

UNİLATERAL İNMEMİŞ TESTİSTE FERTİLİZASYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ

ASSESSMENT OF FERTILIZATION IN UNILATERAL CRYPTORCHIDISM

YILMAZ, A.F.(*), YILDIZ, S.(*), AŞÇI, R.(*), KARAGÖZ, F.(**)

(*) Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

(**) Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

ÖZET

İnmemiş testis, genital sistemin en sık görülen doğumsal hastalığıdır ve erkek infertilitesinin önemli sorunu olmaya devam etmektedir. Ratlarda oluşturulan mekanik inmemiş testis modelleri insanlardakilerin benzerleridir ve özellikle fertilizasyona ilişkin tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde oldukça yol göstericidir. Çalışmamızda unilateral inmemiş testis, orşiopeksi ve orşiektomide fertilizasyonu değerlendirmek amacıyla;

1. Kontrol (n = 10)
2. Unilateral inmemiş testis - erken (n = 20)
3. Unilateral inmemiş testis - erişkin (n = 10)
4. Unilateral orşiopeksi (n = 10)
5. Unilateral orşiektomi (n = 15)

deneysel grupları oluşturuldu.

Çalışma gruplarındaki herbir rat erişkin hale geldiklerinde iki dişi ratla aynı kafese konuldu ve oluşturdukları gebelikler kaydedilerek fertilizasyon durumları belirlendi. Çalışma sonunda ratların testisleri histolojik olarak incelendi. Gruplarda sırasıyla 10, 16, 9, 9 ve 13 fertil rat tespit edildi. Mekanik olarak oluşturulan erken unilateral orşiopeksinin testiküler histolojiyi önemli ölçüde koruduğu, unilateral orşiektominin ise belirgin zararlı etkisinin olmadığı görüldü.

SUMMARY

Cryptorchidism is the most common congenital disorders of testes and still remains as one of major problems of male infertility. Experimental mechanical cryptorchidism models in rats are similar to those in humans and very useful especially

in evaluating the results of infertility treatment. We performed experimental groups to assess fertilization in cryptorchid testes:

1. Control (n = 10)
2. Unilateral cryptorchidism - early (n = 20)
3. Unilateral cryptorchidism - late (n = 10)
4. Unilateral orchiopexy (n = 10)
5. Unilateral orchiectomy (n = 15)

Each rat in each group, that became adult, mated with two female rats and fertilization were recorded. Then testes of rats examined histologically. The number of fertilizations in groups were respectively; 10, 16, 9, 9 and 13. Mechanical early unilateral orchiopexy saved testicular histology significantly and unilateral orchiectomy had no harmful effect.

GİRİŞ

İnmemiş testis, genital sistemin en sık görülen doğumsal hastalığıdır ve erkek infertilitesinin önemli sorunu olmaya devam etmektedir. İnmemiş testisli olgularda fertilizasyon durumu ve tedavinin fertilizasyon üzerine etkileri tartışmalıdır (1, 2). Testislerin farklı yerleşim bölgelerinde bulunmaları (inguinal, abdominal, ektopik, gibi), tedavinin hormonal ve/veya cerrahi gibi değişmesi ve farklılıklar göstermesi nedeniyle homojen bir çalışma grubu elde edip fertilizasyonu değerlendirmek güçtür. Ayrıca inmemiş testisli olgularda fertilizasyon durumu uzun yıllar beklendikten sonra anlaşılabilir. Bu da inmemiş testisli kişilerin 20-30 yıl gibi progresif izlenmesi demektir ki genellikle olanaklı olmamaktadır.

Ratlarda oluşturulan inmemiş testis modelleri insanlardakilerin benzerleridir ve özellikle fer-

tilizasyona ilişkin tedavi sonuçlarını değerlendirmede oldukça yol göstericidir (3, 4, 5). Çalışmamızda fertilizasyonu değerlendirmek amacıyla ratlarda deneysel olarak unilateral inmemiş testis, orşiopeksi ve orşiektomi modelleri oluşturulmuş, fertilizasyon durumu testiküler histopatolojik değişikliklerle birlikte değerlendirilmiştir.

• GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi'nde 5 ayrı grup oluşturulan 65 yenidoğan Sprague-Dawley ratta yapıldı. Hayvanların anestezisi için sodyum pentobarbital total 0.075-0.40 mg. intraperitoneal olarak verildi. Uygun alan temizliğinden sonra; testisler transvers alt karın insizyonu ile eksplore edildi. İnmemiş testis modelleri 6/0 at-
ravmatik ipek ile testislerin intrabdominal fiksasyonunu ile oluşturuldu. İşlemler ratların tümünde aynı taraf testislere uygulandı.

Aşağıdaki deneysel gruplar oluşturuldu.

1. Kontrol (Sham operasyonu)

10 yenidoğan ratta sağ testisler eksplore edilip hiçbir işlem yapılmadan bırakıldı.

2. Unilateral inmemiş testis - erken

20 yenidoğan ratta testisler intraabdominal pozisyonunda fikse edilerek inmemiş testis oluşturuldu.

3. Unilateral inmemiş testis - geç

21-28 günlük 10 ratta inmemiş testis oluşturuldu.

4. Unilateral orşiopeksi

10 yenidoğan ratta inmemiş testis oluşturulduktan sonra 21-28. günlerde orşiopeksi uygulandı.

5. Unilateral orşiektomi

15 yenidoğan ratta orşiektomi uygulandı.

Ratlar 64-68. günlerde seksüel maturasyonlarını tamamladıktan sonra herbiri 2 dişi ratla aynı kafese konularak elde edilen gebelikler ve fertilizasyon durumları kaydedildi. Çalışma sonunda işlem yapılan ve kontralateral testisler histolojik inceleme için çıkarıldı. Germinal aktivite, tübüllerdeki germ hücre oranları her testis her grup için belirlendi. Ayrıca testislerin genel histolojik bütünlüğü için tüp çapları, bazal membran, Leydig ve Sertoli hücreleri ayrı ayrı değerlendirildi.

SONUÇLAR

Kontrol grubunda eksplore edilen testislerin yaklaşık 21. günde skrotuma indikleri görüldü. Gruplarda elde edilen fertilizasyon sayı ve oran-

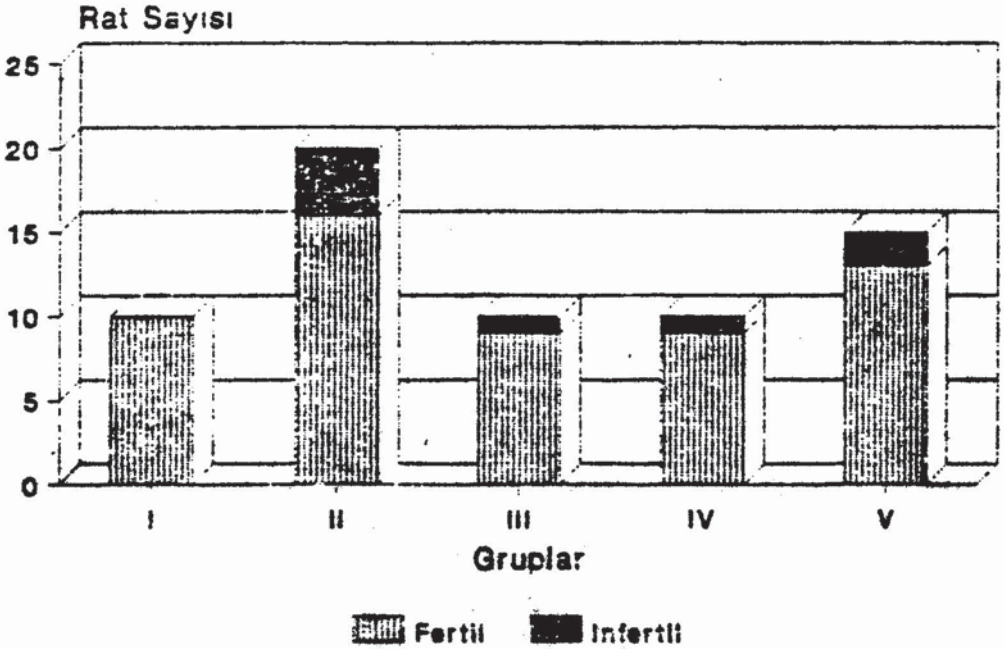
Gruplar	Rat sayısı n	İlk işlem (gün)	Eşleştirme (ay)	Gebelik sür. (ay)	Son işlem
I Kontrol	10	7-12			
II Unilateral İnmemiş Testis - Erken	20	21-28			
III Unilateral İnmemiş Testis - Geç	10	21-28	2,5	1	Bilateral
IV Unilateral Orşiopeksi	10	7-12/21-28			orşiektomi
V Unilateral Orşiektomi	15	7-12			orşiektomi

