

İnmemiş Testis | Undescended Testis

İnmemiş Testisin Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi
Epidemiology and Etiology of Cryptorchidism**Ahmet Rüknettin Aslan**

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1.Üroloji Kliniği, İstanbul

Özet | Abstract

İnmemiş testisin görülme sıklığına yönelik çalışmalarda son birkaç on yılda çarpıcı farklılıklar rapor edilmiştir. Metodolojiden ve bizzat inmemiş testisin tanımından kaynaklanabilecek bu farklılıklara, çevresel faktörlerin ve hormon yapısını bozan kimyasalların da sebep olabilecekleri görüşü son yıllarda ağırlık kazanmaktadır. Genetik alanındaki gelişmeler sayesinde özellikle INSL3 peptidinin inmemiş testis etiyo-lojisindeki rolünü ortaya koyulmuş, bu alanda umut verici gelişmeler yaşanmıştır. Günümüzde inmemiş testisin hem doğumsal hem de edinsel formlarının olduğu, her iki tipin de etiyo-lojisinde birden fazla mekanizmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Epidemiyoloji, etiyo-loji, insidans, inmemiş testis

In the last few decades, some striking differences have been reported among studies concerning the incidence of cryptorchidism. Although these differences may be attributed to the methodology or the definition of cryptorchidism itself, environmental factors and endocrine disruptors are also currently proposed as causative agents. The etiological role of INSL3 has been well established due to progress in the field of genetics. Today, we believe that cryptorchidism includes both congenital and acquired types and there are several mechanisms to explain the etiology of both types.

Key words: Cryptorchidism, epidemiology, etiology, incidence

İnmemiş Testiste Epidemiyolojik Çalışmalar

İnmemiş testisin epidemiyolojik verileri değerlendirilirken dikkat edilmesi gereken birçok nokta vardır. İnsidans çalışmaları kabaca iki ana kategoride yapılmaktadır: Bunlardan birincisi genellikle halk sağlığı bölümleri tarafından yürütülen, hastane kayıtları ya da farklı araştırma veri tabanlarının (örneğin doğumsal anomali gözlem veri tabanları) geriye dönük incelemesi sonucu ortaya çıkan çalışmalardır. Bu tarz çalışmaların başlıca dezavantajları, hastalık kodlamalarında zaman içinde yapılan değişikliklerin ya da kodlama yanlışlıklarının sonuca olan direkt etkileri ve hastalık tanımında karşılaşılan ülkesel, bölgesel, hatta hastane ya da doktorlar arası farklılıklardır. İkinci kategoride ise hasta serilerinin daha sınırlı olduğu, genellikle prospektif, tek ya da çok merkezli olarak yürütülen klinik çalışmalar vardır. Metodoloji açısından daha güvenilir sonuçlara ulaşılsa da, hastalığın tanımındaki değişiklik burada da farklı çalışmaları kıyaslamada zorluk yaratmaktadır. Daha spesifik olmak gerekirse, inmemiş testis tanısı yalnızca fizik muayeneye koyulur ve çalışmalar göstermiştir ki, iki farklı doktor, hatta aynı doktor tarafından farklı zaman veya koşullarda yapılan muayeneler arasında, testisin yerini belirleme açısından önemli farklılıklar olabilmektedir.(1) Ayrıca yayımlanmış makalelere bakıldığında, kimi yazarların muayeneye indirildikten sonra supraskrotal pozisyonda kalan testisleri "inmemiş" olarak kabul ettikleri, bazılarınınnsa bunu "retraktıl" gruba dahil ettikleri görülmektedir. Muayene

ve tanımdaki bu değişiklikler, farklı insidans rakamlarını açıklamakta en belirleyici parametrelerdir.

