

# Evaluacija histoloških slika testisa dječaka predpubertetske I pubertetske dobi operiranih zbog kriptorhizma

---

**Tрпиć, Neven**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:570197>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-19**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Neven Tripić**

**EVALUACIJA HISTOLOŠKIH SLIKA  
TESTISA DJEČAKA  
PREDPUBERTETSKE I PUBERTETSKE  
DOBI OPERIRANIH ZBOG  
KRIPTORHIZMA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2024.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Neven Tripić**

**EVALUACIJA HISTOLOŠKIH SLIKA  
TESTISA DJEČAKA  
PREDPUBERTETSKE I PUBERTETSKE  
DOBI OPERIRANIH ZBOG  
KRIPTORHIZMA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2024.**

Diplomski rad ostvaren je na Zavodu za dječju kirurgiju Klinike za kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: doc. dr. sc. Dalibor Divković, dr. med.

Rad sadrži: 38 stranica, 11 tablica.

## Zahvale

*Želim izraziti svoju iskrenu zahvalnost svima koji su na bilo koji način pridonijeli ovom diplomskom radu.*

*Najprije, želim zahvaliti mentoru doc. dr. sc. Daliboru Divkoviću, dr. med. na podršci i vođenju kroz proces istraživanja.*

*Posebnu zahvalnost želim uputiti svojoj obitelji za neograničenu podršku, razumijevanje i ljubav koju su mi pružili tijekom cijelog moga perioda studiranja. Vaša podrška bila je temelj moje motivacije i inspiracije. Hvala vam što ste uvijek bili uz mene, potičući me da nastavim naprijed i postignem svoje ciljeve.*

*Također želim zahvaliti svojim prijateljima i kolegama koji su bili uz mene tijekom ovog putovanja. Vaša podrška, ohrabrenje i pozitivna energija bili su neprocjenjivi.*

*Hvala svim ispitanicima i suradnicima koji su sudjelovali u istraživanju i omogućili mi prikupljanje podataka i informacija.*

*Hvala vam svima još jednom na vašoj podršci i doprinosu.*

*S poštovanjem,*

*Neven Tripić*

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>1.1. Kriptorhizam</b> .....	1
<b>1.2. Klasifikacija</b> .....	2
<b>1.3. Embrionalni razvoj testisa</b> .....	2
<b>1.4. Spuštanje testisa</b> .....	3
<b>1.5. Anatomija testisa</b> .....	4
<b>1.6. Patogeneza</b> .....	5
<b>1.7. Dijagnoza</b> .....	6
<b>1.8. Komplikacije i posljedice</b> .....	7
<b>1.9. Liječenje</b> .....	7
<b>2. HIPOTEZA</b> .....	9
<b>3. CILJEVI</b> .....	10
<b>4. MATERIJALI I METODE</b> .....	11
<b>4.1. Ustroj studije</b> .....	11
<b>4.2. Ispitanici</b> .....	11
<b>4.3. Metode</b> .....	11
<b>4.4. Statističke metode</b> .....	12
<b>5. REZULTATI</b> .....	13
<b>6. RASPRAVA</b> .....	20
<b>7. ZAKLJUČAK</b> .....	26
<b>8. SAŽETAK</b> .....	27
<b>9. SUMMARY</b> .....	28
<b>10. LITERATURA</b> .....	29
<b>11. ŽIVOTOPIS</b> .....	37

## 1. UVOD

### 1.1. Kriptorhizam

Kriptorhizam najčešća je genitalna anomalija u dječaka, a podrazumijeva poremećaj u kojem jedan ili oba testisa nisu spuštene u skrotum te se nalaze izvan normalne anatomske lokacije (1). Pojam kriptorhizam vezuje se za testise koji se ne mogu palpirati u skrotumu ili ingvinalnom kanalu, dok je retenirani testis pojam za testis koji se palpira, ali nije na izlazu iz ingvinalnog kanala te se pri manipulaciji uspijeva spustiti u skrotum, ali se vrlo brzo vrati u ingvinalni kanal (2). Osim spomenutog, razlikujemo i migrirajući, odnosno mobilni testis kojim se označava stanje u kojem spuštene testis u starijoj dobi ima tendenciju podizanja i migriranja u ingvinalni kanal, međutim, ako zadrži položaj u ingvinalnom kanalu i postane nepomičan unutar njega naziva se uzlazećim testisom. Kriptorhizam zahvaća jedan ili oba testisa, a češće se pojavljuje kao unilateralna promjena desno. Desni testis se obično spušta kasnije od lijevog tijekom fetalnog razvoja, što može povećati rizik za zadržavanje testisa na desnoj strani. Također, anatomske varijacije u strukturi ingvinalnog kanala i krvnih žila mogu pridonijeti češćoj pojavi kriptorhizma na desnoj strani (3). Iako nije životno ugrožavajući poremećaj, može dovesti do neplodnosti kao najteže posljedice, što utječe na kvalitetu života, a u kasnijoj životnoj dobi nespuštene testisi mogu maligno alterirati (4). Učestalost kriptorhizma je 1 – 4 % u donošene novorođenčadi i do 45 % u nedonoščadi (5). Etiologija kriptorhizma nije u potpunosti razriješena, a uključuje hormonalne mehanizme i anatomske faktore koji sinergistički s genskim čimbenicima i okolišem određene pojedince čine podložnijima. Poodmakla dob majke, pretilost majke, dijabetes, prijevremeni porod, mala porođajna težina ili mala porođajna težina za gestacijsku dob, konzumacija alkohola tijekom trudnoće rizični su čimbenici koji povećavaju pojavnost kriptorhizma (6). Stopa nespuštenih testisa u prijevremeno rođenih dječaka ili dječaka čija je porođajna težina <2,5 kg varira između 1,1 i 45,3 %, a zbog spontanog spuštanja testisa, kongenitalni kriptorhizam u dobi od 3 mjeseca se javlja između 0,9 i 1,8 % među dječacima s porođajnom težinom  $\geq 2,5$  kg (5, 7). Spontano spuštanje testisa vjerojatno je posljedica prolazne aktivacije osovine hipotalamus-hipofiza-gonade (HPG), koja uzrokuje povećanje razine reproduktivnih hormona (8). Ključni uvjeti normalne morfološke građe testisa koji kasnije vrši spermatogenezu njegova su spuštenost te napuštanje trbušne

šupljine, što za posljedicu ima smanjenje temperature u kojoj se testis nalazi. Optimalna temperatura u kojoj se testis mora nalaziti iznosi 35,6 °C (9).

