

İNMEMİŞ TESTİS
UNDESCENDED TESTISİnmemiş Testis Etiyolojisi, Epidemiyolojisi ve Sınıflaması
Etiology, Epidemiology and Classification of Undescended Testis

Hasan Cem İrkilata, Bilal Fırat Alp

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet | Abstract

Kriptorşidizm erkek infantların %1-3'ünü etkileyen yaygın bir genital doğumsal defektir. Etiyolojisi belirsizdir, fakat bazı genetik faktörler ve çevresel endokrin bozucuların major rol oynadığı belirtilmektedir. Hipospadias, azalmış semen kalitesi ve testis kanseri ile ortak risk faktörlerini paylaşır ki bu durum bu hastalıkların genel bir sebebi olarak prenatal bir testiküler gelişim bozukluğunu (testiküler disgenezis) düşündürmektedir. Klinik muayene klasifikasyon için, gonadı lokalize etmek için ve gerçek inmemiş testisi retraktıl testisten ayırt etmek için temel kuraldır.

Anahtar kelimeler: Epidemiyoloji, etioloji, inmemiş testis, sınıflama

Cryptorchidism is a common genital birth defect that affects 1-3% of male infants. Its etiology is unclear, but some genetic factors and environmental endocrine disrupters appear to play a major role. The incidence shows wide geographic variation, and increasing trends have been reported. Hypospadias, reduced semen quality and testicular cancer share common risk factors, which suggests a prenatal impairment of testicular development (testicular dysgenesis) as a common cause of these disorders. Clinical examination is fundamental for classification and location of gonad and for differentiation of true undescended and retractile testis.

Key words: Epidemiyoloji, etioloji, undescended testis, classification

Etiyoloji

Inmemiş testisin etiolojisi henüz büyük oranda anlaşılabilir değil. Son yıllarda yapılan çalışmalar genetik faktörlerin rolü olduğunu ortaya koymakla beraber, özellikle endokrin bozucuların rol oynadığı çevresel faktörlerin de artan insidansa katkıda bulunduğu kanıtlanmıştır.(1-3) Kromozomal veya gelişimsel anomalilere bağlı ortaya çıkan sendromların bir komponenti olarak inmemiş testisin görülmesi inmemiş testis olgularının küçük bir kısmını oluşturur ve olguların çoğunluğu ise izole inmemiş testis olarak karşımıza çıkar.(1, 2)

İnmemiş Testis Etiyolojisinde Genetik ve Hormonal Faktörler

Testisin inmeyişinin sebebini anlayabilmek, testiküler inişin nasıl gerçekleştiğini bilmeyi gerektirmektedir. Kısaca testiküler iniş 2 ana aşamada gerçekleşmektedir.(4, 5) Basitçe ilk aşamada testisin ingüinal ring civarında tutunmasında rol oynayan gubernakulumun olgunlaşmasında insülin-benzeri hormon 3 (Insl-3) rol oynamakta, ikinci aşamada ise testosteron genitofemoral sinir ucundan kalsitonin gen-ilişkili peptid (CGRP) salınımını uyarmakta, CGRP de ikinci fazdaki gubernakular migrasyonu uyarmaktadır. Bu bölümde testiküler inişten bahsedilirken, herhangi bir aşamadaki defektin klinik olarak inmemiş testis olgularının ne oranda etyolojik sebebi olabileceği tartışılacaktır.

1. Transabdominal Migrasyon: Gestasyonun 8-15. haftaları arasında gerçekleşir. Testis mezonefrozun ventromedialinde lokalizedir ve kranialde ve kaudalde 2 ligaman arasında asılıdır. Bu ligamanlar; cranial suspensory ligaman (CSL) ve genito-inguinal ligament (Gubernakulum)dur. Testiküler inişin transabdominal fazının gerçekleşmesi için, CSL'nın regrese olması ve gubernakulumun genişlemesi ve olgunlaşması gereklidir. CSL'nin regrese olmasını sağlayan testosteron, gubernakulumun genişlemesini (swelling reaction) ve gelişimini dolayısı ile testisin internal ingüinal ringe yakın abdominal duvara tutunmasını sağlayan ise Leydig hücrelerinden salınan Insl-3'tür. Insl-3, relaksin benzeri faktör (RLF) olarak da bilinir. Insl-3'ün reseptörü olan LGR8 (leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 8) de buna aracılık eder. LGR8, GREAT reseptör (G protein-coupled receptor affecting testis descent) veya RXFP2 (relaxin family peptide-2) olarak da bilinir. Sonuçta Insl-3 ve onun reseptörü LGR8 genlerindeki bir mutasyon bu fazın gerçekleşmemesine ve testisin intraabdominal bölgede kalmasına neden olacaktır. Hayvan çalışmalarında Insl-3 ve LGR8'in transabdominal fazdaki rolü kanıtlanmış olmasına rağmen, klinik çalışmalarda Insl-3 ve reseptörü genlerinin mutasyonları ve polimorfizmlerinin oldukça düşük oranda olduğu veya bulunmadığı saptanmıştır.(6-21) Yakın zamandaki bir derlemede kriptorşid hastaların %1,8'nde (15 çalış-

mada, 1650 hastanın 30'unda) Insl-3 gen mutasyonu ve %2,9'unda (7 çalışmada, 979 hastanın 28'nde) LGR8 gen mutasyonu olduğu saptanmıştır.(22) Bu iki oran toplandığında izole kriptorşidlerin sadece %4,7'sinde Insl-3 veya reseptörünün mutasyonunun var olduğunu söyleyebiliriz. Bir çalışmada 12-24 aya kadar inmeyen inmemiş testis olgularında Insl-3 veya reseptörünün mutasyonu unilateral olgularda %0,6 olarak saptanırken, bilateral olgularda %4,2 olarak bulunmuştur.(23) Kriptorşidlerde Insl-3 ve LGR8 mutasyonlarının düşük sıklıkta saptanması insanlarda testiküler inişin transabdominal fazının daha az sıklıkta bozulduğunu, ingüinoskrotal fazın daha sıklıkla etkilendiğini düşündürmektedir.

Mülleryan inhibe edici substans (MIS), Antimülleryan hormon (AMH) olarak da bilinir, mülleryan yapıların regrese olmasını sağlar. Bunun yanında gubernakulumun genişleme ve olgunlaşmasında Insl-3'e yardımcı rolü olduğu düşünülmektedir.(24) Hayvan çalışmalarında östrojenin Insl-3 ekspresyonunu azaltarak kriptorşidisme neden olduğu gösterilmiştir.(25, 26) Gestasyonun bu döneminde antiandrojene maruz kalan veya androjen reseptörü mutant hayvanlarda CSL regrese olamayacağından inmemiş testis ortaya çıkmaktadır.(7, 27) Bunun dışında yine hayvan çalışmalarında transabdominal fazda gubernakulumun olgunlaşmasında rolü olduğu düşünülen Abdominal-B Homeobox (HOX) gene familyası (HOXA 10^{-/-}, HOXA 11^{-/-} ve yakın zamanda HOXD 13) genlerinin mutasyonlarının da intraabdominal testise neden olduğu belirlenmiştir.(28-32) Klinik olarak da HOXA 10 ve HOXD 13 gen varyantları ile inmemiş testiste potansiyel sebep olabileceği ileri sürülmüştür.(33, 34)

