Fowler-Stephens orşiopeksi tercih edilebilir. Ancak Fowler-Stephens planlanıyorsa, testisin serbestleştirilmesi sırasında vas deferensle testis pedikülü arasındaki çok ince damarlanmaya zarar vermemek için aşırı diseksiyondan kaçınılması ve vaz deferens üzerinde bir periton şeridi bırakılması gerektiği unutulmamalıdır. Eğer diseksiyon sırasında kollateral dolaşıma zarar verilmiş olduğu fark edilirse, Fowler-Stephens yönteminden vazgeçmek daha uygun bir davranış olabilir. Ele gelmeyen testiste 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 (132).

Bu yöntem, özellikle de laparoskopik olarak başlayıp, orşiopeksiyi de laparoskopik olarak tamamlama tecrübesi olmayan; yani, bir testis varlığını gördükten sonra açık ameliyata geçen cerrahlar için çok uygun ve mantıklıdır. Diğer bir açıdan, uzun kıvrımlı vaz deferens varlığında, laparoskopik Fowler Stephens orşiopeksi sırasında kollateral dolaşımın daha fazla zarar görebileceği ve bu olgularda açık ameliyatın daha başarılı olabileceği de bildirilmiştir (133).

Transinguinal laparoskopi, yıllardır tartışma konusu olan karşı tarafta inguinal herni eksplorasyonu yapılmasına da basit ve güvenli bir çözüm getirmiş gibi görünmektedir (134). Tüm bu bilgilerin ışığında, ele gelmeyen testislerde laparoskopiye standart bir yöntem olarak bakmak yerine, hangi cerrahi yaklaşımın seçileceğine olguya göre karar vermenin daha mantıklı olduğu, açık cerrahinin ise hala önemli bir yeri olduğu sonucuna varılabilir.

2.3.2.2 İnguinal basit orşiopeksi

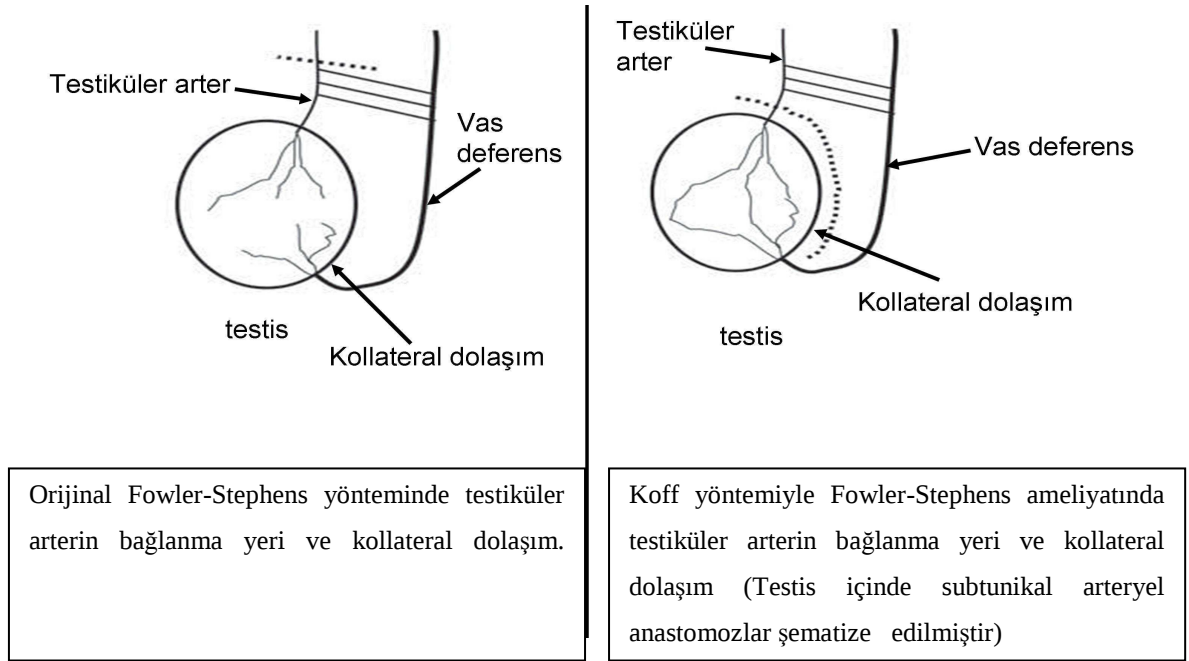
Açık inguinal orşiopeksiye tranvers ya da hafif oblik bir inguinal cilt insizyonu ile başlanır. Hastaya pozisyon verirken sakrum altına batın kompresi koyarak inguinal bölgenin hafifçe yükselmesini sağlanabilir. Bu manevranın, daha iyi bir saha görüntüsü sağladığını, dolayısıyla diseksiyonu ve testisin bulunmasını kolaylaştırdığını düşünülmektedir. Cilt insizyonundan sonra, ciltaltı, Camper ve Scarpa fasiaları da tercihen elektrokoterle insize edilerek eksternal oblik abdominal kas fasiası görülür. Çocuklarda, Camper ve Scarpa tabakalarının yetişkinlere göre daha kalın olduğu akılda tutulmalı ve eksternal abdominal kas fasiasının görüntüsüne aşına olmaya çalışılmalıdır. 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 proksimaline itilir. 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) (135). 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 (136). 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 (137).

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 (138). 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 yapılabildiği, processus vaginalisin inguinal orşiopeksideki gibi bağlanıp ayrılabilirdiği, yeterli kord uzunluğu sağlanamadığında da rahatlıkla inguinal bölgeye ikinci bir insizyon yapılabileceği bildirilmiştir (137). 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 (139). İnguinal kanalda yerleşmiş testislerde başarı biraz daha düşüktür. Ortalama 6-30 aylık izlemde atrofi, herni ve hidrosel oluşumuna rastlanmadığı bildirilmiştir (139,140). Bassel ve ark.'ları, skrotal orşiopeksi serilerinde olguların %62'sinde patent processus vaginalis olduğunu saptamış, bu durumun başarıyı anlamlı şekilde etkilemediğini bildirmişlerdir (139). Günümüzde, geniş serilerdeki başarılı sonuçları göz önünde bulundurulduğunda, skrotal orşiopeksinin seçilmiş olgularda çift insizyonlu basit inguinal orşiopeksiye ciddi bir alternatif haline geldiği sonucuna varılabilir.

2.3.2.3 Fowler- Stephens orşiopeksi

Testisin skrotuma olan mesafesini kısıtlayan yapı genellikle testiküler arterdir. Fowler Stephens ameliyatında testiküler arter bağlanarak, spermatik korda testisin gerginliksiz 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 (141,142). 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 öngörülmüyordu. Testis içinde, subtunikal arteriyel anastomozların varlığında ise, teorik olarak tüm testis alt kutuptan giren dolaşımla beslenebilir, testisküler arterin uzak bir noktadan bağlanma zorunluluğu söz konusu olmaz.



Şekil 9. Fowler-Stephens ve Koff'un modifiye Fowler-Stephens ameliyatının şeması

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 (143). İstisnai bir çalışmada, ele gelmeyen testis tedavisinde, anatomiye hâkim olunarak, testisin damarları mobilize edilerek ve korunarak yapılan standart inguinal açık cerrahide %97'lik bir başarı da bildirilmiştir. Aynı yazarlar benzer testislere Fowler-Stephens yaptıklarında %74'lük bir başarı sağladıklarını bildirmişlerdir (144).

2.3.2.4 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 (145). Bu yöntemle de %80-100 arasında başarı oranları bildirilmiştir (144,145).

2.3.2.5 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 (146).

2.3.2.6 Reoperatif Orşiopeksi

Reoperatif orşiopeksiyi daha önce ilgili taraf inguinal bölgesinde ameliyat geçiren bir olguda yapılan orşiopeksi olarak tanımlamak mümkündür ve en sık 3 nedenle yapılır: 1. Önceki bir ameliyatta testis skrotuma yerleştirilememiştir. 2. Bir inguinal cerrahi sırasında testis skrotumdan çıkarılmıştır ve yerine tekrar yerleştirilmemiştir (iatrojenik kriptorşidizm). 3. Daha önce inguinal herni onarımı yapılmıştır ve inmemiş testis fark edilmemiştir (148). Reoperatif orşiopeksi optik büyütme altında yapılmalıdır ve bu bölgenin artık daha da karışık hale gelmiş anatomisine hakim olmayanlar tarafından yapılmamalıdır. Anatomik yapıların tanımlanması zor olacağından, yavaş ve dikkatli bir diseksiyon yapılmalı, emin olmadan doku kesilmemelidir. Künt yerine keskin diseksiyon

tercih edilmelidir. Yine fibrozis ve neovaskülarizasyon nedeniyle kanamanın da fazla olacağı akılda tutulmalıdır (148).

2.3.2.7 Komplikasyonlar ve Takip

Ameliyat sonrası ilk kontrolü, yara problemlerini değerlendirmek üzere 7-10 gün sonra yapılmaktadır. Bundan sonra birinci, altıncı ve 12. ayda testis pozisyonu ve büyüklüğü kontrol edilir. Orşiopeksi komplikasyonları; testisin geri çekilmesi, 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; spermatic 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 (149).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Lokal Etik Kurul onayı alınarak (12-1.1/12) Mart 2012-Temmuz 2012 tarihlerinde Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi, Sağlıklı Çocuk ve Çocuk Cerrahisi Polikliniklerine başvuran 166 olgu çalışmaya dahil edildi.

Çalışma gupları:

Grup 1: Sağlıklı çocuk ve genel çocuk polikliniğine başvuran 1-15 yaşındaki nörolojik ve ürogenital sorunu olmayan erkek olgular

Grup 2: Sağlıklı çocuk polikliniğine ve genel çocuk polikliniğine başvuran inmemiş testis saptanan 1- 15 yaşındaki erkek olgular

Grup 3: Çocuk nörolojisi polikliniğine başvuran 1-15 yaşındaki serebral palsili erkek olgular

Grup 4: Çocuk nörolojisi polikliniğine başvuran 1-15 yaşındaki serebral palsi ve inmemiş testisi olan erkek olgular.

Dışlama kriterlerleri:

1. Herhangi bir nedenle hormon tedavisi almış olan olgular
2. Herhangi bir nedenle (inmemiş testis, inguinal herni, hidrosel, akut skrotum, varikosel) inguinokrotal bölgeye yönelik cerrahi operasyon geçirmiş olgular
3. Serebral palsi ve inmemiş testis dışında ek hastalığı olan olgular

Tüm olgular poliklinik koşullarında anne veya babalarının eşliğinde, normal oda ısısında tek kişi tarafından unilateral veya bilateral retraktıl testis, inmemiş testis, inpalpabl testis açılarından değerlendirilmiştir. Serebral palsili hastalardan alınan rutin kan analizlerine ek olarak, 3-5cc kan alınarak inmemiş testisin inişi üzerinde etkili olduğu bilinen FSH, LH, Serbest ve Total Testosteron hormonlarının düzeyleri Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrin laboratuvarında çalışılmıştır.

Tüm olgular 1-10yaş ve 10 yaş ve üzeri olmak üzere 2 gruba bölünmüştür. Bunun nedeni 1-10 yaş arasında olguların erken pubertal dönemde ve 10 yaş ve üzeri pubertal dönemde olmasına bağlıdır. Bu yaş aralığında olguların FSH, LH, Serbest ve Total Testosteron

hormon sonuçları açısından anlamlı olacağı düşünülmüştür. Daha sonra çalışmamızda olguların hormon sonuçları WHO'nun bu yaşlar aralığına göre verdiği kriterlere göre değerlendirilmiştir.