## 1.2. Klasifikacija

Kriptorhizam klasificira se prema različitim faktorima koji utječu na položaj testisa u odnosu na normalnu anatomsku lokaciju u skrotumu. U skladu s time, kriptorhizam može biti unilateralni, koji u ovom obliku označava nespuštenost samo jednog testisa u skrotum, dok se drugi testis nalazi u skrotumu. Drugi oblik je bilateralni kriptorhizam u kojem su oba testisa zahvaćena, što znači da niti jedan od njih nije spušten u skrotum. Definicije povezane s kriptorhizmom variraju, a anatomska lokacija testisa se može definirati prema Scoreru koji je u svojem temeljnom radu smatrao testise unutar udaljenosti 4 cm od stidne kosti kao nespuštene kod dječaka s terminskim porodom (10). Međutim, većina kohortnih studija koristi kriterije razvijene od strane istraživačke skupine Bolnice John Radcliffe, u kojima se položaj testisa klasificira u odnosu na anatomsku orijentaciju kao "nepalpabilni", "ingvinalni", "supraskrotalni" i "visoki skrotalni", dok se testisi koji leže na dnu skrotuma smatraju normalnima (11). Migracija testisa iz skrotuma u supraskrotalni položaj je normalna kod dječaka prije puberteta, a što se događa zbog kontrakcije mišića kremastera kao odgovor na temperaturu, stimulaciju površinskog refleksa putem genitalne grane genitalno-femoralnog živca te zbog jakih emocija poput anksioznosti (12). Testis može zadržati položaj u trbušnoj šupljini iznad ingvinalnog kanala uz lateralnu stijenku trbuha ili parakolično te nespuštenost testisa može biti posljedica „zarobljavanja“ testisa u preponskom ožiljkastom tkivu nakon prethodnih operacijskih zahvata (13).

## 1.3. Embrionalni razvoj testisa

Embrionalni razvoj testisa predstavlja iznimno značajan proces u formiranju muškog reproduktivnog sustava te uključuje sinergiju genskog programiranja i hormonskih regulacija koje kulminiraju stvaranjem funkcionalnog testisa u skrotumu. Ovaj proces ne samo da rezultira formiranjem osnovnih struktura testisa, nego ima dubok utjecaj na kasniju reproduktivnu sposobnost muškarca. U početku razvoja glavna osnova spolnih žlijezda je par uzdužnih spolnih



nabora. Neposredno prije dolaska spolnih prastanica, mezodermalni celomski epitel spolnog nabora proliferira i urasta u mezenhim u obliku primitivnih spolnih tračaka te u toj fazi ne postoji razlika u morfologiji između muške i ženske spolne žlijezde (tzv. indiferentna faza) (14). Razvoj testisa odvija se brže od razvoja jajnika. Gonadalnu diferencijaciju kontrolira gen *SRY* (prema engl. *sex determinig region Y gene*) smješten specifično na kratkom kraku Y kromosoma (Yp11) (15). Ovaj gen određuje razvoj testisa i muških spolnih karakteristika. Nedostatak gena *SRY* rezultira razvojem ženskih karakteristika. U muškaraca transkripti gena *SRY* detektiraju se rano tijekom diferencijacije testisa, što potiče izražavanje gena *SOX-9* čiji produkt se veže za promotorsku regiju gena za anti-Müllerov hormon koji zaustavlja razvoj ženskog reproduktivnog sustava (16). Ako se primordijalne spolne stanice ne razvijaju u testise, počinju prolaziti kroz mezoju i gonade se diferenciraju u jajnike (17). Primordijalne stanice potječu iz žumanjčane vreće i počinju kolonizirati gonade u petom tjednu gestacije. Pod utjecajem gena *SRY* primitivni spolni tračci proliferiraju i prodiru u mezenhim te nastaju medularni tračci ili tračci testisa. Medularni tračci se zatim odvajaju od površinskog epitela gustim vezivnim tkivom, *tunica albuginea*. Vanjski dijelovi spolnih tračaka formiraju sjemene kanaliće, a unutarnji postaju mrežasti i tvore *rete testis* (18). *Rete testis* se spajaju s *ductuli efferentes* koji se razvijaju iz sekretnih kanalića mezonefrosa i spajaju *rete testis* s Wolffovim kanalom od kojeg nastaje *ductus deferens*. S medijalne strane mezonefrosa smještena je osnova spolne žlijezde te skupa formiraju strukturu poznatu kao urogenitalni greben (19). Leydigove stanice razvijaju se od mezenhima u spolnom naboru između tračaka testisa te u osmom tjednu trudnoće počinju izlučivati testosteron. Ova endokrina aktivnost je važna jer diferencijacija muškog spolnog kanala i vanjskih genitalija ovisi o spolnim hormonima izlučenima iz fetalnog testisa (20). Nakon 17. i 18. tjedna, fetalne Leydigove stanice postupno involuiraju i ne pojavljuju se ponovno do puberteta, kada potiču spermatogenezu (18). Tijekom kasnog embrionalnog i fetalnog razdoblja te nakon rođenja, fetalne Sertolijeve stanice su neosjetljive na androgene i ne sazrijevaju (21).

#### **1.4. Spuštanje testisa**

Testisi ne ostaju na svojoj početnoj lokaciji razvoja, nego migriraju iz svoje intraabdominalne lokacije u skrotum. Slično kao bubreg, testisi su retroperitonealne strukture, a u početku svoga razvoja su urogenitalnim mezenterijem vezani za stražnju trbušnu stijenku, slično mezonefrosu (18). Prije početka njihovog spuštanja, testisi su kranijalno pričvršćeni za

