

İNMEMİŞ TESTİS
UNDESCENDED TESTISİnmemiş Testiste Hormonal Manipulasyonlar
Hormonal Manipulations in Undescended Testis

Mesrur Selçuk Sılay, Mehmet Remzi Erdem

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Özet | Abstract

İnmemiş testiste (İT) hormonal manipulasyonların iki temel amacı bulunmaktadır. Bunlardan ilki testisi skrotuma olması gereken lokalizasyona indirmek, ikincisi ise hastanın fertilitesine katkıda bulunmaktır. Avrupa Üroloji Kılavuzlarına göre İT tedavisinde hormonoterapinin testisi skrotuma indirmedeki başarı şansı %20'dir. İT yerleşim yeri yükseldikçe, hormonoterapinin başarı şansı o kadar azalır. Hormonoterapinin cerrahi öncesi veya sonrası verilmesi fertilitate açısından faydalı olabilir ama uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmektedir. Günümüzde bu iki amaca yönelik literatürde çeşitli lehte ve aleyhte yayınlar bulunmakla beraber kanıta dayalı yeterli sayıda çalışma ne yazık ki halen bulunmamaktadır. Çalışmamızda, mevcut literatür bilgileri ışığında, inmemiş testiste hormonal manipülasyonların derlenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Fertilitate, hormonal tedavi, inmemiş testis

There are two main targets of hormonal manipulations in undescended testis. The first is to bring the testis down into the scrotum, and the second is to increase the fertility potential. According to the European Association of Urology Guidelines, there is a 20% of chance to bring the testis down into the scrotum with administration of the hormone therapy. This chance decreases if the testis is located higher. Although hormone therapy might have been beneficial for the fertility potential when applied adjunct to surgery, there is still a need for further evaluations. In this study, we aimed to review hormonal manipulations in undescended testis with the latest evidence in the literature.

Key words: Fertility, hormonal therapy, undescended testis

Giriş

İnmemiş testis (İT), hem term erkek bebeklerde (%3-5), hem de erken doğumlarda (%25-30) görülen, 1 yaşına gelen erkek çocuklarının yaklaşık %1'inde devam eden ve erkek yenidoğan genital organlarını etkileyen en sık konjenital anomalidir. Kriptorşidik testislerin yaklaşık olarak %70'i ilk 3 ay içerisinde spontan olarak normal lokalizasyonuna inmektedir. Tedavi kararı da testisin palpe edilme durumuna, varlığına ve yerine göre belirlenmektedir.(1-6) İT'de hormonal manipulasyonların iki temel amacı bulunmaktadır. Bunlardan ilki testisi skrotuma olması gereken lokalizasyona indirmek, ikincisi ise hastanın fertilitesine katkıda bulunmaktır. Günümüzde bu iki amaca yönelik literatürde çeşitli lehte ve aleyhte yayınlar bulunmakla beraber kanıta dayalı yeterli sayıda çalışma ne yazık ki halen bulunmamaktadır. Hormonal tedavi tek başına uygulanabileceği gibi, cerrahi öncesinde veya sonrasında uygulamalar da yapılabilir. Çalışmamızda, mevcut literatür bilgileri ışığında, inmemiş testiste hormonal manipülasyonların derlenmesi amaçlanmıştır.

Patofizyoloji

İnmemiş testiste hormonal tedavinin muhtemel etki mekanizmalarını daha iyi kavrayabilmek için patofizyolojiyi iyi anlamak gerekmektedir. Testisin skrotuma inişi transabdominal ve inguinokrotal safhalardan oluşur. Abdominal iniş sırasında kranial asıcı bağ atrofiye uğrar ve gubernakulum şişerek genişler. İnguinokrotal evrede ise gubernakulum kısalarak testisin skrotuma inmesine katkıda bulunur.(7) İlk olarak altıncı gestasyon haftasında transabdominal migrasyon gerçekleşir. Bu aşamada en önemli yapı gubernakulumdur. Bu yapı testisten salınan İnsulin benzeri faktör-3 (InsI-3) tarafından stimüle edilip maskülinizasyonu sağlar. Onikinci gestasyon haftasında testis internal inguinal halkaya yerleşir. Prosesus vajinalis ve inguinal kanalın gelişmesi gestasyonun 3-7. aylarında olur. Son olarak testisin transinguinal olarak skrotuma inmesi 24 ila 35. haftalar arasında gerçekleşir. Özetle normal testis seyrinin gerçekleşebilmesi için hipotalamik-pitüiter-gonadal aksın normal çalışması ve testisin inişine engel anatomik bir engel olmaması gerekmektedir.(8) Teorik olarak inmemiş testiste hormonal tedi-