Çalışmada kullanılan kitler ve cihaz (Beckman Coulter):

FSH hormonu için; Access İmmunoassay sistem hFSH REF 33520

LH hormonu için; Access İmmunoassay sistem hLH REF 33510

Serbest Testosteron için; Active FREE TESTOSTERON RIA REF **DSL 4900**

Total Testosteron için; Access İmmunoassay sistem TESTOSTERONE REF 33560

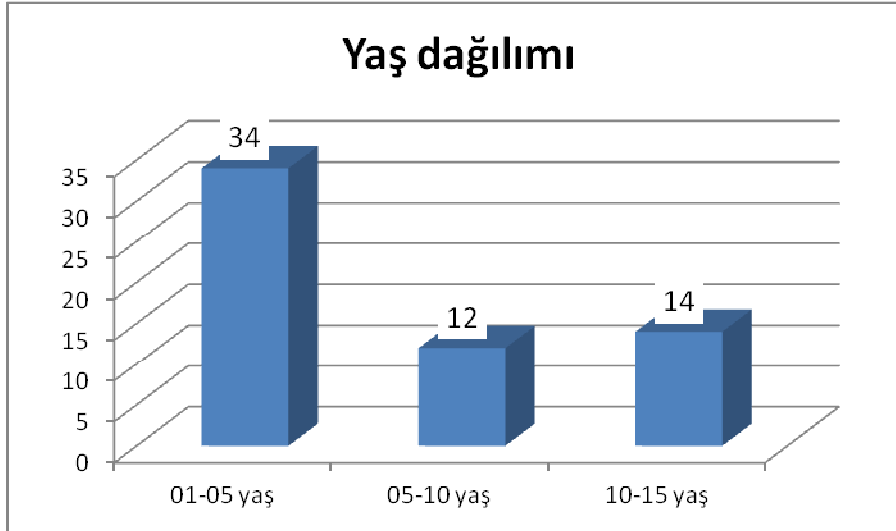
UniCel® DxI 800 Access® Immunoassay Sistemi

İstatistiksel Değerlendirmeler

Kategorik verilerin oransal dağılımları frekans tabloları kullanılarak sunulmuştur. FSH, LH, Serbest Testosteron ve Total Testosteron değerlerinin (normal ve anormal) kategorik dağılımlarının yaş grupları ve SP varlığı bakımından istatistiksel olarak değerlendirilmesinde Fisher Tam Olasılık Testi kullanılmıştır. Tüm olgularda normal düzeyde olduğu tespit edilen total testosteron değerinin İT varlığı bakımından oransal dağılımının istatistiksel değerlendirilmesinde binom testi kullanılmıştır. İstatistiksel değerlendirmelerde anlamlılık düzeyi (p) 0.05 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

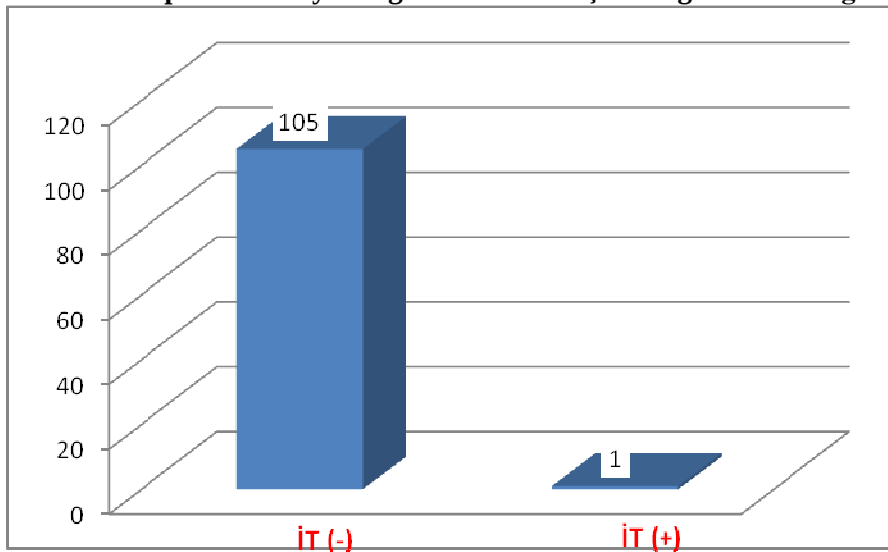
Çalışmaya dahil edilen toplam 166 olgudan 105'i 1.grup, 1 olgu 2. grup, 36 olgu 3. grup ve 24 olgu 4. grubu oluşturdu.



Grafik 1. Serebral palsili olguların yaşına göre dağılımı

Çalışmamızda sağlıklı ve genel çocuk polikliniklerine başvuran 106 olgu (1-15 yaş) değerlendirildi. 105 olguda (%99.1) inmemiş testis patolojisine rastlanmadı ve bu olgular çalışmamızın 1. Grubunu oluşturdu. Bir olguda bilateral inmemiş testis saptandı (% 0,9, Grup 2).

Serebral palsisi olmayan olgularda inmemiş testis görülme sıklığı



Grafik 2. Çalışmada serebral palsisi olmayan olgularda inmemiş testis görülme sıklığı

Serebral palsisi olan 60 olgunun 36' sında (%60, Grup 3) inmemiş testis saptanmazken, 24' ünde (%40) inmemiş testis mevcuttu (Grup 4).

Tablo 1. Serebral palsili olgularda testislerin muayene bulguları

	Tek taraflı 19 testis (%31.6)	Çift taraflı 36 testis (%76.6)
Palpe edilen		
• Yüksek skrotal	3 (%5)	2 (%3,3)
• Superfisiyal inguinal poş	0	0
• İnguinal	5 (%8,3)	8 (%13,3)
• Skrotal	11 (%18,3)	36 (%60)
• Retraktil	0	0
Palpe edilmeyen	1 (%1,6)	4 (%16,6)

4.1 İnpalpabl Testislerin değerlendirilmesi

Tablo 2. Serebral palsili olgularda inpalpabl testislerin dağılımı ve hormon değerleri

Sol	Sağ									
İnpalp	Test	Yaş	FSH	Değer	LH	Değer	S.Test	Değer	T. Test	Değer
Srotal Atrofik	+	4	0,42	N	0,37	↑	0,3	N	0,6	↓
+	+	2	0,72	N	0,1	↑	0,72	↑	0,1	↓
+	+	3,5	1,15	N	0,25	N	0,2	N	0,1	↓
+	+	12	5,2	N	2,14	N	2,2	↓	0,71	↓
+	+	13	1,95	N	1,76	N	0,7	↓	0,1	↓

Tablo 3. Serebral palsili olgularda inpalpabl testis insidansı

Testis Muayenesi	İsidans	%
İnpalpabl	5	8,33
Palpabl	55	91,67

Tablo 4. Serebral palsili inpalpabl testisli olguların FSH değerleri

SP+İnpalpabl testisi olan olgularda FSH değerleri			
Testis Muayenesi	FSH Değerleri		
	Anormal	Normal	Total
İnpalpabl	1 (%1,67)	4 (%6,67)	5 (%8,33)
Palpabl	14 (%23,33)	41 (%68,33)	55 (%91,67)
Total (p= 1,000)	15 %25,00	45 %75,00	60 %100,00

Tablo 5. Serebral palsili inpalpabl testisli olguların LH değerleri

SP+İnpalpab testisi olan olgularda LH değerleri			
Testis Muayenesi	LH değeri		
	Anormal	Normal	Total
İnpalpabl	2 (%3,33)	3 (%5,00)	5(%8,33)
Palpabl	39 (%65,00)	16 (%26,67)	55 (%91,67)
Total (p=0,313)	41 %68,33	19 %31,67	60 %100,00

Tablo 6. Serebral palsili inpalpabl testisli olguların Serbest Testosteron değerleri

SP+İnpalpab testisi olan olgularda Serbest Testosteron değerleri			
Testis Muayenesi	Serbest Testosteron değeri		
	Anormal	Normal	Total
İnpalpabl	3 (%5,00)	2 (%3,33)	5 (%8,33)
Palpabl	24 (%40,00)	31 (%51,67)	55 (%91,67)
Total (p= 0,649)	27 %45,00	33 %55,00	60 %100,00

Tablo 7. Serebral palsili inpalpabl testisli olguların Total Testosteron değerleri

SP+İnpalpab testisi olan olgularda Total Testosteron değerleri		
Testis Muayenesi	Total Testosteron değeri	
	Anormal	Total
İnpalpabl	5 (%8,33)	5 (%8,33)
Palpabl	55 (%91,67)	55 (%91,67)
Total	60 %100,00	60 %100,00

4.2 Atrofik Testislerin değerlendirilmesi

Tablo 8. Serebral palsili olgularda atrofik skrotal testislerin dağılımı ve hormon değerleri

Sol	Sağ									
Atrofik	Testis	Yaş	FSH	Değer	LH	Değer	S.Test	Değer	T. Test	Değer
+	İnpalpabl	3	1,38	N	1,0	↑	0,4	N	0,1	↓
+	+	4	0,42	N	0,37	↑	0,3	N	0,1	↓
+	+	6	0,85	N	0,1	↓	0,2	N	0,1	↓

Tablo 9. Serebral palsili olgularda atrofik testis insidansı

Testis Muayenesi	İnsidansı	%
Atrofik	3	5,00
Normal	57	95,00

Tablo 10. Serebral palsili atrofik testisli olguların FSH değerleri

SP+Atrofik testisi olan olgularda FSH değerleri			
Testis Muayenesi	FSH değeri		
	Anormal	Normal	Total
Atrofik	0 (%0,00)	3 (%5,00)	3 (%5,00)
Normaş	15 (%25,00)	42 (%70,00)	57 (%95,00)
Total (p= 0,566)	15 %25,00	45 %75,00	60 %100,00

Tablo 11. Serebral palsili atrofik testisli olguların LH değeri

SP+ Atrofik testis olan olgularda LH değeri			
Testis Muayenesi	LH değeri		
	Anormal	Normal	Total
Atrofik	3 (%5,00)	0 (%0,00)	3 (%5,00)
Normal	38 (%63,33)	19 (%31,67)	57 (%95,00)
Total (p= 0,544)	41 %68,33	19 %31,67	60 %100,00

Tablo 12. Serebral palsili atrofik testisli olguların Serbest Testosteron değeri

SP+ Atrofik testisli olgularda Serbest Testosteron değeri			
Testis Muayenesi	Serbest Testosteron değeri		
	Anormal	Normal	Total
Atrofik	0 (%0,00)	3 (%5,00)	3 (%5,00)
Normal	27 (%45,00)	30 (%50,00)	57 (%95,00)
Total (p= 0,244)	27 %45,00	33 %55,00	60 %100,00

Tablo 13. Serebral palsili atrofik testisli olguların Serbest Testosteron değeri

SP+ Atrofik testisli olgularda Total Testosteron değeri		
Testis Muayenesi	Total Testosteron değeri	
	Anormal	Total
Atrofik	3 (%5,00)	3 (%5,00)
Normal	57 (%95,00)	57 (%95,00)
Total	60 %100,00	60 %100,00

4.3 Hormonların yaş gruplarına göre değerlendirilmesi

Serebral Palsili olgularda FSH, LH, Serbest Testosteron ve Serbest Testosteron sonuçlarının değerlendirilmesi ve inmemiş testis ile ilişkileri.

FSH

Bizim çalışmamızda FSH hormonunun olguların yaşlara göre değerleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

Tablo 14. FSH'nın 1-9 ve 10-15 yaş arası olgularda değerleri

Serebral palsili olgularda FSH'nın yaşa göre dağılımı			
Yaş	FSH değeri		
	Anormal	Normal	Total
1-9	5 (%8,3)	39 (%65)	44 (%73,3)
10-15	10 (%16,6)	6 (%10,0)	16 (%26,6)
Total (p=0,017)	15 %25,0	45 %75,0	60 %100

FSH değerlerinin serebral palsili inmemiş testisi olan ve olmayan olgularda karşılaştırılması;

Tablo 15. FSH normal ve anormal değerleri ile serebral palsili inmemiş testisi olan ve olmayan olguların karşılaştırılması.

FSH değerleri ile inmemiş testis ilişkisi			
SP	FSH değeri		
	Anormal	Normal	Total
İT (-)	8 (%13,33)	28 (%46,6)	36 (%60)
İT (+)	7 (%11,67)	17 (%28,3)	24 (%40)
Total (p=0,558)	15 %25,0	45 %75,0	60 %100

Tablo 16. Serebral palsili inmemiş testisli olgularda 1-10, 10-15 yaş aralığında FSH değerleri

FSH'nın serebral palsili inmemiş testisli olgularda 1-10, 10-15 yaş aralığına göre değerleri			
Yaş	FSH değerleri		
	Anormal	Normal	Total
1-10	4 (%16,67)	15 (%62,50)	19 (%79,17)
10-15	3 (%12,50)	2 (%8,33)	5 (%20,83)
Total (p=0,126)	7 %29,17	17 %70,83	24 %100,00

LH

Bizim çalışmamızda LH hormonunun olguların yaşlara göre değerleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

Tablo 17. LH'nın <10 ve 10- 15 yaş arası olgularda değerleri

LH'nın serebral palsili olgularda yaşına göre dağılımı			
Yaş	LH değeri		
	Anormal	Normal	Total
1-10	38 (%63,33)	7 (%11,67)	45 (%75,00)
10-15	3 (%5,00)	12 (%20,00)	15 (%25,00)
Total (p=0,001)	41 %68,33	19 %31,67	60 %100

LH değerlerinin serebral palsili inmemiş testisi olan ve olmayan olgularda karşılaştırılması;

Tablo 18. LH normal ve anormal değerleri ile serebral palsili inmemiş testisi olan ve olmayan olguların karşılaştırılması.

