

**İnmemiş Testis ve İnfertilite**  
**Undescended Testis and Infertility**  
**Fikret Erdemir<sup>1</sup>, Hatice Zoroğlu<sup>1</sup>, Şahin Kılıç<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Tokat Gaziosmanpaşa  
Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Üroloji Anabilim Dalı  
<sup>2</sup>Fethiye Devlet Hastanesi,  
Üroloji Kliniği

**Sorumlu Yazar**

**Dr. Fikret Erdemir**

Tokat Gaziosmanpaşa  
Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Üroloji Anabilim Dalı

E-

mail:fikreterdemir@mynet.com

**Özet**

İnmemiş testis çocuklarda %3-4 oranında görülmektedir. Bu oran erken doğan çocuklarda %40'a kadar ulaşabilmektedir. İnmemiş testis tanılı çocuklarda tedavi bir yaşına kadar tamamlanmalıdır. Uygun zamanda yapılmayan tedavilere bağlı olarak infertilite ve tümör gelişim riski bulunmaktadır. Ayrıca kozmetik nedenlere bağlı olarak çocuklarda ve ailelerinde psikolojik sorunlar olabilmektedir. İnmemiş testisin ve fertilite üzerine olan etkisini inceleyen deneysel ve klinik çalışmaların oldukça sınırlı olduğu görülmektedir. Bu derlemede inmemiş testis ve infertilite ilişkisi değerlendirilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** İnmemiş testis, sperm, infertilite, tedavi

**Abstract**

Undescended testicle is seen in 3-4% of children. This rate can reach up to 40% in premature children. Treatment should be completed until the age of one year in children with undescended testicle. There is a risk of infertility and tumor development due to treatments that are not performed at the appropriate time. In addition, there may be psychological problems in children and their parents due to cosmetic reasons. It is seen that the number of experimental and clinical studies related to the effect of undescended testis on fertility is very limited. In this review, the relationship between undescended testis and infertility was investigated.

**Keywords:** Undescended testis, sperm, infertility, treatment

## Giriş

Normal bir kadın partner varlığında düzenli korunmasız cinsel ilişkiye rağmen bir yılın sonunda çocuk sahibi olamama olarak tanımlanan infertilitenin görülme oranı çiftlerde %7-10 arasında bildirilmektedir. İnfertilitede izole erkek faktörü %30, izole kadın faktörü %40-50 ve her iki cinste de sorun olma olasılığı %20 civarındadır. Buna göre infertilite etiyojisinde erkeklerin %50 oranında doğrudan ya da dolaylı olarak yer aldıkları görülmektedir (1). İnfertilite etiyojisinde erkeklere ait faktörler varikosel, infeksiyonlar, genetik ve hormonal nedenler, travma, torsiyon, radyasyon, kemoterapi, çevresel faktörler, obezite ve inmemiş testis olarak belirtilebilir (2). Fallara ve arkadaşlarının 10 yıllık dönemde primer infertilite nedeniyle değerlendirilen 1647 olguyu inceledikleri bir araştırmada infertiliteye neden olan faktörler sırasıyla varikosel (%37.3), inmemiş testis (%7.5), genetik anomaliler (%3.7), hipogonadizm (%10), obstrüktif patolojiler (%3.3), diğer sebepler (%7.8) ve idiyopatik nedenler (%30.3) şeklinde tespit edilmiştir (3). Yıllar içerisinde, infertilite etiyojik faktörleri arasında yer alan inmemiş testisin giderek azaldığı bunun nedenininde erken tanı ve cerrahi müdahale olduğu ileri sürülmüştür (4).

İnmemiş testis yenidoğanların %1-8'inde görülürken prematür çocuklarda bu oran %45'lere kadar çıkabilmektedir (5). İnmemiş testis tanılı olguların %80'inde ilk 3-6 ayda testislerin skrotuma indiği bilinmektedir. Buna göre gerçek inmemiş testis insidansının %1 civarında olduğu belirtilebilir. İnmemiş testis, olguların üçte ikisinde tek taraflı, üçte birinde ise iki taraflı olarak görülmektedir. Farklı bir

bakış açısıyla infertil olguların %10'unda inmemiş testis öyküsü bulunduğu belirtilebilir (6). Bu olguların %15-20'si azoospermiktir (7,8). Azoospermik infertil olguların ise %20'sinde inmemiş testis öyküsü bulunmaktadır (9). Genel olarak normal popülasyonla kıyaslandığında inmemiş testis öyküsü olanlarda orşiopeksi operasyonu yapılsa bile fertilitite oranları daha düşüktür (10). Bununla ilişkili olarak Lee ve arkadaşları tek taraflı inmemiş testis öyküsü olanlarda normal topluma göre infertilitenin 2 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. İki taraflı inmemiş testis öyküsü olanlarda ise tek taraflı olanlara göre 3.5 kat, normal popülasyona göre ise 6 kat daha fazla infertilite söz konusu olabilmektedir (11). İnmemiş testis öyküsü olan bireylerde sperm ve germ hücre sayıları azalmıştır (12). Çalışmalarda tek taraflı olgularda sperm dansitesinin %17-30 oranında düşük olduğu bildirilmiştir (13,14). İki taraflı inmemiş testisli olgularda ise olguların %50'sinde sperm dansitesinde azalma olduğu bildirilmektedir (13). İnmemiş testisli olguların incelendiği bir çalışmada tek taraflı inmemiş testisli olgularda normal oranlarda paternite ve sperm konsantrasyonu saptanırken iki taraflı olan 15 olgunun sadece ikisinde sperm konsantrasyonları normal olarak saptanmıştır (15). Koch ve arkadaşlarının 1996-2017 yılları arasında Danimarka'da toplam 9376 genç olguyu (ortalama 19 yaş) değerlendirdikleri bir çalışmada inmemiş testis öyküsünün azalmış testis volümü ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Buna göre testis volümlerinin inmemiş testisi olmayanlara göre ortalama 3.5 mL daha düşük olduğu gösterilmiştir. Sperm konsantrasyonlarının %28 daha düşük ve inhibin B /FSH oranının ise %26 düşük olduğu bildirilmiştir. İnmemiş testis

öyküsü olanlarda Leydig hücre fonksiyonunda T/LH oranından da anlaşılacağı üzere %6 daha düşük olduğu gösterilmiştir (16). Paternite oranları bilateral inmemiş testisli olgularda %62, tek taraflı olgularda ise %89 olarak bildirilmiştir. Bu oranların verildiği çalışmada genel popülasyondaki paternite %94 olarak bildirilmiştir (17). Genel olarak paternite oranları iki taraflı inmemiş testis öyküsü olanlarda %33-65 olarak bildirilirken Kanada'da bu oran tek taraflı inmemiş testis öyküsü olanlarda genel popülasyona yakın olacak şekilde %90 olarak belirtilmiştir (18). Öte yandan, tek ve iki taraflı inmemiş testisli olguların kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir araştırmada sadece iki taraflı inmemiş testis öyküsü olanlarda paternitenin kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (19). İnfertilitenin özellikle iki taraflı testislerde belirgin olduğu diğer çalışmalarda da gösterilmiştir (20).

### **Mekanizma**

İnmemiş testise bağlı olarak ortaya çıkan infertilitenin patofizyolojisi multifaktöriyeldir. Çoğunlukla spermatogenetik defektin buna neden olduğu bildirilmektedir. Semen anomalilerinin tek taraflı inmemiş testisi olanlarda %30, iki taraflı inmemiş testisi olan olgularda ise %80 civarında olduğu bildirilmektedir (21). Orşiopeksi operasyonundan sonra bile spermatogenetik yetmezlik devam edebilmektedir (22). Bu durum, inmemiş testisli olgularda geleneksel olarak düşünülen yüksek ısı artışının tek başına spermatogenetik yetmezliği açıklayamadığını, sistemik faktörlerin de olabileceğini düşündürmektedir. İnmemiş testisli olgulardaki infertilitenin

kromozomal ilişkisi de araştırılmıştır. İnmemiş testisli olgularda infertilite kromozom 12'deki anöploidi kaynaklı olabilmektedir. Bundan başka, Y kromozomu instabilitesi ve özellikle gr/gr gibi spesifik nedenler başta olmak üzere mikrodelsyonlar nedeniyle oluşabilmektedir. DNA eşleşme tamir değişiklikleri, Hiwi protein gibi yapıların instabilitesi de buna neden olabilmektedir (23). İnsanlarda inmemiş testisle ilişkili 4275 adet gen olduğu bildirilmektedir (24). Genomik mikrodelsyonlar ya da mikroduplicasyonlar en sık görülenleridir. İnmemiş testisi olan toplam 522 infertil olgu inmemiş testisi olmayan ancak infertil olan 300 ve fertilitesi olan 268 erkek olgu ile karşılaştırılmıştır. İnmemiş testisli olgularda %8.62 (n=45), infertil kontrol grubunda %10.33 (n=31) ve fertil grupta ise %3.35 (n=79) oranlarında kromozomal anomali saptanmıştır (25). Hutson ve arkadaşları gonositlerin spermatogenetik stem hücrelerine transformasyonunun 3-9. ay civarında olduğunu bildirmişlerdir. Doğum sonrası oluşan bu dönem inmemiş testisli olgularda bozulmuş durumdadır (26). Primordial germ hücreleri sperm hücrelerinin öncülleridir. Primordial germ hücrelerinin prekürsörleri gebeliğin 2. haftasında gastrulasyondan önce epiblasttan köken almaktadırlar. Bu prekürsör hücreler daha sonra Transforming Büyüme Faktörü beta (TGFβ) ve Kemik Morfojenik Protein (BMP) etkisi altında Yolk Sac duvarının ekstraembriyonik alanına göç ederler. Gebeliğin 4-6. haftaları arasında primordial germ hücreleri gonadal kabartıya ulaşır. İnsanlarda gebeliğin 7. haftasında Y kromozomu üzerindeki SRY geni ve SOX9, DMRT1, Foxl2, RSPO1 gibi sinyal faktörleri etkisi ile testis gelişimi olmaktadır. Daha sonra mezenkimal

