

İnmemiş testisli çocuklarda hormonal tedavi: prospektif klinik bir çalışma

Kevser Gürsoy*, M. Çağrı Savaş**, Selçuk Kaya***, Ayhan Gürsoy****,
B. İlker Büyükyavuz*****, İ. Faruk Özgüner*****.

*Burdur Devlet hastanesi Çocuk Cerrahisi Kliniği, Burdur.

**Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi A.D., Isparta.

***Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji A.D., Isparta.

****Burdur Devlet Hastanesi Radyoloji Kliniği, Burdur.

*****Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi A.D., Isparta.

*****Sami Ulus Çocuk Hastanesi Çocuk Cerrahisi Kliniği, Ankara.

Özet

Amaç: İnmemiş testisli çocuklarda human koryonik gonadotropin (hCG) tedavisinin testis inişine ve hacmine, penis boyuna, serum antisperm antikor (ASA), folikül stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH) ve total testosteron düzeylerine olan etkilerini araştırmak. Gereç ve Yöntem: Çalışmaya inmemiş testis tanısı almış 46 prepubertal olgu dahil edildi. Hastalar Plasebo (n=17) ve Pregnyl (n=29) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Pregnyl grubundaki 6 olguda (%20,6) hCG tedavisi sonrasında testis inişi oldu ve bu olgular çalışmadan çıkartıldı. Plasebo grubuna 3 hafta boyunca haftada bir kez i.m. SF, Pregnyl grubuna ise 3 hafta boyunca haftada bir kez 100 IU/kg i.m. hCG uygulandı. Hastalara tıbbi tedavi tamamlandıktan sonra 1 hafta içerisinde orşidopeksi yapıldı. Olguların tıbbi tedaviden hemen önce ve orşidopeksiden 1 ay sonra ultrasonografi ile testis boyutları ve yerleşimleri değerlendirildi ve penis boyları, serum ASA, FSH, LH ve total testosteron düzeyleri ölçüldü. Bulgular: Penis boyu, testis hacmi ve serum total testosteron düzeyleri Pregnyl grubunda, Plasebo grubuna göre anlamlı düzeyde artış gösterdi (p<0,01). Serum ASA, FSH ve LH değerleri karşılaştırıldığında, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Sonuçlar: İnmemiş testisli çocuklarda hormonal tedavi testis inişini sağlayabilir ve cerrahi tedavi öncesinde bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. İnfertilitede rolü olabilen serum ASA düzeyleri hormonal tedaviden etkilenmemiştir. Testis inişini sağlamanın yanında bu bulgu da, inmemiş testiste hormon tedavisinin kullanımını desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: İnmemiş testis, hCG, antisperm antikor

Abstract

Hormonal therapy in children with undescended testis: a prospective clinical trial

Objective: It is aimed to investigate the effects of human chorionic gonadotropin (hCG) treatment on testicular descent and volume, penile length, serum antisperm antibodies (ASA), follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) and total testosterone levels in children with undescended testis (UDT). Materials and Methods: 46 prepubertal children with UDT were included in the study. Patients were divided into two groups as Placebo (n=17) and Pregnyl (n=29). 6 of 29 patients (20,6%) in Pregnyl group were excluded from the study as testicular descend was achieved with the hormonal treatment. Pregnyl group (n=23) received 100 IU/kg i.m. dose of hCG once a week for 3 weeks. Placebo group received i.m. SF injections once a week for 3 weeks. Orchiopexy was performed each patients in 1 week after the medical treatment. Testicular locations and volumes were determined with USG; penile lengths, serum levels of ASA, total testosterone, FSH and LH were measured before the treatment and one month after the surgery. Results: The penile length, testicular volume and serum total testosterone level were increased significantly in Pregnyl group following surgery (p<0,001). However, no significant differences were detected in serum ASA, FSH and LH levels before and after the treatment in both groups. Conclusion: Hormonal treatment with hCG may provide testicular descent and may be considered as a treatment modality prior to surgery in children with UDT.

