

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN LAPAROSKOPİK
FOWLER-STEPHENS OPERASYONU'NDA EGF'NİN TESTİS
KORUYUCU OLARAK ETKİNLİĞİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Reha Sermed AYGÖREN

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Ömer YILMAZ

Manisa, 2010

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

**DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN LAPAROSKOPIK
FOWLER-STEPHENS OPERASYONU'NDA EGF'NİN TESTİS
KORUYUCU OLARAK ETKİNLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Reha Sermed AYGÖREN

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Ömer YILMAZ

Manisa, 2010

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bu sürece çok büyük katkısı olan tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Ömer Yılmaz ve Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Erol MİR başta olmak üzere anabilim dalımızın tüm öğretim üyelerine sonsuz teşekkür ederim.

Ayrıca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarım ve tezime katkıda bulunan Biyokimya ve Patoloji Anabilim Dalları'na, yine bu tez çalışmasının gerçekleşmesinde büyük katkıları olan Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'na teşekkür ederim.

Dr. Reha Sermed AYGÖREN

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ	1
II.GENEL BİLGİLER	2
1.İnsidans	3
2.Sınıflandırma	3
3.Tanı	5
4.Tedavi	6
4.1.Endikasyonlar ve Zamanlama	6
4.2.Medikal Tedavi	7
4.3.Cerrahi Tedavi	7
4.3.1.Palpe Edilebilen İnmemiş Testiste Cerrahi Tedavi	7
4.3.2.Tek Taraflı Palpe Edilemeyen İnmemiş Testiste Cerrahi Tedavi	9
4.3.3.İki Taraflı Palpe Edilemeyen İnmemiş Testiste Cerrahi Tedavi	10
4.3.4.Sekonder İnmemiş Testiste Cerrahi Tedavi	10
4.3.5.Cerrahinin Komplikasyonları	11
5.Fowler-Stephens Operasyonu	12
6.İnhibin B	16
7.EGF	17
III.GEREÇ VE YÖNTEM	19
IV.BULGULAR	24
V.TARTIŞMA	31
VI.SONUÇ VE ÖNERİLER	35
VII.ÖZET	36
VIII.İNGİLİZCE ÖZET	37
VII.KAYNAKLAR	38

I. GİRİŞ

Yüksek yerleşimli inmemiş testis tedavisinde iki aşamalı uygulanan Fowler-Stephens operasyonunun klinik sonuçları genel olarak başarılı olarak bildirilmesine rağmen bazı klinik ve deneysel çalışmalarla operasyonun testis histopatolojisinde belirgin bozukluğa ve atrofiye yol açtığı gösterilmiştir (1,2,3,4,5,6). Bu durum daha önce kliniğimizde gerçekleştirilmiş bir çalışma ile de ortaya konmuştur (1).

Operasyonun orjinalinde ilk aşamada testisin inişine engel olduğu öne sürülen spermatik damarlar kesilmektedir. Testisin indirilmesinde vas deferensten çok spermatik arterin engeli ile karşılaşılması nedeniyle bu arterin kesilmesi testisin inmesini kolaylaştırmakta, testis deferensiyel ve bazı kremasterik dallardan gelen anastomozlar ile kanlanmaya devam etmektedir. Son zamanlarda laparoskopik girişim ile bu operasyon başarıyla gerçekleştirilmekte ve laparoskopinin minimal invaziv bir girişim olduğu, daha az komplikasyona yol açtığı belirtilmektedir (7). Çalışmamızda salt Fowler Stephens operasyonundaki spermatik damarların kesilmesinin testis üzerindeki etkilerini görmek ve EGF'nin etkinliğini değerlendirebilmek amacıyla sağlıklı deneklerde laparoskopik olarak spermatik damarlar iç halkaya girmeden klemlenerek kesilmiştir.

Epidermal growth faktörün değişik deneysel modellerde inmemiş testise bağlı testisteki atrofide olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (8). Ancak Fowler-Stephens operasyonu sonrası EGF'nin etkinliği araştırılmamıştır. Çalışmamızda deneysel olarak oluşturulacak iki aşamalı laparoskopik Fowler-Stephens operasyonundan sonra testis fonksiyonlarının histopatolojik ve biyokimyasal olarak ortaya konulması ve EGF ile tedavi edilen deneklerdeki sonuçlarla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

İnmemiş testis pediatrik ürolojinin en sık görülen cerrahi problemlerinden birisidir. Testisin normal inişinde çok sayıda faktör rol oynamaktadır (Tablo 1). Bu süreçteki herhangi bir anomali inmemiş testis ile sonuçlanmaktadır. Kriptorşidizm olarak da bilinen inmemiş testise infertilite ve malignensi de eşlik edebilmektedir. Etiyolojisinde hala daha aydınlanmamış noktalar olan bu hastalığın testisin intraabdominal yerleşimli olduğu olgularda operasyon seçiminde de tam bir birliktelik söz konusu değildir. İnguinal orşiopeksi palpe edilebilen inmemiş testis olgularında bugün standart haline gelmiştir. Ancak palpe edilemeyen intraabdominal yerleşimli testisi olan olgularda operasyon yelpazesi daha geniştir ve Fowler-Stephens manevrası daha popüler görünmekte iken günümüzde bu yöntemin laparoskopik olarak gerçekleştirilmesi ile operasyon sonuçlarının daha başarılı olduğu bildirilmektedir (7).

Tablo 1. Testisin skrotuma inişinde etkili olan mekanizmalar (9)

HORMONAL	MEKANİK
Gonadotropin (LH-FSH)	Gubernakulum
Testosteron	Epididim
Dihidrotestoteron	Karın içi basıncı ve karın ön duvarı
MIS-Mullerian inhibitör substans (?)	Genitofemoral sinir (CGRP)
Ins1-3 (desendin)	Kranial asıcı bağ
Epidermal büyüme faktörü	Spermatik arterin uzunluğu
Östrojenler	Skrotal hipoplazi
	Retroperitoneal fibrozis

II.1. İnsidans

İnmemiş testis erkek term infantların % 3'ünde ve ve premature erkek infantların % 33'ünde görülmektedir (10). Testislerin çoğu ilk 9 ile 12. ayda yerine inmektedirler. Yaş ve ağırlığa göre inmemiş testis insidansını gösteren veriler Tablo 2.de görülmektedir (9). 1 yaşta inmemiş testis insidansı % 1'dir (10,11). 1 yıldan sonra iniş olası değildir. Verilere göre, 2/3 ile 3/4 oranında olgular palpe edilebilmektedir (10). Çoğu inguinal kanalda veya dış halkanın distalinde palpe edilmektedir (10,12,13). İnmemiş testise eşlik eden anomaliler arasında patent prosessus vajinalis, epididimal anomaliler ve yaygın olmayarak hipospadias, posterior üretral valf ve üst üriner sistem anomalileri bulunmaktadır (10,14).

Tablo 2. Değişik yaşlarda kriptorşidizm prevalansı (9)

YAŞ	AĞIRLIK	İNSİDANS (%)
Preterm	451-910	100
	911-1810	62
	1811-2040	25
	2041-2490	17
	Toplam	30.0
Term	2491-2720	12
	2721-3630	3.3
	3631-5210	0.7
		Toplam
1 yaş		0.7-1.0
Okul yaşı		0.7-1.0
Erişkin		0.7-1.0

II. 2. Sınıflandırma

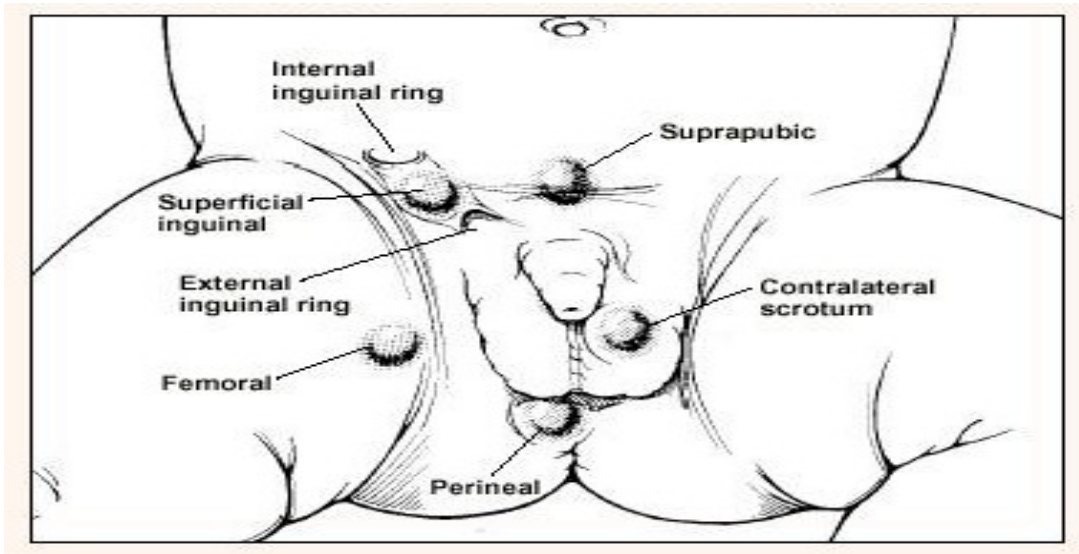
İnmemiş testis ile ilgili terminolojideki farklılıklar, literatürdeki belirsizlikler ve tedavi sonuçlarını kıyaslamadaki güçlükler bağlıdır. En açık sınıflandırma ile inmemiş testisler palpe edilebilen ve palpe edilemeyen olarak iki gruba ayrılır (Tablo 3) (10,15). Palpe edilebilen grupta yer alan gerçek bir inmemiş testiste testis normal iniş yerinin herhangi bir yerinde kalmıştır. Ektopik inmemiş testiste testis normal iniş yolundan ayrılmış ve inguinal bölge, perine, femoral kanal, penopubik

bölge ve hatta diğer taraf hemiskrotuma yerleşmiştir (Resim 1). İatrojenik inmemiş testiste daha önceden inmiş olan testis inguinal cerrahi sonrası skrotumun yukarısında bir skar dokusu içinde hapsedilmiş haldedir. Bir retraktil testis ise normal yerine inmiş bir testistir ancak kremaster kası kasılması ile inguinal kanala geri çekilmektedir.

İntraabdominal testis dahil palpe edilemeyen testisler, iç halkada yerleşimine göre genel olarak kapalı halka ve açık halka olarak sınıflandırılmıştır. Bir palpe edilemeyen testis aynı zamanda intrauterin veya perinatal torsiyona bağlı olarak yok olmuş olabilir (vanishing testis). Bu durum monorşi, eğer her iki testis kayıp ise anorşi olarak bilinmektedir. Kör sonlanan gonadal damarların biyopsisi yapılacak olursa hemosiderin ya da daha önceden torsiyone olmuş testise ait kalsifiye kalıntılar ortaya koyulabilir (10).

Tablo 3. İnmemiş Testisin Sınıflandırılması (16)

Palpe edilebilen	Palpe edilemeyen
Gerçek inmemiş testis	Kanaliküler
Ektopik	İntraabdominal
Retraktil	Vanishing testis
Asendan (çıkan)	Agenezi
İatrojenik	Atrofi
	Gelişmekte olan



Resim 1. İnmemiş testiste testisin olası yerleşim yerleri

II.3. Tanı

Dikkatli bir öykü ve fizik muayene, bir retraktil testis ile bir aşağıda (gliding) kalmış inmemiş testisi ayırtmaya yetecektir. Kremasterik refleksin yaşamın ilk 23 ayı boyunca zayıf ya da yok olmasından dolayı, bir retraktil testis tanısı doğumda skrotal testisi olduğuna dair dökümantasyonu olan ancak sonradan şüpheli inmemiş testis düşünülen olgular için söz konusu olmalıdır.

İnmemiş testisin tanısı ve lokalizasyonu sıcak bir odada hassas bir fizik bir muayene ile sağlanabilir. Hasta hem supin hem de bağdaş kurmuş durumda muayene edilmelidir. Oturur pozisyonda çocuk ellerini arkaya doğru yaslamıştır ve ayak tabanları diğer taraf bacağa degecek şekilde hafifçe çaprazlamıştır. Skrotumun hipoplazik olup olmadığı ve her bir testisin kese içinde olup olmadığı değerlendirilmelidir. Monorşi olgusunda, soliter testis hipertrofik olabilir. Testisi lokalize etmek üzere yapılacak ilk manevrada, parmaklarla internal ringden skrotuma doğru inguinal kanal boyunca nazikçe palpasyon uygulanmalı, subkutan yapılar skrotuma doğru itilmeye çalışılmalıdır. Kayganlaştırıcı bir jel sürtünmeyi azaltmaya yardımcı olacaktır. Oturan veya çömelen bir çocuk pozisyonu testisi ayırt etmede yardımcı olabilir. Karnın ortasına hafifçe basılması testisi inguinal kanala itmeyi sağlayabilir (10).

Fizik muayenede, hem retraktil testis hem de aşağı seviyedeki bir inmemiş testis skrotumda palpe edilebilir. Retraktil testis, traksiyon olmaksızın geçici olarak skrotumda asılı kalabilmelidir, aşağı yerleşimli inmemiş testiste, testis skrotum içinde kalmaz. Retraktil testiste ipsilateral hemiskrotum tamamen gelişmiş iken, inmemiş testisin diğer formlarında hemiskrotum az gelişmiş olabilir. Her ne kadar hCG stimülasyonunun uzun dönem etkileri tam olarak bilinmiyorsa da, hCG enjeksiyonları aşağı yerleşimli inmemiş testisi retraktil testisten ayırmada yararlı olabilir (10,17). 10 000 IU hCG'in 1 ile 3 haftalık periyotlarla uygulanması sonucu retraktil testis skrotuma inerken bir gerçek bir inmemiş testis skrotuma inmeyecektir.

Testis hiç palpe edilmiyorsa, anorşi bilateral inmemiş testisten ayırt edilmelidir. Bu hCG stimülasyon testi ile sağlanabilir. 2000 IU hCG 3 gün boyunca günlük uygulanmadan önce, testosteron baz düzeyi, FSH ve LH düzeyleri ölçülür ve 6 gün sonra testosteron düzeyi ortaya konur (10,18). 9 yaşından küçük bir olguda bazal FSH düzeyi ortalamasının 3 standart sapma değeri üzerinde yükselirse anorşi olasıdır ve daha ileri inceleme önerilmez. Eğer bazal FSH ve LH düzeyleri

normal ve hCG stimülasyonu testosteronda uygun bir yükselme sağlıyorsa testiküler doku olasılıkla mevcuttur ve olguya eksplorasyon uygulanmalıdır. hCG'e yanıt olarak testosteron düzeyi yükselmiyor ise bununla birlikte yine de testiküler doku varolabilir ve eksplorasyon akılda tutulmalıdır. Eğer bir ya da iki testis mevcut ise ya da fonksiyonel bir testiküler kalıntı var ise hCG testi endike değildir (10,18,20).

Bir inmemiş testisi lokalize etmekte radyolojik görüntüleme ender olarak yararlı olur. Çoklu çalışmalar göstermiştir ki, inmemiş testisi saptamak üzere deneyimli bir cerrahın muayenesi US, BT ve MR'dan daha değerlidir (4,19,20). Bunlardan, MR tercih edilir olandır, obez çocuklarda özellikle yararlı olabilir (10,19,20,21). Gadolinum ile çekilen MR anjiyografi (MRA) daha ileri sensitivite ve spesifiteye sahiptir, testiküler doku MRA ile özellikle berrak görüntülenmektedir (10,23). Klinik olarak palpe edilemeyen testiste testisi lokalize etmede veya yokluğunu kanıtlamada laparoskopi % 95 ya da üzeri sensitiviteye sahiptir (10,20,24,25)

II.4. Tedavi

II.4.1. Endikasyonlar ve Zamanlama

İnmemiş testisin tedavisi torsiyon riskini azaltır, testisin incelenmesini kolaylaştırır, testisin endokrin fonksiyonunu düzeltir ve normal görünümlü bir skrotum sağlar. Testisin erken skrotal yerleşimi olasılıkla malignite ve infertilite riskini azaltmaktadır (10,26).

Testis 9 ile 12 aydan sonra skrotuma inmemektedir. Önerilen orşiyopeksi yaşı 1 yaş civarındadır (10,27). Eğer semptomatik bir herni var ise onarım daha erken gerçekleştirilebilir. Deneyimli pediatrik anesteziyolojistlerin olduğu hastanelerde genel anestezi riski 6. aydan sonra düşüktür.

Puberte başladıktan sonra varolan tek taraflı inmemiş testis için orşiyopeksi ve orşiektomi önerilir. Malignensi riski devam ettiğinden testisin endokrin fonksiyonu daha uzun süre gerekli değildir. Anestezi ve cerrahiye bağlı ölüm riski diğer yönlerden sağlıklı bir erkekte 50 yaşına dek ölüm riskinden daha düşüktür (10,28). Bu verilerin ışığında, postpubertal tek taraflı palpe edilebilen testisi olan erkeklerde testis normal görünüyorsa ve orşiyopeksi kolaylıkla gerçekleştirilecekse cerrahi olarak aşağı indirme önerilmektedir. Eğer testis anormal şekilde yumuşak ve küçükse ve de orşiyopeksi zor olacaksa testis alınmalıdır.

