

İNMEMİŞ TESTİS TEDAVİSİNDE İNTRANASAL LH-RH UYGULAMASI

Rezan Berki*

Gönül Öcal**

Cankat Tulunay***

Memnune Yüksel****

Yenidoğan bir bebekte testislerin skrotuma inmiş olması ya da en geç 1 yıl içinde spontan migrasyonu gereklidir. Kriptorsitizm pre-matüre bebeklerde % 20-30, zamanında doğmuş bebeklerde % 3-4, 1 yaşından sonra ise % 0.8 oranında görülmektedir (3,8,28).

Spermatogoninin korunması ve ilerde fertilitenin sağlanması bakımından testisin yaşamın erken döneminde normal anatomik lokalizasyonuna indirilmesi gerekmektedir.

Testislerin inişini engelleyen anatomik bir bozukluk ya da ektopik yerleşim söz konusu değilse önce medikal, bu etkili olmazsa cerrahi yöntemle testisler strotuma indirilmeye çalışılır. Kriptorsitizmden anatomik defektler ya da intrauterin hipotalamus -hipofiz- gonad ekseninde kalıcı ya da geçici fonksiyoner bir bozukluk sorumlu tutulmaktadır (1,3,6,7,8,21,27,28). Pouplard ve arkadaşları, kriptorsitik çocuklar ve bebeklerle onların annelerinde antigonadotropik antikorlar saptamışlardır (24). Bu bulgu, olguların bir kesiminde hipofizer otoimmüntenin etyolojide sorumlu olabileceği olasılığını ortaya koymuştur.

Bu çalışmada, 15 kriptorsitik olguda intranasal LH-RH preparatı denenmiş ve etkinlik derecesi belirlenmiştir.

* A.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Prof. Dr.

** A.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Prof. Dr.

*** A.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Prof. Dr.

**** A.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Prof. Dr.

OLGULAR ve YÖNTEM

Çalışmaya yaşları 2 - 12 arasında değişen daha önce medikal ve cerrahi tedavi görmemiş 20 olgu alındı. Tüm olgularda kriptorşitizmin unilateral ya da bilateral oluşu, yerleşimi, mikrogenitali ile birlikte olup olmadığı denetlendi. Testisin yerleşimi aşağıdaki şekilde derecelendirildi (12,15).

Stage 0 : Abdominal pozisyonda ya da palpe edilemiyor; Stage I : İnguinal fikse; Stage II : İnguinal pozisyondan skrotal boyna kadar indirilebiliyor; Stage III : İnguinal pozisyondan skrotuma indirilebiliyor, original pozisyonuna hızla geri dönüyor (İNGÜİNAL REKRAKTİL); Stage IV : Skrotum yerleşimi, ancak skrotum içinde yukarı kaçıyor (Skroto-Skrotal retraktıl); Stage V : Strotum içinde. Stage 0-3 patolojik, 4 ve 5 ise fizyolojik stage olarak ele alındı. Skrotal retraktıl ve ektopik yerleşimli olgular çalışmaya alınmadı. Abdominal yerleşimli olduğu düşünülen testislerde testiküler ultrasonografi uygulandı. Bu yöntemle ünilateral abdominal kriptorsitik 3 olguda anorşi saptandı. Bu olgulardan birinde sağ testisle birlikte İVP'de sağ böbreğinde olmadığı belirlendi. Bu olgular çalışma dışı tutuldu. Tedaviye başlanan öteki 2 olgu ise, tedaviyi sürdürmediğinden ilacın etkinliğinin değerlendirilmesi 15 olgu üzerinde yapıldı.

Olgularda interseksualite bulguları yoktu ve hiçbiri henüz puberte ye girmemişlerdi.

Tedavi öncesi dönemde hastaların FSH, LH ve Testesteron düzeyleri ve leydig fonksiyonlarını belirlemek amacı ile human koryonik gonadotropine (hCG) testesteron yanıtı denetlendi. Bu testte hCG 2000 Ü/m₂ dozdan kas içi gün aşırı 3 kez uygulandı. Testesteron düzeyindeki bazal değere göre artış belirlendi ve bazal değere göre en az 2-3 kat artış normal Leydig fonksiyonu olarak kabul edildi.

