

İNMEMİŞ TESTİS
UNDESCENDED TESTISİnmemiş Testisin Uzun Dönem Sonuçları: Kanser ve İnfertilite
Long Term Consequences of Cryptorchidism: Cancer and Infertility

İlker Akyol

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul

Özet | Abstract

İnmemiş testisin geç dönem sonuçlarını öngörerek bugünkü en doğru yaklaşımı belirlemek çok uzun izlem süreli, ileriye dönük çalışmaların yapılmasıyla mümkün olacaktır ki bu hiç kolay bir iş değildir. Mevcut bilgilerimiz, özellikle daha erken yaşta orşiopeksi yapılan olguların sayısı arttıkça daha da çok değişecek gibi görünmektedir.

Anahtar kelimeler: İnmemiş testis, infertilite, kriptorşidizm, testis kanseri

The ability to predict the long term consequences of cryptorchidism, and adapt the current management accordingly depends on performing good prospective studies with very long follow up periods, which is a very difficult task. Our present knowledge concerning cryptorchidism appears to change a great deal, as earlier surgical treatment becomes more common.

Key words: Undescended testis, infertility, cryptorchidism, testis cancer

Testis Kanseri

Uzun zamandır hakim olan görüşe göre testis kanserine yol açan mekanizma doğumdan önce mevcuttur ve kanser riski büyük oranda in utero ya da hayatın erken dönemlerinde belli olur, dolayısıyla bu riskin inmemiş testis (İT) tedavisinden etkilenmemesi beklenirdi.(1, 2) İT'in kanserle ilişkisi F. Çanaklı tarafından yazılan derlemeye detaylı olarak ele alınmış ve çeşitli sorulara cevap aranmıştır.(3) Buna göre, inmemiş testiste (veya tedavi ile indirilmiş testiste) kanser için relatif riskin arttığı, ancak bu riskin eski bilgilerimizden farklı olarak 3 ile 8 kat civarında olduğu, özellikle puberte öncesinde yapılan orşiopeksinin testis kanseri riskini azalttığı; skrotuma inmiş karşı testiste ise artmış tümör gelişim riski olduğunu gösteren bir kanıt olmadığı düşünülmektedir. En güncel makaleler tarandığında da İT-kanser ilişkisi açısından bundan daha farklı yeni bilgilerin olmadığı görülmektedir. Bu alandaki en önemli gelişme, orşiopeksi yaşının eskiden sanıldığı gibi aksine, tümör gelişimi riskini etkilediğinin anlaşılmış olmasıdır. Bu bilgi üzerine, inmemiş testisli olgulara yaşlarına ve anestezi risklerine göre en doğru yaklaşımın nasıl olması gerektiği de detaylı şekilde tanımlanmıştır.

İnfertilite

İnmemiş testis konusunda son yıllardaki en can alıcı gelişmeler infertilite alanında ortaya çıkmıştır ve bu alan hala araştırmaya açık ve yeni gelişmelere de sahne olacak gibi görünmektedir.

Germ hücre gelişimindeki bozukluklar ve infertilite, İT'in uzun süredir bilinen komplikasyonlarından. Olması gereken yerde olmayan testisin gecikmeden skrotuma yerleştirilmesi de tedavide ana amaç olagelmıştır. Çünkü, germ hücre disfonksiyonunun derecesinin, testislerin supaskrotal pozisyonunda geçirdiği süre ve etkilenen testis sayısı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.(4)

İnmemiş testis komplikasyonları histolojik olarak gösterilmiştir. Bunlar, seminifer tübüllerde atrofi, germ hücre ve Leydig hücre sayılarında azalma ve peritübüler fibrozis olarak özetlenebilir. Histolojik bulgular 12. ayda başlar, 2. yaşını geçen her hastada oluşur. Hatta testisin inmemiş olarak kaldığı her ay başına ciddi germ hücre kaybının %2, Leydig hücresi kaybının %1'lik risk artışına yol açtığı, bu risklerin ele gelmeyen testislerde %50 daha fazla olduğu da gösterilmiştir.(5)

