

Serebral palsili çocuklarda inmemiş testis sıklığı ve etiolojisi

Fuad HUSEYNOV*, Zafer DÖKÜMCÜ*, Emre DİVARCI*, Gül SERDAROĞLU**, Samim ÖZEN***, Ferda ÖZGÖNÜL****, Ahmet ÇELİK*

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, **Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, ***Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrin Bilim Dalı, ****Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi Kliniği

Özet

Amaç: Çocuklarda en sık görülen nörolojik defisit nedeni olan serebral palsy (SP) hastalarında testis problemleriyle ilgili çok az çalışma mevcuttur. Bu çalışmada SP'li çocuklardaki inmemiş testis (İT) sıklığı ve etiolojisinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Dört aylık bir dönem içerisinde çocuk cerrahisi ve çocuk nörolojisi polikliniklerinde ayaktan tedavi edilen 1-15 yaş arası SP'li erkek çocuklar çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar standart nörolojik ve ürogenital muayeneye tabi tutuldu; follikül stimüle edici hormon (FSH), luteinizecan hormon (LH), serbest ve total testosteron hormon düzeyleri için kan örnekleri alınarak endokrinolojik olarak değerlendirildi. Olgular İT saptanmayan (Grup 1) ve saptanan (Grup 2) olarak 2 gruba ayrıldı. Bulgular istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Grup 1'de 36 (%60), Grup 2'de 24 (%40) olmak üzere toplam 60 hastanın ortalama yaşı 6,1 yaş idi. Olguların 37'sinde (%61,7) tetraparezik, 12'sinde (%20) diparezik, 5'inde (%8,3) hemiparezik, 4'ünde (%6,7) triparezik, 2'sinde (%3,3) ise diskinezik tip SP mevcuttu. Grup 1'de skrotal yerleşimli 72 testisin 5'inde (%6,9) atrofi saptanırken Grup 2'deki olguların 11'inde unilateral, 13'ünde ise bilateral inmemiş testis mevcuttu. Bu grupta ki 37 inmemiş testisin 21'i (%56,8) inguinal, 7'si (%18,9) yüksek skrotal yerleşimli idi; 4 hastada bilateral olmak üzere toplam 9 testis (%24,3) ise fizik muayenede palpe edilemedi. Gruplar arasında kan hormon değerlerinin, testis lokalizasyonlarına ve boyutlarına göre karşılaştırılmalarında istatistiksel fark saptanmadı.

Sonuç: Kesitsel özellikteki çalışmamızda SP'li çocuklarda inmemiş testis sıklığı, çok yüksek (% 40) saptanmıştır. Bu hastalardaki hormonal anormallikler bu durumu açıklamakta yetersiz kalmaktadır. Yüksek spastisite oranı nedeniyle etiolojide hastalığın doğası gereği artmış kas tonusu gibi olası başka nedenler rol oynuyor olabilir. Bu konu ile ilgili daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Serebral palsy, inmemiş testis, çocuk

Summary

Incidence and etiology of undescended testis in children with cerebral palsy

Introduction: Cerebral palsy (CP) is the most common cause in neurologically impaired children. Very few data on their testicular problems can be found in the literature. We aimed to present the incidence and etiology of undescended testis (UT) in these patients.

Material and Methods: Patients with cerebral palsy (1-15 years) treated in outpatient clinics of the pediatric surgery and pediatric neurology clinics in a four month's period were enrolled in this study. All patients were examined neurologically and urogenitally; blood samples were collected for determination of hormone levels as follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, free and total testosterone. Patients were divided into 2 groups according to co-existence of UT (Group 1 pts without UT, Group 2 pts with UT). Results were statistically compared.

Results: Sixty patients (Group 1 n=36, Group 2 n=24) were included in this study; mean age was 6.1 years. Majority of patients (37, 61.6%) had tetraparesia; and diparesia, hemiparesia, triparesia or dyschinesia were present in 12 (20%), 5 (8.3%), 4 (6.7%) and 2 (3.3%) patients, respectively. Five (6.9%) scrotal testicles in 3 patients were atrophic in Group 1, and there were 11 unilateral and 13 bilateral UT in Group 2. Twenty-one (56.8%) of 37 UT located in inguinal canals and 7 (18.9%) of them was located in high scrotal regions; there were 9 non-palpable testis (18.9%) in five patients in this group. Comparisons of groups' hormone levels, testis localizations and volumes were statistically insignificant.

