

HCG'nin abdominal ve skrotal testislerde oluşturduğu enflamatuvar reaksiyon ve kortikosteroid tedavisi

Savaş DEMİRBILEK, H. İlyas ÖZARDALI¹, Gazi AYDIN

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi ve Patoloji¹ Anabilim Dalları, Şanlıurfa

Özet

HCG tedavisinin hem skrotal hem de abdominal yerleşimdeki sıçan testislerinin mikrosirkülasyonunda oluşturduğu enflamatuvar reaksiyon insanlardakine benzerdir. Lökosit göçünün altında yatan mekanizma ve bu reaksiyonun histolojik bir hasara neden olup olmadığı hala kesinlik kazanmamıştır. Bu amaca yönelik olarak planlanan çalışmamızda, HCG tedavisinin yol açtığı enflamatuvar reaksiyon ve basınç artışının testis histolojisi üzerinde hasar yaratıcı bir etkisinin olup olmadığı ve kortikosteroid tedavisinin bu enflamatuvar reaksiyon ile testis içi basınç artışını önlemedeki etkinliği araştırılmıştır. Neonatal dönemdeki (21 günlük) 30 adet Swiss-Albino cinsi sıçanın sağ gubernakulumu kesilerek testis inişi önlenmiştir. 10 sıçan kontrol grubu olarak ayırdıktan sonra, 20 sıçana 5 gün süre ile günde 20 IU HCG verilmiş ve bunlardan 10'unda da kortikosteroid tedavisi uygulanmıştır. Histopatolojik olarak seminifer tubulus çapı, damar içi ve interstisyel lökosit volüm dansitesi, sertoli hücre sayısı, Johnson skorlama yöntemine göre spermatogonia olgunlaşma endeksi ve germ hücre hasarı değerlendirilmiştir. Schiotz tonometresi ile testis içi basınç ölçümleri yapılmış, vasküler geçirgenlik artışı ise "karbon partikül sızıntısı" yöntemi ile değerlendirilmiştir. Çalışmamızda kortikosteroid tedavisinin HCG'nin testislerde neden olduğu akut enflamatuvar reaksiyonu ve basınç artışını önlediği saptanmıştır. İnmemiş testislerde oluşan dejeneratif değişikliklerin enflamatuvar reaksiyon oluşan ve önlenen gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemesi, inmmiş testislerde ise histopatolojik olarak gösterilebilir dejeneratif değişikliklerin saptanmaması, HCG'nin sıçanlarda oluşturduğu akut enflamatuvar reaksiyonun testis histolojisi üzerinde bir hasara neden olmadığını düşündürmüştür.

Anahtar kelimeler: HCG, enflamasyon, testis, kortikosteroid

Summary

HCG induced inflammatory reaction in the abdominal and scrotal testes and corticosteroid therapy

HCG-induced inflammation-like changes in the rat testicular microcirculation (both abdominal and scrotal localization of the testes) shows some similarity to those described in humans. The mechanism underlying the leucocyte migration is unknown and whether this migration causes any adverse effect on testicular histology is not clear. Therefore, the aim of the present study was to investigate whether hCG-induced inflammatory reaction and/or increasing intratesticular pressure cause any adverse effect on testicular histology and to investigate efficiency of the corticosteroid therapy preventing the hCG-induced inflammatory reaction and increasing intratesticular pressure. Testicular descent was prevented unilaterally in 30 newborn (21 days) Swiss-Albino rats by cutting gubernaculum. 20 rats were given hCG (20 IU/day for five days) and corticosteroid therapy was applied in 10 rats and 10 rats were served as control. Diameters of seminiferous tubules, the volume density of the PMNs located in the interstitial space and in blood vessels, the number of the sertoli cells, maturation of the spermatogonia (to the Johnson's score), and germ cell degeneration were recorded in each group of rats. Testicular pressure was measured using a Schiotz tonometer, and vascular permeability was evaluated using colloidal carbon leakage test. In this study, we observed that corticosteroid therapy prevented hCG-induced acute inflammatory reaction and increasing intratesticular pressure. Because degenerative changes in the abdominal testes were not different between the groups in which inflammatory reaction was prevented or not and no degenerative changes were observed in the scrotal testes in all groups rats, we think that hCG induced acute inflammatory reaction does not cause any adverse effects on testicular histology in rats.