Epidemiyolojik çalışmaların en çok referans alınanı, hiç kuşkusuz Scorer'ın 1950 Londra'sında yürüttüğü 3000'den fazla bebeğin tanı koyulup takip edildiği çalışmadır.(2) Bu çalışmada termde doğanlarda %2.7, 2500 gramdan düşük doğum tartısı olanlarda ise %21 kriptorşidizm sıklığı bildirilmiş, üçüncü ay sonundaki sıklık ise %0.8 olarak verilmiştir. Bu oranlar askerler arasında yapılan insidans rakamlarıyla, yani erişkinlerle, uyum göstermektedir ve yıllardır çocuk ürolojisi kitap ve makalelerinde referans değerler olarak kullanılmışlardır.(3) Ancak 1970 ve 1980 yıllarında yapılan çalışmalarda inmemiş testis sıklığının neredeyse iki kat artış gösterdiği belirtilmiştir. Buna ek olarak, İngiltere'de, 4 yıllık bir süreçte, 7400 çocuğu kapsayarak yapılan bir kohortta, inmemiş testis sıklığı doğumda %4.9, üçüncü ayda %1.5 olarak verilmiştir.(4) Bu artışın 2500 g eşik değeri alındığında 4 kata kadar varması dikkat çekicidir. Benzer artışların farklı ülkelerden gelen çalışmalarda da desteklendiği bu dönemde, bu artışın çevresel etkiler ve kimyasalların hormonlar üzerine etkileri sebebiyle olabileceği öne sürülmüştür.(5, 6) Bu çalışmalardan İskandinavya kökenli olanında Danimarka ve Finlandiya'da yapılan tarama sonucu, iki ülke arasında inmemiş testis sıklığı açısından çarpıcı farklılıklar bulunmuştur.(6) Finlandiya'da doğan erkek çocuklarda sıklık %2.4 iken, Danimarka'da doğanlarda %9 gibi çarpıcı bir oran saptan-

mıştır. Üçüncü ay değerlendirmelerinde sıklık, sırasıyla %1.9 ve %1 olarak verilmiştir. Yazarlar bu farklılığı Danimarka erişkin erkek nüfusundaki yüksek testis tümörü ve bozulmuş sperm parametrelerini açıklamaya çalışmışlardır. Hafif derecedeki (çoğunluğu 3. ayda inen) inmemiş testislerin etiyojilerinde ise, kimyasalların ve çevresel etmenlerin sorumlu olabilecekleri görüşü hakimdir.

Yakın zamanda yayımlanmış bir makalede ise, Danimarka'da 2002 yılında doğan 1094 erkek bebeğin 4 yıllık takiplerinde kriptorşidizm insidansı %2.4 olarak bildirmiştir, %9'luk rakamın gerçekçi olmadığı yorumu yapılmıştır.(7) Yazarlar bu düşüş trendini orşiopeksi sayısında genel olarak görülen azalmanın da desteklediğini belirtmişlerdir. Gerçekten de değişik ülkelerden gelen orşiopeksi sayıları bu görüşü destekler niteliktedir. Buna göre 1990'larda İngiltere'de orşiopeksi sayıları %33-%50 düşerken, A.B.D.'de üç farklı veri tabanının ikisinde benzer bir eğilim görülmüştür.(8, 9) İnmemiş testis sıklığını, yapılan orşiopeksi ameliyat sayıları üzerinden tahmin etmenin bazı kaçınılmaz sakıncaları vardır. Bunların başında retraktıl testislere de orşiopeksi yapılmış olması ihtimali gelir ki, orşiopeksi ameliyat oranlarının gerçek inmemiş testis insidansından fazla olması bunun bir göstergesidir. Uzun yıllar boyunca retraktıl testisler normalin bir varyantı olarak değerlendirilip, kişi için bir risk teşkil etmediği vurgulanırken, yeni yayınlar bunun tersi görüşler içermektedir.(10) Bir diğer sebep de, inmemiş testisin potansiyel komplikasyonlarından (infertilite, tümör) giderek daha çok haberdar olunması ve ameliyatın bir kurtuluş seçeneği olarak görülmesi olabilir.