kranijalni suspenzorski ligament i kaudalno za kaudalnu svezu spolnih žlijezda, koja se u kasnijem razvoju diferencira i naziva gubernakul testisa (20). Kontrola spuštanja testisa, koja se događa između 10. i 14. tjedna trudnoće odvija se u tri faze. Prva je povezana s povećanjem testisa i istovremenom regresijom mezonefrotskih bubrega. Pod utjecajem androgena, djelujući putem androgenih receptora u kranijalnom suspenzorskom ligamentu, ligament regredira oslobađajući tako testis iz njegove lokacije blizu dijafragme. Ova regresija ligamenta uzrokuje kaudalni pomak testisa (22). Druga faza, često nazvana transabdominalno spuštanje, dovodi testise do razine ingvinalnog prstena, ali ne u skrotum. Ova faza ovisi o aktivnosti proteina INSL-3 (prema engl. *Insulin-like peptide 3*) kojeg proizvode Leydigove stanice, bez koje testisi ostaju visoko u trbuhu, što govori o važnosti Leydigovih stanica u procesu spuštanja testisa (18, 22). Treća faza nazvana transingvinalno spuštanje dovodi testise u skrotum, a uključuje djelovanje testosterona i gubernakula. Nije razjašnjeno povlači li gubernakul aktivno testis u skrotum ili samo djeluje kao fiksna točka dok druga tkiva rastu (22). Testis ulazi u ingvinalni kanal na kraju 12. tjedna trudnoće, kroz njega prolazi do kraja 28. tjedna te u skrotum dopire do 33. tjedna (20). Dok se spušta u skrotum, testis klizi iza proširenja peritonealne šupljine poznate kao *processus vaginalis peritonei*. Iako se ova šupljina većinom zatvara sa sazrijevanjem testisa, često ne obliterira te je kasnije uzrok pojave preponske kile, funikulokele i hidrokele. Premda svi čimbenici koji sudjeluju u ovom procesu nisu do kraja definirani, jasno je da važnu ulogu igra gubernakul kao i porast intraabdominalnog tlaka koji je izazvan rastom trbušnih organa.

### 1.5. Anatomija testisa

Testisi su parni organi muškog reproduktivnog sustava odgovorni za proizvodnju spermija, spermatocita i sintezu hormona. Testis je jajoliki organ smješten u skrotumu prosječne težine 30 – 40 g, čiji volumen varira od 15 do 25 mL, dok mu prosječni promjer iznosi 4,6 cm (23). Lijevi testis nerijetko je veći te teži za 1 – 1,5 g, a u skrotumu se nalazi nešto niže od desnog testisa (24). Antropometrijske mjere poput visine, težine, indeksa tjelesne mase te površine tijela nalaze se u pozitivnoj korelaciji s volumenom testisa. Po završetku spuštanja, testisi se nalaze u skrotumu, a tijekom procesa spuštanja za sobom povlače sjemenovode te krvne žile i živce kroz preponski kanal. Izvana prema unutra nalaze se *fascia spermatica externa* koja je nastavak na strukturu *fascia abdominalis superficialis*, zatim *fascia cremasterica* s kremasterom kao nastavak unutarnjeg kosog trbušnog mišića i *fascia spermatica*

*interna* kao nastavak strukture *fascia transversalis* (23). Testis obavlja *tunica vaginalis testis* koja se sastoji od visceralne i parijetalne lamine između kojih se nalazi šupljina ispunjena seroznom tekućinom, a ispod visceralne lamine nalazi se fibrozna ovojnica sastavljena od gustih bijelih vlakana, poznata kao *tunica albuginea* (25). Tunika albugineja se sastoji od sloja gustog fibroznog tkiva i sloja kojeg nazivamo *tunica vascularis* s mnogobrojnim živčanim vlaknima te krvnim i limfnim žilama. Količina kolagenih vlakana smanjuje se od vanjskog k unutarnjem sloju, dok se broj stanica povećava (26). Od tunike albugineje, od stražnjeg ruba testisa, u područje glave pasjemenika ide vezivno-tkivni produžetak *mediastinum testis*. Između tih struktura protežu se vezivni tračci i nepotpune pregrade testisa, *septula testis*, koje razdvajaju žljezdano tkivo testisa na 250 – 370 režnjića, *lobuli testis* (23). Sastavni dio spomenutih režnjića su zavijeni sjemeni kanalići, *tubuli seminiferi contorti*, čija širina iznosi oko 180 – 200 µm, dužina 30 – 80 cm, a broj kanalića oko 600. Broj kanalića se smanjuje od periferije prema unutrašnjosti. Ravni sjemenski kanalići, *tubuli seminiferi recti*, tvore mrežu *rete testis* iz koje 12 – 18 izlaznih kanala vode do pasjemenika (26). Između sjemenih kanalića smješteno je vezivno tkivo unutar kojeg se nalaze Leydigove stanice te intersticijske stanice koje sudjeluju u stvaranju muških spolnih hormona (androgeni, testosteron). Presjekom kroz sjemeni kanalić uz bazalnu laminu proteže se do lumena kanalića 10 – 12 Sertolijevih stanica, stupastog oblika (24). Sertolijeve stanice prepoznaju se po karakterističnim eukromatskim jezgrama, koje se nalaze blizu bazalne lamine i imaju trokutasti oblik s urezanim rubovima. To su sekretorne stanice koje sintetiziraju niz proteina, te u sjemene kanaliće izlučuju tekućinu bogatu kalijem. Nukleolus je centriran i voluminozan, a citoplazma tvori lateralne izdanke koji okružuju okolne stanice, uključujući druge Sertolijeve stanice i germinativne stanice, tj. spermatogonije te s njima stupa u kontakt (27). Broj Sertolijevih stanica po testisu smanjuje se s godinama, od približno 250 milijuna kod mladih muškaraca do 125 milijuna kod muškaraca starijih od 50 godina. Postoji pozitivna korelacija između broja Sertolijevih stanica i dnevne proizvodnje spermija. Na Sertolijeve stanice djeluju folikulostimulirajući hormon, FSH i androgeni. Krvna opskrba testisa vrši se preko *a. testicularis* koja je ogranak abdominalne aorte. Limfa zaštitne ovojnice testisa otječe u ingvinalne limfne čvorove.

## 1.6. Patogeneza

Točan uzrok kriptorhizma nije u potpunosti razjašnjen. Postoji nekoliko teorija koje pokušavaju objasniti patogenezu kriptorhizma, a uključuju hormonsku neravnotežu tijekom

fetalnog razvoja, nedostatak mehaničkog potiska, genetičke čimbenike, hormonske utjecaje majke i okolišne faktore, no treba razumjeti da u nastanku ovog stanja svi čimbenici mogu djelovati sinergistički (28). Hormoni igraju ključnu ulogu u procesu spuštanja testisa u skrotum tijekom embrionalnog razvoja (29). Niska razina testosterona ili poremećaji u odgovoru na taj hormon mogu onemogućiti pravilan proces migracije testisa. Istraživanja su pokazala da je otprilike dvije trećine slučajeva s testisima u ingvinalnom kanalu sposobno pozitivno reagirati na stimulaciju hipotalamusno-hipofizno-gonadne (HHG) osi primjenom hormona hCG (prema engl. *Human chorionic gonadotropin*) i/ili hormona GnRH (prema engl. *Gonadotropin-releasing hormone*), što implicira da je nedostatak androgena djelomično odgovoran za kriptorhizam kod tih bolesnika (20). Genetika igra ulogu u osjetljivosti na hormonalne signale ili u formiranju struktura koje su odgovorne za normalno spuštanje testisa. Sindrom disgeneze testisa nastaje kao posljedica genskih mutacija (npr. 45,X/46,XY mozaicizama ili točkaste mutacije) ili kroz endokrinu disrupciju tijekom vremena spolne diferencijacije, što može utjecati na pojavnost kriptorhizma (30). Izloženost određenim okolišnim čimbenicima, kao što su kemikalije ili toksini, tijekom trudnoće mogu utjecati na embrionalni razvoj i normalno spuštanje testisa (28).