2. İngüinoskrotal faz: Bu faz gestasyonun 25-35. haftalarında gerçekleşir ve gonadal androjene bağımlı fazdır.(35) İntakt bir hipotalamo-pitüiter-gonadal aks, normal testiküler iniş için temel önkoşuldur.(22) Genelde kromozomal anomali ile birlikte olan bir çok sendromda androjene yetersiz maruz kalma (undervirilisation) söz konusudur. Kromozomal olarak normal (46, XY) bir erkekte de her seviyede androjene yetersiz maruziyet söz konusu olabilir. Hipogonadotropik hipogonadizmde kompleks bir sendromun bir bulgusu olarak karşımıza çıkar.(36-40) Ancak gebelik sırasında salınan human Chorionic Gonadotropin (hCG), lüteinize edici hormon (LH)'un fonksiyonunun yerine geçebileceğinden bazen hipogonadotropik hipogonadizmde de testisler skrotumda izlenebilir. Gonadotropin düzeylerinin normal olduğu ancak virilizasyonun yetersiz olduğu bazı durumlarda, örneğin; bozulmuş gonadotropin fonksiyonu, LH reseptör mutasyonu, doğumsal kolesterol sentezi yokluğu, bozulmuş androjen biosentezi veya metabolizması, Leydig hücre hipoplazisi gibi, kriptorşidizm klinik tablonun bir komponenti olabilir.(41)

Bir başka önemli durum da androjen reseptörü (AR) gen mutasyonlarıdır ki buna androjen duyarsızlık sendromları (AIS, androgen insensitivity syndrome) denilir.(42-45)

Değişik derecelerde Wolfian yapıların gelişimi, mikropenis, hipospadias ve kriptorşidizm ile karşımıza çıkar. AR geninde 300'den fazla farklı mutasyon tanımlanmıştır. Bu mutasyonların ağır formlarında androjene tamamen yanıtızlık söz konusudur (CAIS, Complete androgen insensitivity syndrome, eski adı testiküler feminizasyon) ve yukarıdaki durumların tümü tamamen vardır. Parsiyel AIS (PAIS) ise virilizasyonun azalış derecesine ve etkilenen bölgeye göre yukarıdaki durumlarla karşılaştırılır. İntraabdominal testis saptanma ihtimali CAIS'da %86 iken, PAIS'da %3'tür.(46) Bunun tersine, izole kriptorşidizmi olgularda her ne kadar androjen gen mutasyonu saptanmamış olsa da, bazı AR gen polimorfizmleri ile özellikle bilateral kriptorşidizm arasında ilişki olduğu da gösterilmiştir.(47-52)

Androjenler (testosterone ve dihidrotestosteron)'in testiküler inişteki etkileri tam olarak anlaşılabilmiş olmamasına rağmen, bilinen o dur ki transabdominal fazda gubernakulumun gelişimi androjene bağımlı değildir. Bu fazda androjenlerin tek etkisi CSL regresyonunu sağlamaktır. İngüinoskrotal faz ise androjen bağımlı olmasına karşın, androjenler gubernakulum migrasyonunu sağlayıcı etkilerini direkt olarak yapamazlar. Androjenler, gubernakulum üzerindeki AR'lerini uyarabilmek için, genitofemoral sinir ucunu uyararak CGRP salınımı sağlarlar.(53-56) İngüinoskrotal fazda androjenlerin gubernakulum üzerine etkileri CGRP tarafından sağlanır.(5) Organ kültürlerinde eksojen CGRP gubernakulumda ritmik kontraksiyonlara yol açar.(57, 58) Gubernakular sinirin kesilmesi veya kimyasal ablasyonu gubernakular migrasyonu ve testiküler inişi durdurur.(53, 59-61) CGRP'in bir diğer rolünün de testisin inişi sonrası prosesus vajinalisin obliterasyonunu uyarmak olduğu ileri sürülmektedir.(5, 62)

Östrojenler ve reseptörleri ile ilgili kısım çevresel endokrin bozucularla ilgili olması nedeniyle bir sonrası bölümde tartışılmıştır.

Bir çok seks kromozomal veya otozomal sendromlarda kriptorşidizm bir manifestasyondur.(21) Tersine izole kriptorşidizmde hastalarda kromozomal anomali saptanabilir (63-65). Kriptorşidlerde genel kromozomal anomali prevalansı %3-4'tür, ancak bilateral olgularda ve hipospadiasla birlikte olduğunda bu oran artmaktadır.(66-70) Bu olgularda cinsel gelişim bozuklukları da olabileceğinden karyotip analizi önerilmektedir. Kriptorşidlerde en sık izlenen sex kromozomal anomalisi Klinefelter sendromu (47,XXY)'dur. Bunun dışında 46,XX male, 46,XY, inv(Y)(p11q11), ve seks kromozom mozaizmi (46,XY/47,XXY; 46,XX/46XY; and 46,XX/47,XXY), ve otozomal veya seks kromozomal farklı anomaliler. Klinefelter sendromlu hastaların %27'sinde kriptorşidizm öyküsü olduğu rapor edilmiştir.(71)

İnmemiş testisin familial olabilmesi, etyolojisinde Y kromozomuna ait bir mutasyonun rol oynayabileceğini düşündürse de, yapılan çalışmalarda ne inmemiş testisle ilişkili veya idiyomatik infertilitesi olan hastalarda Y kromozom delesyonu sıklığı farklı, ne de Y kromozom delesyonu sap-

tanan veya saptanmayan infertillerde kriptorşidizm sıklığı farklı bulunmuştur.(72-74) Bu da inmemiş testis etyolojisinde Y kromozomunun rolünün olmadığını düşündürmektedir.

İnsan genleri ve genetik hastalıklarını kataloglayan OMIM (the Online database of Mendelian Inheritance in Man)'de kriptorşidizm için 250 üzerinde kayıt vardır. Bu sonuç kriptorşidizm etyopatogenezinin ne kadar kompleks olduğunu ortaya koyar. Kriptorşidizm izole bir semptom veya bulgu olarak veya kompleks sendromları da içeren diğer bir çok anomali ile birlikte de karşımıza çıkabilir.

İnmemiş Testis Etiyolojisinde Çevresel Faktörler

Her ne kadar genetik mutasyonlar kriptorşidizm etyolojisinde rol oynayabilirse de, klinik çalışmalar bunun oldukça küçük bir oranda olduğunu göstermektedir. Son yıllarda özellikle nordik ülkelerinde kriptorşidizm insidansının giderek arttığının gösterilmesi çevresel faktörlerin buna yol açabileceğini düşündürmüştür. Son 20 yılda bir çok araştırmalarda gebelik sırasında maruz kalınan bazı çevresel ekzojen maddelerin (Endokrin bozucular) endokrin homeostazı ve genitouriner sistem gelişimini olumsuz yönde etkiledikleri belirlenmiştir. Çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimi kesindir, çünkü endokrin bozuculara maruz kaldığı halde kimileri etkilenmeye genetik olarak daha yatkındır, tersine kimileri de oldukça dirençlidir.