İnmemiş testiste hormonal etkilenmeler de saptanmıştır. Şöyle ki; tek taraflı İT'te (TTİT) sperm sayısı %25-33 olguda normalden az ve serum FSH düzeyi hafifçe yükselmiş, iki taraflı İT'te (İTİT) sperm sayısı ciddi şekilde azalmış ve serum testosteron düzeyi düşük olabilir.(6, 7)

İki taraflı inmemiş testiste, TTİT'e ve kontrollere göre inhibin B düzeyi daha düşük, FSH ve LH düzeyleri ise daha yüksek bulunmuştur.(8) Daha önce İT öyküsü olan ve düşük inhibin B, yüksek FSH düzeyi saptanan erkekler, infertilite açısından daha yüksek risk taşımaktadır.(9)

Tek taraflı inmemiş testisi olan ve 2 yaşından önce orşiopeksi yapılan erkeklerin, daha geç yaşta orşiopeksi yapılanlara

göre inhibin B düzeyi daha yüksek, FSH düzeyi daha düşük bulunmuştur.(10)

Tek taraflı inmemiş testisle ilgili hayvan çalışmalarında, testisteki dejeneratif değişikliklerin, normal iniş zamanındaki orşiopeksiyle önlenebileceğini, puberte sırasındaki orşiopeksiyle geri döndürülebileceğini, daha geç orşiopeksiyle ise değiştirilemeyeceğini göstermiştir.(11)

Tüm bu bulgular, İT'te fertilitenin etkilendiğini, bu etkilenenin derecesinin de testisin supraskrotal pozisyonda geçirdiği süreyle ilişkili olduğunu göstermektedir. İT'li bir bebekte, 6 aylık olduktan sonra spontan iniş nadirdir ve bugün artık 6-12 aylık dönemde, anestezi riskleri de tartışarak ameliyat planlanması önerilmektedir.(12) Testiküler inişin hormona bağımlı olduğu bilgisinden hareketle, İT'te eksojen hormon tedavisi de (HT) kullanılmıştır. HT'nin, gelecekteki fertilitite potansiyelini artırdığı da iddia edilmiştir. Bundan sonraki kısımda İT, fertilitite ve HT ilişkileri ayrıntılı şekilde incelenecektir.

Fertilitite fonksiyonunu sperm parametreleriyle ve paterniteyle değerlendirmek mümkündür. Semen parametrelerindeki değişikliklere (subfertilitite) rağmen; klasik bilgi, baba olma (paternite) oranının TTİT'te azalmadığı (%90), İTİT'te ise azaldığı (%33-65) şeklindedir.(13-16) Ancak, bir Çocuk Ürologunun kendisine bugün getirilen İT'li bir bebeğin 25-30 yıl sonraki paternite ihtimali üzerine bir yorum yapması da, bu konuda bu kadar uzun takip süreli bir çalışma yapması da son derece zordur. Öte yandan, mevcut sperm parametrelerinin gelecekteki fertilititeyle ilgili önemli ipuçları verebileceği gerçeği de göz ardı edilmemelidir. Çünkü, henüz bebeklik çağında getirilen bir hastanın potansiyel problemlerinden birisi infertilite ise, o hastanın tedavisi ve prognozuyla ilgili karar vermek, aileyi bu doğrultuda bilgilendirmek ve tedaviyi gerçekleştirmek görevi Çocuk Ürologisi Uzmanına düşmektedir. Paternite açısından çocuklarının bir kayba uğrama ihtimalinin yüksek olmadığını bilmek aile için umutlandırıcı olsa da, eldeki tedavi yöntemlerini kıyaslamak söz konusu olduğunda, pek az hekimin paternite sonuçlarını görmek için 20 yıldan daha uzun sürecek bir çalışma yapma fırsatı bulacağı ve doğru kararı vermek için o anda ulaşılabilir bilgileri kullanmak gerekeceği açıktır. Bu nedenle de prepubertal dönemde, gelecekteki fertilitite ya da paternitenin dolaylı göstergeleri olabilecek parametrelere ihtiyaç vardır.