Key words: HCG, inflammation, testis, corticosteroid

Giriş

İnmemiş testis çocukluk çağının sık rastlanan ürolojik sorunlarından biridir. Sıklık term bebeklerde %

3-4.3, prematürelde % 33 ve 1 yaş sonunda % 0.96-1.58'dir^(13,16). İnmemiş testis cerrahi ya da hormonal olarak tedavi edilebilir ve hormon tedavisi ilk olarak 1931 yılında uygulanmıştır⁽²⁰⁾. HCG tedavisinin teorik dayanağı geçici olarak erişkin morfolojisine benzer şekilde Leydig hücrelerinin ortaya

Adres: Dr. Savaş Demirbilek, İmam Bakır Mah. Karacadağ Sokak, No:38, Ferahkent, 63300-Şanlıurfa

çıkışını ve testosteron salınımını sağlamaktır. Birçok geniş seride hormonal tedavinin başarısı % 10-70 arasındadır (7,9,12,19). Leydig hücrelerinin ortaya çıkışı ve testosteron salınımının yanısıra, HCG hem abdominal hem de skrotal yerleşimdeki testis histolojisinde bir çok değişikliğe neden olmaktadır. Bunlar seminifer tubulus çapı, vasküler dansite ve kan akımının artışı ile birlikte akut bir enflamatuvar reaksiyondur (2-4,7,10,11).

Erişkin sıçanlarda skrotal testislerde yapılan çalışmalarda tek ve yüksek doz HCG verilmesinin enflamatuvar reaksiyon ve basınç artışının bir sonucu olarak, seminifer tubulus epitelinde ve germ hücrelerinde dejeneratif değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir (15-17).

Çalışmamızda HCG sonrası hem abdominal hem de skrotal testislerde ortaya çıkan enflamatuvar reaksiyonun kortikosteroid tedavisi ile önlenebilirliğinin ve bu enflamatuvar reaksiyonun, abdominal ve skrotal testislerde herhangi bir histolojik hasara neden olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda 30 adet Swiss-Albino tipi yavru sıçan kullanılmıştır. Yavru sıçanlarda neonatal 21. günde ketamin anestezisi altında sağ inguinal insizyondan girilerek gubernakulum kesilmiş, testislerin karın içine retraksiyonu sağlanarak tek taraflı inmemiş testis modeli oluşturulmuştur (22). 3 haftalık inmemiş testis periyodundan sonra 10 yavru sıçan kontrol grubu için ayrılmış, 20 sıçana 5 gün süre ile günde 1 kez HCG (Pregnyl, Organon) 20 IU deri altı uygulanırken, bunlardan 10'una ek olarak 12 saat ara ile 10 mg/kg/gün metilprednisolon sodyum süksinat (prednol-L, Mustafa Nevzat) kas içi verilmiştir. Bu şekilde 30 sıçandaki 60 testisten 10'arlık 6 grup oluşturulmuştur; grup 1 skrotal testis kontrol grubu, grup 2 abdominal testis kontrol grubu, grup 3 skrotal testis+HCG grubu, grup 4 abdominal testis+HCG grubu, grup 5 skrotal testis+HCG+prednisolon grubu, grup 6 abdominal testis+HCG+prednisolon grubu.

HCG, HCG+prednisolon tedavisinin bitiminden 12 saat sonra ketamin anestezisi altındaki sıçanların önce Schiotz tonometresi ile testis içi basınç ölçüm-

leri kaydedilmiş (10) daha sonra vasküler geçirgenlik artışı tayini için kolloidal karbon solusyonu (Pelikan Drawing Ink, 1 ml/kg) ven içine enjekte edilmiştir (karbon partikül sızıntısı testi). Enjeksiyondan 1 saat sonra testisler çıkarılarak fiksasyon için Bouin çözeltilisine konmuştur. Histopatolojik inceleme için 4-5 µm'lik kesitler Hematoksilen-Eozin ile boyanırken, "karbon partikül sızıntı testi" için 10 µm'lik kesitler boya yapılmaksızın ışık mikroskopunda incelenmiştir.