Skakkebaek ve arkadaşları tarafından ileri sürülen Testiküler Disgenezis Sendromu (TDS)'na göre kriptorşidizm, hipospadias, testis kanseri ve spermatogenik bozukluk aynı risk faktörlerini paylaşmakta, genetik ve çevresel faktörlerin kombine sebep oldukları fetal orijine sahiptirler.(75) Bu hipotez hayvanlarda ekzojen östrojen ve antiandrojenlerin neden olduğu genital gelişim bozukluklarının gösterilmesi ile desteklenmiştir.(76-78) Ayrıca insanlarda yapılan bir çok klinik çalışmada bu hipotezi desteklemiştir.(79-83) Aslında bu konuda ilk kanıt 30 yıl önce diethylstilbestrol (DES) faciası ile elde edilmişti.(84, 85) Bu olayda erken gebelikte östrojenik etkili DES ile tedavi sonrası kriptorşid ve diğer genital defektlerle doğan erkek bebekler izlenmişti. Daha sonra ileri sürülen "Östrojen hipotezi"nde insan fetusunun fazla östrojene maruziyetinin artan TDS insidansı ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür.(86) Östrojenlerin testiküler inişi engelleyici etkilerinin gonadotropin sekresyonunu suprese ederek Leydig hücre gelişimini bozmaları ve sonuçta yetersiz testosteron üretimine ve AR supresyonuna neden olmaları ile açıklanmaktadır.(86, 87) Yani testiküler inişin ikinci fazını engelledikleri ileri sürülmektedir. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda östrojenlerin fetal Leydig hücrelerinden Insl-3 ekspresyonunu azaltarak kriptorşidizm neden olabilecekleri, yani testiküler inişin birinci fazını da etkiledikleri gösterilmiştir.(25, 26) Kriptorşid çocukların kord kanlarında Insl-3 düzeyleri düşük bulunmuştur.(88) Sonuçta gebelikte östrojenin östrojenik, antiandrojenik ve anti-Insl-3 etkileri fenotipik ekspresyonu (kriptorşidizm, hipospadias vs gibi) belirler.(26, 86) Östrojenle ilişkili diğer bir durum da erkek farelerde

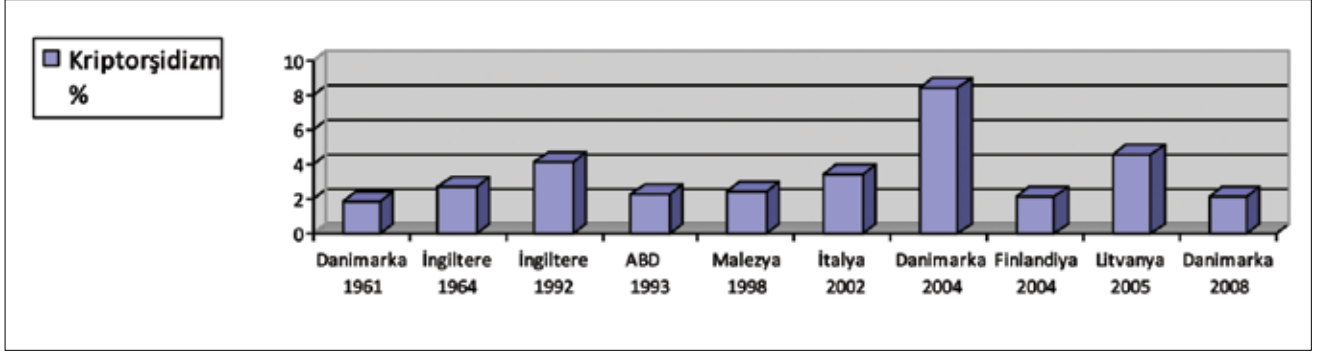
aromatazi kodlayan temel bir genin aşırı ekspresyonudur (AROM+). AROM+ olan bu erkek farelerde testisler abdominal kavitededir ve testis, epididim, seminal vezikül ve prostat volümleri anlamlı olarak azalmıştır.(89)

Çevresel endokrin bozucu östrojenik etkinin östrojen reseptörleri (ER) aracılığı ile modüle edildiği ve ERa (ESR1) ve ERb (ESR2)'nin bu etkide en belirgin östrojen reseptörleri olduğu düşünülmektedir.(90) ESR1 nakavt farelerde, testis inmiş olmasına karşın kremaster kası gelişimi defektlidir. Bunlarda kısa kremasterik kese vardır ve testis abdominal kavite içine retrakte olur. İnsanda bugüne kadar ESR1 gen polimorfizmini araştıran 4 çalışma yayınlanmıştır. İlk Japon kökenli çalışmada kriptorşidlerde ESR geninin 3' bölgesinin (AGATA alel) 15 DNA belirtecinden (tek nükleotid polimorfizmi, SNP 1 to 15) 5 tanesi ile sarıldığını, ayrıca AGATA haplotipinin kriptorşidizmle ilişkili olduğunu rapor edilmiştir.(91) Daha sonra ABD kökenli bir çalışmada, ESR1 geninin 3' bölgesinde SNP12'nin ve AGATC haplotipinin kriptorşidizmin şiddeti ile ilişkili olduğu saptanmıştır.(92) Buna zıt olarak, Avrupa kökenli 2 çalışmada ESR1 polimorfizminin kriptorşidizm riski ile ilişkili olmadığını, aksine SNP 12'nin İtalyanlarda koruyucu etkisi olduğu rapor edilmiştir.(93, 94) İlk 2 çalışma sonucu şudur ki; spesifik ESR1 haplotipi için homozigosite ile kriptorşidizm arasındaki ilişki, kriptorşidizm gelişiminde çevresel endokrin bozuculara genetik yatkınlığı düşündürmektedir.

Bazı çevresel kimyasallarda kriptorşidizm etyolojisinde rol oyanayabilecek östrojenik veya antiandrojenik etkiler söz konusudur. Phthalat'lar fetal Leydig hücrelerinden testosteron sentezini azaltır (antiandrojenik etki), bisphenol-A intrinsik östrojenik aktiviteye ve bazı östrojenden bağımsız etkilere sahiptir, poliklorinize biphenyl'ler ve polihalojenize hidrokarbon'lar (organohalojenler) estradiol'ü inaktive ve ekskrete eden primer mekanizma olan sulfotransferaz'ı suprese ederler, pestisidlerin (özellikle herbisid ve fungusidler, en bilinenleri DDT, heptachlor, methoxychlor dieldrin, lindane, endosulfan) östrojenik etkileri vardır, polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) antiandrojenik etkilidir.(95-98)

Epidemioloji

Kriptorşidizmin tanımlayıcı kriterlerinin benzer ve açık olarak tanımlandığı epidemiyolojik çalışmalarda, 2500 g üzeri bebeklerde kriptorşidili doğma oranı %1,8 ile 8,4 arasında rapor edilmiştir (Şekil 1).(99-107) Danimarka'dan yakın zamanda rapor edilen ilk çalışmada yeni doğanda yüksek skrotal yerleşimli olguların (%6,5'u) dahil edilmesi ile yüksek oranlara çıkmış, doğru insidans 2008'de yayınlanan başka bir çalışma ile düzeltilmiştir. Preterm doğanlarda oran artmakta ve coğrafi farklılıklar görülmektedir.(103, 105, 106) Dahası tekrarlanan çalışmalarda kriptorşidizm insidansının artma eğiliminde olduğu ileri sürülmüştür.(99-101, 105) Doğumsal (Primer) kriptorşidizm sonrası ilk 3 aydaki spontan inişe bağlı görülme sıklığı %0,9-1,8'e düştüğü bilinmektedir.(100-102, 105) Spontan iniş ihtimali düşük doğum



Şekil 1. Değişik yıllarda ve farklı ülkelerde yapılmış çalışmalarda kriptorşidizm insidansı

ağırlığı, prematürite ve bilateral olgularda çok daha fazladır. (101-103)

Kazanılmış (Yükselen veya Sekonder) inmemiş testis, doğumda inmiş olan testisin okul çağı döneminde tekrar yükselmesine bağlı izlenen durumdur.(108) Bir çalışmada konjenital olguların neredeyse 3 katı sıklıkta kazanılmış kriptorşidizmden bahsedilmekte, 6-13 yaş arası çocuklarda prevalansı %2,2 olarak rapor edilmektedir.(109) Kazanılmış inmemiş testis olgularının %50-75'inde puberte sırasında spontan iniş izlendiği rapor edilmiştir.(110-112)