Conclusion: This cross-sectional study indicates that undescended testis is very common among patients with cerebral palsy with 40% incidence. Hormonal anomalies are insufficient to clarify the etiology of undescended testis. Due to high rate of spasticity, other neurological causes such as increased muscular tonus may play primary role in the etiology of undescended testis in these patients. Further studies are needed to specify this pathology.

Key words: Cerebral palsy, undescended testis, child

Adres: Prof. Dr. Ahmet Çelik, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Bornova-3510-İzmir
Alındığı tarih: 23.06.2015
Kabul tarihi: 04.08.2015

Giriş

İnmemiş testis (İT) en sık konjenital erkek genital anomalisi olmakla birlikte, miadında doğmuş bir yaşındaki infantlardaki insidansı yaklaşık %1'dir⁽¹⁾. Erken doğum, düşük doğum ağırlığı, intrauterin gelişme geriliği, ikiz gebelik gibi durumlar, bebekte inmemiş testis için en önemli risk faktörleridir. Follikül stimule edici hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH), Serbest Testosteron ve Total Testosteron hormonlarının testisin inişi ve ileri hayatta spermatogenezden sorumlu oldukları bilinmektedir. Serebral palsy (SP)'ye neden olan etiolojik faktörlerin aynı zamanda hipotalamus-hipofiz-gonadal hormonal aksı bozduğu ve buna bağlı olarak bu olgularda inmemiş testis insidansının arttığı ilk kez 1982 yılında öne sürülmüştür⁽⁹⁾. Bir diğer etiolojik faktör olarak spastisite de suçlanmış SP'li olgularda kas tonusunun genel olarak yüksek olması sebebiyle; kremasterik liflerinin aşırı kasılmasına bağlı olarak testisin normal inişini engellediği ileri sürülmüştür⁽¹⁰⁾.

Bu çalışmada; SP'li hastalardaki İT sıklığının ve altta yatan olası nedenlerin ortaya konulması ve bu açıdan daha önceden çok fazla değerlendirilmemiş bu olguların izlem ve tedavilerine katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Lokal etik kurul onayı sonrası dört aylık bir süre içerisinde hastanemizdeki çocuk cerrahisi ve çocuk nörolojisi polikliniklerine başvuran 1-15 yaş arasındaki SP'li tüm erkek olgular çalışmaya dahil edildi. Herhangi bir nedenle hormon tedavisi almış, herhangi bir nedenle inguinokrotal bölgeye yönelik operasyon öyküsü olan veya SP ve inmemiş testis dışında ek hastalığı olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Tüm olgular; ailelerinden imzalı bilgilendirilmiş onam formları alındıktan sonra, poliklinik koşullarında, anne veya babalarının eşliğinde, normal oda ısısında, aynı doktor tarafından testis lokalizasyonu ve boyutları açısından değerlendirildi. Rutin kan analizlerine ek olarak, FSH, LH, Serbest ve Total Testosteron hormon düzeyleri endokrinolojik açıdan değerlendirildi. Hasta grubu inmemiş testis saptanıp saptanmamasına göre iki gruba ayrıldı. Grup 1'i çocuk cerrahisi ve çocuk nörolojisi polikliniklerine başvurmuş genital muayenesi normal olan SP'li erkek çocuklar, Grup

2'yi ise çocuk cerrahisi ve çocuk nörolojisi polikliniklerine başvurmuş genital muayenesinde inmemiş testis saptanan SP'li çocuklar oluşturdu.

FSH, LH, Serbest Testosteron ve Total Testosteron değerlerinin (normal ve anormal) kategorik dağılımlarının istatistiksel olarak değerlendirilmesinde Fisher tam olasılık testi kullanıldı. Tüm olgularda anormal (yüksek ya da düşük) düzeyde olduğu tespit edilen total testosteron değerinin İT varlığı bakımından oransal dağılımının istatistiksel değerlendirilmesinde binom testi kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmelerde anlamlılık düzeyi ($p>0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen olan toplam 60 SP'li olgunun 36'sında (%60) inmemiş testis saptanmadı (Grup 1, yaş ortalaması=6,3 yıl). Grup 2'deki 24 (%40) olgunun (yaş ortalaması=5,8) 11'inde unilateral, 13'ünde bilateral inmemiş testis mevcuttu. Bu grupta ki 37 İT'in 21'i (%56,8) inguinal, 7'si (%18,9) yüksek skrotal yerleşimli idi, superfisiyal inguinal poş yerleşimi ve retraktıl testis saptanmadı.

Grup 1'de 3 hastada skrotal yerleşimli 5 testiste (%6,9) atrofi saptanırken Grup 2'de 5 hastada fizik muayenede 9 testis (%24,3) palpe edilemedi. Bilateral non-palpable testis saptanan olguların yaşları 2, 3, 5, 12 ve 13 idi.