Histopatolojik değerlendirmede seminifer tubulus çapı (µm), damar içi ve interstisyel lökosit volüm dansitesi ölçümleri (200 µm²'lik alanda lökosit sayısı), tubulus hasar düzeyinin belirlenmesi için tubuler transvers kesitteki sertoli hücre sayısı saptanmış, spermatik seriye ait hücrelerde maturasyonun değerlendirilmesinde ise Johnson'un (14) önerdiği skrolama sistemi kullanılmıştır.

Germ hücre hasarı; 0=normal germ hücresi, 1=germ hücrelerinde seyrek sitoplazmik vakuolizasyon ve dev hücre formasyonu, 2=germ hücrelerinde yaygın sitoplazmik vakuolizasyon ve dev hücre formasyonu, 3=germ hücre nekrozu, 4=yaygın germ hücre nekrozu şeklinde evrelendirilerek değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizlerde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Bulgular

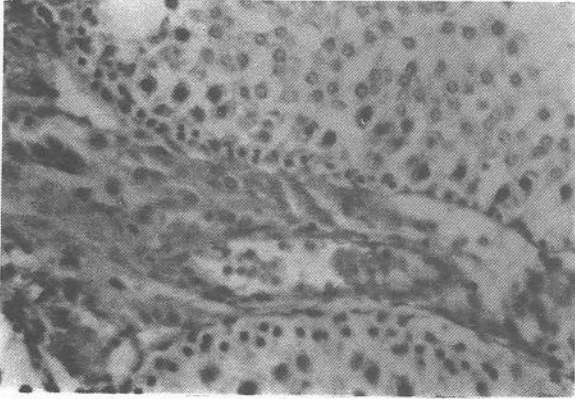
Grupların testis içi basınç ölçümleri, damar içi ve interstisyel lökosit volüm dansitesi, kolloidal karbon sızıntı testi sonuçları Tablo I'de verilmiştir. HCG, beklendiği gibi abdominal ve skrotal testislerde akut bir enflamatuvar reaksiyona yol açmıştır (Tablo I, Resim 1,2). Abdominal ve skrotal testislerde HCG'nin neden olduğu bu akut enflamatuvar reaksiyon steroid tedavisi ile önlenmiştir (p<0.05, Tablo I, Resim 3).

Lökosit infiltrasyonunun önlenmesi HCG'nin skrotal testislerde neden olduğu basınç artışının da önlenmesi ile sonuçlanmıştır (p>0.05). Karbon partikül sızıntı testinde bu sonuçlara paralel olarak prednisolon tedavisi uygulanan grupta, kontrol grubunda olduğu gibi endotel içi hücre aralıklarında karbon partikülleri görülmemiş, sadece HCG verilen sıçan gruplarında intraendotelial karbon partikülleri saptanmıştır (Resim 4).

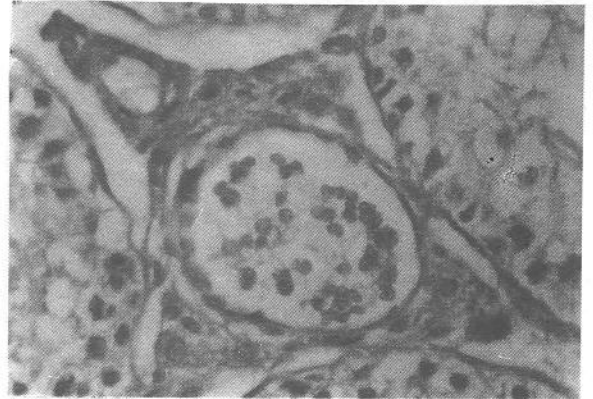
Tablo I. Grupların testis içi basınç ölçümü, damar içi ve interstisyel lökosit volüm dansitesi ve kolloidal karbon sızıntısı testi sonuçları

| Gruplar | Basınç (mmHg) | Damar içi lökosit volüm dansitesi | İnterstisyel lökosit volüm dansitesi | Kolloidal karbon sızıntısı |
|--------------------------------------|---------------|-----------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|
| Grup 1 (skrotal+kontrol) | 7.7±0.97 | 5±1.22 | 0 | - |
| Grup 2 (abdominal+kontrol) | 4.3±0.4 | 3.4±0.6 | 0 | - |
| Grup 3 (skrotal+HCG) | 16.2±2.2* | 20.3±5.3* | 6.3±1.5 | + |
| Grup 4 (abdominal+HCG) | 4.42±0.6*** | 16.7±4.5** | 6.7±1.2 | + |
| Grup 5 (skrotal+HCG+pred.) | 10.6±1.2 | 7.3±4.4 | 0 | - |
| Grup 6 (abdom.+HCG+pred.) | 4.16±0.2 | 3.5±0.5 | 0 | - |