Orşiektomi postpubertal unilateral intraabdominal inmemiş testiste artmış kanser riski nedeniyle tedavi seçeneğidir. Ek olarak, kord uzunluğu sıklıkla orşiopeksi için çok kısadır. Bu durumda laparoskopi uygulanması idealdir (10,29).

II.4.2. Medikal Tedavi

İnmemiş testisin tedavisinde hormonal terapinin yeri tartışmalıdır. Bir LH serbestleştirici hormon agonisti olan Buserelin Avrupa'da inmemiş testis tedavisinde sıklıkla kullanılmıştır. Dış halka yakınında veya distalinde saptanan testis olgularında yüksek başarı oranları gözlenmiştir (10,30,31,32,33). Buserelin ve hCG kombinasyonu ile çalışmalar başarı oranını % 60'lara ulaştırmıştır. Ancak testis, tedavi sonrası skrotumda kalmayabilmektedir ve % 40 olguda cerrahi onarım uygulanması gerekmiştir (10,33,34,35,36).

Bazı otörler, cerrahi bir plan yapmaksızın normal bir endokrin durum yaratmak ve germ hücre olgunlaşmasını artırmak düşük doz hCG tedavisi önermektedirler (10,37). hCG virilizasyona yol açabilmekle birlikte düşük dozda bu yan etkiler oluşmamaktadır. Kombine hormonal terapide LH serbestleştirici hormon agonisti 4 hafta süreyle günlük nazal olarak uygulanmakta ve arada birkaç intramusküler enjeksiyon yapılmaktadır. Buserelinin, FDA tarafından bu tedavide uygulanımı onaylanmamıştır.

II.4.3.Cerrahi Tedavi

II.4.3.1.Palpe Edilebilen İnmemiş Testiste Cerrahi Tedavi

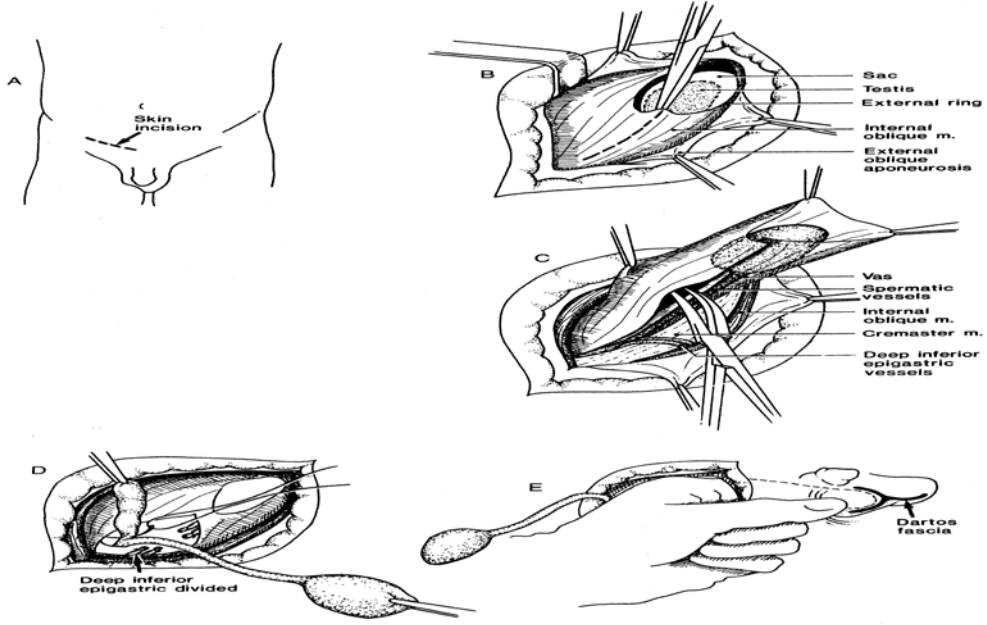
Palpe edilebilen inmemiş testiste cerrahi tedavinin ana basamağı bir subdartos poşun oluşturulmasıdır. Bir testisin atrofiye uğramadan skrotumda kalması şeklinde ifade edilen cerrahi başarı oranı % 95'tir (10,38). Tespit, evert tunika vajinalisin çevre dokulara yapışması ile sağlanmaktadır (10,39). Tunika vajinalisin eversiyonu aynı zamanda torsiyon riskini ortadan kaldırmaktadır (10,40). Skrotal fiksasyon amacıyla tunika albugineaya sütür konması genellikle hayal kırıklığı yaratır çünkü bu işlem belirgin testiküler inflamasyon yaratmakta, infertilite riskini artırmakta ve olasılıkla özellikle testisin alt polündekiler olmak üzere intratestiküler damarları zedelemektedir (10,41,42,43). Cerrahi anında rutin testis biyopsisi uygulanması tartışmalıdır fakat fertiliteye ilişkin prognostik bilgi verebilir (10,26,44).

Subdartos poşu oluşturarak yapılan cerrahi teknik Resim 2’de gösterilmiştir. Operasyon genellikle genel anestezi altında günübirlik uygulanmaktadır. Hasta supin pozisyonundadır. Bupivakain ile intraoperatif gerçekleştirilen ilioinguinal sinir bloğu mükemmel postoperatif analjezi sağlar. İnsizyon Langer çizgisi boyunca iç halka üzerinden uygulanmalıdır. Eksternal oblik aponevrozu dış halkanın lateralinden ilioinguinal sinir korunarak insize edilir. Lokalize edilince testis ve spermatik kord serbestleştirilir. Testis ve herni kesesi kanaldan ayrılır. Tunika vaginalis açılmadan, vaz deferens ve damarlardan ayrılır. Proksimal kese döndürülür, çift sütür ile bağlanır ve ampute edilir. İç halka seviyesinde retroperitoneal disseksiyon testisin skrotuma inmesi için korda ek uzunluk sağlayabilir. Parmak yardımı veya geniş bir cerrahi klemp kullanılarak inguinal kanaldan skrotuma bir tünel oluşturulur. Skrotum körlemesine genişletilir. Tünele bir parmak sokularak subdartal bir poş oluşturulur ve skrotum bu kısımda gerilir. Parmak üzerinden 1 ila 2 cm’lik bir deri insizyonu yapılır ve buradan bir hemostat sokularak yukarı ve aşağı doğru poş oluşturulur. Bir klemp ile cerrahin parmağı bu skrotal insizyondan tutulur ve klemp inguinal kanaldan çekilir. Daha sonra klemp testis çevresindeki adventisyal dokuyu tutmak için kullanılır. Klemp ile testis poş içine çekilir. Skarlaşmaya neden olacağından testis veya vaz deferensi doğrudan tutmamaya dikkat edilmelidir.

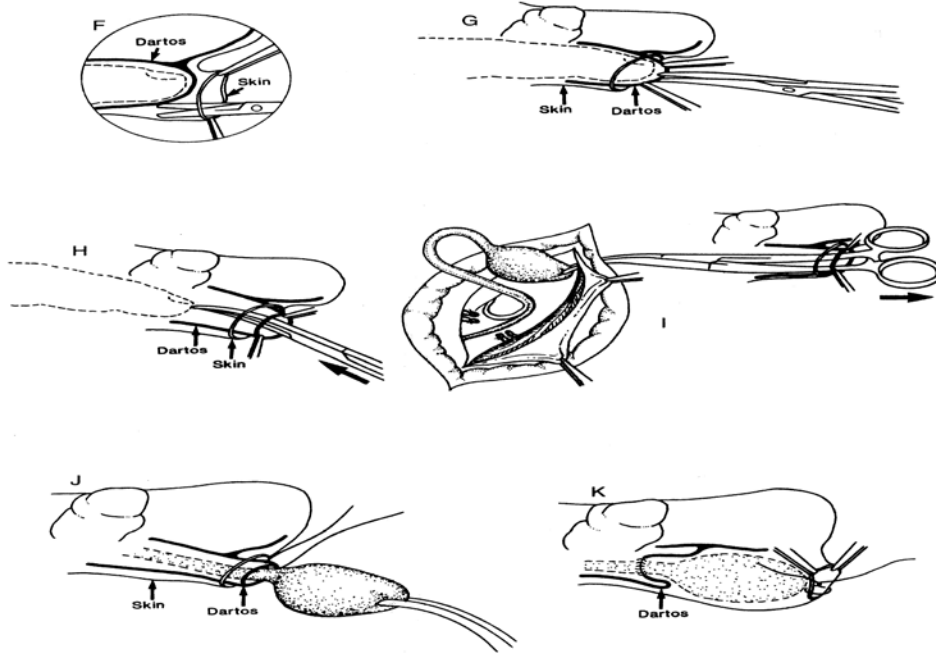
Alternatif olarak, testisi dartos poşundan doğurtmak üzere bir testiküler transfiksasyon sütürü kullanılabilir. Testis dartos poşuna inince, testiküler retraksiyondan kaçınmak üzere bir sütür yardımıyla poşun boynu daraltılır. Bu sütür tunikanın keskin kenarından geçirilebilir. Testis ölçümü ve biyopsi bu sırada uygulanabilir.

Skrotal deri insizyonu kapatılır. Eksternal oblik aponevrozu emilebilir sütürlerle yeniden yakınlştırılır ve deri ile subkutiküler doku aralıklı subkutiküler dikişlerle kapatılır. Bezli bebekte bükülebilir kollodion örtüleme yararlı olacaktır.

Hasta yara kontrolü için birkaç hafta sonra ve testiküler inceleme için birkaç ay sonra görülmelidir. Testisin son pozisyonu ve durumu not edilmelidir. Ender olarak atrofi ve retraksiyon komplikasyonları görülebilir (10).



Resim 2A. Klasik orşiyopeksi operasyonu (45)



Resim 2B. Klasik orşiyopeksi operasyonu (46)

II.4.3.2. Tek Taraflı Palpe Edilemeyen İnmemiş Testiste Cerrahi Tedavi

Testis palpe edilemediğinde, cerrahiye planlamak üzere bir umbilikal port ile tanısal laparoskopi uygulanması yararlıdır (10,13,24). İç halkadan testiküler damarların çıktığı görülürse, testis veya testiküler kalıntıyı lokalize etmek üzere bir inguinal insizyon kullanılır. Canlı bir testis saptanırsa orşiyopeksi uygulanır. Eğer inguinal kanal içinde damarlar kör sonlanıyor ise (vanishing testis) damarların uç

kısmı patojik incelemeye gönderilebilir. Testiküler doku kalıntısı veya bağlanarak testis canlılığını korumak üzere hemosiderin ve kalsifikasyon varlığı testis rezorpsiyonunu gösterir. Halkadan çıktığı noktada damarlar atretik veya kör sonlanmalı ise ve eğer laparoskopi uygulanmadı ise bazı cerrahlar daha ileri eksplorasyonu önermemekteyse de bu konu tartışmalıdır.

Damarların iç halkadan çıktığı görülüyorsa ve laparoskopi ile karın içi bir testis ortaya konduysa bir kaç seçenek söz konusudur. Fowler-Stephens orşiopekside spermatik damarlar bağlanarak testis vazal ve kremasterik artere bağlı hale getirilmektedir (10,47,48). Bu mantığa göre, Fowler-Stephens yaklaşımı inguinal eksplorasyondan sonra iyi bir seçenek değildir çünkü inguinal eksplorasyon sonrası bahsedilen damarlara ait anastomozlara zarar verilebilmektedir. Laparoskopik olarak veya laparotomi ile spermatik damarların bağlanmasından sonra, kollateral sirkülasyonun gelişmesini beklemek üzere orşiopeksiden önce 6 ay beklenmesi önerilmektedir. Bu prosedürün başarı oranı % 80'den fazladır (7). Karın içi testise diğer yaklaşımlar arasında mikrovasküler orşiopeksi (ototransplantasyon) ve orşiektomi bulunmaktadır. Becerikli bir laparoskopist tarafından gerçekleştirilen iki aşamalı laparoskopik orşiopeksinin sonuçları açık cerrahiden daha iyidir (10,49). Ligasyon uygulanmaksızın tek aşamalı orşiopeksi özellikle testis iliak damarların altında uzanmakta ise sıklıkla olasıdır. Laparoskopi ile geniş mobilizasyon ve büyütme imkanı kord uzunluğunu fazla tutmayı sağlar ve belki de kollateral vasküler desteği daha iyi korumaktadır (4,50,51).

II.4.3.3.İki Taraflı Palpe Edilemeyen İnmemiş Testiste Cerrahi Tedavi

hCG uygulaması sonrası fonksiyonel testis varlığı gösterilirse cerrahi tedaviyi belirlemek üzere tek taraflı inmemiş testiste olduğu gibi tanısal laparoskopi uygulanmaktadır.

II.4.3.4.Sekonder İnmemiş Testiste Cerrahi Tedavi

Sekonder inmemiş testis, inguinal herni onarımı, orşiopeksi veya hidroselektominin yaygın olmayan bir komplikasyonudur. Bu durumla karşılaşıldığında önceki operasyona bağlı skarlaşma nedeniyle disseksiyon zorlaşacağından cerrahi disseksiyon farklıdır.

Kazanılmış iniş bozukluğu olan olgularda kısmen uygun olan transskrotal alternatif yaklaşım Bianchi ve Squire tarafından tanımlanmıştır (52). Bu yöntemde skrotum boynuna transvers insizyon yapılır. Tunika vajinalis insizyondan doğurtulur. Spermatik kordun çevresindeki bağ doku yapışıklıkları kesilir ve kord açığa çıkarılır. Processus vajinalis görülürse çıkarılır. Daha sonra testis skrotuma yerleştirilir ve boynu daraltılır ve testis skrotal septuma da sütüre edilir.

II.4.3.5. Cerrahinin Komplikasyonları

Deneyimli ellerde orşidopeksi sonrası komplikasyon riski %5 ten daha azdır.

Sırası ile komplikasyonlar:

- Testisin skrotuma inişinde yetersizlik
- Testisin sekonder atrofi
- Testisin skrotumdan dışarı retraksiyonu
- Vas deferens oklüzyonu
- Kanama ve
- Yara yeri enfeksiyonudur.

Testiküler damarlardaki hasar atrofiye yol açmaktadır ve en korkulan komplikasyondur. Ancak oldukça az görülür. Vas deferensin hasara uğraması ve bunun sonucu lümeninin oklüze olması fertilitiyi etkileyen teorik bir problemdir. Ancak kesin sıklığını saptamak zordur. Hemoraji, kötü hemostaza bağlı bazen oluşabilmektedir (53).

Orşidopeksi sonrası özellikle küçük çocuklarda en sık görülen komplikasyon yara yeri enfeksiyonudur. Hem skrotal hem de inguinal insizyon her yaş grubunda enfeksiyon riski altındadır. Ancak skrotal yara yeri enfeksiyonu küçük çocuklarda daha sık görülmektedir. Bu durum ciddi bir sorun oluşturmamakta ve basit drenaja yanıt vermektedir. Orşidopeksiden sonra testisin sekonder yukarı çıkışı sık olmamakla birlikte kordun yetersiz diseksiyonu veya testisin yetersiz fiksasyonuna bağlı önemli bir komplikasyondur. Testisin postoperatif lenfödem ve vasküler konjesyonu sık görülür ve 1-2 ay içinde kendiliğinden gerilemektedir (53).

Dış halkayı geçmiş olan testiste tedavinin başarı oranı yüksekken inguinal kanal içinde veya abdominal yerleşimli testislerde anomalinin persistans insidansı yüksektir. İntraabdominal testisin tek evreli operasyon ile skrotuma indirilememesi sonucu veya kendiliğinden atrofiye gitmesi söz konusudur. Testisin total enfarksiyonu nadirdir ve palpe edilemeyen testisi olan hastalarda %3 olarak

bildirilmektedir. Orşiopeksi sonrası bu rakam %15-20 ye çıkmaktadır (40). Testisi skrotuma indirmek için ikinci bir operasyona gereksinim duyuluyorsa atrofi riski daha da artmaktadır (53).

Eşlik eden bir inkarsere veya strangüle herni varsa atrofi riskini artıran bir diğer faktördür. Gelişen atrofının herninin kompresyonuna mı yoksa operasyon sırasında yapılan geniş diseksiyona mı bağlı olduğunu anlamak güçtür. Geçmişte cerrahi komplikasyon riskinin çok yüksek olması nedeniyle erken yaşta operasyon yapılmaması gerektiğine inanılırdı. Bu yüzden operasyon yaşı da postoperatif atrofi riskini azaltmak için geciktirme yada artmış testiküler displazi riski nedeniyle erkene alma düşünceleri arasında tartışılmaktaydı. Ancak yapılan çalışmalar 2 yaşta bu riskin %5 civarında olduğunu (54); bu yüzden yaşla ilişkisi olmadığını ortaya koymuştur (53).