LH değerleri ile inmemiş testis ilişkisi			
SP	LH değerleri		
	Anormal	Normal	Total
İT (-)	23 (%38,3)	13 (%21,6)	36 (%60,0)
İT (+)	18 (%30,0)	6 (%10,0)	24 (%40,0)
Total (p=0,410)	41 %68,33	19 %31,67	60 %100,0

Tablo 19. Serebral palsili inmemiş testisli olguların 1-10, 10-15 yaş aralığında LH değerleri

LH'nın serebral palsili inmemiş testisli olgularda 1-10, 10-15 yaş aralığına göre değerleri			
Yaş	LH değeri		
	Anormal	Normal	Total
1-10	16 (%66,67)	3 (%12,50)	19 (%79,17)
10-15	2 (%8,33)	3 (%12,50)	5 (%20,83)
Total p=0,0785	18 %75,00	6 %25,00	24 %100,00

Serbest Testosteron

Bizim çalışmamızda Serbest Testosteron hormonunun olguların yaşlara göre değerleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

Tablo 20. Free Testosteron'un 1-10 ve 10- 15 yaş arası olgularda değerleri

Serbest Testosteron'un serebral palsili olguların yaşına göre dağılımı			
Yaş	Serbest Testosteron değerleri		
	Anormal	Normal	Total
1-10	16 (%26,67)	33 (%55,0)	49 (%81,67)
10-15	11(%18,33)	0	11(%18,3)
Total (p=0,001)	27 %45,00	33 %55,00	60 %100,0

Free Testosteron değerlerinin serebral palsili inmemiş testisi olan ve olmayan olgularda karşılaştırılması;

Tablo 21. Free Testosteron'un normal ve anormal değerleri ile serebral palsili inmemiş testisi olan ve olmayan olguların karşılaştırılması.

Serbest Testosteron SP ilişkisi			
SP	Serbest Testosteron değeri		
	Anormal	Normal	Total
İT (-)	13 (%21,67)	23 (%38,33)	36 (%60,0)
İT (+)	14 (%23,33)	10 (%16,67)	24 (%40,0)
Total (p=0,115)	27 %45,00	33 %55,00	60 %100,00

Tablo 22. Serebral palsili inmemiş testisli olguların 1-10, 10-15 yaş aralığında Serbest Testosteron değerleri

Serbest Testosteron'un serebral palsili inmemiş testisli olgularda 1-10, 10-15 yaş aralığına göre değerleri			
Yaş	Serbest Testosteron değeri		
	Anormal	Normal	Total
1-10	9 (%37,50)	10 (%41,67)	19 (79,17)
10-15	5 (%20,83)	0 (%0,00)	5 (%20,83)
Total (p=0,0530)	14 %58,33	10 %41,67	24 %100,00

Total Testosteron

Bizim çalışmamızda Total Testosteron hormonunun olguların yaşlara göre değerleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

Total Testosteron değerlerinin serebral palsili inmemiş testisi olan ve olmayan olgularda karşılaştırılması;

Tablo 23. Total Testosteron'un normal ve düşük değerleri ile serebral palsili inmemiş testisi olan ve olmayan olguların karşılaştırılması.

Total Testosteron'un Serebral Palsi ilişkisi		
SP	Total Testosteron_result	
	Düşük	Total
İT (-)	36 (%60,0)	36 (%60,0)
İT (+)	24 (%40,0)	24 (%40,0)
Total (p=0,160)	60 %100,00	60 %100,00

Tablo 24. Total Testosteron'un 1-10 ve 10- 15 yaş arası olgularda değerleri

Total Testosteron'un serebral palsili olguların yaşına göre dağılımı		
Yaş	Total Testosteron_result	
	Düşük	Total
1-10	49 (%81,67)	49 (%81,67)
10-15	11 (%18,33)	11 (%18,33)
Total	60 %100,00	60 %100,00

Tablo 25. Serebral palsili inmemiş testisli olguların 1-10, 10-15 yaş aralığında Total Testosteron değerleri

Total Testosteron'un serebral palsili inmemiş testisli olgularda 1-10, 10-15 yaş aralığına göre değerleri		
Yaş	Total Testosteron değeri	
	Düşük	Total
1-10	19 (%79,17)	19 (%79,17)
10-15	5 (%20,83)	5 (%20,83)
Total	24 %100,00	24 %100,00

4.4 Serebral palsi tiplerinin değerlendirilmesi

Serebral palsili olguların tipine göre ve inmemiş testisi mevcut olan olgularda dağılımı;

Tablo 26. Serebral palsinin tipine göre inmemiş testis mevcudluğu ve insidansı

SP Tipi ve inmemiş testis ilişkisi						
SP	SP Tipi					
	diparezi	diskinetik	Hemiparezi	tetraparezi	triparezi	Total
İT (-)	9 (%15,0)	0 (%0,0)	4 (%6,67)	23 (%38,33)	0 (%0,0)	36 (%60,0)
İT (+)	3 (%5,00)	2 (%3,33)	1 (%1,67)	14 (%23,33)	4 (%6,67)	24 (%40,0)
Total	12 %20,00	2 %3,33	5 %8,33	37 %61,67	4 %6,67	60 %100,00

Not: Örnek sayısının yetersiz olması nedeni ile gruplar ikişerli olarak değerlendirildi.

Serebral palsinin diparezi ve tetraparezi tiplerinin inmemiş testisli olgularda insidansı;

Tablo 27. Diparezik ve tetraparezik olgularda inmemiş testis insidansı

SP'nin diparezi ve tetraparezi tiplerinde inmemiş testis insidansı			
SP	SP Tipi		
	diparezi	tetraparezi	Total
İT (-)	9 (%18,3)	23 (%46,94)	32 (%65,31)
İT (+)	3 (%6,12)	14 (%28,57)	17 (%34,69)
Total, (p=0,512)	12 %24,49	37 %75,51	49 %100,00

Serebral palsinin triparezi ve tetraparezi tiplerinin inmemiş testisli olgularda insidansı

Tablo 28. Triprezik ve tetraparezik olgularda inmemiş testis insidansı

SP'nin triparezi ve tetraparezi tiplerinde inmemiş testis insidansı			
SP	SP Tipi		
	tetraparezi	triparezi	Total
İT (-)	23 (%56,10)	0 (%0,0)	23 (%56,10)
İT (+)	14 (%34,15)	4 (%9,76)	18 (%43,90)
Total (p=0,030)	37 %90,24	4 %9,76	41 %100,00

Serebral palsinin hemiparezi ve tetraparezi tiplerinin inmemiş testisli olgularda insidansı

Tablo 29. Hemiparezik ve tetraparezik olgularda inmemiş testis insidansı

SP'nin hemiparezi ve tetraparezi tipleride inmemiş testis insidansı			
SP	SP Tipi		
	Hemiparezi	tetraparezi	Total
İT (-)	4 (%9,52)	23 (%54,76)	27 (%64,29)
İT (+)	1 (%2,38)	14 (%33,33)	15 (%35,71)
Total (p=0,630)	5 %11,90	37 %88,10	42 %100,00

5. TARTIŞMA

Kriptorşizm insidansını etkileyen birçok risk faktörü farklı araştırmacılar tarafından çalışılmıştır. Bu faktörler arasında düşük doğum ağırlığı, doğum şekli, gestasyon yaşının küçük olması ve preterm doğum gibi faktörler sayılmaktadır. Berkowitz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada doğum ağırlığı 2500 gr' dan daha düşük olan çocuklarda kriptorşizm görülme oranı %19.8 iken 2500 gr üzeri doğum kilosu olan çocuklarda bu oran %2.2 olarak bildirilmiştir (150). Preiksa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, bu oranlar %95–%15,8 olarak ifade edilmiştir (151). Preterm eylemin ve düşük gestasyon yaşının kriptorşizm için önemli bir risk faktörü olduğu ifade edilmektedir. Gestasyon yaşının düşmesinin kriptorşizm görülme oranını artırdığı belirlenmiştir (151). Prematür bebeklerde bir yaş civarında kriptorşizm riskinin iki kat arttığı da bildirilmiştir (150). Ghirri ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada düşük gestasyon yaşında kriptorşizm görülme sıklığını %17,1 olarak ifade ederken, normal gestasyon yaşında doğan çocuklarda bu oranı %6.3 olarak belirlemişlerdir. Gerçek inmemiş testisin görülme sıklığı, prematürelerde %30, miadında doğan bebeklerde de %3.4'tür. Prematüre bebeklerde inmemiş testis insidansının belirgin şekilde yüksek olmasının nedeni, testisin skrotuma inişini son trimestrenin ortalarına 35 gestasyonel haftaya kadar sürdürmesidir. Bebeğin testisleri, iniş süreci tamamlanamamış olduğundan skrotum içinde değildir. 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. Erişkin popülasyonundaki inmemiş testis insidansı da %0.7-1 arasındadır.

Çalışmamızda sağlıklı ve genel çocuk polikliniklerine başvuran 106 olgu (1-15 yaş) değerlendirildi. 105 olguda (%99.1) inmemiş testis patolojisine rastlanmadı, bir olguda inmemiş testis saptandı (% 0,9). Bu veriler dünya literatüründeki verilerle uyumludur.

Bizim çalışmada yer alan olguların prematür veya düşük doğum ağırlıklı olmaları ile ilgili pek çok bilgi edinemedik. Bunun nedeni hasta popülasyonumuzun 1 yaşın üzerinde olması ve ailelerden yeterli anamnez alınamamasıdır. Serebral palsinin etiyolojisi ailelere sorulduğunda çoğu doğum esnasında hipoksiye bağlı olduğu öğrenildi. Bu olguların preterm değerlendirilmeleri, doğum ve doğumdan sonra izlemi ile ayrıntılı

bilgiye sahip olmamamızın nedeni ise olguların farklı merkezlerde doğması ve izlenmesi olmuştur.

Çalışmaya dahil edilen 60 olgudan (toplam %8.2): 4'de (%6.6) bilateral inpalpabl, 1'de (%1.6) sağ inpalpabl, sol atrofik testis saptanmıştır. Bilateral inpalpabl testis olan olgularda biri 2 yaşında, biri 3.5 yaşında, biri 12 yaşında, biri ise 13 yaşındaydı.

Serebral palsili olgularda inpalpabl testisli olguların FSH değerlerine bakıldı, 1 olguda (%1.67) anormal, 4 olguda (%6.67) normal olarak saptandı. Bu tabloya baktığımızda: Fisher olasılık testi sonucu $p= 1.00$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Serebral palsili olgularda inpalpabl testisli olguların LH değerlerine bakıldı, 2 olguda (%3.33) anormal, 3 olguda (%5.00) normal olarak saptandı. Bu tabloya baktığımızda: Fisher olasılık testi sonucu $p= 0.313$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Serebral palsili olgularda inpalpabl testisli olguların Serbest Testosteron değerlerine bakıldı, 3 olguda (%5.00) anormal, 2 olguda (%3.33) normal olarak saptandı. Bu tabloya baktığımızda: Fisher olasılık testi sonucu $p= 0.649$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Serebral palsili olgularda inpalpabl testisli olguların Total Testosteron değerlerine bakıldı. Tüm 5 olguda (%8.33) düşük olarak saptandı. Tüm olgularda Total Testosteron değerleri düşük olduğu için istatistiksel değerlendirilme yapılamadı.

Testislerin inpalpabl olmasının sebebi tam olarak anlaşılmamıştır. Ailelerden alınan anamnezden olgulara serebral palsy tanısı konulduktan sonra olası ürogenital problemler açısından çoğu zaman hiç muayene edilmedikleri öğrenildi. Bunun sebebi ise ailelerin olgunun primer patolojisi- serebral palsy'e daha çok odaklandıkları ve olguların ister bebeklik döneminde ister büyüdükten sonra bile çevre ile iletişimlerinin zor olması ve olası sıkıntı ve şikayetlerinin ailesine ve doktorlara iletemediklerinden kaynaklı olduğu düşünüldü. İnpalpabl testislerin olası vanishing testis veya torsiyone olarak daha sonra atrofiye uğraması düşünülebilir. İntraabdominal yerleşim açısından da hastaların yeterli değerlendirilmediği saptanmıştır. Muhtemelen bu hastaların bir kısmı intraabdominal yerleşimli olabilir ve bu açıdan da araştırılmaları gerektiği açıktır. Bu açıdan aileler bilgilendirilmeli ve aralıklı genitoüriner sistem patolojisi (testislerde ve skrotumda ağrı,

kızarıklık, ödem, bir testisin diğerine göre daha yüksek ve transver durması) açısından olguları kontrol etmeli ve herhangi şüpheli bulgu saptandığında derhal doktora başvurusu önerilmelidir.