Orşiopeksi sayılarının kısmen aynı kalıp bazı ülkelerde de düşüş göstermesinin yanında, ideal olarak önerilen 2 yaşından önce yapılma oranları gelişmiş ülkelerde bile beklenen düzeyde değildir.(7, 11) Bunun olası sebeplerinden bir tanesi bu testislerin bir kısmının doğum sırasında inmiş oldukları halde, ilerleyen yaşlarda yukarı doğru kaçmalarıdır. "Edinsel kriptorşidi" veya "yükselen testis" olarak da adlandırılan bu durum, oldukça seçilmiş hasta gruplarında yapılan çalışmalarda doğumsal kriptorşididen 3 kat daha fazla görülmektedir.(12) Farklı yaş gruplarından, seçilmemiş hasta gruplarında yapılan bir prevalans çalışmasında, 6-13 yaş arasında edinsel kriptorşidi %1.2-%2.2 arasında bulunurken, doğumsal kriptorşidi %0.6-%1.2 oranında bulunmuştur.(13) Edinsel kriptorşidi prevalansını daha doğru tespit etmek için nüfus tabanlı çalışmalara gerek olsa bile, ileri yaş orşiopeksilerinin bir bölümünden sorumlu oldukları şüphe götürmez. Avustralya'dan yapılan yakın dönem bir yayın, tüm orşiopeksilerin %46'sının edinsel kriptorşidilere yapıldığını söylemektedir.(14)

İnmemiş Testiste Risk Faktörleri

Özetlemek gerekirse son 60 yıl içerisinde insidansta görülen bu değişiklikler çalışma metodolojilerindeki farklılıklardan, çevresel etkenlerden, kimyasal bozuculardan, genetik, ırksal ve coğrafi faktörlerden kaynaklanıyor olabilir. Etiyolojik açıdan son 60 yılda belki de değişmeyen en önemli bulgu, inmemiş testisin preterm, düşük doğum tartılı (<2500 g) ve gestasyon yaşına göre küçük (SGA) bebeklerde daha sık görülmesidir.(4, 7) Prematür bebeklerin doğum-

sal kriptorşidizm için risklerinin artmış olmasının sebebi, kendi başına doğumun erken olmasıdır. Bu çocukların çoğunda testisin normal iniş zamanı olan 36. haftaya gelindiğinde normal pozisyonuna inmiş olduğu gözlenir. Postpartum 3. ay kontrollerinde en fazla düzelme de düşük doğum tartılı ve SGA'lı hasta grubunda gözlenmektedir. Tekil gebeliklerde doğum kilosu ve pretermlik prevalansı etkilerken, ikiz gebeliklerde herhangi bir etkisinin olmaması enteresandır. Testisin inişinin kısmen fetal testis tarafından salgılanan testosteron etkisinde olduğu düşünülmektedir. Bunun da fetal yaşamda en önemli kaynağı, plasenta tarafından salgılanan hCG'dir. Doğum tartısı 2500 gramdan az olan tekil bebeklerde, kriptorşidizmle düşük plasenta ağırlığı arasında doğru bir orantı vardır. İkiz gebeliklerde düşük doğum tartısının ve prematüritenin daha sık görülmesine rağmen inmemiş testis sıklığında bir farklılık olmaması, ikizlerde plasenta ağırlığının tekillere kıyasla daha fazla olmasının koruyucu etkisiyle açıklanabilir. (7) Bunların dışında, kronik alkol kullanımı ve sigara gibi anneye bağlı bazı faktörlerin de inmemiş testis görülme sıklığını artırdığını gösteren münferit yayınlar vardır.(15)

İnmemiş Testis Etiyolojisinde Çevresel ve Genetik Faktörler

İnmemiş testisle birlikte başka bazı genital bozuklukların da sık görülmesi, bunların ortak bir etiyojije sahip olup olmadıkları sorusunu akla getirmektedir. İçeriğinde kriptorşidizm, hipospadias, düşük semen kalitesinin sebep olduğu infertilite ve testis kanseri de bulunan testiküler disgenезis sendromu (TDS), son yıllarda giderek rağbet gören bir olgudur.(16) Genetik ya da çevresel faktörlerin sebep olduğu Leydig hücre disfonksiyonunun, hem kriptorşidizme hem de hipospadiasa sebep olabileceği öne sürülmüştür. Çevresel faktörler ve özellikle endokrin yapıyı bozan kimyasallarla yapılmış birçok çalışma vardır. Özellikle bahçecilikte kullanılan tarım ilaçlarına maruz kalan gebelerin çocuklarında kriptorşidi sıklığında artış olduğu bildirilmiş, bu bulgular yeni yapılan vaka kontrollü çalışmalarla da desteklenmiştir.(17-19)