## 1.7. Dijagnoza

Prvi korak u postavljanju dijagnoze klinički je pregled dječaka, a uključuje palpaciju kako bi se utvrdilo jesu li testisi prisutni u skrotumu. Pregled testisa trebao bi slijediti standardnu tehniku pregleda što podrazumijeva da pacijent leži u supiniranom položaju s flektiranim koljenima kako bi se eliminiralo djelovanje trbušnih mišića. Palpacija testisa potvrđuje sposobnost manipulacije testisa do dna skrotuma. Ako testisi nisu spontano u skrotumu, trebaju se "istisnuti" iz preponske regije jednom rukom, dok se drugom palpiraju. Kada testis dođe do dna skrotuma, otpušta se kako bi se promatralo ostaje li tamo ili se vraća u preponsku regiju. Testisi koji su dokumentirani i klasificirani kao spušteni metodom palpacije nakon rođenja, a kasnije se više ne nalaze unutar skrotuma definiraju se kao mobilni (31). U takvim slučajevima roditeljima se preporučuje vođenje dnevnika u trajanju od mjesec dana. Ako se u tome periodu 50 % vremena testis nalazi u ingvinalnom kanalu, to postaje indikacija za operativno fiksiranje testisa. Kada je testis teško opipljiv, ili se sumnja na preponsku kilu ili uvećane limfne čvorove, liječnik se može koristiti ultrazvučnim (UZV) pregledom. U slučaju nemogućnosti pronalaska testisa UZV pretragom u području ingvinalnog kanala ili

intraabdominalno, ponekad je indicirana i primjena magnetske rezonance. Pravilno i rano utvrđivanje lokalizacije testisa, te postavljanje indikacije za operaciju prevenira nastajanje trajnih neželjenih promjena na testisima.

### **1.8. Komplikacije i posljedice**

Ako se ne liječi unutar prvih šest do dvanaest mjeseci života, kriptorhizam može rezultirati nizom komplikacija i dugoročnih posljedica (32). Smanjena reproduktivna sposobnost je jedna od posljedica i komplikacija koje se mogu javiti. Boravak testisa u ingvinalnom kanalu i posljedično izlaganje temperaturi od 36,7 °C može negativno utjecati na kasniju proizvodnju spermija u reproduktivnim razdoblju, jer dovodi do smanjenja broja spermija te njihove kvalitete, što posljedično, uzrokuje smanjenje plodnosti u kasnijem životu. Nepravilno pozicionirani testisi imaju povećan rizik od razvoja raka testisa, torzije testisa, njihove atrofije te povećanog rizika pojave ingvinalne hernije (33, 34). Nespušteni testisi osjetljiviji su na ozljede i udarce, što može rezultirati bolom i nelagodom. Važno je napomenuti da su rana dijagnoza i liječenje ključni za umanjivanje potencijalnih komplikacija i posljedica povezanih s kriptorhizmom. Pravilna intervencija može omogućiti normalno sazrijevanje reproduktivnog sustava te smanjiti rizik od ozbiljnih zdravstvenih problema u budućnosti.

### **1.9. Liječenje**

Kirurško liječenje kriptorhizma preporučuje se ako testisi nisu spušteni u skrotum sami od sebe tijekom prvih nekoliko mjeseci života. Preporučeno vrijeme kirurškog spuštanja je u intervalu od 6. do 18. mjeseca života kako bi se izbjegle dugoročne posljedice (35). Orhidopeksija je najčešća kirurška tehnika koja se koristi. Postupak obuhvaća fiksaciju testisa, visoku mobilizaciju funikulusa, koji se time elongira i zatim medioponira te bez tenzije smjesti u skrotum, a zatim pričvrsti za dartos fasciju, skrotalni septum ili kožu skrotuma. Hormonsko liječenje kriptorhizma uključuje primjenu hormona koji mogu stimulirati proces spuštanja testisa. Hormon hCG se obično primjenjuje kako bi se stimulirala produkcija testosterona i pospješilo spuštanje testisa. Iako pojedinačne studije o učinkovitosti hCG-a ukazuju na razuman učinak u induciranju spuštanja testisa, ukupni pregled svih dostupnih studija ne

dokumentira dugoročnu učinkovitost i ukazuje na značajan rizik od ponovne pojave kriptorhizma (35, 36). GnRH analozi su hormoni koji oslobađaju gonadotropine luteinizirajući hormon (LH) i FSH iz hipofize, što rezultira povećanjem gonadalne steroidogeneze. Za hormonsko liječenje primjenom hCG i GnRH je potvrđeno da može naštetiti zametnim stanicama (35, 37). Hormonsko liječenje može biti učinkovito u nekim slučajevima kriptorhizma, kao što je slučaj u starijih dječaka kojima se testis nalazi u ingvinalnom kanalu, ali uspješnost terapije može varirati i ovisi o specifičnim okolnostima svakog pacijenta (31, 35). Nuspojave hormonskog liječenja mogu uključivati promjene raspoloženja, povećanu proizvodnju estrogena te lokalne reakcije na mjestu primjene (38, 39). U ovom istraživanju za liječenje kriptorhizma koristila se kirurška tehnika spuštanja testisa, tj. orhidopeksija.

## **2. HIPOTEZA**

Gubitak te posljedični nedostatak germinativnih stanica nalazit će se u mobilnim ili uzlazećim testisima kod dječaka predpubertetske dobi, no u manjem opsegu i stupnju oštećenja nego kod dječaka koji od rođenja imaju retenirani testis.