Gonositler ve Ad spermatogonia, spermatogenezin kök hücreleridir ve fertilitenin ana belirleyicisi olarak bilinmektedir. Şöyle ki; orşiopeksi sırasında alınan biyopside Ad spermatogonia bulunan erkeklerin %94'ünde normal sperm sayısı, Ad spermatogonia bulunmayanların ise %92'sinde anormal semen analizi bulguları saptanmıştır.(17, 18) Bu nedenle de Ad spermatogonianın mevcut olup olmaması, gelecekteki sperm üretimi hakkında öngörülebilir bulunmayı sağlayabilir. Yine, orşiopeksi sırasında alınan testis biopsilerinde tübül başına düşen germ hücre sayısı "fertilitite indeksi" olarak adlandırılır ve çalışmalarda fertilitite parametresi olarak kullanılır. Ad spermatogoniumlar, gonadotropin etkisiyle primer gonositlerden farklılaşmaktadır. Bu farklılaşma, yaşamın 2-4. ayında meydana gelmektedir ve minipuberte

olarak adlandırılmaktadır. Dolayısıyla minipuberte, gelecekteki fertilitite potansiyelinin kritik bir basamağı olarak kabul edilmekte ve defektli olduğu bireylerde eksojen gonadotropin tedavisinin fertilitite açısından çok önemli olduğu düşünülmektedir.(19, 20) Minipuberte sırasında meydana gelen testosteron artışı, doğumda inmemiş olan testisin skrotuma inmesini sağlayabilir ve 6 aya kadarki spontan inişi de açıklar. Sorun şu ki, testis biyopsisi dışında, hangi hastada minipubertenin defektif olduğunu belirleyecek güvenilir bir tanısal test henüz yoktur. Her İT'li hastada hormon tedavisine (HT) ihtiyaç olmadığından, her hastaya bu tedaviyi vermek de doğru bir yaklaşım değildir. İT'te HT halen tartışmalı bir konudur ve bu tedaviyi savunan ve karşı çıkanlar çeşitli iddialarla görüşlerini savunmaya çalışmaktadırlar.

Hormon tedavisine karşı çıkanların dayandıkları bir nokta, "eğer sistemik tedaviyi gerektiren bir patoloji söz konusuysa, etiolojinin de sistemik olması gerektiği, ancak bu hipotezin tek taraflı İT'in patogenezi açıklayamayacağı" fikridir. Yine, TTİT'te sperm parametreleri subfertilititeyi gösterse de, baba olma oranının etkilendiği öne sürülmüştür.(16)

Buna karşılık; gerek spermlerde, gerekse testis biyopsilerinde yapılan genetik çalışmalarda, hem tek taraflı hem de iki taraflı İT'te çok sayıda geni ilgilendiren değişimler saptanmıştır.(21, 22) Yine klinik çalışmalar göstermiştir ki; eğer tek testis inmemişse, sperm sayısı %25-33 olguda normalden az olacaktır ve serum FSH düzeyi hafifçe yükselmiş bulunacaktır. İki testis birden inmemişse, sperm sayısı ciddi şekilde azalmış ve serum testosteron düzeyi de düşük bulunabilecektir.(6, 7) Farklı çalışmalarda da, tek taraflı İT'i olan olgularda, inmiş karşı taraf testiste dejeneratif değişikliklerin olduğu gösterilmiştir.(23-28)

Yine, TTİT olgularının %10'unda, zamanında yapılan cerrahiye rağmen azospermi geliştiği karşı taraf inmiş testislerin %70'inde yetersiz Ad spermatogonia gelişimi olduğu da gösterilmiştir.(29, 30) Tüm bu bulgular, İT'li, hatta TTİT'li hastaların bile heterojen bir grup olduğunu, bazı "tek taraflı İT'lerin" aslında "iki taraflı bir hastalık" olabileceğini düşündürmektedir. Baba olma oranının TTİT'te etkilendiğini öne süren çalışma detaylı şekilde incelendiğinde, çalışmaya konu olan olgularda tanıların geniş bir zaman aralığında ve stajyerlerden, farklı uzmanlık alanlarına kadar değişen kişiler tarafından konduğu, orşiopeksi ameliyatlarının da yöntem ve cerrah açısından standardize olmadığı, baba olma oranının, hastalarla telefon irtibatı sağlanarak değerlendirildiği görülecektir.(16) Kanıt düzeyi son derece düşük olan bu çalışmada varılan sonucun güvenilirliği de tartışmalıdır. Yine, TTİT'teki azospermi oranının, genel popülasyondan neden bu kadar fazla görüldüğü gerçeği de açıklanmaya muhtaçtır.