Bu konuda zaten öteden beri etkileri iyi bilinen dietilstilbesteroles (DES) anne karnında maruz kalmış erkekler arasında yapılan yeni bir kohort çalışmada, özellikle gebeliğin erken dönemlerinde ve yüksek doz DES kullanmış vakalarda artmış kriptorşidizm sıklığına dikkat çekilmiştir.(20) Ancak DES'e maruziyet fertilitayı etkilememektedir.(21, 22)

Hayvan deneylerinde yan etkileri gösterilmiş olan plastik hammaddelerinden ftalat türevlerinin, insanda süte geçerek erkek çocuklarda da genital bozukluklara yol açabilecekleri bildirilmiştir.(23) Özellikle yapılar ve giysilerde yangından koruyucu olarak kullanılan polibromine difenil eterin de (PBDE) benzer şekilde süte ve plasentaya geçiş kriptorşidizm sıklığını artırabileceği söylenmektedir.(24) Bu kimyasalların yalnızca kriptorşidinin değil, hipospadias gibi başka bozuklukların da görülme sıklığını artırdıkları düşünülmektedir.

Son yıllarda inmemiş testis etiyojisinin araştırmasında görülen en önemli gelişme, genetik faktörlerin etkilerinin ortaya net biçimde koyulmasıdır. İnsülin Benzeri peptid 3 (INSL3) olarak adlandırılan peptidin izole edilip, Leydig hücreleri tarafından eksprese edildiğinin gösterilmesinden bu yana olduk-

ça yol kat edilmiştir.(25) Bugün biliyoruz ki INSL3, testisin inişinde özellikle abdominal faza etkisi olduğu düşünülen gubernakulumun gelişiminde rol almaktadır. INSL3 bu etkisini yalnızca LGR8 (diğer adı GREAT) reseptörü aracılığıyla göstermektedir.(26) Yapılan deneylerde INSL3 ve GREAT genlerinden herhangi birinin inaktive edilmesi durumunda, gubernakulumun gelişmediği ve testislerin yüksek abdominal pozisyonda kaldıkları gösterilmiştir.(27) Ancak hayvan deneylerindeki bu umut verici bulgular kriptorşidili hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda tam karşılığını bulamamıştır. Gerek INSL3 hormonunu, gerekse GREAT reseptörünü kodlayan genlerin mutasyon analizleri sonucunda, kontrol gruplarından farklı olarak kriptorşidizme yol açabilecek yaklaşık 10 adet mutasyon tespit edilebilmiştir.(28-31) Ancak bu mutasyonların çok düşük frekanslarda olmaları ve birçoğunun bu genlerin fonksiyonel ürünlerini in vitro etkilemiyor olması, inmemiş testis etiolojisinde farklı mekanizmaların da yoğun bir şekilde etkili olduklarının belirtisidir.(28, 29)

Testisin inguinokrotal inişinin ağırlıklı olarak androjenlerin etkisi altında olduğu düşünülür. Androjen reseptör (AR) geninde kriptorşidiye yol açan nokta mutasyonları son derece azdır. Ancak bazı münferit inmemiş testis ve hipospadias vakalarında AR geninin idaresinden sorumlu polimorfik GGN segmentinin normalden uzun bulunduğu, bunun da reseptörün daha az çalışmasına sebep olabileceği bildirilmiştir.(32) Ayrıca androjenlerin genitofemoral siniri, kalsitonin gen bağlantılı peptid (CGRP) aracılığıyla uyararak inguinokrotal inişi kontrol ettikleri öne sürülmektedir.(33)

Bunlar dışında hipogonadotropik hipogonadizm, Down, prune belly, Prader-Willi ve persistan Müllerian kanal sendromları da tek ya da iki taraflı inmemiş testisin görülebileceği hastalıklar arasındadır. Bunlardaki etiyolojik sebepler genetik, hormonal, anatomik veya mekanik olabilir.