### 3. CILJEVI

1. Ispitati histološka obilježja testisa u dječaka s reteniranim testisima.
2. Ispitati histološka obilježja testisa u dječaka s mobilnim i uzlazećim testisima.
3. U svakoj kategoriji ispitati stupanj oštećenja testikularnog tkiva ovisno o dobi dječaka.
4. Usporediti povezanost gubitka germinativnih stanica u odnosu na dob pacijenta i tip retencije testisa.
5. Ispitati povezanost epidemioloških podataka majke i djeteta s pojavnošću reteniranog i mobilnog testisa dječaka.



## 4. MATERIJALI I METODE

### 4.1. Ustroj studije

Presječna studija s povijesnim podacima.

### 4.2. Ispitanici

U istraživanju su analizirani medicinski podaci o 178 dječaka koji su operirani zbog kriptorhizma u periodu od 2018. do 2023. godine na Zavodu za dječju kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Osijek. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine: jedna skupina su dječaci s kriptorhizmom, a druga skupina su dječaci s migrirajućim i uzlaznim testisima. Ispitanici su dodatno podijeljeni u dvije dobne skupine: prva od 2. do 7. godine i druga od 7. do 14. godine. Uključni kriteriji su: dječaci iznad druge godine života, intraabdominalna lokacija testisa, intraoperativni nalaz testisa manjeg volumena ili anatomske varijacije pasjemenika. Isključni kriterij su bili kongenitalni sindromi (defekti prednje trbušne stijenke) i postoperativno uzrokovana retencija testisa (npr. poslije operacije preponske kile).

### 4.3. Metode

Prikupljanje kliničkih podataka vršeno je putem analize medicinske dokumentacije i telefonske ankete roditelja, a podaci su obuhvaćali dob majke, korištenje lijekova u trudnoći, termin poroda, tjelesnu masu novorođenčeta, nalaz palpabilnosti testisa pri kliničkom pregledu kao i nalaz UZV-a testisa. U slučaju kada klinički podaci nisu bili navedeni ili iz nekog razloga nisu bili dostupni u medicinskoj dokumentaciji, anketiranjem roditelja prikupljeni su anamnestički podaci koji su nedostajali. Histološka procjena reteniranih testisa vršena je pregledom arhivskih histoloških preparata analiziranih i pohranjenih na Zavodu za patologiju i sudsku medicinu Kliničkog bolničkog centra Osijek. Arhivski histološki preparati svih ispitanika, obojeni s hemalaun-eozin metodom, ponovno su evaluirani tako da su određeni

slijedeći parametri: intersticijska fibroza, tubularna skleroza, hiperplazija Leydigovih stanica i indeks tubularne fertilnosti, odnosno postotak kanalića s prisutnim spolnim stanicama.

Intersticijska fibroza se histološki očitovala kao umnoženo intersticijsko vezivo te se za potrebe ove studije podijelila u 3 skupine: blaga (+) koja je definirana kao umnažanje intersticijskog veziva za 10 – 30 %, umjerena (++) u kojoj je umnažanje intersticijskog veziva za 31 – 70 % i teška (+++) s umnažanjem intersticijskog veziva za 71 – 100 %.

Tubularna skleroza je definirana kao fibrozno zadebljanje zidova sjemenskih kanalića te je označena kao negativna ako nije prisutna, odnosno označena je u postotku zahvaćenih tubula kada je bila prisutna.

Hiperplazija Leydigovih stanica označava intersticijsku prisutnost nodula Leydigovih stanica manjih od 0,5 cm te je u istraživanju označena kao prisutna, odnosno odsutna. Navedeni parametri su prikupljeni i tablično prikazani za svaku skupinu ispitanika te korelirani s kliničkim i epidemiološkim podacima.

#### **4.4. Statističke metode**

Kategorički podaci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike u kategoričkim varijablama testirale su se  $\chi^2$  testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Kontinuirani podaci su opisani medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Za testiranje razlika kontinuiranih varijabli između dvije nezavisne skupine koristio se Mann Whitneyev U test. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na  $\alpha = 0,05$ . Za analizu podataka korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 22.018 (*MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2024*) i IBM SPSS 23 (*IBM Corp. Released 2015. Armonk, NY: IBM Corp.*).

## 5. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 178 pacijenata – dječaka operiranih na Zavodu za dječju kirurgiju zbog nespuštenih testisa, od kojih je 109 (75,2 %) u dobi od 2. do 7. godine života.

S obzirom na mjesto rođenja, najviše ih je iz Osijeka, Vinkovaca i Đakova, dok su ostala mjesta zastupljena manjim brojem ispitanika. Dječaci su većinom, njih 97 (74 %), upućeni na pregled od strane pedijatra (Tablica 1).

Tablica 1. Opća obilježja dječaka

	Broj (%) ispitanika
<b>Dob</b>	
do 7. godine	109 (75,2)
od 7. godine i više	36 (24,8)
<b>Mjesto rođenja</b>	
Osijek	65 (46,4)
Vukovar	7 (5)
Vinkovci	28 (20,0)
Požega	2 (1,4)
Slavonski Brod	4 (2,9)
Đakovo	16 (11,4)
Virovitica	3 (2,1)
Našice	11 (7,9)
Županja	4 (2,9)
<b>Uputio</b>	
Liječnik obiteljske medicine	13 (9,9)
Pedijatar	97 (74,0)
Školska medicina	14 (10,7)
Urolog	7 (5,3)

Od rizičnih čimbenika za pojavnost kriptorhizma bilježe se 44 (30,3 %) slučaja pušenja tijekom trudnoće, a jedna majka navodi konzumiranje alkohola.

Lijekove tijekom trudnoće uzimala je 51 (28,7 %) majka, a od lijekova je 12 (8,3 %) uzimalo paracetamol, progesteron (dufaston) 8 (5,5 %) majki, 7 (4,8 %) majki navodi uzimanje antibiotika, dok se ostali lijekovi koriste kod manjeg broja majki (Tablica 2).

Tablica 2. Raspodjela rizičnih čimbenika tijekom trudnoće

	Broj (%) ispitanika
Puše	44 (30,3)
Alkohol	1 (0,7)
Tijekom trudnoće uzimale lijekove	
Hormoni štitnjače	3 (2,1)
Acetilsalicilna kiselina	3 (2,1)
Paracetamol	12 (8,3)
Antibiotik	7 (4,8)
Antidijabetik	3 (2,1)
Progestagen (dufaston)	8 (5,5)
Preparati željeza	1 (0,7)
Enoksaparin	5 (3,4)
Vaginalete	2 (1,4)
Antihipertenziv	1 (0,7)
Voltaren	1 (0,7)

Gestacija kod poroda je bila u rasponu od 27. do 42. tjedna. Porodajna masa dječaka kretala se od 660 g do 5210 g, a majke su kod poroda bile u dobi od 19 do 43 godine (Tablica 3).