Hormon tedavisinin, testiste apoptosisi artırarak yarardan çok zarar vereceği de öne sürülmüştür.(31) Ancak apoptosisteki artışın ve HT sırasında meydana gelen değişikliklerin geçici bir süre için ortaya çıktıkları ve muhtemelen yetiştiren çağdaki matür sperm sayısı ve fertilitite açısından net etkisinin olumsuz değil, olumlu olduğu da iddia edilmiştir. (32-34)

Hormon tedavisi üzerine buserelin, gonadorelin, nafere- lin ve hCG ile yapılmış çalışmalarda ne ilaç doz ve süreleri, ne de tedavi başarıları karşılaştırılabilir değildir. HT ile testisin skrotuma inişi %18-25 olguda sağlanabilmekte ve inen testislerin yaklaşık %20'si tekrar inguinal kanala yükselmektedir.(35, 36) Bunun muhtemel nedeni gubernakuler ektopidir. HT baskısıyla distale doğru hareketlenen testislerin bir kısmı, gubernakulumları daha proksimale insersio yapmış olduğundan, eski pozisyonlarına yakın bir noktaya gerilemektedir. Bu nedenle, HT'nin bitiminden yaklaşık 2 ay kadar sonra testislerin hala skrotumda olup olmadığı mutlaka kontrol edilmelidir. Bundan daha önemlisi; tüm bu verilerin ışığında, İT'te HT'nin, eğer verilecekse, testisi indirmek amacıyla değil de, fertilitite potansiyelini artırmak amacıyla verilmesi gerektiğidir. Ameliyat öncesi verilecek HT bir grup olguda ameliyat gereğini ortadan kaldıracak olmakla birlikte, böyle bir yaklaşım için, hangi olgunun gerçekten HT'ne ihtiyacı olduğunu öngörececek bir yöntemin kullanılması gereği de aşikardır.

Hormon tedavisi ile ilgili en büyük endişe, bu tedavinin apoptosisi artırarak germ hücre kaybına yol açması, yarardan çok zarar getirmesi ihtimalidir. Zivkovic ve arkadaşlarının çalışmasında, sadece orşiopeksi yapılan İT'li çocuklarla, ek olarak HT alanlar, karşı inmiş testisten biyopsi alınarak kıyaslanmış, TTİT durumunda karşı taraf inmiş testisin de anormal olduğu, HT'nin karşı testis üzerinde zararlı etkisi olmadığı gibi, germ hücre sayısını artırmak şeklindeki olumlu etkisi de gösterilmiştir.(34)

Literatürdeki HT lehine verilerin büyük çoğunluğu Hadziselimovic ve arkadaşlarının çalışmalarına dayanmaktadır ve başkaları tarafından doğrulanmamış olmakla eleştirilmektedir. Hadziselimovic'in de kabul ettiği gibi, İT tanısı alan her olgunun gerçekte HT almaya ihtiyacı olmayabilir ve HT kararını güvenle verebilmek için günümüzde tek yapılabilecek şey testis biyopsisidir. Testis biyopsisinin, zaten "hasarlı" olan bir organa daha fazla hasar verme ihtimali ve kar-zarar oranının gerçek boyutlarının bugün itibarıyla tam olarak ortaya konamadığı endişesini paylaşanlar yanında, biyopsinin zararının mevcut yöntemlerle henüz gösterilemediği, testis biyopsisi alınan çocukların uzun dönem takibinin yapılmakta olduğu da bildirilmiştir.(37)

Öyle görünüyor ki, en yüksek fertilitite oranını sağlamak için hem zamanında yapılacak bir orşiopeksi, hem de normal hormonal mekanizmanın sağlanması şarttır. Ancak İT'li olgulardan hangilerine HT verilmesi gerektiği, hangilerinde gerekmediğini gösterecek güvenilir ve invaziv olmayan kriterler henüz tanımlanmamıştır.

Bilgilerdeki karışıklığın muhtemel nedenleri neler olabilir?