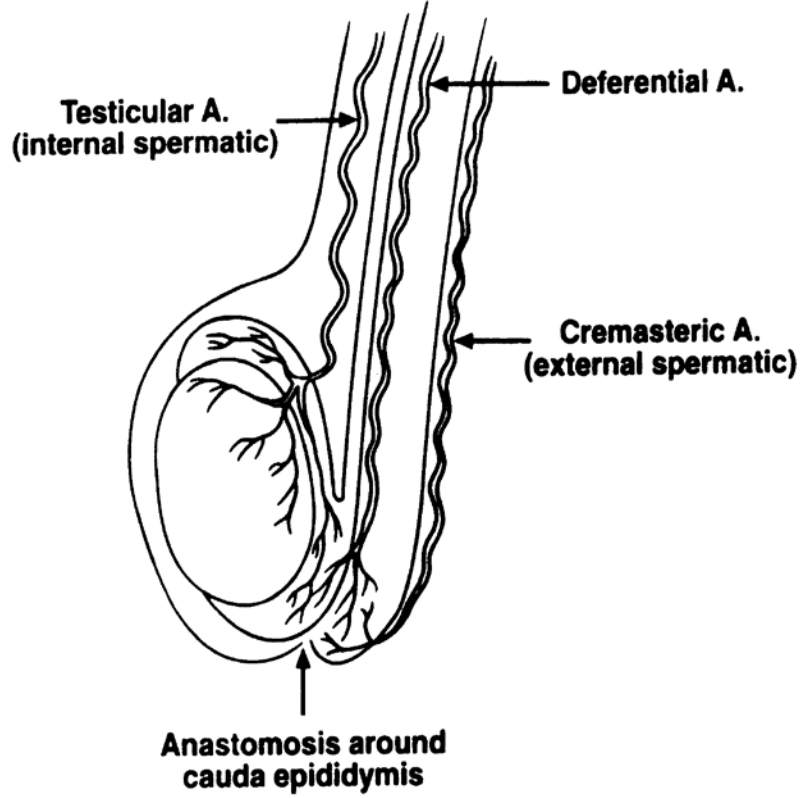
Orşiopeksi sonrası erkekte fertilitiyi değerlendiren bir çok çalışma bulunmaktadır. Testisin başlangıçta inguinal kanal seviyesinde olduğu hastalarda prognoz daha iyidir. Ancak çalışmalar daha çok 6-13 yaş arasında opere edilen hastaları içermesi ve olasılıkla retraktıl testisli olguların da dahil edilmesi nedeniyle güvenilir değildir. Yaş grupları arasında yapılan geniş çalışmalar ise operasyonun geç çocukluk veya erken adölesan dönemde uygulandığı zaman fertilitenin zayıf olduğunu desteklemektedir. İnfantlarda orşidopeksinin fertilitite oranını belirgin düzelttiği ise kesin sonuçtur (53).

Erken operasyonun inmemiş testisli olgularda testiküler malignite riskini azalttığına dair kesin bir bulgu yoktur. İyi prognostik bulgular; testisin skrotumun boynunda yerleşmesi, asendan (çıkan) veya retraktıl testis, olasılıkla erken yaşta operasyondur. Kötü prognoz kriterleri ise testis veya epididimisin primer displazisi, intraabdominal veya intrakanaliküler testis, eşlik eden strangüle inguinal herni, geç çocukluk dönemi veya adölesan dönemde gecikmiş operasyondur. Opere edilmemiş inmemiş testiste, seminom; orşiopeksi uygulanan olgularda nonseminomatöz germ hücreli tümör sık görülmektedir (53).

II.7.Fowler-Stephens Operasyonu

Fowler-Stephens operasyonu diğer bir girişim seçeneğidir (47).Bu operasyonda spermatik damarlar kesilir. Testis deferensiyel ve bazı kremasterik dallardan gelen anastomozlar ile kanlanmaya devam etmektedir (Resim 3). İnguinal kanalda radikal bir diseksiyon yapıp kollateral dolaşım bozulmadan önce Fowler-Stephens operasyonu yapıp yapılmayacağına karar verilmelidir. Bu

komplikasyon operasyonun iki evreli yapılması ile aşılabılır. İlk evrede spermatik damarlar kesilir. İkinci evre operasyonda testis skrotumdaki normal lokalizasyonuna indirilir (53).

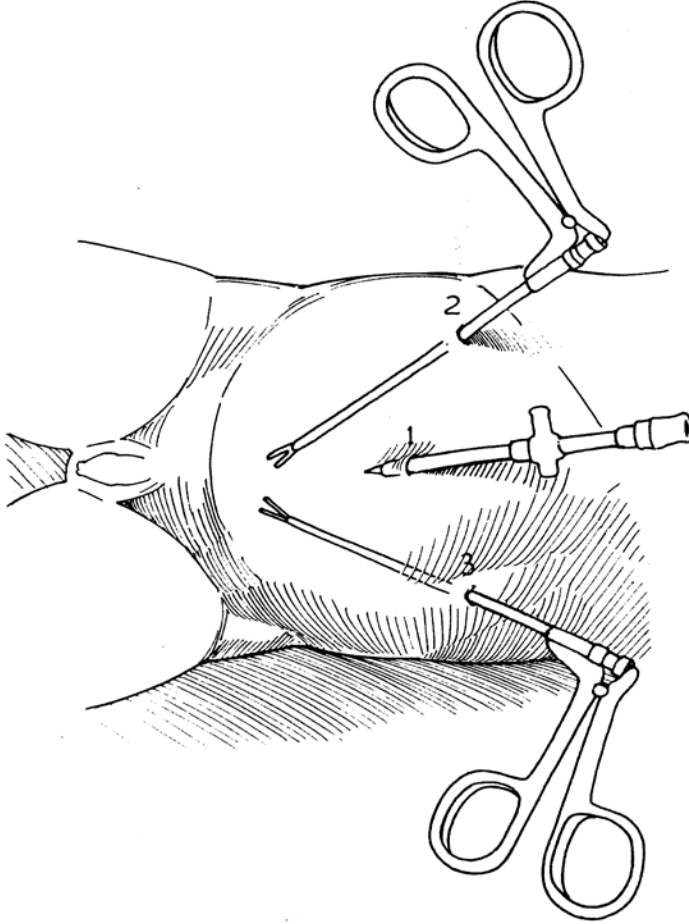


Resim 3. Testisin kanlanması

Spermatik damarların bağlanması testiküler kapiller kan akımını ilk saat içinde azaltmaktadır (2,3). Testiküler kan akımının azalması başlangıçta apoptozis yoluyla (4,6) olasılıkla nitrik oksit tarafından düzenlenen bir mekanizma ile spermatogenezisi bozmaktadır (2,6). Belli bir periyottan sonra parenkimal perfüzyon kapsüldekinden daha ciddi olarak etkileniyor görünmektedir (2,5) ve ek testiküler yapılar olasılıkla yaralanmaktadır. Fowler Stephens operasyonuna bağlı iskemi santral koagülatif nekroz ve periferik interstisyel nekroz ile sonuçlanmaktadır (2,3).

Son yıllarda bu operasyon laparoskopi kullanılarak yapılmaktadır. İlk evrede yapılan laparoskopi, orşiyopeksi veya orşiektomi kararını vermeyi sağlar. Orşiyopeksi yapılacaksa testiküler damarlar olabildiğince yukarıdan endoklipler kullanılarak kesilir. Çocuklarda uygulanan laparoskopi erişkinlerden farklı olması nedeniyle bazı konulara dikkat edilmelidir. Çocuklarda karın ön duvarı büyük

damarlara; batin içi organlar operasyon sahasına çok yakındır. Ayrıca operasyon sırasında çocuklarda daha az gaz kullanılmasına rağmen daha yüksek basınç gereklidir. Çocuklar CO₂ gazının emilimi yönünden erişkinlerden daha sıkı takip edilmelidir.



Resim 4. Portların yerleştirilmesi (54)

Operasyon sırasında ocuk supin pozisyonda yatırılır ve bir kateter yardımı ile mesane ve mide boşaltılır. Masa ilk port yerleştirilirken 30° daha sonra 10° trendelenburg pozisyonuna alınır. Cilt laparotomi yapılacak şekilde temizlenir. 3 adet 5 mm'lik port kullanılır. Veress iğnesi umblikus altından yapılan halka tarzındaki insizyondan yerleştirilir.

1 yaş ve altında insizyon umblikus üzerinden yapılır. İğnenin aorta ve barsaklara girmediğinden emin olunmalıdır. Teleskop veress iğnesinin olduğu yerden yerleştirilir. Operasyonda kullanılacak diğer portlar her iki McBurney noktasından yerleştirilir (Resim 4).

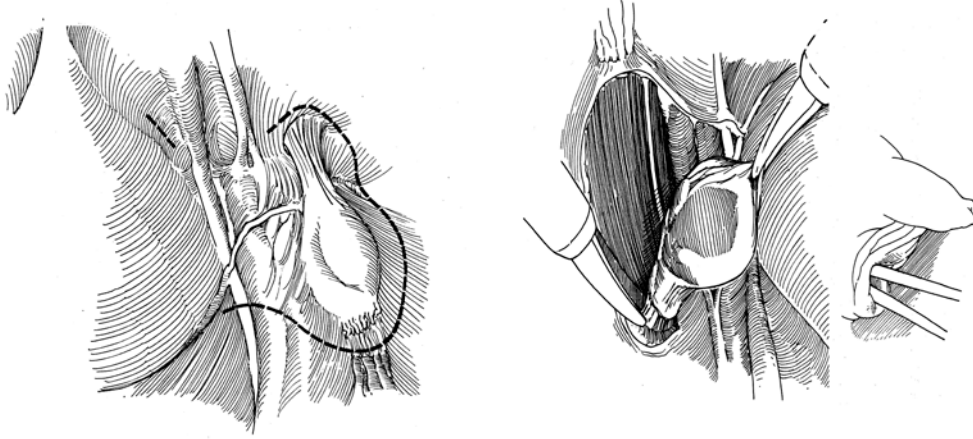
1 nolu alandan yerleştirilen port ile abdomen gözlenir. Palpe edilemeyen testisli olgularda 5 farklı görünüm mümkündür.

1. İnguinal kanal içinde yerleşmiş testise ait olan spermatik kord iç halkadan kanal içine girer. Dışardan yapılacak olan bası testisin abdomene geçişini sağlar. Bu olgularda standart veya laparoskopik orşiyopeksi yapılabilir.
2. Testis iç halkanın hemen üzerindedir. Her iki operasyon tipi yapılabilir.
3. Testis yoktur ve kord yapıları kanal içinde kaybolmaktadır. Kord yapıları diğer yapılardan ayrılır ve testis kalıntılarının yeri bulunmaya çalışılır.
4. Testis iç halkanın çok uzağındadır. Bu olgularda evreli orşiyopeksi uygundur.
5. Testis yoktur. Kör sonlanan vas ve spermatik damar uçları görülür.

Operasyonun ikinci aşamasında, portların kullanımı ilk operasyon ile aynıdır. Testis kollateral kan desteği bozulmadan üzerindeki peritoneal flep ile birlikte retroperitondan diseke edilir (Resim 5). Daha sonra skrotumdan yapılan bir insizyondan klemp yukarı inguinal kanalın medial kenarından geçirilerek batına sokulur. Testis bu yoldan aşağı indirilerek operasyon standart orşiyopekside olduğu gibi sonlandırılır (54).

Fowler-Stephens operasyonu ilk yapılmaya başlandığında operasyon tek evrede bitirilmekteydi. Operasyonun başarı oranı testis boyutları ve canlılığı dikkate alındığında %50-70 oranında bildirilmekteydi (55). 1995 yılında Docimo'nun yaptığı inmemiş testis operasyonlarının karşılaştırılması ile ilgili meta analizinde tek evreli Fowler-Stephens operasyonunun başarı oranı ortalaması %67 dir (56). Ortaya çıkan atrofi riskinin azaltılması amacıyla Ransley tarafından operasyonun iki evreli olabileceği ileri sürülmüş (57) ve bu şekilde başarı oranı %70-90'a yükselmiştir (58,59). 1988 yılında da Bloom operasyonun laparoskopi ile yapılabileceği düşüncesini ileri sürmüştür (60).

Bu aşamadan sonra Fowler-Stephens manevrası popülerlik kazanmaya başlamış ve kullanımı giderek yaygınlaşmıştır. Son dönem çalışmalara bakıldığında laparoskopi kullanılarak yapılan Fowler-Stephens operasyonlarında sonuçlar başarılıdır (61,62,63,64,65,66,67).



Resim 5. Laparoskopik orşiyopeksi 2. seans (54)

II.8.İnhibin B

Serum inhibin B düzeyinin Sertoli hücre fonksiyonunu ve seminifer tübül devamlılığını yansıttığı kabul edilmektedir. Buradan yola çıkıldığı takdirde inmemiş testis hikayesine sahip çocuklarda inhibin B düzeyinin düşük bulunması yetersiz spermatogenezin işareti olabilir (9,68) Son yıllarda MIS (Mullerian inhibitör substans) ve inhibin B'nin plazma seviyesinin, testisin varlığını belirleyen duyarlı çalışmalar olduğu bildirilmiş olmasına rağmen sağlık kuruluşlarında rutin olarak çalışılmadığından yaygınlaşmamıştır (9,41, 69,70)

İnhibin B, gonadal kökenli, glikoprotein yapıda bir hormondur (71) ve hipofiz tarafından sekrete edilen FSH (Folikül Stimulan Hormon) 'nın salgılanmasını inhibe etmektedir. İnhibin B, aslında aktivin ve inhibinler adı verilen bir grup glikoprotein yapıdaki bir hormon grubunun üyesidir. Her iki hormon da α ve β olarak iki alt subünitten oluşur. Tek bir α subünit olmasına rağmen 5 farklı β subüniti bulunmaktadır. Ancak bunlardan sadece iki tanesi biyolojik olarak aktiftir: βA ve βB . İnhibin A, $\alpha\beta A$; İnhibin B, $\alpha\beta B$ subünitlerinden oluşur. Aktivinler ise iki β subünitinden oluşan dimerlerdir. Aktivin A ($\beta A\beta A$), aktivin AB ($\beta A\beta B$) ve aktivin B ($\beta B\beta B$) şeklindedir (72,73,74)

İnhibin B'nin başlıca üretim yeri testisteki Sertoli hücreleridir ve daha önce belirtildiği gibi hipofizden FSH salınımını inhibe etmektedir (75,76,77). Ancak bazı çalışmalar germ hücrelerinden ve hatta Leydig hücrelerinden bile salgılanabileceğini göstermiştir(78,79). Bunun dışında testiste spermatogonia sayısını azaltarak da etki gösterir (80). Son bilgiler göstermektedir ki kanda dolaşan major inhibin, inhibin B dir

(81) ve serum düzeyi sertoli hücre sayısı ile ilişkilidir (73,82). Aktivinler erişkin testisten salgılanır ve kastrasyon, düzeylerinde düşmeye neden olmamaktadır (83).

Serum FSH düzeyi de sertoli hücre fonksiyonunu ve spermatogenezi gösterebilmesine rağmen bunu indirek olarak yapabilmektedir. FSH daha çok hipotalamik fonksiyonun göstergesi olabilmektedir, ayrıca testis fonksiyonları ile serum steroid düzeylerinden etkilenmektedir. Serum inhibin B ise sertoli hücre fonksiyonu ve spermatogenezin direk serum göstergesidir (84,85). Bunun doğruluğu 1997 yılında 349 Danimarkalı erkek üzerinde yapılan bir çalışmada da gösterilmiştir (86). Ratlardaki serum inhibin B seviyesi Sertoli hücrelerinin sayı ve aktivitesine bağlıdır (2,87). İnhibin B üretim ve sekresyonu spesifik germ hücrelerinin varlığında stimüle olduğundan (2,88) seviyesi spermatogenezin bir belirleyicisi olarak kabul edilebilir. Bu düzey testiküler torsiyon (2,89) ya da hemikastrasyon (2,90) ile azalmaktaysa da bu prosedürler selektif olarak tek başına germinal epiteli değil tüm testisi etkilemektedir.

II.8. EGF (Epidermal Growth Factor)

Hayvan çalışmalarında EGF'ün plasental gonadotropin salgılanmasını ve testisten de testosteron salgılanmasını artırarak testisin aşağı inişini dolaylı biçimde desteklediği gösterilmişse de insanlarda böyle bir etkiye sahip olup olmadığı bilinmemektedir (9,91,92,93). EGF gibi büyüme faktörleri plasenta düzeyinde gonadotropin serbestleşmesinde aktif bir rol oynayarak fetal testislerin inişte etkili faktörleri sekrete etmesini stimüle etmektedirler (10,94).