Sonuç

İnmemiş testis epidemiyolojisinde daha sağlıklı verilere ulaşmak için ortak tanı kriterlerinin benimsendiği, nüfus tabanlı çalışmalar yapmak gerekir. Doğumsal ve edinsel inmemiş testis insidanslarının ayrı hesaplanabilmesi için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Çevresel ya da genetik etmenlerin kriptorşidizm gelişimini bir şekilde kolaylaştırdıkları bir gerçektir. Ancak bunun münferit vakalar yoluyla mı, yoksa TDS'nin bir parçası olarak mı meydana geldiği şu an için kesinlik kazanmamıştır. İnmemiş testisin etiolojisinin çok faktörlü olduğunu söylemek, bugünkü bilgilerimiz ışığında en doğru yaklaşım gibi görünmektedir. Moleküler çalışmalar, bu konuda gelecekte daha yol gösterici olmaya adaylardır.

Kaynaklar

- Olsen LH. Inter-observer variation in assessment of undescended testis. Analysis of kappa statistics as a coefficient of reliability. *Br J Urol* 1989;64:644-8.
- Scorer CG. The Descent of the Testis. *Arch Dis Child*. 1964;39:605-9.
- Baumrucker G. Incidence of testicular pathology. *Bull US Army Med Dept* 1946;5:312.
- Cryptorchidism: a prospective study of 7500 consecutive male births, 1984-8. *John Radcliffe Hospital Cryptorchidism Study Group. Arch Dis Child* 1992;67:892-9.
- Berkowitz GS, Lapinski RH, Dolgin SE, Gazella JG, Bodian CA, Holzman IR. Prevalence and natural history of cryptorchidism. *Pediatrics* 1993;92:44-9.
- Boisen KA, Kaleva M, Main KM, Virtanen HE, Haavisto AM, Schmidt IM, et al. Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *Lancet* 2004;363:1264-9.
- Cortes D, Kjellberg EM, Breddam M, Thorup J. The true incidence of cryptorchidism in Denmark. *J Urol* 2008;179:314-8.
- Toledano MB, Hansell AL, Jarup L, Quinn M, Jick S, Elliott P. Temporal trends in orchidopexy, Great Britain, 1992-1998. *Environ Health Perspect* 2003;111;129-32.
- Paulozzi LJ. International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism. *Environ Health Perspect* 1999;107:297-302.
- Agarwal PK, Diaz M, Elder JS. Retractable testis-is it really a normal variant? *J Urol* 2006;175:1496-9.
- Capello SA, Giorgi LJ Jr, Kogan BA. Orchiopexy practice patterns in New York State from 1984 to 2002. *J Urol* 2006;176:1180-3.
- Hack WW, Meijer RW, Van Der Voort-Doedens LM, Bos SD, De Kok ME. Previous testicular position in boys referred for an undescended testis: further explanation of the late orchidopexy enigma? *BJU Int* 2003;92:293-6.
- Hack WW, Sijstermans K, van Dijk J, van der Voort-Doedens LM, de Kok ME, Hobbelt-Stoker MJ. Prevalence of acquired undescended testis in 6-year, 9-year and 13-year-old Dutch schoolboys. *Arch Dis Child* 2007;92;17-20.
- Bonney T, Hutson J, Southwell B, Newgreen D. Update on congenital versus acquired undescended testes: incidence, diagnosis and management. *ANZ J Surg* 2008;78;1010-3.
- Thorup J, Cortes D, Petersen BL. The incidence of bilateral cryptorchidism is increased and the fertility potential is reduced in sons born to mothers who have smoked during pregnancy. *J Urol* 2006;176:734-7.
- Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001;16:972-8.
- Weidner IS, Moller H, Jensen TK, Skakkebaek NE. Cryptorchidism and hypospadias in sons of gardeners and farmers. *Environ Health Perspect* 1998;106:793-6.
- Damgaard IN, Skakkebaek NE, Toppari J, Virtanen HE, Shen H, Schramm KW, et al. Persistent pesticides in human breast milk and cryptorchidism. *Environ Health Perspect* 2006;114;1133-8.
- Fernandez MF, Olmos B, Granada A, Lopez-Espinosa MJ, Molina-Molina JM, Fernandez JM, et al. Human exposure to endocrine-disrupting chemicals and prenatal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a nested case-control study. *Environ Health Perspect* 2007;115:8-14.
- Palmer JR, Herbst AL, Noller KL, Boggs DA, Troisi R, Titus-Ernstoff L, et al. Urogenital abnormalities in men exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. *Environ Health* 2009;8;37.
- Perez KM, Titus-Ernstoff L, Hatch EE, Troisi R, Wactawski-Wende J, Palmer JR, et al. Reproductive outcomes in men with prenatal exposure to diethylstilbestrol. *Fertil Steril* 2005;84;1649-56.
- Wise LA, Titus-Ernstoff L, Palmer JR, Hoover RN, Hatch EE, Perez KM, et al. Time to pregnancy and secondary sex ratio in men exposed prenatally to diethylstilbestrol. *Am J Epidemiol* 2007;166;765-74.

