

UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË
FAKULTETI I MJEKËSISË

DISERTACION

Paraqitur nga

Dr.Baton Z.Kelmendi

**RETENCA E TESTISIT-NDRYSHIMET HISTOPATOLOGJIKE TE TESTISET E
TRAJTUARA ME HORMONE**

Specialiteti: Kirurgji pediatrike

Udhëheqës shkencor: Prof.dr.Hysen Heta

Tiranë

2020

Përmbajtja

SHKURTESAT.....	III
1. HYRJE.....	IV
1.1 Epidemiologji.....	V
1.2 Etiologjia.....	VI
1.3 Embriologjia.....	VII
1.4 Historiku i trajtimit të kriptorhidizmit	IX
1.5 Klasifikimi i kriptorhidizmit	XI
1.6 Histologjia dhe ultrastuktura e testisit normal dhe kriptorhid.....	XII
1.6.1 Zhvillimi i testisit normal.....	XII
1.6.2 Zhvillimi i testisit kriptorhid.....	XIII
1.7 Kriptorhidizmi dhe sëmundjet malinje testikulare	XIV
2. DIAGNOSTIFIKIMI.....	16
3. TRAJTIMI.....	17
3.1 Trajtimi hormonal.....	18
3.1.1 Trajtimi me hCG.....	18
3.1.2 Trajtimi me GnRH.....	19
3.2 Trajtimi kirurgjik	22
3.2.1 Komplikimet e ndërhyrjes kirurgjike.....	24
4. QËLIMI I STUDIMIT.....	24
5. REZULTATET	25
5.1 Pacientët me retensio testis të operuar në klinikën e kirurgjisë së fëmijëve sipas viteve dhe lateralizimit.....	25

5.1.1 Të hulumtuarit sipas grupit të studimit dhe moshës.....	27
5.1.2 Të hulumtuarit sipas grupit të studimit dhe lateralitetit	30
5.1.3 Të hulumtuarit sipas grupit të studimit dhe prezencës së indit fibrokolagjen	31
5.1.4 Të hulumtuarit sipas grupit të studimit dhe diamterit te tubuleve semifere	32
5.1.5 Të hulumtuarit sipas grupit të studimit dhe prezencës së qelizave të Sertolit.....	32
5.1.6 Të hulumtuarit sipas grupit të studimit dhe prezencës së qelizave gjerminati.....	33
5.1.7 Të hulumtuarit sipas grupit të studimit dhe prezencës së qelizave të Leydigut.....	33
5.1.8 Të hulumtuarit sipas grupit të studimit dhe llojit të stromës	34
5.1.9 Prezenca e indit fibrokolagjen te të hulumtuarit sipas grupmoshës.....	34
5.2 Prezenca e indit fibrokolagjen te të hulumtuarit sipas grupeve dhe grupmoshës.....	35
5.2.1Prezenca e qelizave gjerminative te të hulumtuarit sipas grupmoshës.....	37
5.2.2 Prezenca e qelizave gjerminative te të hulumtuarit sipas grupeve dhe grupmoshës.	38
5.2.3 Diametri i tubuleve seminifere te të hulumtuarit sipas grupmoshës	40
5.2.4 Diametri i tubuleve seminifere te të hulumtuarit sipas grupeve dhe grupmoshës....	41
6. DISKUTIMI.....	42
6.1 Ndikimi i terapisë hormonale në sasinë e kolagjenit.....	45
6.2 Ndikimi i terapisë hormonale në qelizat e Leydigut.....	46
6.3 Ndikimi i terapisë hormonale në diametrin e tubuleve seminifere	47
6.4 Ndikimi i terapisë hormonale në qelizat gjerminative.....	48
6.5 Trajtimi hormonal postoperator.....	49
7. KONKLuzionET.....	50
8. REKOMANDIMET.....	50
LITERATURA.....	51

Shkurtesat

hCG- Human Chorionic gonadotropin

GnRH- Gonadotropin releasing hormon

Insl3- Insulin like factor 3

MI - Substanca inhibuese Mulleriane

CGRP- Calcitonin gene-related peptide

pc - Post conceptuale

TFI - Tubule fertility index

LHRH- Luteinizing hormone-relesaing hormone

Gjendra pituitare – hipofiza

LH- Hormoni luteniziuues

FSH- Hormoni folikulo stimules

PBI- Protein-bound iodine test

1. Hyrje

Kriptorhidizmi është patologjia më e shpeshtë e gjëndrave endokrine. Mos trajtimi i kësaj patologjie në fëmijërinë e hershme është një nga shkaktarët kryesor të infertilitetit. Kjo rrit mundësinë e komplikimeve të mëvonshme si alterimi malinj, torsioni testikular dhe poashtu ka impakt direkt në kualitetin e jetës, marrdhëniet sociale dhe zhvillimin psikologjik të fëmijëve. Rëndësia e zbritjes së testisit në qesen skrotale është e njohur që nga kohërat antike. Zbritja testikulare është e lidhur me maskulinitetin dhe të dhëna për këtë patologji vërehen që nga hireoglifet e Egjiptit të lashtë. Gjatë mesjetës është i njohur fakti se një nga perceptimit e ligjit kanonik kërkonte që çdo kandidat duhet të kishte “due testes bene pendulum”¹.

Fjala Cryptorchidism rrjedh nga greqishtja e vjetër ku “kryptos” do të thotë i fshehur ndërsa “orchis” nënkupton testisin. Përkufizimi më i saktë i kriptorhidizmit është kur testisi nuk mund të manipulohet manualisht apo sillet në fund të qeses skrotale pa tension të kordës spermaticke². Termi kriptorhidizëm në mënyrë të gjërë përdoret për të përshkruar mungesën e testiseve në qesen skrotale. Në përdorimin më strikt të terminologjisë shkencore, rastet kur të dy testiset nuk gjenden në qesen skrotale quhet anorchia. Mungesa e vetëm njërit testis në qesen skrotale quhet monorchia, ngecja në rrugen normale të zbritjes quhet retencë, ndërsa ka raste kur testisi është ektopik¹²⁶ apo gjendet jashtë rrugës fiziologjike të zbritjes. Zbritja e testisit në ambientin me temperaturë më të ulët apo në qesen skrotale është proces kompleks. Për të studiuar kriptorhidizmin duhet kuptuar embriologjinë, histologjinë, anatominë, ultrastrukturën e testisit, endokrinologjinë dhe sidomos aspektin klinik të trajtimit kirurgjik dhe hormonal. Është e pamundur të kuptohet dhe shpjegohet kriptorhidizmi vetëm nga ana endokrinologjike apo histopatologjike. Testisi dhe plexusi pampiniform të vendosur në qesen skrotale kanë temperaturë më të ulët. Kjo është rezultat i mureve të qeses skrotale dhe rregullohet nga muskujt e ndjeshëm ndaj temperaturës si m.cremaster dhe dartos. Testisi i vendosur në skrotum ka temperaturë 33°C, temperaturë që mundëson zhvillim optimal të tij. Kjo ka rëndësi të veçantë për një zhvillim normal postnatal të testisit⁸⁵. Për dallim temperatura e kanalit inguinal është 34°C-35°C, ndërsa në abdomen arrijnë 37°C. Kriptorhidizmi duhet të korigjohet deri në moshën 18 muajsh, pasi që dëmtimet degjenerative të indit testikular si pasojë e temperaturës më të lartë detektohen që në moshën 2 vjeçare.

Senzibilizimi dhe kontrollat sistematike kanë rol kyç në detektimin e hershëm të kësaj patologjie dhe si rrjedhojë përmirësimin e rezultateve. Përkundër që kriptorhidizmi haset shpesh në punën e përditëshme të pediatërve dhe kirurgëve pediatrik, ende ekzistojnë kontradita për trajtimin më të mirë të mundshëm të tij, kjo sidomos sa i përket aplikimit të terapisë hormonale. Aplikimi i terapisë hormonale pre ose postoperatore është evident në vendet BE, ndërsa në SHBA preferohet ndërhyrje e hershme kirurgjike dhe terapia hormonale nuk ka gjetur aplikim.

Ka shumë punime dhe rezultate pro dhe kundër aplikimit të terapisë hormonale. Në këtë studim jemi fokusuar në gjetjen e ndryshimeve histopatologjike që ndodhin në testisin e trajtuar me hormone para ndërhyrjes operative.

1.1 Epidemiologjia (incidenca)

Në bazë të të dhënave që janë në publikime të ndryshme, vërehet që foshnjat premature kanë incidence më të lartë të kësaj patologjie rreth 9.22% të rasteve, kundrejt normotermëve që kanë incidencë në 5.83% të rasteve ¹.

Të dhënat e autorëve Scorer dhe Farrington⁶ flasin që kriptorhidizmi te prematuret është 30% të rasteve ndërsa te fëmijët e lindur në kohë-normotermë 4.3%, por te të cilët deri në vitin e parë testiset zbresin në 0.96% të rasteve. Statistikat e kohëve të fundit flasin që përqindja e ndërhyrjeve kirurgjike për shkak të retencës testikulare në Angli dhe Wells është dyfishuar në dekadën e fundit⁷. Kriptorhidizmi shpesh është i shoqëruar me anomalitë kongjenitale përcjellëse si PruneBelly Sindrome, Gastroschiza, Omphalocoella dhe ekstrofia e fshikzës urinare.

1.2 Etiologjia

Në dy dekadat e fundit është bërë progres i jashtëzakonshëm në hulumtimin dhe trajtimin e kësaj patologjie. Në bazë të këtyre të arriturave, çrregullimi intrauterin hormonal si shkaktar fillestar i kriptorhidizmit është më se i qartë. Ka pak dyshime se retenca e testisit është pasojë e çrregullimit intrauterin të aksit hipotalamo-pituitar-gonadal⁹. Shkaktarët e këtij çrregullimi janë multifaktorial. Hulumtimet dhe observimet e shumta kanë zbërthyer disa aspekte të zbritjes së testisit, por mekanizmi i saktë i zbritjes testikulare ende mbetet mister. Për etiologjinë e kriptorhidizmit mund të thuhet se është kombinim i faktorëve ambientaal dhe atyre gjenetik. Rëndësia e aksit hypothalamo-pituitar-gonadal në patogjenezën e kriptorhidizmit është vërtetuar në hulumtimet eksperimentale, kjo pasi që është injektuar estradioli në kafshë eksperimentale ose estradioli në kombinim me hCG, është arritur kriptorhidizmi në 75%-100% të rasteve^{10,11}. Observimet e fetuseve me anancefali dhe pacientëve me sindromen Noonan, ku kemi çrregullim të sistemit pituitar-gonadal mbështesin këtë teori⁷⁵. Lidhja në mes të zhvillimit mental dhe somatik si dhe paraqitjes së kriptorhidizmit vërehet me lehtësi. Fëmijet me leziona të trurit, në 44% të rasteve kanë pasur kriptorhidizëm uni ose bilateral⁷³, pacientët me menigomyelocele 23% të tyre janë kriptorhid⁷⁴ ndërsa në raste kur defekti është mbi L2, incidenca është 50%⁷⁴. Incidenca e rritur të sindromat dhe anomalitë kromozomale si: Aarskog, Carpenter, Dubowitz, Lowe, Meckel-Gruber, Noonan, Opitz, Roberts, Trisomy D, E, 21, Klinefelter, 47, 48, 49 dëshmojnë se shkaktari i kriptorhidizmit është çrregullim intrauterin i SQN dhe zhvillimit të aksit Hypotalamo-pituitar-gonadal. Faktorët gjenetik poashtu luajnë rol në paraqitjen e kriptorhidizmit, 23% e index pacientëve me retencë të testisit kanë histori pozitive familjare, kundrejt 7.5% të pacientëve në grupin kontrollues⁸. Pësha në lindje është faktorë shtesë që luan rol në paraqitjen e kriptorhidizmit.

Zbritja e testisit në skrotum është një proces i komplikuar i kontrolluar nga hormonet dhe zhvillohet në disa faza¹². Ka ende mendime të ndryshme sa i përket hormoneve dhe mekanizmit

veprues të tyre¹³. Zbritja testikulare zhvillohet në dy faza apo periudha të zbritjes së testisit. Faza e parë e zbritjes nga abdomeni në regjionin inguinal është e rregulluar ndaras nga faza e dytë, e cila është përgjigjëse për migrimin inguinoscrotal¹⁴⁻¹⁵.

Gjatë fazës së parë vendimtar është roli i Faktorit Si Insulinë 3 (Insulin-like factor 3 InsI3), i cili është stimules i reaksionit të “fryerjes së gubernakulimit”, që inicion zbritjen transabdominale¹⁶⁻¹⁷. Studimet in vivo dhe in vitro vërtetojnë rolin kryesor të InsI3 në stimulimin e hershëm të rritjes së gubernakulimit, si dhe rolet sekondare në këtë proces të testosteronit dhe substancës inhibuese mulleriane¹⁶⁻¹⁷.

Faza e dytë apo zbritja e testisit dhe bashkë me të e gubernakulimit nga regjioni inguinal në skrotum është nën kontroll të androgjeneve. Në rastet kur kemi rezistencë androgjene apo deficit të gonadotropins, mungon migrimi inguino-skrotal¹⁸. Mekanizimi i saktë i kontrollës androgjenike të migrimit të gubernakulimit mbetet i panjohur, por kohët e fundit ka indikacione për implikim të mundshëm të nervit gjenitofemoral. Supozohet që fijet sensitive të nervit gjenitofemoral, lirojnë calcitonin gene-related peptide (CGRP), i cili në mënyre indirekte kontrollon migrimin e gubernakulimit duke stimuluar rritjen e majës së gubernakulimit¹⁹. Forca fizike që mundëson migrimin e testisit, është shtypja intrabdominale që vepron nëpërmes procesit vaginal të hapur, ndërsa ka dyshime që implikojnë gjithashtu forcën propulsive të muskulit kremaster në zhvillim dhe inervimit të tij nga fijet e simpatikusit²⁰.

Pasi që shumica e testiseve retente gjenden jashtë kanalit inguinal, rezulton që më shpesh është e atakuar faza e imigrimit inguino skrotal ndërsa faza e migrimit intraabdominal është me pak e prekur. Ky konkludim është si rezultat i faktit që testiset intraabdominale vërehen në 5%-10% të rasteve me kriporhidzëm²¹.

Roli i faktorëve ambiental në incidencën e kësaj patologjie vërehet te ekspozimi ndaj kimikateve të ndryshme si psh: fthalatet, pesticidet, diethylstilbestroli dhe dixinat mund të kontribuojnë në rritjen e përqindjes së rasteve me kriporhidisëm. Me këtë shpjegohet rritja e incidences së kriporhidismit në regjione të caktuara²².

1.3 Embriologjia e testisit

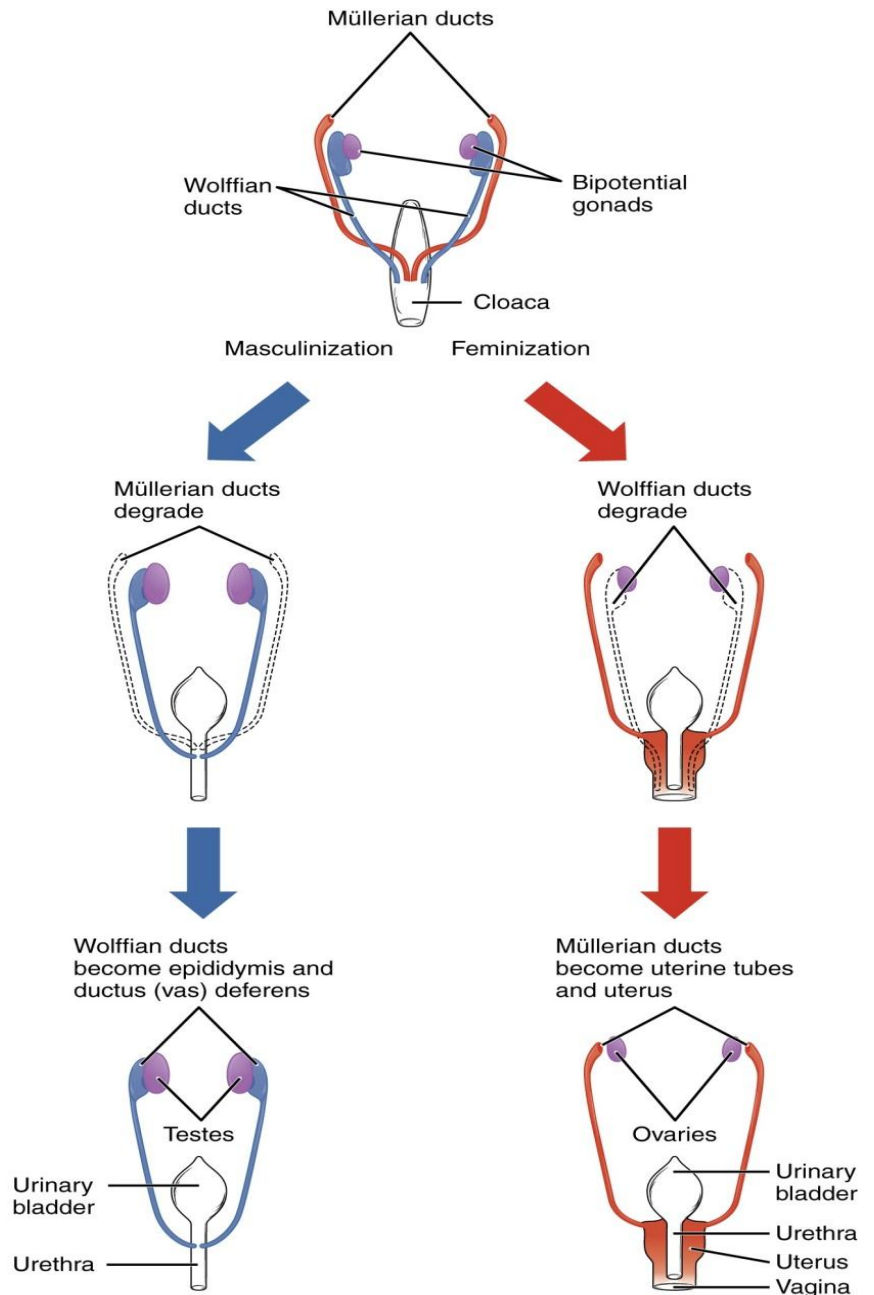
Pas fertilizimit, gjinia e foshnjës përcaktohet përmes H-Y antigjenit i cili bën zhvillimin e testikujve nga prekursori i gonadeve, proces që është vërtetuar në studimin e Ohno's²³. Formimi i testikujve nga gonadet indiferente është si rezultat i sintezës dhe sekretimit të H-Y dhe lidhjes së H-Y për receptorin specifik.

1. Stadi incial i cili ndryshe quhet stadi indiferent, zgjat deri ne fund të javes së 6 post concepcionit p.c .Në këtë periudhë trakti gjenital mashkullor dhe femëror zhvillohen në mënyre të njëjtë, që rezulton me embrionet që përmbajnë duktet Wolffiane dhe Mulleriane.

2. Stadi i dytëi cili fillon në fund të javës së 7 p.c, dhe është qartë i dallueshëm në fund të javës së 8.Kjo është periudha kur bëhet diferencimi I testiseve, epididimitit dhe gjenitaleve të jashtëme.

Ky proces shkakton diferencimin e qelizave të Sertolit dhe si pasojë sjell formimin e tubuleve seminifere dhe diferencimin e qelizave të Leydigut.Autori Wolf propozon teorinë e tre gjeneve, sipas së cilës gjeni struktural për antigenin H-Y, aktivizohet ose inhibohet nën influencën e dy gjeneve të lidhura për kromozomet Y ose X²⁴.

Fig.1 Zhvillimi embriologjik i tr.gjenital



Marre nga "Human physiology development of male and female reproductive systems".

1. Zhvillimi i traktit gjenital mashkullor kalon në dy stade të ndryshme: Stadi inicial i cili ndryshe quhet stadi indiferent, që zgjat deri në fund të javës së 6 post concepicionit p.c.²⁵.Gjatë këtij stadi, trakti gjenital femëror dhe ai mashkullor nuk kanë dallim, pasi që të dyjat përmbajnë duktet Wolffiane dhe Mulleriane.
2. Stadi i dytë që fillon në fund të javës së 7 p.c, dhe është qartë i dallueshëm në fund të javës së 8^{26,27}, kjo është faza kur ndodh diferencimi i testiseve, epididimisit dhe gjenitaleve të jashtme.

Për sa i përket stadi inicial mbizotërojnë dy teori për menyrën e zhvillimit të traktit gjenital:

- Teoria klasike sipas së cilës epiteliumi superficial gjatë proliferimit futet në kordën mesenchimale dhe në këtë mënyre fillon paraqitja e kordës primare seksuale.Te meshkujt kjo do të paraqiste prekursorin e tubulave seminifere²⁸.
- Autori Witsch propozon teorine induktore të diferencimit seksual, sipas së cilës blastemat (superficiale dhe mesonefrogjenike) influencojnë njëra tjetrën, ku varësisht nga medulla apo korteksi formohet struktura mashkullore-medullare apo femërore-kortikale^{29,30}.

Stadi i dytë është i dallueshëm në javën e 8 post konceptuale.Në këtë periudhë ndryshojnë edhe pozicionet e gonadeve varësisht nga gjinia, testiset mbesin afër kanalit të ardhshëm inguinal ndërsa ovaret largohen nga pjesa e inguinumit.Gonadet në polin e sipërm janë të lidhura me ligamentin kranial suspensor ndërsa poli i poshtëm me gubernakulum.Te meshkujt ligament suspensor kranial pëson regresion ndërsa gubernakulumi rritet.Mezenkima e gubernakulumit formon nje trak solide e cila më vonë kanalizohet dhe kjo rezulton me formimin e procesus vaginalis.Në fillim të tremujorit pjesa kaudale e gubernakulumit është jashtë kanalit inguinal dhe migron në skrotum.

Zhvillimi i elementeve qelizore dhe sistemit duktal kalon në disa periudha:

- **Qelizat gjerminative** në testikuj vërehen së bashku me qelizat endodermale në pjesën kaudale të qesës së verdhë (yolk sac), afër alantoidid.Gjatë javës së 5 migrojnë në skaj të mesenterit dhe mesonefrosit²⁵.Mekanizimi i migrimit të këtyre qelizave është i panjohur.Procesi i diferencimit të gonociteve (qelizat primordiale gjerminative) dhe transformimi i tyre te meshkujt është më i vonshëm se te femrat.Qelizat primordiale vërehen deri në ditën 145 post konceptuale, ato në testise transformohen në gonocite dhe pas javës së 22 p.c shumica e qelizave gjerminative duhet të jenë spermatogonie fetale ndërsa gonocitet tipike mungojnë^{31,32}.
- **Qelizat e Sertolit** zhvillohen nga qelizat mesenkimatike nga blastema e përbashkët, proces që ndodhë në kordën testikulare në javën e 7 pc³³.
- **Qelizat e Leydigut** identifikohen që nga java e 8 në intersticium.

Gjatë jetës intrauterine zhvillimi i qelizave të Leydigut, kalon në katër stade:

- Stadi indiferent deri në javën e 8.
- Periudha e invadimit nga java e 8 deri në javën 14, në këtë periudhë qelizat e Leydigut gjenden në hapësirën ndërmjet kordave testikulare.
- Nga java e 14 deri në javën e 18, ndodh maturimi i qelizave.
- Nga java e 18 deri në moshën 2 vjeçare ndodh degjenerimi dhe zvogëlimi i numrit të qelizave të Leydigut^{34,35}.