EGF ilk olarak erkek farelerin submandibular bezlerinden pürifiye edilmiş 53 aminoasitten oluşan bir polipeptittir (8,94). Erkek farelerin submandibular bezlerinin cerrahi olarak çıkarılması plazma EGF düzeyinde ve farenin fertilitesinde ileri düzeyde düşüğe neden olmaktadır (8,95). Bu durum EGF'nin spermatogenezin düzenlenmesinde potansiyel bir rolü olabileceğini düşündürmektedir. EGF intraselüler etkilerini hücre yüzeyinde yerleşik olan bir reseptör aracılığı ile gerçekleştirmektedir. EGF reseptörleri testiste Sertoli, Leydig ve peritübüler hücrelerde bulunmakta iken germ hücrelerinde bulunmamaktadır. Bu EGF'ün spermatogenezi doğrudan germ hücreleri üzerinden değil de daha çok indirekt olarak testiküler somatik hücre üretimi yoluyla etkileyebiliyor olduğunu ortaya koymaktadır (8,96). Kriptorşidizmde spermatogenezi koruyabilmek üzere kriporşid testise EGF uygulanarak orşiyopeksi ile kombine edildiği ve sonuçların değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur (8). In vitro

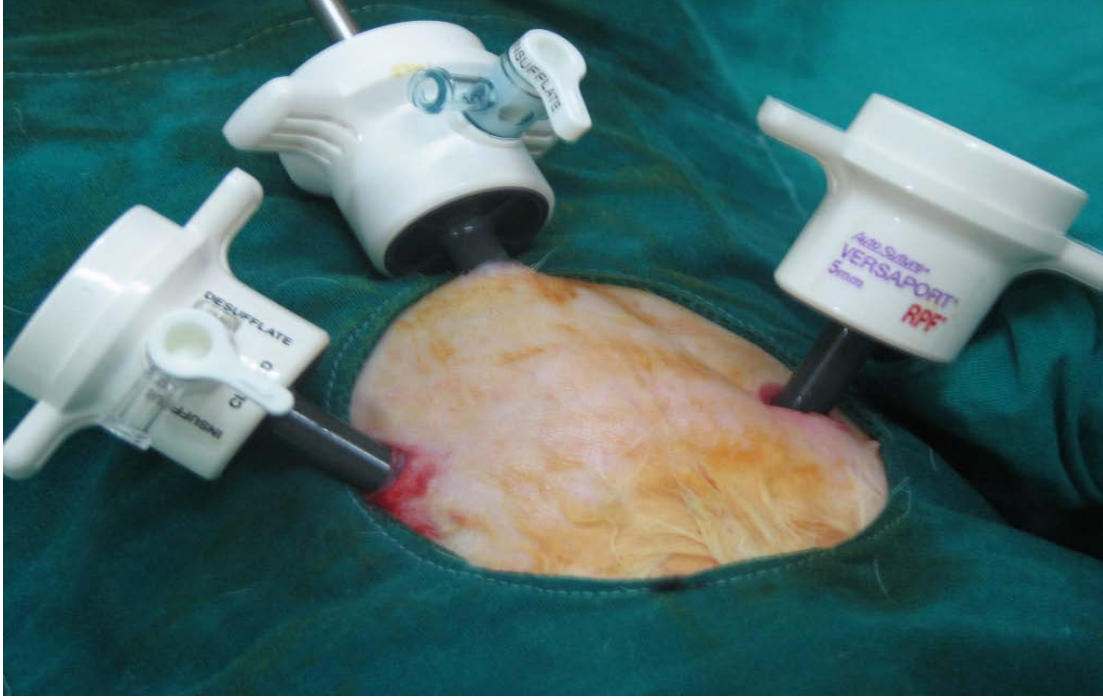
olarak EGF'ün Sertoli hücrelerini laktat androjen binding protein, transferin ve inhibin üreterek stimüle ettiği bildirilmiştir (8,97,98). EGF'ün testiküler testosteron üretimi üzerindeki gonadotropin etkisini, testosteronun biyosentez yolağında yeralan enzimleri modüle ederek ve mitokondrial steroidogenez için kolesterolün elde edilebilirliğini artırarak çoğalttığı gösterilmiştir (8,99). EGF, transforming growth factor-alpha ve betaselülin gibi faktörlerin her birinin süper bir familyanın üyeleri olduğu ve seminiferöz epitelde mitotik aktivite regülasyonunda spesifik bir rolleri olduğuna dair görüşler mevcuttur. Bu görüşe göre, bu faktörler in vitro olarak rat testisi seminiferöz tubulünde H-timidin birleşmesi ve 5-bromo-2'-deoksiüridin işaretlemesi ile ortaya konarak, DNA sentezinde mikrodisseke evre I'i stimüle etmektedirler. (8,99,100). Bu bulgular daha sonra revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu analizleri ile desteklenmiştir. EGF reseptörleri olan erbB1-B4'in diferansiyel ekspresyonu Leydig, Sertoli ve peritubular hücrelerde ortaya konmuş iken, bunların spermatogenetik salınımın tüm evrelerinde eksprese oldukları saptanmıştır (8,100).

Sistemik uygulanması EGF'nin testiste etkili olmasında güçlük yaratmaktadır çünkü plazma EGF, karaciğer tarafından alınmaktadır ve eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 1 saattir. Lokal uygulanması etken maddenin testiste dağılımı bakımından daha etkilidir ve diğer organlarda beklenmedik etkilerden kaçınmak üzere bu uygulama şekli daha yararlıdır (8).

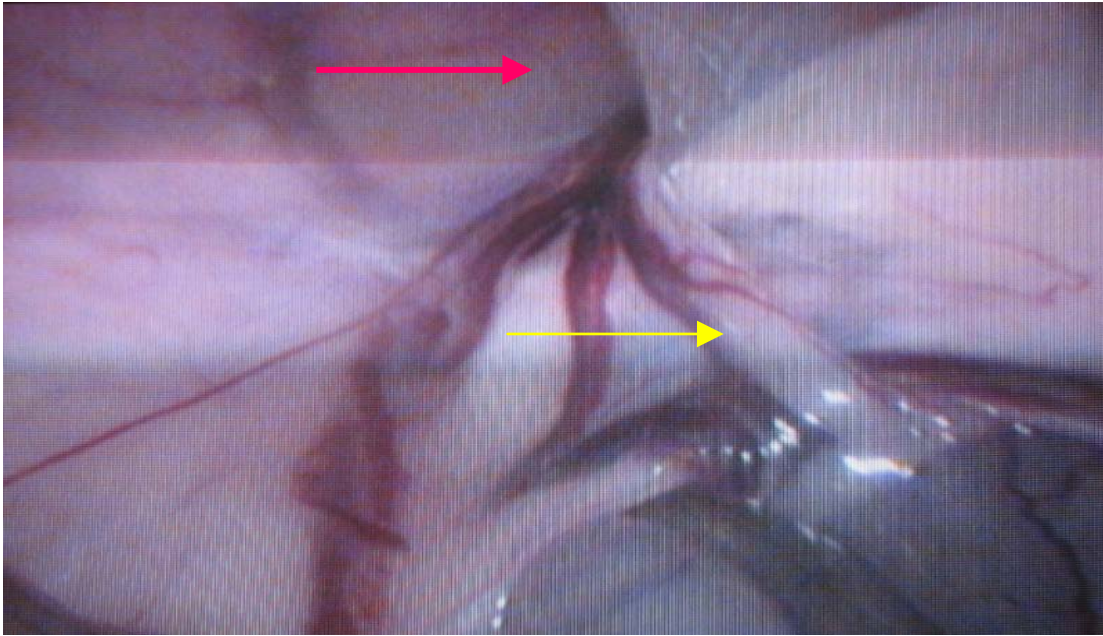
III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada 21 adet genç erişkin erkek tavşan kullanıldı. Denekler için Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'ndan izin alındı. Deneysel çalışma Ege Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Laboratuvar'ında gerçekleştirildi. Denekler uygun ısı ve ışık koşulları altında, herhangi bir beslenme ve su kısıtlaması olmaksızın özel kafeslerde tutuldu. Anestezi her bir deneğe 50 mg/kg ketamin hidroklorür ve 5 mg/kg ksilazin hidroklorid intramuskuler olarak verilerek sağlandı. Olgular 7 denekten oluşan 3 gruba ayrıldı. Tüm deneklerin sağ testisleri inhibin B düzeyini etkilememesi için işleme başlamadan önce çıkarıldı. 1. gruba sadece sol testis damarlarının intraabdominal klemlenerek kesilmesi işlemi uygulandı, 2. grubun sol testis damarları klemlenerek kesildi ve rete testise 30 G iğne ile 100 µL EGF verildi, 3. gruba (sham grubu) ise sadece laparoskopik görüntüleme uygulandı. 2. gruptan bir hayvan gastroenterit nedeniyle exitus oldu.

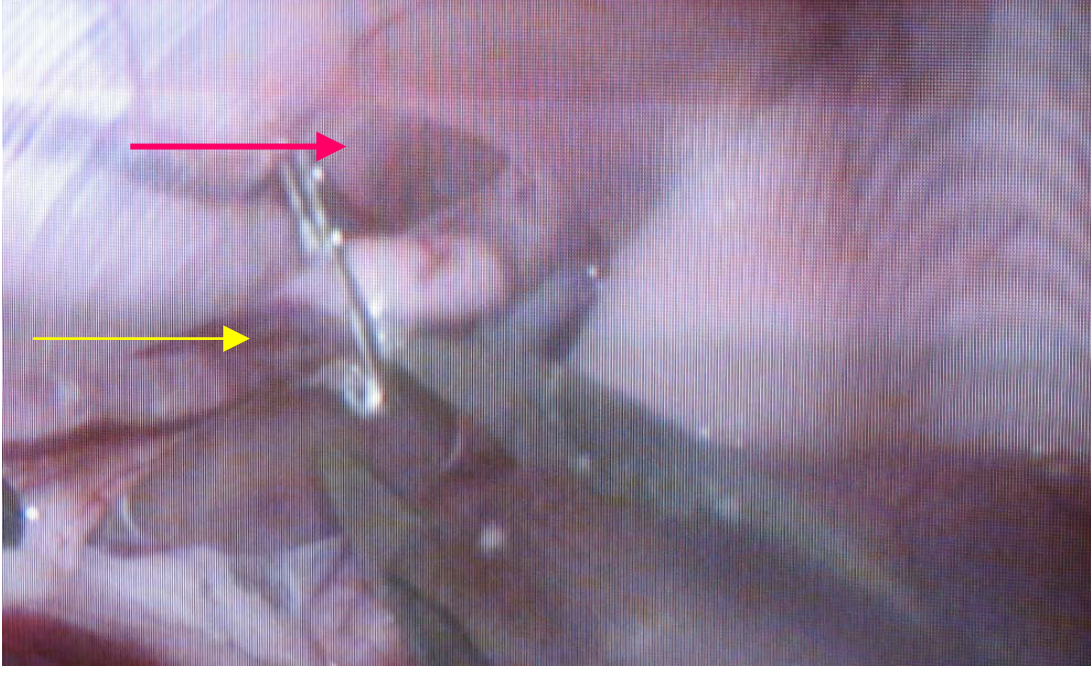
Deneyler laparoskopik olarak gerçekleştirildi. 3 adet 5 mm laparoskopik dilatasyon portu (Covidien®, Mansfield, USA) ile girişimde bulunuldu. 5 mm 30° oblik kamera kullanıldı (KARL STORZ®, Tuttlingen, Germany). Batın orta hatta batının tam ortasına uyan cilt insizyonu yapılarak cilt ve cilt altı geçildi, periton açılarak buradan 5 mm port girildi ve kamera içerisinden geçirildi. Daha sonra bu ilk insizyonun sağ ve sol lateralinden benzer insizyonlar yapıldı. Cilt, ciltaltı ve periton geçilerek buralardan 5 mm'lik iki port geçirildi (Resim 6). Her iki portun içerisinden solda laparoskopik grasper (Covidien®, Mansfield, USA), sağda laparoskopik dissektör (Covidien®, Mansfield, USA) girildi. Künt disseksiyonlarla iç halka seviyesinde sol kord ve testiküler damarlar ortaya konduktan sonra (Resim 7), sol spermatik damarlar sağdaki porttan girilen endoskopik 5 mm. klip atıcı (Covidien®, Mansfield, USA) ile klemlendi (Resim 8). Daha sonra sol porttan girilen laparoskopik eğri uçlu unipolar makas (Covidien®, Mansfield, USA) ile sol spermatik damarlar 1. ve 2. grupta kesildi. 2. grupta ayrıca EGF (SIGMA Chemical Co, St Louis, USA, E 4127), 100 µL olacak şekilde her bir hayvanın rete testisi içine laparoskopik yöntemle açıkça görülerek 30G iğne ile verildi (Resim 9). Bunun için deneklerin sol testisleri skrotumdan batın ortasına doğru ittirildi, testis sol iç halka düzeyinde görülerek laparoskopik grasper ile batın içerisine çekildi ve EGF belirtilen şekilde ve dozda verildi. İşlemden sonra anatomik pozisyonuna geri gönderildi.



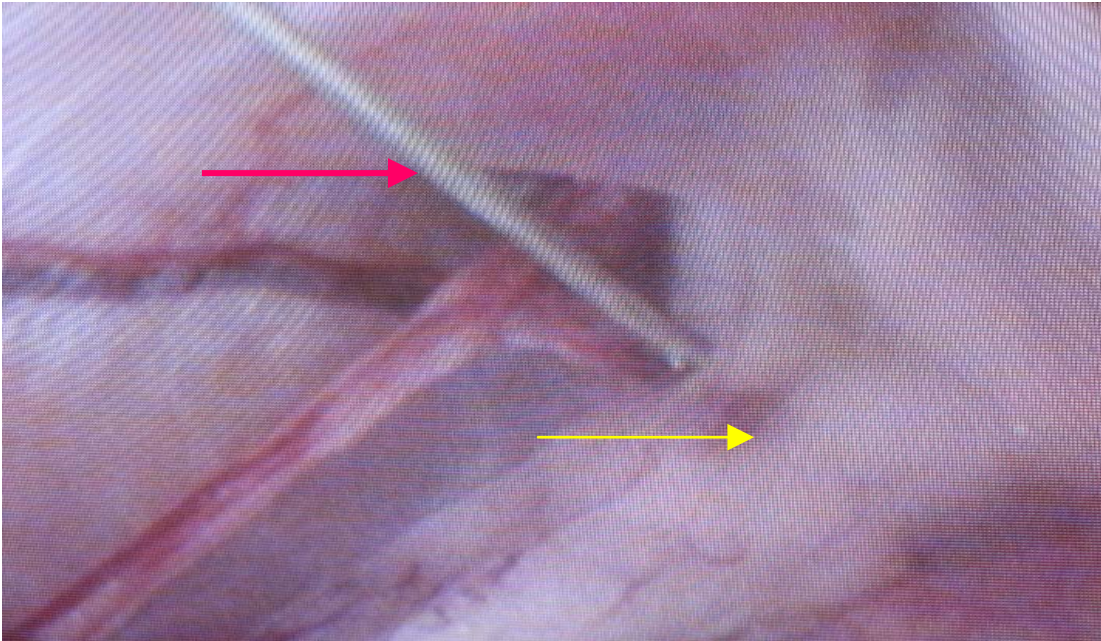
Resim 6. Denekte portların yerleştirilmesi



Resim 7. Laparoskopik görüntüleme altında testiküler arter ve kordun iç halkadan inguinal kanala girişi (Kırmızı ok: İç halka, Sarı ok: Kord)

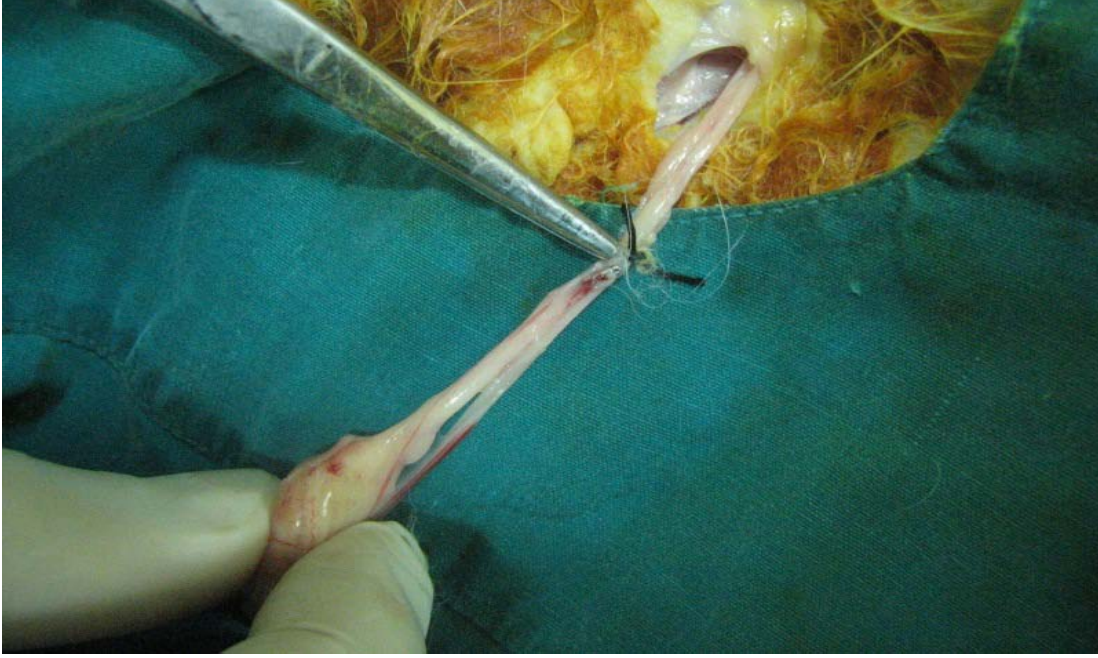


Resim 8. Laparoskopik görüntüleme altında testiküler arterin klemplenmesi (Kırmızı ok: İç halka, Sarı ok: Klemplenmiş testiküler arter)



Resim 9. Laparoskopik görüntüleme altında testise EGF verilmesi (Kırmızı ok: İğne, Sarı ok: Rete testis)

Deneklerden girişimi izleyerek 3 hafta sonra serum inhibin B düzeyi için 3 cc kan alınarak sonrasında intrakardiyak KCl verilerek sakrifiye edildiler, sonrasında sol testisleri histopatolojik çalışma için çıkarıldı.