Yazışma Adresi: Prof. Dr. M. Çağrı Savaş
SDÜ Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi A.D.
cagrisavas@yahoo.com

Müracaat tarihi: 08.01.2010
Kabul tarihi: 02.03.2010

Serum ASA levels, which may have an influence on the infertility, does not changes with the hormonal treatment before and after the surgery. This finding, beside the testicular descent, also supports the hormonal treatment option prior to surgery in children with UDT.

Key words: Undescended testis, hCG, antisperm antibody

Giriş

İnmemiş testisin görülme sıklığı, zamanında doğan erkek çocuklarda %3-5, prematürelde ise %25-30 kadardır. İnmemiş testisin en önemli uzun dönem komplikasyonları infertilite ve testis tümörü gelişimidir. Tanının zamanında konulması, tedavinin doğru ve uygun bir biçimde yapılması hastayı infertilite ve tümör gelişimi gibi ileri dönemde ortaya çıkabilecek sorunlardan korur (1-4).

İnmemiş testiste hormonal tedavi iki amaçla kullanılmaktadır: Birincisi testisin skrotuma inmesini sağlamak, ikincisi fertilitate potansiyelini artırmaktır. Günümüzde inmemiş testis tedavisinde eksojen human koryonik gonadotropin (hCG) ve eksojen gonadotropinler (GnRH veya LHRH) olmak üzere iki tip tıbbi tedavi yaklaşımı mevcuttur. Her ikisinde değişik düzeylerde hipotalamo-hipofizer-gonadal aksı uyarır ve serum testosteron üretimini arttırır. hCG testosteron üretmek üzere Leydig hücrelerini direkt olarak uyarırken, GnRH hipofizer bezi luteinizan hormon (LH) salınımı için uyarır ve böylece testiküler testosteron üretimini arttırır (5-10). İnfertilite nedenleri arasında sperme karşı immün reaksiyonların gelişmesi son yıllarda sıklıkla üzerinde durulan bir faktördür. İmmünolojik infertilitede antisperm antikorlar (ASA) temel mekanizmayı oluşturmaktadır. İnfertilite tanısı ile incelenen erkeklerin %3-12'sinde ASA saptanmaktadır. ASA'larının infertiliteye yol açma mekanizmaları ya spermin taşınmasını ya da sperm-oosit etkileşimini bozmasıdır (11).

Bu çalışmadaki amacımız, inmemiş testisli çocuklarda hCG tedavisinin testis inişine ve hacmine, penis boyuna, serum total testosteron, folikül stimüle edici hormon (FSH), LH ve ASA düzeylerine olan etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya yerel etik kurul kararı alındıktan sonra, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Cerrahisi polikliniğine başvuran inmemiş testis tanısı almış 46 prepubertal olgu dahil edildi. İnmemiş testis tanısı fizik muayene ve ultrasonografik inceleme neticesinde konuldu. Ektopik, retraktil ve atrofik testisi olanlar, daha önce

inmemiş testis nedeniyle medikal/cerrahi tedavi alanlar, inguinokrotal bölgede herhangi bir operasyon öyküsü olanlar, klinik olarak belirgin inguinal hernisi veya hidroseli olanlar çalışmaya alınmadılar. Bunlar dışındaki inguinal kanal ve daha distalde yerleşmiş inmemiş testisi olan hastalar çalışmaya dahil edildiler. 46 hasta plasebo (n=17) ve pregnyl (n=29) olmak üzere 2 gruba ayrıldılar. Plasebo grubundakilere 3 hafta boyunca, haftada bir kez olmak üzere i.m. SF uygulandı. Pregnyl grubundakilere ise 3 hafta boyunca, haftada bir kez olmak üzere 100 IU/kg i.m. hCG (Pregnyl-Organon) tedavisi uygulandı. Tedavi öncesi olguların serum ASA, FSH, LH ve total testosteron düzeyleri ölçüldü ve testis hacimleri ultrasonografik olarak (0.71 x uzunluk x yükseklik x genişlik) formülü kullanılarak hesaplandı (12). Tedavi sonrasında testisleri skrotuma inen 6 olgunun tedaviye olumlu yanıt verdikleri kabul edildi ve çalışmadan çıkartıldılar. Tedaviye yanıt vermeyen olgulara (n=40) tıbbi tedavi tamamlandıktan sonra 1 hafta içerisinde orşidopeksi yapıldı. Operasyondan 1 ay sonra, serum ASA, FSH, LH ve total testosteron düzeyleri tekrar ölçüldü ve testis hacimleri hesaplandı. Hastalardan alınan 2 cc venöz kanların santrifüje edilerek serumları ayrıldı ve hormon düzeylerinin çalışılacağı zamana kadar -20°C de saklandı. FSH, LH ve total testosteron düzeylerinin tayini için Abbott Laboratories Architect diagnostik kitleri ile elektrokemiluminesans tekniği kullanıldı. ASA düzeylerinin tayini için ELISA (Bioserv Diagnostics, Germany) kiti kullanıldı.