Zhvillimi i sistemit duktal fillon nga mesonefrosi, i cili formohet nga mesoderma gjatë javës së 4pc dhe është i lokalizuar në pjesën posteriore të murit abdominal. Formimi i duktusit bëhet pas transformimit të duktit Wolffian dhe tubusit mesonefrik në: epididymis, ductus deferens dhe vesicat seminale. Organizimi i duktit Wolffian bëhet nga sekretimi i androgjeneve, sekretim që bëhet nga qelizat e Leydigut ndërsa regresioni i duktit Mullerian është i varur nga substanca ose hormoni që sekretohet nga qelizat fetale të Sertolit dhe quhet Mullerian Inhibiting substance MI³⁶.

1.4 Historiku i trajtimit të kriptorhidizmit

Kriptorhidismi si patologji ka qenë e njohur por mekanizmi i zbritjes së testisit në qesen skrotale nuk është hulumtuar deri në vitin 1786, kur Hunter³ gjatë disekimit të fetusit human, gjeti testistet intraabdominale të ngjitura për murin inguinoabdominal përmes ligamentit gubernaculum testis. Ligament për të cilin supozoi që udhëheq zbritjen e testisit në qesen skrotale. Klatsch³⁷ më vonë do të mendonte që conus inguinalis është mekanizmi kyç për zbritjen e testikujve në qesen skrotale.

Autori Weil³⁸ rreth viteve 1884 shpaloj teorinë se procesi i zbritjes bëhet për shkak të shtypjes intra-abdominale dhe që gubernakulumi nuk luan rol në zbritjen testikulare.

Në vitin 1847 Weber prezantoi “ballon teorinë”³⁹, sipas së cilës gubernakulumi pëson fryerje, ndërsa muskuli kremaster ishte forca shtytëse për zbritjen testikulare. Teori që nuk ka gjetur bazë shkencore për shkak të pamundësisë për të vërtetuar histologjikisht fryerjen e muskulit kremaster.

Moore me bashkëpunorët zhvillojnë teorinë e termorregulacionit⁴⁰, pasi që kirurgjikisht transferojnë testiset në abdomen vërejnë degjenerimin e epiteliumit intratubular, identik me atë që vërehet te rastet me kriptorhidisëm. Hipoteza e tyre se zbritja e testiseve bëhet nga faktorët e temperaturës në një kohë është menduar si e saktë.

Cooper⁴¹ hedh poshtë teorinë e Hunterit, sipas së cilës testiset ngecin për shkak se kanë ndryshime primare degjenerative. Në observimet e tij vërtetohet se testiset kriptoide të fëmijet e vegjël janë histologjikisht normale ndërsa sa më lartë të jenë të lokalizuara, aq më shumë

vërehen ndryshimet patologjike⁴². Fatkeqësisht duhet të kalojnë rreth 50 vite që kjo teori të pranohet.

Moscovitsch me 1938, klasifikon kriptorhidizmin si intersex⁴³.

Në fillim të viteve 1950 është besuar se koha ideale për trajtimin e kriptorhidizmit është moshë rreth pubertetit, kjo ka ardhur si pasojë e observimit të Charnyt dhe Wolgin⁵, sipas të cilëve testiset kriptorhide janë kongjenitalisht të dëmtuara dhe ndërhyrja kirurgjike duhet bërë vetëm për arsye kozmetike. Me trajtimin e lartëshënuar përqindja e sterilitetit të meshkujve me kriptorhidizëm bilateral ka qenë jashtëzakonisht e lartë mbi 90% ndërsa në rastet me kriptorhidizëm unilateral ka arritur deri në 60%. Studimet e shumta histologjike kanë vërtetuar se zhvillimi testikular është proces kontinual që zhvillohet përgjatë fëmijërisë, ndërsa pas moshës 2 vjeçare, në rastet kur testisi nuk gjendet në qesen skrotale, fillon dëmtimi ireverzibil i qelizave gjermnative. Kjo për shkak të temperaturës e cila është më e lartë në kanalën inguinal. Hulumtimet e autorit Cooperit⁴¹, treguan që testiset e foshnjëve me kriptorhidizëm janë shumë të ngjajshme me testiset fiziologjike normale, kjo vërteton faktin se ndryshimet degjenerative zhvillohen me kalimin e kohës. Mbi 80% të adultëve që janë operuar në moshë të hershme për shkak të kriptorhidizmit janë fertil. Hulumtimi i mekanizmave të zbritjes së testisit që më vonë solli edhe të metodat e trajtimit, ka qenë objekt i studimeve nga autorë të ndryshëm, që me punën e tyre kanë kontribuar në kuptimin dhe trajtimin e kriptorhidizmit.

Trajtimi hormonal për trajtimin e kriptorhidizmit unilateral, për herë të parë është bërë nga andrologjisti Latvian, Bernhard Schapiro në Berlin në vitet 1930¹²¹. Nga atëherë disa here është ndryshuar protokoli i trajtimit në lidhje me terapinë hormonale, duke përfshirë dozimin dhe mënyrën e aplikimit. Elder dhe bashkëautorët në vitin 1981 propozojnë që nën ndikimin e dihidrotestosteronit, gubernakulumit është shkaktari i zbritjes së testisit në skrotum⁴⁴, por nuk arrijnë të shpjegojnë zbritjen e testisit në rastet kur mungon gubernakulumit dhe të rastet kur pacienti trajtohet me hormone.

Tentativa e parë për trajtim kirurgjik është bërë nga Rosenmerkel në vitin 1820⁴⁵ por pa sukses. Orchiopexia e parë e sukseshme konsiderohet e bërë nga Annandale në vitin 1877⁴⁶, pas kësaj metoda të ndryshme u tentuan në vitet në vijim.

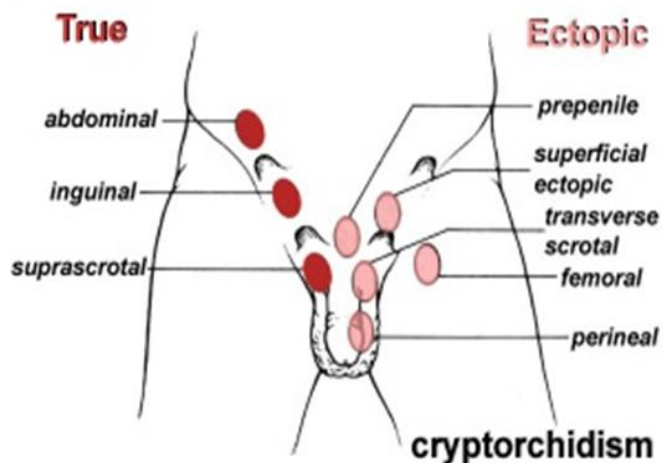
Bevan me 1903 propozon reseksionin e kordës vaskulare për të arritur gjatësinë e duhur që testisi të vendoset në skrotum⁴⁷.

Metoda që rezultoi si më e sukseshme dhe gjeti aplikimin më të madhë është përshkruar për herë të parë nga Schoemaker ndërsa më vonë edhe nga Latimer në 1957. Ndërhyrje kirurgjike e cila konsiston në vendosjen e testisit në mes të dartosit dhe lekurës së skrotumit⁴⁸⁻⁴⁹. Fowler dhe Stephan në vitin 1959 propozojnë teknikën e tyre⁵⁰ për rastet kur vendosja është e vështirë pa shkaktuar tension të kordës spermatike.

Ndërhyrja e parë laparoskopike është realizuar nga Jordan dhe Winslow⁵¹.

1.5 Klasifikimi i kriptorhidizmit

Testisi i ngecur në rrugën fiziologjike të zbritjes, më së miri pershkruhet si testis i cili nuk mund të manipulohet në fundin e qeses skrotale pa shkaktuar tension të kordës spermatike². Testisi i ngecur mund të jetë bilateral, unilateral dhe në 70% të rasteve është i lokalizuar në anën e djathtë.



Klasifikimi bëhet sipas pozitës së testisit, i cili mund të jetë i ngecur në rrugën fiziologjike të zbritjes: abdomen, inguinal, unaza e jashtme e kanalit inguinal, preskrotal dhe ata me pozite ektopike pubo-penil, superficial ektopik, transvers, femoral dhe perineal⁵².

Sipas Mouriquand⁵³ ekzaminimi klinik vërteton se 80% të testisve të ngecura palpohen dhe gjenden në pjesën superficiale inguinale, 30% në kanal inuinal, 45% në pjesën e sipërme të skrotumit, 5% në perineum dhe regjionin femoral, ndërsa 20% nuk palpohen dhe gjenden në abdomen.

Në bazë të dhënave të publikuara pas ekzaminimit të 39.895 pacientëve me kriptorhidizëm¹, në 8.08% të rasteve testisi ka qenë me pozitë intraabdominale, në 62.76% të rasteve testisi është lokalizuar në kanal inuinal, në 23.81% pacientë testisi ka qenë në pozitë preskrotale, dhe 10.93% të pacientëve kanë pasur testisin ektopik, duke përfshirë këtu edhe rastet me testise ektopike superficiale. Aplasion dhe atrofi është hasur në 2.6% të rasteve. Nga 22.015 raste të ekzaminuara 6647 ose 30.19% kanë qenë me kriptorhidizëm bilateral, 15368 ose 69.81% qenë me kriptorhidizm unilateral. Ana e majtë ka qenë e prekur në 6.631 raste nga totali i 15.368 rasteve (30.12%), ndërsa ana e djathtë në 8737 raste apo 69.69%¹.

Në kuadër të klasifikimit bën pjesë edhe testisi mobil ose si quhet ndryshe testisi retraktil. Retraksioni kalimtar i testisit nga skrotumi është reflex normal që shkaktohet nga kontraksioni i muskulit kremaster. Funkcioni i muskulit kremaster është që të rregulloj temperaturën e testisit dhe ta mbroj nga trauma e jashtme. Retraksioni ndodh si pasojë e temperaturës së ulët ose stimulimit të degës së nervit genitofemoral. Sipas autorëve Goh dhe Hutson, testisi retraktil është retencë e fituar sekondare⁵⁴. Mendohet që kjo është rezultat i

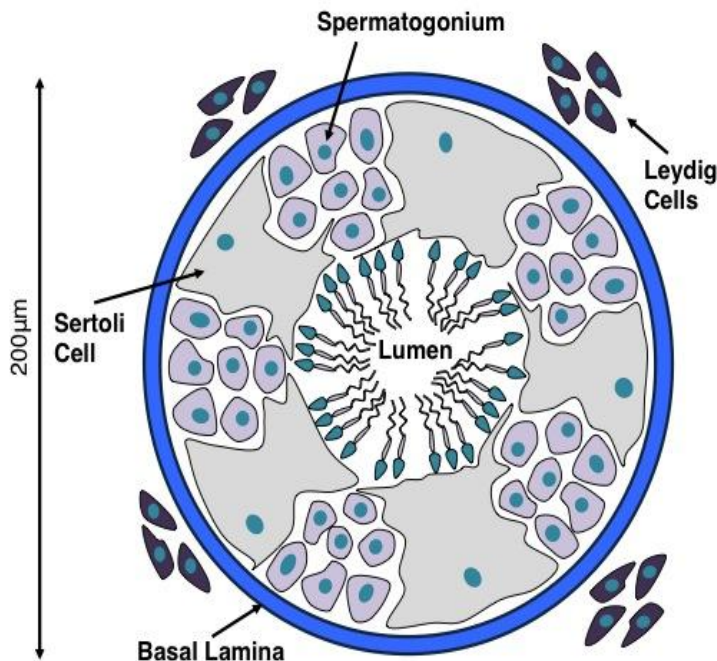
pamundësisë të kordës spermatike, që në proporcion me rritjen trupore të fëmijës të zgjatet. Kjo është arsya që testisi retraktil (ascendend) vërehet te rastet të cilat gjatë kontrollimit pas lindjes nuk është evidentuar si kriptorhidisëm⁵⁵.

1.6 Histologjia dhe ultrastruktura e testisit normal dhe kriptorhid

1.6.1 Zhvillimi i testisit normal

Gjatë vitit të parë të jetës dhe menjëher pas lindjes, tubulet seminifere përbëhen nga gonocitet, spermatogoniet dhe qelizat e Sertolit. Gonocitet që njihen ndryshe edhe si qeliza primitive riprodutive, gjenden në qendër të tubulave seminifere dhe kanë tendence të lëvizin drejt membranës bazale. Në momentin që kanë kontakt me membranën bazale, transformohen në spermatogonie fetale, që janë qelizat më të mëdha në tubulat seminifere të foshnjeve.

Qeliza më të shpeshta në tubulet seminifere gjatë vitit të parë të jetës janë qelizat e Sertolit, qeliza të cilat janë në kontakt me membranën bazale. Këto janë qeliza të vogla që përveç fagocitozës, sekretojnë hormone dhe kanë veti nutritive.



Indi lidhor peritubular, që formon murin e tubuleve seminifere, përbëhet nga membrana bazale, e cila është një shtresore, fiber zona e kolagjenit dhe fibroblastet. Intersticiumi përmban qeliza fetale të Leydigut, të cilat mund të gjinden në intersticiun deri në moshën 2 vjeçare.

Sipas studimeve të autorit Salihamidziq⁵⁶ përgjatë vitit të 4 të jetës, ultrastruktura e tubuleve seminifere ka një pamje të ndryshme në krahasim me vitin e 1 të jetës. Gonocitet më nuk janë prezente ndërsa përveç Spermatogonieve të tipi A

që vërehen gjatë vitit të parë të jetës, në vitin e 4 paraqiten edhe spermatogoniet e tipit B. Me paraqitjen e Spermatogonieve të tipit B, në tubulat seminifere vërehen për herë të parë spermatozoidet. Qelizat e Sertolit transformohen nga qeliza fetale në qeliza të tipit Sa dhe Sb. Tipi

Sa gjendet më së shpeshti në tubule seminifere të fëmijeve, ndërsa në moshën 4 vjeçare bashkë me paraqitjen e Spermatogonieve B dhe spermatociteve rritet numri edhe i qelizave Sertoli Sb. Sa i përket indit lidhor peritubular, gjatë kësaj periudhe nuk ka ndonjë ndryshim. Intersticiumi përmban prekursorët e qelizave të Leydigut.

Gjatë pubertit ndryshimet janë evidente. Qelizat e Sertolit zmadhohen në masë deri në 5x dhe janë të tipit Sc ndërsa numri i tyre zvogëlohet gradualisht nga lindja deri në pubertet. Tubulet seminifere në këtë periudhë zhvillojnë lumen, kurse qeliza në fazën degjenerative vërehen shumë rrallë. Qelizat gjermnative në këtë fazë përbëhen nga spermatogoniet, spermatocitet primare, sekondare dhe spermatoide. Sperma paraqitet vetëm kur qelizat e Sertolit janë plotësisht të zhvilluara. Në këtë periudhë qelizat e Leydigut janë mirë të zhvilluara, ndërsa qelizat gjermnative rriten në numër për 14.5%. Zvogëlimi në numër i qelizave të Sertolit korrespondon me të dhënat se pas lindjes nuk ka mitozë të këtyre qelizave.

1.6.2 Zhvillimi i testisit kriptorhid

Faktin që testiset retente kanë dëmtim të funksionit reprodutiv është vërejtur dhe përshkruar nga Hunteri që me 1785 “Kur një ose të dy testiset ngecin lartë, une besoj që ato janë të dëmtuara, dhe si pasojë pamundësohet krijimi i pasardhësve”⁵⁷. Struktura e testisit kriptorhid ka karakteristika të cilat vërehen lehtë mikroskopikisht, intersticiumi i gjerë i zbrazët dhe tubule seminifere të vogëla, numër të reduktuar të qelizave gjermnative, këto janë tipare tipike të testisit kriptorhid prepubertal.

Gjate vitit të parë të jetës përveç spermatogonieve fetale, ndonjëherë janë prezente edhe gonocitet në tubulet seminifere të foshnjeve me kriptorhidizëm. Spermatogoniet fetale prezente janë identike me ato të testiset normale. Rrallë mund të hasen spermatogoniet e tipit Ap dhe Ad. Në moshën 3 vjeçare dallimet në qelizat gjermnative bëhen më se të qarta. Spermatogoniet bi nukleare gjenden shumë më shpesh në testiset e ngecura se në testiset normale, spermatogoniet janë të tipit fetal ose tranzicent, ndonjëherë me strukturë nukleare bizare³⁴. Në moshën 6 vjeçare vërehet reduktim i konsiderueshem i spermatogonieve Ap, fetale dhe tranzicionale. Ndërsa spermatocitet primare nuk vërehen fare. Shumica e spermatogonieve kanë shenja të degjenerimit³⁴, të gjitha fazat e tranzicionit deri në degjenerimin e plotë qelizor mund të identifikohen³⁴.

Qelizat që më së shpeshti vërehen në testiset retente, janë qelizat e Sertolit të cilat para pubertit ndahen në Sa dhe Sb. Qelizat fetale të Sertolit të cilat zakonisht vërehen deri në fund të muajit të tretë pas lindjes, në testisin kriptorhid janë inekzistente dy javë pas lindjes, ndërsa tipi Sa i qelizave të Sertolit plotëson pjesën më të madhe të tubuleve seminifere. Vlerësimi morfometrik i qelizave të Sertolit tregon që nuk ka ndonjë ndryshim në vëllimin individual qelizor apo numërin e përgjithshëm të këtyre qelizave deri në moshën 6 vjeçare. Në pubertet transformimi i qelizave të Sertolit në tipin Sc është parcial, pasi që shumica mbetin në stadin Sa.

Në testisin e ngecur përgjatë rrugës fiziologjike të zbritjes, vërehen poashtu ndryshime të theksuara në indin lidhor peritubular. Autori De la Balze⁵⁸ i përshkëruan ndryshimet në tunica propria të këtyre testiseve. Sa më i trashë muri i tubuleve, aq më shumë vërehen ndryshimet mbrenda tubulit në formë të uljes së numrit spermatogonieve dhe ndryshimeve në qelizat e Sertolit. Ndryshimet e para në murin e tubuleve detektohen që në moshën 2 vjeçare³⁴, ky ndryshim manifestohet me shtimin e fibrave të kolagjenit ndërsa në moshën tre vjeçare është më se evident shtimi i kolagjenit në indin lidhor. Kolagjenizimi dhe zgjerimi i tunica propria rritet me moshën në rastet me testis kriptorhid, ndërsa ndryshimi më i madh në mes të testisit normal dhe atij kriptorhid në raport me shtimin e kolagjenit vërehet në moshën 7 vjeçare. Në moshën 12 vjeçare i gjithë intersticiumi është i kolagjenizuar me fibra të trasha të cilat i izolojnë qelizat e Leydigut, kurse në moshën 14 vjeçare fibrat e kolagjenit janë të zgjeruara dhe janë të çrregullta. Shtresat qelizore rreth tubuleve seminifere janë të reduktuara. Unaza qelizore e cila do të duhej në tërësi të rrethon tubulin seminifer është e ndërprerë dhe vërehet transformimi i fibroblasteve në miofibroblaste. Paraqitja e miofibroblasteve dhe fibroza e indit lidhor peritubular e bën të pamundur kontraksionin e tubuleve. Mekanizimi i saktë trashjes së murit të tubuleve seminifere mbetet ende i panjohur.

Qelizat e Leydigut në testisin kriptorhid gjenden në numër mjaft të vogël pas lindjes. Kanë citoplazmë më të ngushtë në raport me qelizat që vërehen te testiset normale. Këto qeliza gjatë kalimit të kohës atrofojnë⁵⁹. Në nivelin ultrastruktural të testisit degjenerimi progresiv është përshkruar që në moshën 5 vjeçare⁶⁰. Nga mosha 1 vjeçare deri në pubertet, qelizat e Leydigut shumë rrallë gjenden në intersticiun, në pubertet fillon procesi i zhvillimit të tyre por është i çrregullt. Terapia hormonale edhe kur nuk është e sukseshme në zbritjen e testisit retent, indukon zhvillimin dhe diferencimin e qelizave të Leydigut³⁴

1.7 Kriptorhidismi dhe sëmundjet malinje testikulare

Nuk ka asnjë dyshim në lidhshmërinë në mes të kriptorhidizmit dhe sëmundjeve malinje testikulare. Është interesant fakti se incidenca e paraqitjes së ndryshimeve malinje në popullatën afrikane dhe orientale është më e ulët se te Amerikanët dhe Evropianët, etiologjia e kësaj dukurie është e paqartë⁶¹. Sipas autorëve të ndryshëm probabiliteti për sëmundje malinje te testisi kriptorhid rritet për 20—40 herë në krahasim me testisin normal⁶²⁻⁶³. Sipas Campbell kjo është më se e dukshme te testiset intraabdominale pasi që 14.5% të testiseve intraabdominale janë përgjegjëse për 48.5% të karcinomave testikulare⁶². Etiologjia e alterimit malinj duket që është multifaktoriale por mekanizmi ekzakt ende nuk është plotësisht i qartë. Nga hulumtimet e shumta që janë bërë për alterimin malinj duhet cekur: Autori Ferguson bën lidhshmërinë në mes të traumes dhe alterimit malinj⁶⁴, por kjo është shpjeguar me faktin që ekzaminimi klinik zakonisht është bërë pas ndonjë trauma minore dhe si e tillë kjo teori duhet marrë me rezerva. Kaufman dhe Bruce⁶⁵ propozojnë që ndryshimi i mjedisit të zhvillimit testikular është përgjegjës për alterimin malinj. Wershaun mendon që disbalanci hormonal është përgjegjës për ndryshimet histologjike

testikulare⁶⁶, teori kjo që mbeshetet edhe nga Hadziselimoviç dhe Girard¹¹. Sipas tyre te meshkujt e prekur, përgjegjës është supresioni i funksionit endokrin gonadal të hipotalamusit dhe gjëndrës pituitare që zhvillohet gjatë jetës intrauterine. Kjo nuk do të kishte efekt vetëm në zhvillimin e qelizave të Leydig-ut por si pasojë do të kishte qeliza gjermnative defektoze, teori që mbeshetet edhe nga rezultatet e hulumtimeve të Sohval⁶⁷.

Ndryshimet histologjike të testiseve retente janë të dokumentuara në mënyrë të detajuar nga Hadziselimoviç³⁴. Në këto hulumtime është vërejtur se atrofia e qelizave Leydig është prezente te neonatët, ndërsa në moshën 2 vjeçare vërehet shtim i indit lidhor peritubular dhe atrofi e hershme e spermatogonieve. Atrofia e testisit si shkaktare e alterimit malinj, ka qenë subjekt i shumë punimeve, por të dhëna klinike dhe eksperimentale kanë munguar në volumin e duhur për këtë teori⁷¹⁻⁷². Kjo ndryshon me hulumtimet e Skakekebaek⁶⁸, dhe të dhënat nga Kaufman dhe Bruce për paraqitjen e seminomes në testiset atrofike si pasojë e parotitit⁷³.