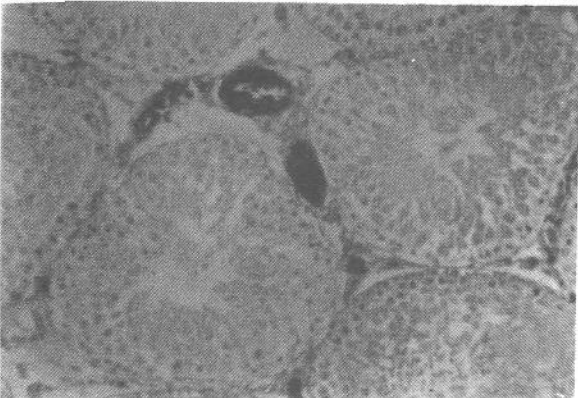
*Kontrollere göre $p<0.05$, **Kontrolle göre $p<0.05$, ***Kontrolle göre $p>0.05$.



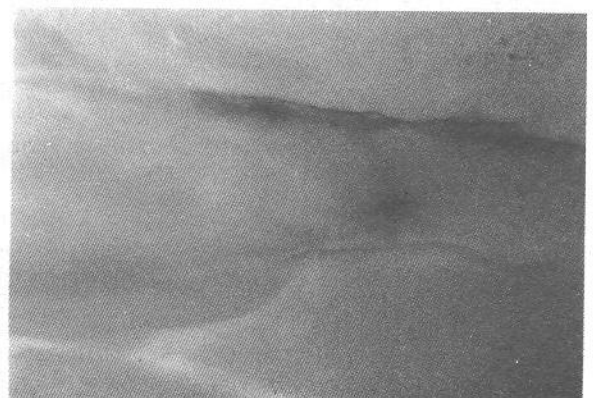
Resim 1. Grup 3 testise ait kesitte HCG'nin neden olduğu artmış damar içi ve interstisyel lökosit infiltrasyonu görülmektedir (HEX200).



Resim 2. Grup 4 testise ait kesitte HCG'nin neden olduğu artmış damar içi ve interstisyel lökosit infiltrasyonu görülmektedir (HEX100).



Resim 3. Grup 5 testise ait kesitte HCG'ye ek olarak verilen prednisolon ile damar içi lökositlerdeki artış ile interstisyel lökosit infiltrasyonun önlenmiş olduğu görülmektedir (HEX100).

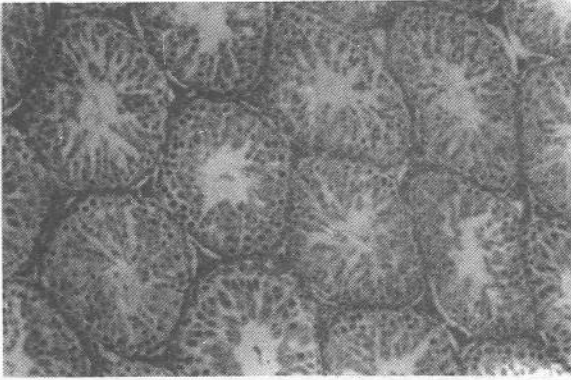


Resim 4. Grup 4 testise ait kesitte subendotelial aralıkta karbon birikintisi görülmektedir (Kolloidal karbon sızıntı testi +) (HEX200).