hücreler primordial germ hücreleri ile birlikte testiküler kordu oluşturmak üzere epitelyal Sertoli hücrelerini ve bunlarda Leydig hücrelerini oluştururlar. Testisin oluşumundan sonra primordial germ hücreleri gonositler olarak adlandırılır. Gonositler daha sonra spermatogonialara dönüşmektedir. Normal gelişmede bu basamağın olması oldukça önemlidir. Çocuklarda inmemiş testis sözkonusu olduğunda gonositler kaybolurken spermatogonial hücrelere dönüşüm olmayacağı için infertilite sözkonusu olabilmektedir. Gonositlerin arresti ya da transformasyonundaki bozukluklar infertiliteye neden olabilmektedir (27-31). Yaşamın ilk 3 ayında gonadotropinler ve testosteron artmaktadır ve bu durum fertilitede ve gonositlerin spermatogoniumlara dönüşümünde kritik bir süreçtir. İşte bu süreç inmemiş testisli olgularda bozulmuştur (32-34). İnmemiş testisli olgularda Leydig hücreleri de azalmakta ve gonositlerin kaybolması uzun sürmektedir. Buna bağlı olarak spermatogoniumların oluşması gecikecektir. Leydig hücrelerinin gecikmesinin germ hücrelerinin matürasyonunun gecikmesi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (35). Ayrıca, inmemiş testisli olgularda yaşamın erken dönemlerinde tübüler ve interstisyel hasar gösterilmiştir (36). Çalışmalarda androjen yetersizliği ya da androjen reseptörlerinin bulunmayışının androjen dışı faktörleri uyarak gonosit transformasyonunu tetiklediği belirtilmiştir (37). İnmemiş testise bağlı ısı artışının hücre ölümünü tetiklediği, gonosit ve spermatogoniaların ölümüne yol açtığı ve dolayısı ile infertiliteye neden olduğu bilinmektedir (38-40). Testis abdominal bölgeden skrotuma, yaklaşık 33 derecelik ısıya sahip bir alana geçmektedir. İnmemiş testis

olgularında testisler bu nispeten soğuk ortama ulaşamamaktadır. Isının testiste displaziye neden olduğu bildirilmektedir (41). Deneysel çalışmalarda, skrotal ısı artışının puberte öncesi ratlarda oksidatif hasar oluşturduğu gösterilmiştir (42). Yine, prepubertal ratların geçici ısıya maruz bırakılmasının tübüllerde germ hücrelerinin ölümüyle sonuçlandığı gösterilmiştir (43). Deneysel çalışmalarda ısıya bağlı olarak Rbm3 (Sertoli hücrelerinde ısı şok proteini)'nin azaldığı gösterilmiştir. Bu protein germ hücre matürasyonu için gerekmektedir (44). Ayrıca, seksüel matürasyon için gerekli olan mtLR1 gibi testis spesifik genin ısı etkisiyle azaldığı gösterilmiştir (45). Yüksek ısı sözkonusu olduğunda germ hücreleri ve germ hücrelerinden kaynaklı yapılarda patolojik ölüm ya da nekroptozis görülecektir. Ayrıca, inmemiş testislerde apoptozis inhibitörü olan COX-2'nin arttığı bununda germ hücrelerini koruyan bir mekanizma olabileceği belirtilmektedir (46). Huff ve arkadaşları inmemiş testiste saptanan anormalliklerin yalnızca ısı hasarından kaynaklanmadığını ileri sürmüşlerdir. Huff'un çalışmasında iki taraflı inmemiş testis ya da karşı taraf normal testisli toplam 800 olgu incelenmiştir. Bu çalışmada testislerde gonosit transformasyonunda anormallikler ile mayozun geciktiği ya da defektif olduğu gösterilmiştir. Hatta, normal testiste bile bu bulgular gözlemlenmiştir. Buna göre, tek taraflı inmemiş testiste karşı taraf testisini olumsuz olarak etkileyebilecek sinyallerin oluşabileceği belirtilmektedir (47). Hadziselimovic tarafından yapılan retrospektif klinik bir çalışmada tek taraflı inmemiş testisi olan 43 olgu incelenmiştir. Tek taraflı inmemiş testisi olanlarda karşı taraf biyopsi sonuçları bildirilmiştir. Kontrol olarak 1977-2009 tarihleri

arasında literatürde yayınlanan 26 olgu seçilmiştir. Etkilenen 43 çocuğun 23'ünde karşı taraf testis histolojisi normal olarak belirtilmiştir. Oysa 20'sinde (%46) anormal histoloji saptanmıştır. Anormal biyopsisi olanların 8'inde yüksek risk infertilite kriteri görülmüştür. Bu grupta 3 olguda SCO (Sertoli Cell Only) sendromu saptanmıştır (48). Tek taraflı inmemiş testis nedeniyle opere edilen 319 olgunun eş zamanlı olarak karşı testisten alınan biyopsileri histolojik olarak değerlendirilmiştir. Median yaşın 39 ay (5-192 ay) olduğu çalışmada 58 olgu 18 ay ve altındaydı. İnmemiş testisli olgularda %48 ve karşı taraf testis biyopsilerinde ise %21 oranında spermatogonia Ad saptanmamıştır. Dahası olguların %11'inde iki taraflı testiste de spermatogonia Ad saptanmamıştır. Ancak spermatogonia/tübül oranı inmemiş testis ve karşı taraf biyopsi yapılan olgularda anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Bu çalışmada araştırmacılar tek taraflı inmemiş testisin iki taraflı testisi yansıttığını belirtmişlerdir (49).

İnmemiş testisli fetüslerin germ hücre hipoplazisine sahip oldukları, tübüler incelemede tübül başına düşen germ hücre sayısının düşük olduğu ortaya konulmuştur (50). Ayrıca, normal germ hücre sayısına sahip erkek bebeklerin kriptorşid testislerinin % 43'ünde normal sayıda Ad spermatogonia bulunmuş, ancak germ hücre hipoplazisi olan yaş eşleştirilmiş kriptorşid erkeklerin testislerinde normal spermatogonia saptanmamıştır (51). Buna göre, gonosit transformasyonundaki anomalinin hem seminifer tübüllerdeki konjenital anomali hem de ısı hasarına bağlı olduğu ileri sürülmüştür. İnmemiş testislerde infertilitenin olası mekanizmalarından biri de programlı hücre

ölümü olarak bilinen apoptozisin germ hücrelerinde uygun olmayan destrüksiyonu olarak bilinmektedir (52). Bir çalışmada, inmemiş testis oluşturulan fare modelinde apoptozis yolağında görülen NEK2 ekspresyonunun anormal olarak saptandığı ve bunun seminifer tübülüslerdeki sperm hasarı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (53). Cerrahi olarak inmemiş testis oluşturulan farelerde testis ağırlığının azaldığı, aberan seminifer tübül epitel siklusları ve bozulmuş spermatogenezis olduğu saptanmıştır. Ayrıca, spermatogenetik hücrelerde apoptozisin arttığı gösterilmiştir. Yine germ hücrelerinde otofajinin arttığı gösterilmiştir (54). Yapılan bir çalışmada OCT4, c-Kit ve PLAP gibi yapıların inmemiş testisli 70 çocukta normal testisi olan çocuklarla karşılaştırması yapılmıştır (55). Bu çalışmada, yukarıda belirtilen üç proteinin uzamış ekspresyonları saptanmıştır. Bu proteinler pluripotent ve antiapoptotik kalite ile ilişkili olduğundan sözkonusu bu yapıların anormal ekspresyonunun gonosit transformasyonunun inhibisyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Germ hücre belirteçleri inmemiş testisli çocuklarda farklılık gösterebilmektedir. Gonositlerin spermatogoniumlara değişiminin farklı evrelerinde farklı belirteçler pozitif olmaktadır. Bu belirteçlerdeki fazlalık ya da eksiklik infertilite ile ilişkili olabilmektedir. Örneğin, Hadziselimovic ve arkadaşları LIN28B, GAGE1, GAGE3 ve GAGE12B gibi ekspresyonların inmemiş testisli olgularda saptanmasının yüksek infertilite oranları ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (56). İnmemiş testisli çocuklarda ilk yıl germ hücreleri OCT3/4, d C-KIT pozitif olarak saptanmaktadır (57,58). Örneğin inmemiş

testisli olgularda C-KIT azalabilmektedir. Bir başka çalışmada ise inmemiş testisli olgularda PLAP pozitif germ hücrelerinin azaldığı gösterilmiştir (59). İnmemiş testislerde hipotalamo hipofizer gonadal aksın matürasyon aşamalarında anormallik olduğu da ileri sürülmektedir (60). İnmemiş testisli olgularda LH seviyelerinin inhibin ile ilişkili olduğu bunun da gonositlerin spermatogonia transformasyonunda yer aldığı belirtilmektedir (61). Deneysel bir çalışmada ratlarda inmemiş testisi olan olgularda puberte döneminde kan testis bariyerinin bozulduğu ve bu bozulmada claudin-11(CLDN11) yapısının son derece önemli olduğu bildirilmektedir (62). Cinislioğlu ve arkadaşlarının yaptıkları klinik bir çalışmada ise inmemiş testis nedeniyle opere edilen toplam 197 olgu epididimal anomalileri açısından incelenmiş olup iki taraflı olanlarda %68.2 ve tek taraflı olanlarda ise %43.1 oranlarında anomali saptanmıştır. Bu anomalilerin testisin lokalizasyonu ile de ilişkili olabileceği belirtilmektedir. Bu durumun teorik olarak fertilitiyi olumsuz olarak etkileyebileceği düşünülse de eldeki kanıtların tam olarak yeterli olmadığı araştırmacılar tarafından ifade edilmektedir (63). Bir çalışmada ise inmemiş testisli olgularda endoplazmik retikulum proteinleri, araşidonik asit ve Mtor yolunun spermatogenetik süreçte önemli olduğu gösterilmiştir (64). İnmemiş testisli olgularda Leydig hücre gelişiminde önemli olan EGR4 gen bozukluğunda Leydig hücre yetersizliği yaparak infertiliteye neden olabileceği belirtilmiştir (65). Spermatogenez sürecinin yaklaşık 2000 gen ile organize edildiği bildirilmektedir. Bunların çoğu otozom olup yaklaşık 30 gen Y kromozomunda bulunmaktadır. Erken büyüme cevap geni (EGR4) ki bu

yapı mayozun erken dönemindeki yapılar ile LH sekresyonunu kontrol etmektedir yüksek riskli azoospermi olasılığı olan gruplarda yavaş saptanmıştır. Benzer şekilde Leydig hücrelerinde eksprese olan EGR1'in inmemiş testisli olgularda anlamsız da olsa eksprese edildiği gösterilmiştir.