Skakekebaek⁶⁸ identifikon ndryshimet prekancerogjene në epiteliumin tubular, sipas së cilave mund të identifikohen pacientët më të rrezikuar. Qelizat të cilat i quajti qeliza gjermnative tumoriale in situ. Këto qeliza janë qeliza atipike gjermnative, me diametër më të madh, kanë sasi të rritur të ADN-së dhe lokalizohen përgjat tubuluave seminifere. Ndryshime të ngjajshme prekanceroze të qelizave përshkruhen edhe nga Waxmann⁶⁹, dhe Nuesch-Bachmann⁷⁰. Prania e qelizave atipike gjermnative klasifikohet si gjendje prekanceroze dhe mund të kategorizohet si carcinoma in situ.

Pacientët të cilët janë operuar në moshë më të madhe dhe në rastet kur testisi ka qenë i vendosur lart në kanal in inguinal, rekomandohen që në moshë madhore të kontrollohen rregullisht te urologu.

Rreziku për paraqitjen e ndryshimeve tumorale është në proporcion me moshën e fëmijës dhe lokalizimin e testisit. Sa më lart të jetë i vendosur testisi, ndryshimet histopatologjike janë më të theksuara.

Ndryshimet histopatologjike të cilat vërehen te testiset kriptorhide mund të jenë poashtu të influencuara nga mekanizmi etiologjik përgjegjës për kriptorhidizmin, si dhe nga të gjithë faktorët e përmendur si risk faktor për zhvillimin e neoplazmave. Hulumtimi i faktorëve që shkaktojnë atrofi si: retenca, histotoxinet (parotiti) dhe toksinet kimike, mund të kontribuojnë për të ndriçuar dhe kuptuar gjenezën e tumoreve.

2. Diagnostifikimi

Qëllimi i ekzaminimit i pacientëve me retencë të testisit është që të vërtetohet prania ose mungesa e testisit në qesen skrotale, dhe të përcaktohet pozita me të ulët që testisi mund të arrijë në qese pa shkaktuar tension, kjo korrespondon me limitin kaudal të tunica vaginalis. Ekzaminimi i pacientit duhet të bëhet në mjedis të ngrohtë dhe që pacienti të jetë i relaksuar. Duke observuar dhe kontrolluar dukjen e skrotumit, çdo fryrje në inguinum duhet të ekzaminohet për dyshim në hernie inguinale apo retencë testikulare. Pamja e skrotumit dallon në mosha të ndryshme, te neonatët skrotumi është i hollë dhe pendulant, ndërsa gjatë fëmijërisë është i vogël dhe i mbledhur. Hypoplazioni i hemiskrotumit është shenjë që testisi nuk ka qenë aty asnjëherë, ndërsa skrotumi i zhvilluar normalisht, duhet hulumtuar për testisin retraktil apo ascendant. Testisi në kanal inkuinal zakonisht palpohet me levizja të lehta dhe 80% deri në 90% të rasteve mund të sillet manualisht deri në skrotum.

Dallimi klinik në mes të testisit retraktil dhe retent, ndonjëherë mund të jetë i vështirë por zakonisht testisi retraktil mund të zhvendoset deri në fund të skrotumit pa vështiresi. Testisi retraktil qëndron në skrotum pas manipulimit (mungon retraksioni i përnjëhershëm), është normal në diametër, dhe në anamnezë zakonisht konfirmohet që kohë pas kohe testisi zbret spontanisht në skrotum. Në rastet kur testisi nuk identifikohet dhe nuk mund të palpohet, atëherë duhet ekzaminuar për pozitë ektopike. Eksplorimi kirurgjik për testis jo palpabil, nuk rekomandohet në kohët moderne, pasi që ekzistojnë metoda të ndryshme diagnostike për identifikimin e testisit⁷⁶. Në praktikën e përditshme zakonisht përdoren: Echo e abdomenit dhe kanalit inkuinal, CT, MRI, venografia dhe arteriografia spermatike. Kohët e fundit në identifikimin dhe trajtimin e testiseve intraabdominale laparoscopia është metodë e preferuar.

Testisi i ngecur dhe në disa raste edhe testiset retraktile, kanë diametër dhe volum më të vogël se testisi normal.

Matjet e volumit, gjatësisë dhe diametrit të testisit bëhen duke përdorur orchidometrin e Praderit.

Mosha	Mesatarja e diamterit (mm)	Mesatarja e volumit (mm)
Posalindur	19x12	1.6±0.4
1-9	15x10	≤1
10	18x11	1.2±0.4
11	20x14	1.8±0.8

12	23x18	4.0±2.7
13	30x23	7.0±4.5
14	34x25	10.8±5.8
15	36x26	12.8±5.4
16	38x27	14.4±4.5
17	40x28	17.6±4.0

3.Trajtimi

Qëllimi i trajtimit të kriptorhidizmit është që me vendosjen e testisit në qesen skrotale, të prevenohen ndryshimet ireverzibile degjenerative të testisit si pasojë e dallimit të temperaurës. Njëkohësisht me këtë të ruajmë fertilitetin, si dhe të zvogëlohet mundësia për komplikmet e mundëshme të mëvonëshme si: alterimi malinj dhe torzioni testikular. Testisi i vendosur në qesen skrotale ka temperature 3°C deri në 4°C më të ulët në krahasim me testisin e vendosur në pozitë intrabdominale. Kjo është me rëndësi të veçantë për një zhvillim normal postnatal të testisit⁸⁵.

Trajtimi zakonisht është kirurgjik, por ka protokolle dhe klinika që preferojnë terapinë hormonale. Debati për aplikimin e terapisë hormonale dhe ndryshimet histopatologjike që ndodhin në indin testikular si pasojë e këtij trajtimi vazhdon edhe në ditët e sotme. Ekzistojnë protokolle që preferojnë trajtim preoperator hormonal. Disa autor rekomandojnë trajtim hormonal post operator ndërsa shumica mendojnë që ndërhyrja kirurgjike e hershme para moshës 1 vjeçare, është cruciale në parandalimin e ndryshimeve degjenerative të testisit kriptorhid dhe se çdo trajtim tjetër është humbje e kohës së artë për trajtim. Por te gjithë pajtohen që imperativ është ruajtja e indit testikular nga dëmtimet ireverzibile.

Protokollet Gjermane për trajtimin e testisit kriptorhid unilateral rekomandojnë që terapia hormonale para ndërhyrjes kirurgjike apo pas saj duhet të merret në konsideratë¹¹⁶. Autorët anglez Biers dhe Malone poashtu rekomandojnë aplikimin e terapisë hormonale para apo pas ndërhyrjes kirurgjike¹¹⁷. Në një studim të bërë për praktikat klinike në Itali është vërejtur se 25% e fëmijeve Italian të lindur me kriptorhidisëm trajtohen me terapi hormonale para apo pas ndërhyrjes kirurgjike¹¹⁸. Argumentet për aplikimin e terapisë hormonale për trajtim të kriptorhidizmit në kohët moderne padyshim që bazohen në punimet dhe hulumtimet e Hadziselimoviç¹²².

Në kundërshtim me aplikimin e terapisë hormonale është koncenzusi Nordik për trajtimin e kriptorhidizmit ¹¹⁹ dhe udhëzuesi Zvicëran¹²⁰.Këto protokolle rekomandojnë ndërhyrje të hershme kirurgjike.

3.1 Trajtimi hormonal

Trajtimi hormonal preoperator bazohet në premisën se retenca testikulare është rezultat i deficiencës të aksit hipotalamo-pituitar-gonadal dhe se trajtimi hormonal mund të induktoj migrimin e gubernakulumit⁵⁶.Është me rëndësi të ceket se terapia hormonale ka gjetur përkrahës në Kontinetin Evropian ndërsa në SHBA nuk ka pasur entuziazëm të tillë.

Përkundër dyshimeve në kohët e fundit për suksesin e terapisë hormonale dhe komplikimet sekondare,ende ka klinika ku trajtimi hormonal është pjesë e protokollit para ose edhe pas ndërhyrjes kirurgjike.Preparati që është përdorur për terapi hormonale në fillim ka qenë testosteroni, i cili është tërhjekur nga aplikimi për shkak të paraqitjes së efekteve dytësore.Në 30 vitet e fundit pëdoren hCG dhe GnRH (Gonadotropin releasing hormone) si preparat me i ri.GnRH nuk është licencuar nga FDA dhe nuk ka aplikim të saj në SHBA.Rezultatet e terapisë hormonale janë të ndryshme dhe sipas autorëve të ndryshëm sukcesi është nga 10% deri në 50%⁷⁷⁻⁷⁸⁻⁷⁹.Në bazë të këtyre hulumtimeve është konstatuar se sukcesi më i lartë i trajtimit të terapisë hormonale është në rastet kur testisi është i lokalizuar në regjionin preskrotal ndërsa në rastet kur testisi është në kanalin inguinal, shkalla e suksesit është mjaft e ulët. Duke i analizuar punimet e ndryshme në të cilat dallimi në mes rasteve të trajtuara pa ndonjë sukses kundrejt atyre me sukses është sinjifikant,duhet marrë parasysh edhe mundësia që në shkallën e suksesit të autorëve të ndryshëm janë numëruar edhe testiset retraktile⁷⁹.

3.1.1 Trajtimi me hCG

Një kohë me termin trajtim hormonal, është nënkuptuar vetëm administrimi i hCG.Kanë ekzistuar protokole të ndryshme në lidhje me dozimin dhe kohëzgjatjen e trajtimit.Dozimi ka pasur variacione nga 3000IU deri në 50.000IU, ndërsa kohëzgjatja nga 3 ditë deri në 1 vit¹, varësisht nga autorët shkalla e suksesit varion nga 0% ⁹³⁻⁹⁴ deri në 70% dhe 100%⁹⁵⁻⁹⁶. Seria më e madhe e pacientëve të trajtuar me hCG është raportuar nga Bergada në vitin 1979⁹⁷, me ç'rast janë trajtuar 1204 paciente, ndërsa përqindja e suksesit ka qenë 40% te pacientët me kriptohidizëm bilateral dhe 30% te kriptohizmi unilateral. Shkalla e suksesit në këtë seri është më e ulët nëse krahasohet me të dhënat e autorit Bierich, i cili raporton për sukses në 55% të rasteve nga numri total i 612 pacientëve, sukcesi sipas tij është arritur në 338 pacientë⁹⁸. Knorr raporton shkallë të suksesit 52% nga 574 pacient në total, që rezulton se zbritja e testiseve është

arritur në 300 pacientë⁹⁹. Në studimet e Pagliano-Sassi sukseesi është 54%, janë studiuar 213 pacientë ndërsa sukseesi është raportuar në 115 raste¹⁰⁰. Dallimi i përqindjeve sqarohet me faktin që në të tre studimet janë përfshire edhe rastet me testis mobil. Për dallim në punimin e publikuar nga Bergada rastet janë seleksionuar dhe nuk ka pasur pacientë me testis mobil⁹⁷. Për shkak të aplikimi intramuskulare që shkakton dhimbje dhe efekteve në rritjen e gjenitaleve trajtimi me hCG më nuk preferohet.

3.1.2 Trajtimi me GnRH

Roli dhe rëndësia fiziologjike e GnRH është studiuar në mënyre të detajuar përgjatë viteve 80 dhe 90 të shekullit të kaluar. GnRH tajohet në Eminentia Mediana dhe ka rolin e kemotransmitterit. Nëpërmes sistemit hipofizo-portal transportohet në qelizat gonadotropin prodhuese që gjenden në hipofizë. GnRH me metodat imunohistokimike është identifikuar në korpus amygdaleum, nucleus habenulae dhe formacionin reticular¹⁰¹. Katekolaminat stimulojnë sekretimin e GnRH, por në këtë mes luajnë rol edhe dopamina, serotoninina, acetylcholina, melatoninina, histamina dhe GABA¹⁰². GnRH stimulon hipofizën të liron LH dhe FSH⁸⁰.

Tentimi i parë për të trajtuar pacientët me kriptorhidizëm me GnRH është bërë nga Bergada et al dhe ka rezultuar i pasukseshëm⁸¹. Rezultatet e para janë vërejtur në punimin e Bartsch dhe Frick⁸², të cilët e aplikuan përmes injeksioneve intramuskulare, shkalla e suksesit raportohet në 84% të pacientëve. Dahlen në vitin 1974⁸³ vërteton se aplikimi intranasal në formë spreji i GnRH stimulon hipofizën për të liruar LH dhe FSH.

Dozimi intranasal 200µg është ekuivalent i 2-10 µg të aplikuar i.v¹⁰³. Doza më e ulët për të stimuluar LH në sasi signifikante është 3µg i.v ndërsa për FSH 25µg¹⁰⁴ ndërsa përqendrimi maksimal në plazmë arrihet 30-45 minuta pas stimulimit¹⁰³.

Studimet farmakokinetike dhe metabolike të GnRH kanë treguar që ky peptid metabolizohet shpejt dhe eliminohet nga organizmi ndërsa sekretimi i gonadotropinës është mbajtur disa orë për shkak të stimulimit të receptorëve¹⁰³.

Studimet më pëmbajtësore për të parë efektin e trajtimit me GnRH, janë bërë nga autorët:

- Pirazzoli et al¹⁰⁵ trajtuan dy grupe të pacientëve me testis kriptorhid, grupi i parë është trajtuar me dozë 6x100µg në dite prej nazal në çdo vrimë të hundës (1200µg në ditë), ndërsa grupi i dytë me 2x500µg në ditë (1000µg), për një periudhë kohore prej 7 ditësh. Nga 47 pacientët e trajtuar 14 apo 29.8% kanë pasur rezultat pozitiv që rezultoi me zbritje të testisit në skrotum, nga këta 5 pacient apo 21.7% i përkisnin grupit të parë dhe 9 pacient apo 37.5% bënë pjesë në grupin e dytë. 16 pacient treguan sukses parcial, 9 që i përkisnin grupit të parë apo 39.1% dhe 7 apo 29.2% të grupit të dytë. Ky studim vërtetoi

rolin e GnRH në indukimin e zbritjes së testiseve te pacientët kriptohidik. Nivelet bazale të LH dhe FSH në plazmë kanë mbetur në vlera të njëjta si para ashtu edhe pas trajtimit.

- Happ dhe bashkëpunorët^{106,107}, trajtuan 25 pacient të moshës 1-11 vjeç me sprej GnRH të cilët ishin diagnostifikuar me testis uni apo bilateral kriptorhid.

Të gjithë pacientët e përfshirë në studim kanë qenë në stadin P1 të zhvillimit pubertal. 16 pacient kanë pasur 17-ketosteroide në testin e urines, ndërsa 18 pacientëve që u është bërë PBI testi, nivelet e T3 dhe T4 kanë rezultuar në plazmë në vlera normale. Ekzaminimet pas aplikimit të GnRH treguan që vlerat maksimale të LH te pacientët kriptorhid, janë dukshëm më të ulëta nëse krahasohen me pacientët që nuk kanë shenja për retencë testikulare.

Në studim për të shmangur testiset retraktile të cilat do të ndikonin në rezultatin e përgjithëshëm, pozicioni i testiseve është vlerësuar në mënyrë të pavarur nga dy mjekë specialist, ndërsa kontrollat janë bërë në bazë javore. Nëse një pozicion patologjik është shëndrruar në pozicion fiziologjik, trajtimi është konsideruar i sukseshëm, nëse nga pozicioni intraabdominal testisi ka përfunduar në kanal inuinal, trajtimi është konsideruar sukses i pjesërishtëm^{106,107}. Pacientët janë trajtuar me 6x200µg GnRH në ditë, në periudhën maksimale prej 10 javësh. Në shumicën e rasteve, pas trajtimit 2 deri në 5 javor, testiset kanë zbritur në qesen skrotale. Gjashtë muaj pas përfundimit të terapise, 12% e pacientëve kanë pasur relaps. Nuk ka pasur asnjë rast me efekte anësore, si dhe nuk janë detektuar antitropa kundër GnRH në fund të trajtimit.

Nomenklatura e pozicioneve të testiseve në studimin e Happ et al

Klasifikimi	Pozita
0	Intra-abdominal ose mungon
1	Inguinal (i fiksuar)
2	Inguinal (i levizshem)
3	Në Inguinum i lokalizuar: është e mundur të manipulohet gjer në skrotum, por kthehet në pozicionin e mëhershëm menjëher në momentin që e lirojm (Rrëshqitës).
4	Lart në skrotum (Pendelhoden)
5	Në skrotum (i përhershëm).

Autori Hadziselimoviç në hulumtimet e tij kundërshton idenë se terapia hormonale ka efekt vetëm kur kemi të bëjmë me testistet retraktile. Në studimin e realizuar në Universitetin e Würzburgut të publikuar në vitin 1979 janë përzgjedhur 60 pacient të diagnostifikuar me kriptorhizëm¹¹⁵, pozicioni i testiseve është konfirmuar nga dy kirurg pediatrik. Pacientët me testis retraktil dhe rastet kur testisi ka mundur të manipulohet manualisht në qesen skrotale janë eliminuar nga studimi. Sipas protokollit pacientët nga kjo grup janë ndarë në dy nëngrupe pa ndonjë kriter dhe janë caktuar për trajtim me GnRH apo për të ju nënshtuar ndërhyrjes kirurgjike direkte pa terapi hormonale paraprake, me ç'rast janë analizuar ndryshimet në indin testikular të të dy grupeve. Për ta kompletuar këtë studim i është shtuar edhe grupi i 3, pacientë që janë trajtuar me hCG por pa sukses. Në 56% të pacientëve terapia me GnRH ka rezultuar e sukseshme, ndërsa në 34% ka dështuar. Shumica e testiseve retente 78% kanë qenë të lokalizuara në regjionin inguinal para trajtimit.

Në të gjitha biopsitë testikulare janë evidentuar ndryshimet histologjike që janë karakteristike për testiset kriptorhide, zvogëlim i numrit të spermatogonieve, trashje e indit lidhës peritubular, si dhe dhe atrofi të qelizave të Leydigut, kjo njëkohësisht ka shërbyer edhe si prove që vetëm pacientët me kriptorhizëm real janë trajtuar.

Sipas këtij studimi pacientët e trajtuar me GnRH kanë pasur S/T (spermatogonia count) 0.38 ± 0.52 , si dhe diametrin e tubulit nga $51 \mu \pm 7 \mu$.

Pacientët e trajtuar me hCG kanë pasur numërin e S/T nga 0.35 ± 0.57 , ndërsa diametrin e tubulit nga $50 \mu \pm 4 \mu$.

Grupi i tretë i pacientëve, pacientët që janë operuar dhe që nuk janë trajtuar me terapi hormonale, kanë pasur S/T 0.43 ± 0.7 , si dhe diametrin e tubulit nga $50 \mu \pm 3 \mu$. Me këtë trajtim nuk është vërejtur ndonjë ndryshim në numrin e qelizave gjermanative.

Në këtë studim nuk ka pasur korelacion në mes të numrit të spermatogonieve dhe shtimit të indit kolagjenoz apo edemës së indit lidhor peritubular, por vërehet se te pacientët në të cilët qelizat e Leydigut janë paraqitur me shpesh në intersticium, ka pasur më pak ndryshime të indit lidhor peritubular. Morfologjia e qelizave të Leydigut është ndryshuar dukshëm pas trajtimit me GnRH. Janë gjetur tre lloje të ndryshme të qelizave të Leydigut.

1. Qelizat prekursorë të Leydigut, të cilat diferencohen prej fibroblasteve peritubulare
2. Qelizat juvenile të Leydigut
3. Forma tranzitore

Karakteristikë e trajtimit me GnRH është mobilizimi i prekursorëve të qelizave të Leydigut.

Qelizat e Sertolit pas trajtimit me GnRH pësojnë ndryshime të evidente, citoplazma e tyre ka pasur copëza të lipideve dhe shenja të invaginimit janë shfaqur në nukleus.

3.2 Trajtimi kirurgjik

Përkundër entuziazmit që ka ekzistuar për efektshmërin e terapisë hormonale, ndërhyrja kirurgjike mbetet kryesore për trajtimin e kriptorhidizmit. Trajtimi i hershëm kirurgjik bazohet në parandalimin e ndryshimeve sekondare degjenerative të testisit si pasojë e tempertaurës më të lartë⁸⁴. Ka pasur kontradikta sa i përket moshës ideale për ndërhyrje kirurgjike, por studimet flasin për degjenerim të hershëm të qelizave gjerminative që fillojnë nga moshë 6 deri në 12 muajsh, ndërsa të fëmijet e moshës shkollore është e evidente atrofia makroskopike. Të gjitha këto flasin në favor të degjenerimit progresiv të testisit retent⁸⁶⁻⁸⁷. Kjo është në kundërshtim të plotë me rekomandimet e viteve të 50-ta të shekullit të kaluar ku në bazë të observimit të Charny⁵ dhe Wolgin ndërhyrjet rekomandoheshin në moshë të pubertetit. Ndërhyrjet kirurgjike fillojnë në vitin 1820 dhe që nga ajo kohë janë provuar teknika operatore të ndryshme.

Orchiopexioni për herë të parë është tentuar të bëhet nga Rosenmerkel në vitin 1820⁹¹, por operacioni nuk është bërë i njohur deri në fund të shekullit 19. Në këtë periudhë Bevan përshkruan diseksionin e kordës për të arritur gjatësinë e duhur, që testisi të arrijë në skrotum¹⁰⁸.

Torek në vitin 1909 propozon fiksimin e testisit për fascia lata në mënyrë subkutane ndërsa në fazën e dytë, vendosjen e testisit në skrotum¹⁰⁹.

Teknika operatore e përshkruar nga Cabot dhe Nesbit¹¹⁰, ka pasur popullaritet një kohë. Teknikë kjo e cila konsiston në vendosjen e suturës joabsorbuese në polin e poshtëm të testisit, i cili pastaj me traksion tërhiqet në skrotum.

Orchiopexioni në dy stade për trajtimin e testiseve intra-abdominale ose të vendosura lart në kanal inkuinal, përshkruhet për herë të parë nga Snyder dhe Chaffin⁸⁸ në vitin 1955 dhe është përkrahur nga shumë kirurgj pediatrik të kohës. Operacioni i parë mundëson zbritjen e testisit në regjionin e poshtëm të kanalit inkuinal ndërsa operacioni i dytë bëhet pas 6 ose 12 muajsh dhe rezulton me vendosjen e testisit në qesen skrotale.

Duke e përdorur metodën në dy stade sipas Gross dhe Jewet¹¹¹ vetëm 8 nga 1222 pacient kanë pasur nevojë për ndërhyrje shtesë, për të vendosur testisin në skrotum. Autorët Persky dhe Albert¹¹² në serinë e 400 rasteve, raportojnë për 13 pacient që kanë pasur nevojë për ndërhyrje shtesë dhe nga këta 9 pacient janë trajtuar me sukses.

Zer¹¹³ në vitin 1975 raporton 62 raste me ndërhyrje kirurgjike në dy stade, ku 90% të rasteve kanë pasur sukses në vendosjen e testiseve në qesen skrotale, në dy raste është gjetur testis atrofik dhe ky autor rekomandon periudhë 3 vjeçare në mes të dy operacioneve. Si alternativë ndaj operacionit në dy stade është orchiopexioni sipas Fowler-Stephens⁵⁰, me ç'rast enët e gjakut ligohen në pjesën intrabdominale dhe testisi vaskularizohet nga qarkullimi kolateral, arteria e duktusit dhe enët e m.kremaster.