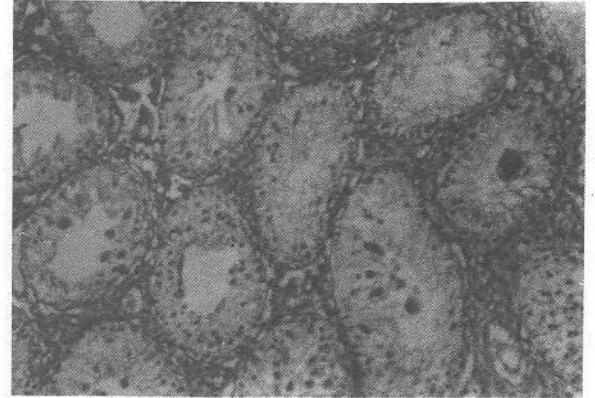
Tablo II. Grupların seminifer tubulus çapı (µm), sertoli hücre sayısı, maturasyon endeksi, germ hücre hasarı evre ortalaması

| Gruplar | Seminifer tubulus çapı | Sertoli hücre sayısı | Maturasyon endeksi | Germ hücre hasarı |
|--------------------------------------|------------------------|----------------------|--------------------|-------------------|
| Grup 1 (skrotal+kontrol) | 166.2±4.1 | 18.1±3.2 | 7.2±0.6 | 0.1±0.3 |
| Grup 2 (abdominal+kontrol) | 118.5±6.8 | 10.2±2.1 | 4.4±1.6 | 2.6±0.7 |
| Grup 3 (skrotal+HCG) | 202.5±5.3 | 18.6±2.9* | 7.15±1.2* | 0.7±0.6* |
| Grup 4 (abdominal+HCG) | 163.2±4.7 | 9.7±0.9** | 3.45±2.2** | 2.6±0.7** |
| Grup 5 (skrotal+HCG+pred.) | 206.5±3.8 | 17.45±1.8* | 8.22±2.3* | 0.1±0.3* |
| Grup 6 (abdom.+HCG+pred.) | 146.5±4.2 | 14.05±5.2** | 3.65±1.8** | 2.7±0.8** |

*Kontrolle göre $p>0.05$, **Kontrolle göre $p>0.05$).



Resim 5. Grup 1 testise ait kesitte normal testis histolojisi görülmektedir (HEx40).



Resim 6. Grup 2 testise ait kesitte ağır seminifer tubulus ve germ hücre hasarı (nekroz, vakuolizasyon, dev hücre formasyonu) görülmektedir (HEx40).

Kontrol gruplarındaki (grup 1, 2) abdominal testisler ile skrotal testisler arasında tüm histopatolojik değerlendirmelerde istatistiksel olarak anlamlı farklar görülmemiştir (Tablo II).

Abdominal testislerde seminifer tubulus çapı, sertoli hücre sayısı ve maturasyon endeksi azalırken germ hücre hasarı artmaktadır ($p<0.05$).

HCG (grup 3, 5) ve HCG+Prednisolon (grup 4, 6) verilen grupların histopatolojik değerlendirilmelerinde ise seminifer tubulus çapı kontrol gruplarına göre artış gösterirken; sertoli hücre sayısı, maturasyon endeksi ve germ hücre hasarı açısından bu gruplarla kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tartışma

HCG, abdominal veya skrotal yerleşimdeki testisin mikrosirkülasyonunda enflamatuvar bir reaksiyona neden olur (2-4,7,10,11). Verilişinden yaklaşık 4 saat sonra polimorf çekirdekli lökositler (PNL) testis damarları içinde toplanmaya başlamakta, prekapiller sfinkterler genişleyip kapiller kan akımının ritmi bozularak akım devamlı bir hale geçmektedir (6).

Eş zamanlı olarak post-kapiller venlerde endotel içi hücre aralıkları belirlemekte, makromolekül ve PNL'ler oluşan bu açıklıklardan interstisiyel aralığa geçmekte, sonuçta total testis kan akımı, interstisiyel sıvı miktarı, lenf akımı ve testis içi basınç artmaktadır (2-4,10,21).

HCG'nin testis yapısında oluşturduğu ve akut enflamatuvar reaksiyondakine özdeş olan bu değişiklikler ayrıntılı olarak gösterilmiş olmasına karşın, HCG'nin bu enflamatuvar reaksiyonu nasıl başlattığı sorusu tam bir açıklık kazanmamıştır. Bazı araştırmacılar HCG'nin testislerden kemotaktik bir faktörün salınımına neden olduğunu ileri sürmüştür (4). Bu faktörün ne olduğu ise yine kesinlik kazanmamıştır. Leydig hücrelerinin güçlü bir kemotaktik faktör olan lökotrien B4'ü in vitro salgıladığı gösterilmiş olmakla birlikte bunun in vivo salgılanıp salgılanmadığı bilinmemektedir (5).