Bulguların istatistik olarak değerlendirilmesi SPSS-PC+ programı ile yapıldı. Veriler ortalama±standart sapma olarak gösterildi. Eşli t testi (paired-t test) ve ki-kare testi (chi-square test) istatistik yöntemleri kullanılarak her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası verileri karşılaştırıldı. p<0,05 olan değerler anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 46 vakanın 12'sinde sağda, 13'ünde solda ve 21'inde her iki tarafta inmemiş testis vardı. Tedavi sonrası inmemiş testisi sağda olanlardan 1 vaka, solda olanlardan 1 vaka ve her iki tarafta olanlardan 4 vaka olmak üzere toplam 6 vakada

(%20,6) testis inişi oldu. Testis inişi sağlanan hastaların tümü hCG uygulanan gruptaydı ($p<0,05$). SF alan hastaların hiçbirinde testis inişi olmadı. Testis hacmi ölçümlerinde, belirlenen ortalama değerler Pregnyl grubunda preoperatif $0,615\pm 0,277$ cm^3 ve postoperatif $0,822\pm 0,328$ cm^3 iken, Plasebo grubunda preoperatif $0,758\pm 0,468$ cm^3 ve postoperatif $0,741\pm 0,43$ cm^3 idi. hCG tedavisi alan grupta testis hacmi artışı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Total testosteron düzeyi ölçümlerinde, belirlenen ortalama değerler Pregnyl grubunda preoperatif $12,3\pm 15,7$ ng/ml ve postoperatif $98,1\pm 19,9$ ng/ml iken, Plasebo grubunda preoperatif $20,8\pm 10,8$ ng/ml ve postoperatif $22,5\pm 12,3$ ng/ml idi. hCG tedavisi alan grupta total testosteron düzeyinde artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

LH ölçümlerinde, belirlenen ortalama değerler Pregnyl grubunda preoperatif $0,0948\pm 0,89$ mIU/ml ve postoperatif $0,1661\pm 0,21$ mIU/ml iken, Plasebo grubunda preoperatif $0,1735\pm 0,25$ mIU/ml ve postoperatif $0,1571\pm 0,21$ mIU/ml idi. hCG tedavisi alan grupta LH düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

FSH ölçümlerinde, belirlenen ortalama değerler Pregnyl grubunda preoperatif $0,348\pm 0,30$ mIU/ml ve postoperatif $0,355\pm 0,26$ mIU/ml iken, Plasebo grubunda preoperatif $0,69\pm 0,52$ mIU/ml ve postoperatif $0,52\pm 0,38$ mIU/ml idi. hCG tedavisi alan grupta FSH düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

ASA ölçümlerinde, belirlenen ortalama değerler Pregnyl grubunda preoperatif $27,8\pm 27,7$ IU/ml ve postoperatif $37,2\pm 36,3$ IU/ml iken, Plasebo grubunda preoperatif $23,9\pm 22,3$ IU/ml ve postoperatif $37,1\pm 51,9$ IU/ml idi. hCG tedavisi alan grupta ASA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tartışma ve Sonuç