Çalışmamızda yer alan 60 serebral palsili olgudan (toplam %5): 1’de (%1.6) sol skrotal atrofik, sağ inpalpabl, 2’de (%3.3) ise bilateral skrotal atrofik testis saptandı.

Serebral palsili atrofik testisli olguların FSH değerlerine bakıldı, 0 olguda anormal, 3 olguda (%5.00) normal olarak saptandı. Bu tabloya baktığımızda: Fisher olasılık testi sonucu $p=0.566$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Serebral palsili atrofik testisli olguların LH değerlerine bakıldı 3 olguda (%5,00) anormal, 0 olguda normal saptandı. Bu tabloya baktığımızda: Fisher olasılık testi sonucu $p=0,544$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Serebral palsili atrofik testisli olguların Serbest Testosteron değerlerine bakıldı, 0 olguda anormal, 3 olguda (%5,00) normal olarak saptandı. Bu tabloya baktığımızda: Fisher olasılık testi sonucu $p=0,244$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Serebral palsili atrofik testisli olguların Total Testosteron değerlerine bakıldı, 0 olguda normal, 3 olguda (%5,00) düşük olarak saptandı.

Tüm olgularda Total Testosteron değerleri düşük olduğu için istatistiksel değerlendirilme yapılamadı.

Olgularda testislerin skrotal yerleşmesine rağmen normal populasyonla karşılaştırıldığında yaşına göre daha küçük olmasına bir çok patoloji neden olabilir. Bunların arasında hipofiz yetmezliği, LH eksikliği, gonadotropin hormon eksikliği, primer ve sekonder hipogonadizm bilinmektedir. Çalışmamızda yer alan 60 olgudan birinde tek taraflı, ikisinde bilateral atrofik testis saptanmıştır. Bu olguların yaş aralığına göre olması beklenen hormon düzeylerine baktığımızda tam tersi olarak LH hormonu 3 olgudan 2’de yüksek saptanmıştır. Total Testosteron hormonu ise hepsinde normalden düşük görüldü. Bu sonuçlar gözönüne alındığında olgularda atrofik testise neden olabilecek patoloji açısından yorum yapılamadı. Anamnez eksikliği ve daha önce olguların, ürogenital bölgeye yönelik fizik muayenenin çoğunda yapılmaması, olası testiküler sorunların saptanmaması nedeniyle serebral palsili olguların rutin nörolojik ve ortopedik muayeneleri sırasında ürogenital bölgenin dikkatli muayenesi uygulanmalıdır.

İnpalpabl ve atrofik testislerin oluşturabilecek patoloji ve komplikasyonlar bilinmektedir. Bunlar arasında en önemli olanlar testis kanseri ve infertilitedir. Bu açıdan inpalpabl ve/veya atrofik testisi saptanan olgular tedavi açısından değerlendirilmeli ve doğru tedavi seçeneği önemlidir.

Ele gelmeyen testislerin %30 kadarında, tanısız laparoskopide kapalı inguinal halkaya giren atretik vaz ve damarlar görülür. Bunların neredeyse tamamında skrotal yerleşimli bir testiküler remnant (nubbin) bulunmaktadır (152). Perinatal dönemde oluşan testis torsiyonu nedeniyle atrofiye gitmiş testisin artığı denebilecek bu yapıların histoloji incelemesinde hemosiderin içeren nubbin içerisinde nadiren seminifer tübüller (%0-14) ve çok azında canlı germ hücresi görülür (153, 154). Elli vakalık bir seride 5 remnantta (%10) germ hücresi görülmüş ve 9 yaşındaki bir erkek çocuğun remnantında intratubuler germ hücreli neoplazi (ITGHN) gösterilmiştir (155). 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 dönüşmez. 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 nubbin (remnant) tanısı kesin ise puberte sonrası inguinal kesiden remnantı çıkarmak ve testis protezi yerleştirme planlanmalıdır. Tanıda şüphe olduğunda skrotal kesi ile remnant çıkarılmalı ve patolojik incelemeye yollanmalıdır.

İnmemiş testis ve erkek kısırlığı ilişkisi uzun zamandır bilinen bir olaydır. Kriptorşidizm infertilitenin tek nedeni olmadığından, testisleri bebeklikte skrotuma inmiş bir erkekte fertilité oranı %100 değil, %94 civarındadır. Tek taraflı inmemiş testis öyküsü olanlarda bu oran biraz düşük olarak %89, bilateral inmemiş testiste ise %65 civarındadır.

Testisin indirilmeden geçirdiği süre ne kadar uzunsa testiste geri dönüşümsüz değişikliklerin o kadar da 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 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 (156). Fertilitiyi artırmada yapılabilecek ilk ve en önemli tedavi erken orşiopeksidir.

Tüm bu bilgilerin karşılığında serebral palsili olguların genel durumu, mental düzeyleri, çevre ile kurabilecekleri ilişkiler gözönüne alındığında inpalpabl ve atrofik testislerin oluşturabileceği fertilité sorunları ikincil plana geçmektedir. Bu hasta grubunda testis ilişkili sorunların serebral palsi olmayan inmemiş testisli olguların sorunlarıyla aynı olup olmadığı (kansere gelişimi, infertilite vb) tartışma konularından birisidir ve daha ileri çalışmaları, uzun süreli izlemleri gerektirmektedir.

Inmemiş testis görülme sıklığı Serebral Palsili hastalarda daha fazla olduğu düşünülmektedir. Bu konuda Uluslararası 2 çalışma yapılmıştır:

1. Cryptorchism in cerebral palsy. Rundle JS, Primrose DA, Carachi R.Br J Urol. 1982 Apr;54(2):170-1 Bu çalışmada serebral palsi ile inmemiş testis arasında ilişki araştırılmıştır. 39 serebral palsili olgudan 21 (%58) inmemiş testis açısından taranmıştır. Bu olguların %15,4 tek taraflı, %7,7’de ise bilateral inpalpabl testis saptanmıştır. Fetal hayatta hipotalamus- hipofiz- gonadal aksın bozukluğuna bağlı olduğuna düşünülmüştür.

Bu hipoteze yönelik çalışmamızda serebral palsili olgularda inmemiş testisin bir nedeni olarak hipotalamus- hipofiz- gonadal aksın herhangi bir kısmında olası bozukluğu araştırmak amacıyla tüm olgulardan testiküler inişte sorumlu olan FSH, LH, Free Testosteron ve Total Testosteron kan düzeyleri taranmıştır.

Testiküler iniş için sağlam bir hipotalamo-hipofizer aksın gerekliliği bilinmektedir ve bunu klinik gözlemler de doğrulamaktadır. Örneğin hipogonadizm ya da androjen insensitivitesi gibi durumlarda kriptorşidizm daha sık rastlanmaktadır. Bir androjen reseptör mutasyonu sonucu gelişen komplet androjen insensitivitesi sendromunda, çoğu olguda bilateral kriptorşidizm izlenir (56). Androjen insensitivitesi etkilenme derecesine göre, komplet dişi fenotip ya da kısmi feminizasyon ile ilişkilidir. Ancak, bu feminizasyon kliniği birçok kriptorşidizm olgusunda görülmez. Bu nedenle androjen yetersizliği ya da yanıtsızlığı 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 (57, 58). Prenatal dönemde östrojenlere

maruz kalan deney hayvan arında 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, mülleryen yapıların kalıcılığını tetikleyebilir. Ancak, kriptorşidik olan çocukların çoğunda ambigius genitalya ve persistan mülleryen yapılar görülmez. Özet olarak bu klinik ve deneysel durumlar, androjenlerin testiküler iniş üzerinde parsiyel bir rolünün olduğunu göstermektedir.

Hipotalamik GnRH etkisi ile ön hipofizde gonodotrop ismi verilen hücreden FSH ve LH salgılanır. İkisi de glikoprotein yapıda hormonlardır. LH leydig hücresinde testiküler androjen üretimini, FSH ise seminifer tübüllerde spermatogenezi stimüle eder. Testislerde siklik adenoazinmonofosfat 2. haberci sistemini aktive ederek, hedef hücredeki özgül enzim sistemlerinin sıra ile aktive olmasını sağlarlar (157).

Androjenler, gubernakulum, epididim, epidermal büyüme faktörü, desendin, kalsitonin genle ilişkili peptid (CGRP), genitofemoral sinir ve karın içi basıncının inguinokrotal inişte rol oynadığı ileri sürülmektedir.

FSH, LH, Serbest Testosteron ve Total Testosteron hormonlarının ilk artışı erken prepubertal dönemde görülür. Bu dönem yaşamın ilk ayından başlayıp 1 yaşa kadar devam etmektedir. Daha sonra fizyolojik bir düşüş gösteriyor ve bu düşüş pubertal döneme kadar devam ediyor. Hormonların bir sonraki fizyolojik artışı olguların pubertal döneme girmesi ile başlar ve normalde bu artış 10-15 yaş aralığında pik oluşturmaktadır.

Serebral palsi tanısında motor fonksiyon bozukluğu esas olduğu için erken süt çocukluğu döneminde tanı koymak güç olabilir. Yaşamın erken dönemlerindeki bir hasarlanmada sağlam kalan nöronların yeni sinaptik bağlantılar oluşturmasıyla (nöronal plastisite) motor kayıp, beklenilenden daha az olabilir ya da tipik olmayabilir (158). Riskli yenidoğanların; gelişim basamakları, tonüs ve postür, ilkel refleksler, nörolojik muayene ve spontan motor aktivite yönünden değerlendirilmesi erken tanı için önemlidir.

Serebral palside ilk 6 aydaki belirtiler; aşırı tiz sesle ağlama, letarji, emme ve yutma güçlükleri, konvulziyon, dili ile gıdaları dışarı itme, göz temasının ve gülmenin gecikmesi, spontan motor aktivite anormallikleri, anormal tonus ve duruş, ilkel reflekslerin

kaybolmaması, gelişim basamaklarına geç ulaşmadır. Spontan motor aktivite anormallikleri; erken aylarda spontan motor hareketlerde azalma, kol, bacak gövdenin her yöne karmaşık hareketlerinin azalması serebral felç tanısı için belirleyici olabilir. Literatürde verilen tüm bu bulgulara rağmen olguların çoğuna serebral palsi tanısı ancak 1 yaştan sonra konmaktadır.

FSH

Erkek olgularda FSH'nın fizyolojik değerleri Dünya Sağlık Örgütü'nün protokolüne göre (*Expressed in terms of W.H.O. International Standard, Human Pituitary FSH 83/575*) yaşamın 4 hafta ila 11 ay arası ilk pubertal gelişim esnasında 0,16 ila 4,1mIU/mL arası, 1 yaş ila 9 yaş arası prepubertal dönemde 0,26 ila 3 mIU/mL arası, 10 yaş ila 15 yaş aralığında sekonder pubertal gelişim esnasında 1,3 ila 5,8 mIU/mL arası seyretmektedir.

Tablo 30. FSH'nın yaş aralığına göre normal değerleri

Yaş	FSH değeri (mIU/mL)
İnfant 4 hafta- 11 ay	0,16-4,1
Prepubertal 1-8	0,26-3,0
Pubertal 9,8	0,26-3,0
Pubertal 9,8- 14,5	1,3-5,8

Çalışmamızda 60 serebral palsili olgu değerlendirilmiştir. Bu olguların 24'de tüm olguların %40 (grup 4) inmemiş testis patolojisine rastlanmıştır. Bu 24 olgudan 15'de (%62,2) yaşına göre FSH anormal düzeyde saptanmıştır. Serebral palsisi olan inmemiş testisi olmayan diğer 36 (grup 3) olgudan 8'de (%22,2) yaşına göre FSH değerleri anormal saptanmıştır. Fisher Tam Olasılık Testi kullanılarak uygulanan çalışmanın sonucu istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,558$). Ek olarak 4. grup olgularda 1-10 yaş, 10-15 yaş arasında FSH'nın sonuçları değerlendirilmiştir. 1-10 yaş grubu içinde 19 olgu yer

almıştır. Bu olgulardan 4’de (tüm 1-10 yaş grubun olgularının % 21,05) yaşına göre FSH değerleri anormal, 15’de (tüm 1-10 yaş grubun olgularının %78.95) yaşına göre normal saptandı. 10-15 yaş grubu içinde 5 olgu yer almıştır. Bu olguların 3’de (tüm 10-15 yaş grubun olgularının %60) yaşına göre FSH değerleri anormal saptandı, 2’de (tüm 10-15 yaş grubun olgularının %40) ise FSH değeri yaşına göre normal saptandı. $p= 0,126$ olduğu için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

LH

Erkek olgularda LH’nın fizyolojik değerleri Dünya Sağlık Örgütü’nün protokolüne göre (*Expressed in terms of W.H.O. International Standard, Human Pituitary LH 80/552*) yaşamın 2 hafta ila 11 ay arası ilk artarak 0,02 ila 7,0mIU/mL arası, 1 yaş ila 8 yaş arası prepubertaldönemde 0,02 ila 0,3mIU/mL arası, 10 yaş ila 15 yaş aralığında sekonder pubertal gelişim esnasında 0,2 ila 5,0 mIU/mL arası seyretmektedir.