Olguların 37'sinde (%61,7) tetraparezik, 12'sinde (%20) diparezik, 5'inde (%8,3) hemiparezik, 4'ünde (%6,7) triparezik, 2'sinde (%3,3) ise diskinezik tip SP mevcuttu. Spastik tetraparezisi olan olguların %37,8'inde (n=14), spastik diparezisi olan olguların %25'inde (n=3), spastik hemiparezisi olan olguların %20'sinde (n=1), spastik triparezisi olan olguların %100'ünde (n=4) ve diskinetik tip SP olan olguların %100'ünde (n=2) İT saptandı. SP tipine göre inmemiş testis varlığı Tablo 1'de özetlenmiştir (Tablo 1). Örnek sayısının yetersiz olması nedeni ile SP tipine göre İT birlikteliği açısından gruplar ikişerli olarak değerlendirildi. Tetraparezik SP olguları ile triparezik SP olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,03$). Diğer tipler arasında ise istatistiksel fark saptanmadı.

Yaşa göre düzeltilmiş serum hormon düzeylerinin

karşılaştırmasında; FSH düzeyleri Grup 1’de 8, Grup 2’de 15 olguda, LH düzeyleri Grup1’de 23, Grup 2’de 18 olguda, serbest testosteron düzeyleri Grup 1’de 13, Grup 2’de 14 olguda, total testosteron düzeyleri her iki grupta da tüm olgularda anormal (yüksek ya da düşük) saptandı. Grupların serum hormon değerleri Tablo 2’de özetlenmiştir (Tablo 2). Gruplar arasında serum hormon değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel fark saptanmadı.

Tablo 1. SP tipi ve İT ilişkisi.

	Spastik tetraparezik	Spastik diparezik	Spastik hemiparezik	Spastik triparezik	Diskinetik
Grup 1 (n=36)	23 (%62,2)	9 (%75)	4 (%80)	0	0
Grup 2 (n=24)	14 (%37,8)	3 (%25)	1 (%20)	4 (%100)*	2 (%100)
Toplam	37	12	5	4	2
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	

*Tetraparezik ve triparezik SP olguları arasında İT sıklığı açısından anlamlı fark saptandı, p=0,03

Tablo 2. Grupların yaşa göre düzeltilmiş serum hormon düzeylerinin karşılaştırılması.

	Grup 1 (n=36)	Grup 2 (n=24)	Total (n=60)	p
FSH				
Anormal	8 (%22,2)	15 (%62,5)	23 (%38,3)	0,55
Normal	28 (%77,8)	9 (%37,5)	37 (%61,4)	
LH				
Anormal	23 (%63,9)	18 (%75)	41 (%68,3)	0,41
Normal	13 (%36,1)	6 (%25)	19 (%31,7)	
Serbest testosteron				
Anormal	13 (%36,1)	14 (%58,3)	27 (%45)	0,11
Normal	23 (%63,9)	10 (%41,7)	33 (%55)	
Total testosteron				
Anormal	36 (%100)	24 (%100)	60 (%100)	0,16
Normal	0	0	0	

Tartışma

SP tanısında motor fonksiyon bozukluğu esas olduğu için erken süt çocukluğu döneminde tanı koymak güç olabilir. Yaşamın erken dönemlerindeki bir hasarlanmada sağlam kalan nöronların yeni sinaptik bağlantılar oluşturmasıyla (nöronal plastisite) motor kayıp, beklenilenden daha az olabilir ya da tipik olmayabilir⁽⁶⁾. Riskli yeni doğanların; gelişim basamakları, tonüs ve postür, ilkel refleksler, nörolojik muayene ve spontan motor aktivite yönünden değerlendirilmesi erken tanı için önemlidir. Ancak yine de hastaların çoğunda SP tanısı klinik olarak bir yaşından sonra konulabil-

mektedir. Bu nedenle çalışma grubumuzun yaş alt sınırını bir yaş olarak belirlenmiştir.

İnmemiş testis etiolojisinde pek çok faktör suçlanmıştır. Düşük doğum ağırlığı, doğum şekli, küçük gestasyon yaşı ve preterm doğum bu faktörler arasındadır^(2,8). Gerçek İT’in görülme sıklığı, prematürelde %30, miadında doğan bebeklerde de %3,4’tür. İT insidansı, birinci yaş gününde hem prematüre ve hem de term bebeklerde eşitlenmekte ve %0,7-1’e kadar düşmektedir. Erişkin popülasyonundaki inmemiş testis insidansı da %0,7-1 arasındadır.