Hastalara intranasal LH-RH preparatı olan KYPTOCUR uygulandı. Bir flokonda 20 mg. sentetik gonadorelin ve konservasyon maddesi olarak benzil alkol bulunmaktadır. Flokon içeriği 100 spay dozuna eşittir ve 1 sprey dozu 0.2 mg. gonadorelin içermektedir.

Günlük doz, hastanın yaşı ve ağırlığı dikkate alınmadan 1.2 mg. gonadorelin olarak ayarlandı. Günde 3 kez yemeklerden önce her iki burun deliğine püskürtülerek birer sprey dozu olarak uygulandı. Uygulama 4 hafta süre ile yapıldı. Uygulama sırasında hastanın nezleli olmamasına dikkat edildi.

SONUÇLAR

LH-RH uygulamasına 20 olgu ile başlandı, 3 olguda anorşi saptandı, 2 olgu tedaviyi sürdürmedi, değerlendirme 15 olgu üzerinde yapıldı.

Çalışmaya alınan 15 olgunun 8'i unilateral, 7'si ise bilateral kriptorşitizmdi. Unilateral olgulardan 4'ü, bilateral olanlardan ise 2'si medikal tedaviye yanıt verdi. Olgular toplu olarak değerlendirildiğinde; 4 tam, 2 kısmi yanıt alındı ve tam yanıt oranı % 26.6, kısmi yanıt oranı ise % 13.3 olarak belirlendi.

Yanıtız olguların oranı ise % 60.1 olarak bulundu (Tablo II).

Tedaviye yanıt veren ve vermeyen olgular arasında gonadotropinler ve leydig fonksiyonları arasında belirgin bir fark saptanmadı. Tüm olgular hCG uyarısına bazal değere göre testesteron düzeyinde en az 2-3 katına varan ya da daha fazla artışla yanıt verdiler (Tablo I).

Tablo II - LH - RH Tedavisinden Alınan Yanıtlar

Testiküler Pozisyon		Toplam: 15 Olgu	
% 60.1	Değişmemiş	● (9)	● ●
	Parsiyel Yanıt % 13.3	● (2)	● (4)
% 39.9	Komplet Yanıt (Skrotal) % 26.6		

TARTIŞMA

Normal anatomik yerleşimine inmeyen inmeyen testisler gerektiği gibi gelişmemektedir. Tek yanlı vakalarda bile normal testiste bozukluk oluşabildiği bildirilmiştir (1,3,5,8,13,22).

İki yaşından sonra unilateral kriptorşitizmde inen testiste de bir ölçüde dejeneratif değişiklikler olmakta ve bu durum eksperimental allerjik orşit olarak adlandırılmaktadır. Spermatogonilere karşı oluşan oto antikörlerin öteki testiste hasara yol açması üzerinde durulmaktadır (5). Unilateral kriptorşitizimli 262 olguda yapılan biopsi sonuçlarına göre, kontrilateral testiste germinal epitel dejenerasyonunun % 81 oranında geliştiği belirlenmiştir (5). Bu konuda yapılan öteki çalışmalarda bu oran % 30-50 arasında değişmektedir (5).

Spermatogoni degenerasyonunun sonu kısırılıktır. Tedavi edilemeyen olgularda; bilateral olanlarda yaklaşık % 100, unilateral olanlarda ise % 60-85 subfertilite ya da infertilite tanımlanmıştır (4,28). Tedavi ne kadar gecikirse, testisteki degeneratif değişiklikler de o kadar önem kazanmaktadır. Olası öteki komplikasyonlar spermatik kordonda torsiyon, inguinal fitik oluşumu, boş skotumun yarattığı psikolojik sorunlar ve malign degenerasyondur. Kriptorşitik testiste malignite riski normal testise göre 35-48 kat daha fazla olarak görülmekte ve testis kanserlerinde % 10 oranında kriptorşitizm öyküsü alınmaktadır (3). Krabbe ve arkadaşları, inmemiş testiste insitu kanser geliştiğini ve yaklaşık 5 yılda invazif tümör haline dönüştiğini bildirmişlerdir (20).