LH ve buna bağlı testosteron germ hücrelerinin uygun sayıda erişkin stem hücrelerine dönüşümünü sağlamaktadır. Gendrel ve arkadaşları yaşamın ilk 2-3 ayında LH artışı ve testosteron seviyelerinin tek ya da iki taraflı olgularda daha düşük olduğunu göstermişlerdir (66). İnmemiş testisli olgulardan alınan testis biyopsi örnekleri bozulmuş mini püberte ile ilişkili olarak bu olgularda histolojik değişikliklerin azoospermiye yatkın olduklarını göstermektedir (67). İnmemiş testisli olgularda Leydig hücre hipoplazisi olduğu ve bununda defektif hormon uyarısı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (68). Gonadotropinlerin neonatal dönemde yeterli salınmamasının fertilitate potansiyelinin azalmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (69). Ancak, iki taraflı inmemiş testislerin düşük anormal testosteronu öngörme olasılığı %23'tür (70). Barthold ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise inmemiş testisli ve normal çocuklarda hormon değerleri açısından fark saptanmamıştır (71).

Hadziselimovic ve arkadaşları (72). azoospermi riski olan olgularda genom ekspresyonu analizi yapmışlardır. Bu araştırmacılar kontrol grubuna göre 483 genin ya hiç eksprese edilmediğini ya da belirli bir seviyenin altında eksprese edildiğini saptamışlardır. Huff ve arkadaşları tek taraflı inmemiş testis nedeniyle orşiopeksi operasyonu sırasında

2-9 yaşlarında olan 529 olguyu incelemişlerdir. Bu olgularda transient mayoz başlangıcı hemen tüm olgularda saptanmamıştır. Bu olgularda germ hücre sayısı ya da tübül başına düşen spermatogonia Ad sayılarında artış izlenmemiştir ki bu durum germ hücrelerinin matürasyon ve proliferasyon bozukluğunu göstermektedir. Bu olgularda total ya da farklılaşmış germ hücre sayısının karşı taraf normal testise göre düşük olduğu gösterilmiştir. Transient başlangıçlı mayoz ki bunun göstergesi primer spermatositlerdir karşı taraf normal testiste de %19 oranında gösterilmiştir. İnmemiş testisli olgularda yüksek ısının ROS artışına neden olarak subfertiliteye neden olabileceği bildirilmiştir (73-76). ROS'un özellikle sperm membranında bulunan lipid yapıları olumsuz olarak etkilediği bilinmektedir. Gao ve arkadaşlarının deneysel inmemiş testis oluşturdukları çalışmalarında ise VEGF'ün zamanla azaldığı ve spermatogenez bozukluğu etiyolojisinde yer alacağı bildirilmiştir (77). Otofaji yüksek ısıyla artan bir süreçtir. Amacı hasar görmüş olan organellerin ortadan kaldırılmasıdır. İnmemiş testisli olgular ile normozoospermik olguların semen örnekleri alınarak karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, otofajinin inmemiş testisli olgularda kontrollere göre arttığı gösterilmiştir (78).

## **Tedavi**

İnmemiş testis ya da orşiopeksi öyküsü olan olguların %49.5 ile %74'ünde sperm elde edilebilmektedir (79-87). Ancak, inmemiş testisli olgularda tedavinin gecikmemesi infertilite açısından büyük önem teşkil etmektedir. Yakın dönemde

Avustralya'da 350835 çocuk üzerinde yapılan bir araştırmada inmemiş testisle infertilite arasında ilişki saptandığı 18. aydan sonra her 6 aylık tedavi gecikmesinin paterniteyi %1, yardımcı üreme yöntemiyle çocuk sahibi olmayı %5 düşürdüğü bildirilmiştir (88). Bundan yaklaşık 40 yıl önce orşiopeksinin 4-6 yaşlar civarında yapılması önerilirken yapılan çalışmalarda tübül başına düşen germ hücre sayısının 1-2 yıldan sonra belirgin olarak bozulmaya başladığı görüldüğünden 1996 yılından beri tavsiye edilen ameliyat yaşı 1 olarak belirlenmiştir (89). Ultrasonografi parametrelerine göre Kolin ve arkadaşları (90) orşiopeksinin 9 ay civarında yapılmasının faydalı olduğunu bildirmiştir. Kollin ve arkadaşları daha sonra tek taraflı konjenital inmemiş testisli olgularda 9 ay ve 3 yaş sonrası sonuçlarını karşılaştırmıştır (91). Spermatogenezin göstergesi olan testis volümünün ele alındığı bu araştırmada ilk 9 aylık tedavinin testis volümünü kısmen yakaladığı gösterilmiştir. Nordic çalışma grubu da gelecekteki fertilitenin azami korunması için bir yaş altında operasyon yapılmasını önermiştir (92). Benzer sonuçlar pek çok çalışmada ortaya konulmuştur (93-95).

Tedavi konusunda yukarıdaki bilgiler ışığında özellikle iki taraflı inmemiş testisi olan olguların infertilite anlamında ön planda tutulması gerekmektedir. Tedavi edilmeyen iki taraflı inmemiş testisli olgularda %90'a varan oranlarda görülen azoosperminin normal popülasyonda %0.4-0.5 oranında olduğu bildirilmektedir (96). Öte yandan, erken cerrahi girişime rağmen özellikle iki taraflı olgularda azoospermi olabilmektedir (97). Azoospermi iki taraflı inmemiş testis nedeniyle opere edilenlerde %46 kadar

olabilmektedir (98,99). İki taraflı orşiopeksi operasyonu sonrası bile fertilitede azalma %38 kadardır (100). Persistan tek taraflı inmemiş testisi olanların yarısında normal sperm konsantrasyonları saptanırken bu oran tedavi edilmemiş iki taraflı inmemiş testislerde %0 olarak bildirilmektedir (101,102). Literatürde 4-14 yaşları arasında tek ya da iki taraflı orşiopeksi nedeniyle değerlendirilen olguların incelendiği bir çalışmada ise normal sperm konsantrasyonları sırası ile %57 ve %25 olarak bildirilmiştir (101). Taskinen ve arkadaşlarının çalışmalarında ise çocukluk döneminde tek ya da iki taraflı inmemiş testis nedeniyle opere edilen olgular semen kalitesi ve üreme hormonları açısından incelenmişlerdir (40). Buna göre, iki taraflı inmemiş testis nedeniyle 4 yaşından önce tedavi edilen bütün olgularda normal sperm konsantrasyonu saptanırken daha ileri yaşlarda opere edilen olguların hemen hemen tamamında sperm konsantrasyonu <20 milyon/mL olarak saptanmıştır (103). Gracia ve arkadaşları çocukluk döneminde tek taraflı olarak inmemiş testis nedeniyle opere edilenlerde iki taraflı opere edilenlere göre sperm konsantrasyonlarının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (104).

Yakın dönemde yapılan bir çalışmada tek ya da iki taraflı inmemiş testis nedeniyle bir yaşından önce opere edilen 27 olgu bir yaşından sonra opere edilen (2 yaş) 24 olgu ile karşılaştırılmıştır (105). Bu çalışmada bazı olguların cerrahi tedavi öncesi HCG ile tedavi edildikleri bildirilmektedir. Buna göre ilk yıl opere edilenlerde normal sperm sayısı %96 olarak saptanırken ikinci yılda opere edilenlerde bu oran %75 olarak bildirilmiştir. Normal motilite ise ilk ve

ikinci grupta sırasıyla %96 ve %67 şeklinde belirtilmiştir. Sperm konsantrasyonu açısından tek ya da iki taraflı olma, testis pozisyonu ve hormon tedavisi gibi faktörler anlamsız bulunmuştur. Toplam 81 çocuğun 18 ay öncesi orşiopeksi ve 18 ay sonrası orşiopeksi yapılanlar olarak iki gruba ayrılıp incelendiği bir başka çalışmada ise total spermatogonia yokluğu %38 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada yaşın önemli bir etken olduğu bulunmuştur. Yüksek infertilite oranları ile FSH, LH ve inhibin B konsantrasyonları korele bulunmuştur (106).

İntrauterin dönemde testisin abdominal ve inguinal bölgeden skrotuma doğru hareket etmesinde pekçok moleküler faktöre ilave olarak testosteronunda etki ettiği bilinmektedir. Bununla ilişkili olarak tedavide HCG (İnsan koryonik gonadotropini) verilmektedir. Randomize kontrollü çalışmalarda hormonal tedavinin etkinliği %20 civarında bildirilmektedir (107,108). Ancak, hormonal tedavisinin germ hücrelerinde hasara neden olabileceği de ifade edilmiştir (109). Bu nedenlerle kılavuzların bir kısmı inmemiş testisli olgularda hormonal tedavi verilmesini önermemektedirler (110-112). Buna göre, medikal tedavinin atlanıp doğrudan cerrahi tedavi yapılabileceği belirtilmektedir. Hjertkvist ve arkadaşları ratlarda yapılan bir çalışmada HCG tedavisinin intatestiküler basıncı arttırdığını, interstisyel ödem ve lökosit ekstravazasyonuna yol açtığını göstermişlerdir. Bu durumun olasılıkla vasküler permaabilite artışı, yetersiz lenfatik drenaj ya da vazomotor inhibisyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir (113). Bergh ve arkadaşlarının ratlarda yaptıkları bir



çalışmada ise HCG tedavisinin testiküler interstisyel volümü ve vasküler segmentlerde vasküler geçirgenliği arttırdığı gösterilmiştir (114). HCG tedavisi sonrası postkapiller venüllerde endotelde lökosit aderensinin arttığı gösterilmiştir. Chandrasekharam ve arkadaşları yaptıkları deneysel çalışmalarda HCG verilmesinin germ hücre ve testosteron seviyelerini olumsuz olarak etkilediğini göstermişlerdir (115). HCG'nin ratlarda proinflamatuvar sitokinleri arttırarak testiküler inflamasyona yol açtığı da bildirilmiştir (116). Benzer sonuçlar inmemiş testis nedeniyle HCG tedavisi alıp sonrasında orşiopeksi yapılan çocuklardan elde edilen testis biyopsilerinde gösterilmiştir (117). Dermirbilek ve arkadaşları HCG verilmesi sonrası testislerde inflamasyon benzeri reaksiyonlar tespit etmişlerdir (118). Ancak, tedaviden 6 ay sonra seminifer tübül çapı, interstisyel kanama ve kan damarları dansitesi hariç değişikliklerin çoğunun gerilediği gösterilmiştir. Bir başka çalışmada, inmemiş testisi olan 25 erkek olguda HCG tedavisi sonrası alınan testis biyopsilerinde DNA fragmantasyonu gösterilmiştir. Bu sonuçlarda, HCG tedavisinin olasılıkla apoptozis ile normal testis gelişimini bozduğu ileri sürülmüştür (119). Puberteye kadar herhangi bir tedavi almamış inmemiş testisli olgularda fertilité adına beklenti olmamalıdır (120).