Resim 10. Sol testisin çıkarılması

Deney hayvanlarından alınan kardiyak kan örnekleri 4000 rpmde +4⁰ C 'de soğutmalı santrifüjde santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve -20⁰ C'de saklandı. Tüm örnekler tek çalışmada analiz edildi. Serum Inhibin B düzeyleri; enzim linked immunosorbent assay (ELISA) metodu ile ticari kitlerle (Diagnostic System Laboratories, Inc. Webster; Texas, USA) üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışıldı. Inhibin B kitine ait intra-assay varyasyon katsayısı (% CV) değerleri; 69 pg/ml için % 3,5, 274 pg/ml için % 4,6, 472 pg/ml için % 5,6 olarak hesaplandı. Inhibin B kitine ait inter-assay varyasyon katsayısı (% CV) değerleri; 50,1 pg/ml için % 7,6, 188,4 pg/ml için % 6,3, 355 pg/ml için % 6,2 olarak hesaplandı.

Her üç grup tavşandan çıkarılan toplam 20 adet testis ağırlık ve boyut ölçümü yapıldıktan sonra epididimden ve en uzun ekseninden geçecek şekilde ikiye bölündü ve Bouin's fiksatifinde 4-6 saat tespit edildi. Her testisin bir yarısı rutin doku takip işlemine alındı ve ardından parafin bloklara gömüldü. Bloklardan yapılan 5µ kesitler Hematoksilen ve Eosin (HE) ile boyanarak ışık mikroskobunda incelendi. Testis örneklerinin HE kesitlerinde nekrozun oranı yanı sıra spermatogenetik aktivite

değerlendirildi. Spermatogenetik aktivite hem spermatozoa izlenen tüplerin oranı ile hem de Johnsen skoru verilerek 2 şekilde değerlendirildi. Spermatogenetik aktivite %90'ın üzerinde nekroz içeren olgularda değerlendirilmedi. Spermatik aktivitenin değerlendirilmesi sırasında Johnsen skalası kullanıldı (101) (Tablo 4).

İstatistiksel değerlendirme bilgisayar ortamında SPSS 15.0 programı kullanılarak gerçekleştirildi. Her bir grubun testis ağırlığı, nekroz oranı ve inhibin B seviyeleri açısından karşılaştırmaları Kruskal Wallis Testi ile yapıldı. Grupların ikili karşılaştırmaları sırasında Mann-Whitney U testi kullanıldı.

10	Germinal epitel çok sıralı, lümende çok sayıda spermatozoa var.
9	Germinal epitel çok sıralı ancak hafif disorganize, lümende dökülmüş epitel hücreleri ve çok sayıda spermatozoa var.
8	Lümende birkaç spermatozoa var.
7	Lümende spermatozoa yok, çok sayıda spermatid var.
6	Lümende spermatozoa yok, birkaç spermatid var.
5	Lümende spermatozoa ve spermatid yok, bol spermatosit var.
4	Lümende spermatozoa ve spermatid yok, birkaç spermatosit var.
3	Lümende spermatogonium var.
2	Tubulde yalnızca Sertoli hücreleri var, hiç germ hücresi yok.
1	Tubul hücre içermiyor.

Tablo 4. Johnsen skalası

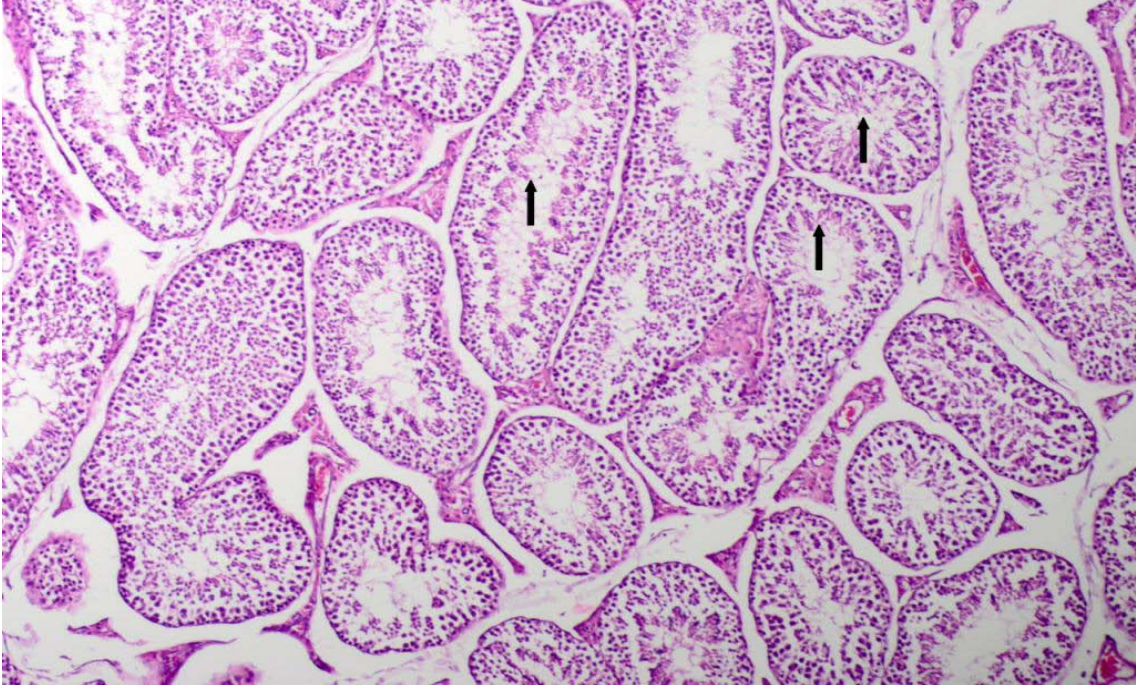
IV. BULGULAR

Grupların ağırlık, % nekroz oranı, spermatogenetik aktivite ve Johnsen skoru aralığı Tablo 5'te görülmektedir. Grup 1 ve 2'de spermatogenetik aktivite %90'ın üzerinde nekroz olan deneklerde değerlendirilmemiştir. Her iki grupta bir denek dışındaki tüm deneklerin testisleri %90'ın üzerinde nekrotik saptanmıştır.

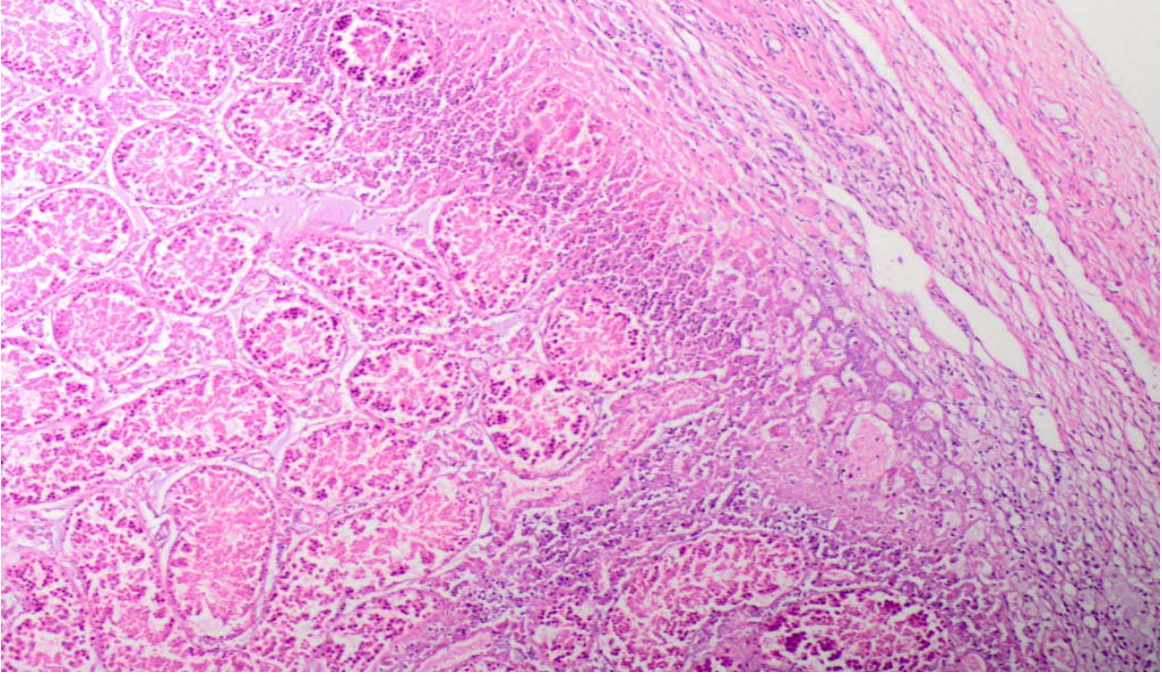
Tablo 5. Gruplara ait histopatoloji sonuçları

Grup	No	Ağırlık(g)	Nekroz oranı (%)	Spermatogenetik Aktivite (%Spermatozoa izlenen tüp oranı)	Johnsen skoru
1	1	9,02	95	Değerlendirilmedi	Değerlendirilmedi
	2	3,47	95	Değerlendirilmedi	Değerlendirilmedi
	3	4,9	95	Değerlendirilmedi	Değerlendirilmedi
	4	6,14	0	90	7-10 (8,6)
	5	6,61	100	Değerlendirilmedi	Değerlendirilmedi
	6	8,94	100	Değerlendirilmedi	Değerlendirilmedi
	7	4,63	100	Değerlendirilmedi	Değerlendirilmedi
2	1	2,4	5	5	1-8 (4,4)
	2	6,06	90	Değerlendirilmedi	Değerlendirilmedi
	3	8,7	95	Değerlendirilmedi	Değerlendirilmedi
	4	7,73	100	Değerlendirilmedi	Değerlendirilmedi
	5	8,37	95	Değerlendirilmedi	Değerlendirilmedi
	6	7,02	95	Değerlendirilmedi	Değerlendirilmedi
3	1	7,86	0	95	7-10 (9.0)
	2	4,65	0	95	7-10 (8.6)
	3	6,85	0	90	7-9 (8.2)
	4	2,45	0	5	2-8 (4,2)
	5	3,22	0	75	5-9 (8,0)
	6	2,54	0	80	5-9 (8,3)
	7	3,52	0	70	5-9 (7.9)

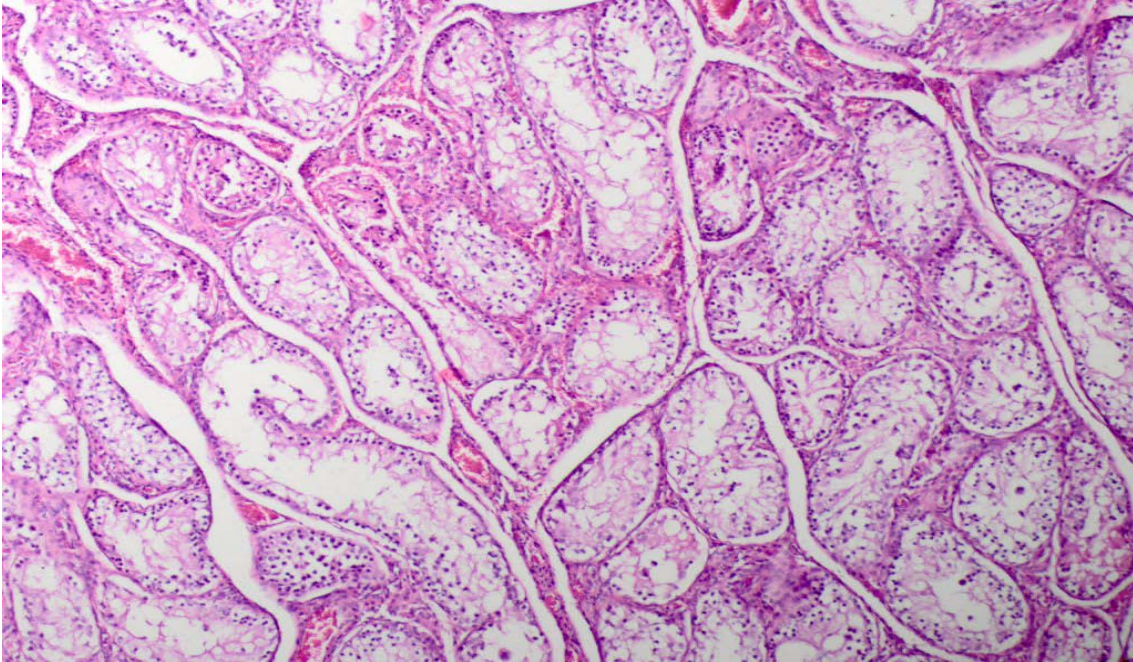
Testis parankiminde nekroz gösteren örneklerde komşu yağ dokuda ve epididim çevresinde de yağ nekrozu ile nötrofillerden zengin yoğun yangısal hücre infiltrasyonu izlenmiştir. Nekroz zemininde fokal kalsifikasyonlar görülmüştür. Gruplara ait histopatolojik kesitlere ait görünüm Resim 11,12,13 ve 14'de görülmektedir.