İngilizce literatürde pediatrik SP hastalarında inmemiş testis sıklığı ile ilgili çok az sayıda çalışma mevcuttur. Düşük IQ, maternal östrojen kullanımı ve SP’nin İT için bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir⁽⁵⁾. Smith ve arkadaşlarının yaptığı yaş uyumlu kontrollü çalışmada SP’li çocuklarda yaşla testis lokalizasyonu aynı kalırken normal çocuklarda yaşla testisin aşağı pozisyona indiği gösterilmiştir⁽¹⁰⁾.

Çalışmamızda, SP’li olgularında inmemiş testis sıklığının yüksek olması ve bu olguların hiçbirinin bu açıdan daha önceki poliklinik takiplerinde değerlendirilmemiş olmaması dikkat çekicidir. SP’li olguların takip ve tedavilerinde primer patolojiye daha fazla odaklanılması, özellikle spastisite ve ajitasyon nedeniyle yeterli genital fizik muayene yapılamamasının bu hastalarda gerçek İT sıklığının belirlenmesini engellediği düşünülmektedir. Ayrıca bu olgularda saptanan İT’in tedavisinin de tartışmalı bir konu olması sebebiyle bu olgulardaki gerçek insidansın belirlenmesini etkilemektedir. Çalışmamızın longitudinal özellikte olmaması, doğumlarının farklı merkezlerde gerçekleşmiş olması, ve ailelerin SP etiolojisinde başlıca rol oynayan hipoksik doğum öyküsü dışında gerek doğum süreci gerekse ürogenital problemler konusunda yeterli bilgiye sahip olmamaları nedeniyle olgularımızdaki İT gelişimi açısından risk faktörleri belirlenememiştir.

Hasta grubumuzda saptadığımız İT lokalizasyon oranları literatürde nörolojik olarak normal olan çocuklarda belirtilen oranlar ile uyumlu bulundu^(3,4,7). İT olarak değerlendirilen testislerin büyük çoğunluğu (%56,8) inguinal bölgede yerleşimliken bunları azalan sıklıkla palpe edilemeyen ve yüksek skrotal yerleşimli testisler takip etmiştir. Palpe edilemeyen

testisler intraabdominal yerleşimli olabileceği gibi İT hastalarında daha sık görülen ve SP hastalarında gözden kaçması muhtemel testis torsiyonu sonrası atrofi gelişimine de bağlı olabilir. Bu olgular ile ilgili ileri tetkikler bu çalışma kapsamında olmadığı için detaylandırılmamıştır. Ancak çalışma kapsamında bulunan hasta grubumuzun ailelerinden testislerin boyut, önceki lokalizasyon ya da geçirilmiş torsiyon öyküsü gibi konularda, gerek ilgisizlik gerekse hiç genital muayene yapılmamış olması nedeniyle, çok yetersiz anamnez alınabilmesi SP hastaların tedavi süreçlerinde ürogenital problemlerin oldukça geri planda kaldığı izlenimini uyandırmıştır. Bu açıdan aileler mutlaka bilgilendirilmeli ve aralıklı genitouriner sistem patolojileri (testislerde ve skrotumda ağrı, kızarıklık, ödem, bir testisin diğerine göre daha yüksek ve transvers durması) kontrol edilmeli ve herhangi şüpheli bulgu saptandığında tetkik edilmelidir.

Etiyolojiye yönelik yapılan değerlendirmede SP tipleri ile İT varlığı arasında direkt bir korelasyon saptanmamıştır. Çalışma grubumuzun iki diskinetik SP hastası dışında hemen tamamını spastik tip SP hastası oluşturmaktadır. Bu grup içinde, tetraparezik ve triparezik SP olguları arasında İT sıklığı açısından saptanan anlamlı istatistiksel fark örnek sayısının kısıtlı olması nedeni ile tartışmalı olarak kabul edilebilir. İngilizce literatürde de bu konuda yapılmış bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