Tablica 3. Mjere sredine i raspršenja porodajne mase (g), tjedna gestacije i dobi majke kod poroda

	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum – maksimum
Porodajna masa (g)	3400 (3050 – 3850)	660 – 5210
Gestacijski tjedan kod poroda	39 (37 – 40)	27 – 42
Dob majke kod poroda	30 (26 – 34)	19 – 43

Migrirajući testis bilježi se kod 131 (74,9 %) dječaka, a kriptorhizam kod njih 44 (25,1 %). Kod 149 (85,1 %) dječaka učinjen je ultrazvuk. Unilateralnu retenciju imalo je 92 (51,7 %) dječaka, a bilateralnu njih 86 (48,3 %).

Intersticijska fibroza prisutna je kod 19 (43,2 %) dječaka, a prema stupnju fibroze najviše dječaka, njih 14 (31,8 %) je s blagom (+) intersticijskom fibrozom definiranom kao umnažanje intersticijskog veziva za 10 – 30 %. Tubularna skleroza je prisutna kod dva (4,5 %) dječaka, s tim da je kod jednog dječaka zahvaćenost tubula od 5 %, a kod drugog dječaka 3 %. Hiperplazija Leydigovih stanica (LC) prisutna je kod 5 (11,4 %) dječaka (Tablica 4).

Tablica 4. Raspodjela dječaka prema kliničkim podacima

	Broj (%) ispitanika
Vrsta retencije	
Migrirajući testis	131 (74,9)
Kriptorhizam	44 (25,1)
Učinjen UZV	149 (85,1)
Vrsta retencije	
Unilateralno	92 (51,7)
Bilateralno	86 (48,3)
Intersticijska fibroza	
Negativna	25 (56,8)
Blaga (+)	14 (31,8)
Umjerena (++)	3 (6,8)
Teška (+++)	2 (4,5)
Tubularna skleroza - prisutna	2 (4,5)
LC hiperplazija - prisutna	5 (11,4)

Operacija se učinila u dobi od 8 do 179 mjeseci, a druga (n = 33) u dobi od 11 do 123 mjeseca. Indeks tubularne fertilitnosti kretao se od 0 do 95 % s medijanom od 30 % (Tablica 5).

Tablica 5. Mjere sredine dobi kod operativnih zahvata te indeks tubularne fertilitnosti (%)

	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum – maksimum
Dob kod prve operacije (mjeseci)	34 (18 – 83)	8 – 179
Dob kod druge operacije (mjeseci)	31 (18 – 68)	11 – 123
Indeks tubularne fertilitnosti % kanalića sa spolnim stanicama	30 (5 – 67,5)	0 – 95

Nema značajnih razlika u raspodjeli dječaka s obzirom na rizične čimbenike tijekom trudnoće i pojavnosti migrirajućeg testisa ili kriptorhizma (Tablica 6).

Nema značajnih razlika u raspodjeli dječaka s obzirom na rizične čimbenike tijekom trudnoće i pojavnost migrirajućeg testisa ili kriptorhizma u skupini dječaka od 2. do 7. godine i od 7. godine na dalje (Tablica 7).

Tablica 6. Raspodjela rizičnih čimbenika tijekom trudnoće u odnosu na pojavnost migrirajućeg testisa i kriptorhizma

	Broj (%) ispitanika			P*
	Migrirajući testis	Kriptorhizam	Ukupno	
Pušenje	35 (26,7)	16 (36,4)	51 (29,1)	0,22
Alkohol	0	1 (2,3)	1 (0,6)	0,25 <sup>†</sup>
Lijekovi u trudnoći	42 (32,1)	8 (18,2)	50 (28,6)	0,08
<b>Intersticijska fibroza</b>				
Negativna	16 (64)	8 (47,1)	24 (57,1)	0,19 <sup>†</sup>
Blaga (+)	7 (28)	7 (41,2)	14 (33,3)	
Umjerena (++)	0	2 (11,8)	2 (4,8)	
Teška (+++)	2 (8)	0	2 (4,8)	
Tubularna skleroza - prisutna	1 (4)	1 (5,9)	2 (4,8)	>0,99 <sup>†</sup>
LC hiperplazija - prisutna	3 (12)	1 (5,9)	4 (9,5)	0,64 <sup>†</sup>

\* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>Fisherov egzakti test

Tablica 7. Raspodjela rizičnih čimbenika tijekom trudnoće u odnosu na pojavnost migrirajućeg testisa i kriptorhizma u skupini dječaka do 7. godine života i u skupni od 7. i više godina

	Broj (%) ispitanika			P*
	Migrirajući testis	Kriptorhizam	Ukupno	
<b>Dječaci do 7 godina</b>				
Pušenje	24 (24)	12 (37,5)	36 (27,3)	0,14
Lijekovi u trudnoći	31 (31)	7 (21,9)	38 (28,8)	0,32
<b>Intersticijska fibroza</b>				
Negativna	4 (40)	1 (14,3)	5 (29,4)	0,20 <sup>†</sup>
Blaga (+)	4 (40)	4 (57,1)	8 (47,1)	
Umjerena (++)	0	2 (28,6)	2 (11,8)	
Teška (+++)	2 (20)	0	2 (11,8)	
LC hiperplazija - prisutna	3 (30)	1 (14,3)	4 (23,5)	0,60 <sup>†</sup>
<b>Dječaci od 7 i više godina</b>				
Pušenje	11 (35,5)	4 (33,3)	36 (27,3)	>0,99 <sup>†</sup>
Alkohol	0	1 (8,3)	1 (2,3)	0,28 <sup>†</sup>
Lijekovi u trudnoći	11 (35,5)	1 (8,3)	12 (27,9)	0,13 <sup>†</sup>
<b>Intersticijska fibroza</b>				
Negativna	12 (80)	7 (70)	19 (76)	0,65 <sup>†</sup>
Blaga (+)	3 (20)	3 (30)	6 (24)	
Tubularna skleroza - prisutna	1 (6,7)	1 (10)	2 (8)	>0,99 <sup>†</sup>

\* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>Fisherov egzakti test

U skupini dječaka s migrirajućim testisom značajno je više dječaka s teškom intersticijskom fibrozom u dobi do 7. godine u odnosu na starije dječake (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,04$ ). Kod kriptorhizma, značajno je više dječaka s blagom i umjerenom intersticijskom fibrozom kod dječaka u dobi do 7. godine u odnosu na starije dječake (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,04$ ) (Tablica 8).