Silber dhe Kelly ¹⁴ në vitin 1976 përshkruan për herë të parë teknikën operatore mikrokirurgjike e cila quhej edhe autotransplant. Teknika konsiston në ndarjen e enëve spermatike nga aorta dhe vena cava, dhe anastomozën e tyre për enët a.iliake dhe v.iliake duke përdorur si graft arterien dhe venën epigastrike. Metodë që një kohë është përdorur nga urologët, por për shkak të komplikimeve dhe procedurës të ndërlikuar më nuk përdoret.

Në ditet e sotme zakonisht përdoret metoda e orchipexionit standard e përshkruar për herë të parë nga Schoemaker⁴⁸.

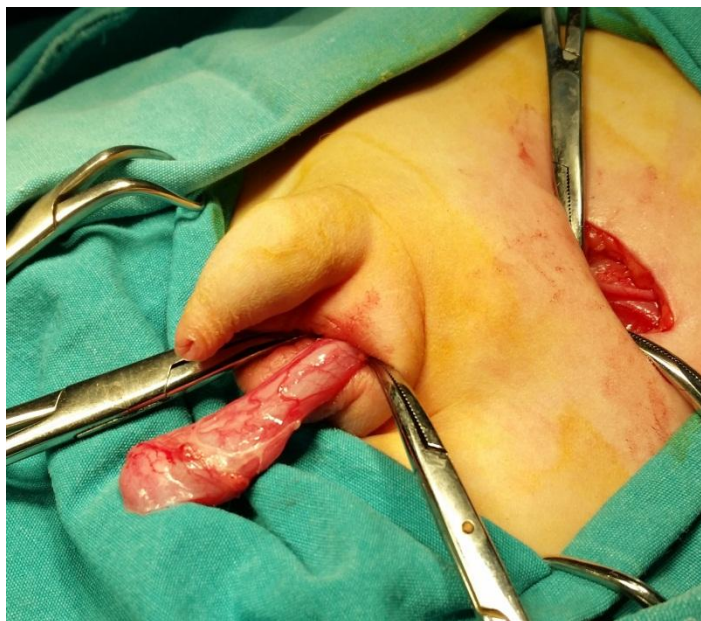


Foto 1. Orchiohuniculolysis et orchiopeixio testis lat.sin sec Schoemaker (QKUK-Prishtinë).

Metoda me e re laparsokopike në trajtimin e testiseve intrabdominale është SLTO- two stage laparoscopic traction orchiopexy e bërë për herë të parë nga Shehata në vitin 2009⁸⁹. Kjo ndërhyrje nënkupton fiksimin e testisit intraabdominal mbi dhe medialisht në spinën mediale anteriore kontralaterale për 12 javë, periudhë gjatë së cilës bëhet zgjatja e elementeve të funikulosit, ndërsa ndërhyrja e dytë pas 12 javësh vendos testisin në subdartos.

Rastet e diagnostikuara me sindromat si psh: Sindroma Klinferter e shprehur me kariotipin XYY dhe XXXY e cila shpesh manifestohet me azospermi apo rastet pseudohermaphroditism ku kemi biosintezë defektoze të testosteronit dhe gjenezë të çrregulluar të gonadeve nuk kanë ndonjë benefit nga orchipexioni dhe si të tilla duhet marrë në konsideratë.

Në rastet e inkompetencës së rëndë mentale, ka propozime që për pacientë të tillë të rikonsiderohet nevoja për ndërhyrje kirurgjike. Propozimet e tilla kanë implikime etike dhe rregullohen sipas legjislacionit të vendit përkatës.

Vendosja e indikacionit për Orchioectomi zakonisht është kur nuk ka ndonjë benefit nga testisi. Në rastet kur nuk mund të ketë spermatogjenezë efektive dhe duke ditur faktin që testiset kriptorhide gjasat i kanë më të mëdha për malinjitet , orchioectomia mund të jetë një nga opsionet.Orchioectomia apo heqja e testisit duhet marrë në konsideratë edhe në rastet me testis unilateral intraabdominal,pasi që në këto raste testisi është i pazhvilluar dhe orchiopexioni nuk rrit gjasat për fertilitetit.Këta pacient shpesh kanë anomali shoqëruese si agjenezë të epididimisit apo te duktusit.Është indikativ fakti se rreth 50% të tumoreve testikulare kanë lidhshmëri me testiset intrabdominale⁶².Orchioectomia bilaterale te pacientët me testise intraabdominale, preferohet në rastet kur në serum vlerat e testosteronit janë të ulta dhe njëkohësisht ka rritje të LH.Kjo tregon mosfunksionim të qelizave të Leydigut dhe këta pacientë janë më të rrezikuar për paraqitje të tumoreve.

3.2.1 Komplikimet e ndërhyrjes kirurgjike

Komplikimet pas ndërhyrjes kirurgjike janë 5%¹⁴².Komplikimi më serioz është dëmtimi apo lëndimi i enëve të gjakut të testisit që rezulton me atrofi të testisit.Kujdes të shtuar gjatë ndërhyrjes kirurgjike i kushtohet vas deferens, i cili është mjaft i ndieshëm, çdo manipulim apo shtypje e tij me instrumente kirurgjike mund te rezulton me okluzion të duktusit.Fakti që me zhvillimin e kirurgjisë, pacientët operohen në moshë gjithnjë më të hershme, infeksioni i plagës është komplikimi më i shpeshtë që mund të ndodhë.Testiset që nuk palpohen, që janë me lokalizim në abdomen është vështir që në një akt të zbresin në skrotum.Zakonisht bëhet ndërhyrja kirurgjike në dy akte e cila rezulton me rrezik më të lartë të komplikimeve.Gangrena e testisit në këto raste raportohet 3% ndërsa 15%-20% të testiseve kanë një shkallë të atrofisë pas operacionit¹⁴³.

Përkundër faktit që komplikimet e orchiopexionit janë minimale, rol kyç ne këtë aspekt luan përvoja e kirurgut dhe përkujdesja postoperative.

4. QËLLIMI I STUDIMIT

Qëllimi kryesor i këtij studimi krahasues është që të hulumtohen ndryshimet histopatologjike të testiseve, të trajtuar paraprakisht me hormone (hCG) kundrejt atyre që i nënshtrohen ndërhyrjes kirurgjike direkte, pa terapi paraprake.Trajtimi hormonal në të gjitha rastet e ekzaminuara është përshkruar nga ana e mjekut familjar, pediatri apo spitaleve rajonale në Republikën e Kosovës. Nga numri i pëgjithshëm i pacientëve të operuar 523 në total, 70 pacientë kanë shprehur gatishmëri të marrin pjesë në këtë studim.Nga numri i 70 pacientëve në studim,32 pacient paraprakisht kanë marrë terapi hormone dhe 38 pacient që janë operuar pa trajtim hormonal

preoperator. Të gjithë pjesmarrësit në këtë studim kanë nënshkruar formularin, ku në mënyrë të detajuar është përshkruar arsyetimi i studimit, procedura e operative, marrja e biopsisë, dhe pranimi me vetdëshirë për marrje pjesë në studim.

5 .REZULTATET

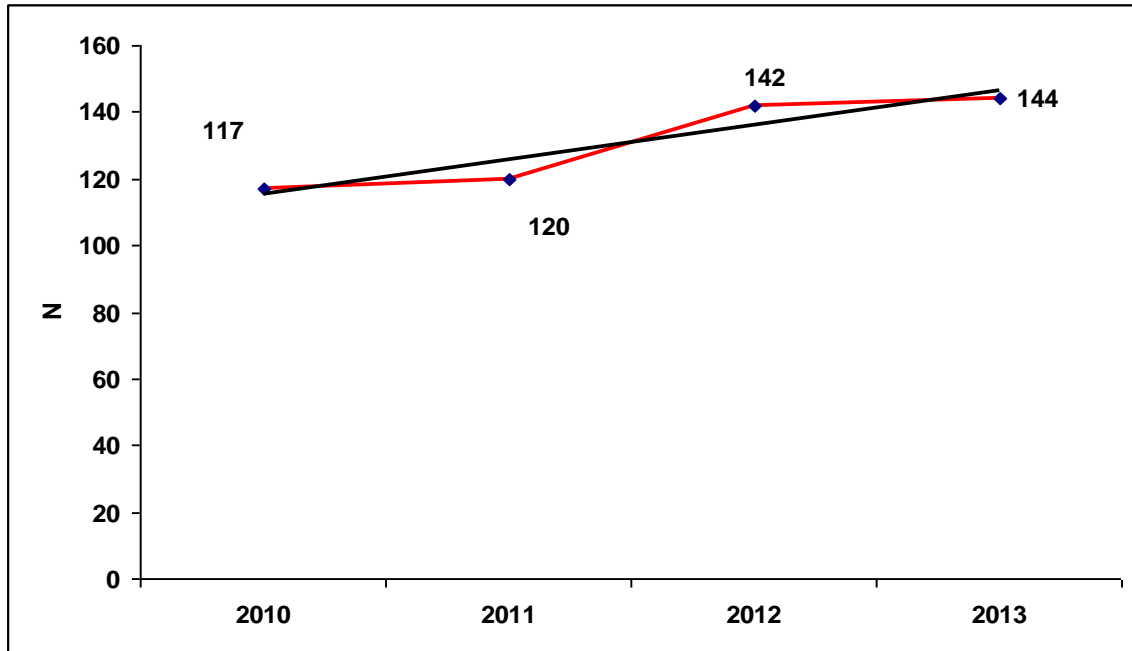
Në klinikën e kirurgjisë së fëmijëve gjatë periudhës 2010 deri 2013 janë operuar 523 fëmijë me diagnozën retensio testis nga të cilët 117 ose 22.4% në vitin 2010, 120 ose 22.9% në vitin 2011, 142 ose 27.2% në vitin 2012 dhe 144 ose 27.5% në vitin 2013. Me përjashtim të vitit 2012 në të gjitha vitet kanë dominuar rastet me lateralizim djathtas kështu që nga numri i përgjithshëm (n=523) 282 ose 53.9% ishin Lat. Dex. 216 ose 41.3% Lat. Sin dhe 25 ose 4.8% ishin bilaterale.

5.1 Pacientët me retensio testis të operuar në klinikën e kirurgjisë së fëmijëve sipas viteve dhe lateralizimit

Lateralizimi	Viti 2010		Viti 2011		Viti 2012		Viti 2013		Gjithsej		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Lat. Dex.	62	53.0	71	59.2	63	44.4	86	59.7	282	53.9	
Lat. Sin.	49	41.9	42	35.0	71	50.0	54	37.5	216	41.3	
Bill.	6	5.1	7	5.8	8	5.6	4	2.8	25	4.8	
Gjithsej	N	117	100.0	120	100.0	142	100.0	144	100.0	523	100.0
	%	22.4	-	22.9	-	27.2	-	27.5	-	100.0	-
Mosha mesatare (vjet)	6.5		6.1		5.7		5.3		5.9		

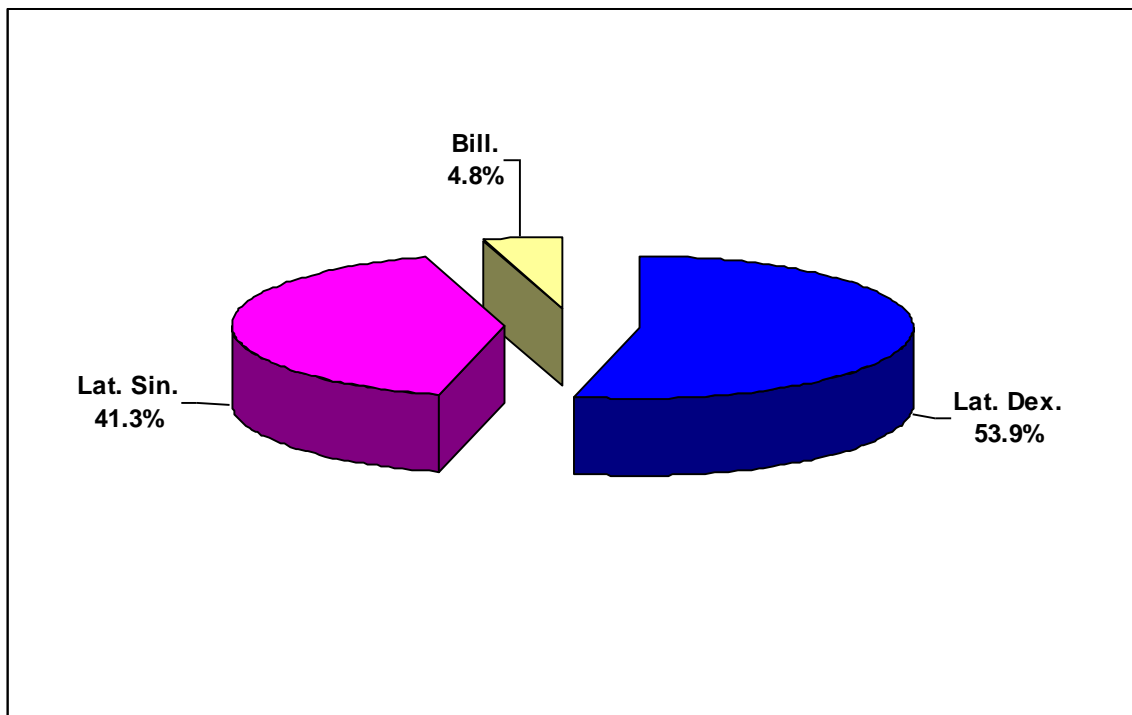
Tabela 1

Mosha mesatare e këtyre fëmijëve ishte 5.9 vjet. Mosha mesatare e fëmijëve të operuar në vitin 2010 ishte 6.5 vjeç, në vitin 2011 ishte 6.1 vjeç, në vitin 2012 ishte 5.7 vjeç dhe në vitin 2013 ishte 5.3 vjeç. Pra prej vitit në vit kemi rritje të lehtë të numrit të rasteve por njëkohësisht zvogëlim të moshës mesatare të fëmijëve të operuar (Tabela 1).



Grafiku 1. Trendi i fëmijëve të operuar sipas viteve

Sipas viteve, kemi tendencë të rritjes së numrit të rasteve me retension të testiseve të operuar në klinikën e Kirurgjisë së fëmijëve (Grafiku 1).



Grafiku 2. Lateralizimi i retensionit të fëmijët e përfshirë në hulumtim

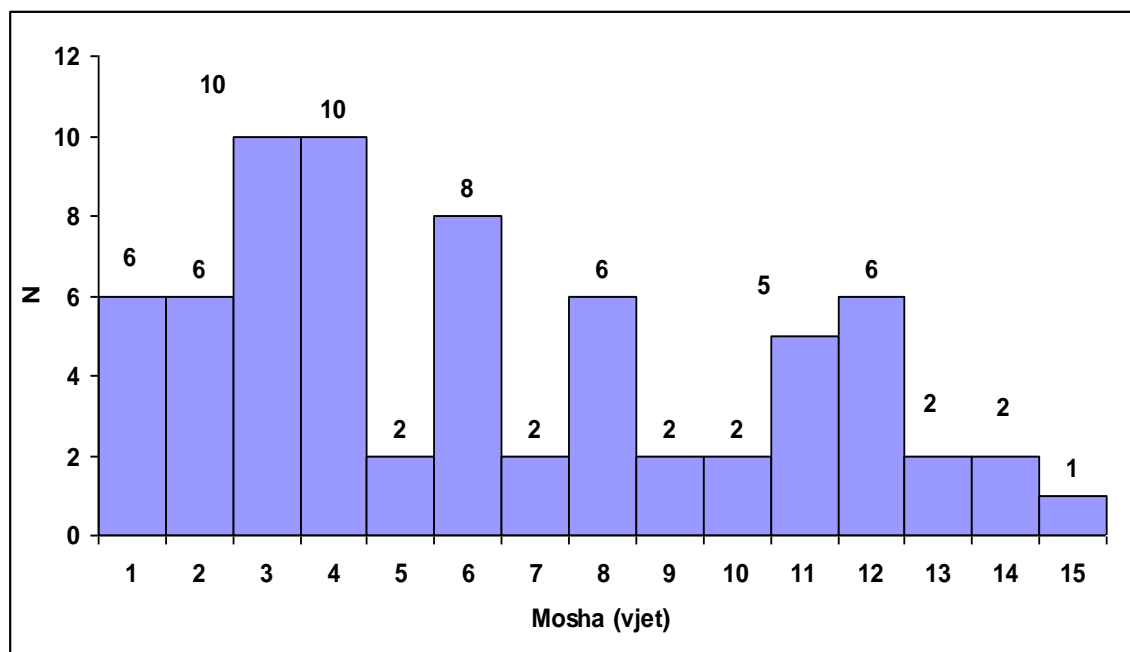
Në 53.9% të fëmijëve të operuar në klinikën e Kirurgjise së Fëmijëve në QKUK ngecja e testisit ka qenë djathtas, në 41.3% të rasteve majtas dhe në 4.8% të rasteve bilateral (Grafiku 2).

Nga këta pacient në hulumtim të mëtejshëm janë përfshirë 70 pacient të cilëve u janë marrë biopsitë dhe u janë bërë ekzaminimet histopatologjike. Grupi i trajtuar me hormone preoperatorë përbëhet nga 32 pacient, dhe grupi i dytë 38 pacient të cilët i janë nënshtruar intervenimit kirurgjik, pa marrë terapi hormonale. Fëmijët e të dy grupeve ishin të moshës 1 deri 15 vjeçare (Tabela 2).

5.1.1 Të hulumtuarit sipas grupit të studimit dhe moshës

Moshë	Gr. Studimit					
	Me hormone		Pa hormone		Gjithsej	
	N	%	N	%	N	%
1	5	15.6	1	2.6	6	8.6
2	1	3.1	5	13.2	6	8.6
3	7	21.9	3	7.9	10	14.3
4	6	18.8	4	10.5	10	14.3
5	-	-	2	5.3	2	2.9
6	5	15.6	3	7.9	8	11.4
7	-	-	2	5.3	2	2.9
8	3	9.4	3	7.9	6	8.6
9	1	3.1	1	2.6	2	2.9
10	1	3.1	1	2.6	2	2.9
11	-	-	5	13.2	5	7.1
12	2	6.3	4	10.5	6	8.6
13	-	-	2	5.3	2	2.9
14	1	3.1	1	2.6	2	2.9
15	-	-	1	2.6	1	1.4
Gjithsej	32	100.0	38	100.0	70	100.0

Tabela 2



Grafiku 3. Numri i fëmijëve të përfshirë në hulumtim sipas moshës

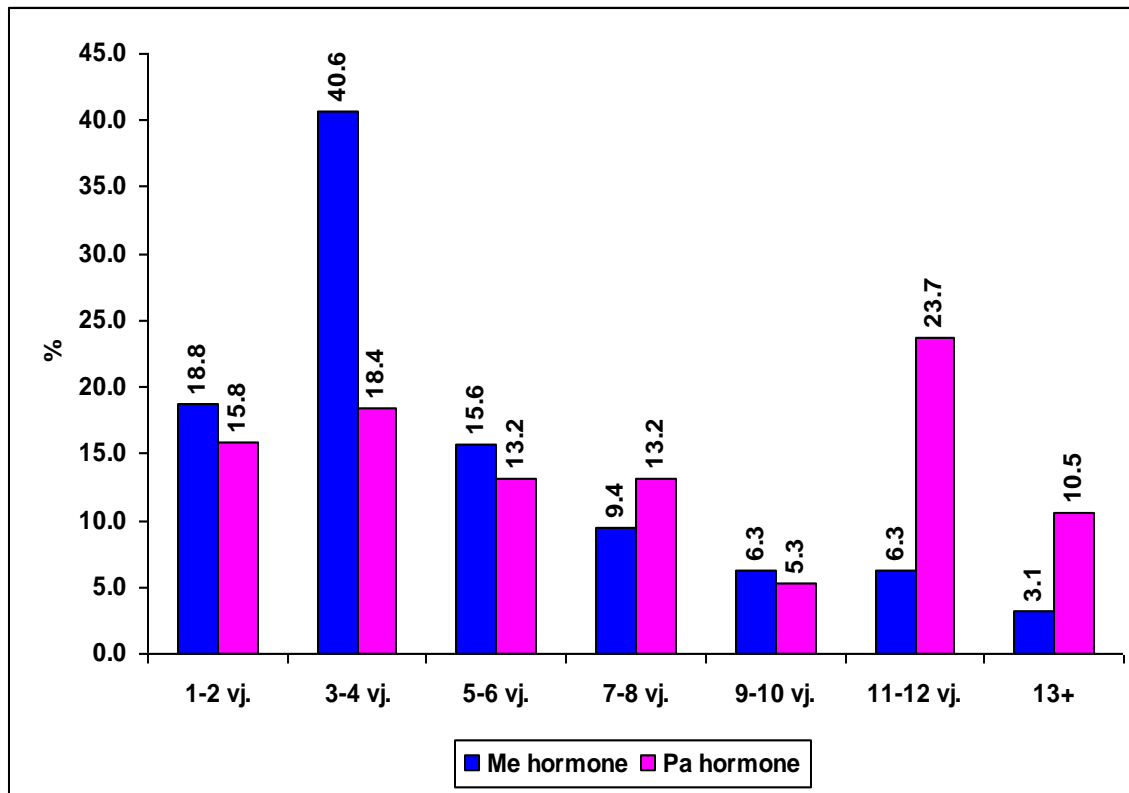
Siq vërehet në grafikun 3, fëmijët e përfshirë në hulumtim ishin të moshave të ndryshme por me dominim të moshës 3 dhe 4 vjeçare.

Të hulumtuarit sipas grupit të studimit dhe grup-moshës

Grup-mosha (vjet)	Gr. Studimit				Gjithsej	
	Me hormone		Pa hormone		N	%
	N	%	N	%		
1-2 vj.	6	18.8	6	15.8	12	17.1
3-4 vj.	13	40.6	7	18.4	20	28.6
5-6 vj.	5	15.6	5	13.2	10	14.3
7-8 vj.	3	9.4	5	13.2	8	11.4
9-10 vj.	2	6.3	2	5.3	4	5.7
11-12 vj.	2	6.3	9	23.7	11	15.7
13+	1	3.1	4	10.5	5	7.1
Gjithsej	32	100.0	38	100.0	70	100.0

Tabela 3

Me qëllim të studimit me të lehtë, fëmijët e përfshirë në hulumtim janë ndarë në grup moshë. Në grupin e trajtuar me hormone preparatore, 75.0% të rasteve ishin të moshës 1 deri në 6 vjeç ndërsa në grupin e patrajtuar me hormone të kësaj grupmoshe ishin 47.4% të rasteve (Tabela 3).



