

İnmemiş Testis | Undescended Testis

İnmemiş Testiste Hormonal Tedavi
Hormonal Therapy in Undescended Testis

Yusuf Kibar

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

Özet | Abstract

Hormonal tedavilerin etkinliği yaklaşık %20'dir ve retraktıl testisler bu çalışmalardan çıkartılırsa, bu oran daha da düşmektedir. Hormonal tedavinin etkinliği testislerin başlangıçtaki pozisyonuna bağlıdır. Testisin pozisyonu ne kadar aşağıda ise, testisin hormonal tedavi ile inme şansı o kadar yüksektir. Ancak, hormonal tedavilerden sonra testislerin %25 kadarı daha sonra suprasakral pozisyona geri gelebilmektedir. Orşiopeksi sonrası hormonal tedavinin sperm sayısında etkili olduğu söylenmektedir, ancak bu bulguların klinik pratiğe girebilmesi için başka gruplarca da desteklenmesi gerekmektedir. Hormonal tedavinin rapor edilmiş yan etkileri; enjeksiyon yerinde tekrarlayan ağrı, peniste büyüme, pubik kıllanma, kasıkta ağrı, ağrılı ereksiyon, davranış problemleri, testislerde geçici enflamatuvar değişiklikler ve çok daha önemlisi germ hücrelerinde apoptozistir. Hormonal tedavinin yan etkileri yaşa bağlıdır ve en çok zarar verdiği dönem 1-3 yaş arası dönemdir.

Anahtar kelimeler: Gonadotropin salgılayıcı hormon (GnRH), hormonal tedavi, inmemiş testis, insan koryonik gonadotropini (hCG)

The efficacy of hormonal treatment is about 20% and lower if retractile testes are excluded. The efficacy depends on the initial position of the testes. Descending possibility of testis with hormonal therapy is higher in lowest testes position. However, up to 25% of the testes reascend to a suprascrotal position after hormonal treatment. However, hormonal treatment following orchiopexy has been proposed to have beneficial effects on sperm count, these findings need confirmation by other groups before being incorporated into clinical practice. Reported side effects of hormonal treatment include repeated pain at the injection site, growth of the penis, pubic hair, pain in the groin, painful erection, behavioral problems, temporary inflammatory changes in the testes and, most importantly, germ cell apoptosis. The adverse effects of hormonal treatment may be age dependent and most harm being caused between 1-3 years of age.

Key words: Gonadotropin-releasing hormone (GnRH), hormonal treatment; human chorionic gonadotropin (hCG), undescended testis

İnmemiş testiste hormonal tedavi iki amaçla kullanılmaktadır. Bunlardan birincisi inmemiş testisin skrotuma inmesini sağlamak, diğeri ise bu testisin fertilitate potansiyelini arttırmaktır. Bu amaçlardan birincisinin kullanılma prensibi deneysel ve klinik gözlemler ile testisin inişinde androjenlerin rol oynadığı görüşüne dayanmaktadır. Testisin inişinin transabdominal ve inguinoskrotal fazları vardır. Abdominal iniş sırasında kranial asıcı bağ (KAB) atrofiye uğrar ve gubernakulum şişerek genişler. İnguinoskrotal evrede ise gubernakulum kısılır ve testis skrotuma inmiş olur. Yapılan çalışmalarda KAB'ın atrofiye uğramasının androjenlerin kontrolünde olduğu, gubernakulumun şişmesinin ise hem androjen hem de özellikle müllerian inhibe edici faktör (MIF) ile kontrol edildiği gösterilmiştir.(1) Etkilenmiş bir androjen biyosentezi veya fonksiyonu testiküler inişi etkileyebilmektedir. Bu nedenle intrauterin dönemdeki testisin skrotuma inebilmesi için ilk şart, normal bir hipotalamik-hipofizer-gonadal aksın varlığıdır. İnmemiş testislerde doğumdan sonraki 1-3 aylık dönemde gonadotropin seviyelerinin çok yükselmesi ile doğumdan sonraki inişlerin en çok bu dönemde gerçekleşiyor olması bu hipotezi desteklemektedir. Ancak inmemiş testislerin nedenlerini açıklamada tek

başına hormonal mekanizma yetersiz kalmaktadır. Bunun en önemli göstergesi tek taraflı inmemiş testisin varlığıdır. Bu tek taraflı olgulardaki testisin, karşı normal inmiş testise göre genelde daha küçük olması, prenatal testiküler gelişim bozukluğunun da etiyolojide söz konusu olabileceğini düşündürmektedir.(2)

