

İnmemiş Testis | Undescended Testis

Kanser ve Fertilitate: İnmemiş Testisin Uzun Dönem Sırları
Cancer and Fertility: Long Term Cryptos of Cryptorchidism

Fatih Çanaklı

Medical Park Ordu Hastanesi, Üroloji ve Çocuk Ürolojisi Uzmanı, Ordu

Özet | Abstract

İnmemiş testislerin testis kanseri ve infertilite yönünden artmış riski yüzyıldır bilinmektedir. Yakın geçmişe kadar ürologlar arasındaki yaygın inanış testisler ameliyatla indirilse dahi her iki riskin de değişmeden devam ettiği idi, ancak konu hakkındaki bilgilerimiz son beş yılda hızla değişmiştir. Bu derlemede inmemiş testislerde tümör gelişimi riski hakkındaki son veriler ışığında, ailelerin sıkça sorduğu sorulara ve klinik karar vermede ihtiyaç duyduğumuz kanıtlara yer verilmiştir. İnmemiş testislerde fertilitenin etkilenme nedenleri özetlenerek, fertilitayı iyileştirmek için yapılabilecekler ve hormon tedavilerinin güncel rolü tartışılmıştır. Testisin hiç bitmeyen sırları hala yeni araştırmacıların ilgisini ve yanıtı aranacak yeni soruları beklemektedir.

Anahtar kelimeler: Fertilitate, infertilite, inmemiş testis, kanser, kriptorşidizm

The increased risk of testicular cancer and infertility with undescended testes has been known for a century. Urologists formerly believed that there was a steady ongoing risk of both cancer and infertility despite orchiopexy, but this has changed dramatically during the last five years. This review includes frequently asked questions by parents, and evidence that we need in the clinical management in the light of recent data regarding cancer development in undescended testis. The etiology of infertility in undescended testes is summarized and the ways to improve fertility and the recent role of hormone treatments are discussed. Never ending cryptos of orchis are awaiting the attention of new investigators with new questions seeking answers.

Keywords: Cancer, cryptorchidism, fertility, infertility, undescended testis

Kriptorşidizm (inmemiş testis) genitoüriner sistemin en sık görülen konjenital anomalisi olmasına rağmen, inmemiş testisin nedenleri, fertilitate ve kansere dair testisin sırları tamamen aydınlatılamamıştır. Bu yazıda inmemiş testisin uzun dönem izleminde önem kazanan testis kanseri ve fertilitate konusunda karar vermede ihtiyaç duyduğumuz sorular ve yanıtları güncel tıbbi kanıtlar ışığında gözden geçirilecektir.

Wood ve Elder'in yayınladıkları testis kanseri ve inmemiş testis konulu yeni bir derlemede yöntem olarak inmemiş testisli bir çocuğa yaklaşımda klinik etkileri olan ve üzerlerinde fikir birliği oluşmamış 5 tane soruya literatürde yanıtlar aranmıştır.(1) Bu soruları inmemiş testisli bir bebeğin anne-babasının size sorduğunu ve vereceğiniz yanıtları kısaca düşününüz ve ardından literatürün verdiği yanıtlar ile bilgilerimizi güncelleyelim.

Soru 1) İnmemiş testiste (veya tedavi ile indirilmiş) testis kanseri için relatif risk (RR) nedir?

Testisin inişinde bozukluk ile testis kanseri arasındaki ilişki yüzyıldır bilinen ve tartışılmayan bir durumdur. Ancak üroloji temel kitaplarına bakıldığında inmemiş testisteki kanser riskine dair net ifadeler olmadığı görülür.(2-4) İlgili kitap bölümlerinde inmemiş testisle doğanlarda skrotal yerleşimli testisi olanlara göre yaklaşık 40 kat artmış kanser riski oldu-