vilerin birincil amacı olan testisin skrotuma indirilebilmesi için, ancak anatomik bir engel olmadığı durumlarda mümkün olabileceği düşünülebilir.

İnmemiş testis tedavisinin en önemli amaçlarından birisi de germ hücrelerinin korunmasıdır. Normal germ hücrelerinin gelişmesi çocukluktan puberteye kadar süregelen bir işlemdir. İntraabdominal testislerde yenidoğan döneminde normal germ hücreleri olmasına rağmen, ileri dönemde testisin yüksek yerleşimiyle doğru orantılı olarak bu hücrelerde oluşacak olan hasar da artmaktadır.(9) Kriptorşidizm ile ilgili histopatolojik bozulma işaretlerinin özellikle 1-2 yaş arasında belirginleştiği gösterilmiştir. Bu işaretler, Leydig hücre sayısında azalma, Sertoli hücrelerinin dejenerasyonu, gonositlerin ortadan kalkmasında ve Ad spermatogoniyaların ortaya çıkmasında gecikme, primer spermatosit hasarı ve total germ hücre sayısında azalma olarak sıralanabilir.(10-12) İT'de olası histopatolojik bozulmayı önlemek için cerrahi tedaviye 12 veya 18. aydan önce başlanma prensibi de bu hasarları önlemeye yönelik olarak ortaya çıkmaktadır.

Neden sonuç ilişkisi net olmasa da androjen düzeyinde veya sempatik tonusun düzenlenmesinde rol oynayan merkezi sistemde bir değişiklik olduğunda, buna bağlı testislerin inişinde bir aksaklık geliştiği düşünülmektedir. İT'li çocukların testosteron seviyelerinde belirgin bir anormallik olmasa da, biyoyararlanımlı androjenlerin düzeyinde azalma görülmektedir. Androjenler tip II kas fiberlerinin genişlemesini sağlayarak testislerin normal yerine ulaşmasına katkıda bulunurken, İT'li vakalarda kremaster üzerinde androjen etkisi azaldığından, tip II fiberlerinin çapı da azalmaktadır. Tanyel ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 8 normal ve 8 inmemiş testisli iki grup karşılaştırılmış, İT grubundaki çocuklarda kremaster kasında androjen reseptör (AR) ekspresyonunun diğer gruptakilere göre 10 kat daha fazla olduğu görülmüş ve bunun da İT'lilerde daha düşük androjen etkisinin bir kanıtı olduğu sonucuna varılmıştır.(13)

Hormonal Manipulasyonlar

Hormonal tedavide human koryonik gonadotropin (hCG) ve gonadotropin saliverici hormon (GnRH) öncelikli olarak başvuru alanlardır. Luteinizan hormon saliverici hormon (LHRH) ile insan menopozal gonadotropinleri (hMG) de hormonoterapide başvuru labilen diğer seçeneklerdir. hCG ve LH'nin etkisi birbirine benzer olmakla beraber hCG'nin az miktarda FSH benzeri etkisi de bulunmaktadır. Leydig hücrelerini uyarak gonadal steroid hormonlarının üretimini uyarmaktadır. GnRH ise hipofizer LH üretimini stimüle ederek Leydig hücrelerinden testosteron üretimini artırır. Aynı zamanda hipofizer FSH üretimini de artırarak Sertoli hücrelerini uyarır. İT'de önerilen ilaç dozları hCG için, 4 hafta süreyle 10 kilogramın altındaki çocuklara 1000 IU, 10-20 kilogram arasındaki çocuklara 1500 IU ve 20 kilogram üzerindeki çocuklara 2500 IU şeklinde toplam 4000-10000 IU'dur. GnRH nazal sprey şeklinde kullanılmakta olup 4 hafta boyunca günde 1,2 mg olarak ve günde üç doz halin-

de uygulanmaktadır.(14) İki yaş altındaki çocuklarda hCG, inmemiş testislerin değerlendirilmesinde sınırlı role sahipken, hCG'ye yanıt 2 ila 6 yaş arasında daha yüksek oranda görülmekte ve bu oran yaş arttıkça azalmaktadır.(15)