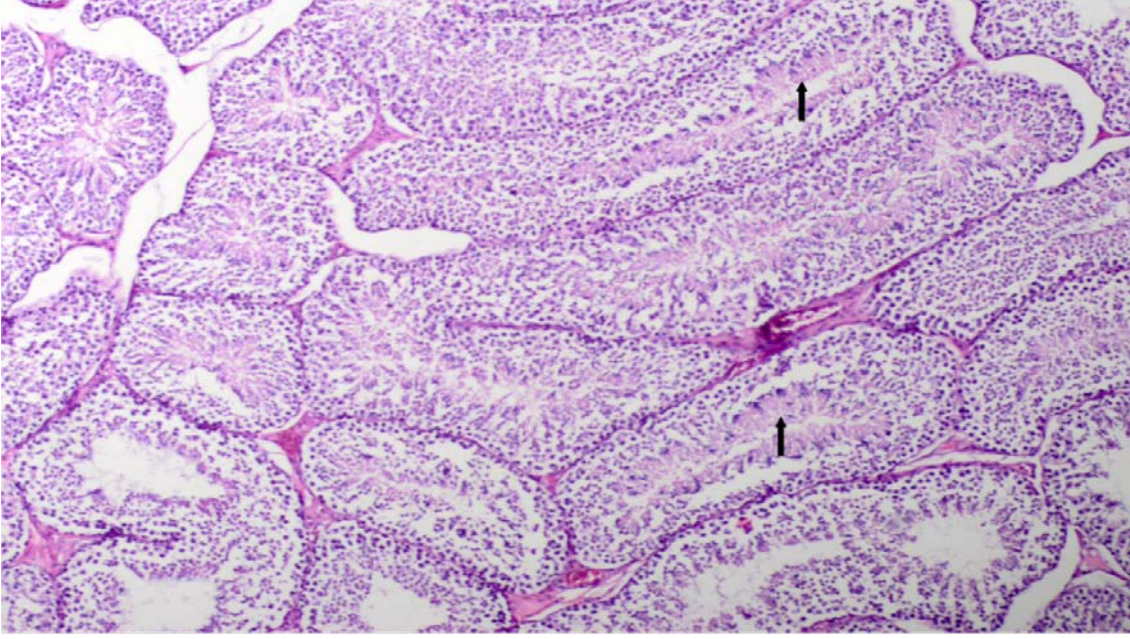
Resim 11. Grup 1'deki hipospermatogenez olarak değerlendirilen seminifer tüplerde az sayıda spermatozoa (okla işaretli) (Hematoksilen&Eozin, x100)



**Resim 12. Grup 1'de yaygın nekroz içeren testis parankimi
(Hematoksilen&Eozin, x100)**

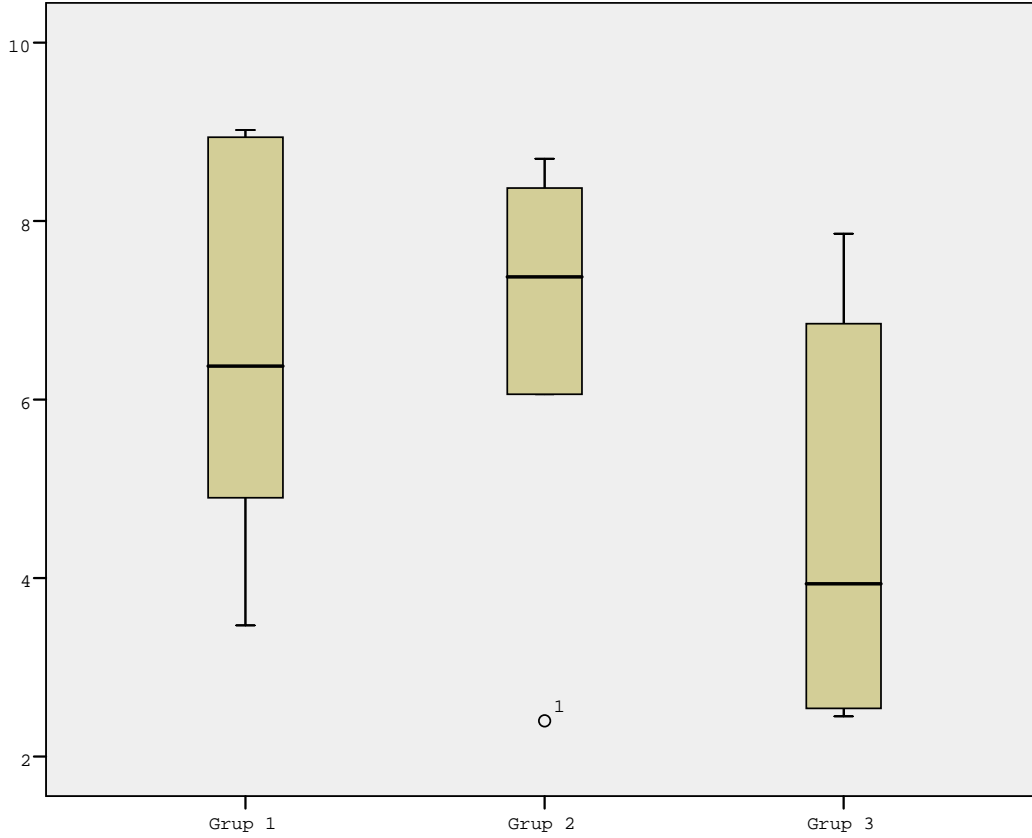


**Resim 13. Grup 2'de bazı seminifer tüplerde az sayıda spermatid izlenirken, bazı tüplerde daha erken bir duraklama ile yalnızca spermatogonialar izleniyor
(Hematoksilen&Eozin, x100)**



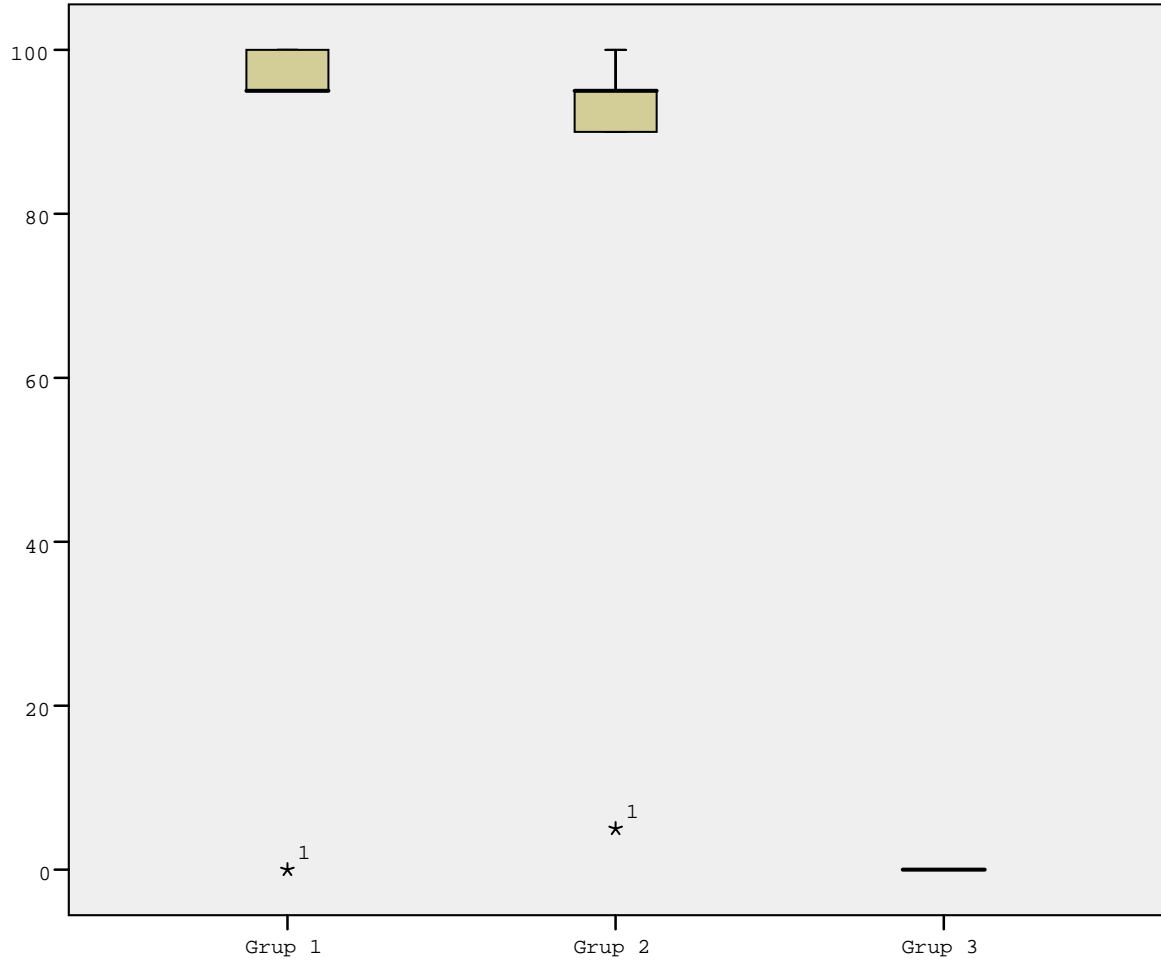
Resim 14: Grup 3 testiste seminifer tüp lümeninde çok sayıda spermatozoa (Okla işaretli) (Hematoksilen&Eozin, x100)

Testis ağırlıkları açısından gruplar karşılaştırıldığında, Grup 1’de ortalama ağırlık 6,24 g (standart sapma 2,13), Grup 2’de ortalama ağırlık 6,71 g (standart sapma 2,31) ve Grup 3’de ortalama ağırlık 4,44 g (standart sapma 2,13) saptandı. Grup 1 ve 2 nin ortalamalarının sham grubundan daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir. Ancak grupların testis ağırlığı ortalamaları Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,23$). Gruplara ait testis ağırlığı değerlerinin tanımlayıcı istatistik değerleri Grafik 1’de verildi.



Grafik 1. Grupların testis ağırlığı (g) bakımından karşılaştırılması

Histopatolojik açıdan, grupların nekroz oranı yüzdesi karşılaştırıldığında, Grup 1'de nekroz yüzdesi oranı % 83,57 (standart sapma 36,93), Grup 2'de nekroz yüzdesi oranı % 83,00 (standart sapma 36,87) saptandı. Grup 3'te nekroz saptanmadı. Ortalamaların Kruskal Wallis testi ile değerlendirilmesi sonucu gruplar arasındaki fark anlamlı bulundu ($p=0.01$). Gruplar Mann Whitney U Testi ile ikili olarak karşılaştırıldığında Grup1 ve 2 ile sham grubu arasında anlamlı istatistiksel fark olduğu görülmektedir ($p=0,01$ ve $p=0.01$). Deney grupları olan Grup1 ile Grup 2 arasında ise herhangi bir fark bulunmamaktadır ($p= 0,36$). Bu sonuçlar Grup 2'de verilen EGF'nin testis koruyucu olarak etkinliğinin gösterilemediği anlamına gelmektedir. Grupların nekroz oranlarının ortalamaları Grafik 2'de verildi. Grupların nekroz oranlarının Mann Whitney U Testi ile karşılaştırılması ile elde edilen p değerleri Tablo 6'da verildi.

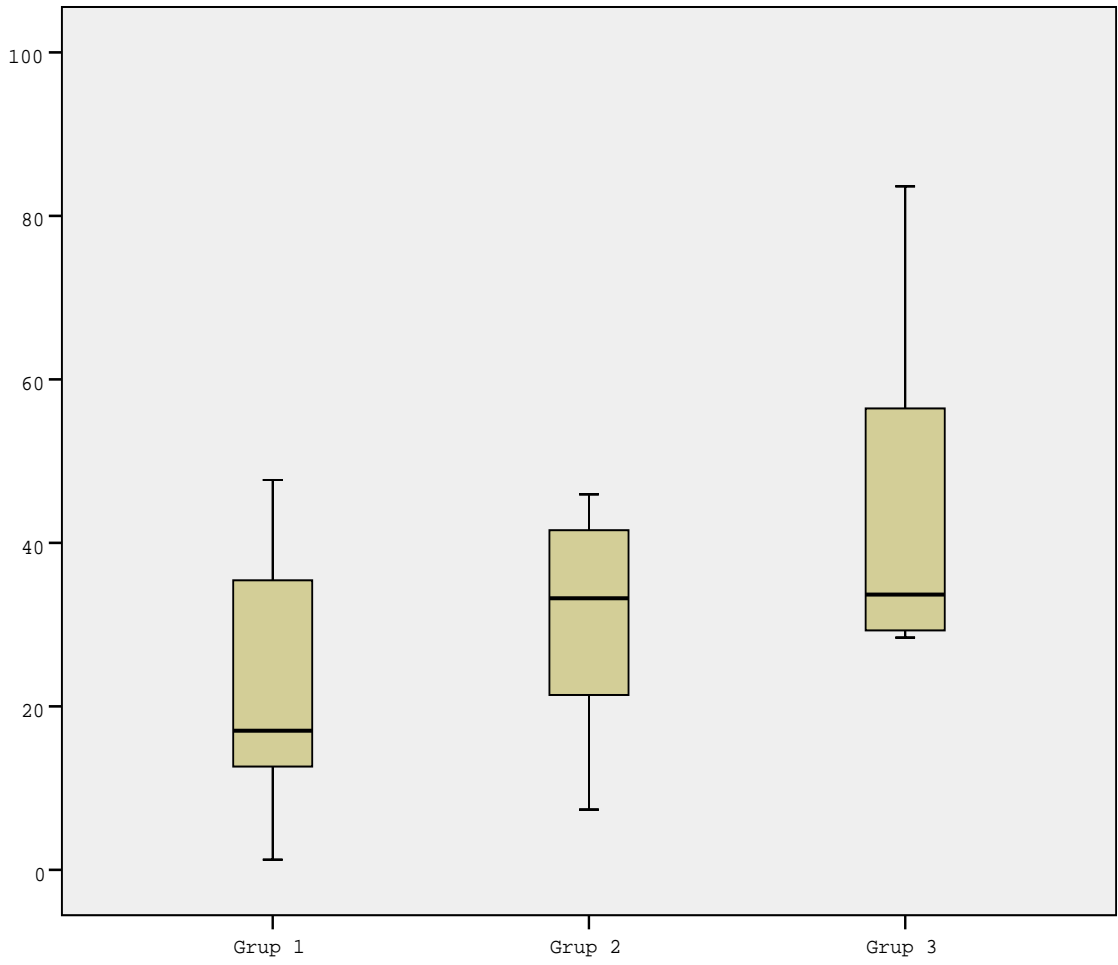


Grafik 2. Grupların nekroz oranlarının (%) karşılaştırılması

Tablo 6. Gruplara ait nekroz oranlarının Mann Whitney U Testi ile değerlendirilmesi

	p değeri
GRUP 1-2	0,36
GRUP 1-3	0,01
GRUP 2-3	0,01

İnhibin B değerleri açısından gruplar karşılaştırıldığında, Grup 1'de ortalama inhibin B değeri 24,28 pg/ml (standart sapma 16,81), Grup 2'de ortalama inhibin B değeri 30,45 pg/ml (standart sapma 15,03) ve Grup 3'de ortalama inhibin B değeri 45,05 pg/ml (standart sapma 20,17) saptandı. Kruskal Wallis testi ile Gruplar arasında İnhibin B değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,16$). Grupların serum İnhibin B sonuçlarına ait ortalama ve standart sapma değerleri değerleri Grafik 3'te verildi.



Grafik 3. Grupların İnhibin B değerleri (pg/ml) açısından değerlendirilmesi

V. TARTIŞMA

Orşiyopeksi görece küçük bir operasyondur. Kanaliküler testislerde intraabdominal testislere göre daha başarılı sonuçlar bildirilmektedir (7,56,102). Yerleşim yerine göre ne zaman ve nasıl operasyon uygulanması gerektiğine dair genel kabul edilmiş bir protokol yoktur. Farklı merkezlerin stratejisi yerel sınıflandırmaya bağımlı olma eğilimine sahiptir, bu da sonuçların kıyaslanmasını güçleştirmektedir. Bazıları intraabdominal yerleşimli testislere iki aşamalı operasyon uygularken (7,102,103,104), diğerleri testisin yukarda olup olmamasına bağlı olarak, yerleşim pozisyonuna göre operasyonu bir ya da iki aşamalı yapmaktadır. Bazı serilerde bir ya da iki aşamalı operasyon kararı damarlar ve kordun tam olarak disseksiyonundan sonra verilmektedir (7, 104, 105). 9. ayda yapılan operasyon ile 3. yılda yapılan operasyonlar kıyaslanırsa, 12 aylık izlem sonucunda erken orşiyopeksinin daha yüksek testis volümü sağladığı bildirilmiştir (7, 106). Bu nedenle, son İskandinav konsensus raporunda inmemiş testis operasyonları için spermatogenezi korumak üzere 1 yaşından önce orşiyopeksi önerilmiştir (7, 107).

İntraabdominal yerleşimli inmemiş testiste güncel bir operatif tedavi yaklaşımı Fowler-Stephens operasyonudur (47). Bu operasyon iki aşamada ya da tek aşamalı olarak gerçekleştirilebilmektedir. Aşamalı Fowler-Stephens orşiyopeksi ile ilgili olarak bir meta analizde Docimo tarafından % 76,8 başarı oranı bildirilmiştir (7,56). Chang ve Franco, iki aşamalı laparoskopik Fowler-Stephens operasyonundan sonra % 80 başarı oranı belirtmiş iken (7, 105), Radmayr ve arkadaşları uzun dönemde % 93'lük başarı oranları bildirmişlerdir (7, 104). Hvistendahl ve arkadaşlarının sonuçları da %80 ile bu verilere yakındır (7). Retrospektif analizler, operatif prosedürler, medyan yaş ve takip dönemlerindeki farklılıklar nedeniyle sonuçları karşılaştırmada güçlük yaşanmaktadır. Prosedürlerin çoğu açık olarak yapılmış ya da açık bir prosedür olarak ikinci aşaması yapılmıştır ve ayrıca serilerin sayıları azdır. Ancak, Radmayr ve arkadaşları, küçük olgularda 29 olgunun 27'sinde iki aşamalı prosedür ile mükemmel sonuçlar göstermişlerdir (7,104). Ayrıca, tek aşamalı laparoskopik orşiyopeksi damarlar kliplenerek ya da kliplenmeksizin % 94 ile % 100 arasında başarı oranları ile iyi bir alternatif gibi görünmektedir (7,104,105). Tipik olarak, bu hastalar iki aşamalı laparoskopik orşiyopeksi ile tedavi olanlara göre daha gençtir. Bu nedenle, sınıflandırmayı temel alan izlem ve katı prosedürlere karar vermede, palpe

edilemeyen testis için aşamalı Fowler-Stephens yönteminin sonuçlarını uzun dönemde değerlendirmek gereklidir.