Tablo 31. LH’nın yaş aralığına göre normal değerleri

Yaş	LH değeri (mIU/mL)
İnfant 1 hafta- 11 ay	0,02-7,0
Prepubertal 1-8	0,02-0,3
Pubertal 9,8-14,5	0,2-4,9
Pubertal 10,7-15,4	0,2-5,0

Çalışmamızda 60 serebral palsili olgu değerlendirilmiştir. Bu olguların 24’de tüm olguların %40 (grup 4) inmemiş testis patolojisine rastlanmıştır. Bu 24 olgudan 18’de (%75) yaşına göre LH anormal düzeyde saptanmıştır. Serebral palsisi olan inmemiş testisi olmayan diğer 36 (grup 3) olgudan 23’de (%63,8) yaşına göre LH değerleri anormal saptanmıştır. Fisher Tam Olasılık Testi kullanılarak uygulanan çalışmanın sonucu istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,409$).

Ek olarak 4. grup olgularda 1-10 yaş, 10-15 yaş arasında LH'nın sonuçları değerlendirilmiştir. 1-10 yaş grubu içinde 19 olgu yer almıştır. Bu olgulardan 16'da (tüm 1-10 yaş grubun olgularının % 84,2) yaşına göre LH değerleri anormal, 15'de (tüm 1-10 yaş grubun olgularının %78,95) yaşına göre normal saptandı. 10-15 yaş grubu içinde 5 olgu yer almıştır. Bu olguların 2'de (tüm 10-15 yaş grubun olgularının %40) yaşına göre LH değerleri anormal saptandı, 3'de (tüm 10-15 yaş grubun olgularının %60) ise LH değeri yaşına göre normal saptandı. $p = 0,078$ olduğu için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Serbest Testosteron

Dünya Sağlık Örgütünün protokolüne göre (*Expressed in terms of W.H.O. International Standard, Human Pituitar_Testosteron_Free 500290*) Free Testosteronun değeri 1 ila 15 gün arası erkek bebeklerde 1,5- 31 pg/mL, 1 ila 2 ay arasında 3,3- 18 pg/mL, 3 ila 4 ay arasında 0,7- 14pg/mL, 5 ila 6 ay arası 0,4- 4,8 pg/mL görülmektedir ve 1 yaş ila 10 yaş arası prepubertal dönemde 0.15 -0.6 pg/mL arasında görülmektedir, 10 yaş ve üzeri olgularda 52-280 pg/mL

Tablo 32. Serbest Testosteron'un yaş aralığına göre normal değerleri

Yaş	Serbest Testosteron değeri (pg/mL)
1-2 ay	3,3-18
Prepubertal 1-10	0,15-0,6
Pubertal 10- erişkin	52-280

Çalışmamızda 60 serebral palsili olgu değerlendirilmiştir. Bu olguların 24'de tüm olguların %40 (grup 4) inmemiş testis patolojisine rastlanmıştır. Bu 24 olgudan 14'de (%58,3) yaşına göre Serbest Testosteron anormal düzeyde saptanmıştır. Serebral palsisi olan inmemiş testisi olmayan diğer 36 (grup 3) olgudan 13'de (%36,1) yaşına göre Serbest

Testosteron değerleri anormal saptanmıştır. Fisher Tam Olasılık Testi kullanılarak uygulanan çalışmanın sonucu istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,115$).

Ek olarak 4. grup olgularda 1-10 yaş, 10-15 yaş arasında Serbest Testosteron'un sonuçları değerlendirilmiştir. 1-10 yaş grubu içinde 19 olgu yer almıştır. Bu olgulardan 9'da (tüm 1-10 yaş grubun olgularının % 47,3) yaşına göre Serbest Testosteron değerleri anormal, 10'da (tüm 1-10 yaş grubun olgularının %52,70) yaşına göre normal saptandı. 1-15 yaş grubu içinde 5 olgu yer almıştır. Bu olguların hepsinde (tüm 10-15 yaş grubun olgularının %100) yaşına göre Serbest Testosteron değerleri anormal saptandı. $p= 0,053$ olduğu için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Total Testosteron

Dünya Sağlık rgtnn protokolüne göre (*Expressed in terms of W.H.O. International Standard, Human Pituitar_Testosteron_Total 500286*) 1-10 prepubertal yaşındaki olgularda Total Testosteronun değerleri <3- 10 ng/dL olarak bildirilmektedir. 10- 15 arasında pubertal yaştaki olgularda 18- 150 ng/dL olarak bildirilmektedir.

Tablo 33. Total Testosteronu'nun yaş aralığına göre normal değerleri

Yaş	Serbest Testosteron değeri (pg/mL)
1-2 ay	3,3-18
Prepubertal 1-10	<3- 10
Pubertal 10- erişkin	18-150

Çalışmamızda 60 serebral palsili olgu değerlendirilmiştir. Bu olguların 24'de (grup 4) inmemiş testis patolojisine rastlanmıştır. Bu 24 olgudan hepsinde (%100) yaşına göre Serbest Testosteron düşük düzeyde saptanmıştır. Serebral palsisi olan inmemiş testisi olmayan diğer 36 (grup 3) olguların da hepsinde (%100) yaşına göre Serbest Testosteron değerleri düşük saptanmıştır. Her iki grupta sonuçlar %100 olduğundan istatistiksel değerlendirme uygulanamadı.

Ek olarak 4. grup olgularda 1-10 yaş, 10-15 yaş arasında Total Testosteron'un sonuçları değerlendirilmiştir. 1-10 yaş grubu içinde 19 olgu yer almıştır. Bu olguların hepsinde (tüm 1-10 yaş grubun olgularının %100) yaşına göre Total Testosteron değerleri anormal- düşük saptandı. 1-15 yaş grubu içinde 5 olgu yer almıştır. Bu olguların da hepsinde (tüm 10-15 yaş grubun olgularının %100) yaşına göre Total Testosteron değerleri anormal- düşük saptandı. Her iki grupta olguların hepsinde Total Testosteron değerleri anormal düşük saptandığı için istatistiksel analiz uygulanamadı.

Daha önce de bildirildiği gibi, hipotalamus-hipofiz-gonadal aksın bozukluğuna işaret edebilecek FSH, LH, Serbest Testosteron, Total Testosteron hormonlarının düzeylerinin herhangi normal veya anormal olup olmamasıyla ilgili yorum yapmak için çalışmaya katılan olguların 1 yaşından küçük veya 10 yaş ve üzeri olması gerekmektedir. Bizim çalışmaya dahil edilen 60 olgudan sadece 11'i (%18,3) 10 ve 10 yaşın üzerinde olarak bu kriterlere uygundurlar. Ayrıca bu 11 olguların sadece 5'de (11 olgunun %45,5) inmemiş testis patolojisine rastlandı. Bu 11 olgu tüm olguların %18,3 oluşturduğu için hormon düzeyinin sonuçlarına dayanarak yaş grubuna göre anormal saptanan hormon düzeylerinin hipotalamus-hipofiz-gonadal aksın bozukluğuna bağlı olduğu yorumu yapılamaz.

Çalışmamızın sonucu gözönüne alındığında FSH, LH, Serbest Testosteron, Total Testosteron değerlerinin olguların yaş grubuna göre anormal olması hipotalamus-hipofiz-gonadal aksın bozukluğuna ve buna bağlı olarak olgularda inmemiş testis sıklığının artışına sebep olduğu yorumu yapılamamaktadır.

Serebral palsili inmemiş testisi olan olgularla nörolojik açıdan sağlıklı inmemiş testisi olan olguların hormon değerleri çalışmamızda karşılaştırılmadı. Bunun sebebi sağlıklı olgulardan kan örneğinin alınması etik açıdan uygun olmamasıydı. Fakat dünya literatürüne baktığımızda 1988 yılında Hollandada De Muinck Keizer-Schrama SM ve ark. hipotalamus-hipofiz-gonadal aksın ve Testosteron biyosentezinin bozukluğu inmemiş testise neden olduğu hipotezini test etmek amacıyla yaptıkları bir çalışma önem taşımaktadır (160).

Yaşamlarının 1. yılında 48 erkek olguda (56 inmemiş testis) hipofiz- gonad aksın fonksiyonu araştırmışlar. 29 olguda (30 testis; grup 1) kriptorşidizm 1 yıldan daha fazla sebat etmiş. 19 olguda (20 testis; grup2) 6 ay içinde spontan iniş gözlenmiş. Kontrol grup (grup 3) 160 olgudan oluşturulmuş. 3.,6. ve 12. aylarda LHRH tarafından stimüle edilen

bazal ve pik LH'nın, FSH'nın kandaki düzeyi ve kanda Testosteron düzeylerine bakılmış. 1 yaşında hCG uygulaması öncesi ve sonrası kanda Testosteron, dihidrotestosteron, progesteron , 17-hidroksipregnenolon, 17-hidroksiprogesteron, dehidroepiandrosteron sulfat, ve androstenedion düzeylerine bakılmış. Her 3 grup kendi aralarında bu değerler açısından karşılaştırılmış. Uygulanan analiz sonucunda LHRH tarafından stimüle edilen bazal ve pik FSH ve LH değerlerinde 1. ve 2. gruplarda anlamlı farklılık saptanmamış. Sadece 2. ve 3. grup karşılaştırılırken 2. grupta LH'nın kanda bazal değeri 3. grup'a göre hafif yüksek saptanmış. 1. ve 2. gruplar karşılaştırıldığında uygulanan analiz sonrası LHRH tarafından stimüle edilen bazal ve pik LH'nın, ve FSH'nın değerleri zaman içinde değişmesine rağmen benzer saptanmış. Kandaki bazal Testosteron, dihidrotestosteron ve Testosteronun öncül değerleri her 3 grupta benzer saptanmış. hCG stimülasyonu sonucu Testosteron ve dihidrotestosteron değerleri, androstenedion ve dehidroepiandrosteron sulfat değerleri minimal artış göstermiş. Çalışmanın sonucu olarak inmemiş testisli olgularda yaşamlarının 1. yılında hipotalamus-hipofiz- hormonal aksın bozukluğu veya Testosteron sentez bozukluğu görülmediği kanaatine varılmıştır.

Bu çalışmanın sonucu gözönüne alındığında serebral palsili inmemiş testisli olgularda erken pubertal dönemde (1 yaşına kadar) ve sekonder pubertal dönemde (10 yaşından) sonra FSH, LH, Serbest ve Total Testosteron değerlerinde yaşına uygun normal değerlerinden farklı olması bu olgularda serebral palsiye sekonder olarak hipotalamus-hipofiz-gonadal aksın bozulduğu düşünülebilir.

Serebral palsili olgularda inmemiş testis sıklığının artışı bir nedeni olarak serebral palsili olgularda mevcut olan spastisite olduğu hipotezi 1989 yılında Smith JA, Hutson JM ve ark. tarafından öne sürülmüştür;

1. The relationship between cerebral palsy and cryptorchidism. Smith JA, Hutson JM, Beasley SW, Reddihough DS. J Pediatr Surg. Dec;24(12):1303-5): Bu çalışmada da serebral palsi ile inmemiş testis arasındaki ilişki araştırılmıştır. 6 ay ile 2 yaş arasındaki 25 ve 5 yaş ila 10 yaş arasındaki serebral palsili 25 erkek olgu aynı yaş grubu sağlıklı çocuklar grubu ile karşılaştırılmışlardır. Serebral palsili olgularda yaşın artmasıyla testis lokalizasyonu değişmediği saptanmış, sağlıklı kontrol grubunda ise testisler başlangıçta daha aşağıda tespit edilmiş ve yaş artmasına rağmen testislerin halen serebral palsili olgulara göre daha aşağıda olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar, daha önceki çalışmalarda öne sürülen serebral palsili olgularda inmemiş testisin fetal dönemdeki hipotalamus- hipofiz- gonadal aksın

bozukluğuna bağlı olduğu teorisini desteklememektedir. Skrotumdan testisin patolojik retraksiyonuna sebep olan kremaster kas spastisitesinin büyük yaştaki serebral palsili olgularda inmemiş testis persistansının neden olduğu öne s r lm ştir.