Gonadotropin yüksekliği testiküler disgenезisi göstermektedir. Bir çalışmada gonadotropin yüksekliği olanların cerrahiden fayda görebileceği bildirilmiştir (121). Yapılan bir çalışmada inmemiş testis nedeniyle operasyon geçiren olguların bir kısmına cerrahi sonrası LH-RH analogu verilirken diğer gruba verilmemiştir (122). Bu çalışmanın

sonunda sadece cerrahi yapılan grupta tüm olgularda oligospermi ve %20 oranında da azospermi saptanırken diğer grupta bir olguda oligospermi saptanmıştır. Ayrıca, 6 aylık medikal tedavinin inmemiş testisli olgularda germ hücre sayısını arttırdığı gösterilmiştir (123,124). Bu çalışmalarda hormon tedavisinin testosteron seviyelerini arttırdığı ve bununda postnatal mini püberte benzeri etki yaptığı belirtilmektedir (125). Tek taraflı inmemiş testis nedeniyle opere edilen 55 olgunun cerrahi sonrası takip edilenler ve hormon tedavisi alanlar olmak üzere iki gruba ayrıldığı bir çalışmada spermatogonia Ad ve Leydig hücre fonksiyonlarının medikal tedavi alan kolda daha iyi olduğu bildirilmiştir (126). Bazı çalışmalarda ise bu yaklaşımın etkinliğinin tartışmalı olduğu bildirilmektedir. Öte yandan sadece cerrahi tedavi ile optimal fertilitenin sağlanamayabileceği belirtilmektedir (127).

Hadziselimovic ve arkadaşları orşiopeksi sonrası GnRH tedavisi verdiği çocuklarda fertilité indeksinin arttığını bildirmişlerdir (128). Bu çalışmada orşiopeksi sırasında yapılan biyopside tübül başına düşen spermatogonia oranının bütün olgularda <0.2 olduğu, buserelin (10 µg) verilmesinin orşiopeksi olup hormon tedavisi almayanlara göre spermatozoa sayısı ve motilitéyi anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiştir. Briers ve arkadaşlarının yaptıkları metaanalizde de GnRH tedavisinin germ hücre sayısını arttıracığı bildirilmiştir (129). Bu çocukların sperm sayısının hormon tedavisi almayanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Benzer sonuçlarla ilgili çalışmalar bulunmaktadır (130).

Zivkovic ve arkadaşları hormonal tedavinin karşı taraf germ hücresi açısından testise olumlu etki ettiğini göstermiştir. Buna göre bu olgularda doğrudan orşiopeksi yapılanlara göre karşı taraf testisin daha olumlu etkilendiği bildirilmiştir (131). Toplam 7 haftalık tedavinin karşı taraf testiste tübül başına düşen spermatozoayı arttırdığı bildirilmiştir. Her ne kadar anlamlı olmasa da spermatogonia Ad ve spermatozoid sayılarını da arttırdığı bildirilmiştir. Ratlarda yapılan bir çalışmada beta-HCG tedavisinin sperm sayılarını düşürdüğü belirtilmiştir (132). İki taraflı inmemiş testis nedeniyle opere olan olgularda kontrol grubu ya da tek taraflı inmemiş testisi olanlara göre sperm konsantrasyonları ve inhibin B seviyeleri düşük, serum FSH ve LH seviyeleri ise yüksek olarak tespit edilmiştir (133,134). Çalışmalarda verilen hormon tedavisinden sonra yapılan testis biyopsisinde spermatogonium Ad hücreleri görülmeyen olguların yararlanabileceği dolayısı ile bu grupta verilmesi gerektiği önerilmektedir (135). Ayrıca, hormonal tedavinin yaşamın ilk yılında verilmesi gerektiği bildirilmektedir (136). Bir başka klinik çalışmada ise erken dönemde testis tamiri yapılan olgulardaki histolojik değişiklikler ve sperm değerleri araştırılmıştır. Bu çalışmada anormal sperm değerlerinin özellikle erişkin tip spermatogonia Ad yetersizliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (137). Orşiopeksi operasyonu sırasında alınan testis biyopsilerinde görülen spermatogonia Ad yokluğunun erişkin dönem fertilitasını gösterdiği açıktır. Seminifer tübülüslerdeki germ hücrelerinden ziyade spermatogonia Ad konsantrasyonlarının fertilitayı öngörmeye daha etkin olduğu bildirilmektedir (138).

İki taraflı inmemiş testisi olup biyopsilerde germ hücresi saptanamayanlar %75-100 infertilite riski taşımaktadırlar (139). İki yaşından sonra inmemiş testis nedeniyle orşiopeksi yapılan olgularda elde edilen testis biyopsi sonuçları tübül başına düşen germ hücre oranının %10-40 daha düşük olduğunu göstermiştir (140). Hadziselimovic ve arkadaşları (16) testis biyopsisinde spermatogonia Ad saptanan tek taraflı inmemiş testisli olgularda sperm sayısının saptanamayanlara oranla 7 kat daha fazla olduğunu göstermişlerdir. İki taraflı inmemiş testisi olup biyopsilerinde spermatogonia Ad görülmeyenlerde median sperm sayısı spermatogonia Ad görülenlere göre 8 kat daha düşük saptanmıştır (141). Aynı araştırmacı grubunun yaptıkları diğer bir klinik çalışmada puberte sonrası sperm sayılarının orşiopeksi sırasında saptanan spermatogonia Ad sayıları ile korele olduğu gösterilmiştir (142). Toplam 89 çocuktan alınan 178 testis biyopsisi sonrası spermatogonia sayısına göre yüksek, orta ve düşük risk fertilita gruplarını belirlemiştir. Buna göre yüksek infertilite grubunda yer alanların tamamı oligospermik olurken %20'si azospermik hale gelmişlerdir. Bu olguların iki taraflı biyopsilerde spermatogonia saptanan olgulara göre 25 kat daha düşük sperm sayılarına sahip oldukları gösterilmiştir.

NOS sentaz inhibitörü L-NAME verilmesinin apoptozisi düzenleyerek spermatogenezi olumlu etkilediği bildirilmiştir (143). Ayrıca, lipid peroksidasyonunun  $\alpha$ -tokoferol verilmesiyle azaldığı ortaya konulmuştur (144). İnsan spermatogonial stem hücrelerinin inmemiş testisli olgularda retinoik asit ya da stem hücre faktörü

tedavileri ile progresif olarak mayoz ya da haploid spermatidlere farklılaştığı gösterilmiştir (145). Açık göz ve arkadaşları ise inmemiş testislerde mast hücrelerinin artarak fibrozis ve sperm bozulmasına yol açtığını ketotifen olarak bilinen mast hücre blokeri verilmesiyle inflamasyon sürecinin cerrahi öncesi ve sonrası azaltıldığını bildirmişlerdir (146).

İnmemiş testis modelini oluşturulan ratlarda yapılan deneysel bir çalışmada *Rubus apetalus* verilmesinin (Rosaceae) inmemiş testisli olgulara göre testis ve epididim ağırlığını, testiküler proteinler, LH, FSH ve testosteron konsantrasyonlarını düzelttiği, perivasküler fibrozis ve germ hücre duvar kalınlığı, seminifer tübülüs çapı ve gebelik ile fertilizasyon indeksini düzelttiği gösterilmiştir. Buna göre spermatozoa motilite, normal form ve viabilitesinin düzeldiği belirtilmiştir (147). Literatürde inmemiş testisli olgularda hasarın azaltılması için moringa oleifera, ghrelin ve kurkumin gibi antioksidanların verildiği anlaşılmaktadır (148-150).

Yaş ve tübül başına düşen spermatogonia oranlarının fertilite potansiyelini öngörmeye önemli olduğu bilinmektedir (151-155). Toplam 327 azospermik olgunun incelendiği çok merkezli bir çalışmada inmemiş testis öyküsü olup mTESE geçiren bireylerde sperm elde etme oranı %52.6 (n=172) olarak saptanırken, fertilizasyon, gebelik ve canlı doğum oranları sırasıyla %55.2±20.5, %53.5 ve %44.8 olarak saptanmıştır. Sperm elde etme oranları 9.5 yıl ve altında orşiopeksi olanlarda %70.8 olarak saptanırken 9.5 yaş ve üzerinde orşiopeksi yapılanlarda %42.1 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada testis volümü

13.75 ml ve üzerinde olduğunda sperm elde etmenin anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (156).