Tablica 8. Raspodjela rizičnih čimbenika tijekom trudnoće u odnosu na dob dječaka u skupini s migrirajućim testisom ili kriptorhizmom

	Broj (%) ispitanika			$P^*$
	do 7 godina	7 godina i više	Ukupno	
<b>Migrirajući testis</b>				
Pušenje	24 (24)	11 (35,5)	35 (26,7)	0,21
Lijekovi u trudnoći	31 (31)	11 (35,5)	42 (32,1)	0,64
Intersticijska fibroza				
Negativna	4 (40)	12 (80)	16 (64)	<b>0,04<sup>†</sup></b>
Blaga (+)	4 (40)	3 (20)	7 (28)	
Teška (+++)	2 (20)	0	2 (8)	
Tubularna skleroza - prisutna	0	1 (6,7)	1 (4)	>0,99 <sup>†</sup>
LC hiperplazija - prisutna	3 (30)	0	3 (12)	0,05 <sup>†</sup>
<b>Kriptorhizam</b>				
Pušenje	12 (37,5)	4 (33,3)	16 (36,4)	>0,99 <sup>†</sup>
Alkohol	0	1 (8,3)	1 (2,3)	0,27 <sup>†</sup>
Lijekovi u trudnoći	7 (21,9)	1 (8,3)	8 (18,2)	0,41 <sup>†</sup>
Intersticijska fibroza				
Negativna	1 (14,3)	7 (70)	8 (47,1)	<b>0,04<sup>†</sup></b>
Blaga (+)	4 (57,1)	3 (30)	7 (41,2)	
Umjerena (++)	2 (28,6)	0	2 (11,8)	
Tubularna skleroza - prisutna	0	1 (10)	1 (5,9)	>0,99 <sup>†</sup>
LC hiperplazija - prisutna	1 (14,3)	0	1 (5,9)	0,41 <sup>†</sup>

\* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>Fisherov egzaktni test

Dječaci u skupini s migrirajućim testisom imaju statistički značajno veću masu kod poroda u odnosu na dječake s kriptorhizmom (3500 g vs. 3280 g) (Mann Whitney U test,  $P = 0,04$ ). Indeks tubularne fertilitnosti je nešto niži kod dječaka s kriptorhizmom, no bez značajne razlike u odnosu na dječake s migrirajućim testisom (Tablica 9).

Tablica 9. Dob majke kod poroda, tjedan gestacije i porođajna masa dječaka (g) te indeks tubularne fertilitnosti u odnosu na skupine

	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	Migrirajući testis	Kriptorhizam	
Dob majke kod poroda	30 (26 – 33)	29 (26 – 35)	0,80
Gestacijski tjedan kod poroda	39 (37 – 40)	38 (37 – 40)	0,07
Porođajna masa dječaka	3500 (3100 – 3900)	3280 (2860 – 3650)	<b>0,04</b>
Indeks tubularne fertilitnosti (% kanalića sa spolnim stanicama)	30 (3,5 – 67,5)	20 (3,5 – 65)	0,98

\*Mann Whitney U test

Uspoređujući dob majke kod poroda, tjedan gestacije i porođajnu masu dječaka te indeks tubularne fertilitnosti s obzirom na to radi li se o migrirajućem testisu ili kriptorhizmu unutar pojedine dobne skupine, uočava se da su dječaci s kriptorhizmom nešto manje porođajne mase i niži im je indeks tubularne fertilitnosti, no bez statistički značajne razlike u odnosu na dječake s migrirajućim testisom (Tablica 10).

Tablica 10. Dob majke kod poroda, tjedan gestacije i porođajna masa dječaka (g) te indeks tubularne fertilitnosti u odnosu na vrstu retencije testisa unutar pojedine dobne skupine

	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	Migrirajući testis	Kriptorhizam	
<b>do 7. godine</b>			
Dob majke kod poroda	30 (27 – 34)	30 (26,5 – 35,0)	0,69
Gestacijski tjedan kod poroda	39 (37,8 – 40)	38 (37,5 – 39,5)	0,09
Porođajna masa dječaka (g)	3520 (3100 – 3905)	3500 (2690 – 3675)	0,12
Indeks tubularne fertilitnosti (% kanalića sa spolnim stanicama)	17,5 (0 – 48,8)	60 (2 – 70)	0,37
<b>od 7. godine i više</b>			
Dob majke kod poroda	28 (24 – 31,5)	28 (25 – 32,5)	0,61
Gestacijski tjedan kod poroda	39 (37 – 40)	38 (37 – 40)	0,53
Porođajna masa dječaka (g)	3500 (2855 – 3950)	3100 (3030 – 3300)	0,26
Indeks tubularne fertilitnosti (% kanalića sa spolnim stanicama)	40 (5 – 80)	20 (4 – 65)	0,40

\*Mann Whitney U test



Nema značajnih razlika u dobi majke kod poroda, u tjednu gestacije kod poroda i porođajnoj masi, kao niti u indeksu tubularne fertilitnosti između dječaka s obzirom na dob, u skupinama s obzirom na vrstu retencije testisa (Tablica 11).

Tablica 11. Dob majke kod poroda, tjedan gestacije i porođajna masa dječaka (g) te indeks tubularne fertilitnosti u odnosu na dob u pojedinoj skupini prema vrsti retencije testisa

	Medijan (interkvartilni raspon) s obzirom na dob		P*
	do 7. godine	od 7. godine i više	
<b>Migrirajući testis</b>			
Dob majke kod poroda	30 (27 – 34)	28 (24 – 31,5)	0,16
Gestacijski tjedan kod poroda	39 (37,8 – 40)	39 (37 – 40)	0,61
Porođajna masa dječaka (g)	3520 (3100 – 3905)	3500 (2855 – 3950)	0,61
Indeks tubularne fertilitnosti (% kanalića sa spolnim stanicama)	17,5 (0 – 48,8)	40 (5 – 80)	0,15
<b>Kriptorhizam</b>			
Dob majke kod poroda	30 (26,5 – 35,0)	28 (25 – 32,5)	0,49
Gestacijski tjedan kod poroda	38 (37,5 – 39,5)	38 (37 – 40)	0,92
Porođajna masa dječaka (g)	3500 (2690 – 3675)	3100 (3030 – 3300)	0,33
Indeks tubularne fertilitnosti (% kanalića sa spolnim stanicama)	60 (2 – 70)	20 (4 – 65)	0,77

\*Mann Whitney U test

## 6. RASPRAVA

Izraz kriptorhizam potječe od grčkih riječi *kryptos* i *orchis*, što znači "skriven" i "testis", a najčešći je poremećaj endokrinih žlijezda kod dječaka. Glavni razlozi za liječenje kriptorhizma uključuju sprječavanje razvoja progresivne neplodnosti prouzročene propadanjem testisa te pojavom malignih tumora testisa u kasnijoj životnoj dobi, torzije testisa i/ili ingvinalne hernije. Incidencija ingvinalne hernije povezane s kriptorhizmom iznosi i do 7 % (40, 41). Prevalencija kriptorhizma po rođenju varira od 2 do 5 %, a testisi se uglavnom spuste tijekom prvih 6 mjeseci života (42).