Bu hipoteze yönelik çalışmamızda yer alan tüm 60 serebral palsili olgular tek veya iki taraflı inmemiş testis, inpalpabl testis açısından araştırılmışlardır. Serebral palsinin tipleri göz önüne alınarak olgular mevcut olan diskinetik tip, hemiparezi, diparezi, triparezi ve tetraparezi gruplarına ayrılmışlardır.

Serebral Palsinin kısaca sınıflandırması:

- Spastik Tip : monoparezi, hemiparezi, diparezi, triparezi, tetraparezi
- Diskinetik Tip: koreoatetoid, distonik tip
- Ataksik /atonik tip
- Mikst tip olarak bilinmektedir.

Çalışmamıza dahil edilen serebral palsili 60 olgudan 2 (%3,3) diskinetik tipli, 12 (%20) diparezik, 5 (%8,3) hemiparezik, 4 (%6,66) triparezik, 37 (%61,6) tetraparezik gruplara dağıtıldı.

 rnek sayısının yetersiz olması nedeni ile istatistiksel olarak tablo bütününde bir değerlendirme yapılamadığı için istatistiksel olarak sonuç verebilmek için gruplar ikişerli olarak değerlendirilmiştir. Olgular serebral palsinin tipine ve inmemiş testis mevcutluğuna göre gruplar içinde değerlendirilmiştir.

Diparezi ve tetraparezi grupları karşılaştırıldığında diparezi grubunda 12 (%20) olgu yer aldı. 12 olgudan 3’de (%25) inmemiş testis saptandı. 9’da (%75) inmemiş testis yoktu. Tetraparezik olan 37 olgunun 14’de (%37,8) inmemiş testis saptandı, 23’de (%62,1) inmemiş testis yoktu. $p=0,509 >0,05$ olduğundan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Triparezi ve tetraparezi grupları karşılaştırıldığında triparezi grubunda 4 (%6,66) olgu yer aldı. 4 olgudan 4’de (%100) inmemiş testis saptandı. Tetraparezik olan 37 olgunun 14’de (%37,8) inmemiş testis saptandı, 23’de (%62,1) inmemiş testis yoktu. $p=0,03 <0,05$ olduğundan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı.

Heparezi ve tetraparezi grupları karşılaştırıldığında diparezi grubunda 4 (%6.66) olgu yer aldı. 4 olgudan 1’de (%25) inmemiş testis saptandı. 3’de (%75) inmemiş testis yoktu. Tetraparezik olan 37 olgunun 14’de (%37,8) inmemiş testis saptandı, 23’de (%62,1) inmemiş testis yoktu. $p=0,639 > 0,05$ olduğundan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Diskinetik tip ve tetraparezi grupları karşılaştırıldığında spastik tip grubunda 2 olgu yer aldı. 2 olgudan 2’de (%100) inmemiş testis saptandı. Tetraparezik olan 37 olgunun 14’de (%37,8) inmemiş testis saptandı, 23’de (%62,1) inmemiş testis yoktu. $p=0,509 > 0,05$ olduğundan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamızın sonucunda çıkarılabilir bilgiler ; inmemiş testis sıklığı serebral palsili olgularda (%40) olarak sağlıklı çocuk popülasyonuna (%0,9) göre daha yüksektir. Serebral palsili gruplarda inmemiş testis en sık tetraparezi grubunda görülmektedir. Bunun sebebi tetraparezik gruptaki olgularda jeneralize kas tonusunda artış, ekstremitelerde hem fleksiyon hemde ekstansiyonda rijidite mevcutluğu, DTR artışı, patolojik refleksler alınabilinmesi, spatistiteye bağlı eklemlerde kontraktür deformiteler, skolyoz, kalça dislokasyonları gelişmesidir. Çalışmamızda serebral palsili olguların arasında en etkilenmiş grup, en çok jeneralize veya belli bir kası gruplarında spastisite artışı olan tetraparezik grubun olguları oldu. Bunun sonucu olarak serebral palsili olgularda inmemiş testis insidansının artışı skrotumdan testisin patolojik retraksiyonuna sebep olan kremaster kas spastisitesi olduğu düşünülebilir.

Olguların spastisitesine ve spastisitenin yaygınlığına ve şiddetine göre inmemiş testis sıklığı daha da artmaktadır.

Hipotezlerimizin sonucu:

H₀₁= Serebral palsili olgularda inmemiş testis sıklığı artmıştır.

H₁₁= Serebral palsili olgularda inmemiş testis sıklığının artmasını sebebi hipotalamus-hipofiz-gonadal aksın bozukluğu olup olmadığına dair açıklama yapılamamaktadır.

H₁₂= Serebral palsili olgularda inmemiş testis sıklığının artması sebebi olguların genel kas spastisitesidir.

6. SONUÇ VE ÇIKARIMLAR

Nörolojik açıdan sağlam olan olgularda inmemiş testis insidansı %0.1 olarak saptandı ve bu dünya literatüründe verilen sonuçlarla uyumludur. Çalışmanın sonucunda serebral palsili olgularda sağlıklı olgulara göre inmemiş testis sıklığı yaklaşık %40 oranda daha yüksek saptandı.

Serebral palsili olgularda inmemiş testisin etiyolojisi açısından ileri sürülen 2 hipotez mevcuttur. 1. Serebral palseye neden olan etiyolojik faktörlerin hipotalamus-hipofiz- gonadal aksın da bozukluğuna neden olabileceği ve bunun sonucu gelişen FSH, LH, Serbest Testosteron ve Total Testosteron hormonların dengesinin bozulmasına sebep olduğu düşünülmüştür. Bu hormonlar testiküler inişte ve pubertal dönemde spermatogenezden sorumlu olduğu biliniyor. Bu nedenle inmemiş testis patolojisinin artması buna bağlı olabileceği düşünülmüştür. Çalışmanın sonucunda bununla ilgili yorum yapmak için inmemiş testisi olan serebral palsili olguların erken pubertal dönemde 1 yaşına kadar veya sekonder pubertal dönemde 10-15 yaşları arası taranması gerekmektedir. Bunun nedeni ise erken ve sekonder pubertal dönemde olgularda FSH, LH, Serbest Testosteron ve Total Testosteron değerlerinin fizyolojik artışı görülmektedir ve bu yaş aralığında bakılan hormon düzeylerinde patoloji saptandığında hipotalamus- hipofiz- gonadal aksın bozukluğu düşünülebilir. Çalışmamıza dahil edilen 60 olgudan sadece onbiri 10-15 yaş arasındaydı. Bu 11 hastadan sadece 5’de inmemiş testis patolojisi saptanmıştır ve tüm serebral palsili olguların sadece %18.3 oluşturdukları için bu hastaların üzerinden olası hormonal aksın bozukluğuyla ilgili yorum yapılamadı. 1 yaşından küçük olgular çalışmamızda yer almamışlardır. Bunun sebebi ise serebral palsy tanısının konması için olguların gereken klinik belirtilerin ve bu belirtilerin aileleri tarafından fark ederek doktora başvurusu çoğunlukla 1 yaşından sonra olmasıdır. Tüm bunlar gözönüne alındığında bir sonraki çalışmalarda hasta popülasyonun 10 yaş üzerinde olması ve gerekirse erişkin yaş grubunun da bu çalışmalara katılması uygun olabilir. Bu koşullarda sekonder pubertal döneme girmiş olan olguların hem inmemiş testis açısından, hemde

hormonal düzeyleri açısından değerlendirerek olası hipotalamus- hipofiz- gonadal aksın bozukluğu ile ilgili yorum yapılması daha uygun olacaktır.

Bu çalışmalarda alınan sonuçlara göre serebral palsili olguların inmemiş testis tedavisinde hormonal tedavinin yer alıp almamasıyla ilgili yorum yapılabilecektir.

2.Serebral palsili olgularda inmemiş testisin nedeni olguların spastik olmasıdır. Çalışmamızda yer alan tüm 60 olgudan sadece 2’de (%3,3) diskinetik (spastik olmayan) tip serebral palsy tanısı vardır. Diğer olgular hemiparezik, diparezik, triparezik ve tetraparezik olmak üzere hepsi spastik tip serebral palsy tanısı almıştır. Bu olgularda inmemiş testis insidansı %40 olarak saptandı. Dünya literatüründe nörolojik problemi olmayan, sağlıklı popülasyonda inmemiş testis insidansı % 1 olarak bilinmektedir. Sonuç olarak serebral palsili olgularda inmemiş testis oranı normal popülasyona göre belirgin artmış olarak saptandı. Sıklığın artışı serebral palsili olgularda vücuttaki jeneralize kas spastisitesine, serebral palsy ve inmemiş testisi olan olgularda buna ek olarak kremasterik kasın spastik olmasına bağlı olduğu düşünüldü.

İnmemiş testis ile malignite arasındaki ilişki halen tartışılmakta olmasına rağmen bir çok yayında sık ilişki olduğu vurgulanmaktadır. 1335 olgunun yer aldığı bir çalışmada inmemiş testise eşlik eden intraabdominal testis, dış genitaliya anomalisi ve/veya anormal karyotipe sahip olan olgularda orşiopeksi operasyonu sonrası %5 (7/150) oranda neoplazi riski saptanmıştır. Bunlara karşın eşlik eden patolojisi olmayan inmemiş testisli olgularda bu oran %0 (0/1185) olarak rapor edilmiştir. Bu oranların fertilité döneminde arttığı düşünülse de herhangi kanıt bildirilmemiştir. Skrotumda testisin olmaması başka tehlikeli durumlara predispozan faktor olarak bildirilmektedir. Genellikle kabul edildiği gibi inmemiş testisler torsiyona uğramakta yüksek risk taşımaktadırlar. İnmemiş testisin pubik simfiz hizasında olduğu takdirde travma riskine daha yatkın oldukları bilinmektedir.

Serebral palsili inmemiş testisi olan olguların tedavi seçeneği ve gereği tartışılmaktadır. Bilindiği gibi bu olgularda medikal ve/veya cerrahi tedavinin yeri net olarak bildirilmemiştir. Serebral palsili olguların olası ürogenital patolojisi açısından rutin kontrol esnasında ayrıntılı fizik muayene edilmesinin önemli olduğunu düşünülmektedir. Muayenede olgularda inmemiş, inpalpbl, retraktıl testis açısından araştırılmalı ve testiküler veya herhangi bir ürogenital patoloji saptandığında bu olguların ilerdeki hayatlarında maruz kalabileceği riskler ve komplikasyonlar açısından ailelere etraflı bilgi verilmelidir.

İnmemiş testisi olan serebral palsili olguların sağlıklı olgular gibi tedavi edilmesi gerekiyor. Bu olgularda inmemiş testisin oluşturabileceği tüm riskler sağlıklı olgularda olduğu gibi önem taşımaktadır. Bu sebepten serebral palsili inmemiş testisli olguların testiküler ve/veya herhangi bir ürogenital patoloji saptandığında cerrahi merkeze yönlendirilmesi ve tedavi edilmesi gerekli olduğu düşünülmektedir.

Tüm bilgilerin tekrar değerlendirilmesi sonucunda elde edilenler özetlenecek olursa:

1. Serebral palsili olgularda testisle ilgili sorunlar normal popülasyona göre belirgin yüksektir
2. Bu durumu alt gruplarda incelediğimizde
 - a. İnmemiş testis belirgin yüksek orandadır
 - b. Ele gelmeyen testis ve Atrofik testis oranı yüksek bulunmuştur
3. Serebral palsy alt grup tiplmesine bakıldığında Tetraparezik hasta grubunda daha yüksek oranda testisle ilgili sorun olduğu saptanmıştır
4. Serebral palsili hasta grubunun çoğunda testis inişinde yeri olan hormon düzeylerinde anormallikler olabileceği gösterilmiştir, ancak bunun inmemiş testis ile doğrudan bağlantısı gösterilememiştir
5. Altta yatan spastisitenin testis sorununun varlığına katkısının daha yüksek olduğu kanısı uyanmıştır.
6. İncelenen 60 hastadan 24 de testisle ilgili sorun mevcutken hastalar tedavi yaşını geçtiği halde hiçbirisinin buna yönelik tedavi (medikal veya cerrahi) almadığı saptanmıştır
7. Hastaların kendilerini ifade etme yetersizliği yanı sıra ailelerin ve izleyen sağlık çalışanlarının bütüncül yaklaşımının yetersizliği sorunun ertelenmesinin ana etkenleri gibi gözükmektedir.
8. Bu hasta grubunda tedavi yetersizliğinin sonuçlarının atrofik testis ve/veya ele gelmeyen testis ile sonuçlanmış olma olasılığı yüksektir.
9. Bu hasta grubunda testis ilişkili sorunların serebral palsy olmayan inmemiş testisli olguların sorunlarıyla aynı olup olmadığı (kanseri gelişimi, infertilite vb) tartışma

konularından birisidir ve daha ileri çalışmaları, uzun süreli izlemleri gerektirmektedir.