Grafiku 4. Struktura e fëmijëve të përfshirë në hulumtim sipas grup-moshës dhe grupeve

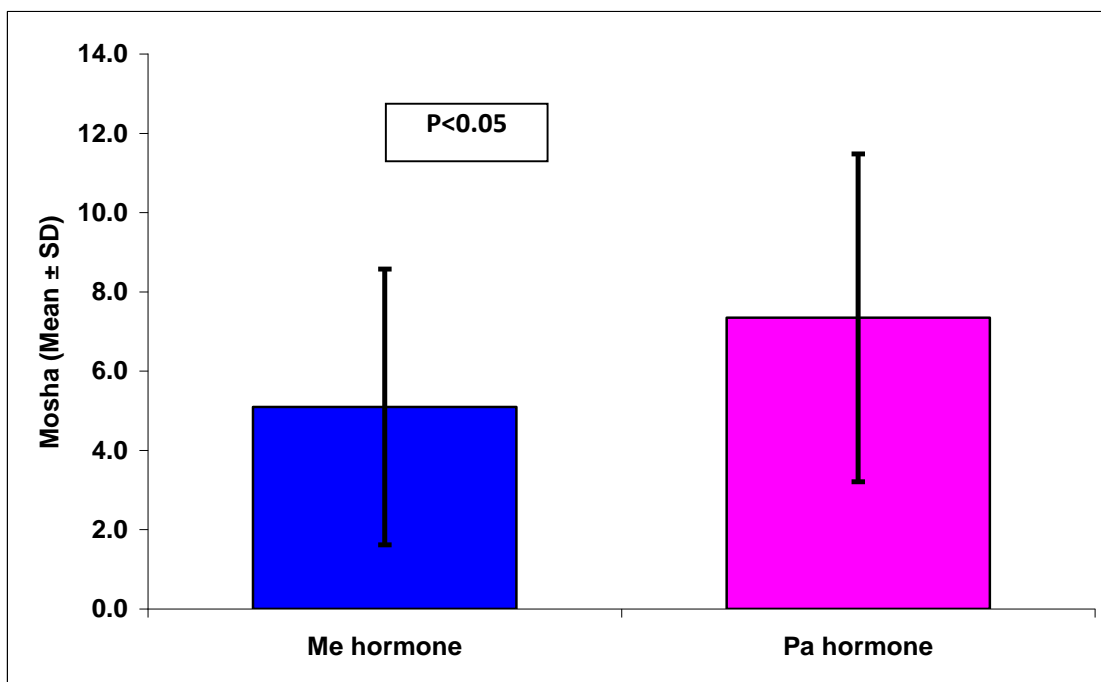
Dallimi më i madh në strukturën moshore sipas grupeve vërehet në moshat 3-4 vjeç ku dominon grupi i trajtuar me hormone dhe në moshat 11 e më shumë vjeç, ku dominon grupi i patrajtuar me hormone (**Grafiku 4**).

Tabela 4. Moshë mesatare e fëmijëve të përfshirë në hulumtim sipas grupeve

Moshë	Gr. Studimit		Gjithsej
	Me hormone	Pa hormone	
N	32	38	70
Mean	5.1	7.3	6.3
SD	3.5	4.1	4.0
Min	1.0	1.0	1.0
Max	14.0	15.0	15.0
Mann-Whitney test	U'=795, P=0.027		

Tabela 4

Mosha mesatare e fëmijëve të përfshirë në hulumtim ishte 6.3 vjeç (SD ± 4.0 vjeç), rangi 1 deri 15 vjeç. Mosha mesatare e fëmijëve të grupit të trajtuar me hormone të përfshirë në hulumtim ishte 5.1 vjeç (SD ± 3.5 vjeç), rangi 1 deri 14 vjeç. Mosha mesatare e fëmijëve të grupit të patrajtuar me hormone të përfshirë në hulumtim ishte 7.3 vjeç (SD ± 4.1 vjet), rangi 1 deri 15 vjet. Me Mann – Whitney test kemi fituar dallim me sinjifikance të rëndësishme statistikore në moshën mesatare sipas grupeve (U'=795, P=0.027). Tabela 4 ,Grafiku 5



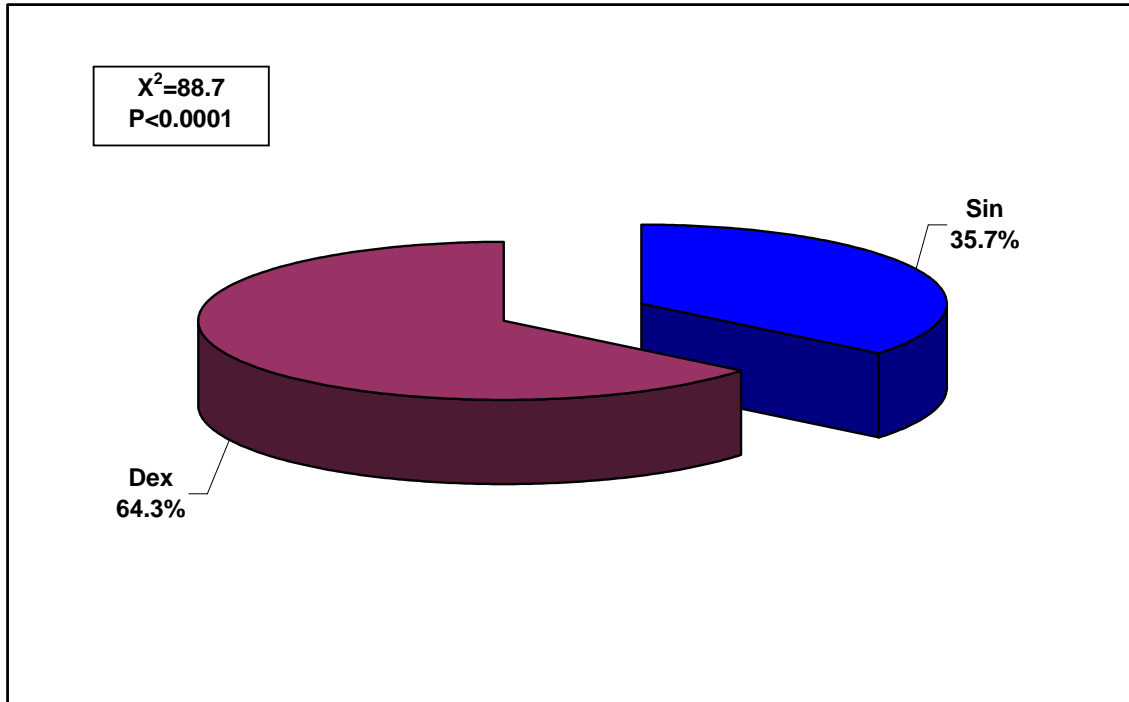
Grafiku 5. Mosha mesatare e fëmijëve të përfshirë në hulumtim sipas grupeve

5.1.2 Të hulumtuarit sipas grupit të studimit dhe lateralitetit

	Gr. Studimit				Gjithsej	
	Me hormone		Pa hormone		N	%
Ana	N	%	N	%		
Sin	10	31.3	15	39.5	25	35.7
Dex	22	68.8	23	60.5	45	64.3
Gjithsej	32	100.0	38	100.0	70	100.0

Tabela 5

Në 70 fëmijët e përfshirë në hulumtim ka dominuar ana e djathtë me dallim sinjifikant ($X^2=88.7$ $P<0.0001$), (Tabela 5 dhe Grafiku 6). Në grupin e trajtuar me hormone 68.8% të rasteve ishin me lateralizim djathtas, ndësa në grupin e patrajtuar hormone 60.5% të rasteve ishin me lateralizim djathtas.



Grafiku 6. Struktura e fëmijëve të përfshirë në hulumtim sipas anës së prekur

5.1.3 Të hulumtuarit sipas grupit të studimit dhe prezencës së indit fibrokolagjen

Indi fibrokolagjen	Gr. Studimit				Gjithsej	
	Me hormone		Pa hormone		N	%
	N	%	N	%		
I shtuar	11	34.4	23	60.5	34	48.6
Jo i shtuar	21	65.6	15	39.5	36	51.4
Gjithsej	32	100.0	38	100.0	70	100.0
X ² -test	$X^2=3.767, P=0.052$					

Tabela 6

Në 48.6% të fëmijëve të përfshirë në hulumtim, indi fibrokolagjen ishte i shtuar. Në grupin e trajtuar me hormone në 34.4% të rasteve, ndërsa në grupin e patrajtuar me hormone në 60.5% të rasteve indi fibrokolagjen ishte i shtuar. Edhe pse në grupin e patrajtuar me hormone, indi

fibrokologjen ishte në sasi të shtuar me X^2 -test nuk kemi fituar dallim me sinjifikancë të rëndësishme statistikore në sasinë e indit fibrokologjen sipas grupeve ($X^2=3.767$, $P=0.052$).

Tabela 6

5.1.4 Të hulumtuarit sipas grupit të studimit dhe diametrit të tubuleve semifere

Diametri I tubuleve seminifere	Gr. Studimit				Gjithsej	
	Me hormone		Pa hormone		N	%
	N	%	N	%		
Reduktuar	12	37.5	16	42.1	28	40.0
Nuk vërehen	2	6.3	10	26.3	12	17.1
I zakonshëm	18	56.3	12	31.6	30	42.9
Gjithsej	32	100.0	38	100.0	70	100.0
X^2 -test	$X^2=6.639$, $P=0.036$					

Tabela 7

Në 40.0% të fëmijëve të përfshirë në hulumtim diametri i tubuleve seminifere ishte i reduktuar. Në grupin e trajtuar me hormone në 37.5% të rasteve diametri i tubuleve seminifere ishte i reduktuar, ndërsa në grupin e patrajtuar me hormone në 42.1% të rasteve. Me X^2 -test kemi fituar dallim me sinjifikancë të rëndësishme statistikore në diametrin e tubuleve seminifere sipas grupeve ($X^2=6.639$, $P=0.036$), Tabela 7.

5.1.5 Të hulumtuarit sipas grupit të studimit dhe prezencës së qelizave të Sertolit

Qelizat e Serolit	Gr. Studimit				Gjithsej	
	Me hormone		Pa hormone		N	%
	N	%	N	%		
Prezente	32	100.0	31	81.6	63	90.0
Nuk vërehen	-	-	7	18.4	7	10.0
Gjithsej	32	100.0	38	100.0	70	100.0

Tabela 8

Zakonisht qelizat e Sertolit vërehen në indin testikular, por kemi pasur gjashtë raste në grupin e pa trajtuar me hormone, ku indi testikular fiziologjik ka munguar dhe si pasojë qelizat e Sertolit nuk janë vërejtur (Tabela 8).

5.1.6 Të hulumtuarit sipas grupit të studimit dhe prezencës të qelizave gjerminative

Qelizat gjerminative	Gr. Studimit				Gjithsej	
	Me hormone		Pa hormone		N	%
	N	%	N	%		
Po	23	71.9	26	68.4	49	70.0
Jo	9	28.1	12	31.6	21	30.0
Gjithsej	32	100.0	38	100.0	70	100.0
X ² -test	X ² =0.003, P=0.958					

Tabela 9

Qeliza gjerminative në indin testikular janë gjetur në 70.0% të rasteve të përfshira në hulumtim. Në grupin e pacientëve të trajtuar me hormone qelizat gjerminative janë gjetur në 71.9% kurse në grupin e pa trajtuar me hormone janë gjetur në 68.4% të rasteve të përfshira në hulumtim. Me X² test nuk kemi fituar dallim me sinjifikance të rëndësishme statistikore në gjetjen e qelizave gjerminative sipas grupeve (X²=0.003, P=0.958).

Tabela 9.

5.1.7 Të hulumtuarit sipas grupit të studimit dhe prezencës se qelizave të Leydigut

Qel. Leydigut	Gr. Studimit				Gjithsej	
	Me hormone		Pa hormone		N	%
	N	%	N	%		
Hiperplazion	4	12.5	3	7.9	7	10.0
Nuk vërehen	1	3.1	7	18.4	8	11.4
Nuk ka hiperplazion	27	84.4	28	73.7	55	78.6
Gjithsej	32	100.0	38	100.0	70	100.0
X ² -test	X ² =0.630, P=0.427					

Tabela 10

Hiperplazion të qelizave të Leydigut është vërejtur në 10.0% të rasteve të përfshira në hulumtim. Në grupin e trajtuar me hormone hiperplazion i qelizave të Leydigut është hasur në 12.5% të rasteve, kurse në grupin e patrajtuar me hormone është gjetur në 7.9% të rasteve të përfshira në hulumtim. Me X² test nuk kemi fituar dallim me sinjifikance të rëndësishme

statistikore në gjetjen e rasteve me hiperplazion të qelizave të Lejdygut sipas grupeve ($X^2=0.630$, $P=0.427$).Tabela 10.

5.1.8 Të hulumtuarit sipas grupit të studimit dhe llojit të stromës

Stroma	Gr. Studimit				Gjithsej	
	Me hormone		Pa hormone		N	%
	N	%	N	%		
Shtim te indit fibrotic	19	59.4	21	55.3	40	57.1
Shkrift edematoz	13	40.6	17	44.7	30	42.9
Gjithsej	32	100.0	38	100.0	70	100.0
X^2 -test	$X^2=0.011$, $P=0.917$					

Tabela 11

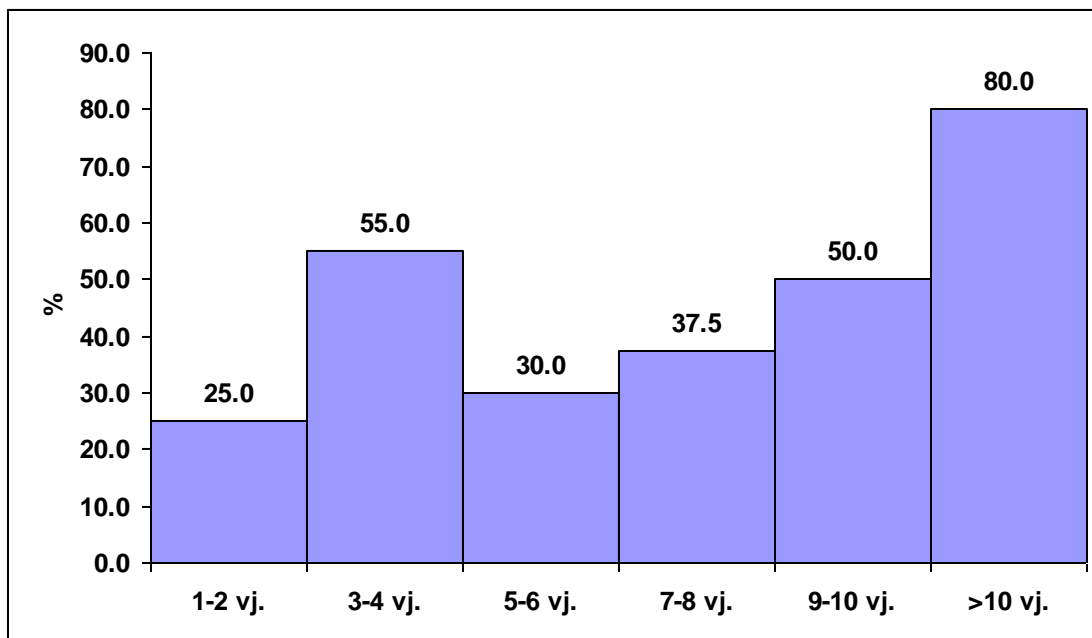
Stromë e shkrift edematoze është gjetur në 42.9% të rasteve të përfshira në hulumtim.Në grupin e trajtuar me hormone stromë e shkrift edematoze është gjetur në 40.6% të rasteve,ndësa në grupin e patrajtuar me hormone është gjetur në 44.7% të rasteve të perfshira në hulumtim. Me X^2 test nuk kemi fituar dallim me sinjifikancë të rëndësishme statistikore në gjetjen e rasteve me strome të shkrift edematoze sipas grupeve ($X^2=0.011$, $P=0.917$).Tabela 11.

5.1.9 Prezenca e indit fibrokologjen te të hulumtuarit sipas grup moshës

Grup-mosha (vjet)	Indi fibrokologjen				Gjithsej	
	I shtuar		Jo i shtuar		N	%
	N	%	N	%		
1-2 vj.	3	25.0	9	75.0	12	100.0
3-4 vj.	11	55.0	9	45.0	20	100.0
5-6 vj.	3	30.0	7	70.0	10	100.0
7-8 vj.	3	37.5	5	62.5	8	100.0
9-10 vj.	2	50.0	2	50.0	4	100.0
>10 vj.	12	80.0	4	26.7	15	100.0
Gjithsej	34	48.6	36	51.4	70	100.0

Tabela 12

Në 80.0% të fëmijeve të moshës 10 e më shumë vjeçare, indi fibrokologjen ishte i shtuar në indin testikuar të ekzaminuar.Me rritjen e moshës është rritur edhe sasia e indit fibrokologjen (Tabela 12).



Grafiku 7. Përqindja e indit fibrokologjen të shtuar te të hulumtuarit sipas grup moshës

Pra, në të dy grupet bashkë me rritjen e moshës rritet edhe përqindja e indit të fibrokologjenit,(Grafiku 7).

5.2 Prezenca e indit fibrokologjen te të hulumtuarit sipas grupeve dhe grup moshës

Grup-mosha (vjet)	Gr. me hormone				Gr. pa hormone			
	Indi fib. i shtuar		Indi fib. jo i shtuar		Indi fib. i shtuar		Indi fib. jo i shtuar	
	N	%	N	%	N	%	N	%
1-2 vj.	-	-	6	100.0	3	50.0	3	50.0
3-4 vj.	6	46.2	7	53.8	5	71.4	2	28.6
5-6 vj.	2	40.0	3	60.0	1	20.0	4	80.0
7-8 vj.	-	-	3	100.0	3	60.0	2	40.0
9-10 vj.	1	50.0	1	50.0	1	50.0	1	50.0
11-12 vj.	2	100.0	-	-	8	88.9	1	11.1
13+	-	-	1	100.0	2	50.0	2	50.0
Gjithsej	11	34.4	21	65.6	23	60.5	15	39.5

Tabela 13

Në grupin e trajtuar me hormone indi fibrokologjenoz i shtuar ka qenë në 46.2% të fëmijeve të moshës 3 deri 4 vjeç dhe 100.0% te pacientët e moshave 11-12 vjeç. Në grupin e patrajtuar me

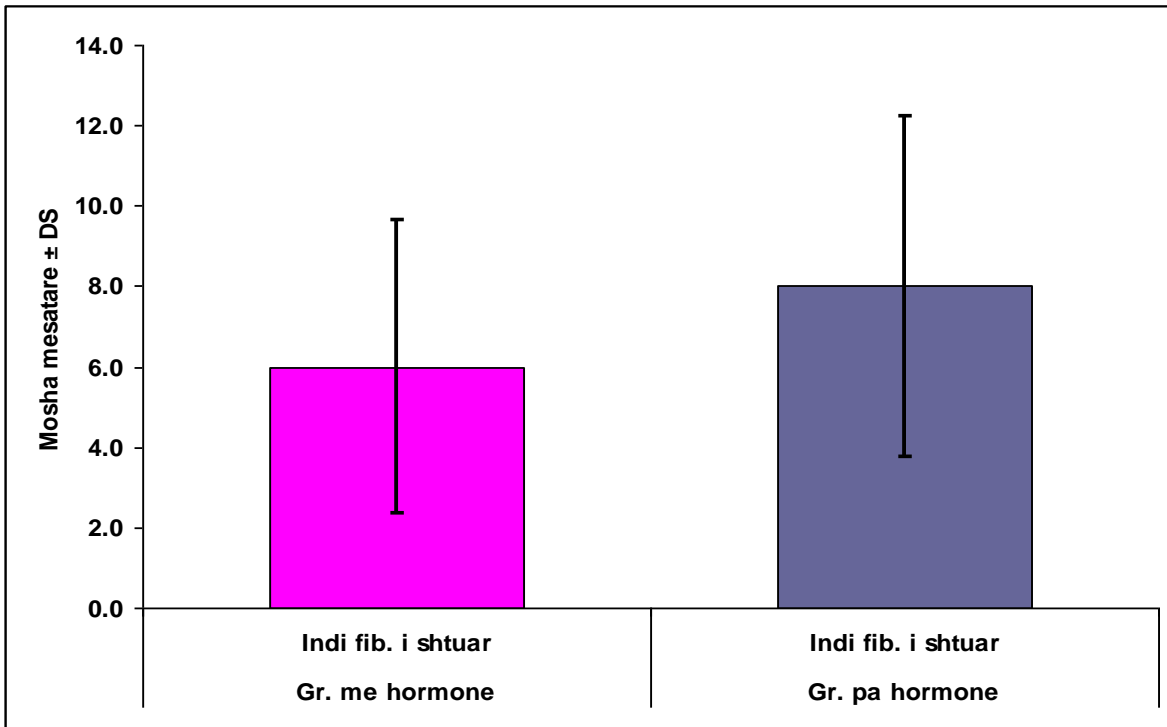
hormone në moshat 1-2 vjeç, indi fibrokologjen ka qenë i shtuar në 50.0% të rasteve, ndërsa te moshat 11-12 vjeç në 88.9% të rasteve (Tabela 13).

Tabela 14. Moshë mesatare sipas grupeve dhe prezencës të indit fibrokologjen te të hulumtuarit

Moshë (vjet)	Gr. me hormone		Gr. pa hormone	
	Indi fib. i shtuar	Indi fib. jo i shtuar	Indi fib. i shtuar	Indi fib. jo i shtuar
N	11	21	23	15
Mesatarja	6.0	4.6	8.0	6.3
DS	3.6	3.4	4.2	3.9
Kruskal Wallis test				
KW=7.24, P=0.064				

Tabela 14

Në mes të moshës mesatare sipas grupeve dhe prezencës të indit fibrokologjen, nuk kemi fituar dallim me sinjifikancë të rëndësishme statistikore (KW=7.24, P=0.064).



Grafiku 8. Moshë mesatare sipas grupeve dhe presences të indit fibrokologjen

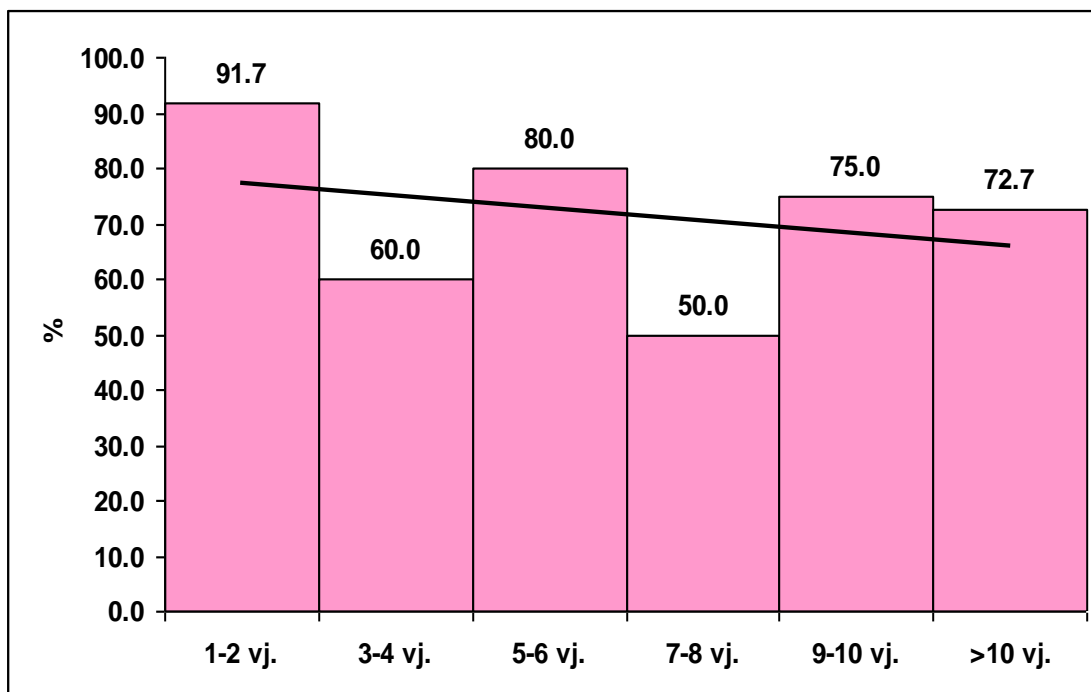
Siq shihet në grafikun 8 indi fibrokolagjen i shtuar në grupin e trajtuar me hormone është paraqitur në moshë shumë më të re se sa te grupi i patrajtuar me hormone, por nuk kemi fituar dallim me sinjifikance të rëndësishme statistikore.