Epidemiolojik olarak kriptorşidizm için bir çok risk faktörü söz konusudur. Düşük doğum ağırlığı, küçük gestasyon yaşı, prematürite, diğer genital anomalilerin varlığı ve doğulan mevsim bunların başında gelmektedir.(101-106, 113-120) Düşük doğum ağırlığı, düşük gestasyon yaşını ve prematürite birbirinden bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır.(102, 105) Bunlarda kriptorşidizm prevalansı genel olarak unilateral olgularda %20-30 (%1,1-45,3 arasında değişmekte) ve bilateral olgularda %50-75'tir.(121) Annenin alkol kullanımının doza bağımlı olarak kriptorşidizm riskini arttırdığı gösterilmiştir.(122) Nikotin bandı kullanımında kriptorşidizm riski artarken, annenin sigara kullanımında ancak aşırı içici olanlarda bilateral kriptorşidizm riski artmaktadır. (123, 124) Pre-eklampsi ve gestasyonel diyabetin de kriptorşidizm ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.(106, 113, 125) Gestasyonel diyabette azalmış maternal seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyine bağlı, fetal androjen-östrojen dengesi bozulduğu (maternal serbest östrojen düzeyi artarak) gösterilmiştir.(86, 125-128) Fetal hiperinsülineminin fetal SHBG düzeyini de azalttığı ileri sürülmüştür.(129)

Bazı mesleklerin de kriptorşidizm ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Kadın bahçıvanlar, çiftçiler ve sera çalışanlarında muhtemel pestisidlere maruziyet sonucu kriptorşidizm sıklığı artmaktadır.(2, 79, 80)

Sınıflama

Kriptorşidizm (cryptorchidism), inmemiş testis (undescended testis), retansiyon testis (retentio veya retained testis) ve maldescensus testis skrotum içerisinde bulunmayan testisi tanımlar.(130, 131) Testisin normal iniş yolu üzerinde bir yerde olması *kriptorşid testis*, iniş yolu dışında başka bir

yerde lokalize olması *ektopik testis* olarak tanımlanır. Kriptorşid testis karın içinde (abdominal), ingüinal kanalda (kanaliküler), veya supraskrotal bölgede (eksternal ingüinal ring distalinde ancak skrotumda değil) lokalize olabilir. Ektopik testis yerleşim bölgeleri ise süperfisyal ingüinal poş, perineal, suprapubik, femoral ve kontralateral skrotal bölgelerdir.(130, 131)

Klinik pratikte uygulanacak cerrahiye karar vermede testisin fizik muayenede palpe edilip edilememesi ve lateralesi en önemli konulardır. Palpe edilebilen ve palpe edilemeyen testislere tedavi yaklaşımı tamamen farklıdır. Bir başka önemli konu da gerçek inmemiş testis ile retraktıl testis ayırımıdır. *Retraktıl testis*, fizik muayene esnasında manüplasyon ile skrotuma indirilen testisin burada kalmasını ifade eder.(121, 132) Retraktıl testis bir süre sonra hiperaktif kremasterik reflekse bağlı tekrar yukarı yükselebilir. Cerrahi tedavi gerektirmez ancak yıllık takip önerilmektedir. Fizik muayene esnasında manüplasyon ile skrotuma indirilen testisin bırakıldığı anda tekrar aynı bölgeye geri gitmesi *kayan (gliding veya sliding) testis* olarak tanımlanır ve cerrahi tedavi gerektirir.(133-135)

İnmemiş testis ortaya çıkış zamanına göre Doğumsal (Primer) ve Kazanılmış (Sekonder veya Yükselen) inmemiş testis olarak ikiye ayrılır.(136) Doğumsal inmemiş testis, testisin skrotuma hiç inmemiş olduğu durumu ifade eder. Kazanılmış inmemiş testis farklı bir antite midir? (137, 138) Başlangıçta tartışmalı olan bu fenomen günümüzde genel olarak kabul edilmektedir, ancak etyolojisi konusunda fikir birliği yoktur.(132, 139, 140) Doğumsal kriptorşidizmde önerilen orşiopeksi yaşı 6-18 aydır. Tüm orşiopeksi uygulanan çocukların yaşı dikkate alındığında okul çağındaki bir çok hastaya orşiopeksi uygulandığı göze çarpmıştır. Bu hastaların ayrıntılı incelenmesi sonrası çok azının doğumsal kriptorşid olduğu ve geç kalmış bir orşiopeksi uygulandığı, çoğunluğunda ise testisin doğumda normal yerinde iken sonrasında testisin zamanla yükseldiği ortaya konulmuştur.(141) Bir çalışmada da retraktıl testisli 204 olgunun yıllık takiplerinde, 61'inin (%30) inmiş hale geldiği, 77'sinin (%38) retraktıl kaldığı ve 66'sinin (%32) ise yükselerek kazanılmış inmemiş testise dönüştüğü bildirilmiştir.(132) Kazanılmış kriptorşidizmin sebebi şu şekilde açıklanmaktadır. Doğumda spermatik

kord uzunluğu 4-5 cm iken, 10 yaşında puberte öncesi bu uzunluk 8-10 cm'ye ulaşması gerekmektedir. Kazanılmış inmemiş testislilerde prosessus vajinalis regresyonunun yetersizliği ve prosessus vajinalisin fibröz kalıntısına bağlı (yani patent olmasına bağlı) olarak, çocuğun boyu uzamasına karşın spermatik kord yapıları (vaz deferens ve spermatik damarlar) yeterince uzayamamaktadır.(142, 143) Serebral palsili hastalarda görülen kazanılmış kriptorşidizmde ise kre-master kas spastisitesine bağlı spermatik kordun normal uzamasının engellendiği ileri sürülmektedir.(144) Kazanılmış kriptorşidizmin tedavisi de tartışma konusudur. Gözlem ile puberte sırasında spontan iniş oranlarının yüksek (%50-75) olarak gözlemlenmesine karşın, kazanılmış kriptorşidizmde fertilitenin etkilenmesi nedeniyle orşiopeksi de önerilmektedir.(110-112, 145) Orşiopeksi esnasında alınan biopsilerin histolojik değerlendirmesinde kazanılmış ve doğumsal kriptorşidlerin germ hücre sayılarının benzer olduğu da rapor edilmiştir.(146, 147)