Tablo 1: Çalışma Gruplarında Yapılan İşlemler

Gruplar	Rat sayısı n	Fertilizasyon (%)	Germinal aktivite (%)			
			Sağ testis x Sx		Sol testis x Sx	
I. Kontrol	10	10 (100)	91.0 + 4.45		92.8 ± 4.21	
II Unilateral İnmemiş Testis - Erken	20	16 (80)	4.6 + 1.90		87.5 ± 3.35	
III Unilateral İnmemiş Testis - Geç	10	9 (90)	7.3 + 1.41		90.0 ± 3.87	
IV Unilateral Orşiopeksi	10	9 (90)	74.0 + 4.15		92.5 ± 2.50	
V Unilateral Orşioektomi	15	13 (90)	93.3 + 2.35		89.0 ± 3.26	

Tablo 2: Çalışma Gruplarındaki Fertilizasyon ve Germinal Aktivite Oranları

Grafik 1. UNİLATERAL İNMEMİŞ TESTİSDE FERTİLİZASYON DURUMU

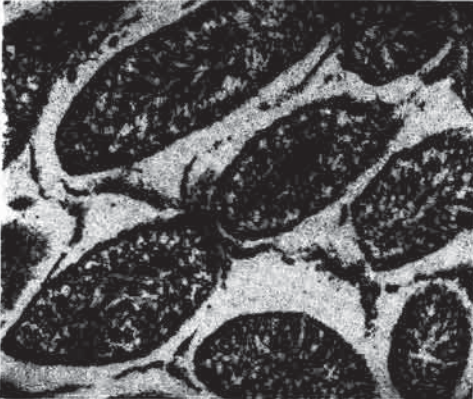
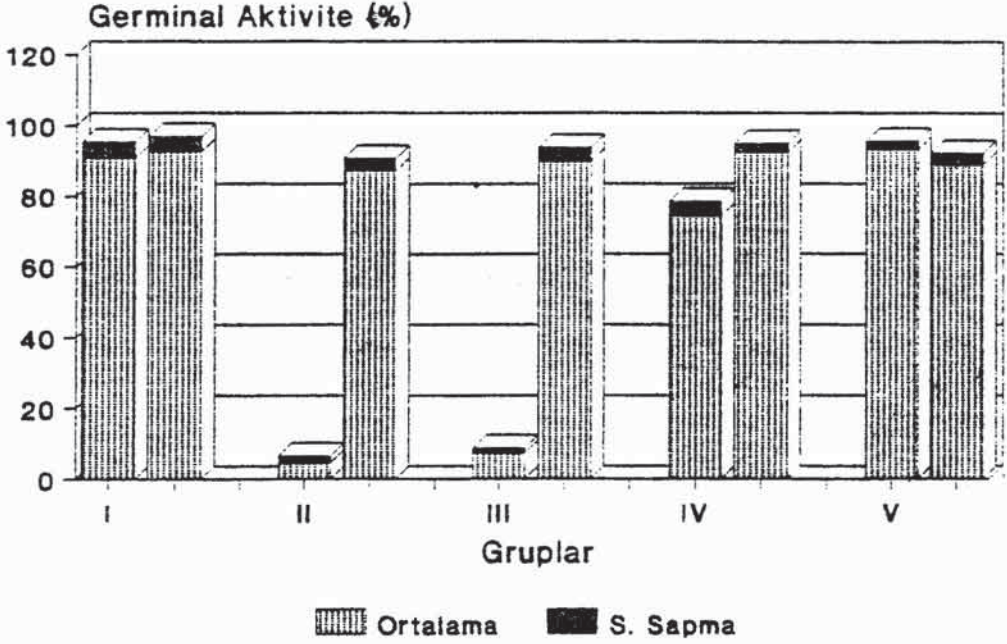