Gerçek İT'lerde neoadjuvan veya adjuvan hormonoterapi kullanımının testislerin inmesiyle ilgili kısmen başarılı sonuçlar vermesinin yanında, retraktıl testislerin gerçek İT ile ayırımı da da tek başına hormonoterapi kullanılabilmektedir. Drabik ve arkadaşları, retraktıl testislerin, konjenital İT'lere oranla hormonoterapiye daha iyi yanıt vermesinden yola çıkarak bu iki grubu içeren bir çalışma planlamıştır.(16) Bu çalışmada retraktıl testis ve konjenital İT grubundakilerin appendiks testis epitelindeki androjen reseptörleri araştırılmış ve retraktıl testis grubunda bu reseptörler mevcutken, konjenital İT grubunda bu reseptörlerin görülemediği belirlenmiştir.

İnmemiş testis tedavisinde kullanılan hormonal ajanların tedavideki başarı oranları sırasıyla hCG %25, GnRH %18, LHRH ise %20'dir.(17-19) Diğer yandan tedavi sonrası %25 oranında testisin eski lokalizasyonuna çıkmakta olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, çocukların hormonoterapi sonrası düzenli muayenesi oldukça önemlidir. Hormonoterapinin tek başına uygulanması nüklere sebep olduğu gibi cerrahi sonrasında da gelişen sekonder İT'ler görülebilmektedir. Cerrahi sonrası sekonder İT'lerde takibin önemi ile ilgili Eijsbout ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, 109 vaka yıllık kontrollerle takip edilmiş, konservatif "bekle ve gör" yaklaşımının bu çocukların yarından fazlasını gereksiz cerrahi işlemden kurtardığını rapor etmişler ve bu sürecin testis volümünde herhangi bir kayba sebep olmadığını bildirmişlerdir.(20) Bu nedenle operasyona sekonder inmemiş testis vakalarında, ilerleyen zamanlarda tekrar spontan inme ihtimalinin yüksek olduğunu (%57) göz ardı etmemek gerekir.

Zivkovic ve arkadaşlarının yalnızca orşiopeksi yaptıkları ve sadece hormonoterapi verdikleri iki grubu karşılaştırmış ve LHRH ve /veya hCG'nin tek taraflı İT'lerde karşı taraf normal testisin germ hücre yapısı ve anormal histolojisi üzerine etkilerini araştırmıştır.(21) Sonuç olarak hormonoterapinin karşı taraf normal lokalizasyondaki testisin histopatolojisini olumlu etkilediği ve bu esnada germ hücrelere zarar verilmediği gösterilmiştir. Buna karşın, 4 İskandinav ülkesindeki klinisyenlerin İsveç'te yapmış oldukları ve sonuçlarını 2007 yılında "Nordic Consensus on Treatment of Undescended Testis" adıyla sundukları ortak bir çalışmada (İsveç, Norveç, Danimarka ve Finlandiya) hormonal tedavilerin başarı oranını %20'den daha düşük olduğu belirtilmekte ve ayrıca uzun dönemde spermatogenez üzerindeki olası olumsuz etkilerinin ötürü hormonoterapiden uzak durmak gerektiği vurgulanmaktadır. Önerileri, bu vakalara 6-12. ay arasında cerrahi müdahale uygulanması yönündedir.(22)