HCG tedavisinden sonra hacmi artan ve güçlü kemotaktik faktörler olan kompleman ve lökotrienleri salgıladığı bilinen interstisiyel makrofajlar diğer bir olası kaynak olarak bildirilmiştir (1). HCG'nin neden olduğu enflamatuvar reaksiyon ve basınç artışının testis histolojisinde hasara yol açıp açmadığı da tartışmalı konulardan bir diğeridir. Skrotal yerleşimli erişkin sıçan testislerinde HCG verilmesinden sonra seminifer tubulus ve germ hücrelerinde histopatolojik hasarın ortaya çıktığı bildirilmiş olmakla birlikte, bu araştırmalarda kullanılan HCG dozları tek ve yüksektir (15,17).

Klinik kullanım dozlarında bu tür yan etkiler bildirilmemiştir ancak, HCG tedavisi görmüş çocukların erişkin yaş semen analizlerinde apoptotik spermatogonia kaybının görülmüş olması bu tedavinin güvenilirliği konusundaki tartışmaları sürdürmektedir (8).

Çalışmamızda neonatal dönemde inmemiş testis modeli oluşturularak pubertal döneme geçiş için 3 hafta beklenilmiştir. Bu süre içinde abdominal yerleşimdeki testislerde ileri derecede dejeneratif değişiklikler ortaya çıkmış; seminifer tubulus çapı, sertoli hücre sayısı ve maturasyon endeksi azalırken, germ hücre hasar düzeyi artmıştır (Tablo II, Resim 5,6).

HCG ya da HCG+Prednisolon kullanımı abdominal testislerde görülen bu hasarın düzeyini, seminifer tubulus çapı hariç değiştirmemektedir (Tablo II, $p>0.05$). HCG, Leydig hücrelerinde olduğu gibi seminifer tubulus epiteli üzerinde de trofik etkilere sahiptir (18). Ama HCG tedavisi abdominal testislerde ortaya çıkan seminifer tubulus çapı azalışını ancak belirli bir düzeyde önleyebilmektedir.

HCG tedavisinden sonra abdominal testislerde ileri derecede azalmış olan seminifer tubulus çapı artmakla beraber, değerler kontrol değerlerinin altındadır ve sertoli hücre sayısı, maturasyon endeksi ve germ hücre hasar düzeyinin azalması yönünde bir etkiye neden olamamaktadır. HCG kullanımı hem abdominal hem de skrotal yerleşimli testislerde akut bir enflamatuvar reaksiyona yol açmaktadır (Tablo I, Resim 1,2). Bu reaksiyona paralel olarak skrotal testislerde kontrol grubuna göre 2 katı aşan bir basınç artışı saptanmıştır (Tablo I).

Aynı düzeyde basınç artışı abdominal testislerde görülmemiş ve buna abdominal testislerde ortaya çıkan ileri derecedeki doku harabiyetinin neden olduğu düşünülmüştür. Steroid tedavisi hem skrotal hem de abdominal testislerdeki lökosit göçü ve vasküler geçirgenlik artışını (kolloidal karbon sızıntısı) önlemiştir (Tablo I). Steroid tedavisinin HCG'nin bu yan etkilerini kontrole yakın düzeylerde engellemiş olması, yan etkilere bağlı hasarın daha iyi değerlendirilebilmesine de olanak sağlamıştır.

HCG ve HCG+Prednisolon uygulanan gruplarda abdominal testislerdeki hasar düzeyleri arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark yoktur (Tablo II, $p>0.05$). Durum skrotal testisler için de aynıdır ve skrotal testislerde de HCG tedavisinin oluşturduğu enflamatuvar reaksiyon ve basınç artışına bağlı histolojik bir hasar saptanmamıştır.

Bu sonuçlar steroid tedavisinin hem abdominal hem de skrotal testislerde HCG'nin yol açtığı enflamasyon ve basınç artışının (sadece skrotal testislerde) önlenmesinde etkin olduğunu gösterirken, enflamatuvar reaksiyon ve basınç artışı gibi yan etkilerin skrotal ya da abdominal yerleşimli testislerde ek bir histopatolojik hasara yol açmadığını göstermektedir.