Günümüzde inmemiş testisin etyolojisindeki belirsizliğin devam etmesi nedeniyle, tedavisinde de hormonal veya cerrahi tedavinin öncelikleri konusunda bir fikir birliği yoktur ve farklı tedavi protokolleri söz konusudur. Ancak inmemiş testisin testiküler kanser, infertilite ve subfertilite ile yakından ilişkisi iyi bilinmektedir. Bu nedenle mutlaka geri dönüşümsüz hasarlanmanın başlamasından önce testisin skrotuma indirilmesi gereklidir (13-14). İnmemiş testisli çocuklarda 1 yaşına kadar testiste patolojik değişiklikler gözlenmez (13). Patolojik değişiklikler yaşla birlikte ilerleyerek artar. Testis

skrotumdan ne kadar yüksekte yerleşmişse patolojik değişiklikler o kadar fazladır. 2 yaşına gelindiğinde inmemiş testiste germ hücre sayısı önemli ölçüde azalır. 2 yaşındaki tek taraflı inmemiş testisli çocukların %22'sinde germ hücrelerinin tamamen kaybolduğu gösterilmiştir. Bu nedenle orşidopeksinin 12-18. aylarda yapılması tavsiye edilmektedir (15). Mininberg ve arkadaşları ise inmemiş testisteki patolojik değişikliklerin 1 yaşındaki çocuklarda da oluştuğunu saptamışlar ve bu nedenle orşidopeksinin 1 yaşından önce yapılması gerektiğini savunmaktadırlar (16).

Testiküler iniş mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Kremasterik çekme, intraabdominal basınç ve epididim matürasyonu gibi faktörlerin rolü olmasına karşın; hipotalamus-hipofiz-gonad aksının etkili olduğunu ve androjenik bir etkinlik altında işlediğini gösteren birçok delil vardır (17). Gonadotropin ve androjen sentezinde ve etkinliğinde bozukluk bulunan birçok sendromdaki inmemiş testisin yüksek sıklığı bu mekanizmayı desteklemektedir (18). Buradan hareketle inmemiş testisli çocuklarda testosteron, hCG ve GnRH hormonları denenmiş ve herbirinin testisleri skrotuma indirmede başarılı olduğu kanıtlanmıştır. Testosteron tedavisi ciddi yan etkileri nedeniyle terkedilmiştir. Böylece hCG ve GnRH inmemiş testiste kullanılan iki önemli hormonal tedavi yöntemi olarak ortaya çıkmıştır (2). Her ikisinde değişik düzeylerde hipotalamo-hipofizer-gonadal aksı uyarır ve serum testosteron üretimini artırır. hCG testosteron üretmek üzere Leydig hücreleri direkt olarak stimüle ederken, GnRH hipofiz bezini LH salınımı için stimüle eder ve böylece testiküler testosteron üretimini artırır (18). Hormonal tedavi için en uygun gruplar retraktıl testis olguları, testisin dış halka seviyesinde saptandığı inmemiş testis olguları ile iki taraflı inmemiş testis olgularıdır. Bizim çalışmamızda da hCG tedavisi ile testis inişi saptanan olguların %66'sı iki taraflı, %34'ü ise tek taraflıydı. Başka bir çalışmada hCG tedavisine çift taraflı olgularda %56, tek taraflı olgularda %24 yanıt alınmıştır.(19) Bununla birlikte bazı araştırmacılar testis iniş anomalisinin tek veya çift taraflı olmasının hormonal tedaviye benzer başarı oranları ile yanıt verdiğini bildirmişlerdir (20). Bir çalışmada testis inişi 2 yaşına kadar %9, 2-5 yaş arası %15, 10-14 yaş arası %44 oranında saptanarak, yaşın başarı oranlarını etkilediği gösterilmiştir (21). hCG tedavisinde maksimum androjen stimülasyonuna ulaşılabilmesi için, en etkin tedavinin toplam en az 10000 IU olması gerektiği ve komplikasyonlardan