Adjuvan Tedavi

İnmemiş testis olgularında hormonoterapi uygulanması cerrahi öncesi veya cerrahi sonrası olacak şekilde yapılabilmektedir. Bunlardan hangisinin daha etkili olduğuna yönelik

literatürde yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bu konuda en geniş derlemelerden birisi, Biers ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmadır.(23) Bu çalışmada,1950-2009 yıllarında inmemiş testislerde hormonoterapi konusunda yayınlanan makaleleri pubmed üzerinden taranmış ve sonuç olarak inmemiş testislerde cerrahi sonrası hormonoterapiyi (LHRH, hCG) destekleyici güvenilir veriler olduğu vurgulanmıştır. Aynı çalışmada, adjuvan GnRH tedavisinin orşiopeksi sonrası inmemiş testislerde fertilitede iyileşme sağladığı belirtilmiş ve germ hücre sayısında, maturasyonunda ve sonraki semen parametrelerinde iyileşme sağlandığı ifade edilmiştir. Bu çalışma ışığında adjuvan hormonoterapiden en fazla faydalananların, bilateral olgular veya 2 yaş altı olup tek taraflı İT'liler olduğu belirlenmiştir. Uzun dönem maliyet ve fertilitate avantajının ise en çok bilateral İT'lilerde sağlandığı söylenmektedir. Bu derlemenin sonucunda ise hormonoterapinin günlük pratiğe daha sıklıkla girmesi gerektiği ifade edilmektedir.(22)

Klasik hormonoterapi dışında deneysel düzeyde büyüme hormonlarının İT üzerindeki etkinliğini araştırmak üzere Bingol ve arkadaşlarının, cerrahi olarak 12 haftalık tek taraflı inmemiş testis oluşturulan, ardından orşiopeksi yapılan sıçanlara lokal FGF, IGF ve GH verildiğinde her iki testiste de artmış haploid germ hücre popülasyonu görmüş ve bu bulgular ışığında büyüme faktörlerinin inmemiş testis vakalarında oluşan fertilitate bozukluklarını düzeltmede ümit verici sonuçlarının olabileceğini savunmuşlardır.(24)

Neoadjuvan Tedavi

İnmemiş testislerde hormonoterapinin farklı bir uygulama şekli de cerrahi öncesi neoadjuvan olarak verilmesidir. Neoadjuvan olarak uygulamanın gerçek inmemiş testis ve retraktıl testis ayırımında faydalı olabileceği, operasyon öncesi özellikle non-palpabl testisleri palpabl hale getirebileceği ve fertilitate üzerine olumlu etkisinin olabileceği yönünde yayınlar mevcuttur. Jallouli ve arkadaşlarının tarafından, 12-123 ay arasındaki 24 İT'li çocuğun 12'sine yalnızca orşiopeksi, diğer yarısına da orşiopeksi öncesi nazal spray şeklinde 4 hafta boyunca günde 1,2 mg GnRH neoadjuvan olarak verilmiş ve neoadjuvan tedavi alanlarda fertilitate indeksinde belirgin düzelme sağlandığı tespit edilmiştir.(25) Bu sonuç, İT'li hastaların neoadjuvan hormonoterapi ile ileri yaşlarda karşılaşılabilecekleri fertilitate sorununun düzeltilebileceği tezini güçlendirmiştir.

Testisin histolojik yapısını ve fertilitate potansiyelini düzeltmek için inmemiş testislerde cerrahi öncesinde neoadjuvan olarak hormonoterapi kullanılabilir.(25, 26) Bu amaçla 6. ayda 1,2 mg/dL olarak bir ay süreyle kullanılıp normal endokrin ortamın ve fertilitatenin restorasyonu sağlanmaktadır.(20) Bazı yazarlar ise neoadjuvan hormonoterapinin her inmemiş testis için uygulanması gerektiğini, yalnızca 1 yaş altında, bilateral inmemiş testisi olan ve bir yaş üzerinde ultrasonda küçük abdominal veya yüksek inguinal testisi olan veya tek testisi olan vakalarda uygulanmasının daha faydalı olacağını savunmuşlardır.(8)

Schwentner ve arkadaşlarının, primer kriptorşidizmlilerde preoperatif GnRH tedavisinin fertilitate indeksinde anlamlı iyileşme sağladığını ve nazal uygulamanının çocuklarda güvenli bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir.(27), Fertilitate indeksindeki düzelme avantajını yakalamak için 1 yaşında orşiopeksi yapılmadan önce GnRH uygulanması gerekliliğini ve bu nedenle ileri yaşlarda uygulanan hormonoterapinin her ne kadar testisin inmesine kısmen faydalı olsa da testis histolojisinde restorasyon sağlayamayacağını vurgulamıştır.