İnmemiş testis üzerine yapılan çalışmaların çoğu retrospektiftir. Bu çalışmalarda; retraktıl testisli, bebeklik ya da ergenlikte spontan iniş gerçekleşmiş, HT almış, başarısız orşiopeksi sonrası devam eden İT'li hastalar bulunabilir. Kazanılmış kriptorşidizm de İT'in uzun dönem sonuçları üzerinde etkili olabilir ve bu tür olgular çalışmalara dahil edilmiş ya da edilmemiş olabilir. Kazanılmış kriptorşidizm

fenomeni, etiyojisi henüz tam olarak aydınlatılmamış olsa da, artık daha yaygın kabul görmeye başlamıştır.(38-40)

Kazanılmış kriptorşidizmde de fertilitenin olumsuz etkilenebileceğini, fakat bu etkilenmenin konjenital kriptorşidizmdeki kadar ciddi olmayabileceğini düşündüren bulgular vardır.(41) Ancak optimal tedavi yaklaşımının ne olması gerektiği konusunda da fikir birliği yoktur.(42, 43)

Dolayısıyla, gerçekte çok heterojen olan kohortlardan elde edilen çelişkili bilgilerle homojen olduğunu varsaydığımız bir fenomen hakkında genellemeler yapmaya çalışıyor olabiliriz.

Yine, İT ile ilgili bilgilerimizin bir kısmı hayvan deneylerine dayanmaktadır, insan ve hayvan modellerinin %100 aynı olmadığı da akılda tutulmalıdır.(44)

İT Hakkında Neleri Bilmiyoruz? (44)

İnsanlarda İT'e ne neden olur? Artık orşiopeksi yaşı daha da erkene çekilmiş olduğuna göre, günümüzdeki İT'li çocukların gelecekteki kanser riski ve fertilitite potansiyeli nedir? Asendan testis ayrı bir antite midir? Eğer öyleyse, klinik özellikleri ve prognozu nedir? Orşiopeksi için optimal zaman nedir? HT'nin rolü nedir?

Tüm bu bilgilerle çalışmakla birlikte, travmatik testiküler dislokasyona bağlı olarak yıllarca inguinal kanalda kalmış testislerin skrotuma yerleştirilmesi ameliyatı ve postpubertal orşiopeksi sonrası sperm parametrelerinde anlamlı düzelmelerin, hatta spontan gebeliğin bildirildiği nadir olgu sunuları literatürde yer almaktadır.(45-48) Bu da, inmemiş testis-fertilitite-paternite hakkında henüz bilmediğimiz, başka sırların da olduğunu düşündürmektedir.

Kaynaklar

1. Ekbohm A. Growing evidence that several human cancers may originate in utero. *Semin Cancer Biol* 1998;8:237-44. [\[CrossRef\]](#)
2. Rajpert-De Meyts E. Developmental model for the pathogenesis of testicular carcinoma in situ: genetic and environmental aspects. *Hum Reprod Update* 2006;12:303-23. [\[CrossRef\]](#)
3. Çanaklı F. Kanser ve Fertilitite: İnmemiş Testisin Uzun Dönem Sırları. *Turk Urol Sem* 2010;1:56-9.
4. Hadziselimovic F, Herzog B, Buser M. Development of cryptorchid testes. *Eur J Pediatr* 1987;146 (Suppl 2):8-12. [\[CrossRef\]](#)
5. Tasian GE, Hittelman AB, Kim GE, DiSandro MJ, 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. [\[CrossRef\]](#)
6. Lipshultz LI, Caminos-Torres R, Greenspan CS, Snyder PJ. Testicular function after orchiopexy for unilaterally undescended testis. *N Engl J Med* 1976;295:15-8. [\[CrossRef\]](#)
7. Werder EA, Illig R, Torresani T, et al. Gonadal function in young adults after surgical treatment of cryptorchidism. *Br Med J* 1976;2:1357-9. [\[CrossRef\]](#)
8. Lee PA, Coughlin MT. Fertility after bilateral cryptorchidism. Evaluation by paternity, hormone, and semen data. *Horm Res* 2001;55:28-32. [\[CrossRef\]](#)
9. Lee PA, Coughlin MT, Bellinger MF. Inhibin B: comparison with indexes of fertility among formerly cryptorchid and control men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2576-84. [\[CrossRef\]](#)
10. Coughlin MT, Bellinger MF, Lee PA. Age at unilateral orchiopexy: effect on hormone levels and sperm count in adulthood. *J Urol* 1999;162:986-8. [\[CrossRef\]](#)