Tablo 2 de ve Grafik 1 de gösterilmiştir. Bunun çalışma gruplarındaki fertilizasyon sayıları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildir ($P > 0.05$). Yenidoğan ratlarda elde edilen fertilizasyonlarla 3. haftada inmemiş testis oluşturulan ve orşiektomi uygulanan gruplardaki fertilizasyonlar arasında da istatistik-

sel bir farklılık yoktur ($p > 0.05$). Yine orşiektomi ve orşiektomi uygulanan gruplardaki fertilite sayıları istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$).

Histopatolojik değerlendirmede kontrol grubunda uygulanan sham operasyonunun germinal aktiviteyi bozmadığı ve testiküler histolojik bütünlüğün normal olduğu görülmektedir (Tablo 2, Grafik 2 ve Resim 1). Bu grubun karşı testisleri-

Grafik 2. UNİLATERAL İNMEMİŞ TESTİSDE GERMİNAL AKTİVİTE



Resim 1 Kontrol grubu ratların işlem yapılan testislerinden alınan kesitte normal testiküler histoloji görülmektedir (H-E x 400).



Resim 2 Unilateral inmemiş testis oluşturulan testislerde germinal aktivitenin tamamen ortadan kalktığı ve testiküler atrofinin geliştiği görülmektedir (H-E x 100).

nin normal histolojik yapıda olduğu gözlemlendi. Unilateral inmemiş testis oluşturulan yenidoğan ve 3 haftalık ratlarda germinal aktivitenin tamamen ortadan kalktığı ve çoğu testiküler yapıların yerini yağ ve bağ dokusuna terk ederek testiküler atrofinin geliştiği saptandı (Resim 2). Bu iki grupta germinal aktiviteler arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$). Unilateral orşiopeksi uygulanan testislerde germinal aktivitenin ve testiküler histolojik yapıların önemli ölçüde korunduğu görüldü (Resim 3). Ratlarda oluşturulan



Resim 3: Unilateral orşiopeksi uygulanan testislerde germinal aktivite ve önemli ölçüde korunmuş testiküler histolojik bütünlük görülmektedir (H-E x 400).

unilateral inmemiş testisin, orşiopeksinin ve orşektominin karşı testisin germinal aktivitesi ve genel histolojik bütünlüğü üzerine herhangi bir olumsuz etkisi olmadı.

TARTIŞMA

İnmemiş testisli olgularda fertilizasyon durumu, tedavinin fertilizasyon üzerine etkileri ve fertilizasyonu koruyacak en uygun tedavi yaşı güncel bir tartışma konusu şeklinde devam etmektedir (1, 2, 6). İnsanlarda hastalığın heterojenite göstermesi, tedavide farklılıklar ve tedavinin geç sonuçlarını değerlendirmek için uzun süreli prospektif çalışmanın zorluğu nedeniyle fertilizasyonu değerlendirmek güçtür. Deneysel olarak oluşturulan homojen bir çalışma grubunda belirli bir tedavi şeklini uygulamak ve zamanı kontrol etmek daha kolay olacağından fertilizasyonu değerlendirmek

için hayvan modelleri daha uygundur. Ratlarda seksüel farklanmanın insan fetüsüne benzer şekilde gelişmesi ve testiküler inişin doğumdan sonra olması nedeniyle inmemiş testisin fertilizasyona ilişkin sonuçlarını yorumlamak anlamlı olacaktır.

Çalışmamızda yenidoğan döneminde ve 21-28. günlerde oluşturulan inmemiş testislerde germinal aktivitenin hemen hemen ortadan kalktığı ve testiküler atrofinin geliştiği görülmektedir. İnmemiş testisli olgularda yapılan histolojik çalışmalarda yaşın artmasına paralel olarak germinal hücrelerde progresif azalmanın olduğu gösterilmiştir (1, 2, 6). Örneğin ilk 6. ayda % 90'ın üzerinde olan germ hücre oranı pubertenin başlangıcında tamamen ortadan kalkmıştır (6).