Fowler-Stephens manevrası sonrasında her ne kadar kollateral damarlar kanlanmayı sağlasa da testisin kan akımı spermatik damarların kesilmesinin ardından %80 oranında azalmaktadır. Bir ay içinde de operasyon öncesi değerlerin en alt seviyesine kadar yükselebilmektedir (108). Güncel bir deneysel çalışmada ise operasyondan bir ay sonra bile testis kan akımında %87'ye varan oranda azalma devam etmektedir (109). Bir diğer çalışmada Srinivas ve arkadaşları spermatik damarları alt ve üst seviyeden bağlayarak bu iki grubu sham grubu ile karşılaştırmıştır. Sonuca bakıldığında testiküler damarların ister üstten ister alttan bağlanması operasyondan 30 gün sonra kan akımında belirgin azalma ile sonuçlanmıştır (110). Sonuçta testiküler damarların kesilmesi testiste düşük dereceli iskemiye yol açmaktadır. Kollateral kan dolaşımının devamı da reperfüzyon oluşturmaktadır (59). Bilindiği üzere reperfüzyon hasarı apoptozise ve testiste germ hücre nekrozuna yol açmaktadır. Apoptozisin gelişimi NOS aracılığıyla gelişmektedir. NOS tarafından üretilen NO germ hücre nekrozuna yol açmaktadır. Torsiyon modelindeki bir çok çalışmada da bu olay gösterilmiştir (111,112,113,114). Daha önce kliniğimizde yapılan bir çalışmada spermatik damarların bağlanmasının testiste apoptozisi indüklediği ve germ hücre nekrozu oluşturduğu gösterilmiştir (6). Philadelphia Çocuk Hastanesi'nin deneyimleri Fowler-Stephens operasyonlarından sonra olguların %41 inde atrofiyi ortaya koymaktadır (108). Salman ve arkadaşlarının ratlardaki deneysel çalışmalarında Fowler-Stephens operasyonunun testiküler atrofiye yol açtığı, spermatogenetik aktivitenin durduğu ve interstisyel hücre disfonksiyonu oluşturduğu belirtilmektedir (115). Huang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, deneysel olarak Fowler-Stephens modelinin oluşturulduğu gruplarda testislerin çoğununun postoperatif 4 haftadan itibaren büyük oranda atrofiye gittiği, serum testosteron seviyelerinin giderek azaldığı gösterilmiştir (5). Ortolano ve Nasrallah, Fowler-Stephens operasyonunu desteklese de çalışma sonuçlarına bakıldığında Fowler-Stephens operasyonunun uygulandığı taraf testislerde belirgin atrofi dikkati çekmektedir. Yapılan çalışmada kontrateral testisteki spermatogenetik aktivitenin bozulmaması nedeniyle Fowler-Stephens operasyonunun uygulanabilirliği desteklenmektedir. Ancak aynı taraf testisteki atrofi üzerinde durulmamaktadır.(116). Deneysel bir çalışmada, testiküler boyutlarda azalma ile birlikte opere edilen testislerde sperm dansitesinde de azalma gösterilmektedir (117). Fowler-Stephens

operasyonlarında atrofi nadir olarak bildirilmesine ve operasyon başarılı olarak gösterilmesine rağmen insanda uzun dönem testis fonksiyonu ve histolojisi açık değildir.

Yang ve arkadaşları, kriptorşid çocukların hem 5-9 yaş grubunda ve hem de 10-14 yaş grubunda olmak üzere serum EGF düzeylerini normal yaşlılarına göre anlamlı derecede düşük bulmuşlardır (118). Yine aynı çalışmada palpe edilemeyen testisli olguların serum EGF değerlerinin hem intrakanaliküler hem de ekstrakanaliküler testisi olan çocuklara göre belirgin olarak düşük olduğunu saptamışlardır (118). Çalışmalarında orşiyopeksiden 6 ay sonra serum EGF düzeyinin belirgin olarak arttığını belirtmektedirler (118).

Kurokawa ve arkadaşları testise lokal EGF ve orşiyopeksi kombinasyonunun birlikte uygulanmasının tek başına orşiyopeksi uygulanmasına göre spermatogenezin restorasyonunda çok daha etkili olduğunu göstermiş olmalarına karşın (2) bizim çalışmamızda Fowler-Stephens operasyonu uygulanarak testise lokal EGF verilen grup ile sadece Fowler-Stephens operasyonu uygulanan grup arasında nekrotik değişiklikler ve serum inhibin B seviyeleri bakımından anlamlı bir fark saptanmadı. Nekroz oranı bakımından Grup 1 ve Grup 2'nin her birinde yüksek olmak üzere bu gruplar ile sham grubu arasındaki fark anlamlı olarak ($p= 0,003$ ve $p= 0.001$) saptandı.

Çalışmamız varolan söylemleri destekler niteliktedir, ancak uzun dönem sonraki testisteki fonksiyon ve testis histolojisi araştırılmadı. Öncelikle histolojik sonuçlar incelendiğinde Fowler-Stephens operasyonu uygulanan tavşanların tümünde 3 haftalık süre sonunda süre sonunda testisler son derece ödemlendi ve buna bağlı olarak ağırlıkları arttı; ayrıca belirgin nekroz ve kalsifikasyon oluştu. Serum inhibin B sonuçlarına bakıldığında ise histolojiye paralel bir bozulma görülmemektedir. Grup 1 ve 2 de inhibin B ortalamaları beklendiği gibi sham kontrol grubundan düşük olmasına rağmen bu düşüklük belirgin değildir ($p= 0,16$). Spermatik damarların kesildiği Grup 1 ile damarların kesilerek EGF'nin verildiği Grup 2 arasında da inhibin B ortalamaları birbirine çok yakın bulunmaktadır. Sonuç olarak Fowler-Stephens operasyonunda kan akımının azaldığı kesindir ve rete testis içine verilen EGF testishistolojisinde ve inhibin B düzeylerinde belirgin bir düzelme sağlayamamaktadır. Ancak deneyimizin süresinin 3 hafta ile sınırlı olması ve spermatik damarların kesildiği deneklerle sham grubu arasında inhibin B düzeyi açısından çok fazla fark bulunmaması "Uzun dönemde testis histolojisi ve fonksiyonları düzeliyor mu?" gibi bir soruyu akla getirmektedir.

Orşiyopeksinin infertilite riskini azaltmada yaralı bir prosedür olduğu açıktır, ancak spermatogenezin tam gelişimi açısından bu girişim tek başına yeterli olmamaktadır. Orşiyopeksi sırasında EGF uygulanmasının spermatogeneze katkıda bulunduğunun söylenmesi ve kriptorşidizm tarafından bozulan spermatogenezi düzeltmek üzere EGF'nin orşiyopeksi ile birlikte uygulanmasının yeni bir terapötik yaklaşım olacağıının önerilmiş olmasına karşın(8), çalışmamız bu konuyla ilgili daha ileri çalışmalara gereksinim olduğunu ortaya koymaktadır.

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

İki aşamalı laparoskopik Fowler-Stephens operasyonu uygulanan tavşanlarda testis fonksiyonları bozulmaktadır ve testisler belirgin nekroza uğramaktadır. Bu bozulma, bir büyüme faktörü olan EGF'nin testis içerisine lokal olarak uygulanması ile önlenememektedir. Literatürde bu konu ile ilgili olumlu sonuçlar bildirilmiş olduğundan ve çalışmamızda ağır testis nekrozuna rağmen fonksiyonlarında belirgin bir bozulma görülmediğinden konu ile ilgili yeni çalışmalara gereksinim olduğu ortaya çıkmaktadır.

VII. ÖZET

Son yıllarda intraabdominal yerleşimli testis olgularının cerrahi tedavisinde Fowler-Stephens operasyonu uygulanmaktadır. Ancak özellikle deneysel çalışmalar olmak üzere bu operasyonun testiste atrofiye yol açtığı ve testis kanlanmasını bozduğu yönünde görüşler bildirmektedir. Yine EGF'nin lokal uygulanması ve orşiopeksi kombinasyonunun birlikte uygulanmasının tek başına orşiopeksi uygulanmasına göre spermatogenezin restorasyonunda çok daha etkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda serum inhibin B düzeyi ölçülerek ve testise lokal EGF uygulanarak laparoskopik olarak oluşturulmuş Fowler-Stephens modelinin testis fonksiyonlarına etkisini değerlendirildi.

Çalışmamızda 20 adet yetişkin tavşan 3 gruba ayrılmış, sağ testisleri işleme başlamadan önce çıkarıldı. Grup 1'deki deneklerin sol testisi laparoskopik olarak kesildi, Grup 2'de sol testis içerisine 100 µL EGF 30G iğne ile verilerek 1. gruba uygulanan işlem uygulandı, 3. gruba ise sadece laparoskopik görüntüleme (sham grubu) uygulandı. Deneklerin 1 ay sonunda serum inhibin B düzeyi ile testis histopatolojisine bakıldı.

Çıkarılan testisler incelendiğinde Fowler-Stephens operasyonu uygulanan gruplarda testisler belirgin olarak ödemli ve nekrotikti. Serum inhibin B düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Testislerin histopatolojik incelemesinde sham grubu dışında tüm gruplarda belirgin nekroz dikkati çekmektedir.

Sonuç olarak olarak laparoskopik de olsa spermatik damar ligasyonunda kan akımının azaldığı kesindir ve rete testis içine verilen EGF, testis histolojisinde ve spermatogenezde belirgin bir düzelme sağlayamamaktadır. Ancak serum inhibin B düzeylerinin düşük çıkmaması, spermatogenezin bozulmasına karşılık testiste halen daha sertoli hücre fonksiyonunun devam ettiğinin göstergesidir.

VIII. İNGİLİZCE ÖZET

In recent years, the Fowler-Stephens operation is carried out in the surgical treatment of testes' cases with intraabdominal placement. However, especially in the experimental studies it was pointed out that this operation causes testicular atrophy and testis blood supply degradation. It was also pointed out that the local application of EGF with orchiopexy combination together is more effective than the orchiopexy application only to the restoration of spermatogenesis. In this study, serum inhibin B levels were measured by applying local EGF, via laparoscopically formed Fowler-Stephens model, to evaluate testis functions.

In this study 20 adult rabbits were divided into 3 groups, the testis at right hand side were removed before processing. In the first group, the testis at left hand side of subjects were cut by laparoscopic method. In the second group, the testis at left hand side were injected 100 µL EGF by 30G dosed injector and the same operation with first group were practised. In the third group, only laparoscopic imaging (sham group) were applied. Both the serum inhibin B levels and testicular histopathology of the subjects were studied after three weeks.

When the extracted testis are examined, the groups applied Fowler-Stephens operation are clearly edematous and have necrosis on the testis. In terms of serum inhibin B levels, there is no significant difference between the groups. In all the groups it was pointed out that clear indication of necrosis on the histopathological examination of testes except sham group.

In conclusion, even in the laparoscopy in the spermatic vessel ligation blood flow certainly decreased and EGF injected in the rete testis were not significantly provided improvement in the spermatogenesis and testis histology. However, due to the fact that serum inhibin B levels were not low shows that though spermatogenesis having some distortion but Sertoli cell functions is still continuing.

IX. KAYNAKLAR

1. Taneli F, Vatansever S, Ulman C, Yılmaz O, Giray G, Genc A, Taneli C. The effect of spermatic vessel ligation on testicular nitric oxide levels and germ cell-specific apoptosis in rat testis. *Acta Histochem.* 2005; 106:459-466.
2. Evagelia Gougoudi, Emmanouil Pikoulis, Ioannis Karavokyros, Karen Gorgas, Evagelos Felekouras , Sotiris Georgopoulos, Christos Tsigris, Athanasios Giannopoulos and Zacharias Zachariou. Outcome of Fowler-Stephens Operation for Undescended Testes: An Experimental Study. *Journal of Andrology*, Vol. 28, No. 6, November/December 2007.
3. Erçöçen AR, Soejima K, Sakurai H, Yenidünya S, Kikuchi Y, Nozaki M. Revascularization of the testis using a vascular induction technique: a potential approach for staged orchiopexy in high undescended testis. *Urol. Res.* 2004;32:1-8.
4. Bergh A, Collin O, Lissbrant E. Effects of acute graded reductions in testicular blood flow on testicular morphology in the adult rat. *Biol Reprod.* 2001; 64: 13-20.
5. Huang EJ, Kelly RE, Fonkalsrud EW, Liu HW, Masuda H, Salman FT. Effects of simulated Fowler-Stephens orchidopexy on testicular structure and function in rats. *Am. Surg.* 1992;58: 153-157.
6. Kelly RE Jr, Philips JD, Fonkalsrud EW, Dindar H. Fertility after simulated Fowler-Stephens orchidopexy in rats. *Am J Surg.* 1992; 163: 270-272.
7. G.M. Hvistendahl, E.U. Poulsen: Laparoscopy for the impalpable testes: Experience with 80 intra-abdominal testes. *Journal of Pediatric Urology* (2009) 5, 389-392.
8. Kurokawa Soshi, Kojima Yoshiyuki, Mizuno Kentaro, Nakane Akihiro, Hayashi Yutaro and Kohri Kenjiro. Effect of Epidermal Growth Factor on Spermatogenesis in the Cryptorchid Rat. *Journal of Urology*, Vol. 174, 2415-2419, December 2005.
9. Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları, Prof. Dr. Can Başaklar, II. cilt, bölüm 73 ; Ankara 2006.
10. *Pediatric Surgery*, Keith W. Ashcraft, George W. Holcomb, III, Patrick Murphy, 4th Edition, chapter 50, 707-711; 2005.

11. Pohl HG, Belman AB: The location and fate of the cryptorchid and impalpable testes. In Peppas DS, Erlich RM(eds): Dialogues in Pediatric Urology, vol 20:1. Pearl River, NY, William J. Miller Associates, 1997, pp 3-4.
12. Docimo SG: The results of surgical therapy for cryptorchidism: A literature review and analysis. *J Urol* 154:1148, 1995.
13. Kirsch AJ, Escala J, Duckett JW, et al Surgical management of the nonpalpable testis: The Children's Hospital of Philadelphia experience. *J Urol* 159:1340, 1998.
14. Schneck FX, Bellinger MF: Abnormalities of the testes and scrotum and their surgical management. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, et al (eds): *Campbell's Urology*, 8th ed. Wein, Saunders, 2002, pp 2353- 2394.
15. Kaplan G : Nomenclature of cryptorchidism .*Eur J Pediatr* 152 (suppl 2):S17, 1993.
16. Humphrey GM, Najmaldin AS, Thomas DF. Laparoscopy in the management of the impalpable undescended testis. *Br J Surg.* 1998 Jul; 85(7):983-5.
17. Rajfer J: Surgical and hormonal therapy for cryptorchidism: An overview. *Horm Res* 30:139, 1988.
18. Jarow JP, Berkovitz GD, Migeon CJ, et al: Elevation of serum gonadotropins establishes the diagnosis of anorchism in prepubertal boys with bilateral cryptorchidism. *J Urol* 136:227-279, 1986.
19. Elder JS: Ultrasonography is unnecessary in evaluating boys with a nonpalpable testis *Pediatrics* 110:748, 2002.
20. Hrebinko RL, Bellinger MF: The limited role of imaging techniques in managing children with undescended testes. *J Urol* 150:458, 1993.
21. Landa HM , Gylys-Morin V, Mattrey RF, et al: Magnetic resonance imaging of the cryptorchid testis. *Eur J Pediatr* 146(suppl 2):S16, 1987.
22. De Filippo RE, Barthold JS, Gonzales R: The application of magnetic resonance imaging for the preoperative localization of nonpalpable testis in obese children: An alternative to laparoscopy. *J Urol* 164:154, 2000.
23. Yeung CK, Tam YH, Chan YL, et al: A new management algorithm for impalpable undescended testis with gadolinium enhanced magnetic resonance angiography. *J Urol* 162:998, 1999.

24. Merguerian PA, Mevorach RA, Shortliffe LD, et al: Laparoscopy for the evaluation and management of the nonpalpable testicle. *Urolog* 51(5A suppl):3, 1998.
25. Moore RG, Peters CA, Bauer SB, et al: Laparoscopic evaluation of the nonpalpable testes: A prospective assessment of accuracy. *J Urol* 151:728, 1994.
26. Cortes D, Thorup JM, Vvisfeldt J: Cryptorchidism: Aspects of fertility and neoplasms: A study including data of 1,335 consecutive boys who underwent testicular biopsy simultaneously with surgery for cryptorchidism. *Horm Res* 55:21, 2001.
27. Pediatrics AA: Timing of elective surgery on the genitalia of male children with particular reference to the risks, benefits and psychological effects of surgery and anesthesia. *Pediatrics* 97:590, 1996.
28. Oh J, Landman J, Evers A, et al: Management of the postpubertal patient with cryptorchidism: An updated analysis. *J Urol* 167:1329, 2002.
29. Esposito C, Cardona R, Centonze A, et al: Impact of laparoscopy on the management of an unusual case of nonpalpable testis in an adult patient. *Surg Endosc* 17 (on line publication: 13 May 2003), 2003.
30. Bica D, Hadziselimovic F: Buserelin treatment of cryptorchidism: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Urol* 148:617, 1992.
31. Bica D, Hadziselimovic F: The behavior of the epididymis, processus vaginalis and testicular descent in cryptorchid boys treated with buserelin. *Eur J Pediatr* 152:S38, 1993.
32. Hadziselimović F, Huff D, Duckett J, et al: Long-term effect of luteinizing hormone –releasing hormone analogue (buserelin) on cryptorchid testes. *J Urol* 138:1043, 1987.
33. Lala R, Patrizia M, Chiabotto P, et al: Early hormonal and surgical treatment of cryptorchidism. *J Urol* 157:1898, 1997.
34. Hadziselimovic F, Herzog B: The development and descent of the epididymis. *Eur J Pediatr* 152 (supple 2): S6, 1993.
35. Waldschmidt J, Doede T, Vygen I: The results of 9 years of experience with a combined treatment with LHRH and hCG for cryptorchidism. *Eur J Pediatr* 152:S34, 1993.