Kaynaklar

1. Berg A: Effect of cryptorchidism on the morphology of testicular macrophages evidence for a Leydig cell-macrophage interaction in the rat testis. *Int J Androl* 8:86, 1985
2. Berg A, Damber JE, Widmark A, et al: A physiological increase in LH may influence vascular permeability in the rat testis. *J Reprod Fert* 89:23, 1990.
3. Berg A, Rooth P, Widmark A, et al: Treatment of rats with hCG induced inflammation-like changes in the testicular microcirculation. *J Reprod Fert* 79:135, 1987
4. Berg A, Widmark A, Damber JE, et al: Are leukocytes

involved in the human chorionic gonadotropin induced increase in testicular vascular permeability? *Endocrinology* 119:586, 1986

5. Cooke BA, Dix CJ, Habberfield AD, et al: Control of steroidogenesis in Leydig cells: role of Ca and lipoxygenase products in LH and LHRH agonist action. *Ann NY Acad Sci* 438:269, 1984

6. Damber JA, Berg A, Fagrell B, et al: Testicular capillary circulation in the rat studied by videophotometric capillaroscopy, fluorescence microscopy and laser Doppler flowmetry. *Acta Physiol Scand* 126:371, 1986

7. Demirbilek S, Atayurt HF, Çelik N, et al: Does treatment with human chorionic gonadotropin induce reversible changes in undescended testes in boys? *Pediatr Surg Int* 12:591, 1997

8. Dunkel L, Toskinen S, Hovatto O, et al: 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, 1997

9. Elder JS: The undescended testis: hormonal and surgical management. *Surg Clin North Am* 68:983, 1988

10. Hjertkvist M, Berg A, Damber JE: HCG treatment increases intratesticular pressure in the abdominal testis of unilaterally cryptorchid rats. *J Androl* 9:116, 1988

11. Hjertkvist M, Läckgren G, Plöen L, et al: Does HCG treatment induce inflammation-like changes in undescended testes in boys? *J Ped Surg* 28:254, 1993

12. Hoorweeg-Nijman JGG, 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* 130:60, 1994

13. Hutson JM: Undescended testes, torsion and varicocele, in O'Neil JA, Rowe MI, Grosfeld JL, Fonkalsrud

EW, Coran AG (eds). *Pediatric Surgery*. Philadelphia. Pennsylvania. WB Saunders 1998, p.1091

14. Johnson L, Petty CS, Neaves WB: The relationship of biopsy evaluation and testicular measurements to over-all daily sperm production in human testes. *Fertil Steril* 34:36, 1980

15. Kerr JB, Sharpe RM: Focal disruption of spermatogenesis in the testis of adult rats after a single administration of human chorionic gonadotropin. *Cell Tissue Res* 257:163, 1989

16. Kogan SJ, Gill B: Cryptorchidism, in King LR (ed): *Urologic Surgery in Infants and Children*. Philadelphia. WB Saunders 1998, p.224

17. Leon M, Chiauzzi VA, Calvo JC, et al: Acute hCG administration induced seminiferous tubule damage in adult rat. *Acta Physiol Pharmacol Latinoam* 37:277, 1987

18. Leon MD, Calvo JC, Charreau EH, et al: Developmental changes in testicular interstitial cell populations, LH receptors and the response to hCG in the rat. *Int J Androl* 13:110, 1990

19. Räjfer J: Hormonal therapy of cryptorchidism: a randomized, double-blind study comparing human chorionic gonadotropin and gonadotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 314:466, 1986

20. Schapiro B: Ist der Kryptorchismus chirurgisch oder hormonell zu behandeln? *Deutsch Med Wachenschr* 57:718, 1931

21. Setchell BP, Sharpe RM: Effect of injected human chorionic gonadotropin on capillary permeability extracellular fluid volume and flow of lymph and blood in the testes of rats. *J Endocrinol* 9:245, 1981

22. Wang ZQ, Todani T, Watanobe Y, et al: Germ-cell degeneration in experimental unilateral cryptorchidism: role of apoptosis. *Pediatr Surg Int* 14:9, 1998