Ektopik yerleşimli testis, sekonder sebeblere bağlı kriptorşitizm, inguinal fitik ve kriptorşitizm kombinasyonu, medikal tedavinin başarısızlıkla sonuçlanması, puberte sonrası dönem gibi durumlarda cerrahi indikasyon geçerlidir. Cerrahi indikasyon olmayan durumlarda konservatif medikal tedavi denenmelidir. Cerrahi ve medikal yöntemler birbirinin rakibi gibi ele alınmamalı, birbirini tamamlayan metodlar olarak düşünülmelidir. Tedavi ikinci yaştan itibaren gecikmeden uygulanmaya başlanmalıdır.

Bilateral inguinal yerleşimli kriptorşitizmin medikal tedaviden yarar görme olasılığı daha yüksek olarak verilmektedir. Cerrahi tedavi öncesindeki kısa süreli medikal tedavinin testis ve spermatik damarları genişletmekle ve daha fizyolojik bir konuma inmesini sağlamakla cerrahi işlemi kolaylaştırması üzerinde de durulmaktadır (5). İnmemiş testiste tubul başına düşen germ hücresi sayısının belirgin olarak azaldığı ve özellikle LH-RH tedavisinin bu yönde olumlu etki gösterdiği gösterilmiştir (3,9,10). Araştırmacılar, cerrahi girişim sırasında biopsi alınıp, tubul başına düşen germinal hücre oranının belirlenmesine, eğer yetersiz oranda (<0.8) ise 6 ay süre ile düşük doz LH-RH tedavisinin yararlı olacağı görüşünü ileri sürmektedirler (3,9).

Testisin inişi, androgen bağımlı bir olaydır ve testis leydig fonksiyonları inişte vital rol oynar. Kriptorşitizmin medikal tedavisinde, LH etkinliğinde olan human koryonik gonadotrophin testislerdeki LH reseptörlerini etkileyerek, lokal testesteron artımına neden olmaktadır. Kriptorşitizm oluşturan etkenler arasında, LH salgılanmasındaki geçici ya da kalıcı defekt sorumlu tutulduğundan, LH etkinliğinde ya da

LH salgılanmasını uyarıcı etkide bir ilacın kullanılması medikal tedavinin temelini oluşturmaktadır (2). LH-RH LH ve FSH salgılatmaktadır : LH Leydig fonksiyonlarını uyarırken, FSH da Leydig hücre zarında LH reseptörlerini arttırmaktadır (3). Bu bakımdan, LH-RH hCG'ne göre teorik bir avantaj sağlamaktadır.

Bartsch ve Frick ilk kez 1974'de LH-RH'in inmemiş testis tedavisinde etkili olduğunu vurgulamışlardır (2). Daha sonra ilacın nasal formunun da etkili olduğu ve çocuklarda bu yöntemin uygulama kolaylığı üzerinde duruldu (11,12,14,15,16,19,23). Kollman ve ark. 25 olguyu kapsayan intranasal uygulamada, 19 komplet, 6 partial yanıt aldıklarını bildirdiler (19). Illig ve arkadaşları, 28'i bilateral, 56'sı unilateral 84 olgu üzerindeki çalışmalarında; % 38 komplet, % 28 kısmi partial (pozisyonda düzelme) yanıt elde ettiler. Aynı araştırmacıların yaptığı diğer bir çalışmada ise; 67 prepubertal kriptorşitizimli olgu 1.2 mg. günlük dozla 4-5 haftalık bir uygulama ile % 35.8 olumlu yanıt belirlenmiştir (15). Çift kör yöntemi ile yapılan kontrollü çalışmalarda, LH-RH tedavisinin kriptorşitizmdeki etkinliği % 8 - 20 oranında verilmektedir (17,18,26). Bizim çalışmamızda da % 26.6 komplet yanıt, % 13.3 parsiyel yanıt elde edilmiştir.

Medikal tedavide LH-RH'in başarı şansı hCG'le eş gibi görülmektedir. Ancak hCG uygulamasında haftada 3 kez injeksiyon yapılmasının gerekmesi, bu tedavinin ise intranasal spray şeklinde daha kolay bir şekilde uygulanabilmesi çocuklar bakımından avantajlı yönünü oluşturmaktadır. LH-RH tedavisinin hCG uygulamasına göre daha pahalı olması ise en önemli dezavantajdır. LH-RH'in hCG'e göre daha az androjenik yan etki oluşturduğu bildirilmektedir (14). Uyguladığımız 15 olgudan birinde testiküler ve penil boyutta büyüme gözledik. İlacın kesilmesi ile bu bulgular geriledi.