İnmemiş testisli ratların karşı testislerinde histolojik bütünlüğün korunduğu görülmektedir. Huff ve arkadaşları 232 unilateral inmemiş testis ve 195 kontralateral testislerden aldıkları biyopsileri değerlendirdiklerinde germinal hücrelerde azalma ile birlikte gecikmiş ve defektif bir maturasyon, Leydig hücrelerinde azalma saptamışlardır (9). Bu değişiklikler her iki testiste de olmakla birlikte inmemiş testiste daha şiddetli ve daha progresiftir. Çalışmamızda erken ve geç dönemde oluşturduğumuz inmemiş testisli ratların kontralateral testislerindeki histolojik değişiklikler istatistiksel olarak önemsizdir.

Çalışmamızda bir süre skrotumda kalıp geç işlem yapılan testisler histolojik olarak daha iyi korunmuştur. Bu durum testislerin ne kadar uzun zaman ekstraskrotal kalırlarsa histolojik bozukluğun o ölçüde arttığını, dolayısıyla fertilizasyonun azaldığını göstermektedir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda testisler ne kadar yukarı yerleşimde olurlarsa histolojik bozuklukların o derece fazla olduğu gösterilmiştir. Örneğin preskrotal testislerde germinal hücre kaybı % 20 iken inguinal testislerde % 41 bulunmuştur (7, 8).

Chilvers ve arkadaşları inmemiş testisli olgularda fertilizasyon insidansını gösteren literatür taramalarında hiç tedavi edilmeyen 61 olgunun 27'sinde (% 44) azospermi ve/veya oligospermi saptamışlardır (1). Buna karşılık orşiopeksi, hCG (Human koryonik gonadotropin) + orşiopeksi veya orşiopeksi + hCG uygulanan 600 olgunun 257'si (% 43) azospermik ve/veya oligospermik-

tir. Follon ve Kennedy'in inmemiş testisli olgularda yaptıkları prospektif çalışmada unilateral orşiopeksi uygulanmış 38 olgunun 35'inin (% 92) çocuk sahibi oldukları görülürken, aynı yaşlarda kontrol grubu olarak alınan 46 kişiden 37'sinin (% 80) çocuğu olduğu görülmüştür (2). Cendron ve arkadaşları ise orşiopeksi uyguladıkları 23 unilateral inmemiş testisli olgunun 20'sinin (% 87) baba olduğunu tespit etmişlerdir (10).

Çalışmamızda unilateral orşiektominin karşı testisin histolojik yapısını bozmadığı dolayısıyla fertilitiyi etkilemediği görülmektedir. Okuyama ve arkadaşları unilateral orşiektomi uyguladıkları 26 olgunun spermiyogramlarını değerlendirdiklerinde % 77'sinin normal sayıda, % 79'unun normal motilitede olduğunu görmüşlerdir (11).

Görüldüğü gibi gerek germinal aktivite, gerekse fertilizasyon açısından bakıldığında orşiopeksinin fertilité üzerine belirgin olumlu bir etkisinin olmadığı görülmektedir. Yeni çalışmalar inmemiş testisin sadece doğumsal anatomik bir anomali değil, aynı zamanda bir endokrinopati olduğunu göstermektedir (6, 7, 9). İnmemiş testisli olgularda gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) stimülasyonuna yetersiz hormon cevabı ile birlikte, lüteinize hormon (LH) ve testosteronun bazal seviyelerinde azalma saptanmıştır (7, 12, 13). Bu değişiklikler inmemiş testis etyolojisinde de olası olarak önemli rol oynamakta ve infertiliteye yol açmaktadır (6, 7, 8, 9). Huff ve arkadaşlarına göre inmemiş testiste infertilitenin olası nedeni hipogonadotropik hipogonadizme bağlı gibi görünmektedir (9).