ğu belirtilir. İnmemiş testis ve kanser arasındaki ilişkiyi araştırmada iki temel sorun vardır. Birincisi inmemiş testisin tanısı ve dökümantasyonundaki çeşitlilik, ikinci sorun ise testis kanseri sıklığının ülkeler ve bölgeler arası farklılığıdır. Bilgilerimizin temeli olan çalışmaların çoğu retrospektif yapıdadır ve tıbbi kayıtlara dayanır. Bu vaka serilerinde retraktıl testisli, bebeklik ya da ergenlikte spontan iniş gerçekleşmiş, hormon tedavisi almış, ya da başarısız orşiopeksi sonrası devam eden inmemiş testisli hastalar bulunabilir. Bir yaş çocuklarında pediatrist muayenesi ile %1-2 civarı bildirilen inmemiş testisin cerrahiye gitme oranı bu rakamın neredeyse iki katıdır (%3-4). İnmemiş testis görülme riski lineer büyüme ve puberte yaşı, retraktıl testisler, asendan testis ve tanının atlanması gibi nedenlerle çocukluk çağı boyunca değişkendir.(1,5-7) Üroloji temel kitaplarındaki bilgilerin kaynağı 1940'larda yayınlanmış iki ayrı çalışmaya dayanır. Her ikisi de 1828 ile 1927 yılları arasında yayınlanmış İngiliz, Fransız, Amerikan, Avusturya ve İskoç ordularının askere alma kayıtlarından elde edilmiş %0.23 lük inmemiş testis görülme sıklığını kullanmışlardır. Neredeyse 10 milyon askerin kayıtlarında inmemiş testis tanısının fizik muayene ya da öykü alma ile mi konduğu bilinmemektedir. Gilbert ve Hamilton yaklaşık 7000 testis kanserli hastalarının 840'ında (%11) eşlik eden testiküler ektopi olduğunu saptamış ve bu

oranı ordu kayıtlarındaki inmemiş testis sıklığına bölerek (0.11/0.0023) 48 kat RR artışı olacağını hesaplamışlardır.(8) Campbell ise testis kanserli hasta serisinde inmemiş testisli oranını %11.6 olarak gözlemlemiş ve benzer RR artışını bulmuştur.(9) Bu eski çalışmalarda kullanılan kriptorşidizmin %0.23 lük toplam insidansı gerçek sıklığın çok altında bir tahmindir, nitekim modern serilerde 1 yaşındaki çocuklarda insidans %1.1 ile %1.6 arasında bildirilmektedir.(5, 6, 10)

Testis kanserli hastalarda kriptorşidizm öyküsü oranı yeni serilerde %5-10 arasında değişmektedir.(10-12) İsveç kanser kayıtlarına göre 2004 yılındaki bir raporda 54 yaşına kadar bir erkeğin testis kanseri için kümülatif riski yaklaşık %0.5 olarak bildirilmiştir, daha eski bir raporda New York eyalet kayıtlarına dayanarak risk faktörü bulunmayan bir erkekte yaşamboyu testis kanseri olma olasılığı 500 de 1 dir (13, 14). İnmemiş testis için modern ve güvenilir serilerde bulunan testis kanseri RR oranı 2.8-8 arasındadır.(1) Dieckmann ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanalizde 20 modern serinin verileri incelenmiş ve RR 4 ile 5.7 arasında bulunmuştur.(10) Bu farklı risk aralıkları hasta gruplarında ve testis kanser riskinde global bir homojenite olmamasından kaynaklanmakla birlikte, yeni serilerde inmemiş testis için bildirilen yaklaşık 3 ile 8 kat artmış testis kanseri riski klasikleşmiş 10 ile 40 kat RR söylemimizden oldukça uzaktır. Bununla birlikte intraabdominal yerleşimli testisler için daha yüksek kanser ve intratübüler germ hücreli neoplazi (İTGHN) riskinden bahsetmeye devam etmek doğru olacaktır. Yetişkinlerde inmemiş testisten alınan biopsilerde %12 oranında İTGHN bulunan bir seride intraabdominal yerleşimde oran %25, inguinal yerleşimde ise %7 bildirilmiştir.(15)

Soru 2) Tek taraflı inmemiş testiste, karşı taraftaki normal inmiş testis için testiküler kanser relatif riski (RR) nedir?