korunmak için 15000 IU'nin aşılması gerektiği gösterilmiştir (22). Diğer dikkat edilmesi gereken nokta, yüksek dozda kullanıldığında hCG erken epifiz kapanmasına ve pubik kıllanma, genital büyüme, agresif davranış ve skrotal hiperpigmentasyon gibi sekonder seks karakterlerinin görülmesine neden olabilmektedir. Bizim çalışmamızda da hCG tedavisi sonrasında testis hacminde ve penis boyunda anlamlı artış tespit ettik. hCG ile tedavide germ hücre apoptozisinde artış ve hücresel bağışıklıkta geçici azalma gibi yan etkiler de bildirilmiştir (23). Birçok çalışmada çelişkili bir konu olan hCG tedavisinin testis üzerindeki kötü histolojik etkileri araştırılmıştır. Normal olarak inmiş ya da inmemiş testislerde herhangi bir kalıcı hasar yapmıyor gibi görünmektedir, ancak hCG çekilmesi, inmemiş testisin hormonal tedavisinde artmış germ hücre apoptozisinden sorumlu mekanizma olarak düşünülmüştür (24). hCG ve GnRH tedavisinin karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada ise, hCG tedavisinin daha etkili olduğu ve özellikle 1 yaşından büyük çocuklarda tedavide ilk seçenek olması gerektiği belirtilmiştir (25). İnmemiş testisli çocuklarda hCG ve GnRH tedavisinin birlikte kullanıldığı bir çalışmada %60 testis inişi bildirilmiştir. Bu kombine tedavinin başarısız olduğu çocukların operasyonunda, inguinal kanal anatomik farklılıkları veya epididimal anomaliler tespit edilmiştir (26). Walsh ve arkadaşları inmemiş testisli çocuklarda hCG stimülasyonunu takiben serum testosteron seviyesinde artış saptamamışlardır (27). Aksine Cacciari ve arkadaşları inmemiş testisli çocuklarda gonadotropine testosteron cevabının olduğunu göstermişlerdir (28). Gendrel ve arkadaşları hayatın ilk 3 ayında meydana gelen serum LH ve testosteron seviyelerindeki yükselişin inmemiş testisli hastalarda anlamlı şekilde düşük olduğunu bildirmişlerdir (29). Muinck ve arkadaşları ise inmemiş testisli ve kontrol grubundaki hastalarda hayatın ilk yılında serum LH, FSH ve testosteron düzeylerinin benzer olduğunu bildirmişlerdir (30). hCG tedavisinin serum ve testiküler testosteron düzeylerini yükselttiği birçok çalışmada gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da hCG tedavisi sonrasında serum testosteron düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır. Serum LH ve FSH düzeylerinde ise artış olmadığı görülmüştür.

İnmemiş testis erkeklerde oldukça sık görülen ve özellikle iki taraflı inmemiş testiste, daha sık görülen infertilite ile ilişkili bir anomalidir. Bazı çalışmalarda tek taraflı inmemiş testisi olan hastalarda normal spermatogenez saptanması, başka ek zararlı faktörlerin

infertilitenin sorumlusu olduğunu düşündürmektedir. İnmemiş testis hikayesi olan infertil hastalar ile ilgili yapılan retrospektif çalışmalarda, serum ASA düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (31). Kesin bir infertilite nedeni sayılmasa da ASA varlığı spermin fertilizan yeteneğini etkilemektedir. Vücudun bağışıklık sisteminin önemli bir parçası olan antikorlar normalde vücuda zarar verebilecek bakteri, virüs ve yabancı cisim gibi etkenleri vücuttan uzaklaştırmak için çalışırken, burada bağışıklık sisteminin kendi spermelerine saldırması söz konusudur.