Han ve arkadaşlarının İT'lerde distal gubernakuler yapışıklığın genellikle anormal yerleşimli olduğunu (%93) ve bu nedenle neoadjuvan verilecek olan hormonoterapinin yetersiz kalabileceğini veya testisin normal lokalizasyonuna indikten sonra sebat etmesini sağlayamayacağını öne sürmüştür.(28) Bu nedenle İT'li çocuklarda hormonoterapiden ziyade, erken cerrahi düzeltmenin daha garantili bir çözüm olduğunu savunmuşlardır. Prezewratil ve arkadaşlarının, İT'li çocuklardaki normal testiküler inişte önemli rol oynayan paratestiküler dokulardaki östrojen ve progesteron reseptör ekspresyon durumunu incelemiş ve östrojen alfa reseptör miktarının kremaster kası ve prosesus vajinaliste hCG tedavisi alan grupta belirgin olarak arttığını göstermişlerdir.(29) Preoperatif verilen hCG'nin palpe edilemeyen testisleri palpe edilebilir hale getirdiği ve cerrahi esnasında faydalı olabileceği de Polascik ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada belirlemişlerdir.(30)

Hormonal Tedavilerin Yan Etkileri

Hormonal manipulasyonların yan etkileri, skrotum rugasında ve pigmentasyonunda artış, peniste büyüme, sık ereksiyon, artmış iştah ve kilo artışı, tedavi kesildikten sonra gerileyen pubik kıllanmada artış ve artmış sinirlilik halidir.(5) Bu yan etkilerin genellikle hafif derecede ve geçici olduğu görülmektedir. Ancak literatürde belirtilen en önemli yan etkiler genellikle deneysel çalışmalarda tespit edilmiş olan fertilitateye olumsuz etkilerin gösterildiği çalışmalardır. Karaman ve arkadaşlarının yaptıkları deneysel çalışmada, hCG'nin normal sıçanların seminifer tübül yapısını bozduğunu ve bunun doza bağımlı olarak geliştiğini ve hCG kesildikten sonra da bu değişikliklerin geriye döndüğünü tespit etmişlerdir.(31) İrkilata ve arkadaşlarının 30 sıçanda tek taraflı ve bilateral İT oluşturup 1500 ve 5000 U/m² hCG uygulamıştır.(32) Bu sıçanlarda, hCG tedavisinin dozuna, İT'nin durumuna bağlı olarak, memeli hücrelerinde apoptozisde kilit rol oynayan caspase-3 aktivitesinde belirgin artış gözlemişlerdir.

Avrupa Üroloji Derneği (EAU) Kılavuzu 2012

İnmemiş testis tedavisinde hormonoterapinin (hCG veya GnRH) başarı şansı %20'dir. İT yerleşim yeri yükseldikçe, hormonoterapinin başarı şansı o kadar azalır. hCG uygulaması 2-3 hafta süreyle 4 doz halinde toplam 6000 veya 9000 IU hastanın yaşı ve kilosuna göre ayarlanarak verilir. GnRH ise 4 hafta boyunca her gün, günde 3 kez toplam 1,2

mg/gün intranasal olarak verilir. Hormonoterapinin cerrahi öncesi veya sonrası verilmesi fertilité açısından faydalı olabilir ama uzun dönemli çalışmalar beklenmelidir. Diğer yandan hormonoterapinin germ hücre apoptozisini indükleyerek spermatogeneze zarar verebileceğini gösteren yayınlar da mevcuttur.(33, 34)

Sonuç

Literatürde hormonal tedavinin başarılı olup olmamasıyla ilgili birçok farklı sonuçlar ortaya konmuştur. Bu karşıt sonuçların ortaya çıkmasındaki temel faktör kullanılan hormonoterapilerde bir konsensus sağlanmamış olması ve bu nedenle verilen ilaç ve dozların farklılığıdır. Ayrıca çalışmalara retraktil testislerin de dahil edilmesi sonuçlardaki farklılığın diğer bir sebebidir. Özellikle bilateral İT'nin tedavi edilmemesi durumunda azospermi kaçınılmaz bir son iken, medikal tedavi alanlarda bu oranda anlamlı bir düzelme sağlandığı belirtilmektedir. Diğer taraftan, hCG'nin germ hücre apoptozisine neden olarak fertilitéye zarar verebileceğini bildiren yayınların da olması bu konuda net görüş birliği sağlanamamasının en önemli nedenidir.