Birçok yayında tek taraflı inmemiş testis öyküsü olanlarda karşı taraf normal inmiş testis için artmış testiküler kanser riski olduğu vurgulanmıştır. Üroloji temel kitaplarında da bu konu üzerine benzer görüşler dile getirilmekte ve kriptorşidizm öyküsü olanlarda görülen testis kanserlerinin %5-20'sinin skrotal yerleşimli karşı taraf testiste görüldüğü ve aslında inmiş olsa bile bu testisin de kanser için bir yakınlık ve intrinsik anomali taşıdığı speküle edilmektedir.(3, 4, 14) İnmemiş testis için modern serilerde bildirilen daha düşük RR oranları kullanılarak yeni bir yorum yapıldığında ise durum farklıdır. Testis kanseri hasta serilerinde hastaların %5-10 kadarında kriptorşidizm öyküsü bulunmakta, ancak sadece %1-2 kadarında normal inmiş kontralateral testiste tümör oluşmaktadır. Kriptorşidizm öyküsü varlığında tümörün inmemiş olan testiste görülme olasılığı 4-8 kat fazladır, bu risk artışı normal popülasyona göre hesaplanan RR ile aynıdır. Kontralateral testis için RR araştırılan serilerde oran 1.1 ile 3.6 arasında bulunmuştur.(1) Danimarka kanser kayıtlarından 1947-1951 yıllarına ait vaka kontrolü çalışmasında hesaplanan 3.6 kat RR artışı dışında, normal inmiş testiste popülasyondaki zemin riskinden yüksek bir RR varlığını destekleyen çalışma yoktur.(16) Sonuç olarak inmemiş testisin genetik olarak bozuk (disgenetik) olduğu kabulünden hareketle kontralateral skrotuma inmiş testisin de bu

bozukluğu paylaştığı ve artmış tümör gelişim riski taşıdığı hipotezini destekleyen kanıt yok gibidir.

Soru 3) Testisin yerleşim yeri oluşabilecek testis kanserinin patolojik alt tipini etkiler mi?

Bu soruya yanıt arayan eski serilerde orşiopeksi genellikle puberteden sonra yapılmıştır ve inmemiş testis zemininde en sık oluşan patolojik alt tip (%40 lar civarında) seminom olarak bulunmuştur.(17) İnmemiş testisin cerrahi olarak düzeltilmediği hastalarda ise gelişecek kanserin seminom olma oranı %89 gibi yüksektir.(18) Bir başka seride inmemiş testisin cerrahi veya hormonla tedavi edilmediği hastalarda gelişen testis kanserlerinin %70'i seminomdur. Bu çalışmada seminom oranı, tedavi edilmeyen testis intraabdominal ise %92, inguinal ise %63 ve skrotal yerleşimde ise %30 şeklindedir. Cerrahi veya hormon tedavisi ile indirilmiş testislerde ise non seminomatöz tümörlerin daha sık görüldüğü (embryonal tümörler, teratokarsinom) bilinmektedir. Yeni serilere de bakıldığında inmemiş testis tedavi edilmiş ise tümörlerin üçte biri, tedavi edilmemiş ise üçte ikisi seminom olarak bildirilmiştir.(1)

Testis indirilmediğinde yüksek olan seminom riski tedavi ile non seminomatöz tümör gelişimi riskine mi dönüşüyor, yoksa orşiopeksi ile seminom oluşumu ve totalde testis tümörü oluşumu riski mi azalıyor sorusu literatürde kesin yanıt bulamamakla birlikte, orşiopeksinin kanser riskini yok etmese de azalttığı yeni ve güvenilir bir bilgidir.(19, 20)

Soru 4) Orşiopeksi testis kanseri riskini azaltır mı?