Kaynaklar

1. Klonisch T, Fowler PA, Hombach-Klonisch S. Molecular and genetic regulation of testis descent and external genitalia development. *Dev Biol* 2004;270:1-18. [\[CrossRef\]](#)
2. Toppari J, Virtanen HE, Main KM, Skakkebaek NE. Cryptorchidism and hypospadias as a sign of testicular dysgenesis syndrome (TDS): environmental connection. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010;88:910-9. [\[CrossRef\]](#)
3. Thorup J, McLachlan R, Cortes D, Nation TR, Balic A, Southwell BR, et al. What is new in cryptorchidism and hypospadias--a critical review on the testicular dysgenesis hypothesis. *J Pediatr Surg* 2010;45:2074-86. [\[CrossRef\]](#)
4. Hutson JM, Balic A, Nation T, Southwell B. Cryptorchidism. *Semin Pediatr Surg* 2010;19:215-24. [\[CrossRef\]](#)
5. Hutson JM, Hasthorpe S. Testicular descent and cryptorchidism: the state of the art in 2004. *J Pediatr Surg* 2005;40:297-302. [\[CrossRef\]](#)
6. Nef S, Parada LF. Cryptorchidism in mice mutant for *Insl3*. *Nat Genet* 1999;22:295-9. [\[CrossRef\]](#)
7. Zimmermann S, Steding G, Emmen JM, Brinkmann AO, Nayernia K, Holstein AF, et al.: Targeted disruption of the *Insl3* gene causes bilateral cryptorchidism. *Mol Endocrinol* 1999;13:681-91. [\[CrossRef\]](#)
8. Kubota Y, Nef S, Farmer PJ, Temelcos C, Parada LF, Hutson JM. Leydig insulin-like hormone, gubernacular development and testicular descent. *J Urol* 2001;165:1673-5. [\[CrossRef\]](#)
9. Overbeek PA, Gorlov IP, Sutherland RW, Houston JB, Harrison WR, Boettger-Tong HL, et al. A transgenic insertion causing cryptorchidism in mice. *Genesis* 2001;30:26-35. [\[CrossRef\]](#)
10. Yamazawa K, Wada Y, Sasagawa I, Aoki K, Ueoka K, Ogata T. Mutation and polymorphism analyses of *INSL3* and *LGR8/GREAT* in 62 Japanese patients with cryptorchidism. *Horm Res* 2007;67:73-6. [\[CrossRef\]](#)
11. Bogatcheva NV, Agoulnik AI. *INSL3/LGR8* role in testicular descent and cryptorchidism. *Reprod Biomed Online* 2005;10:49-54. [\[CrossRef\]](#)
12. 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. [\[CrossRef\]](#)
13. Foresta C, Ferlin A. Role of *INSL3* and *LGR8* in cryptorchidism and testicular functions. *Reprod Biomed Online* 2004;9:294-8. [\[CrossRef\]](#)
14. Ferlin A, Simonato M, Bartoloni L, Rizzo G, Bettella A, Dottorini T, et al. The *INSL3-LGR8/GREAT* ligand-receptor pair in human cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4273-9. [\[CrossRef\]](#)
15. Marin P, Ferlin A, Moro E, Rossi A, Bartoloni L, Rossato M, et al. Novel insulin-like 3 (*INSL3*) gene mutation associated with human cryptorchidism. *Am J Med Genet* 2001;103:348-9. [\[CrossRef\]](#)
16. Marin P, Ferlin A, Moro E, Garolla A, Foresta C. Different insulin-like 3 (*INSL3*) gene mutations not associated with human cryptorchidism. *J Endocrinol Invest* 2001;24:RC13-5.
17. Krausz C, Quintana-Murci L, Fellous M, Siffroi JP, McElreavey K. Absence of mutations involving the *INSL3* gene in human idiopathic cryptorchidism. *Mol Hum Reprod* 2000;6:298-302. [\[CrossRef\]](#)
18. 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. [\[CrossRef\]](#)
19. Koskimies P, Virtanen H, Lindström M, Kaleva M, Poutanen M, Huhtaniemi I, et al. A common polymorphism in the human relaxin-like factor (*RLF*) gene: no relationship with cryptorchidism. *Pediatr Res* 2000;47:538-41. [\[CrossRef\]](#)
20. Roh J, Virtanen H, Kumagai J, Sudo S, Kaleva M, Toppari J, et al. Lack of *LGR8* gene mutation in Finnish patients with a family history of cryptorchidism. *Reprod Biomed Online* 2003;7:400-6. [\[CrossRef\]](#)
21. Ferlin A, Zuccarello D, Garolla A, Selice R, Vinanzi C, Ganz F, et al. Mutations in *INSL3* and *RXFP2* genes in cryptorchid boys. *Ann N Y Acad Sci* 2009;160D:213-4. [\[CrossRef\]](#)
22. Foresta C, Zuccarello D, Garolla A, Ferlin A. Role of hormones, genes, and environment in human cryptorchidism. *Endocr Rev* 2008;29:560-80. [\[CrossRef\]](#)
23. Ferlin A, Zuccarello D, Zuccarello B, Chirico MR, Zanon GF, Foresta C. Genetic alterations associated with cryptorchidism. *JAMA* 2008;300:2271-6. [\[CrossRef\]](#)
24. Bartlett JE, Lee SM, Mishina Y, Behringer RR, Yang N, Wolf J, et al. Gubernacular development in Mullerian inhibiting substance receptor-deficient mice. *BJU Int* 2002;89:113-8. [\[CrossRef\]](#)
25. Emmen JM, McLuskey A, Adham IM, Engel W, Verhoef-Post M, Themmen AP, et al. Involvement of insulin-like factor 3 (*Insl3*) in diethylstilbestrol-induced cryptorchidism. *Endocrinology* 2000;141:846-9. [\[CrossRef\]](#)
26. Nef S, Shipman T, Parada LF. A molecular basis for estrogen-induced cryptorchidism. *Dev Biol* 2000;224:354-61. [\[CrossRef\]](#)
27. Lee SM, Hutson JM. Effect of androgens on the cranial suspensory ligament and ovarian position. *Anat Rec* 1999;225:306-15. [\[CrossRef\]](#)
28. Satokata I, Benson G, Maas R. Sexually dimorphic sterility phenotypes in *Hoxa10*-deficient mice. *Nature* 1995;374:460-3. [\[CrossRef\]](#)
29. Rijli FM, Matyas R, Pellegrini M, Dierich A, Gruss P, Dollé P, et al. Cryptorchidism and homeotic transformations of spinal nerves and vertebrae in *Hoxa-10* mutant mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:8185-9. [\[CrossRef\]](#)
30. Branford WW, Benson GV, Ma L, Maas RL, Potter SS. Characterization of *Hoxa-10/Hoxa-11* transheterozygotes reveals functional redundancy and regulatory interactions. *Dev Biol* 2000;224:373-87. [\[CrossRef\]](#)
31. Nagraj S, Seah GJ, Farmer PJ, Davies B, Southwell B, Lewis AG, et al. The development and anatomy of the gubernaculum in *Hoxa11* knockout mice. *J Pediatr Surg* 2011;46:387-92. [\[CrossRef\]](#)
32. Hsieh-Li HM, Witte DP, Weinstein M, Branford W, Li H, Small K, et al. *Hoxa 11* structure, extensive antisense transcription, and function in male and female fertility. *Development* 1995;121:1373-85.