10. Bu hasta grubunda optimum tedavinin ne olduğu konusu da (medikal, cerrahi veya cerrahi+medikal) açık olmayıp araştırılması gereken konuların başında gelmektedir.

7. LİTERATÜR

1. Berkowitz GS, Lapinski RH, Dolgin SE, Gazella JG, Bodian CA, Holzman IR. Pediatrics 1993;92;44-9
2. Kolon TF, Patel RP, Huff DS. Cryptorchidism: diagnosis, treatment, and long-term prognosis. Urol Clin North Am, 31:469, 2004.)
3. (Baker LA, Silver RI, Docimo SG. Cryptorchidism. Pediatric Urology, Philadelphia: WB Saunders Co., Bölüm 46, 2001.).
4. Rundle JS, Primrose DA, Carachi R.Br Cryptorchism in cerebral palsy. J Urol. 1982 Apr;54(2):170-1
5. Smith JA, Hutson JM, Beasley SW, Reddihough DS. The relationship between cerebral palsy and cryptorchidism. J Pediatr Surg. Dec;24(12):1303-5)
6. Shevell MI, Bodensteiner JB. Cerebral palsy: defining the problem. Semin Pediatr Neurol. 2004 Mar;11(1):2-4. Mutch L, Alberman E, Hagberg B, Kodama K, Perat MV. Cerebral palsy epidemiology: where are we now and where are we going? Dev Med Child Neurol. 1992 Jun;34(6):547-51.Hagberg B, Hagberg G, Olow I, van Wendt L. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VII. Prevalence and origin in the birth year period 1987-90. Acta Paediatr. 1996 Aug;85(8):954-60. Wood E. The child with cerebral palsy: diagnosis and beyond.Semin Pediatr Neurol. 2006 Dec;13(4):286-96.)
7. Ashwal S, Russman BS, Blascoe PA, Miller G, Sandler A et al. Practice Parameter: Diagnostic assessment of the child with cerebral palsy: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology 2004; 62: 851-863.Platt MJ, Cans C, Johnson A, Surman G, Topp M, Torrioli MG, Krageloh-Mann I. Trends in cerebral palsy among infants of very low birthweight (<1500 g) or born prematurely (<32 weeks) in 16 European centres: a database study. Lancet. 2007 Jan 6;369(9555):43-50.).
8. Sankar C, Mundkur N. Cerebral palsy-definition, classification, etiology and early diagnosis. Indian J Pediatr 2005;72:865-868
9. Serdaroglu A, Cansu A, Ozkan S,Tezcan S. Prevalence of cerebral palsy in Turkish children between the ages of 2 and 16 years.Dev Med Child Neurol. 2006 Jun;48(6):413-6.)

10. Himmelmann K, Hagberg G, Beckung E, Hagberg B, Uvebrant P. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. IX. Prevalence and origin in the birth-year period 1995-1998. *Acta Paediatr.* 2005 Mar;94(3):287-94. Wichers MJ, Odding E, Stam HJ, van Nieuwenhuizen O. Clinical presentation, associated disorders and aetiological moments in Cerebral Palsy: a Dutch population-based study. *Disabil Rehabil.* 2005 May 20;27(10):583-9.)
11. Pschirrer ER, Yeomans ER. Does asphyxia cause cerebral palsy? *Semin Perinatol.* 2000 Jun;24(3):215-20.)
12. Odding E, Roebroeck ME, Stam HJ. The epidemiology of cerebral palsy: incidence, impairments and risk factors. *Disabil Rehabil.* 2006 Feb 28;28(4):183-91.)
13. Hill A, Volpe JJ. Hypoxic –ischemic cerebral injury in the newborn. In Swaiman KF, Ashwal S eds. *Pediatric Neurology*, third edition. St. Louis Mosby Inc, 1999;191-203.
14. Hagberg B, Hagberg G, Olow I, von Wendt L. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. V. The birth year period 1979-82. *Acta Paediatr Scand.* 1989 Mar;78(2):283-90.
15. Hill A, Volpe JJ. Hypoxic –ischemic cerebral injury in the newborn. In Swaiman KF, Ashwal S eds. *Pediatric Neurology*, third edition. St. Louis Mosby Inc, 1999;191-203.)
16. Singhi PD, Ray M, Suri G. Clinical spectrum of cerebral palsy in north India-an analysis of 1,000 cases *J Trop Pediatr.* 2002 Jun; 48(3): 162-6
17. Carlsson M, Hagberg G, Olsson I. Clinical and aetiological aspects of epilepsy in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45(6): 371-376.)
18. Prevalence and characteristics of children with cerebral palsy in Europe. *Dev Med Child Neurol.* 2002;44:633-640
19. Yakut A. Serebral Palsi. *Çocuk Nörolojisi* 2006: 420-465)
20. Duman Ö, İmad FM, Kızılay F, Yücel İ, Balkan S, Haspolat Ş. Evaluation of visual problems in patients with cerebral palsy according to functional capacity. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2005, Cilt 48, Sayı 2, Sayfa(lar) 130-135.)
21. Aysun S Serebral Palsi: Medikal Tedavi. *Türkiye Klinikleri Pediatrik Nöroloji Özel Sayısı.* 2003; 100-105.)
22. Tilton AH. Management of spasticity in children with cerebral palsy. *Semin Pediatr Neurol.* 2004 Mar;11(1):58-65.)

23. Arıncı K., Elhan A.: Anatomi 1. Cilt, 3. baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, Türkiye; 2001: 330-331.
24. Kantz CP, Greene MH, Bratslavsky G, Shi J. A stratified genetic risk assessment for testicular cancer. Int J Androl. 2011 May 12. doi:10.1111/j.1365-2605.2011.01156.x. [Epub ahead of print]
25. Sancak B., Cumhuri M.: Fonksiyonel Anatomi Baş Boyun ve İç Organlar, 4. baskı, ODTÜ yayıncılık, Ankara, Türkiye; 2008: 291).
26. Moore K.M., Persaud T.V.N: İnsan Embriyolojisi, 6. İngilizce Baskıdan Çeviri, Yıldırım M., Okar İ., Dalçık H., 1.Türkçe baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, Türkiye; 2002:340-341.
27. Gövsa Gökmen F.; Sistematik Anatomi, 1. baskı, İzmir Güven Kitabevi, İzmir, Türkiye; 2003:171.
28. Virtanen H.E., Toppari J. Epidemiology and Pathogenesis of Cryptorchidism. Human Reproduction Update. 2008; 14:48-58.
30. Wilhelm D, Koopman P. The makings of maleness: towards an integrated view of male sexual development. Nat Rev Genet 2006;7:620-31.
31. Snell RS. Clinical anatomy. 3rd ed. Boston: Brown and Company, 1986: 168-175.
32. Kuran O. Sistematik anatomi. İstanbul: Filiz Kitabevi, 1983:512-4
33. Kayalı H. Özel histoloji. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Film Merkezi, 1989:218-28.).
34. Sternberg SS. Histology for pathologist. New York: Raven Press Lt, 1992: 731-9.)
35. Sadler TW (Çeviri: AC. Başaklar). Langman's medikal embriyoloji. 7. Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık; 1996:274-5.
36. 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
37. Jarow JP. Intratesticular arterial anatomy. J Androl. 1990;11(3):255-9
38. 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.

39. Chehval MJ, Purcell MH. Deterioration of semen parameters over time in men with untreated varicocele: Evidence of progressive testicular damage. *Fertil Steril.* 1992;57(1):174-7.
40. Steinberger E, Tjioe DY. Spermatogenesis in rat testes after experimental ischemia. *Fertil Steril.* 1969;20(4):639-49.
41. 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.
42. 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
43. Wishahi MM. Detailed anatomy of the internal spermatic vein and the ovarian vein. Human cadaver study and operative spermatic venography: clinical aspects. *J Urol.* 1991;145(4):780-4.
44. Rozanski TA, Bloom DA. The undescended testis. Theory and management. *Urol Clin North Am* 1995; 22(1):107-8.
45. Petorak İ. Medikal embriyoloji. İstanbul: Beta Basım Dağıtım A.Ş, 1986:220-3.
46. Tanyel FC. A reevaluation of the mechanism of testicular descent: reasons for failed descent or ascent. *J Pediatr Surg* 2000; 35:1147-9.
47. Abe T, Hutson JM. Calcitonin gene related peptide injected ectopically alters gubernacular migration in the flutamide-treated rat with cryptorchidism. *Pediatr Surg Int* 1994; 9:551-4.
48. Husmann DA, Levy JB. Current concepts in the pathophysiology of testicular undescend. *Urology* 1995;46:267-76
49. 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.)
50. Heyns C.F, Hutson JM. Historical review of theories on testicular descent. *J Urol* 1995;153:754-7.
51. Heyns C.F. The gubernaculum during testicular descent in the human fetus. *J Anat* 1987;153:93-112.

52. 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.
53. Job JC, Toublanc 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.
54. Gendrel D, Roger M, Job JC. Plasma gonadotropin and testosterone values in infants with cryptorchidism. *J Pediatr* 1980;97;217-20.
55. 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 pituitarytesticular axis. *J Urol* 2004;172;1736-41.
56. Barthold JS, Kumasi-Rivers K, Upadhyay J, Shekariz 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.
57. Husmann DA, McPhaul MJ. Time-specific androgen blockade with flutamide inhibits testicular descent in the rat. *Endocrinology* 1991;129;1409-16.
58. Husmann DA, McPhaul MJ. Reversal of flutamide-induced cryptorchidism by prenatal time-specific androgens. *Endocrinology* 1992;131;1711-5.
59. Wensing CJ. The embryology of testicular descent. *Horm Res* 1988;30;144-52.
60. Fentener van Vlissingen J. Models of Testicular Descent, in Vivo and in Vitro. Thesis, Utrecht University, 1988.
61. Nef S, Parada LF. Cryptorchidism in mice mutant for *Insl3*. *Nat Genet* 1999;22:295-9.
62. Zimmermann S, Steding G, Emmen JM, et al. Targeted disruption of the *Insl3* gene causes bilateral cryptorchidism. *Mol Endocrinol* 1999;13;681-91.
63. 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.
64. 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.
65. Hadziselimovic F, Geneto R, Emmons LR. Elevated placental estradiol a possible etiological factor of human cryptorchidism. *J Urol* 2000;164:1694-5.

66. Hutson JM, Donahoe PK. The hormonal control of testicular descent. *Endocr Rev* 1986;7;270-83.
67. 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.
68. 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.
69. Tran D, Picard JY, Vigier B, et al. Persistence of müllerian ducts in male rabbits passively immunized against bovine antimüllerian hormone during fetal Dev Biol 1986;116;160-7.
70. Behringer RR., Finegold MJ, Cate RL. Müllerian-inhibiting substance function during mammalian sexual development. *Cell* 1994;79;415-25.
71. Barthold JS, Mahler HR, Newton BW. Lack of feminization of the cremaster nucleus in cryptorchid androgen insensitive rats. *J Urol* 1994;152;2280-6.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. Cain MP, Kramer SA, Tindall DJ, Husmann DA. Epidermal growth factor reverses antiandrogen induced cryptorchidism and epididymal development. *J Urol* 1994;152;770-3.
76. 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.
77. Fentener van Vlissingen JM, Koch CA, Delpech B, Wensing CJ. Growth and differentiation of the gubernaculum testis during testicular descent in the pig: changes

in the extracellular matrix, DNA content, and hyaluronidase, beta-glucuronidase, and beta-N-acetylglucosaminidase activities. *J Urol*. 1989, 142(3):837-45

78. Hutson JM, Hasthorpe S, Heyns CF: Anatomical and functional aspects of testicular descent and cryptorchidism. *Endocr Rev*. 1997 18(2):259-80.
79. Frey HL, Rajfer J: Incidence of cryptorchidism. *Urol Clin North Am*. 1982, 9(3):327-9
80. Hutson JM, Williams MP, Fallat ME, Attah A: Testicular descent: new insights into its hormonal control. *Oxf Rev Reprod Biol*. 1990;12:1-56
81. Koff WJ, Scaletsky R: Malformations of the epididymis in undescended testis. *J Urol*. 1990 143(2):340-3
82. 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.
83. Barthold JS, Redman JF: Association of epididymal anomalies with patent processus vaginalis in hernia, hydrocele and cryptorchidism. *JUrol*. 1996 156(6):2054-6
84. Elder JS: Epididymal anomalies associated with hydrocele/hernia and cryptorchidism: implications regarding testicular descent. *J Urol* 1992a, 148:624-26.
85. Cryptorchidism Burgu B, Baker L, Docimo SG. in *Pediatric Urology* second edition Ed:Gearhart,Rink Mouriquand 2009, Saunders Elsevier, 563-84.
86. Gier H.T, Marion G.B, et al. Development of mammalian testes and genital ducts. *Biol Reprod* 1969;1;1-23.
87. Kaplan LM, Koyle MA, Kaplan GW, Farrer JH, Rajfer J. Association between abdominal wall defects and cryptorchidism. *J Urol* 1986;136;645-7.
88. Quinlan DM, Gearhart JP, Jeffs RD. Abdominal wall defects and cryptorchidism: an animal model. *J Urol* 1988;140;1141-4.
89. 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
90. Frey HL, Rajfer J. Epididymis does not play an important role in the process of testicular descent. *Surg Forum* 1982;3;327-9.
91. Baikie G, Hutson J. Wolffian duct and epididymal agenesis fails to prevent testicular descent. *Pediatr Surg Int* 1990;5;458-62.