Bu konudaki klasikleşmiş eski bilginiz ameliyat edilse dahi inmemiş testisin tümör geliştirme riskinin azalmayacağı, ama skrotal pozisyonda muayene ve ultrason ile daha güvenli takip edilebileceği şeklindeydi. Beş ayrı serinin verilerini birleştiren bir meta analizde puberte sonrası orşiopeksi yapılan ya da hiç tedavi almamışların, prepubertal orşiopeksi yapılanlara göre kanser riskinin ortalama 5.8 kat fazla olduğu bildirildi.(19) İsveç'ten 2007 yılında bildirilen ve 1965-2000 yılları arasında 17000 inmemiş testis hastasında gelişen 56 testis kanserinin verileri incelendiğinde orşiopeksi 13 yaşından önce yapılmış ise testis kanseri için RR 2.23, puberte sonrası yapılmış ise RR 5.4 kat arttığı bulundu.(20) Erken orşiopeksinin fertilitiyi iyileştirmenin yanısıra mevcut testis kanseri gelişimi riskini yok etmese de RR'i azaltacağı kanıtlandı. Günümüzde tümör riskinin daha yüksek olduğu puberte sonrası orşiopeksinin nadir görüldüğünü düşünülürsünüz. İsveç, İngiltere ve Hollanda gibi ülkelerde yapılan orşiopeksilerin %5-20 sinin 13 yaş ve üzeri hastalarda yapıldığı bildirilmektedir ve Türkiye için oran muhtemelen daha yüksektir. İnmemiş testis kanser riskinin belirgin arttığı 12 yaş üzerindeki bir hastada orşiopeksi, orşiektomi ve gözlem seçenekleri arasında karar vermede anestezi riskleri de hesaba katılmalıdır.

İnmemiş testisin malignite için RR'i, testis tümöründen ölme riski ve anestezinin mortalitesi hesaba katılarak 1985'te yayınlanan bir çalışmaya göre, 15-32 yaş arasındaki inmemiş testislere orşiektomi yapılması önerilmiştir. Testis tümörünün sık görüldüğü bu yaş aralığında cerrahinin getirdiği riskler, olası bir testis tümörü riskinden daha az

bulunmuştur.(21) Yeni bir araştırmada Amerikan Anestezi Cemiyeti (ASA) risk sınıflarına göre öneriler verilmiştir.(22) İnmemiş testisli bir hasta anestezi için ASA sınıf I ise orşiektomi, ASA sınıf III ve IV ise gözlem önerilmektedir. ASA II sınıfindakilerde orşiektomi için verilecek anestezi ve postoperatif sorunlardan ölme olasılığının 43 yaş eşliğinde testis tümöründen ölme riskini aştığı hesaplanmıştır. Sonuç olarak postpubertal ASA I ve II anestezi riski olanların 50 yaşına kadar orşiektomi yapılması, ASA III ve IV te ise ameliyat yapmamak önerilmiştir. İnmemiş testis inguinal kanalda veya ektopi alanlarında yerleşimli olduğunda gelişebilecek testis tümörü çok büyük boyuta gelmeden palpe edilebilir ve ultrasonla kesin görülür. Testis abdominal veya inguinal kanala girip çıkan (peeping) yerleşimde olduğunda ise palpasyon ve ultrasonla görüntüleme imkansızdır. Abdominal testisler tümör gelişimi için en yüksek risk taşıdığından ve takip güçlüğünden dolayı, tek taraflı ele gelmeyen testisli sağlıklı yetişkinlerde laparoskopi ile kesin değerlendirme ve orşiektomi gereklidir.

Özetlersek: Onbir-oniki yaşına kadar nispeten daha düşük RR nedeniyle tüm inmemiş testislere orşiepeksi yapılabilir (bilateral olanlarda fertilitate nedeniyle 12 aydan önce yapmaya çalışılmalıdır), on iki yaş sonrası tek taraflı inmemiş testiste ciddi sağlık sorunları olmayanlarda 50 yaşına kadar orşiektomi önerilmelidir. Elli yaş sonrasında inmemiş testislerde kanser riski tanımlanmadığından izlem önerilir. Sorunlu hasta grubumuz ise 10-12 yaşını geçmiş tek taraflı inmemiş soliter testisi olan veya bilateral inmemiş testisli hastalardır. Bu gruba orşiepeksi ve yakın takip yapılmalıdır, testis biopsilerinin karar vermede yeri vardır, örneğin ITGHN tanısı konduğunda orşiektomi yapılmalıdır.

Soru 5) Testiküler remnantlarda malign dejenerasyon var mıdır?