Raman and Schlegel isimli araştırmacılar inmemiş testisi olup TESE geçiren 47 olguyu inmemiş testis dışı nonobstrüktif tanımlı farklı etiyojolojiye sahip 237 olgu ile karşılaştırmışlardır. Araştırmacılar bu çalışmada inmemiş testisli grupta sperm bulma ve fertilizasyon oranlarını %74 ve %62 olarak saptarlarken diğer grupta aynı oranları sırasıyla %58 ve %59 olarak saptamışlardır. Yine aynı çalışmada orşiopeksi sırasındaki olgu yaşı testis volümü ve sperm iyileşmesi ile korele bulunmuştur. Ancak inmemiş testisli olgularda FSH değerinden bağımsız bulunmuştur. Aynı çalışmada sperm saptanma oranları 0-10 yaşta %94, 11 yaş üstünde %43 ve 20 yaş üstünde %44 olarak tespit edilmiştir (157). Benzer bir çalışmada Haimov-Kochman ve arkadaşları orşiopeksi operasyonu geçiren azospermik 15 olgunun sonuçlarını orşiopeksi geçirmemiş ve inmemiş testis öyküsü olmayan olgularla karşılaştırmışlardır (158). Bu çalışmada ilk ve ikinci grupta sperm elde etme oranları sırasıyla %66 ve %47 olarak saptanmıştır. Ayrıca fertilizasyon, gebelik ve canlı doğum oranları iki grup arasında benzer bulunmuştur. Negri ve arkadaşlarının bilateral inmemiş testis nedeniyle orşiopeksi geçirmiş ve TESE işlemi yapılan 30 azospermik olgunun sonuçlarını bildirdikleri çalışmalarında en azından bir matür spermatozoa bulma oranı %73 olarak bildirilirken bu oran inmemiş testis öyküsü olmayan azospermik olgularda %40 olarak tespit edilmiştir (159). Bu çalışmada bilateral orşiopeksinin negatif faktör olmadığı belirtilmektedir. Ozan ve arkadaşları tarafından da

orşiopeksi operasyon öyküsü olanlarda TESE sonucunu öngörmek için yapılan bir çalışmada 148 olgu incelenmiştir. Buna göre sperm elde etme oranı %60 olarak belirtilirken tek ya da iki taraflı orşiopeksinin sperm elde etme ve gebelik korele olmadığı bildirilmiştir (160). Sangster ve arkadaşları intraabdominal ve inguinal lokalizasyonlu inmemiş testis nedeniyle erişkin yaşta orşiopeksi operasyonu geçiren 8 olgunun mikro-TESE sonuçlarını bildirdikleri çalışmalarında spermatozoa bulma oranını %37.5 (n=3) olarak sunmaktadırlar (161). Irkilata ve arkadaşlarının 20-24 yaş arası yani puberte sonrası inmemiş testis nedeniyle TESE yaptıkları 25 olgunun sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında (162) spermatozoa bulma oranı yalnızca %4 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada TESE'nin sadece orşiektomi yapılanlarda uygulandığını da belirtmek gerekmektedir. Cornell çalışma grubunun micro-TESE'nin 152 NOA'li ve inmemiş testis öyküsü olan hastalardaki sonucunu bildirdikleri çalışmalarında spermatozoa elde etme oranı %64 (n=116/181) olarak saptanırken gebelik %50 ve doğum oranı ise %38 olarak ortaya konulmuştur (163). İnmemiş testisi olup TESE işlemi gerçekleşen 225 olgu tek ya da iki taraflı olup olmamaya göre iki gruba ayrılarak incelenmişlerdir. Bu çalışmada FSH seviyeleri ve testis volümlerinin iki grup arasında anlamlı olarak farklı olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca sperm elde etme oranları %66.2 ve %60 olarak tespit edilmiştir. Çok değişkenli analizlerde yalnızca düşük inhibin B seviyelerinin sperm elde etmede pozitif korelasyon sağladığı gösterilmiştir. ICSI sonuçları sözkonusu olduğunda gebelik oranı ve canlı doğumların iki grupta farklı olmadığı saptanmıştır. Bu oranlar tek ve iki taraflı

inmemiş testisli olgularda sırasıyla %17.4 ile 27.8% ve %16.1 ile %26.4 olarak saptanmıştır (164). Calleja Aguayo ve arkadaşlarının (36,37) tek ya da iki taraflı inmemiş testis nedeniyle tedavi edilen olguları inceledikleri çalışmalarında 12 ayda %64 oranında gebelik bildirilmiştir (165). Ozan ve arkadaşları gebelik oranlarını ICSI sonrası %28 olarak bildirmişlerdir. Bu araştırmacılar ICSI sonrası orşiopeksi yaşı ya da inmemiş testis tarafının gebelik sonuçları üzerine etkili olmadığını bildirmişlerdir (160). İnmemiş testisli olgularda germ hücrelerini içeren testis biyopsilerinin dondurulması fertilitate korunmasında yeni bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir (166).

İnmemiş testis infertilite, kozmetik sorunlar ve maligniteye yol açması dolayısı ile tedavi edilmelidir. İnmemiş testis tedavisinin ilk bir yılda tamamlanması fertilitate açısından son derec önemlidir. Tek taraflı inmemiş testisli olgularda paternite oranları normal testisi olanlara yakındır. Ancak iki taraflı inmemiş testisli olgularda çoğunlukla tedaviye rağmen sperm sayıları ve paternite oranları daha düşüktür. Hormonal tedaviler konusunda tam bir görüş birliği sağlanamadığı görülmektedir.

## Kaynaklar

1. Jungwirth A, Diemer T, Kopa Z, Krausz C, Minhas S, Tournaye H. E. A. U. Guidelines on Male Infertility. 2018;6-7. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Male-Infertility-2018-large-text.pdf>
2. Punab M, Poolamets O, Paju P, Vihljajev V, Pomm K, Ladva R. Causes of male infertility: a 9-year

- prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts. *Hum Reprod.* 2017;32(1):18-31.
3. Fallara G, Cazzaniga W, Boeri L, Capogrosso P, Candela L, Pozz E. Male factor infertility trends throughout the last 10 years: Report from a tertiary-referral academic andrology centre. *Andrology.* 2020 Nov 24. doi: 10.1111/andr.12947. Online ahead of print.
  4. Cortes D, Holt R, de Knecht V. Hormonal aspects of the pathogenesis and treatment of cryptorchidism. *Eur J Pediatr Surg.* 2016;26:409-17.
  5. Goel P, Sijstermans K, Schneuer FJ, Virtanen HE, Bjerknes R, Cortes D. Cryptorchidism: Classification, prevalence and long-term consequences. *Acta Paediatr.* 2007;96:611-6.
  6. Mieusset R, Bujan L, Massat G, Mansat A, Pontonnier F. Clinical and biological characteristics of infertile men with a history of cryptorchidism. *Hum Reprod.* 1995;10(3):613-9.
  7. Emad-Eldin S. Spigelian-cryptorchidism syndrome in an adult male complaining of primary infertility: Case report. Emad-Eldin S, Abdelaziz O, Shokr M. *Andrologia.* 2020 Oct 25:e13838. doi: 10.1111/andr.13838.
  8. Muncey W, Dutta R, Terlecki RP, Woo LL, Scarberry K. Fertility potential in adult men treated for uncorrected bilateral cryptorchidism: A systematic literature review and analysis of case reports. *Andrology.* 2020 Dec 22. doi: 10.1111/andr.12964.
  9. Olesen IA, Andersson A-M, Aksglaede L, et al. Clinical, genetic, biochemical, and testicular biopsy findings among 1213 men evaluated for infertility. *Fertil Steril.* 2017;107:74-82.
  10. Gracia J, Sánchez Zalabardo J, Sánchez García J, García C, Ferrández A. Clinical, physical, sperm and hormonal data in 251 adults operated on for cryptorchidism in childhood. *BJU Int.* 2000;85(9):1100-3.
  11. Lee PA, Coughlin MT. Fertility after bilateral cryptorchidism. Evaluation by paternity, hormone and semen data. *Horm Res.* 2001;55:29-31.
  12. Wilkerson ML, Bartone FF, Fox L. Fertility potential: a comparison of intra-abdominal and intracanalicular testes by age groups in children. *Horm Res.* 2001;55:18-20.
  13. Kobayashi H, Nagao K, Nakajima K. *Advanced Studies in Medical Sciences.* 1. Vol. 1. HIKARI Ltd; 2013. *Therapeutic Advances in the Field of Male Infertility: Stem Cell Research;* pp. 39-54.
  14. Lee PA. Fertility after cryptorchidism: epidemiology and other outcome studies. *Urology.* 2005;66(2):427-31.
  15. Fallon B, Kennedy TJ. Long-term follow-up of fertility in cryptorchid patients. *Urology.* 1985;25:502-4.
  16. Koch T, Hansen AH, Priskorn L, Petersen JH, Carlsen E, Main KM. A history of cryptorchidism is associated with impaired testicular function in early adulthood: a cross-sectional study of 6376 men from the general population. *Hum Reprod.* 2020 Aug 1;35(8):1765-80.
  17. Lee PA, O'Leary LA, Songer NJ, Coughlin MT, Bellinger MF, LaPorte RE. Paternity after unilateral cryptorchidism: a controlled study. *Pediatrics.* 1996;98(4 Pt 1):676-9.
  18. Braga LH, Lorenzo AJ, Romao RLP. *Canadian Urological Association-*

- Pediatric Urologists of Canada (CUA-PUC) guideline for the diagnosis, management, and followup of cryptorchidism. *Can Urol Assoc J*. 2017;11(7):251-260.
19. Kojima Y, Hayashi Y, Mizuno K, et al. Future treatment strategies for cryptorchidism to improve spermatogenesis. *Hinyokika Kyo*. 2007;53(7):517-522.
  20. Adomaitis R, Vincel B, Eidukaite A, Ostaneviciute E, Kirka R, Bilius V, Malcius D, Verkauskas G, Hadziselimovic F. Consequences of bilateral cryptorchidism in adults. *Andrologia*. 2016;48(9):933-8.
  21. Hanson BM, Eisenberg ML, Hotaling JM. Male infertility: a biomarker of individual and familial cancer risk. *Fertil Steril* 2018;109:6-19.
  22. 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.
  23. Walsh TJ, Croughan MS, Schembri M, Chan JM, Turek PJ. Increased risk of testicular germ cell cancer among infertile men. *Arch Intern Med*. 2009;169:351-6.
  24. <https://www.genecards.org>
  25. Sharifi N, Sabbaghian M, Farrahi F, Almadani N, Boroujeni PB, Meybodi AM. Cytogenetic assessment of Iranian infertile men with undescended testis: A retrospective study. *JBRA Assist Reprod*. 2020;24(4):400-4.
  26. Hutson JM, Li R, Southwell BR, Petersen BL, Thorup J, Cortes D. Germ cell development in the postnatal testis: the key to prevent malignancy in cryptorchidism? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3:176.
  27. Loebenstein M, Hutson J, Li R. Gonocyte transformation in a congenitally cryptorchid rat is normal and may be similar to the situation reported in human acquired cryptorchidism. *J Pediatr Surg*. 2018;53(9):1770-5.
  28. Li R, Zhang JG, Churchill J, Sourial M, Southwell BR, Hutson JM. Is matrix metalloproteinase required in postnatal testicular tubules for germ cell maturation? *J Pediatr Surg*. 2012;47(9):1724-9.
  29. Cobellis G, Noviello C, Nino F, Romano M, Mariscoli F, Martino A, Parmeggiani P, Papparella A. Spermatogenesis and cryptorchidism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;1;5:63.
  30. Radmayr C, Bogaert G, Dogan HS, Kočvara R, Nijman JM, Stein R. EAU Guidelines on Paediatric Urology 2018. Arnhem (The Netherlands): European Association of Urology: European Society for Paediatric Urology;2018;33.
  31. Wilson V, Thorup J, Clasen-Linde E, Cortes D, Hutson JM, Li R. Gonocyte transformation in congenital undescended testes: what is the role of inhibin-B in cell death? *Pediatr Surg Int*. 2019;35(11):1309-6.
  32. Kamisawa H, Kojima Y, Mizuno K, Imura M, Hayashi Y, Kohri K. Attenuation of spermatogonial stem cell activity in cryptorchid testes. *J Urol*. 2012;187(3):1047-52.
  33. Hadziselimovic F, Zivkovic D, Bica DT, Emmons LR. The importance of mini-puberty for fertility in cryptorchidism. *J Urol*. 2005;174:1536-9.
  34. Ong C, Hasthorpe S, Hutson JM. Germ cell development in the descended and