36. Giannopoulos MF, Vlachakis IG, Charissis GC: 13 years' experience with the combined hormonal therapy of cryptorchidism. *Horm Res* 55:33,2001.
37. Lala R, Matarazzo P, Chiabotto P, et al: Combined therapy with LHRH and hCG in cryptorchid infants. *Eur J Pediatr* 152(suppl 2):S31,1993.
38. Saw KC, Eardley I, Dennis MJ, et al: Surgical outcome of orchiopexy, I: Previously unoperated testes. *Br J Urol* 70:90,1992.
39. Redman JF, Barthold JS: A technique for atraumatic scrotal pouch orchiopexy in the management of testicular torsion. *J Urol* 154:1511,1995.
40. Hurren JS, Corder AP: Acute testicular torsion following orchiopexy for undescended testis. *Br J Surg* 79:1292,1992.
41. Jarow JP, Berkovitz GD, Migeon CJ: Elevation of serum gonadotropins establishes the diagnosis of anorchism in prepubertal boys with bilateral cryptorchidism. *J Urol* 136:277, 1986.- Kubini K, Zachmann M, Albers N: Basal Inhibin B and testosterone response to human chorionic gonadotropin correlate in prepubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 134, 2000.
42. Bellinger MF: An experimental study of the effect of surgical technique on testicular histology. *J UROL* 142:533,1985.
43. Coughlin MT, Bellinger MF, La Porte RE, et al: Testicular suture: a significant risk factor for infertility among formerly cryptorchid men. *J Pediatr Surg* 33:1790,1998.
44. Hadziselimovic F, Hecker E, Herzog B: The value of testicular biopsy in cryptorchidism. *Urol Res* 12:171, 1984.
45. Raja Ma, Oliver RT, Badenoch D et al. Orchidopexy and transformation of seminoma to non-seminoma (letter). *Lancet* 1992; 339: 930
46. Ashcraft KW. *Pediatric Urology*. Philadelphia: WB Saunders, 1990:423
47. Fowler R, Stephens FD: The role of testicular anatomy in the salvage of high undescended testes. *Aust N Z J Surg* 29.92,1959.
48. Stanford LG, Perez LM, Joseph DB: Two-stage Fowler-Stephens orchiopexy with laparoscopic clipping of the spermatic vessels. *J Urol* 158:1205,1997.
49. Godbole PP, Najmaldin MS: Laparoscopic orchiopexy in children. *J Endourol* 15:251,2001.

50. Esposito C, Damiano R, Sabin MAG, et al : Laparaskopi - assisted orchiopexy: An ideal treatment for children with intra-abdominal testes. *J Endourol* 16:659,2002.
51. Lindgren BW, Franco I, Blick S, et al: Laparoscopic Fowler-Stephens orchiopexy fort he high abdominal testis. *J Urol* 162:990,1999.
52. Bianchi A, Squire BR. Trans-scrotal orchidopexy: orchidopexy revisited. *Pediatr Surg Int* 1989; 4: 189.
53. Hutson JM. Undescended testis, torsion and varicocele. In: O'Neill JA Jr, Rowe MI, Grosfeld JR et al, eds. *Pediatric Surgery*, 5th ed. Missouri: Mosby-Year Book Inc, 1998: 1087-1109.
54. Hinman F Jr. *Atlas of Pediatric Urologic Surgery*. Philadelphia: WB Saunders, 1994: 513.
55. Clatworthy HW Jr, Hollabaugh RS, Grosfeld JL. The "long loop vas" orchidopexy for the high undescended testis. *Am Surg* 1972; 38: 69-73
56. Docimo SG. The results of surgical therapy for cryptorchidism: a literature review and analysis. *J Urol* 1995; 154: 1148-52.
57. Ransley PG, Vordermark JS, Caldamone AA et al. Preliminary ligation of the gonadal vessels prior to orchidopexy for the intra-abdominal testicle: a stage Fowler-Stephens procedure. *World J Urol*. 1984; 2: 266-8.
58. Boddy SA, Gordon AC, Thomas DF et al. Experience with the Fowler Stephens and microvascular procedures in the management of intraabdominal testes. *Br J Urol* 1991; 68: 199-202.
59. Elder JS. Two-stage Fowler-Stephens orchidopexy in the management of intra-abdominal testes *J Urol* 1992; 148: 1239-41.
60. Bloom DA, Ayers JW, McGuire EJ et al. The role of Laparoscopy in management of nonpalpable testes. *J Urol (Paris)* 1988; 94: 465-70.
61. Chang B, Palmer LS, Franco I. Laparoscopic orchidopexy: a review of a large clinical series. *BJU Int*. 2001; 87: 490-3
62. Lotan G, Klin B, Efrati Y et al. Laparoscopic evaluation and management of nonpalpable testis in children. *World J Surg* 2001; 25:1542-5
63. Teyschl O, Tuma J. Laparoscopy in the diagnosis classification and therapy of nonpalpable undescended testes. *Rozhl Chir* 2000; 79: 557-60.

64. Samadi AA, Palmer LS, Franco I. Laparoscopic orchidopexy: report of 203 cases with review of diagnosis, operative technique and lessons learned. *J Endourol* 2003; 17: 365-8
65. Humphrey GM, Najmaldin AS, Thomas DF. Laparoscopy in the management of the impalpable undescended testis. *Br J Surg.* 1998 Jul; 85(7):983-5.
66. Esposito C, Garipoli V. The value of 2-step laparoscopic Fowler-Stephens orchiopexy for intra-abdominal testes. *J Urol.* 1997 Nov; 158(5):1952-4; discussion 1954-5.
67. Law GS, Perez LM, Joseph DB. Two-stage Fowler-Stephens orchiopexy with laparoscopic clipping of the spermatic vessels. *J Urol.* 1997 Sep; 158(3 Pt 2):1205-7.
68. Schneck FX, Bellinger MF, Fagerli J: Inhibin B: An indicator of seminiferous tubule impairment in children with cryptorchidism. *J Urol* 30: 30,2000.
69. Lee MM, Donahoe PK, Silverman BL: Measurements of serum müllerian inhibiting substance in the evaluation of children with nonpalpable gonads. *N Engl J Med* 336: 1480, 1997.
70. Raivio T, Dunkel L: inverse relationship between serum inhibin B and FSH levels in prepubertal boys with cryptorchidism . *Pediatr Res* 46:496, 1999.
71. Meachem SJ, Niesclag E, Simoni M. Inhibin B in male reproduction: pathophysiology and clinical relevance. *Eur J Endoc* 2001; 145: 561-571.
72. Buzzard JJ, Loveland KL, O'Bryan MK et al. Changes in Circulating and Testicular Levels of Inhibin A and B and Activin A during Post-natal Development in the Rat. *Endocrinology.* 2004 Apr 7 [Epub ahead of print].
73. Pierik FH, Vreeburg JT, Stijnen T et al. Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 3110-3114.
74. Vale W, Rivier C, Hsueh A et al. Chemical and biological characterization of the inhibin family of protein hormones. *Recent Prog Horm Res* 1988; 44: 1-34.
75. Noguchi J, Hikono H, Sato S et al. Ontogeny of inhibin secretion in the rat testis: secretion of inhibin-related proteins from fetal Leydig cells and of bioactive inhibin from Sertoli cells. *J Endocrinol* 1997;155: 27-34
76. Cuevas P, Ying SY, Ling N et al. Immunohistochemical detection of inhibin in the gonad. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; 142: 23-30

77. Majdic G, McNeilly AS, Sharpe RM et al. Testicular expression of inhibin and activin subunits and follistatin in the rat and human fetus and neonate and during postnatal development in the rat. *Endocrinology* 1997; 138: 2136-2147.
78. Risbridger GP, Clements J, Robertson DM et al. Immuno- and bioactive inhibin and inhibin alpha-subunit expression in rat Leydig cell cultures. *Mol Cell Endocrinol* 1989; 66: 119-122.
79. Andersson AM, Muller J, Skakkebaek NE. Different roles of prepubertal and postpubertal germ cells and Sertoli cells in the regulation of serum inhibin B levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4451-4458
80. van Dissel-Emiliani FM, Grootenhuys AJ, de Jong FH et al. Inhibin reduces spermatogonial numbers in testes of adult mice and Chinese hamsters. *Endocrinology* 1989; 125: 1899-1903
81. Illingworth PJ, Groome NP, Byrd W et al. Inhibin-B: a likely candidate for the physiologically important form of inhibin in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1321-1325.
82. Sharpe RM, Turner KJ, McKinnell C et al. Inhibin B levels in plasma of the male rat from birth to adulthood: effect of experimental manipulation of Sertoli cell number. *J Androl* 1999; 20: 94-101.
83. Matzuk MM, Kumar TR, Bradley A. Different phenotypes for mice deficient in either activins or activin receptor type II. *Nature* 1995; 374: 356-360.
84. Anawalt BD, Bebb RA, Matsumoto AM et al. Serum inhibin B levels reflect Sertoli cell function in normal men and men with testicular dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3341-3345.
85. Illingworth PJ, Groome NP, Byrd W et al. Inhibin-B: a likely candidate for the physiologically important form of inhibin in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1321-1325.
86. Jensen TK, Andersson AM, Hjollund NH et al. Inhibin B as a serum marker of spermatogenesis: correlation to differences in sperm concentration and follicle-stimulating hormone levels. A study of 349 Danish men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4059-4063.
87. Buzzard JJ, Loveland KL, O'Bryan MK, O'Connor AE, Bakker M, Hayashi T, Wreford NG, Morrison JR, De Kretser DM, Changes in circulating and

testiküler level of inhibin A and B and Activin A during postnatal development in the rat. *Endocrinology* , 2004; 145: 3552-3541.

- 88.** Pineau C, Sharpe RM, Saunders PT, Gerard N, Jegou B. Regulation of Sertoli cell inhibin production and inhibin α -subunit mRNA levels by specific germ cell types. *Moll Cell Endocrinol.* 1990; 72: 13-22.
- 89.** Ozkan KU, Kucukaydin M, Muhtaroglu S, Kontas O. Evaluation of contralateral testicular damage after testicular torsion by serum inhibin B. *J Pediatr Surg.* 2001; 36: 1050-1053.
- 90.** Klaij IA, Timmerman MA, Kramer P, Meijsroelofs HM, deJong FH. Testicular and serum levels of inhibin and expression of inhibin subunit mRNAs are differentially affected by hemicastration in rats of various ages. *J Endocrinol,* 1994; 141: 143-151.
- 91.** Cain MP, Kramer SA, Tindall DJ, Hussman DA: Epidermal growth factor reverses antiandrogen induced cryptorchidism and epididymal development. *J Urol* 152: 770, 1994.
- 92.** Cain MP, Kramer SA, Tindall DJ: Alterations in maternal epidermal growth factor (EGF) effect testicular descent and epididymal development. *Urology* 43: 375, 1994.
- 93.** Hussman DA, Levy JB: Current concepts in the pathophysiology of testicular undescend. *Urology* 46: 267, 1995.
- 94.** Cohen, S.: Isolation of Mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new born animal. *J Biol Chem,* 237:1555,1962.
- 95.** Tsutsumi, O., Kurachi, H. And Oka, T.: A physiological role of epidermal growth factor in male reproductive function. *Science,* 233: 975, 1986.
- 96.** Radhakrishnan, B. And Suarez-Quian, C.A.: Characterization of epidermal growth factor receptor in testis, epididymis and vas deferens of non-human primates. *J Reprod Fertil,* 96: 13, 1992.
- 97.** Gerard, H., Gerard A., En Nya., Felden, F. and Gueant , J. L.: Spermatogenic cells do internalize Sertoli androgen binding protein: a transmission electron microscopy autoradiographic study in the rat. *Endocrinology,* 134: 1515, 1994.

- 98.** Hoeben, E., Swinnen, J. V., Heyns, W. and Verhoeven, G.: Heregulins or neu differentiation factors and the interactions between peritubular myoid cells and Sertoli cells. *Endocrinology*, 140: 2216, 1999.
- 99.** Wahab-Wahlgren, A., Martinelle, N., Holst, M., Jahnukainen, K., Parvinen, M. And Söder, O.: EGF stimulates rat spermatogonial DNA synthesis in seminiferous tubule segments in vitro. *Mol Cell Endocrinol*, 201: 39, 2003.
- 100.** An, Q., M., Wen, B., Suarez-Quian, C. A., Huang, M. and Dym, Mi: The regulative role of epidermal growth factor in spermatogenesis. *Chin J Androl*, 5: 193, 1991.
- 101.** Topuzlu Tekant G, Emir H, Eroglu E et al. Experience with laparoscopy in nonpalpable testis. *Eur J Pediatr Surg* 2001; 11: 177-81.
- 102.** Baillie CT, Fearn G, Kitteringham L, Turnock RR. Management of the impalpable testis: the role of laparoscopy. *Arch Dis Child* 1998;79:419.
- 103.** Heiss KF, Shandling B. Laparoscopy for the impalpable testes: experience with 53 testes. *J Pediatr Surg* 1992;27:175.
- 104.** Radmayr C, Oswald J, Schwentner C, Neururer R, Peschel R, Bartsch G. Long-term outcome of laparoscopically managed nonpalpable testes. *J Urol* 2003;170:2409.
- 105.** Chang M, Franco I. Laparoscopic Fowler-Stephens orchiopexy: the Westchester Medical Center experience. *J Endourol* 2008;22:1315.
- 106.** Kollin C, Karpe B, Hesser U, Granholm T, Ritzen EM. Surgical treatment of unilaterally undescended testes: testicular growth after randomization to orchiopexy at age 9 months or 3 years. *J Urol* 2007;178:1589.
- 107.** Ritzen EM, Bergh A, Bjercknes R, Christiansen P, Cortes D, Haugen SE, et al. Nordic consensus on treatment of undescend testes. *Acta Paediatr* 2007; 96 : 638.
- 108.** Pascual JA, Villanueva-Meyer J, Salido E et al. Recovery of testicular blood flow following ligation of testicular vessel. *J Urol* 1989; 142 (pt 2): 549-52.
- 109.** Guler F, Bingöl-Koloğlu M, Yağmurlu A et al. The Effects of Local and Sustained Release of Fibroblast Growth Factor on Testicular Blood Flow and Morphology in Spermatic Artery– and Vein-Ligated Rats. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 709-16

- 110.**M. Srinivas, Barry Kilmartin, Philip Basham et al. Unilateral spermatic vessel ligation in prepubertal rats decreases microvascular blood flow to ipsilateral testis postpubertally. *Pediatr Surg Int* 2003; 19:395-9.
- 111.**Turner TT, Tung KSK, Tomomasa H et al. Acute testicular ischemia results in germ cell-specific apoptosis in the rat. *Biol Reprod* 1997; 57: 1267-74.
- 112.**Lysiak JJ, Turner SD, Turner TT. Molecular pathway of germ cell apoptosis following ischemia/reperfusion of the rat testis. *Biol Reprod* 2000; 63: 1465-72.
- 113.**Lysiak JJ, Turner SD, Nguyen QAT et al. Essential role of neutrophils in germ cell-specific apoptosis following ischemia/reperfusion of mouse testis. *Biol Reprod* 2001; 65: 718-25
- 114.**Shiraishi K, Naito K, Yoshida K. Nitric oxide promotes germ cell necrosis in the delayed phase after experimental testicular torsion of rat. *Biol Reprod* 2001; 65: 514-21.
- 115.**Salman FT, Fonkalsrud EW. Effects of spermatic vascular division for correction of the high undescended testis on testicular function. *Am J Surg* 1990; 160: 506-10.
- 116.**Ortolano V, Nasrallah PF. Spermatic vessel ligation (Fowler-Stephens maneuver): experimental results with regard to fertility. *J Urol* 1986; 136: 211-3.
- 117.**Sperling H, Lummen G, Schmidt C et al. Cryptorchidism: Fowler-Stephens procedure or auto transplantation-a new experimental model. *Urology* 2000; 56: 886-90.
- 118.**Yang GS, Lu RK, Chen ZD. Clinical significance of EGF and EGFR expression changes in cryptorchid boys. *Asian J Androl.* 2002 Dec;4(4):255-8.