Hormonal Tedavinin Etkinliği

İnmemiş testis tedavisinde insan koryonik gonadotropini (hCG) ve gonadotropin saliverici hormon (GnRH) yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca bu iki ajanın yanı sıra, luteinizan hormon saliverici hormon (LHRH) ile insan menopozal gonadotropinleri (hMG) de tek başına veya diğer ajanlarla kombine şekilde kullanılmaktadır. hCG'nin etkisi LH ile neredeyse aynıdır. hCG'nin az miktarda FSH benzeri etkisi de bulunmaktadır. Leydig hücrelerini uyararak gonadal steroid hormonlarının üretimini stimüle etmektedir. GnRH ise hipofizer LH üretimini uyararak Leydig hücrelerinden testosteron üretimini artırır. Aynı zamanda hipofizer FSH üretimini de artırarak Sertoli hücrelerini uyarır. Kriptorşidizm tedavisinde hCG kullanımı 1930, intranasal GnRH kullanımı ise 1974 yılından beri kullanılmaktadır. Önerilen ilaç dozları

hCG için, 4 hafta süreyle 10 kilogramın altındaki çocuklara 1000 IU, 10-20 kilogram arasındaki çocuklara 1500 IU ve 20 kilogramdan büyük çocuklara 2500 IU şeklinde toplam 4000-10000 uluslararası ünitedir. GnRH için ise nazal spray şeklinde 4 hafta boyunca günde 1.2 mg şeklindedir.(3)

İnmemiş testis tedavisinde hormonal tedavinin ne zaman başlanacağı konusundaki raporlar çelişkilidir. Önceki çalışmalar 4 yaşından küçük çocuklardaki sonuçların oldukça başarısız olduğunu ortaya koymaktadır. Bir çalışmada GnRH tedavisi ile en yüksek başarı oranının 5-12 yaş arasında elde edildiğini öne sürülmüştür.(4) Bu sonuç, en yüksek başarı oranlarının 2-5 yaş arasındaki çocuklarda yakalandığını ortaya koyan diğer çalışmalarla çelişmektedir.(5,6) İki taraflı kriptorşidizm ile ilgili yapılan başka bir çalışmada ise hCG ve GnRH tedavisinin çocuğun yaşı ne kadar küçükse o oranda başarılı olacağını göstermiştir.(7) Ancak, tek ve iki taraflı olguları içeren verilerin meta analizlerine bakıldığında, 4 yaşından büyük ve küçük hastalar arasında tedavinin başarısı açısından bir fark bulunamamıştır.(8)

Literatürde hormonal tedavinin etkinliği ile ilgili bir çok çalışma bulunmaktadır ve testisi indirmedeki başarı oranları hCG ve GnRH için sırası ile %0-55 ve %9-78 arasında bildirilmektedir.(9) Bu çalışmalarla ilgili en önemli sorun retraktıl testislerin çalışma grubuna dâhil edilmesidir. Diğer taraftan hasta yaşı ve tedavi şemalarındaki farklılıklar da hormonal tedavinin başarı oranlarının farklı çıkmasına neden olabilmektedir.

Hormonal tedavinin inmemiş testis üzerine etkinliğini değerlendiren meta-analizlerden ilki Pyorala ve arkadaşlarının yaptığı ve 1975-1990 yılları arasında yayınlanan 33 çalışmayı gözden geçirdikleri yayınlardır. Bunlar içerisinde seçtikleri 9 randomize kontrollü çalışmada (872 erkek çocukta 1174 testis) vakaların sadece beşte birinde hormonal tedavinin etkili olduğunu göstermişlerdir (GnRH %21, hCG %19 ve plasebo %4). Retraktıl testis bulunan çocuklar değerlendirme dışı bırakıldığında, başarı oranları GnRH verilenlerde %12, hCG verilenlerde %19 ve plasebo grubunda ise %5 oranında saptanmıştır. Uzun süreli takiplerde, GnRH tedavisi sonrası testisi yerine inen olguların %24'ünün testisleri tekrar yukarı çıkmıştır.(8)