11. Quinn FM, Crockard AD, Brown S. Reversal of degenerative changes in the scrotal testis after orchidopexy in experimental unilateral cryptorchidism. *J Pediatr Surg* 1991;26:451-4. [\[CrossRef\]](#)
12. Wenzler DL, Bloom DA, Park JM. What is the rate of spontaneous testicular descent in infants with cryptorchidism? *J Urol* 2004;171:849-51. [\[CrossRef\]](#)
13. Lee PA, O'Leary LA, Songer NJ, Bellinger MF, LaPorte RE. Paternity after cryptorchidism: lack of correlation with age at orchidopexy. *Br J Urol* 1995;75:704-7. [\[CrossRef\]](#)
14. Cendron M, Keating MA, Huff DS, Koop CE, Snyder HM, Duckett JW. Cryptorchidism, orchiopexy and infertility: a critical long-term retrospective analysis. *J Urol* 1989;142:559-62.
15. Coughlin MT, Bellinger MF, LaPorte RE, Lee PA. Testicular suture: a significant risk factor for infertility among formerly cryptorchid men. *J Pediatr Surg* 1998;33:1790-3. [\[CrossRef\]](#)
16. Lee PA, O'Leary LA, Songer NJ, Coughlin MT, Bellinger MF, LaPorte RE. Paternity after unilateral cryptorchidism: a controlled study. *Pediatrics* 1996;98:676-9.
17. Hadziselimovic F, Herzog B. The importance of both an early orchidopexy and germ cell maturation for fertility. *Lancet* 2001;358:1156-7. [\[CrossRef\]](#)
18. Hadziselimovic F, Höcht B, Herzog B, Buser MW. Infertility in cryptorchidism is linked to the stage of germ cell development at orchidopexy. *Horm Res* 2007;68:46-52. [\[CrossRef\]](#)
19. Huff DS, Hadziselimovic F, Snyder III HM, Duckett JW, Keating MA. Postnatal testicular maldevelopment in unilateral cryptorchidism. *J Urol* 1989;142:546-8.
20. Hadziselimovic F, Zivkovic D, Bica DT, Emmons LR. The importance of mini-puberty for fertility in cryptorchidism. *J Urol* 2005;174:1536-9. [\[CrossRef\]](#)
21. Nguyen MT, Delaney DP, Kolon TF. Gene expression alterations in cryptorchid males using spermatozoal microarray analysis. *Fertil Steril* 2009;92:182-7. [\[CrossRef\]](#)
22. Hadziselimovic F, Hadziselimovic NO, Demougin P, Oakeley EJ. Testicular gene expression in cryptorchid boys at risk of azoospermia. *Sex Dev* 2011;5:49-59. [\[CrossRef\]](#)
23. Nelson WO. Mammalian spermatogenesis: effect of experimental cryptorchidism in the rat and non-descent of the testis in man. *Recent Prog Horm Res* 1951;6:29-63 (Abstract).
24. Shirai M, Matsushita S, Kagayama M, Ichijo S, Takeuchi M. Histological changes of the scrotal testis in unilateral cryptorchidism. *Tohoku J Exp Med* 1966;90:363-73. [\[CrossRef\]](#)
25. Hecker WC, Heinz HA. Cryptorchidism and fertility. *J Pediatr Surg* 1967;2:513-7 (Abstract). [\[CrossRef\]](#)
26. Mengel W, Moritz P, Huttman B, Hecker WC. Investigation of pathogenesis of changes in descended testes in unilateral cryptorchidism. *Z Kinderchir* 1977;22: 369-72 (Abstract).
27. Salman FT, Adkins ES, Fonkalsrud WE. Morphological effects of unilateral cryptorchidism on the contralateral descended testis. *J Pediatr Surg* 1988;23:439-43. [\[CrossRef\]](#)
28. Cendron M, Keating MA, Huff DS, Koop CE, Snyder HM, Duckett JW. Cryptorchidism, orchiopexy and infertility: a critical long-term retrospective analysis. *J Urol* 1989;142:559-62.
29. Hadziselimovic F, Hadziselimovic NO, Demougin P, Oakeley EJ. Testicular gene expression in cryptorchid boys at risk of azoospermia. *Sex Dev* 2011;5:49-59. [\[CrossRef\]](#)