5.2.1 Prezenca e qelizave gjermanive te të hulumtuarit sipas grup moshës

Grup-mosha (vjet)	Qelizat gjermanive				Gjithsej	
	Po		Jo			
	N	%	N	%	N	%
1-2 vj.	11	91.7	1	8.3	12	100.0
3-4 vj.	12	60.0	8	40.0	20	100.0
5-6 vj.	8	80.0	2	20.0	10	100.0
7-8 vj.	4	50.0	4	50.0	8	100.0
9-10 vj.	3	75.0	1	25.0	4	100.0
11-12 vj.	8	72.7	3	27.3	11	100.0
13+	3	60.0	2	40.0	5	100.0
Gjithsej	49	70.0	21	30.0	70	100.0

Tabela 15

Në 91.7% të fëmijëve të moshes 1-2 vjeçare ka pasur qeliza gjermanive në indin testikular të ekzaminuar. Me rritjen e moshës është zvogëluar përqindja e qelizave gjermanive (Tabela 15).



Grafiku 9. Perqindja e rasteve me qeliza gjermanive te të hulumtuarit sipas grup moshës

Pra, te të dy grupet bashke me rritjen e moshës është zvogëluar përqindja e rasteve me qeliza gjermnative (Grafiku 9).

5.2.2 Prezenca e qelizave gjermnative te të hulumtuarit sipas grupeve dhe grup moshës

Grup-mosha (vjet)	Gr. me hormone				Gr. pa hormone			
	Q. gjermnative vërehen		Q. gjermnative nuk vërehen		Q. gjermnative vërehen		Q. gjermnative nuk vërehen	
	N	%	N	%	N	%	N	%
1-2 vj.	2	100.0	-	-	6	66.7	3	33.3
3-4 vj.	6	100.0	-	-	5	83.3	1	16.7
5-6 vj.	1	100.0	-	-	2	50.0	2	50.0
7-8 vj.	8	61.5	5	38.5	4	57.1	3	42.9
9-10 vj.	3	60.0	2	40.0	5	100.0	-	-
11-12 vj.	1	33.3	2	66.7	3	60.0	2	40.0
13+	2	100.0	-	-	1	50.0	1	50.0
Gjithsej	23	71.9	9	28.1	26	68.4	12	31.6

Tabela 16

Në grupin e trajtuar me hormone qelizat gjermnative kanë qenë prezente në 100.0% të fëmijëve të moshës 1 deri 6 vjeç dhe 33.3% të rasteve të moshës 11-12 vjeç. Në grupin e patrajtuar me hormone në moshat 1-2 vjeç qelizat gjermnative kanë qene prezente në 66.7% të rasteve, ndërsa te pacientët e moshës 11-12 vjeç në 60.0% të rasteve. (Tabela 16).

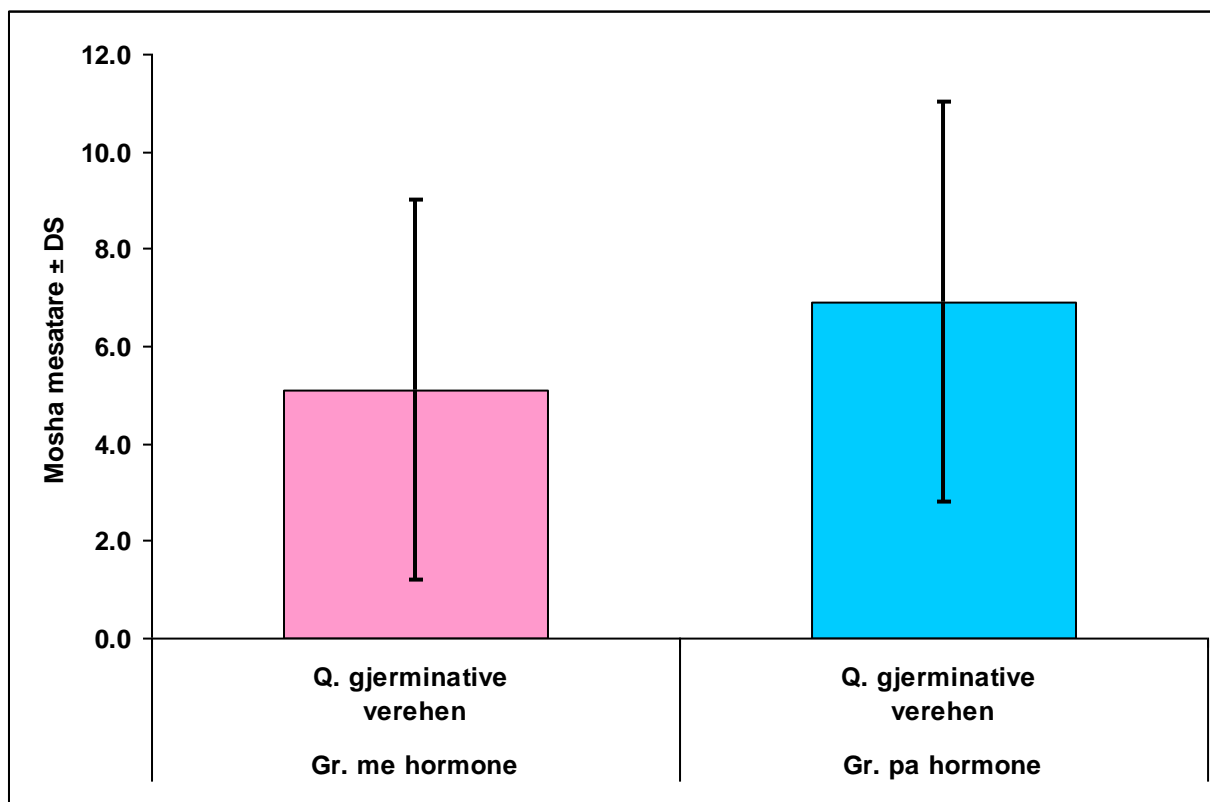
Tabela 17. Moshë mesatare sipas grupeve dhe prezencës së qelizave gjermnative te të hulumtuarit

Moshë (vjet)	Gr. me hormone		Gr. pa hormone	
	Q. gjermnative vërehen	Q. gjermnative nuk vërehen	Q. gjermnative vërehen	Q. gjermnative nuk vërehen
N	23	9	26	12
Mesatarja	5.1	5.0	6.9	8.3

DS	3.9	2.1	4.1	4.3
Kruskal Wallis test	KW=46.5, P<0.0001			

Tabela 17

Në mes të moshës mesatare sipas grupeve dhe prezencës së qelizave gjermnative kemi fituar dallim me sinjifikance të rëndësishme statistikore (KW = 46.5 , P<0.0001), (Tabela 17).



Grafiku 10. Moshë mesatare sipas grupeve dhe prezencës së qelizave gjermnative

Siq shihet në grafikun 10, qelizat gjermnative në grupin e trajtuar me hormone ka pasur në moshë shumë më të rritur se sa të grupit me hormone me dallim me sinjifikance të rëndësishme statistikore.

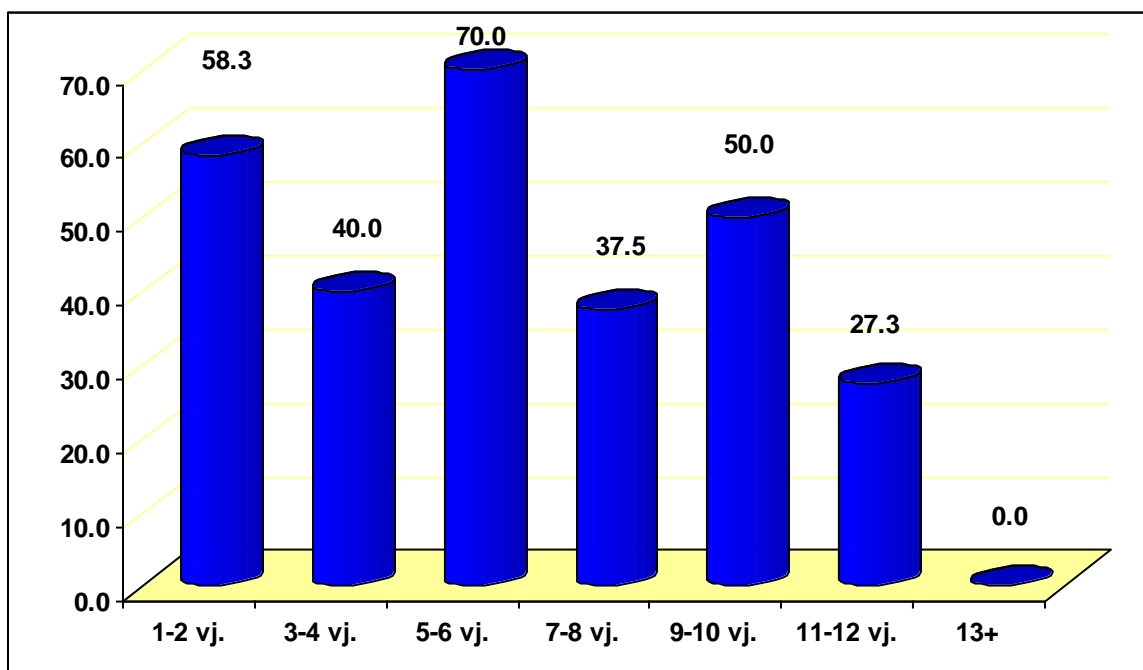
Tabela 18 5.2.3 Diametri i tubuleve seminifere të hulumtuarit sipas grup-moshës

Grup-moshë (vjet)	Diametri i tubuleve seminifere						Gjithsej	
	Reduktuar		Nuk vërehen		I zakonshëm			
	N	%	N	%	N	%	N	%
1-2 vj.	3	25.0	2	16.7	7	58.3	12	100.0
3-4 vj.	8	40.0	4	20.0	8	40.0	20	100.0

5-6 vj.	3	30.0	-	-	7	70.0	10	100.0
7-8 vj.	4	50.0	1	12.5	3	37.5	8	100.0
9-10 vj.	2	50.0	-	-	2	50.0	4	100.0
11-12 vj.	5	45.5	3	27.3	3	27.3	11	100.0
13+	3	60.0	2	40.0	-	-	5	100.0
Gjithsej	28	40.0	12	17.1	30	42.9	70	100.0

Tabela 18

Në 58.3% të fëmijëve të moshës 1-2 vjeçare ka pasur diametër të zakonshëm të tubuleve seminifere në indin testikular të ekzaminuar. Me rritjen e moshës është zvogëluar përqindja e tubuleve seminifere me diametër të zakonshëm (Tabela 18).



Grafiku 11. Përqindja e rasteve me diametër të zakonshëm të tubuleve seminifere të hulumtuarit sipas grup moshes

Pra, vërehet se në të dy grupet, bashkë me rritjen e moshës, është zvogëluar përqindja e rasteve me diametër të zakonshëm të tubuleve seminifere (Grafiku 11).

5.2.4 Diametri i tubuleve seminifere te të huluntuarit sipas grupeve dhe grup moshës

Grup-mosha (vjet)	Gr.me hormone						Gr.pa hormone					
	Diametri I tubuleve seminifere											
	I reduktuar		Nuk vërehen		I zakonshem		I reduktuar		Nuk vërehen		I zakonshem	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
1-2 vj.	2	33.3	-	-	4	66.7	1	16.7	2	33.3	3	50.0
3-4 vj.	5	38.5	2	15.4	6	46.2	3	42.9	2	28.6	2	28.6
5-6 vj.	2	40.0	-	-	3	60.0	1	20.0		0.0	4	80.0
7-8 vj.	1	33.3	-	-	2	66.7	3	60.0	1	20.0	1	20.0
9-10 vj.	-	-	-	-	2	100.0	2	100.0		0.0		0.0
11-12 vj.	1	50.0	-	-	1	50.0	4	25.0	3	30.0	2	16.7
13+	1	100.0	-	-	-	-	2	50.0	2	50.0	-	-
Gjithsej	12	37.5	2	6.3	18	56.3	16	42.1	10	26.3	12	31.6

Tabela 19

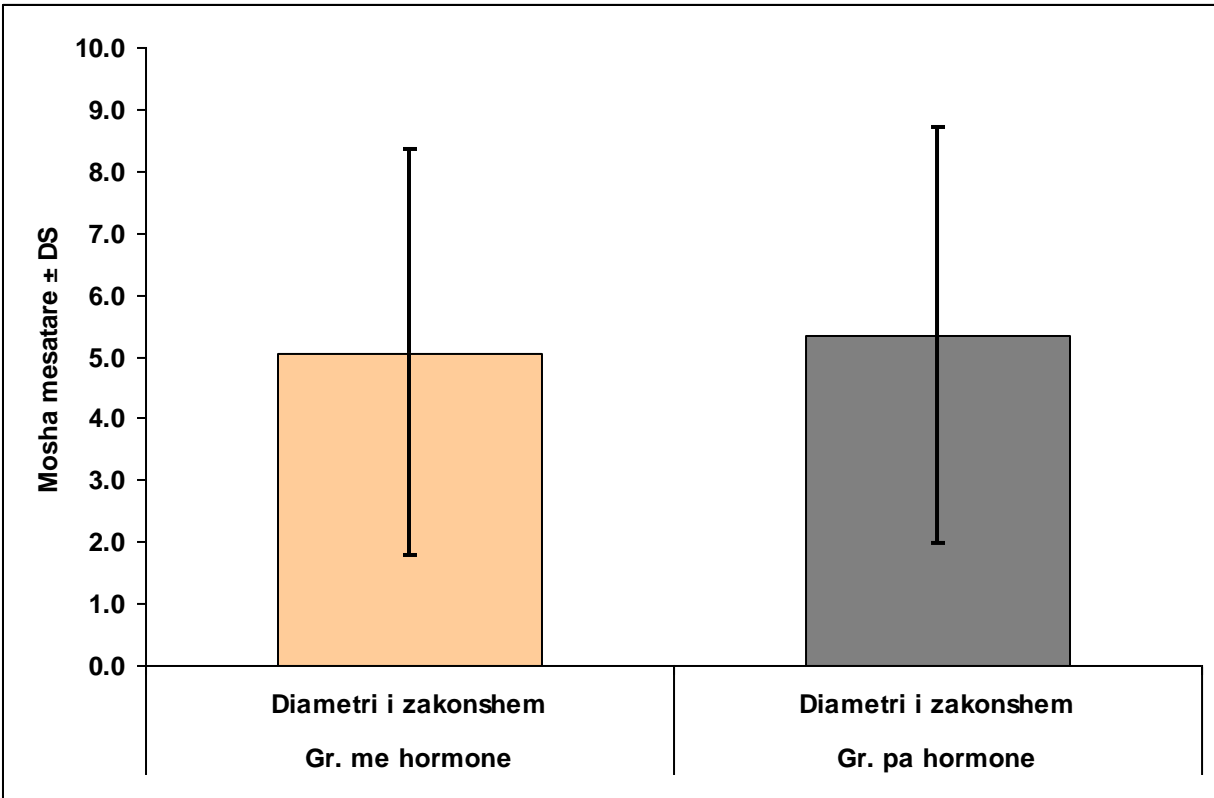
Në grupin e trajtuar me hormone, diametri i tubuleve seminifere ka qenë i reduktuar në 33.3% të rasteve të moshës 1 deri 2 vjeç dhe në 50.0% të rasteve të moshës 11-12 vjeç. Në grupin e patrajtuar me hormone te mosha 1-2 vjeç diametri i tubuleve seminifere ka qenë i reduktuar në 16.7% të rasteve ndërsa te ata të moshës 11-12 vjeç 25.0%, por te 30.0% e kësaj moshe tubulet nuk vërehen fare, si pasojë e ndryshimeve degjenerative të indit testikular. (Tabela 19).

Tabela 20. Moshë mesatare sipas grupeve dhe diametrit të tubuleve seminifere te të huluntuarit

Mosha (vjet)	Gr. me hormone			Gr. pa hormone		
	Diametri i tubuleve seminifere			Diametri i tubuleve seminifere		
	I reduk-tuar	Nuk vërehen	I zakon-shëm	I reduk-tuar	Nuk vërehen	I zakon-shëm
N	12	2	18	16	10	12
Mesatarja	5.5	3.0	5.1	8.4	8.1	5.3
DS	4.1	0.0	3.3	3.8	5.0	3.4
One Way ANOVA	F = 2.34 , P=0.051					

Tabela 20

Me One Way ANOVA në mes moshës mesatare sipas grupeve dhe diametrit të tubuleve seminifere nuk kemi fituar dallim me sinjifikancë të rëndësishme statistikore ($F = 2.34$, $P=0.051$), (Tabela 20).



Grafiku 11. Moshë mesatare sipas grupeve dhe prezencës së tubuleve seminifere me diametër të zakonshëm

Siq vërehet në grafikun 11. tubulet seminifere me diametër të zakonshëm në grupin e trajtuar me hormone, ka pasur në moshë shumë më të rritur, në krahasim me grupin e trajtuar me hormone, por pa dallim me sinjifikancë të rëndësishme statistikore. Duhet pasur parasysh faktin që në 30% të rastev që nuk janë trajtuar me hormone, tubulet nuk janë identifikuar.

6. Diskutimi

Kriptorhidizmi është anomalia më e shpeshtë kongjenitale e gjenitaleve mashkullore që vërehet te të posalindurit⁹⁰. Qëllimi kryesor i të gjitha metodave terapeutike, është që testisi të vendoset mbrenda qeses skrotale, para se të ndodhin ndryshime degjenerative në indin testikular, që të ruhet fertiliteti i pacientit. Testisi i lokalizuar në qesen skrotale përveç se në pamje është më kozmetik, ai poashtu luan rol në aspektin psikologjik të pacientit. Përveç estetikës duhet pasur

parasysh faktin që testisi i zbritur në qesen skrotale zvogëlon mundësinë e komplikimeve potenciale të mëvonshme, infertilitetin, torsionin testikular dhe alternimi malinj.

Infertiliteti është një nga komplikimet kryesore të pacientëve të diagnostifikuar me kriptorhidizem unilateral apo bilateral. Të dhënat e autorëve të ndryshëm, si dhe rezultatet e fituara tregojnë qartë që ndryshimet histologjike që shkojnë në drejtim të dëmtimit degjenerativ të indit testikular, rriten me moshën. Sipas standardeve të OBSH infertiliteti supozohet se është prezent nëse koncentrimi i spermës është $< 40 \times 10^6$ per ejakulat¹³⁹.

Përkundër ndërhyrjes në kohën optimale dhe operacionit të sukseshëm 32% e pacientëve me kriptorhidizem bilateral dhe 10% me kriptorhidizem unilateral, do të zhvillojnë azospermi¹²⁷. Sipas të dhënave nga Fedder et al¹²⁸, 27 pacientë nga 45 të hulumtuar (60%) që janë diagnostifikuar me azospermi jo-obstruktive, në anamnezën e tyre kanë pasur histori të kriptorhidizmit. Dallimet më të mëdha histopatologjike në mes të testisit retent dhe atij normal vërehen në numrin e spermatogonieve, këto janë në lidhshmëri me moshën dhe pozitën e testisit. Në testisin e zbritur fiziologjikisht numri i spermatogonieve rritet vazhdimisht gjatë fëmijërisë, kështu që pas pubertit në testis janë përfarësisht rreth 800.000.000 spermatogonie⁵. Ndërsa në testiset kriptorhide unilaterale pas moshës 2 vjeçare, në 22% të rasteve vërehet humbje komplete e qelizave gjerminative. Duke u bazuar në hulumtime krahasuese të pacientëve në moshat nga 1 deri në 6 vjeç, është vërejtur se testiset e ngecura kanë ulje në denzitetin e volumit të spermatogonieve 60%³⁴. TFI (tubule fertility index) është në varshmëri me pozitën në të cilën gjendet testisi. Mesatarja e TFI (përqindja e tubuleve testikulare që përmbajnë spermatogonie), e testiseve intraabdominale është 4.8%, në testisin e ngecur në kanal inuinal është 19.1%, në pjesën superficiale të kanalit inuinal 31.4%, ndërsa në pjesën e sipërme të skrotumit 42.4%⁶. Gjatë 6 muajve të parë të jetës, testiset intra-abdominale kanë qeliza gjerminative ndërsa mbas kësaj periudhe fillon humbja e qelizave gjerminative, si pasojë e ndryshimeve degjenerative që vijnë nga ndryshimet e temperaturës.

Volumi i tubuleve seminifere të pacientët me kriptorhidizem të moshës prepubertale tregon shenja të qarta të ngecjes në zhvillim¹, jo vetëm sasia e indit intersticial që tregon shenja të dëmtimit, por edhe diametri i tubuleve seminifere të pacientët me kriptorhidizem është i pazhvilluar. Që nga lindja gjeri në pubertet gjatësia totale e tubuleve seminifere rritet nga 100m deri në 300m¹, kjo është një proces i vazhdueshëm përgjatë tërë fëmijërisë. Në testiset kriptorhidike është vërejtur se gjatësia totale e tubuleve seminifere në fund të pubertit është 100m, ndërsa të gonadet normale fiziologjike është $313.8m \pm 31m^1$.

Idhtarët e terapisë hormonale insistojnë se aplikimi i terapisë hormonale ruan fertilitetin. Është fakt i vërtetuar që pacientët e trajtuar me agonistët e GNRH kanë numër të shtuar të spermatogonieve Ad, e dhënë kjo që interpretohet si mundësi më e madhe për fertilitet¹²². Gjatë muajit të 2 deri në muajin e 4 pas lindjes, sekretimi i gonadotropinave rritet ndjeshëm, me ç'rast stimulohen qelizat e Leydigut për të sekretuar testosteron¹³¹⁻¹³², ndërsa të pacientët me kriptorhidizem sekretimi i testosteronit është i mangët. Kjo insuficiencë në sasi të sekretimit të

testosteronit është përgjegjëse për mos mundësinë e transformimit të gonociteve në Spermatogoniet Ad¹²²⁻¹³³⁻¹³⁵.

Indexi i fertilitetit bazohet në baze të të dhënave të fituara me biopsitë testikulare. Rritja në numër e spermatogonieve Ad, që vërehet pas moshës 5 muajshe te pacientët e shëndosh vjen si rezultat i rritjes së sasisë së këtyre hormoneve, ndërsa te pacientët e diagnostifikuar me kriptorhidizëm nuk ndodh rritje e numrit të spermatogonieve Ad, që do të thotë që ndodh e kundërta në raport me pacientët e shëndosh¹²⁵. Rritja e hormoneve seksuale gonadotropinës dhe testosteronit në moshën 3-5 muajshe ¹²³ të jetës, ndikon në testiset e foshnjës dhe maturimin e spermatogonieve. Sipas punimeve të publikuara të autorëve të ndryshëm, te pacientët me kriptorhidiëm, sasia e sekretimit të këtyre hormoneve është e pamjaftueshme¹²⁴. Është indikativ fakti se edhe te pacientët me kriptorhidizmit unilateral, testisi kontralateral ka zvogelim të numrit të spermatogonieve Ad, gjë që influencon fertilitetin në të ardhmen ¹²².