Henna ve ark.'ları Haziran 2003 tarihine kadarki tüm randomize çalışmaların meta-analizini yeniden yapmışlardır. Yazarlar, intramusküler hCG'nin (51'i tek taraflı ve 51'i çift taraflı inmemiş testis olgusu) intranazal GnRH (58'i çift taraflı ve 41'i tek taraflı) ile karşılaştırıldığı iki randomize kontrollü çalışmanın başarı oranlarını sırasıyla %25 ve %18 olarak bildirmişlerdir. Ayrıca, intranazal LHRH'nin (585 olgu) plasebo (544 olgu) ile karşılaştırıldığı 9 çalışmanın sonucunda ise; komplet testiküler iniş oranlarını %19 ve %5 olarak rapor etmişlerdir. Sonuçta yazarlar, o zamana kadar yapılan tüm bu çalışmaların sonucunda, hCG'nin GnRH'ya göre daha avantajlı olduğunu, LHRH'nin ise plasebodan daha etkili olduğunu bildirmişlerdir.(10)

Daha güncel başka bir çalışmada 4 İskandinav ülkesinden (İsveç, Norveç, Danimarka ve Finlandiya) gelen klinisyenlerin İsveçte yaptıkları ve sonuçlarını 2007 yılında yayınladıkları "Nordic Consensus on Treatment of Undescended

Testis" raporunda, hormonal tedavilerin başarı oranını %20'den daha düşük belirtilmektedir.(9)

Testislerin ilk pozisyonu göz önüne alınarak yapılan alt grupların analizinde ise; tedavi öncesi testislerin pozisyonu ne kadar kaudalde ise başarı oranının o kadar fazla olduğu ortaya konmuştur. GnRH veya hCG ile tedavi sonrası abdominal, inguinal, preskrotal ve yüksek skrotal yerleşimli testislerde başarı oranları sırasıyla %14, %47, %59 ve %57 olarak rapor edilmiştir.(11)

Yardımcı Tedavi Olarak (Neoadjuvan ve Adjuvan) Hormonal Tedavi

Hormon tedavi tek başına kullanılabildiği gibi, orşiopeksi sonrası veya öncesinde de kullanılmıştır. Bir çalışmada orşiopeksi sonrasında GnRH tedavisi ile hastaların %75'inde toplam germ hücre sayısının arttığı rapor edilmiştir.(12) Bu çalışmada, orşiopeksi sonrası 12 hastaya GnRH analogu olan naferelin verilmiş ve 8 hastada sperm parametrelerinin daha iyi olduğu bildirilmiştir. Bir başka çalışmada ise Hadziselimoviç başarılı bir orşiopeksi ameliyatı sonrasında 6 ay boyunca gün aşırı intranazal olarak uygulanan buserelin tedavisinin germ hücreleri üzerinde uzun süreli pozitif bir etkisi olduğunu ve sperm parametrelerinin (spermatozoa sayısı, motilite ve normal morfolojideki sperm sayısı) adjuvant hormonal tedavi alan grupta, almayanlara oranla daha iyi olduğunu ortaya koymuşlardır.(13) Bu çalışma tasarımı açısından güçlü olmakla birlikte; hasta sayısının az olması yönüyle eleştirilmektedir. Ayrıca, sunduğu veriler henüz aynı kurguda başka çalışmalarla desteklenmemiştir.

Hormonal tedavinin bir diğer kullanım şekli ise; ameliyat öncesinde vermek (neoadjuvan) şeklindedir. Schwentner ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptıkları prospektif randomize çalışmalarında 11-100 ay aralığında toplam 42 çocuktan (63 testis); sadece orşiopeksi yapılanlar (21 çocuk) ile orşiopeksi öncesi 4 hafta süreyle; 1.2 mg/gün GnRH verilen ve daha sonra orşiopeksi uygulanan 21 çocuğa randomize edilmiş ve tüm olgulara orşiopeksi esnasında testis biyopsisi yapılmıştır. Neoadjuvan hormonal tedavi verilen grupta ortalama fertilitate indeksinin sadece orşiopeksi yapılanlara oranla daha iyi olduğunu bildirilmiştir. Ayrıca hormonal tedavi alan grupta, özellikle 24 aylıktan küçük çocuklarda, en iyi yanıtın alındığını göstermişlerdir.(14) Yakın zamanda bu çalışmaya çok benzer başka bir çalışmayı ise Jallouli ve arkadaşları yapmışlar ve aynı şekilde neoadjuvan hormon (gonadorelin) tedavisi alan gruptaki fertilitate indeksinin, sadece cerrahi yapılan gruba göre daha iyi olduğunu, ancak yaş dağılımı açısından bakıldığında hormonal tedavi verilen grupta bir fark bulamadıklarını rapor etmişlerdir.(15)