- cryptorchid testis and the effects of hormonal manipulation. *Pediatr Surg Int.* 2005;21(4):240-54.
35. Huff DS, Hadziselimovic F, Snyder HM, III, Blythe B, Duckett JW. Histologic maldevelopment of unilaterally cryptorchid testes and their descended partners. *Eur J Pediatr.* 1993;52(suppl 2):11-4.
  36. de Sanctis C, Lala R, Canavese F. Cryptorchidism, *La Pediatria Medicae Chirurgica: Medical and Surgical Pediatrics.* 1995;17(1):23-8.
  37. Su CS, Szarek M, Vooght A. Gonocyte transformation to spermatogonial stem cells occurs earlier in patients with undervirilisation syndromes *J Pediatr Surg.* 2014;49:323-7.
  38. Cortes JM, Thorup J. Visfeldt 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.
  39. Rocca MS, Di Nisio A, Sabovic I, Ghezzi M, Foresta C, Ferlin A. E2F1 copy number variations contribute to spermatogenic impairment and cryptorchidism by increasing susceptibility to heat stress. *Andrology.* 2019;7(2):251-6.
  40. Hutson JM, Southwell BR, Li R. The regulation of testicular descent and the effects of cryptorchidism *Endocr Rev.* 2013;34:725.
  41. Thompson ST. Preventable causes of male infertility. *World J Urol.* 1993;11(2):111-9.
  42. Viguera-Villasenor RM, Ojeda I, Gutierrez-Perez O. Protective effect of alpha-tocopherol on damage to rat testes by experimental cryptorchidism *Int J Exp Pathol.* 2011;92:131.
  43. Mete F, Kilic E, Somay A. Effects of heat stress on endocrine functions & behaviour in the pre-pubertal rat. *Indian J Med Res.* 2012;135:(2).
  44. Danno S, Itoh K, Matsuda T. Decreased expression of mouse Rbm3, a cold-shock protein, in Sertoli cells of cryptorchid testis. *Am J Pathol.* 2000;156:1685.
  45. Nie DS, Xiang Y, Wang J. Identification of a novel testis-specific gene mtLR1, which is expressed at specific stages of mouse spermatogenesis *Biochemical & Biophysical Research Communications.* 2005;28:1010.
  46. Kubota H, Sasaki S, Kubota Y. Cyclooxygenase-2 protects germ cells against spermatogenesis disturbance in experimental cryptorchidism model mice. *J Androl.* 2011;32:77.
  47. Huff DS, Fenig DM, Canning DA. Abnormal germ cell development in cryptorchidism. *Horm Res.* 2001;55:11-17.
  48. Hadziselimovic F, Verkauskas G, Vincel B, Krey G, Zachariou Z. Abnormal histology in testis from prepubertal boys with monorchidism. *Basic Clin Androl.* 2020;6:30:11.
  49. Verkauskas G, Malcius D, Dasevicius D, Hadziselimovic F. Histopathology of Unilateral Cryptorchidism. *Pediatr Dev Pathol.* 2019;22(1):53-58.
  50. Li R, Thorup J, Sun C, Cortes D, Southwell B, Hutson J. Immunofluorescent analysis of testicular biopsies with germ cell and Sertoli cell markers shows significant MVH negative germ cell depletion with older age at orchiopexy. *J Urol.* 2014;191(2):458-64.
  51. Thorup, K, Kvist, E, Clasen-Linde. The relation between adult dark

- spermatogonia and other parameters of fertility potential in cryptorchid testes. *J Urol.* 2013;190(4 Suppl):1566-71.
52. Tomomasa H, Adachi Y, Oshio S. Germ cell apoptosis in undescended testis: the origin of its impaired spermatogenesis in the TS inbred rat. *J Urol.* 2002;168:343-7.
  53. Ge WL, Chen JN, Ji LH, Zhao J, Xian H, Xu YZ. NEK2 gene expression in mouse cryptorchidism model and its mechanism involved in apoptosis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2020;100(44):3534-8.
  54. Zheng Y, Zhang P, Zhang C, Zeng W. Surgery-induced cryptorchidism induces apoptosis and autophagy of spermatogenic cells in mice Zygote. 2019;27(2):101-10.
  55. Viguera-Villasenor RM, Cortes-Trujillo L, Chavez-Saldana M. Analysis of POU5F1, c-Kit, PLAP, AP2gamma and SALL4 in gonocytes of patients with cryptorchidism. *Acta Histochem.* 2015;117:752-761.
  56. Hadziselimovic F, Gengschatz-Schmid K, Verkauskas G, Docampo-Garcia MJ, Demougin P. Gene expression changes underlying idiopathic central hypogonadism in cryptorchidism with defective mini-puberty. *Sex Dev.* 2016;10:136-46.
  57. Thorup J, Clasen-Linde E, Cortes D. Positive Oct -3/4 and D2-40 Immunohistochemical Expression in Germ Cells and Suspected Histology Pattern of Intratubular Germ Cell Neoplasia in Boys with Cryptorchidism Vanish after the Age of 2 Years. *Eur J Pediatr Surg.* 2017;27(4):313-8.
  58. Thorup J, Clasen-Linde E, Li R, Reinhardt S, Kvist K, et al. Postnatal germ cell development in the cryptorchid testis: the key to explain why early surgery decreases the risk of malignancy. *Eur J Pediatr Surg.* 2018;28:469-76.
  59. Honecker F, Stoop H, de Krijger RR, Chris Lau YF, Bokemeyer C, et al. Pathobiological implications of the expression of markers of testicular carcinoma in situ by fetal germ cells. *J Pathol.* 2004;203:849-57.
  60. Rivier C, Meunier H, Roberts V, Vale W. Possible involvement of inhibin in altered follicle-stimulating hormone (FSH) secretion during dissociated luteinizing hormone (LH) and FSH release: unilateral castration and experimental cryptorchidism. *Biol Reprod.* 1989;41(5):967-81.
  61. Cortes D, Clasen-Linde E, Hutson JM. The Sertoli cell hormones inhibin-B and anti Mullerian hormone have different patterns of secretion in prepubertal cryptorchid boys. *J Pediatr Surg.* 2016;51:475-80.
  62. Kato T, Mizuno K, Nishio H, Moritoki Y, Kamisawa H, Kurokawa S, Nakane A, Maruyama T. Disorganization of claudin-11 and dysfunction of the blood-testis barrier during puberty in a cryptorchid rat model. *Andrology.* 2020;8(5):1398-408.
  63. Cinislioglu AE, Ozkaya F, Altay MS, Aksoy Y. The incidence of epididymal anomalies in the bilateral and unilateral cryptorchidism cases: A comparative study. *J Pediatr Urol. J Pediatr Urol.* 2020;16(6):819.e1-819.
  64. Zhou Y, Zhang D, Liu B, Hu D, Shen L, Long C, Yu Y. Bioinformatic identification of key genes and molecular pathways in the spermatogenic process of cryptorchidism. *Genes Dis.* 2018;6(4):431-40.



65. Docampo MJ, Hadziselimovic F. Molecular Pathology of Cryptorchidism-Induced Infertility. *Sex Dev.* 2015;9(5):269-78.9.
66. Gendrel D, Roger M, Job JC. Plasma gonadotropin and testosterone values in infants with cryptorchidism. *J Pediatr.* 1980;97:217–20.
67. Kuirri-Hänninen T, Koskenniemi J, Dunkel L, Toppari J, Sankilampi U. Postnatal Testicular Activity in Healthy Boys and Boys With Cryptorchidism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Jul 23;10:489. doi: 10.3389/fendo.2019.00489.
68. Mathers MJ, Sperling H, Rübben H, Roth S. The undescended testis: diagnosis, treatment and long-term consequences. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(33):527-32.
69. Huff DS, Hadziselimović F, Snyder HM 3rd, Blyth B, Duckett JW. Early postnatal testicular maldevelopment in cryptorchidism. *J Urol.* 1991;146(2 ( Pt 2):624-6.
70. Job JC, Toublanc JE, Chaussain JL, Gendrel D, Roger M, Canlorbe P. The pituitary-gonadal axis in cryptorchid infants and children. *Eur J Pediatr.* 1987;146:2–5.
71. Barthold JS, Manson J, Regan V, Si X, Hassink SG, Coughlin MT, et al. Reproductive hormone levels in infants with cryptorchidism during postnatal activation of the pituitary-testicular axis. *J Urol.* 2004;172:1736–41.
72. Hadziselimovic F, Hadziselimovic NO, Demougin P, Oakeley EJ. Testicular gene expression in cryptorchid boys at risk of azoospermia. *Sex Dev.* 2011;5:49–59.
73. Kon Y, Endoh D. Heat-shock resistance in experimental cryptorchid testis of mice. *Mol Reprod Dev.* 2001;58(2):216-22.
74. DeFoor WR, Kuan CY, Pinkerton M, Sheldon CA, Lewis AG. Modulation of germ cell apoptosis with a nitric oxide synthase inhibitor in a murine model of congenital cryptorchidism. *J Urol.* 2004;172:1731–5.
75. Ishii T, Matsuki S, Iuchi Y, Okada F, Toyosaki S, Tomita Y. Accelerated impairment of spermatogenic cells in SOD1-knockout mice under heat stress. *Free Radic Res.* 2005;39:697–705.
76. Ahotupa M, Huhtaniemi I. Impaired detoxification of reactive oxygen and consequent oxidative stress in experimentally cryptorchid rat testis. *Biol Reprod.* 1992;46:1114–8.
77. Gao P, Gao J, Dou X, Peng D, Zhang Y, Li H, Zhu T. The relationship between vascular endothelial growth factor and spermatogenesis disturbance in an experimentally-induced unilateral cryptorchidism murine model. *Mol Biol Rep.* 2020 May;47(5):3605-13.
78. Yefimova MG, Buschiazzi A, Burel A, Lavault MT, Pimentel C, Jouve G, Jaillard S, Jegou B. Autophagy is increased in cryptorchid testis resulting in abnormal spermatozoa. *Asian J Androl.* 2019;21(6):570-6.
79. Virtanen HE, Bjercknes R, Cortes D, et al. Cryptorchidism: Classification, prevalence and long-term consequences. *Acta Paediatr.* 2007;96:611-6.
80. Olesen IA, Andersson A-M, Aksglaede L, et al. Clinical, genetic, biochemical, and testicular biopsy findings among 1213 men evaluated for infertility. *Fertil Steril.* 2017;107:74- 82.
81. Rossi LM, Pereira LA, de Santis L, Pasqualotto FF, Iaconelli A Jr, Ortiz V, Borges E. Sperm retrieval techniques