Bu konunun netlik kazanabilmesi için ortak İT kriterlerinin ve tedavi protokollerinin oluşturularak yapılacak çok merkezli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Docimo SG. The results of surgical therapy for cryptorchidism: a literature review and analysis. *J Urol* 1995;154:1148-52. [CrossRef]
2. Cortes D, Kjellberg EM, Breddam M, Thorup J. The true incidence of cryptorchidism in Denmark *J Urol* 2008;179:314-8.
3. John Radcliffe Hospital Cryptorchidism Study Group. Cryptorchidism: a prospective study of 7500 consecutive male births; *Arch Dis Child* 1992;67:892-9. [CrossRef]
4. Acerini CL, Miles HL, Dunger DB, Ong KK, Hughes IA. The descriptive epidemiology of congenital and acquired cryptorchidism in UK infant cohort. *Arch Dis Child* 2009;94:868-72. [CrossRef]
5. Burgu B, Baker LA, Docimo SG. Cryptorchidism. J.P. Gearhart, R.C. Rink, P.D.E. Mouriquand (Eds.), *Pediatric urology*, vol. 2WB Saunders, Philadelphia, PA 2009;563-76.
6. Wenzler DL, Bloom DA, Park JM. What is the rate of spontaneous testicular descent in infants with cryptorchidism? *J Urol* 2004;171:849-51. [CrossRef]
7. Schneck FX, Bellinger MF. Abnormalities of the testes and scrotum and their surgical management. *Campbell-Walsh Urology*. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Ninth Edition. Philadelphia, Saunders 2007;3761-98.
8. Comploj E, Pycha A. Diagnosis and management of cryptorchidism. *Eur Urol Supp* 2012; 11: 2-9. [CrossRef]
9. Hadziselimovic F, Herzog B, Buser M. Development of cryptorchid testes. *Eur J Pediatr* 1987;146:8-12. [CrossRef]
10. Rune GM, Mayr J, Neugebauer H, Anders C, Sauer H. Pattern of Sertoli cell degeneration in cryptorchid prepubertal testes. *Int J Androl* 1992;15:19-31. [CrossRef]
11. Huff DS, Hadziselimovic F, Snyder HM 3rd, Blythe B, Duckett JW. Histologic maldevelopment of unilaterally cryptorchid testes and their descended partners. *Eur J Pediatr* 1993;152:11-4. [CrossRef]
12. Huff DS, Hadziselimovic F, Duckett JW, Elder JS, Snyder HM. Germ cell counts in semithin sections of biopsies of 115 unilaterally cryptorchid testes: the experience from the Children's Hospital of Philadelphia. *Eur J Pediatr* 1987;146:25-7. [CrossRef]
13. Tanyel FC, Yüzbaşıoğlu A, Kocaefe Ç, Diclehan O, Özgüç M. Androgen receptor immunostaining and androgen receptor messenger ribonucleic acid expression are increased in cremaster muscles associated with undescended testis. *Urology* 2006;67:855-8. [CrossRef]
14. Boagert GA. Undescended testes. *Handbook of Pediatric Urology*. Second edition. Philadelphia, Lippincot Williams & Wilkins 2005; 20-9.
15. Miller OF, Stock JA, Cilento BG, McAleer IM, Kaplan GW. Prospective Evaluation of Human Chorionic Gonadotropin in the Differentiation of Undescended Testes From Retractable Testes. *J Urol* 2003;169:2328-31. [CrossRef]
16. Drabik G, Telek A, Dienes B, Ruzsnavszky O, Kovács I, Flaskó T, Balla G, Kiss C, Józsa T. C129 The androgen status of the appendix testis determines the effect of hormonal treatment in cryptorchidism. *Eur Urol Supp* 2009;8:700. [CrossRef]
17. Rajfer J, Handelsman DJ, Swerdloff RS, et al. Hormonal therapy of cryptorchidism: a randomized, double-blind study comparing human chorionic gonadotropin and gonadotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 1986;314:466-70. [CrossRef]
18. Bertelloni S, Baroncelli GI, Ghirri P, Spinelli C, Saggese G. Hormonal treatment for unilateral inguinal testis: comparison of four different treatments. *Horm Res* 2001;55:236-9. [CrossRef]
19. Henna MR, Del Nero RG, Sampaio CZ, et al. Hormonal cryptorchidism therapy: systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials. *Pediatr Surg Int* 2004;20:357-9. [CrossRef]
20. Eijsbouts SW, SMPF de Muinck Keizer-Schrama, Hazebroek FWJ. Further Evidence for Spontaneous Descent of Acquired Undescended Testes. *J Urol* 2007;178:1726-9. [CrossRef]
21. Zivkovic D, Bica DG, Hadziselimovic F. Effects of hormonal treatment on the contralateral descended testis in unilateral cryptorchidism. *J Pediatr Urol* 2006;2:468-72. [CrossRef]
22. Ritzén EM, Bergh A, Bjerknes R, et al. Nordic consensus on treatment of undescended testes. *Acta Paediatr* 2007;96:638-43. [CrossRef]
23. Biers SM, Malone PS. A critical appraisal of the evidence for improved fertility indices in undescended testes after gonadotropin-releasing hormone therapy and orchidopexy. *J Pediatr Urol* 2010;6:239-46. [CrossRef]
24. Bingol M, Bahadır GB, Vargun R, et al. Effects of Local and Sustained Release of FGF, IGF, and GH on Germ Cells in Unilateral Undescended Testis in Rats. *Urology* 2010;75:223-8. [CrossRef]
25. Jallouli M, Rebai T, Abid N, Bendhaou M, Kassis M, Mhiri R. Neoadjuvant Gonadotropin-releasing Hormone Therapy Before Surgery and Effect on Fertility Index in Unilateral Undescended Testes: A Prospective Randomized Trial. *Urology* 2009;73:1251-4. [CrossRef]
26. Hadziselimovic F, Herzog B. Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone analogue after successful orchidopexy markedly improves the chance of fertility later in life. *J Urol* 1997;158:1193-5. [CrossRef]
27. Schwentner C, Oswald J, Kreczy A, et al. Neoadjuvant gonadotropin-releasing hormone therapy before surgery may improve the fertility index in undescended testes: a prospective randomized trial. *J Urol* 2005;173:974-7. [CrossRef]