Hormon Tedavisinin Yan Etkileri

Hormonal Tedavinin erken epifiz kapanması, çocukta saldırgan davranış tarzı, skrotumda pigmentasyon artışı, peniste büyüme, kilo alma hızında artış, germ hücre apoptosisinde artış, hCG ile hücresel bağışıklıkta geçici azalma, enjeksiyon yerinde tekrarlayan ağrı, ağrılı ereksiyon, pubik kıllanma gibi sekonder seks karakterlerinin hızla ortaya çıkması gibi yan etkiler bildirilmiştir.

Hormonal tedavinin bu gibi yan etkilerinin genel olarak hafif ve geçici olduğu kabul edilmektedir. Ancak özellikle son yıllarda Kuzey Avrupa kökenli çalışmalarda, germ hücreleri üzerine zararlı etkilerinden bahsedilmektedir. Bazı çalışmalarda prepubertal erkek hastalarda orşiopeksi öncesinde uygulanan hCG tedavisinin germ hücreleri üzerinde apoptotik değişimlere neden olduğu ve testiste enflamatuvar değişiklikler yarattığı ve öncesinde hCG tedavisi almadan primer cerrahi uygulanan hastalarda ise bu değişimlerin görülmediğini rapor edilmiştir.(16) Heiskanen ve arkadaşlarının orşiopeksi öncesi hormonal tedavi alan ve almayan hastalarda yapılan çift taraflı testiküler biyopsi ve hormonal tedavi ile arasında geçen süreyi değerlendirdikleri çalışmalarında, hormon tedavisinden sonraki erken dönemde spermatogonial apoptoziste artış olduğunu; ancak daha sonra bunun bazal seviyelere döndüğünü göstermişlerdir. İlginç olarak skrotal karşı testiste, inguinal testisten daha fazla apoptozis saptamışlardır.(17) Benzer şekilde Dunkel ve arkadaşları kriptorşidizm tedavisinde hCG uygulamasının germ hücre apoptozisinde artışa sebep olduğunu ortaya koymuşlar ve apoptozis derecesinin 20 yıl sonra yetişkin çağda, testis hacmi ile ters orantılı ve serum FSH seviyeleri ile doğru orantılı olduğunu bildirmişlerdir.(18) Yine Cortes ve arkadaşları 1-3 yaş arası çocuklarda cerrahi öncesi hCG veya GnRH tedavisinin sadece cerrahi uygulanan hastalara göre germ hücrelerini daha fazla baskıladığını bulmuşlardır. (19) Bu bilgilere dayanarak Nordic Concensus Group yayınladığı raporda, hormonal tedavinin kısa dönemde kötü sonuçları ve uzun dönemde germ hücrelerinde artmış apoptozise neden olarak spermatogenez üzerinde kötü etkileri nedenleriyle hormonal tedaviyi önermemişlerdir.(9)

Sonuç olarak özetle şunlar söylenebilir: 1) Hormonal tedavilerin etkinlik oranı yaklaşık %20'ler seviyesindedir. Şayet retraktıl testisler bu çalışmalardan çıkartılırsa, bu oran daha da düşmektedir. 2) Hormonal tedavinin etkinliği testisin başlangıçtaki pozisyonuna bağlıdır. Testisin pozisyonu ne kadar aşağıda ise, testisin hormonal tedavi ile inme şansı o kadar yüksektir. Ancak, hormonal tedavilerden sonra testislerin %25 kadarı daha sonra supraskrotal pozisyona geri gelebilmektedir. 3) Orşiopeksi sonrası hormonal tedavinin sperm sayısında etkili olduğu söylenmektedir, ancak bu bulguların klinik pratiğine girebilmesi için ileri çalışmalarla da desteklenmesi gerekmektedir. 4) Hormonal tedavinin yan etkileri yaşa bağımlıdır, en çok zarar verdiği dönem 1-3 yaş arası dönemdir.