Ele gelmeyen testislerin %30 kadarında, tanısız laparoskopide kapalı inguinal halkaya giren atretik vaz ve damarlar görülür. Bunların neredeyse tamamında skrotal yerleşimli bir testiküler remnant (nubbin) bulunmaktadır.(23) Perinatal dönemde oluşan testis torsiyonu nedeniyle atrofiye gitmiş testisin artığı denebilecek bu yapıların histoloji incelemesinde hemosiderin içeren nubbin içerisinde nadiren seminifer tübüller (%0-14) ve çok azında canlı germ hücresi görülür. (24, 25) Elli vakalık bir seride 5 remnantta (%10) germ hücresi görülmüş ve 9 yaşındaki bir erkek çocuğun remnantında ITGHN gösterilmiştir.(26) Bu testis artıkları inmemiş testislerle ilişkili değil, mekanik bir sorun olan torsiyon nedeniyle atrofiye gitmişlerdir. Teorik olarak germ hücresi içermeyen remnant gonad inguinal yerleşimde dahi olsa germ hücre tümörüne dönüşmez. Skrotal testiküler remnantın tümörleşme olasılığı da son derece düşüktür. Klinisyen testisin atrofik ve skrotumda yerleşmiş olduğundan emin ise cerrahi ile çıkarmak gerekli değildir. Prepubertal laparoskopide inguino-skrotal yerleşimde nubbin (remnant) tanısı kesin ise puberte sonrası inguinal kesiden remnantı çıkarmak ve testis protezi yerleştirme planı akılcıdır. Tanıda şüphe olduğunda skrotal kesi ile remnant çıkarılmalı ve patolojik incelemeye yollanmalıdır.

İnmemiş Testis ve Fertilitate

İnmemiş testis ve erkek kısırlığı ilişkisi uzun zamandır bilinen bir olaydır. Kriptorşidizm infertilitenin tek nedeni olmadığından, testisleri bebekte skrotuma inmiş bir erkekte fertilitate oranı %100 değil, %94 civarındadır. Tek taraflı inmemiş testis öyküsü olanlarda bu oran biraz düşük olarak %89, bilateral inmemiş testiste ise %65 civarındadır. Testisin indirilmeden geçirdiği süre ne kadar uzunsa testiste geri dönüşümsüz değişikliklerin o denli fazla olacaktır. Seminifer tübüllerde atrofi, germ hücre ve Leydig hücre sayılarında azalma ve peritübüler fibrozis gibi kalıcı değişikliklerin 2. yaşını geçen her hastada olduğu ve 12. aydan sonra başladığı bilgileri nedeniyle orşiepeksi için kabul edilen ideal yaş aralığı gittikçe azalmış ve günümüzde 6 ile 12 aylar arasında ameliyat yapmanın yaygın pratiğine yol açmıştır. UCSF grubunun yaptığı bir analizde testisin inmemiş olarak kaldığı her ay başına ciddi germ hücre kaybı için %2, Leydig hücresi kaybı için %1'lik risk artışı olduğu ve ele gelmeyen testislerde bu riskin palpabl testislere göre %50 fazla olduğu gösterilmiştir.(27) Fertilitateyi artırmada yapılabilecek ilk ve en önemli tedavi erken orşiepeksidir.