Literatür gözden geçirildiğinde fertilizasyon ile tedavi yaşı arasında pozitif bir ilişkinin olmadığı görülmektedir. Örneğin 8 yaşın altında unilateral orşiopeksi yapılan 135 olgunun 65'i (% 48), 9 yaş ve üzerindeki 146 olgunun 77'si (% 53) oligozoospermiktir (1). Kumar ve arkadaşlarının 56 inmemiş testisli olgudaki tecrübelerine göre unilateral inmemiş testisin çok geç tedavi edilmesi fertilitiyi olumsuz etkilemektedir (14). Bilindiği gibi inmemiş testiste histolojik düzeylerdeki bozukluk 1 yaşında başlamaktadır (6). Son yıllarda yoğunluk kazanan ve kabul gören görüş fertilizasyonun korunması için en uygun tedavinin histolojik değişiklikler ışığında 10 ayla 2 yaş arasında yapılması

şeklinde (6, 7). Bununla birlikte erken tedavinin fertilizasyona ilişkin geç sonuçlarını gösteren literatür çalışmaları henüz yoktur. Çalışmamızda mekanik inmemiş testis modellerine hormonal parametreleri de ilave etmekte yarar vardır. Öyle görünüyor ki inmemiş testiste fertilizasyonu etkilediğini varsaydığımız zamanı test etmenin yolu, ancak erken tedavinin fertilizasyona ilişkin geç sonuçlarının değerlendirilmesiyle ortaya çıkacaktır.

KAYNAKLAR

1. Chilvers, C., Dudley, N.E., Gough, M.H., Jackson, M.B., Pike, M.C.: Undescended testis: The effect of treatment on subsequent risk of subfertility and malignancy. *J. Ped. Surg.* 21:691-695, 1986.
2. Fallon, B., Kennedy, T.: Long-term follow-up fertility in cryptorchid patients. *Urology*, 25:502-504, 1985.
3. Juennemann, K.P., Kogan, B.A., Abouseid, M.H.: Fertility in cryptorchidism: An experimental model. *J. Urol.*, 136:214-216, 1986.
4. Kogan, B.A., Gupta, R., Juennemann, K.P.: Fertility in cryptorchidism: Further development of an experimental model. *J. Urol.*, 137:128-131, 1987.
5. Kogan, B.A., Gupta, R., Juennemann, K.P.: Fertility in cryptorchidism: Improved timing of fixation and treatment in an experimental model. *J. Urol.*, 138:1046-1047, 1987.
6. Hadsiselimovic, F., Herzog, B.: Cryptorchidism. *Pediatr. Surg. Int.*, 2:132-141, 1987.
7. Hadsiselimovic, F.: Cryptorchidism: Management and Implication. Springer, Berlin, Heidelberg, 1983.
8. Hagberg, S., Westphal, O.: Treatment of undescended testes with intranasal application of synthetic LHRH. *Eur. J. Pediatr.*, 139:285-288, 1982.
9. Huff, D.S., Hadsiselimovic, F., Synder, III., H. McC., Duckett, J.W., Keating, M.A.: Postnatal testicular maldevelopment in unilateral cryptorchidism. *J. Urol.*, 142:546-548, 1989.
10. Cendron, M., Keating, M.A., Huff, D.S., Koop, C.E., Synder, III., H. McC., Duckett, J.W.: Cryptorchidism, orchiopexy and infertility: A critical long-term retrospective analysis. *J. Urol.*, 142:559-562, 1989.
11. Okuyama, A., Nonomura, N., Nakamura, M., Namiaki, M., Fujioka, H., Kiyahara, H., Matsumoto, K., Sonada, T.: Surgical management of undescended testis: Retrospective study of potential fertility in 274 cases. *J. Urol.*, 142:749-751, 1989.
12. Jop, J.C., Canlorbe, P., Garagori, J.H., Toublanc, J.E.: Hormonal therapy of cryptorchidism with human chorionic gonadotropin (HCG). *Urol. Clin. N. Amer.*, 9:405, 1982.
13. Rajfer, J.: Hormonal regulation of testicular descent. *Eur. J. Ped.*, suppl. 2, 146:S6, 1897.
14. Kumar, D., Bremner, D.N., Brown, P.W.: Fertility after orchiopexy for cryptorchidism: A new approach to assessment. *Br. J. Urol.*, 64:516-520, 1989.