28. Han WK, Kim JH, Hong CH, Han SW. Structural evidence against hormonal therapy for cryptorchid testis: Abnormal gubernacular attachment. *J Urol* 2004;171:2427-9. [\[CrossRef\]](#)
29. Przewratil P, Paduch DA, Kobos J, Niedzielski J. Expression of estrogen receptor α and progesterone receptor in children with undescended testicle previously treated with human chorionic gonadotropin. *J Urol* 2004;172:1112-6. [\[CrossRef\]](#)
30. Polascik TJ, Kirk MC, Jeffs RD, Gearhart JP. Reappraisal of the Role of Human Chorionic Gonadotropin in the Diagnosis and Treatment of the Nonpalpable Testis: A 10-year Experience. *J Urol* 1996;156:804-6. [\[CrossRef\]](#)
31. Karaman I, Kaya C, Pirincci N, Tuken M, Yilmazgumrukcu G, Ozturk M. Are the effects of human chorionic gonadotropin on normal testicular tissue in rats dose-dependent and reversible? *Eur Urol Supp* 2005;4:100. [\[CrossRef\]](#)
32. Ircalata HC, Zor M, Yesilkaya E, et al. Caspase 3 activity in hCG treated descended and undescended rat testes. *J Urol* 2011;185:102. [\[CrossRef\]](#)
33. Hadziselimovic F. Cryptorchidism, Its Impact on Male Fertility. *Eur Urol* 2002;41:121-3. [\[CrossRef\]](#)
34. Tekgöl S, Riedmiller H, Dogan HS, et al. EAU Guideline on Pediatric Urology 2012; 11-2.