33. Kolon TF, Wiener JS, Lewitton M, Roth DR, Gonzales ET Jr, Lamb DJ. Analysis of homeobox gene HOXA10 mutations in cryptorchidism. *J Urol* 1999;161:275-80. [\[CrossRef\]](#)
34. Wang Y, Barthold J, Kanetsky PA, Casalunovo T, Pearson E, Manson J. Allelic variants in HOX genes in cryptorchidism. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007;79:269-75. [\[CrossRef\]](#)
35. Nightingale SS, Western P, Hutson JM. The migrating gubernaculum grows like a "limb bud". *J Pediatr Surg* 2008;43:387-90. [\[CrossRef\]](#)
36. Virtanen HE, Toppari J. Epidemiology and pathogenesis of cryptorchidism. *Hum Reprod Update* 2008;14:49-58. [\[CrossRef\]](#)
37. Quinton R, Duke VM, Robertson A, Kirk JM, Matfin G, de Zoysa PA, et al. Idiopathic gonadotrophin deficiency: genetic questions addressed through phenotypic characterization. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:163-74. [\[CrossRef\]](#)
38. Pitteloud N, Hayes FJ, Boepple PA, DeCruz S, Seminara SB, MacLaughlin DT, et al. The role of prior pubertal development, biochemical markers of testicular maturation, and genetics in elucidating the phenotypic heterogeneity of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:152-60. [\[CrossRef\]](#)
39. Bhagavath B, Layman LC. The genetics of hypogonadotropic hypogonadism. *Semin Reprod Med* 2007;25:272-86. [\[CrossRef\]](#)
40. Layman LC. Hypogonadotropic hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36:283-96. [\[CrossRef\]](#)
41. Huhtaniemi I, Alevizaki M. Gonadotrophin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20:561-76. [\[CrossRef\]](#)
42. Quigley, C. A., De Bellis, A., Marschke, K. B. et al.: Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocr Rev* 1995;16:271-321. [\[CrossRef\]](#)
43. Brinkmann AO. Molecular basis of androgen insensitivity. *Mol Cell Endocrinol* 2001;179:105-9. [\[CrossRef\]](#)
44. Boehmer AL, Brinkmann AO, Nijman RM, Verleun-Mooijman MC, de Ruiter P, Niermeijer MF, et al. Phenotypic variation in a family with partial androgen insensitivity syndrome explained by differences in 5alpha dihydrotestosterone availability. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1240-6. [\[CrossRef\]](#)
45. Sultan C, Paris F, Terouanne B, Balaguer P, Georget V, Poujol N, et al. Disorders linked to insufficient androgen action in male children. *Hum Reprod Update* 2001;7:314-22. [\[CrossRef\]](#)
46. Barthold JS, Kumasi-Rivers K, Upadhyay J, Shekarriz B, Imperato-Mcginley J. Testicular position in the androgen insensitivity syndrome: implications for the role of androgens in testicular descent. *J Urol* 2000;164:497-501. [\[CrossRef\]](#)
47. Wiener JS, Marcelli M, Gonzales, ET Jr. Androgen receptor gene alterations are not associated with isolated cryptorchidism. *J Urol* 1998;160:863-5. [\[CrossRef\]](#)
48. Suzuki Y, Sasagawa I, Ashida J, Nakada T, Muroya K, Ogata T. Screening for mutations of the androgen receptor gene in patients with isolated cryptorchidism. *Fertil Steril* 2001;76:834-6. [\[CrossRef\]](#)
49. Sasagawa I, Suzuki Y, Tateno T, Nakada T, Muroya K, Ogata T. CAG repeat length of the androgen receptor gene in Japanese males with cryptorchidism. *Mol Hum Reprod* 2000;6:973-5. [\[CrossRef\]](#)
50. Ferlin A, Garolla A, Bettella A, Bartoloni L, Vinanzi C, Roverato A, et al. Androgen receptor gene CAG and GGC repeat lengths in cryptorchidism. *Eur J Endocrinol* 2005;152:419-25. [\[CrossRef\]](#)
51. Radpour R, Rezaee M, Tavasoly A, Solati S, Saleki A. Association of long polyglycine tracts (GGN repeats) in exon 1 of the androgen receptor gene with cryptorchidism and penile hypospadias in Iranian patients. *J Androl* 2007;28:164-9. [\[CrossRef\]](#)
52. Silva-Ramos M, Oliveira JM, Cabeda JM, Reis A, Soares J, Pimenta A. The CAG repeat within the androgen receptor gene and its relationship to cryptorchidism. *Int Braz J Urol* 2006;32:330-4. [\[CrossRef\]](#)
53. SW, Hutson JM. Effect of division of genitofemoral nerve on testicular descent in the rat. *Aust N Z J* 1987;57:49-51. [\[CrossRef\]](#)
54. Bentvelsen FM, McPhaul MJ, Wilson JD, George FW. The androgen receptor of the urogenital tract of the fetal rat is regulated by androgen. *Mol Cell Endocrinol* 1994;105:21-6. [\[CrossRef\]](#)
55. Viguera RM, Reyes G, Moreno-Mendoza N, Merchant-Larios H. Gubernacular fibroblasts express the androgen receptor during testis descent in cryptorchid rats treated with human chorionic gonadotrophin. *Urol Res* 2004;32:386-90. [\[CrossRef\]](#)
56. Ng SL, Bidarkar SS, Sourial M, Farmer PJ, Donath S, Hutson JM. Gubernacular cell division in different rodent models of cryptorchidism supports indirect androgenic action via the genitofemoral nerve. *J Pediatr Surg* 2005;40:434-41. [\[CrossRef\]](#)
57. Park WH, Hutson JM. The gubernaculum shows rhythmic contractility and active movement during testicular descent. *J Pediatr Surg* 1991;26:615-7. [\[CrossRef\]](#)
58. Momose Y, Griffiths AL, Hutson JM. Testicular descent. III. The neonatal mouse gubernaculum shows rhythmic contraction in organ culture in response to calcitonin gene-related peptide. *Endocrinology* 1992;131:2881-4. [\[CrossRef\]](#)
59. Lewis, LG. Cryptorchism. *J Urol* 1948;60:345-56.
60. Abbasoglu L, Salman FT, Sakiz D, Bulut M. The effect of the genitofemoral nerve division on the contralateral descended testis in the unilateral cryptorchidism model. *Pediatr Surg Int* 2001;17:418-20. [\[CrossRef\]](#)
61. Hrabovszky Z, Hutson JM. Capsaicin restores gubernacular contractility in TS rats. *J Pediatr Surg* 1999;34:1769-72. [\[CrossRef\]](#)
62. Hutson JM, Albano FR, Paxton G, Sugita Y, Connor R, Clarnette TD, et al. In vitro fusion of human inguinal hernia with associated epithelial transformation. *Cells Tissues Organs* 2000;166:249-58. [\[CrossRef\]](#)
63. Bartone FF, Schmidt MA. Cryptorchidism: incidence of chromosomal anomalies in 50 cases. *J Urol* 1982;127:1105-6.
64. Sasagawa I, Nakada T, Ishigooka M, Sawamura T, Adachi Y, Hashimoto T. Chromosomal anomalies in cryptorchidism. *Int Urol Nephrol* 1996;28:99-102. [\[CrossRef\]](#)
65. Klugo R, Van Dyke DL, Weiss L. Cytogenic studies of cryptorchid testes. *Urology* 1978;11:255-6. [\[CrossRef\]](#)
66. Yamaguchi T, Kitada S, Osada Y. Chromosomal anomalies in cryptorchidism and hypospadias. *Urol Int* 1991;47:60-3. [\[CrossRef\]](#)
67. Rohatgi M, Menon PS, Verma IC, Iyengar JK. The presence of intersexuality in patients with advanced hypospadias and undescended gonads. *J Urol* 1987;137:263-7.
68. McAleer IM, Kaplan GW. Is routine karyotyping necessary in the evaluation of hypospadias and cryptorchidism? *J Urol* 2001;165:2029-31. [\[CrossRef\]](#)
69. Kaefer M, Diamond D, Hendren WH, Vemulapalli S, Bauer SB, Peters CA, et al. The incidence of intersexuality in children with cryptorchidism and hypospadias: stratification based on gonadal palpability and meatal position. *J Urol* 1999;162:100-6. [\[CrossRef\]](#)
70. Moreno-Garcia M, Miranda EB. Chromosomal anomalies in cryptorchidism and hypospadias. *J Urol* 2002;168:2170. [\[CrossRef\]](#)
71. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004;364: 273. [\[CrossRef\]](#)
72. Foresta C, Moro E, Garolla A, Onisto M, Ferlin A. Y chromosome microdeletions in cryptorchidism and idiopathic infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3660-5. [\[CrossRef\]](#)
73. Kunej T, Zorn B, Peterlin B. Y chromosome microdeletions in infertile men with cryptorchidism. *Fertil Steril* 2003;79:1559-65. [\[CrossRef\]](#)