Daha önce de değinildiği gibi, inmemiş testis olguların bir kısmında gonadotropin yetersizliği sorumlu tutulduğundan, tedaviye LH girmiştir. Bu bakımdan biz de, olgularımızda tedavi öncesi dönemde LH, FSH ve testosteron düzeylerini ve hCG'ne testosteron yanıtını belirledik. Gerek gonadotropin düzeylerinde, gerekse leydig fonksiyonlarında, Pirazzolli ve arkadaşlarının da bulumlarına uygun olarak belli bir patoloji saptamadık (23). Bu bulgular, kriptorşitizme yol açan gonadotropin yetersizliğinin olasılıkla intrauterin ya da erken çocukluk dönemine ait geçici bir fonksiyon bozukluğu olduğunu düşündürmektedir.

LH-RH tedavisinin olguların büyük bir kesiminde gonadotropin salgılanmasındaki gros bir anomaliyi düzeltmediği, ancak doku düzeyinde attırdığı testosteron ile inişi kolaylaştırdığı düşünülmektedir. İzlediğimiz olgulardan üçünde penil ölçüler Lee kriterlerine göre -2SD altında bulunmasına karşın, bu olgularda da Leydig fonksiyonları normal düzeyde saptandı. Tedavi sırasında penil ölçü yaşlarının normaline ulaştı.

İlacın etkinliğinin hastanın yaşından çok, testiküler yerleşimle ilgili olduğu bildirilmektedir (14,23). Medikal tedaviden yanıt aldığımız 6 olgudan 5'inde testis kanal içinde palpe edilebiliyordu, bu olgulardan dördünde (olgu 1,3,4,5) tam, birinde kısmi (olgu 11) iniş sağlandı. Başlangıçta palpe edilemeyen 1 olguda ise pozisyonda düzelleme sağlandı ve testis orta inguinal yerleşime indi. Yanıt alınmayan 9 olgudan 2'sinde (olgu 2 ve 13) de testis palpe edilemiyordu, diğerlerinde ise kanal içinde bulunuyordu.

ÖZET

Yaşları 2 - 1 yıl arasında değişen unilateral ya da bilateral kriptorşitizimli 15 hasta günde 6 kez 200 ug. intranasal LH - RH uygulanması ile 4 hafta tedavi edildi. Retraktıl testisi olan çocuklar çalışmaya alınmadı. Olgulardan 4'ünde komplet iniş sağlandı. İki olguda testisler fizyolojik yerleşimine indi ve tam yanıt % 26.6, kısmi yanıt ise % 13.3 olarak belirlendi. Tedavi ile ilgili herhangi bir yan etki gözlenmedi.

Tedavi öncesi dönemde tüm hastalarda LH, FSH testosteron düzeyleri, hCG'ne testosteron cevabı denetlendi. Hastalarda uyarıya testiküler yanıt normal düzeylerde bulundu.

SUMMARY

Treatment of Cryptorchidism With Pernal Gonadotrop In Releasing Hormone

Fifteen boys between 2-12 years of age with unilateral or bilateral cryptorchidism were treated with 200 μ g LH-RH pernasally six times daily for 4 weeks. Boys with retractile testes were not studied. Complete descent occurred in four, improved position attained in 2 patients.

The complete and incomplete succes-ratios were 26.6 % and 13.3 % in our patients respectively. No adverse side effects have been observed.

Radioimmunologic measurement of serum luteinizing hormone (LH), follicule stimulating hormone (FSH), testesteron and hCG stimulation test were carried out before treatment. We found normal testicular function after stimulation of testes.