23. Main KM, Mortensen GK, Kaleva MM, Boisen KA, Damgaard IN, Chellakooty M, et al. Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. *Environ Health Perspect* 2006;114:270-6.
24. Main KM, Kiviranta H, Virtanen HE, Sundqvist E, Tuomisto JT, Tuomisto J, et al. Flame retardants in placenta and breast milk and cryptorchidism in newborn boys. *Environ Health Perspect* 2007;115:1519-26.
25. Adham IM, Burkhardt E, Benahmed M, Engel W. Cloning of a cDNA for a novel insulin-like peptide of the testicular Leydig cells. *J Biol Chem* 1993;268:26668-72.
26. Bogatcheva NV, Truong A, Feng S, Engel W, Adham IM, Agoulnik AI. GREAT/LGR8 is the only receptor for insulin-like 3 peptide. *Mol Endocrinol* 2003;17:2639-46.
27. Nef S, Parada LF. Cryptorchidism in mice mutant for *Insl3*. *Nat Genet* 1999;22:295-9.
28. Feng S, Cortessis VK, Hwang A, Hardy B, Koh CJ, Bogatcheva NV, et al. Mutation analysis of *INSL3* and *GREAT/LGR8* genes in familial cryptorchidism. *Urology* 2004;64:1032-6.
29. Ferlin A, Bogatcheva NV, Gianesello L, Pepe A, Vinanzi C, Agoulnik AI, et al. Insulin-like factor 3 gene mutations in testicular dysgenesis syndrome: clinical and functional characterization. *Mol Hum Reprod* 2006;12:401-6.
30. El Houate B, Rouba H, Sibai H, Barakat A, Chafik A, Chadli el B, et al. Novel mutations involving the *INSL3* gene associated with cryptorchidism. *J Urol* 2007;177:1947-51.
31. Bogatcheva NV, Ferlin A, Feng S, Truong A, Gianesello L, Foresta C, et al. T222P mutation of the insulin-like 3 hormone receptor *LGR8* is associated with testicular maldescent and hinders receptor expression on the cell surface membrane. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292:E138-44.
32. Aschim EL, Nordenskjold A, Giwercman A, Lundin KB, Ruyhayel Y, Haugen TB, et al. Linkage between cryptorchidism, hypospadias, and GGN repeat length in the androgen receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5105-9.
33. Shenker NS, Huynh J, Farmer PJ, Hutson JM. A new role for androgen in testicular descent: permitting gubernacular cell proliferation in response to the neuropeptide, calcitonin gene-related peptide. *J Pediatr Surg* 2006;41:407-12.