92. Elder JS. Epididymal anomalies associated with hydrocele/hernia and cryptorchidism: implications regarding testicular descent. J Urol 1992;148;624-6.
93. 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.
94. 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.
95. Tanyel FC, Uluş 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.
96. Berk Burgu, Onur Telli Testiküler Embriyoloji ve Testiküler İnış Mekanizmalarına Dair Hipotezler. 2 Turk Urol Sem 2010; 1: 47-51
97. Berkowitz GS, Lapinski RH, Dolgin SE, Gazella JG, Bodian CA, Holzman IR. Pediatrics 1993;92;44-9
98. Kolon TF, Patel RP, Huff DS. Cryptorchidism: diagnosis, treatment, and long-term prognosis. Urol Clin North Am, 31:469, 2004.
99. Baker LA, Silver RI, Docimo SG. Cryptorchidism. Pediatric Urology, Philadelphia: WB Saunders Co., Bölüm 46, 2001.
100. Schnack TH, Zdravkovic S, Myrup C, ve ark. Familial aggregation of cryptorchidism- a nationwide cohort study. Am J Epidemiol, 167:1453, 2008.
101. Ashley RA, Barthold JS, Kolon TF. Cryptorchidism: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. Urol Clin North Am, 37:183, 2010.
102. Virtanen HE, Toppari J. Epidemiology and pathogenesis of cryptorchidism. Hum ReprodUpdate, 14: 49, 2008.
103. Jensen MS, Rebordosa C, Thulstrup AM et al. Maternal use of acetaminophen, ibuprofen, and acetylsalicylic acid during pregnancy and risk of cryptorchidism. Epidemiology, 21: 779, 2010.
104. Schneck FX, Bellinger MF. Abnormalities of the Testes and Scrotum and their Surgical Management. Campbell- Walsh Urology (Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, ed). Ninth edition. Philadelphia, Saunders. Vol 4, 3761-3746, 2007

105. Schneck FX, Bellinger MF: Abnormalities of the testis and scrotum: surgical management. Campbell-Walsh Urology, 9.basım, Philadelphia, WB Saunders Co., Bölüm 127, 2006
106. Barthold JS, González R. The Epidemiology of Congenital Cryptorchidism, Testicular Ascent and Orchiopexy J Urol, 170: 2396, 2003.
107. Wagner-Mahler K, Kurzenne JY, Delattre I et al. Prospective study on the prevalence and associated risk factors of cryptorchidism in 6246 newborn boys from Nice area, France. Int JAndrol. 34: 499, 2011.
108. Acerini CL, Miles HL, Dunger DB, Ong KK, Hughes IA. The descriptive epidemiology of congenital and acquired cryptorchidism in a UK infant cohort. Arch Dis Child, 94: 868, 2009.
109. Tekgül S, Riedmiller H, Gerharz E et al. Guidelines On Paediatric Urology. EAU Guideline, Mar 341, 2011.İ EŞE ETO EST© Elder JS. Ultrasonography is unnecessary in evaluating boys with a nonpalpable testis. Pediatrics, 110: 748, 2002.
110. Tasian GE, Yiee JH, Copp HL. Imaging use and cryptorchidism: determinants of practice patterns. J Urol, 185:1882, 2011.].
111. Tekgül S, Riedmiller H, Gerharz E et al. Guidelines On Paediatric Urology. EAU Guideline, Mar 341,2011.].
112. Schneck FX, Bellinger MF. Abnormalities of the testes and scrotum and their surgical management. In: Campbell-Walsh Urology. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA (editors). Ninth Edition. Philadelphia, Saunders, 2007;3761-98
113. Zabransky S. LH-RH nasal spray (Kryptocur), a new aspect in the hormonal treatment of undescended testes. Klin Padiatr 1981:193;382-4.
114. Bogaert GA. Undescended testes. In: Handbook of Pediatric Urology. Baskin LS, Kogan BA (editors). Second Edition. Philadelphia, Lippincot Williams&Wilkins, 2005:20-9.
115. De Muinck Keizer-Schrama SM, Hazebroek FW. Hormonal treatment of cryptorchidism: role of pituitary gonadal axis. Semin Urol 1988;6;84-95.
116. Zabransky S. LH-RH nasal spray (Kryptocur), a new aspect in the hormonal treatment of undescended testes. Klin Padiatr 1981:193;382-4.

117. Hagberg S, Westphal O. Treatment of undescended testes with intranasal application of synthetic LH-RH. *Eur J Pediatr* 1982;139:285-8.
118. Christiansen P, Muller J, Buhl S, Hansen OR, Hobolth N, Jacobsen BB, et al. Hormonal treatment of cryptorchidism-hCG or GnRH-a multicentre study. *Acta Paediatr* 1992;81:605-8.
119. Pyorala S, Huttunen NP, Uhari M. A review and meta-analysis of hormonal treatment of cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2795-9.
120. Ritzén EM, Bergh A, Bjerknes R, Christiansen P, Cortes D, Haugen SE, et al. Nordic consensus on treatment of undescended testes. *Acta Paediatr*. 2007;96:638-43.
121. Henna MR, Del Nero RG, Sampaio CZ, Atallah AN, Schettini ST, Castro AA, et al. Hormonal cryptorchidism therapy: systematic review with metanalysis of randomized clinical trials. *Pediatr Surg Int* 2004;20:357-9
122. Sarıkaya Ş. İnmemiş testis: hormonal tedavide nerelerdeyiz. In: Ürolojide Yeni Ufuklar: Çocuklardaki Ürogenital Sistem Hastalıkları. Soygür T (editor). Birinci basım. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2010:169-74.
123. Huff DS, Snyder HM 3rd, Rusnack SL, Zderic SA, Carr MC, Canning DA. Hormonal therapy for the subfertility of cryptorchidism. *Horm Res* 2001;55:38-40
124. Hadziselimovic F, Herzog B. Treatment with a luteinizing hormone releasing hormone analogue after successful orchiopexy markedly improves the chance of fertility later in life. *J Urol* 1997;158:1193-5.
125. Schwentner C, Oswald J, Kreczy A, Lunacek A, Bartsch G, Deibl M, Radmayr C. Neoadjuvant gonadotropin-releasing hormone therapy before surgery may improve the fertility index in undescended testes: a prospective randomized trial. *J Urol*. 2005;173:974-7.
126. Jallouli M, Rebai T, Abid N, Bendhaou M, Kassis M, Mhiri R. Neoadjuvant gonadotropin-releasing hormone therapy before surgery and effect on fertility index in unilateral undescended testes: a prospective randomized trial. *Urology*. 2009;73:1251-4.
127. Kaleva M, Toppari J. Cryptorchidism: an indicator of testicular dysgenesis? *Cell Tissue Res* 2005;322:167-72.

128. Heiskanen P, Billig H, Toppari J, Kaleva M, Arsalo A, Rapola J et al. Apoptotic cell death in the normal and cryptorchid human testis: The effect of human chorionic gonadotropin on testicular cell survival. *Pediatric Research* 1996;40;351-6
129. Cortes D, Thorup J, Visfeldt J. Hormonal treatment may harm the germ cells in 1 to 3-year-old boys with cryptorchidism. *J Urol* 2000;163;1290-2.
130. Cortes D, Thorup J, Visfeldt J. Hormonal treatment may harm the germ cells in 1 to 3-year-old boys with cryptorchidism. *J Urol* 2000;163;1290-2.
131. Yusuf Kibar Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankaraİnmemiş Testiste Hormonal Tedavi *Turk Urol Sem* 2010; 1: 63-5.
132. Horgan JD, Brock WA. Transinguinal laparoscopy for nonpalpable testis. *J Urol* 1994;151;473-4.
133. Dave S, Manabooriboon N, Braga LH, Lorenzo AJ, Farhat WA, Bağli DJ, et al. Open versus laparoscopic staged Fowler- Stephens orchiopexy: impact of long loop vas. *J Urol* 2009;182;2435-9.
134. Mollen KP, Kane TD. Inguinal hernia: what we have learned from laparoscopic evaluation of the contralateral side. *Curr Opin Pediatr* 2007;19;344-8.
135. Schneck FX, Bellinger MF. Abnormalities Of The Testes And Scrotum And Their Surgical Management. In Wein Aj, Kavoussi Lr, Novick AC, Partin AW, Peters CA, Editors. *Campbell-Walsh Urology*, 9th Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007;3787.)
136. 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.
137. 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.
138. Bianchi A and Squire BR: Trans-scrotal orchidopexy: orchidopexy revised. *Pediatr Surg Int* 1989;4;189
139. 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.

140. veDayanc 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.
141. 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.
142. 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
143. Elyas R, Guerra LA, Pike J, DeCarli C, Betolli M, Bass J, et al. Is staging beneficial for Fowler-Stephens orchiopexy? Asystematic review. *J Urol* 2010 May;183:2012-8.
144. 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. *JUrol* 1998;159:1340.
145. 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* 2009Sep;182:1163-7
146. Bukowski TP, Wacksman J, Billmire DA, Sheldon CA. Testicular autotransplantation for the intra-abdominal testis. *Microsurgery* 1995;16: 290-5.
147. Redman, JF: Inguinal reoperation for undescended testis and hernia: approach to the spermatic cord through the cremaster fascia. *J Urol* 2000;164: 1705-7.
148. Noseworthy J. Recurrent undescended testes. *Semin PediatrSurg* 2003;12;90-3.
149. İlker Akyol İnmemiş Testiste Açık Cerrahi TedaviTurk Urol Sem 2010; 1: 66-9
150. Berkowitz GS, Lapinski RH, Godbold JH, et al. Maternal and Neonatal Risk Factors for Cryptorchidism.*Epidemiology*.1995; 6: 127–131
151. Preiksa RT, Zilaitiene B, Matulevicius V, et al. Higher than Expected Prevalence of Congenital Cryptorchidism in Lithuania: A Study of 1204 boys at Birth and 1 Year Follow-Up. *Hum Reprod*. 2005; 20:1928–1932
- 152 Belman AB, Rushton HG. Is the vanished testis always a scrotal event? *BJU Int* 2001;87;480-3.)

153. 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.
154. Cendron M, Schned AR, Ellsworth PI. Histological evaluation of the testicular nubbin in the vanishing testis syndrome. J Urol 1998;160;1161-2.
155. Rozanski TA, Wojno KJ, Bloom DA. The remnant orchiectomy. J Urol 1996;155;712-3)
156. 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.
157. Guyton AC, Hall EJ, Tıbbi fizyoloji, Nobel tıp kitab evi istanbul 1996 pp:933-944.
158. Duman Ö, İmad FM, Kızılay F, Yücel İ, Balkan S, Haspolat Ş. Evaluation of visual problems in patients with cerebral palsy according to functional capacity.Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2005, Cilt 48, Sayı 2, Sayfalar 130-135.
159. Hill A, Volpe JJ. Hypoxic –ischemic cerebral injury in the newborn. In Swaiman KF, Ashwal S eds. Pediatric Neurology, third edition. St. Louis Mosby Inc, 1999; 191-203.
160. De Muinck Keizer-Schrama SM, Hazebroek FW, Drop SL, Degenhart HJ, Molenaar JC, Visser HK. Hormonal evaluation of boys born with undescended testes during their first year of life. J Clin Endocrinol Metab. 1988 Jan; 66 (1):159-64.