Normalde spermeler erkeğin immün sisteminden kan-testis bariyerini oluşturan bazal membran aracılığıyla korunurlar. Bu bariyer ortadan kalkınca spermeler ASA'ların üretimini indüklerler. Kan-testis bariyerini bozacak infeksiyon, travma ve operasyon gibi durumlarda ASA oluşur. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ise serum ASA pozitifliği puberte öncesi dönemde, inmemiş testisi de içeren genital kanal gelişim anomalileri olan erkek çocuklarda da saptanmıştır (32). Bir çalışmada cerrahi yöntem ya da testis lokalizasyonundan bağımsız olarak inmemiş testisin ASA oluşumu için risk oluşturduğu gösterilmiştir (33). İnmemiş testisli çocuklarda ASA oluşumuna neden olan faktörler iyi bilinmemektedir. Bununla birlikte testiküler hipertermi inmemiş testisin major sonucu olup, sperm üretimi ve motilitesinde azalma ile ilişkilidir. Testiküler hiperterminin kan-testis bariyerini etkilediği ve immünoaktif hücrelerin bariyerden geçişinin böylece mümkün olduğu bildirilmiştir (31). Literatürde hCG tedavisinin ASA oluşumuna etkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda hCG tedavisi uygulanan inmemiş testisli çocuklarda kontrol grubuna oranla ASA düzeylerinde anlamlı bir artış saptanmamıştır.

Sonuç olarak; inmemiş testisli olgularda hCG tedavisi testis inişini olumlu etkilemekte, testosteron düzeyini, penis boyunu ve testis hacmini arttırmaktadır, ancak ASA oluşumu üzerine bir etkisi saptanmamıştır. Daha geniş olgu serilerinde hCG tedavisinin ASA düzeylerine etkisi araştırılmalıdır.

Kaynaklar

1. Umakanth A, Khatwa and P.S.N. Menon. Management of Undescended Testis. Indian J Pediatr 2000; 67 (6): 449.
2. Rajfer J. Surgical and hormonal therapy for cryptorchidism: An Overview. Horm Res 1998; 30: 139.
3. Berkowitz GS, Lapinski RH, Dolgin SE, Gazella JG,