- in rats with suppressed spermatogenesis by experimental cryptorchidism. *Hum Reprod.* 2005;20(2):443-7.
82. Haimov-Kochman R, Prus D, Farchat M, Bdolah Y, Hurwitz A. Reproductive outcome of men with azoospermia due to cryptorchidism using assisted techniques. *Int J Androl.* 2010;33:139-43.
  83. Cito G, Della Camera PA, Degli Innocenti S, et al. Testicular sperm extraction after laparoscopic orchiectomy for bilateral postpubertal intra-abdominal cryptorchidism: What chance of sperm retrieval? *Andrologia.* 2018;50:1-6.
  84. Xu T, Peng L, Lin X, Li J, Xu W. Predictors for successful sperm retrieval of salvage microdissection testicular sperm extraction (TESE) following failed TESE in nonobstructive azoospermia patients. *Andrologia.* 2017;49(4). doi: 10.1111/and.12642.
  85. Barbotin A-L, Dauvergne A, Dumont A, et al. Bilateral versus unilateral cryptorchidism in nonobstructive azoospermia: testicular sperm extraction outcomes. *Asian J Androl.* 2019;21:1-7.
  86. Wisner A, Raviv G, Weissenberg R, et al. Does age at orchidopexy impact on the results of testicular sperm extraction ? *RBM Online.* 2009;19:778-83.
  87. Osaka A, Iwahata T, Kobori Y, Shimomura Y, Yoshikawa N, Onota S, Yamamoto A, Ide H, Sugimoto K, Okada H. Testicular volume in non-obstructive azoospermia with a history of bilateral cryptorchidism may predict successful sperm retrieval by testicular sperm extraction. *Reprod Med Biol.* 2020;19(4):372-7.
  88. Schneuer FJ, Milne E, Jamieson SE, Pereira G, Hansen M, Barker A, Holland AJA, Bower C, Nassar N. Association between male genital anomalies and adult male reproductive disorders: a population-based data linkage study spanning more than 40 years. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018;2(10):736-743.
  89. Ritzen EM. Undescended testes: a consensus on management. *Eur J Endocrinol.* 2008;159:87-90.
  90. Kollin C, Hesser U, Ritzen EM, Karpe B. Testicular growth from birth to two years of age, and the effect of orchidopexy at age nine months: a randomized, control study. *Acta Paediatr.* 2006;95:318-24.
  91. Kollin C, Karpe B, Hesser U, Granholm T, Ritzen EM. Surgical treatment of unilaterally undescended testes: testicular growth after randomization to orchidopexy at age 9 months or 3 years. *J Urol.* 2007;178:1589-93.
  92. Ritzen EM, Bergh A, Bjercknes R, Christiansen P, Cortes D, Haugen SE, et al. Nordic consensus on treatment of undescended testes. *Acta Paediatr.* 2007;96:638-43.
  93. Rohayem J, Luberto A, Nieschlag E, Zitzmann M, Kliesch S. Delayed treatment of undescended testes may promote hypogonadism and infertility. *Endocrine.* 2017;55:914-24.
  94. van Brakel J, Kranse R, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, et al. Fertility potential in a cohort of 65 men with previously acquired undescended testes. *J Pediatr Surg.* 2014;49:599-605.
  95. Lee PA, O'Leary LA, Songer NJ, Coughlin MT, Bellinger MF, LaPorte

- RE. Paternity after bilateral cryptorchidism: a controlled study. *Arch Pediat Adol Med.* 1997;151:260-3.
96. Hagiuda J, Nakagawa K, Oya M. Frequent azoospermia in patients with testicular germ cell cancer and a history of cryptorchidism: a report of nine cases and review of the literature. *Syst Biol Reprod Med.* 2021 Feb 25:1-4.
97. Vernaev V, Krikilion A, Verheyen G, Van Steirteghem A, Devroey P, Tournaye H. Outcome of testicular sperm recovery and ICSI in patients with non-obstructive azoospermia with a history of orchidopexy. *Hum Reprod.* 2004;19(10):2307-12.
98. Chung E, Brock GB. Cryptorchidism and its impact on male fertility: a state of art review of current literature. *Can Urol Assoc J.* 2011;5:210-4.
99. Hadziselimovic F, Herzog B. Importance of early postnatal germ cell maturation for fertility of cryptorchid males. *Horm Res.* 2001;55:6-10.
100. Leslie SW, Sajjad H, Villanueva CA. 2020 Oct 5. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-PMID: 29261861.
101. Chilvers C, Dudley NE, Gough MH, et al. Undescended testis: the effect of treatment on subsequent risk of subfertility and malignancy. *J Pediatr Surg* 1986;21(8):691-6.
102. Virtanen HE, Bjerknes R, Cortes D, et al. Cryptorchidism: classification, prevalence and long-term consequences. *Acta Paediatr.* 2007;96(5):611-6.
103. Taskinen S, Hovatta O, Wikstrom S. Early treatment of cryptorchidism, semen quality and testicular endocrinology. *J Urol* 1996;156(1):82-4.
104. Gracia J, Sa'nchez Zalabardo J, Sa'nchez Garcí'a J. Clinical, physical, sperm and hormonal data in 251 adults operated on for cryptorchidism in childhood. *BJU Int* 2000;85(9):1100-3.
105. Feyles F, Peiretti V, Mussa A, et al. Improved sperm count and motility in young men surgically treated for cryptorchidism in the first year of life. *Eur J Pediatr Surg* 2014;24(5):376-80.
106. Verkauskas G, Malcius D, Eidukaite A, Vilimas J, Dasevicius D, Bilius V, Hadziselimovic F. Prospective study of histological and endocrine parameters of gonadal function in boys with cryptorchidism Multicenter Study *J Pediatr Urol.* 2016;12(4):238.e1-6.
107. Pyö"ra"la" S, Huttunen NP, Uhari M. A review and meta-analysis of hormonal treatment of cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(9):2795-9.
108. Henna MR, Del Nero RG, Sampaio CZ, et al. Hormonal cryptorchidism therapy. systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials. *Pediatr Surg Int.* 2004;20(5):357-9.
109. 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(4):1290-2.
110. Penson D, Krishnaswami S, Jules A, McPheeters ML. Effectiveness of hormonal and surgical therapies for cryptorchidism: a systematic review. *pediatrics.* 2013;131(6):e1897-907.
111. Gapany C, Frey P, Cachat F, et al. Management of cryptorchidism in children: guidelines. *Swiss Med Wkly* 2008;138(33-34):492-8.

112. Kolon TF, Herndon CD, Baker LA, et al. Evaluation and treatment of cryptorchidism: AUA guideline. *J Urol* 2014;192(2):337–45.
113. Hjertkvist M, Bergh A, Damber JE. hCG treatment increases intratesticular pressure in the abdominal testis of unilaterally cryptorchid rats. *J Androl*. 1988;9:116–20.
114. Bergh A, Rooth P, Widmark A, Damber JE. Treatment of rats with hCG induces inflammation-like changes in the testicular microcirculation. *J Reprod Fertil*. 1987;79:135–43.
115. Chandrasekharam VV, Srinivas M, Das SN, Jha P, Bajpai M, Chaki SP, et al. Prepubertal human chorionic gonadotropin injection affects postpubertal germ cell maturation and androgen production in rat testis. *Urology*. 2003;62:571–4.
116. Assmus M, Svechnikov K, von Euler M, Setchell B, Sultana T, Zeetterstrom C, et al. Single subcutaneous administration of chorionic gonadotropin to rats induces a rapid and transient increase in testicular expression of pro-inflammatory cytokines. *Pediatr Res*. 2005;57:896–901.
117. Hjertkvist M, Lackgren G, Ploen L, Bergh A. Does hCG treatment induce inflammation-like changes in undescended testes in boys? *J Pediatr Surg*. 1993;29:254–8.
118. Dermirbilek S, Atayurt HF, Celik N, Aydin G. Does treatment with human chorionic gonadotropin induce reversible changes in undescended testes in boys? *Pediatr Surg Int*. 1997;12:591–4.
119. Dunkel L, Taskinen S, Hovatta O, Tilly JL, Wikstrom S. 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.
120. Grasso M, Buonaguidi A, Lania C, Bergamaschi F, Castelli M, Rigatti P. Post-pubertal cryptorchidism: review and evaluation of the fertility. *Eur Urol*. 1991;20(2):126–8. 41.
121. Drabik G, Józsa T, Ruzsnavszky O, Kistamás K, Dienes B, Kovacs I, Benyó M, Flaskó T. Correlation between the androgen receptor status of the appendix testis and the efficacy of human chorionic gonadotropin treatment in undescended testis. *Int Urol Nephrol*. 2015;47(8):1235-9.
122. Hadziselimovic F. Successful treatment of unilateral cryptorchid boys risking infertility with LH-RH analogue. *Int Braz J Urol*. 2008;34(3):319–28.
123. Hadziselimovic F, Huff D, Duckett J, et al. Treatment of cryptorchidism with low doses of buserelein over a 6-months period. *Eur J Pediatr*. 1987;146(suppl 2):56–8.
124. Hadziselimovic F, Hoecht B, Herzog B, Girard J. Does long term treatment with buserelein improve the fertility chances of cryptorchid testes? In: Labrie F, Belanger A, Dupont A, editors. *LH-RH and its Analogues*. Amsterdam: Elsevier; 1984. p. 457.
125. Biers SM, Malone PS. A critical appraisal of the evidence for improved fertility indices in undescended testes after gonadotrophin-releasing hormone therapy and orchidopexy. *J Urol*. 2010;6(3):239–46.
126. Zivkovic D, Bica DT, Hadziselimovic F, Bay K, Andersson AM. Relationship between adult dark