Kaynaklar

- Schneck FX, Bellinger MF. Abnormalities of the testes and scrotum and their surgical management. In: Campbell-Walsh Urology. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA (editors). Ninth Edition. Philadelphia, Saunders, 2007;3761-98.
- Ritzén EM. Undescended testes: a consensus on management. Eur J Endocrinol. 2008;159:187-90.
- Bogaert GA. Undescended testes. In: Handbook of Pediatric Urology. Baskin LS, Kogan BA (editors). Second Edition. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2005:20-9.
- De Muinck Keizer-Schrama SM, Hazebroek FW. Hormonal treatment of cryptorchidism: role of pituitary gonadal axis. Semin Urol 1988;6:84-95.
- Zabransky S. LH-RH nasal spray (Kryptocur), a new aspect in the hormonal treatment of undescended testes. Klin Padiatr 1981;193:382-4.
- Hagberg S, Westphal O. Treatment of undescended testes with intranasal application of synthetic LH-RH. Eur J Pediatr 1982;139:285-8.
- Christiansen P, Muller J, Buhl S, Hansen OR, Hobolth N, Jacobsen BB, et al. Hormonal treatment of cryptorchidism-hCG or GnRH-a multicentre study. Acta Paediatr 1992;81:605-8.
- Pyorala S, Huttunen NP, Uhari M. A review and meta-analysis of hormonal treatment of cryptorchidism. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:2795-9.
- Ritzén EM, Bergh A, Bjerknes R, Christiansen P, Cortes D, Haugen SE, et al. Nordic consensus on treatment of undescended testes. Acta Paediatr. 2007;96:638-43.
- Henna MR, Del Nero RG, Sampaio CZ, Atallah AN, Schettini ST, Castro AA, et al. Hormonal cryptorchidism therapy: systematic review with metanalysis of randomized clinical trials. Pediatr Surg Int 2004;20:357-9.
- Sarkaya Ş. İnmemiş testis: hormonal tedavide nerelerdeyiz. In: Ürolojide Yeni Ufuklar: Çocuklardaki Ürogenital Sistem Hastalıkları. Soygür T (editor). Birinci basım. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2010:169-74.
- Huff DS, Snyder HM 3rd, Rusnack SL, Zderic SA, Carr MC, Canning DA. Hormonal therapy for the subfertility of cryptorchidism. Horm Res 2001;55:38-40.
- Hadziselimovic F, Herzog B. Treatment with a luteinizing hormone releasing hormone analogue after successful orchiopepy markedly improves the chance of fertility later in life. J Urol 1997;158:1193-5.
- Schwentner C, Oswald J, Kreczy A, Lunacek A, Bartsch G, Deibl M, Radmayr C. Neoadjuvant gonadotropin-releasing hormone therapy before surgery may improve the fertility index in undescended testes: a prospective randomized trial. J Urol. 2005;173:974-7.
- Jallouli M, Rebai T, Abid N, Bendhaou M, Kassis M, Mhiri R. Neoadjuvant gonadotropin-releasing hormone therapy before surgery and effect on fertility index in unilateral undescended testes: a prospective randomized trial. Urology. 2009;73:1251-4.
- Kaleva M, Toppari J. Cryptorchidism: an indicator of testicular dysgenesis? Cell Tissue Res 2005;322:167-72.
- Heiskanen P, Billig H, Toppari J, Kaleva M, Arsalio A, Rapola J et al. Apoptotic cell death in the normal and cryptorchid human testis: The effect of human chorionic gonadotropin on testicular cell survival. Pediatric Research 1996;40:351-6.
- Dunkel L, Taskinen S, Hovatta O, et al. Germ cell apoptosis after treatment of cryptorchidism with human chorionic gonadotropin is associated with impaired reproductive function in the adult. J Clin Invest 1997;100:2341-6.
- Cortes D, Thorup J, Visfeldt J. Hormonal treatment may harm the germ cells in 1 to 3-year-old boys with cryptorchidism. J Urol 2000;163:1290-2.