SP hastalarında İT gelişimi açısından yapılan kısıtlı sayıda çalışmalarda hipotalamus-hipofiz-gonadal akstaki erken hasar suçlanmıştır^(5,9). Çalışma grubumuzdaki SP'li hastalarda yüksek oranda anormal FSH, LH ve testosteron serum düzeyleri saptandı; ancak gruplar arasında yaşa göre düzeltilmiş serum hormon değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel fark saptanmadı. FSH, LH, serbest testosteron ve total testosteron hormonlarının ilk artışı yaşamın ilk ayından başlayıp bir yaşa kadar devam etmektedir, daha sonra fizyolojik bir düşüş gösterir ve bu düşüş pubertal döneme kadar devam eder. Bir sonraki fizyolojik artış pubertal dönemde (10-15 yaş) olmaktadır. Çalışma grubumuzdaki 60 olgudan sadece 11'i (%18,3) 10 yaşın üzerindedir ve bu olguların da sadece 5'inde İT saptanmıştır. Bu nedenle yüksek anormal hormon değerleri kaydedilmişse de İT gelişimi ile hipotalamus-hipofiz-gonadal aks ilişkisine dair yorumdan özellikle kaçınılmıştır. SP hastalarında İT gelişiminin esas

nedeninin kremasterik kastaki spastisite olduğu ileri sürülmüştür⁽¹⁰⁾. Çalışma grubumuzdaki yüksek spastisite ve yüksek İT oranı bu hipotez ile uyumludur. Ancak spastik olmayan hasta sayısı yetersiz olduğu için istatistiki bir karşılaştırma yapılamamıştır.

Çalışmamızda Grup 1'de üç hastada birinde tek taraflı, ikisinde bilateral skrotumda yerleşimli olmalarına rağmen toplam 5 testiste atrofi saptanmıştır. Olası nedenler arasında hipofizer yetmezlik, LH eksikliği, gonadotropin hormon eksikliği, primer ve sekonder hipogonadizm sayılabilir. Bu olguların yaş aralığına göre serum LH düzeyleri beklenenden yüksek saptanmıştır. Serum total testosteron düzeyleri ise tüm olgularda normalden düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar ışığında bu olgularda atrofik testise neden olabilecek patoloji açısından yorum yapılamamıştır.

Sonuç olarak, SP'li olgularda inmemiş testis sıklığı normal popülasyona göre daha sık olduğundan poliklinik değerlendirilmelerinde detaylı genital muayenelerinin mutlaka yapılması ve ailelerinin bu konuda bilinçlendirilmesi gerekmektedir. SP olgularında hipotalamo-hipofizer-gonadal aks bozukluğuna işaret eden anormal serum hormon düzeyi oranı yüksektir, ancak bu durumun İT gelişimine neden olduğu gösterilememiştir. Hemen tamamı spastik tip serebral palsili olan çalışma grubumuzdaki yüksek inmemiş testis sıklığı, esas nedenin altta yatan spastisite olabileceği kanısını uyandırmakla birlikte etiyopatogeneze yönelik daha geniş serilere ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Berkowitz GS, Lapinski RH, Dolgin SE, et al. *Pediatrics* 1993;92(1):44-9.
2. Berkowitz GS, Lapinski RH, Godbold JH, et al. Maternal and neonatal risk factors for cryptorchidism. *Epidemiology* 1995;6(2):127-31. <http://dx.doi.org/10.1097/00001648-199503000-00007>
3. Cendron M, Huff DS, Keating MA, et al. Anatomical, morphological and volumetric analysis: a review of 759 cases of testicular maldescent. *J Urol* 1993;149(3):570-3.
4. Cisek LJ, Peters CA, Atala A, et al. Current findings in diagnostic laparoscopic evaluation of the nonpalpable testis. *J Urol* 160(3 Pt 2):1145-9, discussion 1150, 1998.
5. Depue RH. Cryptorchidism, and epidemiologic study with emphasis on the relationship to central nervous system dysfunction. *Teratology* 1988;37(4):301-5. <http://dx.doi.org/10.1002/tera.1420370403>
6. Duman Ö, İmad FM, Kızılay F, et al. Evaluation of visual problems in patients with cerebral palsy according

- to functional capacity. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005;48(2):130-5.
7. Esposito C and Garipoli V. The value of 2-step laparoscopic Fowler-Stephens orchiopexy for intraabdominal testes. *J Urol* 158(5):1952-4, discussion 1954-5, 1997.
 8. Preiksa RT, Zilaitiene B, Matulevicius V, et al. Higher than expected prevalence of congenital cryptorchidism in Lithuania: A study of 1204 boys at birth and 1 year follow-Up. *Hum Reprod* 2005;20(7):1928-32.
<http://dx.doi.org/10.1093/humrep/deh887>
 9. Rundle JS, Primrose DA, Carachi R. Cryptorchism in cerebral palsy. *Br J Urol* 1982;54(2):170-1.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.1982.tb13542.x>
 10. Smith JA, Hutson JM, Beasley SW, et al. The relationship between cerebral palsy and cryptorchidism. *J Pediatr Surg* 1989;24(12):1303-5.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3468\(89\)80572-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3468(89)80572-X)