- Bodian CA, Holzman IR. Prevalance and natural history of cryptorchidism. *Pediatrics* 1993; 92: 44.
4. Hjertkvist M, Dauber JE, Bergh A. Cryptorchidism: A registry-based study in Sweden on some factors of some possible etiological importance. *J Epidemiol Community Health* 1989; 146: 324.
 5. Y. Kubota, S. Nef, P. Farmer, C. Temelcos, L. Parada, J. Hutson. Leydig insulin-like hormone, gubernacular development and testicular descent. *J Urol* 2001; 165: 1673.
 6. Gill B, Kogan S. Cryptorchidism: Current concept. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 1211.
 7. Elder JS. The Undescended Testis: Hormonal and surgical management. *Surg Clin North Am* 1988; 68: 983.
 8. Miller OF, Stock JA, Cilento BG, McAleer IM, Kaplan GW. Prospective evaluation of human chorionic gonadotropin in the differentiation of undescended testes from retractile testes. *J Urol* 2003; 169: 2328.
 9. Bukowski TP, Sedberry S and Richardson B. Is human chorionic gonadotropin useful for identifying and treating nonpalpable testis? *J Urol* 2001; 165: 221.
 10. MacKinnon AE. The undescended testis. *Indian J Pediatr* 2005; 72: 429.
 11. Kapur DK, Ahuja GK. Immunocytochemistry of male reproductive organs. *Arch Androl* 1989; 23(3): 169.
 12. Leung WY, Poon M, Fan TW, Siu KW, Chung KW, Kwok WK, Kwok CH. Testicular volume of boys after inguinal herniotomy: combined clinical and radiological follow-up. *Pediatr Surg Int* 1999; 15(1): 40-1.
 13. Canavese F, Cortese MG, Magro P, Lonati L, Teruzzi E, de Sanctis C, et al. Cryptorchidism: medical and surgical treatment in the 1st year of life. *Pediatr Surg Int* 1998; 14: 2.
 14. Lala R, Matarazzo P, Chiabotto P, Gennari F, Cortese MG, Canavese F, et al. Early hormonal and surgical treatment of cryptorchidism. *J Urol* 1997; 157: 1898.
 15. Grasso M, Buonaguidi A, Lania C, Bergamaschi F, Castelli M, Rigatti P. Postpubertal cryptorchidism: Review and evaluation of the fertility. *Eur Urol* 1991; 20: 126.
 16. Mininberg DT, Rodger JC, Bedford JM. Ultrastructural evidence of the onset of testicular pathological conditions in the cryptorchid human testis ithin the first year of life. *J Urol* 1982; 128: 782.
 17. Hadziselimoviç, F: Hormonal treatment In: Hadziselimoviç MD (Ed): *Cryptorchidism: Management and Implications*. Berlin: Springer Verlag 1983; 101-14.
 18. Rajfer J, Handelsman DJ, Swerdloff RS, Hurwitz R, Kaplan H, Vandergast T. Hormonal therapy of cryptorchidism: a randomized, double-blind study comparing human chorionic gonadotropin and gonadotropin-releasing hormone *N Engl J Med* 1986; 314: 466.19
 19. Ünal D, Yeni E, Verit A, Çiftçi H. İnmemiş testiste primer human koriyonik gonadotropin tedavisine yanıtı etkileyen faktörler. *Türk Üroloji Dergisi* 2002; 28(2): 166
 20. Fedder J, Boesen M: Effect of a combined GnRH/hCG therapy in boys with ndescended testicles: Evaluated in relation to testicular localization within the first week after birth. *Arch Androl* 1998; 40: 181.
 21. Garagorri JM, Job JC, Canlorbe P. Results in early treatment of cryptorchidism with human chorionic gonadotropin. *J Pediatr*. 1982; 101: 923.
 22. Job JC, Canlorbe P, Garagorri JM, Toublanc JE. Hormonal therapy of cryptorchidism with human chorionic gonadotropin (hCG) *Urol Clin N Amer* 1982; 9: 405.
 23. 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; 162: 1290.
 24. Heiskanen P, Billig H, Toppari J, Kaleva M, Arsalo A, Rapola J, et al. Appoptotic cell death in the normal and cryptorchid human testis: the effect of human chorionic gonadotropin on testicular cell survival. *Pediatr Res* 1996; 40: 351.
 25. Christiansen P, Müller J, Buhl S, Hansen OR, Hobolth N, Jacobsen BB, et al. Hormonal treatment of cryptorchidism-hCG or GnRH- a multicentre study. *Acta Pediatr* 1992; 81: 605.
 26. Giannopoulos MF, Vlachakis IG, Charissis GC. 13 years' experience with the combined hormonal therapy of cryptorchidism. *Horm Res* 2001; 55: 33.
 27. Walsh PC, Curry N, Mills RC, Siiteri PK. Plasma androjen response to hCH stimulation in prepubertal boys with hypospadias and cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 52.
 28. Cacciari E, Gicognani A, Prazzoli P, Zappola F, Tassoni P, Bernardi F, et al. Hypophysogonadal function in the cryptorchid child: differences between unilateral and bilateral cryptorchids. *Acta Endocrinol* 1976; 83: 182.
 29. Gendrel D, Roger M, Job JC. Plasma gonadotropin and testosterone values in infants with cryptorchidism. *J Pediatr* 1980; 97: 217.
 30. Muinck K, Hazebroek FWJ, Drop SLS, Degenhart HJ, Molenaar JC, Visser HKA. Hormonal evaluation of boys with undescended testes during their first year of life. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 159.
 31. Urry RL, Carrell DT, Star NT, Snow BW and Middleton RG. The incidence of antisperm antibodies in infertility patients with a history of cryptorchidism. *J Urol* 1994; 151: 381.
 32. Lenzi A, Gandini L, Lombardo F, Cappa M, Nardini P, Ferro F, Borrelli P, and Dondero F. Antisperm antibodies in young boys. *Andrologia* 1991; 23: 233.
 33. Sinisi AA, Pasquali D, Papparella A, Valente A, Orio F, Esposito D, et al. Antisperm antibodies in cryptorchidism before and after surgery. 1998; 160:1834.