Në këtë studim qëllim kemi pasur për të parë ndryshimet histopatologjike të indit të testiseve kriptorhide të trajtuar me hormone (HCG) kundrejt atyre që nuk kanë marrë një trajtim të tillë. Janë hulumtuar ndryshimet histologjike që ndodhin në testisin kriptorhid, numër i reduktuar i spermatogonieve, trashje e indit lidhor peritubular, shtim të fibrokolagenit, atrofi të qelizave të Leydigut si dhe reduktim të diametrit të tubulave semifere. Studimi është krahasues në mes të pacientëve që kanë marrë terapi hormonale dhe atyre që janë operuar pa trajtim hormonal.

Në peirudhën 2010 deri 2013 janë operuar 523 fëmijë me diagnozën retensio testis prej të cilëve 117 ose 22.4% në vitin 2010, 120 ose 22.9% në vitin 2011, 142 ose 27.2% në vitin 2012 dhe 144 ose 27.5% në vitin 2013. Me përjashtim të vitit 2012 në të gjitha vitet kanë dominuar rastet me lateralizim djathtas kështu që nga numri i përgjithshëm (n=523) 282 ose 53.9% ishin Lat. Dex. 216 ose 41.3% Lat. Sin dhe 25 ose 4.8% ishin bilaterale. Moshë mesatare e këtyre fëmijëve ishte 5.9 vjet. Moshë mesatare e fëmijëve të operuar në vitin 2010 ishte 6.5 vjet, në vitin 2011 ishte 6.1 vjet, në vitin 2012 ishte 5.7 vjet dhe në vitin 2013 ishte 5.3 vjet.

Moshë mesatare e pacientëve të përfshirë në studim të cilëve u janë marrë biopsitë testikulare, është 6.3 vjeç. Moshë mesatare e grupit të trajtuar me terapi hormonale është 5.1 vjeç, ndërsa e grupit që ka pasur ndërhyrje kirurgjike primare është 7.3 vjeç. Te pacientët e përfshirë në studim kemi dominim të anës së djathtë. Grupi i trajtuar me terapi hormonale në 68.8% të rasteve, ndërsa në grupin që janë operuar pa terapi paraprake është 60.5% të rasteve.

Nga 70 pacientët e përfshirë në studim, 32 pacientë kanë qenë të trajtuar me terapi hormonale (HCG) para operacionit, por e cila ka rezultuar e pasukseshme, ndërsa 38 i janë nënshtruar ndërhyrjes kirurgjike pa marrë terapi hormonale.

Në bashkëpunim me Institutin e Histopatologjisë janë ekzaminuar biopsitë e marra dhe rezultatet e fituara janë përpunuar nga Instituti I Statistikës.

6.1 Ndikimi i terapisë hormonale në sasinë e fibrokolagjenit

Është vërejtur se në të dy grupet, indi i fibrokolagjenit është i shtuar, në 48.6% të rasteve.

Në grupin e pacientëve që janë trajtuar me terapi hormonale para operacionit, shtimi i fibrokolagjenit është vërejtur në 34.4% të rasteve. Në grupin i cili i është nënshtruar direkt ndërhyrjes kirurgjike pa terapi paraprake hormonale, indi fibrokolagjenoz është i shtuar në 60.5% të rasteve. Vërehet qartë shtim i indit të fibrokolagjenit te pacientet që nuk kanë marrë terapi hormonale.

Nëse i analizojmë sipas moshës, vërehet që grupi i pacientëve të trajtuar me hormone, moshë 3-4 vjeç, indi i fibrokolagjenit është shtuar 46.2% ndërsa në moshën 11-12 vjeç është 88.9%.

Të dhënat për grupin që i janë nënshtruar ndërhyrjes kirurgjike primare, vërehet shtimi i indit të fibrokolagjenit në moshën 1- vjeç 50%, ndërsa në moshat 11-12 vjeç është 100%.

Nëse krahasohen të dhënat është e qartë se kemi shtim të indit të fibrokolagjenit te pacientët të cilët nuk janë trajtuar me hormone.

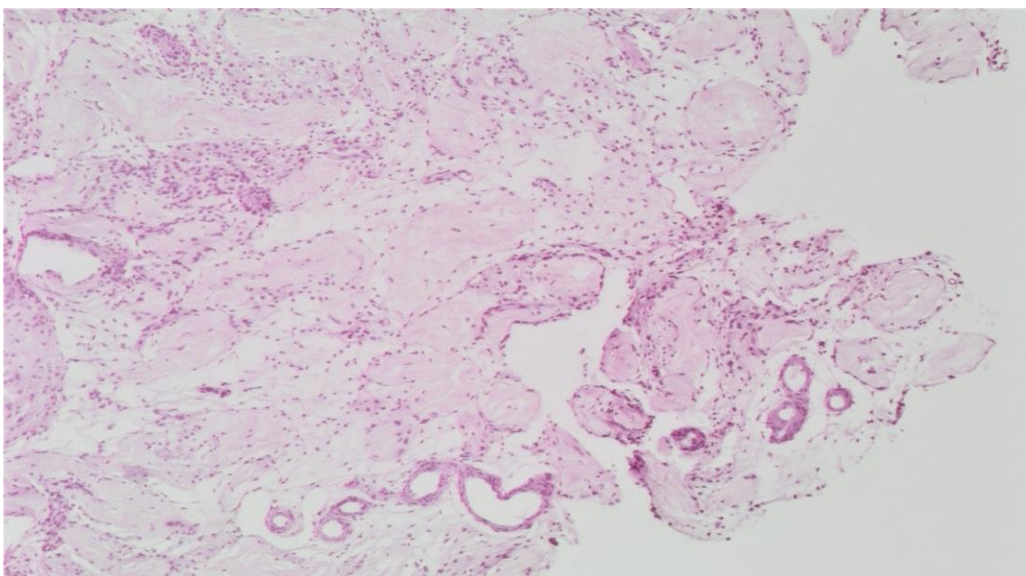


Figura 1. Hialinizimi i tubuleve seminifere në prapavijë të edemës dhe sklerozës stromale me disa struktura mikrovaskulare hiperemike. Qelizat gjerminative nuk identifikohen (Hematoxylin & Eosin; zmadhimi 20x).

6.2 Ndikimi i terapisë hormonale në qelizat e Leydigut

Hiperplazioni i qelizave të Leydigut është vërejtur në 10% të rasteve të hulumtuara. Grupi i trajtuar me hormone preoperator në 12.5% të rasteve ndërsa në grupin që i është nënshtruar ndërhyrjes kirurgjike pa terapi hormonale në 7.9% të rasteve. Të dhënat tona përputhen me punimet e autorëve tjerë, ku vërehet qartë efekti i terapisë hormonale në këto qeliza. Qeliza të cilat janë burim i prodhimit të testosteronit. Terapia hormonale luan rol në ruajtjen dhe diferencimin e qelizave të Leydigut.

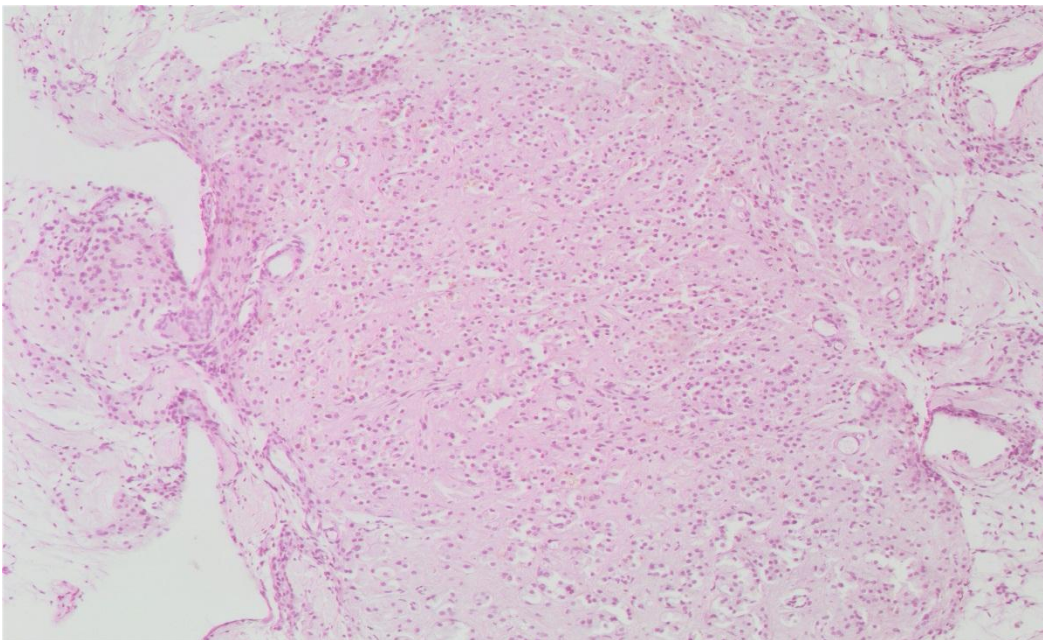


Figura 2. Hiperplazioni i qelizave të Leydigut. Në skajin e djathtë dhe të majtë të fotos vihen re tubule seminifere të hialinizuar (Hematoxylin & Eosin; zmadhimi 10x)

6.3 Ndikimi i terapisë hormonale në diametrin e tubuleve seminifere

Në 40% të pacientëve që janë përfshirë në studim, është vërejtur reduktim i diametrit të tubuleve seminifere. Grupi i cili i është nënshtruar terapisë hormonale preoperator, reduktimi i tubuleve seminifere vërehet në 37.5% të rasteve ndërsa në grupin i cili i është nënshtruar primarisht ndërhyrjes kirurgjike, reduktimi është në 42.1% të rasteve.

Me rritjen e moshës së pacientëve vërehet reduktim progresiv i diametrit të tubuleve seminifere. Në analizën e bërë në mes të grupit të trajtuar me hormone para ndërhyrjes kirurgjike dhe grupit që i është nënshtruar operacionit primarisht, është vërejtur se nuk ka ndonjë dallim sinjifikant, por vërehet se grupi i trajtuar me terapi hormonale ka shkallë lehtësisht më të vogël të obliterimit.

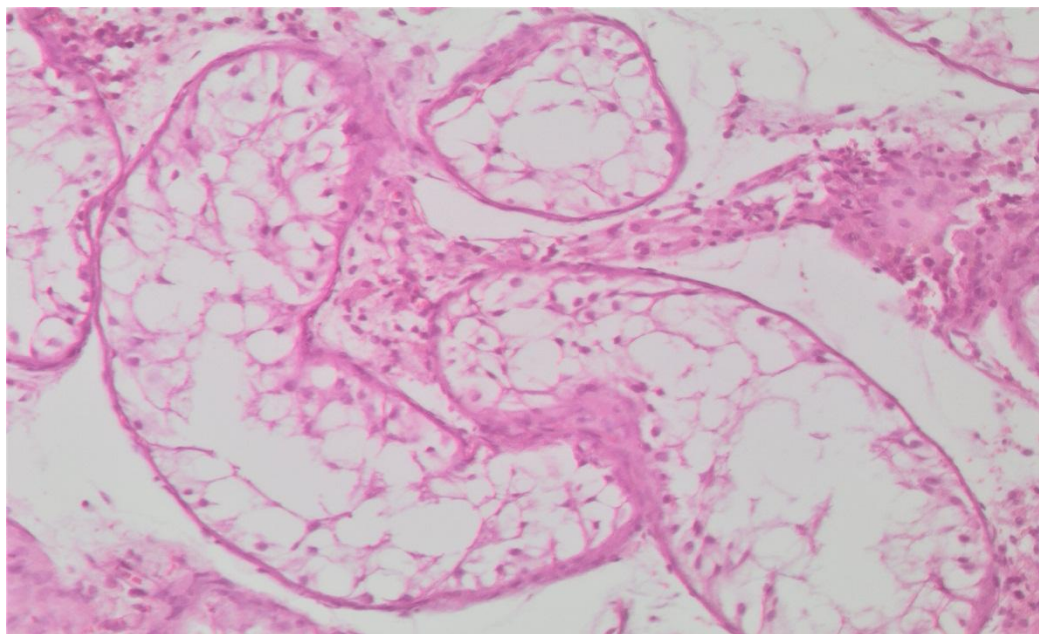


Figura 3. Tubulet seminifere të diametrit të zakonshëm, të veshura vetëm me qeliza të Sertolit. Membrana bazale lehtësisht e trashur. Fokalisht, vihen re qeliza të rralla gjermnative në fazat e hershme të diferencimit. Në stromë ndryshime edematose dhe një vatër e hiperplazionit të qelizave të Leydigut (Hematoxylin & Eosin; zmadhimi 20x).

6.4 Ndikimi i terapisë hormonale në qelizat gjermnative

Prania e qelizave gjermnative është konfirmuar në 70% të rasteve ku janë marrë biopsitë. Në grupin e trajtuar me hormone konfirmohen në 71.9% të rasteve ndërsa në grupin që i është nënshtruar direkt ndërhyrjes kirurgjike në 68.4% të rasteve. Duhet pasur parasysh dallimin në moshë të grupeve dhe vendndodhjen e testisit.

Grupi i trajtuar me th.hormonale	Grupi pa terapi hormonale
1-2 vjec 100%	66.7%
3-4 vjec 100%	83.3%
5-6 vjec 100%	50%
7-8 vjec 61.5%	57.1%
9-10 vjec 60%	40%

Vërehet qartë që me rritjen moshës përqindja e pranise së qelizave gjerminative zvogëlohet, ndërsa grupi i trajtuar me hormone ka përqindje më të lartë të qelizave gjerminative. Në bazë të rezultateve të fituara konkludojmë se trajtimi hormonal preoperator ndikon ruajtjen dhe maturimin e qelizave gjerminative.

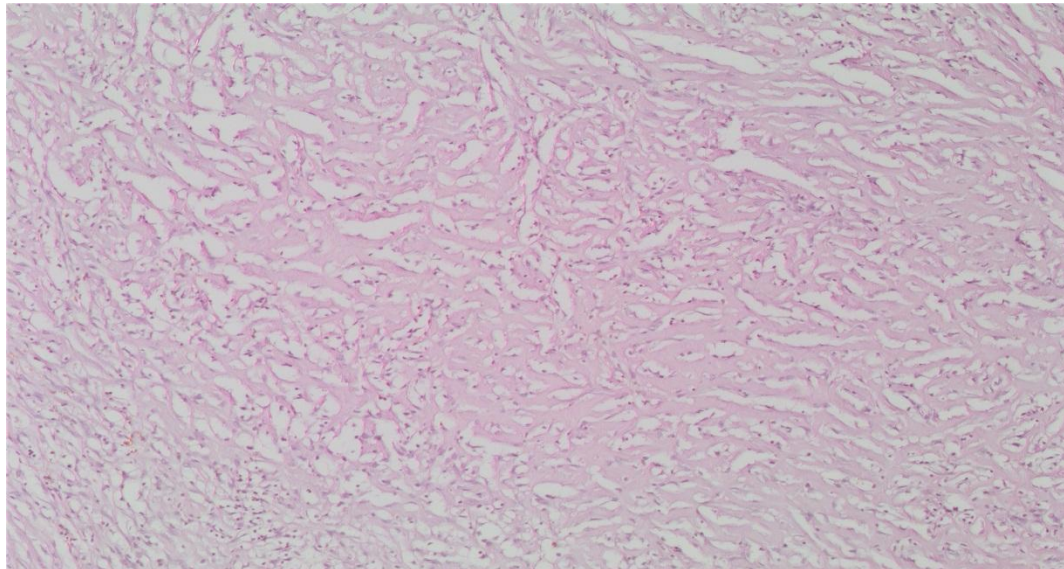


Figura 4. Skleroza e thekësuar stromale në mostrën indore të testisit (Hematoxylin & Eosin; zmadhimi 20x).

6.5 Trajtimi hormonal postoperator

Rezultatet e publikuara në studimin e botuar në vitin 2008¹³⁰, që është botimi i vetëm ku pacientëve gjatë fëmijërisë u janë marrë biopsitë, ndërsa të njejtit pacientë ekzaminohen në moshën e adoleshencës dhe u bëhet spermogrami. Në këtë studim janë në total 30 pacientë, në të cilën 15 pacientët e grupit të parë i nënshtrohen ndërhyrjes kirurgjike pa trajtim hormonal ndërsa 15 pacientët e grupit të dytë pas ndërhyrjes kirurgjike, administrohet GnRH analogu (Buserelin) për 6 muaj çdo të dytën ditë. Biopsitë e fituara gjatë ndërhyrjes kirurgjike analizohen për praninë e Ad spermatogonieve. Të gjithë pacientët kanë pasur <0.2 qeliza gjerminative për prerje tërthore tubulare dhe asnjëri nuk ka pasur Ad spermatogonie, kjo flet për faktin se këta pacient kanë qenë në rrezik të lartë për infertilitet^{140,141}. Tre muaj pas ndërhyrjes kirurgjike pacientët janë trajtuar me Buserelin si sprej intranasal me nga 10µg një here në ditë për 6 muaj në ditët alternative. Të gjithë pacientët që kanë marrë pjesë në studim, kanë qenë të moshës 1-6 vjeç. Pas pubertetit, ejakulatet e të dy grupeve janë analizuar. Të gjithë pacientët e grupit të patrajtuar me terapi hormonale janë oligospermik ndërsa 20% azospermik, për dallim prej grupit të trajtuar me terapi hormonale postoperator, ku 86% e ish pacientëve të trajtuar, kanë koncentrim të spermës në kufij normal. Në bazë të të dhënave të fituara vërehet qartë benefiti i terapisë hormonale. Siç është cekur edhe më herët të meshkujt gjatë muajit të 2 deri në muajin e 4 pas

lindjes, sekretimi I gonadotropinave rritet ndjeshëm, me ç'rast stimulohen qelizat e Leydigut për të sekretuar testosteron¹³¹ ¹³² ndërsa te pacientët me kriptorhidizem sekretimi i testosteronit është i mangët. Insuficiencia në sasi e sekretimit të testosteronit është përgjegjëse për mos mundësinë e transformimit të gonociteve në Spermatogoniet Ad¹²² ¹³³ ¹³⁵.

Në punimin e publikuar nga Spinelli et al (2014)¹²⁹, vërehet qarte se pacientët e trajtuar me terapi hormonale pre dhe post operator vs atyre që i janë nënshtruar ndërhyrjes kirurgjike, kanë zvogëlim të theksuar të indeksit të atrofisë testikulare, gjegjësisht kanë rritje të ndjeshme të volumit testikular në 5 vitet pas ndërhyrjes kirurgjike.

Nga rezultatet që kemi fituar, është vërejtur që aplikimi i terapise preoperatorore hormonale, ka zvogëluar shtimin e fibrokolagjenit në indin testikular. Te rastet që i janë nënshtruar ndërhyrjes kirurgjike primare kemi reduktim më të theksuar të diametrit të tubuleve seminifere ndërsa numri i qelizave gjermnative është në përqindje më të larte te grupi i trajtuar me hormone.

Të dhënat tona tregojnë qartë ndryshimet që kane ndodhur te testiset e trajtuara me terapi hormonale preoperatorore. Ndryshime që janë indikative për ngadalsim të dëmtimit progresiv të indit tesikular. Këto të dhëna përputhen me studimet e bëra kohës së fundit në trajtim pre dhe post operator hormonal me LH-RH analogë.

7. Konkluzionet

- Është e qartë që faktorët endokrin-hormonal luajnë rol të rëndësishem në fazën e dytë (transingunale) të zbritjes së testisit në qesen skrotale. Mekanizmi i saktë i këtij procesi si dhe roli i hormoneve në patogjenzën e testisit të ngecur mbetet të qartësohet edhe më tej. Pyetja që ende nuk ka gjetur zgjidhje, nëse kjo patologji është pasojë e deficitit të sekretimit të LH apo mungesë e përgjigjes ndaj stimuluesit e qelizave të Leydigut.
- Rastet e patrajuara bilaterale kanë përqindje të lartë të sterilitetit mbi 90%, ndërsa unilaterale 50.6%. Progniza është në lidhshmëri të drejtë me moshën e pacientit dhe lokalizimin e testisit para se të vendoset në qesen skrotale.
- Terapia hormonale është aktuale dhe vazhdon të pëshkruhet në Kontinentin Evropian për dallim nga SHBA ku asnjëher nuk ka gjetur aplikim.
- Efekti i terapisë hormonale në zbritjen testikulare varion sipas autorëve të ndryshëm nga 20% deri në 56%, ndërsa benefiti në ruajtjen e fertilitetit është evident.

- Pacientët me numër të reduktuar si dhe transformim të ç'rregullt të qelizave gjermnative, pa marrë parasysh kohën e operacionit, kanë gjasa të mëdha për infertilitet.
- Ndryshimet e indit lidhor peritubular janë proces i vazhdueshëm që te pacientët kriptorhid fillojnë që nga moshë 2 vjeçare dhe arrijnë kulminacionin në moshën 7 vjeçare.
- Rastet me testis unilateral intraabdominal dhe rastet që nuk janë trajtuar deri në moshën pas pubertetit duhet parë si kandidat potencial për orchiectomi.
- Vendosja e indikacionit për trajtim kirurgjik në rastet çrregullimeve gjenetike të rënda dhe zhvillimit shumë të ulët mental duhet të merret me rezervë.

8. REKOMANDIMET

- Senzibilizimi i nivelit primar të kujdesit shëndetësor për rëndësinë e identifikimit të hershëm të kriptorhidizmit.
- Trajtimi i hershëm para moshës 2 vjeçare është crucial për fertilitetin e pacientit.
- Biopsia indikohet te pacientët që janë në grupin e rrezikuar për zhvillim të procesit malinj, moshat mbi 7 vjeç dhe rastet kur testiset janë të vendosura lart në kanal inkuinal dhe kanë diametër dhe volum të reduktuar.
- Terapia hormonale me analogë të GnRH para dhe pas ndërhyrjes kirurgjike duhet të merret në konsideratë, por kjo duhet të jetë e limituar deri në moshat 7 vjeç.
- Kontrollë të rregullt 6 -12 muaj pas ndërhyrjes.
- Rastet kur testisi ka qenë lart në kanal inkuinal dhe vendosja e testisit është bërë pas moshës 4 vjeçare, udhëzohet që në moshë madhore të ketë kontrollë në intervale të rregullta te Urologu.