30. Hadziselimovic F, Hoecht B. Testicular histology related to fertility outcome and postpubertal hormonal status in cryptorchidism. *Klin Pädiatr* 2008;220:302-7. [\[CrossRef\]](#)
31. Ritzén EM, Bergh A, Bjerknes R, et al. Nordic consensus on treatment of undescended testes. *Acta Paediatr* 2007;96:638-43. [\[CrossRef\]](#)
32. Karaman IM, Kaya C, Ozturk M, Pirincci N, Yimazgumrukcu G, Tuken M. The effects of human chorionic gonadotrophin on normal testicular tissue of rats: dose-dependence and reversibility. *BJU Int* 2006;97:1116-8. [\[CrossRef\]](#)
33. Yilmaz O, Akyol I, Berber U, et al. The influence of HCG treatment on testicular apoptosis and fertility index in an experimental cryptorchidism model. *Nobel Medicus* 2010;6:73-8.
34. Zivkovic D, Bica DG, Hadziselimovic F. Effects of hormonal treatment on the contralateral descended testis in unilateral cryptorchidism. *J Pediatr Urol* 2006;2:468-72. [\[CrossRef\]](#)
35. Rajfer J, Handelsman DJ, Swerdloff RS, et al. Hormonal therapy of cryptorchidism: a randomized, double-blind study comparing human chorionic gonadotropin and gonadotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 1986;314:466-70. [\[CrossRef\]](#)
36. Bertelloni S, Baroncelli GI, Ghirri P, Spinelli C, Saggese G. Hormonal treatment for unilateral inguinal testis: comparison of four different treatments. *Horm Res* 2001;55:236-9. [\[CrossRef\]](#)
37. Patel RP, Kolon TF, Huff DS, Carr MC, Zderic SA, Canning DA, Snyder HM 3rd. Testicular microlithiasis and antisperm antibodies following testicular biopsy in boys with cryptorchidism. *J Urol* 2005;174:2008-10. [\[CrossRef\]](#)
38. Agarwal PK, Diaz M, Elder JS. Retractable testis-Is it really a normal variant? *J Urol* 2006;175:1496-9. [\[CrossRef\]](#)
39. Guven A, Kogan BA. Undescended testis in older boys: Further evidence that ascending testes are common. *J Pediatr Surg* 2008;43:1700-4. [\[CrossRef\]](#)
40. Redman JF. The ascending (acquired undescended) testis: A phenomenon? *BJU Int* 2005;95:1165-7. [\[CrossRef\]](#)
41. Cortes D, Thorup JM, Visfeldt J. Cryptorchidism: Aspects of fertility and neoplasms. A study including data of 1,335 consecutive boys who underwent testicular biopsy simultaneously with surgery for cryptorchidism. *Horm Res* 2001;55:21-7. [\[CrossRef\]](#)
42. Nistal M, Paniagua R. Infertility in adult males with retractile testes. *Fertil Steril* 1984;41:395-403.
43. 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. [\[CrossRef\]](#)
44. Hutson JM, Balic A, Nation T, Southwell B. Cryptorchidism Seminars in Pediatric Surgery 2010;19:215-24. [\[CrossRef\]](#)
45. Sakamoto H, Iwasaki S, Kushima M, Shichijo T, Ogawa Y. Traumatic bilateral testicular dislocation: a recovery of spermatogenesis by orchiopexy 15 years after the onset. *Fertil Steril* 2008;90:2009.e9-11.
46. Heaton ND, Davenport M, Pryor JP. Fertility after correction of bilateral undescended testes at the age of 23 years. *Br J Urol* 1993;71:490-1. [\[CrossRef\]](#)
47. Shin D, Lemack GE, Goldstein M. Induction of spermatogenesis and pregnancy after adult orchiopexy. *J Urol* 1997;158:2242. [\[CrossRef\]](#)
48. Giwercman A, Hansen LL, Skakkebaek NE. Initiation of sperm production after bilateral orchiopexy: clinical and biological implications. *J Urol* 2000;163:1255-6. [\[CrossRef\]](#)