74. Ferlin A, Arredi B, Speltra E, Cazzadore C, Selice R, Garolla A, et al. Molecular and clinical characterization of Y chromosome microdeletions in infertile men: a 10-year experience in Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:762-70. [\[CrossRef\]](#)
75. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001;16:972. [\[CrossRef\]](#)
76. Fisher JS, Macpherson S, Marchetti N, Sharpe RM. Human 'testicular dysgenesis syndrome': a possible model using in-utero exposure of the rat to dibutyl phthalate. *Hum Reprod* 2003;18:1383. [\[CrossRef\]](#)
77. McIntyre BS, Barlow NJ, Foster PM. Androgen-mediated development in male rat offspring exposed to flutamide in utero: permanence and correlation of early postnatal changes in anogenital distance and nipple retention with malformations in androgen-dependent tissues. *Toxicol Sci* 2001;62:236. [\[CrossRef\]](#)
78. McLachlan JA. Transplacental effects of diethylstilbestrol in mice. *Natl Cancer Inst Monogr*: 1979;67-72.
79. Kristensen P, Irgens LM, Andersen A, Bye AS, Sundheim L. Birth defects among offspring of Norwegian farmers, 1967-1991. *Epidemiology* 1997;8:537-44. [\[CrossRef\]](#)
80. Weidner IS, Møller H, Jensen TK, Skakkebaek NE. Cryptorchidism and hypospadias in sons of gardeners and farmers. *Environ Health Perspect* 1998;106:793-6. [\[CrossRef\]](#)
81. Hosie S, Loff S, Witt K, Niessen K, Waag KL. Is there a correlation between organochlorine compounds and undescended testes? *Eur J Pediatr Surg* 2000;10:304-9. [\[CrossRef\]](#)
82. 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. [\[CrossRef\]](#)
83. 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.
84. Gill WB, Schumacher GF, Bibbo M, Straus FH 2nd, Schoenberg HW. Association of diethylstilbestrol exposure in utero with cryptorchidism, testicular hypoplasia and semen abnormalities. *J Urol* 1979;122:36-9.
85. Stillman RJ. In utero exposure to diethylstilbestrol: adverse effects on the reproductive tract and reproductive performance and male and female offspring. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:905-21.
86. Sharpe RM. The 'oestrogen hypothesis'- where do we stand now? *Int J Androl* 2003;26:2-15. [\[CrossRef\]](#)
87. Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 1993;341:1392-5. [\[CrossRef\]](#)
88. Bay K, Virtanen HE, Hartung S, Ivell R, Main KM, Skakkebaek NE, et al. Insulin-like factor 3 levels in cord blood and serum from children: effects of age, postnatal hypothalamic-pituitary-gonadal axis activation, and cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4020-7. [\[CrossRef\]](#)
89. Li X, Norkkala E, Yan W, Streng T, Saarinen N, Wärrä A, et al. Altered structure and function of reproductive organs in transgenic male mice overexpressing human aromatase. *Endocrinology* 2001;142:2435-42. [\[CrossRef\]](#)
90. Cederroth CR, Schaad O, Descombes P, et al. Estrogen receptor alpha is a major contributor to estrogen-mediated fetal testis dysgenesis and cryptorchidism. *Endocrinology* 2007;148:5507-19. [\[CrossRef\]](#)
91. Yoshida R, Fukami M, Sasagawa I, Hasegawa T, Kamatani N, Ogata T. Association of cryptorchidism with a specific haplotype of the estrogen receptor alpha gene: implication for the susceptibility to estrogenic environmental endocrine disruptors. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4716-21. [\[CrossRef\]](#)
92. Wang Y, Barthold J, Figueroa E, et al. Analysis of five single nucleotide polymorphisms in the ESR1 gene in cryptorchidism. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008;82:482-5. [\[CrossRef\]](#)
93. Galan JJ, Guarducci E, Nuti F, et al. Molecular analysis of estrogen receptor alpha gene AGATA haplotype and SNP12 in European populations: potential protective effect for cryptorchidism and lack of association with male infertility. *Hum Reprod* 2007;22:444-9. [\[CrossRef\]](#)
94. Lo Giacco D, Ars E, Bassas L, et al. ESR1 promoter polymorphism is not associated with nonsyndromic cryptorchidism. *Fertil Steril* 2011;95:369-71. [\[CrossRef\]](#)
95. Parks LG, Ostby JS, Lambright CR, et al. The plasticizer diethylhexyl phthalate induces malformations by decreasing fetal testosterone synthesis during sexual differentiation in the male rat. *Toxicol Sci* 2000;58:339-49. [\[CrossRef\]](#)
96. Melnick R, Lucier G, Wolfe M, et al. Summary of the National Toxicology Program's report of the endocrine disruptors low-dose peer review. *Environ Health Perspect* 2002;110:427-31. [\[CrossRef\]](#)
97. Kester MH, Bulduk S, van Toor H, et al. Potent inhibition of estrogen sulfotransferase by hydroxylated metabolites of polyhalogenated aromatic hydrocarbons reveals alternative mechanism for estrogenic activity of endocrine disrupters. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1142-50. [\[CrossRef\]](#)
98. Bonde JP. Male reproductive organs are at risk from environmental hazards. *Asian J Androl* 2010;12:152-6. [\[CrossRef\]](#)
99. Buemann B, Henriksen H, Villumsen AL, Westh A, Zachau-Christiansen B. Incidence of undescended testis in the newborn. *Acta Chir Scand Suppl* 1961;Suppl 283:289-93.
100. Scorer CG. The Descent of the Testis. *Arch Dis Child* 1964;39:605-9. [\[CrossRef\]](#)
101. Cryptorchidism: a prospective study of 7500 consecutive male births, 1984-8. John Radcliffe Hospital Cryptorchidism Study Group. *Arch Dis Child* 1992;67:892-9. [\[CrossRef\]](#)
102. Berkowitz GS, Lapinski RH, Dolgin SE, Gazella JG, Bodian CA, Holzman IR. Prevalence and natural history of cryptorchidism. *Pediatrics* 1993;92:44-9.
103. Thong M, Lim C, Fatimah H. Undescended testes: incidence in 1,002 consecutive male infants and outcome at 1 year of age. *Pediatr Surg Int* 1998;13:37-41. [\[CrossRef\]](#)
104. Ghirri P, Ciulli C, Vuerich M, et al. Incidence at birth and natural history of cryptorchidism: a study of 10,730 consecutive male infants. *J Endocrinol Invest* 2002;25:709-15.
105. Boisen KA, Kaleva M, Main KM, et al. Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *Lancet* 2004;363:1264-9. [\[CrossRef\]](#)
106. Preiksa RT, Zilaitiene B, Matulevicius V, et al. Higher than expected prevalence of congenital cryptorchidism in Lithuania: a study of 1204 boys at birth and 1 year follow-up. *Hum Reprod* 2005;20:1928-32. [\[CrossRef\]](#)
107. Cortes D, Kjellberg EM, Breddam M, Thorup J. The true incidence of cryptorchidism in Denmark. *J Urol* 2008;179:314-8. [\[CrossRef\]](#)
108. Villumsen AL, Zachau-Christiansen B. Spontaneous alterations in position of the testes. *Arch Dis Child* 1966;41:198-200. [\[CrossRef\]](#)
109. 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. [\[CrossRef\]](#)