KAYNAKLAR

1. Annousskis C, Alexiou D, Lizkokg D et al. : hCG stimulationtest in prepurebtal boys with cyptorchidism. J Pediatr 93 : 630, 1978.
2. Bartsch G and Frick J : Therapeutic effects of Luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) in cryptorchitism Andrologia, 6 : 197, 1974.
3. Elder JS : Cryptorchidism isolated and associated with other genitourinary defects. Ped Clin N Amer 4 : 1031, 1987.
4. Forest MG : Aspects of male infertility. From Ed by Williams and Williams Baltimore, 1982, p : 31.
5. Fonkalsrud EW : Testiculer undescent and torsiyon. Ped Clin N Amer 34 : 1305, 1987.
6. Garagorri JM, Job JC, Canlorbe P, Choussain JL : Results of early treatment of cryptorchidism with hCG. J Pediatr 101 : 923, 1982.
7. Gendral D, Roger M, Job JC : Plasma gonadotrophin and testesteron values in infants with cryptorchidism. J Pediatr 37 : 217, 1980.
8. Gonzalez R, Michael A : Undercended testes : from Nelson Textbook of Pediatrics Ed by Behrmann RE and Voughan V; WB Soundres Comp London 1987, p : 1163.
9. Glassberg KI : Annual Meeting of the section Pediatric Urology. Pediatrics 81 : 588, 1988.
10. Hadziselimovic F, Girard J, Hocht B et al. : Effect of LH-RH treatment on hypothalamic-pituitary-gonadal axis and Leydig cell ultrastructure in cryptorchid boys. Hormone Res 13 : 358, 1980.

11. Happ J, Kollmann F, Krzwehl M et al. : Intranasal Gn-RF therapy of maldescended testes. *Horm Metab Res* 7 : 440, 1975.
12. Happ J, Kollman F, Krzwehl M et al. : Treatment of cryptorchidism with per-nasal Gn-Rh therapy. *Fertility and sterility*. 29 : 546, 1978.
13. Hedinger CE : Histopathology of undescended testes. *Eur J Pediatr* 139 : 266, 1982.
14. Illig R, Kollman F, Exner Cu et al. : Treatment of cryptorchidism by intranasal synthetic luteinising-Hormonereleasing hormone. *Lancet* II : 522, 1977.
15. Illig R, Bucher H, Prader A : Success, relaps and failure after intranasal LH-RH treatment of cryptorchidism in 55 prepubertal boys. *Eur J Pediatr* 133 : 147, 1980.
16. Illig R, Torresani T, Bucher H et al. : Effect of intranasal LH-RH therapy to clinical results in prepubertal boy with cryptorchidism. *Clin Endocr* 12 : 91, 1980.
17. Karpe B, Eneroth P, Ritzen EN : treatment in unileteral cryptorchidism : Effect an testicular descent and hormonal response. *J Pediatr* 103 : 892, 1983.
18. Keizer-Schrama SMPF de M, Hazebroek FWI, Drop SLS et al. : Double-blind, placebo controlled study of LH-RH nasal spray in treatment of undescended testes. *Lancet* 1 : 876, 1986.
19. Kollman F, Happ J, Neubauer M et al. : Treatment of cryptorchidism with LH-RH nasal spray. *Colloquium at Tubingen* Feb. 1976.
20. Krabbe S, Skakkeback NE, Berthelsen JG et al. : High incidence of undetected neoplasia in maldescended testis. *Lancet* 1 : 999, 1979.
21. Lee PA, Hoffman WH, White JJ et al. : Serum gonadotropins in cryptorchidism. *Am J Dis Child* 127 : 530, 1974.
22. Mengel W, Zimmerman FA, Hecker Timing of repair for undescended testes. In Fonkalsrud EW, Mengel W (eds) : *The undescended. Testis-Chicago, Year Book Medical* 1981, p : 170.
23. Pirazolli P, Zappula F, Bernardi F : Luteinising hormonereleasing hormone nasal spray as therapy for undescended testicle. *Arch Dis Child* 53 : 235, 1978.

24. Pouplard A, Job JC, Luxembourg I, Choussain JL : Antigonalutrophic cell antibodies in the serum of cryptorchidic children and infant and their mothers. *J Pediatr* 107 : 26, 1985.
25. Rezvani I : Cryptorchidism. *Ped Clin N Amer* 34 : 735, 1987.
26. Raifer J, Handelsman DJ, Swerdlof RS et al. : Hormonal therapy of cryptorchidism : A randomised double-blind study comparing human chorionic gonadotropin and gonadotropin-releasing-hormone. *N Engl J Med* 314 : 466, 1986.
27. Sack J, Teodor R, Davitson S : Endocrine function of cryptorchid testes. *J Pediatr* 105 : 853, 1984.
28. Yaman S, Arıkan N : Kriptorşidizmle ilişkili komplikasyonlar ve tedavide yaş faktörü (253 olgu nedeni ile) A.Ü. Tıp Fak. Mec. 38 : 170, 1985.