LITERATURA

1. Kleinteich B, Hadziselimovic F, Hesse V, Schreiber G, (1979) Kongenitale Hodendystopien VEB, Georg Thieme, Leipzig
2. Hutson J : Elsevier Pediatric Surgery Sixth Edition Volume II;1195.2004
3. Hunter J: A description of the situation of the testis in the foetus , with its descent into the scrotum. In observations on Certain Parts of the animal Oeconomy . London, Castle-Street Leicester Square,1786.
4. Huff DS, Hadziselimovic F, Snyder HM 3rd, et al: Early postnatal testicular maldevelopment in cryptorchidism. J Urol 1991;146:624
5. Charny CW (1960) The spermatogenic potential of the undescended testis before and after treatment. J Urol 83:697.
6. Scorer CG, Farrington HG (1971), Congenital defprmities of the testis and epydidimis, Buttworth London.
7. (Pike MC, Chilvers C, Peckham MJ: effect of age at orchiodopexy on risk of testicular cancer. Lancet 1986;1:1246.
8. Elert A, Jahn K, Heidenrech A, et al: The familial undescended testis. Klin, Padiatr. 2003 Jan-Feb. 215(1):40-5.
9. Fantasia J, Aidlen J, Lathrop W, Elisworth P. Undescended Testes: A Clinical and Surgical Review. Urol Nurs. 2015 May-Jun. 35(3):117-26. Hormone Res 8:76-83.
10. Hadziselimovic F, Herzog b, Girard J (1)760 Impaired intrauterine gonadotropin secretion as an etiological component of cryptorchidism. Padiatr Res 10:88.
11. Hadziselimovic F, Girard J (1977) Pathogenesis of cryptorchidism
12. Wilson JD, George FW, Griffin JE: The hormonal control of sexual development. Science 1981;211:1278
13. Heyns CF, Hutson JM: Historical review of theories on testicular descent. JUrol 1995;153:754.
14. Hutson JM: a biphasic model for the hormonal control of testicular descent. Lancet 1985;2;419.
15. Hutson JM, Hasthorpe S, Heyns CF: Anatomical and functional aspects of testicular descent and cryptorchidism. Endocr Rev 1996;18:259.
16. Emmen JM, McLuskey A, Adham IM, et al: hormonal control of gubernaculum development during testis descent: Gubernaculum outgrowth in vitro requires both Insulin-like factor and androgens. Endocrinology 2000;141:4720.
17. Kubota Y, Temelcos C, Bathgate RA, et al:The role of insulin 3, testosterone, Mullerian inhibiting substance and relaxin in rat gubernaculum growth. Mol Hum reprod 2002;8:900.

18. Grocock, CA, Charlton HM, Pike MC, : Role of fetal pituitary in cryptorchidism induced by exogenous maternal oestrogen during pregnancy in mice. *J Reprod Fertil* 1988;83:295.
19. Hutson JM, Sasaki J, Huynh J, et al: The gubernaculum in testicular descent and cryptorchidism. *Turk J Pediatr* 2004;46(Suppl):3-6.
20. Tanyel FC : the descent of testis and reason for failed descent. *Turk J Pediatr* 2004;46(Suppl):7-17.
21. Rozanski TA, Blom DA,: The undescended testis. *Urol Clin North Am* 1995;2:107.
22. Huaser R, Skakkebaek Ne, Hass U, Toppari J, Juul A, Andersson AM at al. Male reproductive disorders, diseases, and costs of exposure to endocrino-disrupting chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Apr.100(4):1266-67.
23. Ohno S, Nagai Y, Ciccarese S, Iwata H (1979) Testis organizing H-Y antigen and the primary sex determining mechanism of mammals. *Recent Prog Horm Res* 35:449.
24. Wolf U (1979) XY gonadal dysgenesis and the H-Y antigen. *Human Genet* 47:269-277
25. Falin IL, (1969) The development of genital glands and origin of germ cells in human embryogenesis. *Acta Anat* 72:195-232.
26. Peters H, (1976) Intrauterine gonadal development *Fertil Steril* 27:493-499.
27. Jirasek EJ, (1970) The relationship between differentiation of the testicle, genital ducts and external genitalia in fetal and post natal life. In: Rosenberg E, Paulsen CA (eds) *The human testis*. Plenum Press , New York London.
28. Stieve H (1930) Mannliche Genitalorgane. In: Oksche A, Vollrath L (eds) *Handbuch der mikroskopischen Anatomie der Menschen*. Vol 7/2 Springer,Berlin.
29. Witschi E (1951) Embryogenesis of the adrenal and reproductive gland. *Recent Prog Horm Res* 6:1-27
30. Witschi E, (1956), *Developments of vertebrates*. Saunders, Philadelphia.
31. Fukuda T (1976) Ultrastructure of primordial germ cells in human embryo. *Virchows archive [Cell pathol]* 20:85-89.
32. Fukuda T, Hedinger CR, Groscurth P (1975) Ultrastructure of developing germ cells in the fetal human testis. *Cell Tiss Res* 161:55-70.
33. Wartenberg H (1978) Human testicular development and the role of the mesonephros in the origin of a dual Sertoli cell system. *Andrologia* 10:1-21.
34. Hadziselimovic F (1979) Cryptorchidism. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 53/3
35. Holstein AF, Wartenberg H, Vossmeier J (1971) Zur cytologie der prenatalen Gonadenentwicklung beim Menschen. III. Die entwicklung der Leydig-Zellen im Hoden Von Embryonen und Feten. *Z Anat entwicklungsgesch* 135:43-46.
36. Jost A (1946) Recherches sur la differenciation sexuelle de l'embryon de la lapin.I.
37. Klaatsch H (1890) Uber den Descensus testicularum. *Morphol Jahrb* 16:587-646.
38. Weil C(1884) Ueber den Descensus testicularum. Prag
39. Weber EH (1847) Ueber den Descensus testicularum beim Menschen und einigen Säugetieren. *Müllers Archiv*

40. Moore CR (1924) Properties of gonads controllers of somatic and psychological characteristics. *Am J Anat* 34:269-316.
41. Cooper ERA (1929) The histology of the retained testis in the human subject at different ages and its comparison with the scrotal testis. *J Anat* 64:5-27
42. Southam AH, Cooper ERA (1927) Hunterian lecture on the pathology and treatment of the retained testis in the childhood. *Lancet* 1:805-811
43. Moskowicz L (1934) Die Entstehung des Kryptorchismus. *Arch f Klin Chir* 179:445-462
44. Elder SJ, Isacs TJ, Walsh CP (1981) Androgenic sensitivity of the gubernaculum testis: Evidence for hormonal mechanical interaction in testicular descent. 76th annual meeting AUA, Boston, May 10-14,1981.
45. Tackett LD, Patel SR, Caldamone AA. A history of cryptorchidism. Lessons from the eighteenth century. *J Pediatr Urol* 2007;3:426-432.
46. Annandale T. Case in which testicle congenitally displaced into the perineum was successfully transferred to the scrotum. *Br Med J* 1879;1:7.
47. Bevan AD. The surgical treatment of undescended testis; a further contribution. *JAMA*. 1903;41:718.
48. Schoemaker J. Uber kriptorchismus und seine behandlung. *Chirurg*.1932;4:1-3.
49. Lattimer JK Scrotal pouch technique for orchiopexy. *J Urol* 1957;78:628-632.
50. Fowler R, Stephens FD. The role of testicular vascular anatomy in the salvage of high undescended testis. *Aust N Z J Surg*. 1959;29:92-106.
51. Jordan GH, Winslow BH. Laparoscopy single stage and staged orchiopexy . *J urol*. 1994;152:1249-1252.
52. Ashley RA, Barthold JS, Kolon TF. Cryptorchidism:pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Urol Clin North Am* 2010;37:183-193.
53. Mouriquand PD, Undescended testes in children the pediatric urologist point of view. *Eur J endocrinol* 2008;159(Suppl 1):83-86.
54. Goh DW, Hutson JM: Can undescended testes be acquired? *Lancet* 193;341:504.
55. Donaldson KM, Tong SYC, Hutson JM: Prevalence of late orchiopexy is consistent with some undescended testes being acquired. *Indian J Pediatr* 1996;63:725.
56. Hadziselimovic F: Cryptorchidism management and implication. Springer Verlag (1983):4;36-45.
57. Palmer JF (1837) The works of Jonh Hunter. F.R.S vol 4, London, Longman.
58. Balze de la FA, Mancini RE, Arillaga F, Andrada JA, Vilar O, Gurtmann AI, Davidson OW, (1960), Histologic study upon the undescended human testis during puberty. *J Clin Endocrinol* 20:286-297.
59. Hayashi H, Harrison RG (1969) The development of the interstitial tissue of the human testis. *Fertile &Steril* 22:351-355
60. Numanoglu I, kokturk I, Mutaf O (1969) Light and electronmicroscopic examination of undescended testicles. *J Pediatr Surg* 4:614-619.

61. Henderson BE et al (1979) Risk factors for cancer of the testis in young men. *Int J Cancer* 23:598-602'
62. Campbell HE (1942) Incidence of malignant growth of the undescended testis. *Arch Surg* 44:53.
63. Thurzo R, Pinter J, (1961) Cryptorchidism and malignancy in men and animals. *Urol Int* 11:216.
64. Ferguson JD (1962) Tumors of the testis. *Br J Urol* 34:407.
65. Kaufman JJ, Bruce PT (1963) Testicular atrophy following mumps: a cause of testis tumor? *Br J Urol* 35:67.
66. Wershub CP (1962) The human testis: A clinical treatise. Thomas, Springfield.
67. Sohval AR (1954) Histopathology of cryptorchidism. *Am J Med* 16:349.
68. Skakkebaek NE (1972) Possible carcinoma in-situ of the testis. *Lancet* 2:516.
69. Waxman M (1976) Malignant germ cell tumor in situ in a cryptorchid testis. *Cancer* 38: 1452-1456.
70. Nuesch-Bachmann IH, Hedinger C (1977) Atypische Spermatogonien als Prakanzerose. *Schweiz Med Wochenschr* 107:795-801.
71. Gehring GG et al (1974) Malignant degeneration of cryptorchid testes following orchiopexy. *J Urol* 112:354.
72. Wan SP, Uechi MD (1960) Seminoma in atrophic testis. *Urology* XVI:183-185.
73. Ankerhold C, Gresemann (1979) Hodendescensusstorungen beim fruhkindlichen Hirnschaden. *Z. kinderheilkd* 107:15-25.
74. Kropp Ak, Voeller KSK, (1981) cryptorchidism in meningocele. *J Pediatr* 99:110-113
75. Okuyama A, Nishimoto N, Yoshioka T, Itatani H, Takaha M, Mizutani S, Aono T, Matsumoto K, Sonoda T (1981) Gonadal findings in cryptorchid boys with Noonan's phenotype. *Eur Urol* 7:247-277.
76. Hrebinko RL, Bellinger MF: The limited role of imaging techniques in managing children with undescended testes. *J Urol* 1993;150:458.
77. De Muinck Keizer-Schrama SMPF, Hazebroek FWJ, Drop SLS, et al: Double-blind, placebo-controlled study of luteinizing-hormone-releasing hormone nasal spray in treatment of undescended testes. *Lancet* 1986;1:876.
78. Hoorweg-Nijman JJG, Havers HM, Delemarre-van de Waal HA: Effect of human chorionic gonadotropin (hCG)/follicle-stimulating hormone treatment versus hCG treatment alone on testicular descent: a double-blind placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol* 1994;130:60.
79. Rajfer J, Handelsman DJ, Swerdloff RS, et al : Hormonal therapy of cryptorchidism: A randomized, double-blind study comparing human chorionic gonadotropin and gonadotropin releasing hormone. *N Engl J Med* 1986;314:466.
80. Krieger DT (1976) Neuroendocrinology. In : The year in endocrinology 1975-1976. Plenum Press, New York.

81. Bergada C, Mancini RE, Vilar O, Rivarola MA, Calamera JC, Bianculli C, Schally AW, Kastin AJ (1972) Effect of chronic administration of synthetic LH-RH-FSH-RH on prepubertal boys and in hypogonadotropic hypogonadism. Serono research Foundation, Proceedings of the conference held at Acapulco, Mexico, June 28-July1, 1972.
82. Bartsch G, Frick J (1974) Therapeutic effects of luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) in cryptorchidism. *Andrologia* 6:197:201.
83. Dahlen HG, Keller E, Schneider HPG, (1974) Linear dose dependent LH release following intranasally sprayed LH. *Horm Metab Res* 6:510-513.
84. Zorgniotti AW (ed): Temperature and environmental effects on the testis. *Adv Exp Med Biol* 1991;286:199.
85. Mieusset R, Fouda PJ, Vaysse P, et al: Increase in testicular temperature in case of cryptorchidism in boys. *Fertil Steril* 1993;59:1319.
86. Huff DS, Hadziselimovic F, Snyder HM 3rd, et al: Early postnatal testicular maldevelopment in cryptorchidism. *J Urol* 1991;146:624.
87. Kogan SJ, Tennebaum S, Gill B, et al: Efficacy of orchiopexy at patients age 1 year for cryptorchidism. *J Urol* 1990;144:508.
88. Snyder WH Jr, Chaffin L (1955) Surgical management of undescended testes. Report of 363 cases. *JAMA* 157;129.
89. Shehata S, Shalaby R, Ismail M, Abouheba M, Elrouby A: Staged laparoscopic traction-orchiopey for intraabdominal testis (Shehata technique): Stretching the limits for preservation of testicular vasculature. *J Pediatr Surg.* 2016 Feb;51(2):211-5
90. Wood, HM; Elder, JS (February 2009). "Cryptorchidism and testicular cancer: separating fact from fiction.". *The Journal of Urology.* 181 (2): 452–61.
91. Rosenmerkel JF (1820) *Über die Radikalkur des in der Weiche liegenden Testikels.* Lindauer Verlag, Munchen
92. Schapiro B (1931) Ist der Kryptorchismus chirurgisch oder hormonell zu behandeln? *Dtsch Med Wochenschr* 57:718
93. Deming C (1952) The evaluation of hormonal therapy in cryptorchidism. *J Urol* 68:354-357.
94. Lawrence CH, Harrison AM (1937) Use of gonadotropic hormone of pregnancy urine in the treatment of male sexual underdevelopment. *N Engl J Med* 217:89-94.
95. Cernea R (1951) Zur Hormonbehandlung des Kryptorchismus. *Hippocrates* 22:241.
96. Beatgen D (1970) Behandlungsergebnisse des Testis mobilis und der ein-und beidseitigen Retentio testis inguinalis mit Prymogonyl. *Med Welt* I:313-315.
97. Bergada C (1979) Clinical treatment of cryptorchidism. In: Bierich JR, Giarola A (eds) *Cryptochidism.* Academic Press, London.
98. Bierich JR (1981) Gonadotropin therapy for the undescended testis, In: Kogan JS, Hafez ESE (eds) *Pediatric andrology.* Martinus Nijhoff, The Hague, Boston, London.
99. Knorr D (1970) Diagnose und Therapie der Descensus-störungen des Hodens. *Paeditr Praxis* 9:299-304.

100. Pagliano-Sassi L (1979) Significance and results of medical treatment in cryptorchidism. In: Bierich JR, Giarola A (eds) Cryptorchidism. Academic Press, London.
101. Barry J (1976) Immunohistochemical localization of hypothalamic hormones (especially LRF) at the light microscopy level. In: Labrie F, Mestes J, Pelletier G (eds) Hypothalamus and endocrine functions. Plenum Press, New York
102. Krieger DT (1976) Neuroendocrinology . In: The year in endocrinology 1975-1976. Plenum Press, New York
103. Ohe, M von der : Wissenschaftliche Monographie, Kryptocur, Höchst, Frankfurt a.M 1982
104. Gonzales-Barcena D, Kastin AJ, Schalch DS, Bermudez JA, Lee D, Arimura A, Ruelas J, Zepeda I, Schally AV (1973) Synthetic LH-releasing hormone (LH-RH) administered to normal men by different routes . J Clin Endocr Metab 37:481
105. Pirazzoli P, Zappulla F, Bernardi F, Villa MP, Aleksandrowic A, Scandola A, Stancari P, Cicognani A, Caciari E (1978) Lutenising hormone-releasing hormone nasal spray as therapy for undescended testicle. Arch Dis Child 53:235-238
106. Happ J, Kallmann F, Krawehl C, Neubauer M, Beyer J (1975) Intranasal GnRH therapy of maldescended testes. Horm Metab Res 7:440
107. Happ J, Kallmann F, Krawehl C, Neubauer M, Krause U, Demisch K, Sandow J, Rechenberg W von, Beyer J (1978) Treatment of cryptorchidism with prenasal gonadotropin releasing hormone therapy. Fertil Steril 29:546-551.
108. Bevan AD (1899) Operation for undescended testicle and congenital inguinal hernia. JAMA 33:773
109. Torek F (1909) The technic of orchiopexy. NY J Med 90:948
110. Cabot H, Nesbit RM (1931) Undescended testis. Arch Surg 2:850
111. Gross RE, Jewet TC (1956) Surgical experiences from 1222 operations for undescended testes. JAMA 160:634
112. Persky L, Albert DJ (1971) Staged orchiopexy. Surg Gynecol Obstet 132:43
113. Zer M, Wooloch Y, Dintzman M (1975) Staged orchiorhaphy. Therapeutic procedure in cryptorchid testicle with a short spermatic cord. Arch Surg 110:387.
114. Silber S, Kelly J (1976) Successful autotransplantation of an intra-abdominal testis to the scrotum by microvascular surgical technique. J Urol 155:452
115. Höcht B (1979) Klinische Erfahrungen mit der LH-RH Behandlung bei im präpubertalen Maldescensus testis. Habilitationsschrift Universität Würzburg.
116. Mathers MJ, Sperling H, Rübgen H, Roth S (2009) Hodenhochstand: diagnostik, therapie und langfristige konsequenzen. Dtsch Arztebl Int 106:527-532.
117. Biers SM, Malone PS (2010) A critical appraisal of the evidence for improved fertility indices in undescended testis after gonadotropin-releasing hormone therapy and orchidopexy. J Pediatr Urol 6:239-246

118. Marcheti F, Bua J, Tornese G, Piras G, Toffol G, Ronfani L, Italian Study Group on Undescended Testis ISGUT (2012). Management of cryptorchidism: a survey of clinical practice in Italy. *BMC Pediatr* 12(1):4.
119. Ritzén EM, Bergh A, Bjercknes R, Christiansen P, Cortes D, Haugen SE, Jörgensen N, Kollin C, Lindah IS, Lackgren G, Main KM, Nordenskjöld A, Rajpert-De Meyts, Söder O, Taskinen S, Thorsson A, Thorup J, Toppari J, Virtanen H (2007) Nordic consensus on treatment of undescended testes. *Acta Paediatr* 96:638-643
120. Fanconi S, Reinberg O, Gapany G, Meyrat BJ, Frey F, Vaudaux B, Di Bernardo S, Boulos T, Sekarski S, Sphers-Ciaffi V, Jeannet PY (2008) *Pediatrics. Rev Med*
121. Borgward TG (2004) Bernhard Schapiro (1888-1966): Talmudic scholar-andrologist-pioneer of hormonal Treatment for cryptorchidism. *Wurzburg Medicinhist Mitt* 23:293-411
122. Hadziselimovic F, Hocht B, Herzog B, Buser MW (2007) Infertility in cryptorchidism is linked to the stage of germ cell development at orchiopexy. *Horm Res* 68:46-52
123. Forest MG, Sizonenko PC, Cathiard AM, Bertrand J, (1974) Hypophyso-gonadal function in humans during the first year of life. 1.Evidence of testicular activity in early infancy. *J Clin Invest* 53:819-828.
124. Job JC, Toublane JE, Chaussain JL, Gendrel D, Roger M, Canlorbe P, (1987) The pituitary-gonadal axis in cryptorchid infants and children . *Eur J Pediatr* 146:S2-S5.
125. Hadziselimovic F, Emmons LR, Buser MW (2004) a diminished postnatal surge of Ad spermatogonia in cryptorchid infants is additional evidence for hypogonadotropic hypogonadism. *Swiss Med Wkly* 134:381-384.
126. Rodolfo A Rey (2012) Early Orchiopexy to prevent Germo Cell Loss during Infancy in congenital cryptorchidism *J Clin Endocrinol Metab* 97(12):4358-4361
127. F.Hadziselimovic, N.O Hadziselimovic, P Demougin, E.J Oakley (2011) Testicular Gene Expression in Cryptorchid Boys at Risk of Azoospermia *Sex Dev* 2011;5:49-59
128. Fedder J, Crüger D, Oestergaard B, Petersen GB, Etiology of azoospermia in 100 consecutiv nonvasectomised men. *Fertil Steril* 82:1463-1464 (2004).
129. Spinelli C, Strambi S, Busseto, Pucci V, Bianco F, (2014) Effects on normalized testicular atrophy index treated with GnRH pre and post-operative vs surgery alone: a prospective randomized trial and long term follow up on 62 cases. *Pediatric Surgery International* Volume 30 pages 1061-1067 (2014).
130. Hadziselimovic F (2008) Successful Treatment of Unilateral Cryptorchid Boys Risking Infertility with LH-RH analogue. *International Braz J Urol* Vol 34 (3): 319-328, May- June, 2008.
131. Forest Mg, Sizonenko PC, Cathiard AM, Bertrand J: Hypophyso-gonadal function in humans during the first year of life. Evidence for testicular activity in early infancy. *J Clin Invest.* 1974;53:819-28.
132. Hamza Af, Elrahim M, Elnagar. Maaty Sa, Bassiouny E, Jehannin B: Testicular descent: when to interfere? *Eur J Pediatr Surg.* 2001;11:173-6

133. Hadziselimovic F, Zivkovic B, Bica DT, Emmond LR: The importance of mini puberty for fertility in children. *J Urol.* 2005;174:1536-9;discussion 1538-9
134. Hadziselimovic F, Hocht B, Herzog B, Buser MW: Infertility in in cryptorchidism is linked to the stage of germ cell development at orchiopexy. *Horm Res.*2007;68:46-52.
135. Zivkovic D, Bica DT, Hadziselomovic F: Relationship between adult dark spermatogonia and secretory capacity of Leydig cells in cryptorchidism. *BJU Int.*2007;100:1147-9;Discussion 1149.
136. Ludwikowski B, González R : The controversy regarding the need for hormonal treatment in boys with unilateral cryptorchidism goes on: a review of the literature. *Eur J Pediatr* (2013) 172:5-8
137. Demirbilek S, Atayur HF, Celik N, Aydin G, (1997) Does treatment with human chorionic gonadotropin induce reversible changes in undescended testes in boys? *Pediatr Surg Int* 12:591-594
138. Dunkel L, Takinen S, Hovatta O, Tilly JL, Wikström S (1997) Germ cell apoptosis after treatment of cryptorchidism with human chorionic gonadotropin is associated with impaired reproductive function in the adult. *J Clin Invest* 100:2341-2346
139. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Semen-Cervical Mucus Interaction, 4th ed. Cambridge, Cambridge University Press. 1999;pp.60-61
140. Hadziselimovic F, Huff D, Duckett J, Herzog B, Elder J, Snyder HM 3rd, et al: Treatment of cryptorchidism with low doses of Buserelin over a 6 month period. *Eur J Pediatr.*1987;146(Suppl 2): S56-8
141. Hadzselimovic F, Hecker E, Herzog B: The value of testicular biopsy in cryptorchidism. *Urol Res.* 1984;12:171-4.
142. Hutson JM, Beasley SW: Descent of the testis. Melbourne, Edward Arnold, 1992.
143. Adamsen S, Bornesson B: Factors affecting the outcome of orchidopexy for undescended testis. *Acta Chir Scand* 1988:154;129.