110. Sijstermans K, Hack WW, van der Voort-Doedens LM, Meijer RW, Haasnoot K. Puberty stage and spontaneous descent of acquired undescended testis: implications for therapy? *Int J Androl* 2006;29:597-602. [\[CrossRef\]](#)
111. Blom K. [Undescended testis and time of spontaneous descent in 2516 schoolboys]. *Ugeskr Laeger* 1984;146:616-7.
112. Hack WW, van der Voort-Doedens LM, Goede J, van Dijk JM, Meijer RW, Sijstermans K. Natural history and long-term testicular growth of acquired undescended testis after spontaneous descent or pubertal orchidopexy. *BJU Int* 2010;106:1052-9. [\[CrossRef\]](#)
113. Hjertkvist M, Damber JE, Bergh A. Cryptorchidism: a registry based study in Sweden on some factors of possible aetiological importance. *J Epidemiol Community Health* 1989;43:324-9. [\[CrossRef\]](#)
114. Berkowitz GS, Lapinski RH, Godbold JH, Dolgin SE, Holzman IR. Maternal and neonatal risk factors for cryptorchidism. *Epidemiology* 1995;6:127-31. [\[CrossRef\]](#)
115. Jones ME, Swerdlow AJ, Griffith M, Goldacre MJ. Prenatal risk factors for cryptorchidism: a record linkage study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1998;12:383-96. [\[CrossRef\]](#)
116. Akre O, Lipworth L, Cnattingius S, Sparén P, Ekblom A. Risk factor patterns for cryptorchidism and hypospadias. *Epidemiology* 1999;10:364-9. [\[CrossRef\]](#)
117. Weidner IS, Møller H, Jensen TK, Skakkebaek NE. Risk factors for cryptorchidism and hypospadias. *J Urol* 1999;161:1606-9. [\[CrossRef\]](#)
118. Acerini CL, Miles HL, Dunger DB, Ong KK, Hughes IA. The descriptive epidemiology of congenital and acquired cryptorchidism in a UK infant cohort. *Arch Dis Child* 2009;94:868-72. [\[CrossRef\]](#)
119. Jackson MB, Swerdlow AJ. Seasonal variations in cryptorchidism. *J Epidemiol Community Health* 1986;40:210-3. [\[CrossRef\]](#)
120. Kaleva M, Virtanen HE, Haavisto AM, et al. Circannual rhythm in the incidence of cryptorchidism in Finland. *Int J Androl* 2005;28:53-7. [\[CrossRef\]](#)
121. Barthold JS, González R. The epidemiology of congenital cryptorchidism, testicular ascent and orchiopexy. *J Urol* 2003;170:2396-401. [\[CrossRef\]](#)
122. Damgaard IN, Jensen TK, Petersen JH, Skakkebaek NE, Toppari J, Main KM. Cryptorchidism and maternal alcohol consumption during pregnancy. *Environ Health Perspect* 2007;115:272-7. [\[CrossRef\]](#)
123. Damgaard IN, Jensen TK; Nordic Cryptorchidism Study Group, et al. Risk factors for congenital cryptorchidism in a prospective birth cohort study. *PLoS One* 2008;3:e3051. [\[CrossRef\]](#)
124. 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. [\[CrossRef\]](#)
125. Virtanen HE, Tapanainen AE, Kaleva MM et al. Mild gestational diabetes as a risk factor for congenital cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4862-5. [\[CrossRef\]](#)
126. Bartha JL, Comino-Delgado R, Romero-Carmona R, Gomez-Jaen MC. Sex hormone-binding globulin in gestational diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:839-45. [\[CrossRef\]](#)
127. Kopp HP, Festa A, Krugluger W, Scherthaner G. Low levels of Sex-Hormone-Binding Globulin predict insulin requirement in patients with gestational diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109:365-9. [\[CrossRef\]](#)
128. Thadhani R, Wolf M, Hsu-Blatman K, Sandler L, Nathan D, Ecker JL. First-trimester sex hormone binding globulin and subsequent gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:171-6. [\[CrossRef\]](#)
129. Magee MS, Walden CE, Benedetti TJ, Knopp RH. Influence of diagnostic criteria on the incidence of gestational diabetes and perinatal morbidity. *JAMA* 1993;269:609-15. [\[CrossRef\]](#)
130. Virtanen HE, Bjerknes R, Cortes D, et al. Cryptorchidism: classification, prevalence and long-term consequences. *Acta Paediatr* 2007;96:611-6. [\[CrossRef\]](#)
131. 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. [\[CrossRef\]](#)
132. Agarwal PK, Diaz M, Elder JS. Retractable testis--is it really a normal variant? *J Urol* 2006;175:1496-9. [\[CrossRef\]](#)
133. Hack WW, Sijstermans K, van der Voort-Doedens LM, Meijer RW, Haasnoot K. The high scrotal ("gliding") testis revised. *Eur J Pediatr* 2007;166:57-61. [\[CrossRef\]](#)
134. Ferro F, Lais A, Matarazzo E, Capozza N, Caione P. [Retractable testis and gliding testis. Two distinct clinical entities]. *Minerva Urol Nefrol* 1996;48:145-9.
135. Lais A, Caterino S, Talamo M, Nahom A, Bagolan P, Ferro F. The gliding testis: minor degree of true undescended testis? *Eur J Pediatr* 1993;152 (Suppl 2):20-2. [\[CrossRef\]](#)
136. Hack WW, Meijer RW, Bos SD, Haasnoot K. A new clinical classification for undescended testis. *Scand J Urol Nephrol* 2003;37:43-7. [\[CrossRef\]](#)
137. Jackson MB, Ansell P, Gough MH. The ascending testis--anatomical obstruction to descent at orchiopexy. *Br J Urol* 1987;60:181. [\[CrossRef\]](#)
138. Eardley I, Saw KC, Whitaker RH. Surgical outcome of orchidopexy. II. Trapped and ascending testes. *Br J Urol* 1994;73:204-6. [\[CrossRef\]](#)
139. Guven A, Kogan BA. Undescended testis in older boys: further evidence that ascending testes are common. *J Pediatr Surg* 2008;43:1700-4. [\[CrossRef\]](#)
140. Redman JF. The ascending (acquired undescended) testis: a phenomenon? *BJU Int* 2005;95:1165-7. [\[CrossRef\]](#)
141. Lamah M, McCaughey ES, Finlay FO, Burge DM. The ascending testis: is late orchidopexy due to failure of screening or late ascent? *Pediatr Surg Int* 2001;17:421-3. [\[CrossRef\]](#)
142. Clarnette TD, Rowe D, Hasthorpe S, Hutson JM. Incomplete disappearance of the processus vaginalis as a cause of ascending testis. *J Urol* 1997;157:1889-91. [\[CrossRef\]](#)
143. Clarnette TD, Hutson JM. Is the ascending testis actually 'stationary'? Normal elongation of the spermatic cord is prevented by a fibrous remnant of the processus vaginalis. *Pediatr Surg Int* 1997;12:155-7. [\[CrossRef\]](#)
144. Smith JA, Hutson JM, Beasley SW, Reddihough DS. The relationship between cerebral palsy and cryptorchidism. *J Pediatr Surg* 1989;24:1303-5. [\[CrossRef\]](#)
145. Hack WW, van der Voort-Doedens LM, Sijstermans K, Meijer RW, Pierik FH. Reduction in the number of orchidopexies for cryptorchidism after recognition of acquired undescended testis and implementation of expectative policy. *Acta Paediatr* 2007;96:915-8. [\[CrossRef\]](#)
146. Rusnack SL, Wu HY, Huff DS, et al. The ascending testis and the testis undescended since birth share the same histopathology. *J Urol* 2002;168:2590-1. [\[CrossRef\]](#)
147. Yoshida T, Ohno K, Morotomi Y, et al. Clinical and pathological features of ascending testis. *Osaka City Med J* 2009;55:81-7.