Miadında doğan bebeklerin %3-4'ü, preterm bebeklerin %30 kadarında doğumda kriptorşidizm vardır. Prematürlerdeki artmış sıklık transkanaliküler ve skrotal inişin son trimesterde tamamlanmadan çocuğun doğması nedeniyledir. Bebeklerde postnatal 2 ile 4 üncü ay arasında GnRH ve Testesteron düzeylerinde artış olduğu ve bu androjen dalgalanması etkisi ile spontan inişlerin görülebileceği bilinmektedir ve 6. aya kadar inişi beklemenin kanıtını oluşturur. Bu androjen dalgası sadece testis inişinde değil germ hücresi farklılaşmasında da etkilidir. Primer gonositlerin yetişkin kuyu (adult dark-Ad) spermatogonyaya dönüşümü mini puberte de denen bu dalgalanma sonucu oluşur. İnmemiş testislerde mini pubertenin, dolayısı ile germ hücre proliferasyonu ve farklılaşmasının defektif olduğu vakalarda gelecekteki fertilitenin etkileneceği temel fikirdir. Bu fikri destekleyen çalışmaların çoğu Hadziselimovic ve grubunca yapılmıştır. Orşiepeksi sırasında alınan testis biopsilerinde tübül başına düşen germ hücre sayısı (fertilitate indeksi) ve biopside Ad spermatogonyaya varlığı belirlenen hastaların uzun dönem izlemleri ile yetişkin dönemdeki paternite oranları ve spermogram bulgularının karşılaştırıldığı bir dizi çalışmaları mevcuttur.(28-31) Bu çalışmalarda Ad spermatogonyaya dönüşümün fertilitate şansı için kritik basamak olduğu ve biopsi sonucunda Ad spermatogonyaya izlenmeyenlerde mini puberteyi taklit edecek şekilde eksojen hormon tedavisi (GnRH analogları) verilmesi ile gelecek fertilitenin iyileştirilebileceği savunulmuştur.

İnmemiş testiste fertilitateyi artırmak için hormon tedavisi verilmesi konusunda pediatrik endokrinologlar ve ürologlar arasında fikir birliği yoktur. İlginç olarak Avrupa Çocuk Ürolojisi Derneği (ESPU) 2008 ve 2009 yılı çalıştaylarında cerrahlar tarafından medikal bir tedavi olan hormon tedavisi desteklenmiştir. Pediatrik endokrinologlar ise fertilitateyi artırmak için ameliyat öncesi veya sonrası nazal uygulanan GnRH analogu tedavilerine dair yeterli sayıda ve kalitede prospektif randomize çalışma olmaması nedeniyle karşı durmaktadır. Gerçekten de buserelin, gonadorelin, naferelin

kullanılan çalışmalarda ne ilaç doz ve süreleri, ne de tedavi başarıları karşılaştırılabilir değildir ve GnRH kullanımının faydasız olduğu sonucunu bulmuş çalışmalar da vardır.(32) Erken pubertal uyarının testislerde küçülme ve nihai penis boyunda kısalık gibi uzun dönem komplikasyonları olabileceğine dair çekinceler vardır. Fertilitenin sınırdaki etkilendiği tek taraflı kriptorşidizmde değilse de, bilateral inmemiş testis vakalarında görülen yüksek azospermi ve infertilite oranları nedeniyle her ne kadar standartlaşmış bir seçenek olmasa da, hormon tedavilerinin bilateral vakalarda aileye önerilmesini gerekir. Orşiopeksi öncesi genellikle 4 hafta verilen neoadjuvan tedaviler bazı hastalarda testislerin skrotuma inmesini sağlayıp cerrahi tedavi ihtiyacını ortadan kaldıracığından daha akılcıdır.