- spermatogonia and secretory capacity of Leydig cells in cryptorchidism. *BJU Int.* 2007;100(5):1147–9.
127. Kolon TF, Herndon CD, Baker LA, Baskin LS, Baxter CG, Cheng EY, Diaz M, Lee PA, Seashore CJ, Tasian GE, Barthold JS; American Urological Association. Evaluation and treatment of cryptorchidism: AUA guideline. *J Urol.* 2014;192(2):337–45.
  128. Hadziselimovic F, Herzog B. Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone analogue after successful orchiopexy markedly improves the chance of fertility later in life. *J Urol.* 1997;158:1193–5.
  129. Biers SM, Malone PS. A critical appraisal of the evidence for improved fertility indices in undescended testes after gonadotrophin-releasing hormone therapy and orchidopexy. *J Pediatr Urol.* 2010;6(3):239–46.
  130. Elder JS. The undescended testis. Hormonal and surgical management. *Surg Clin North Am.* 1988;68(5):983–1005.
  131. 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.
  132. Yilmaz O, Akyol I, Özyurt M, Ateş F, Soydan H, Malkoç E. The influence of hormonal treatment with beta-human chorionic gonadotropin for cryptorchidism on future fertility in rats. *Comparative Study J Pediatr Urol.* 2015;11(2):92.e1–4.
  133. Kawada T, Yamanaka H, Hasegawa Y. Decreased immunoreactive inhibin and increased FSH levels in cryptorchidism after orchidopexy. *Endocr J.* 1995;42(4):577–80.
  134. Uijldert M, Meißner A, Kuijper CF, Repping S, de Jong TPVM, Chrzan RJ. Orchidopexy for bilateral undescended testes: A multicentre study on its effects on fertility and comparison of two fixation techniques. *Andrologia.* 2019;51(3):e13194.
  135. Thorup J, Petersen BL, Kvist K, Cortes D. Bilateral undescended testes classified according to preoperative and postoperative status of gonadotropins and inhibin B in relation to testicular histopathology at bilateral orchidopexy in infant boys. *J Urol.* 2012;188(4 suppl):1436–42.
  136. Jørgensen N, Rajpert-De Meyts E, Main KM, Skakkebaek NE. Testicular dysgenesis syndrome comprises some but not all cases of hypospadias and impaired spermatogenesis. *Int J Androl.* 2010;2010;33:298–303.
  137. Hadziselimovic F, Herzog B. The importance of both and early orchidopexy and germ cell maturation for fertility. *Lancet.* 2001;358:1156–1157.
  138. Kraft KH, Canning DA, Snyder HM, et al. Undescended testis histology correlation with adult hormone levels and semen analysis. *J Urol* 2012;188(4 Suppl):1429–35.
  139. Cortes D, Thorup JM, Beck BL. Quantitative histology of germ cells in the undescended testes of human fetuses, neonates and infants. *J Urol.* 1995;154(3):1188–92.
  140. Cortes D. Cryptorchidism-aspects of pathogenesis, histology and treatment. *Scand J Urol Nephrol.* 1998;196(Suppl):1–54.
  141. Hadziselimovic F, Hocht B, Herzog B, Buser MW. Infertility in

- cryptorchidism is linked to the stage of germ cell development at orchiopexy. *Horm Res.* 2007;68:46–52.
142. Hadziselimovic F, Hoecht B. Testicular histology related to fertility outcome and postpubertal hormone status in cryptorchidism. *Klin Padiatr.* 2008;220:302–7.
  143. DeFoor WR, Kuan CY, Pinkerton M, Sheldon CA, Lewis AG. Modulation of germ cell apoptosis with a nitric oxide synthase inhibitor in a murine model of congenital cryptorchidism. *J Urol.* 2004;172:1731–5.
  144. Viqueral-Villasenor RM, Ojeda I, Gutierrez-Perez O, Chavez-Saldana M, Cuevas O, Maria DS, et al. Protective effect of  $\alpha$ -tocopherol on damage to rat testis by experimental cryptorchidism. *Int J Exp Pathol.* 2011;92:131–9.
  145. Yang S, Ping P, Ma M, Li P, Tian R, Yang H. Generation of haploid spermatids with fertilization and development capacity from human spermatogonial stem cells of cryptorchid patients. *Stem Cell Rep.* 2014;3:663–75.
  146. Acikgoz A, Asci R, Aydin O, Cavus H, Donmez G, Buyukalpelli R. The role of ketotifen in the prevention of testicular damage in rats with experimental unilateral descended testes. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:2089–97.
  147. Munyali A, Momo AT, Fozin GRB, Defo PBD, Tchatat YP, Lieunang B, Watcho P. *Rubus apetalus* (Rosaceae) improves spermatozoa characteristics, antioxidant enzymes and fertility potential in unilateral cryptorchid rats. *Basic Clin Androl.* 2020 Jul 9;30:8.
  148. Tekayev M, Bostancieri N, Saadat KASM, Turker M, Yuncu M, Ulusal H, Cicek H, Arman K. Effects of *Moringa oleifera* Lam Extract (MOLE) in the heat shock protein 70 expression and germ cell apoptosis on experimentally induced cryptorchid testes of rats. *Gene.* 2019 Mar 10;688:140-50.
  149. Enrica Bianchi, Kim Boekelheide, Mark Sigman, Susan J Hall, Kathleen Hwang. *Folia Morphol (Warsz).* Ghrelin modulates testicular damage in a cryptorchid mouse model. *PLoS One.* 2017 May 18;12(5):e0177995.
  150. M A Abd-El-Hafez, M D El-Shafee, S H Omar, A A Aburahma, S S Kamar. The ameliorative effect of curcumin on cryptorchid and non-cryptorchid testes in induced unilateral cryptorchidism in albino rat: histological evaluation. *Folia Morphol (Warsz).* 2020 Aug 4. doi: 10.5603/FM.a2020.0084.
  151. Kraft KH, Canning DA, Snyder HM 3rd, Kolon TF. Undescended testis histology correlation with adult hormone levels and semen analysis. *J Urol.* 2012;188(4 Suppl):1429-35.
  152. Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjold A, Kaijser M, Akre O. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. *N Engl J Med.* 2007;356:1835–41.
  153. Hildorf S, Clasen-Linde E, Cortes D, Fossum M, Thorup J. Fertility Potential is Compromised in 20% to 25% of Boys with Nonsyndromic Cryptorchidism despite Orchiopexy within the First Year of Life. *J Urol.* 2020;203(4):832-40.
  154. Kraft KH, Mucksavage P, Canning DA, Snyder HM 3rd, Kolon TF. Histological findings in patients with cryptorchidism and testis-epididymis nonfusion. *J Urol.* 2011;186(5):2045-9.

155. McAleer IM, Packer MG, Kaplan GW, Scherz HC, Krous HF, Billman GF. Fertility index analysis in cryptorchidism. *J Urol.* 1995;153(4):1255-8.
156. Çayan S, Orhan I, Altay B, Aşçı R, Akbay E, Ayas B, Yaman O. Fertility outcomes and predictors for successful sperm retrieval and pregnancy in 327 azoospermic men with a history of cryptorchidism who underwent microdissection testicular sperm extraction. *Andrology.* 2020 Sep 22. doi: 10.1111/andr.12910. Online ahead of print.
157. Raman JD, Schlegel PN. Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection is successful for the treatment of nonobstructive azoospermia associated with cryptorchidism. *J Urol.* 2003;170:1287-90.
158. Haimov-Kochman R, Prus D, Farchat M, Bdolah Y, Hurwitz A. Reproductive outcome of men with azoospermia due to cryptorchidism using assisted techniques. *Int J Androl.* 2010;33:139-43.
159. Negri L, Albani E, DiRocco M, Morreale G, Novara P, Levi-Setti PE. Testicular sperm extraction in azoospermic men submitted to bilateral orchidopexy. *Hum Reprod.* 2003;18:2534-9.
160. Ozan T, Karakeci A, Kaplancan T, Pirincci N, Firdolas F, Orhan I. Are predictive factors in sperm retrieval and pregnancy rates present in nonobstructive azoospermia patients by microdissection testicular sperm extraction on testicle with a history of orchidopexy operation? *Andrologia.* 2019;51(11):e13430.
161. Sangster P, Alnajjar HM, Ahmed K, et al. Microdissection TESE (mTESE) following adult orchidopexy for undescended intra-abdominal and inguinal testicles-surgical techniques and outcomes from a single-centre cohort. *Andrology.* 2019;8:1-5.
162. Irkilata HC, Dayanc M, Yıldırım I, Cincik M, Aydur E, Peker AF. Low sperm recovery from the undescended testis with testicular sperm extraction in postpubertal crptorchids: preliminary report. *Andrologia.* 2005;37:65-8.
163. Dabaja AA, Schlegel PN. Microdissection testicular sperm extraction: an update. *Asian J Androl.* 2013;15(1):35-9.
164. Anne-Laure Barbotin, Anaïs Dauvergn, Agathe Dumont, Nassima Ramdane 5, Valérie Mitchell, Jean-Marc Rigot, Florence Boitrelle, Geoffroy Robin Comparative Study. Bilateral versus unilateral cryptorchidism in nonobstructive azoospermia: Testicular sperm extraction outcomes. *Asian J Androl.* 2019;21(5):445-51.
165. Calleja Aguayo E, Delgado Alvira R, Estors Sastre B, et al. Fertility survey of patients operated on of cryptorchidism in the pediatric age. *Cir Pediatr.* 2012;25(2):78–81.
166. Kvist K, Thorup J, Byskov AG, Hoyer PE, Mollgard K. Cryopreservation of intact testicular tissue from boys with cryptorchidism. *Hum Reprod.* 2006;21:484–91.