Kaynaklar

- Wood HM, Elder JS. Cryptorchidism and Testicular Cancer: Separating Fact From Fiction. *J Urol* 2009; 181:452-61.
- Schneck FX, Bellinger MF. Abnormalities of the testis and scrotum: surgical management. *Campbell-Walsh Urology*, 9.basım, Philadelphia: WB Saunders Co 2006; Bölüm 127.
- Kogan SJ, Hadziselimovic F, Howards SS, Snyder HJ III ve Huff D: *Pediatric andrology. Adult and Pediatric Urology* Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins 2002:2572-81.
- Baker LA, Silver RI, Docimo SG. Cryptorchidism. *Pediatric Urology*, Philadelphia: WB Saunders Co 2001;Bölüm 46.
- Cryptorchidism: a prospective study of 7500 consecutive male births, 1984-8: John Radcliffe Hospital Cryptorchidism Study Group. *Arch Dis Child* 1992;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.
- Cortes D, Kjellberg EM, Breddam M, Thorup J: The true incidence of cryptorchidism in Denmark. *J Urol* 2008;179:314-8.
- Gilbert JB, Hamilton JB. Incidence and nature of tumors in ectopic testes. *Surg Gynecol Obstet* 1940;71:731.
- Campbell HE: Incidence of malignant growth of the undescended testis. *Arch Surg* 1942;44:353.
- Dieckmann KP, Pichlmeier U. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. *World J Urol* 2004;22:2-14.
- Toppari J, Kaleva M. Maldescendus testis. *Horm Res* 1999;51:261-9.
- Kanto S, Hiramatsu M, Suzuki K, Ishidoya S, Saito H, Yamada S et al: Risk factors in past histories and familial episodes related to development of testicular germ cell tumor. *Int J Urol* 2004;11:640-6.
- Cancer incidence in Sweden, 2004. Stockholm: Centre for Epidemiology, National Board of Health and Welfare, 2005.
- Richie JP, Steele GS. Neoplasms of the testis. *Campbell-Walsh Urology*, 9. basım, Philadelphia: WB Saunders Co 2006;Bölüm29.
- Ford TF, Parkinson MC, Pryor JP: The undescended testis in adult life. *Br J Urol* 1985;57:181-4.
- Prener A, Engholm G, Jensen OM. Genital anomalies and risk for testicular cancer in Danish men. *Epidemiology* 1996;7:14-9
- Gehring GG, Rodriguez FR, Woodhead DM. Malignant degeneration of cryptorchid testes following orchiopexy. *J Urol* 1974;112:354-6.
- Batata MA, Whitmore WF Jr, Chu FC, Hilaris BS, Loh J, Grabstald H et al. Cryptorchidism and testicular cancer. *J Urol* 1980;124:382-7.
- Walsh TJ, Dall'Era MA, Croughan MS, Carroll PR, Turek PJ. Prepubertal orchiopexy for cryptorchidism may be associated with lower risk of testicular cancer. *J Urol* 2007;178:1440-6.
- Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjöld A, Kaijser M, Akre O. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. *N Engl J Med* 2007;356:1835-41.
- Farrer JH, Walker AH, Rajfer J. Management of the postpubertal cryptorchid testis: a statistical review. *J Urol* 1985;134:1071-6.
- Oh J, Landman J, Evers A, Yan Y, Kibel AS. Management of the postpubertal patient with cryptorchidism: an updated analysis. *J Urol* 2002;167:1329-33.
- Belman AB, Rushton HG. Is the vanished testis always a scrotal event? *BJU Int* 2001;87:480-3.
- De Luna AM, Ortenberg J, Craver RD. Exploration for testicular remnants: implications of residual seminiferous tubules and crossed testicular ectopia. *J Urol* 2003;169:1486-9.
- Cendron M, Schned AR, Ellsworth PI. Histological evaluation of the testicular nubbin in the vanishing testis syndrome. *J Urol* 1998;160:1161-2.
- Rozanski TA, Wojno KJ, Bloom DA. The remnant orchiectomy. *J Urol* 1996;155:712-3.
- Tasian GE, Hittelman AB, Kim GE, DiSandro MJ ve Baskin LS. Age at Orchiopexy and Testis Palpability Predict Germ and Leydig Cell Loss: Clinical Predictors of Adverse Histological Features of Cryptorchidism. *J Urol* 2009; 182:704-9.
- Hadziselimovic F, Herzog B. Importance of early postnatal germ cell maturation for fertility of cryptorchid males. *Horm Res* 2001;55:6-10.
- Hadziselimovic F, Herzog B. Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone analogue after successful orchiopexy markedly improves the chance of fertility later in life. *J Urol* 1997;158:1193-5.
- Hadziselimovic F. Successful treatment of unilateral cryptorchid boys, risking infertility with LH-RH analogue. *Int Braz J Urol* 2008;34:319-8.
- Hadziselimovic F, Huff D, Duckett J, Herzog B, Elder J, Synder H, et al. Long-term effect of luteinizing hormone-releasing hormone analogue (buserelin) on cryptorchid testes. *J Urol* 1987;138:1043-5.
- Biers SM, Malone PS. A critical appraisal of the evidence for improved fertility indices in undescended testes after gonadotrophin-releasing hormone therapy and orchidopexy. *J Ped Urol* 2010;6:239-46.