U ovom istraživanju detaljno su analizirane histološke slike i povezanost različitih čimbenika s pojavom kriptorhizma u dječaka. Proučavana je skupina od 178 dječaka koji su bili podvrgnuti kirurškom zahvatu orhidopeksije, od kojih je većina imala između 2 i 7 godina, a najstariji je imao 14 godina. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine kako bi se utvrdila promjena histološke građe testisa kroz vrijeme. U grupi s migrirajućim testisom njih 78 % bilo je mlađe od sedam godina, dok je u grupi koja je od rođenja imala kriptični testis njih 23 % bilo mlađe od sedam godina.

Analiza podataka o dobi dječaka, tijeku trudnoće i poroda, mjestu rođenja i izvoru upućivanja pruža kontekstualne informacije za razumijevanje migrirajućeg testisa i kriptorhizma u dječjoj populaciji. Prvo, podaci o dobi dječaka pokazuju da većina ispitanika pripada dobnoj skupini do sedam godina, dok je manji broj dječaka u dobi od sedam godina i više. Ova raspodjela upućuje na učestalost dijagnoze migrirajućeg testisa i kriptorhizma u ranijoj dobi dječaka te pruža uvid u potrebu za ranijim prepoznavanjem i liječenjem ovog stanja. Kada je u pitanju izvor upućivanja, većina dječaka upućeni su od strane pedijatar, dok je manji broj upućen od strane liječnika obiteljske medicine, školske medicine i urologa, što naglašava ulogu pedijatar u ranoj detekciji i upućivanju dječaka s ovim stanjima na daljnju evaluaciju i liječenje te isto tako bitnu ulogu obiteljskog liječnika i školske medicine.

Obrada epidemioloških podataka majki o pušenju cigareta, konzumiranju alkohola i upotrebi lijekova tijekom trudnoće pruža dodatne uvide u potencijalne faktore rizika za razvoj migrirajućeg testisa i kriptorhizma. Uočeno je da postoji značajan postotak majki koje su pušile cigarete tijekom trudnoće i to njih 30,3 %, no nije utvrđena točna statistički značajna povezanost između broja cigareta koje su majke konzumirale tijekom trudnoće i rizika od nespuštenog testisa. Iako su istraživanja pokazala da pušenje tijekom trudnoće može povećati rizik od

različitih komplikacija kod dječaka, uključujući i probleme s reproduktivnim organima (43), u ovoj studiji nije pronađena statistički značajna povezanost između majki koje puše cigarete i histološke razlike između migrirajućeg testisa i kriptorhizma. Ovakav rezultat bi mogao biti drugačiji kada bi se analizirali podaci o broju cigareta dnevno, kao i eventualne promjene u njihovim navikama pušenja tijekom trudnoće. U literaturi mnogi radovi naglašavaju štetan učinak konzumiranja cigareta. Sustavni pregled i meta-analiza otkrili su kako pušenje majki tijekom trudnoće povećava učestalost kriptorhizma kod dječaka (44). Slično tome, studija koju su proveli Kurihashi i sur. također je pokazala kako je pušenje očeva prije i tijekom trudnoće čimbenik rizika za kriptorhizam (44 – 46).

Kada je u pitanju konzumiranje alkohola tijekom trudnoće, samo 0,7 % ispitanica je izvijestilo kako je konzumiralo alkohol. Iako je ova učestalost niska, važno je napomenuti da čak i mala količina alkohola može imati potencijalno štetne učinke na razvoj fetusa. U literaturi se može pronaći kako je konzumacija alkohola tijekom trudnoće povezana s nepovoljnim ishodima poput niske porođajne težine, pobačaja, mrtvorodenja te fetalnog alkoholnog sindroma (47). Ovi rezultati sugeriraju da pušenje tijekom trudnoće i konzumiranje alkohola možda nisu glavni faktori rizika za razvoj migrirajućeg testisa i kriptorhizma kod dječaka no zasigurno govore da mogu pridonijeti razvoju ovog stanja. Istraživanje je također analiziralo upotrebu lijekova tijekom trudnoće i njihovu povezanost s migrirajućim testisom i kriptorhizmom. U literaturi se pronalazi povezanost različitih lijekova i pojave kriptorhizma poput antiepileptika i kontraceptiva (48, 49). U našoj studiji ukupno 12 majki je konzumiralo acetaminofen/paracetamol te 3 majke acetilsalicilnu kiselinu tijekom trudnoće. U literaturi nije pronađena značajna povezanost konzumiranja paracetamola i acetilsalicilne kiseline s pojavom kriptorhizma (50), kao što je slučaj i u našem istraživanju. Jason Gurney i suradnici u svome radu su primijetili slabe dokaze o povezanosti između bilo kakve upotrebe analgetika i rizika od kriptorhizma (51). Nekoliko studija istražilo je primjenu antiretrovirusnih lijekova, antibiotika i antifungalnih lijekova tijekom trudnoće te su podaci pokazali malu ili nikakvu povezanost između upotrebe ovih lijekova i kasnijeg rizika od kriptorhizma (52 – 54).

Intersticijska fibroza je stanje u kojem se razvija vezivno tkivo u intersticijskom prostoru testisa, unutar kojeg se nalaze Leydigove stanice, a može ometati normalnu funkciju testisa. U ovom radu pristunost intersticijske fibroze označena je kao negativna, odnosno pozitivna (blaga, umjerena i teška). Iako razlike u prisutnosti, odnosno težini, intersticijske fibroze nisu dosegle statističku značajnost, tendencija je vidljiva s većom učestalošću pozitivnih slučajeva u skupini s kriptorhizmom. Intersticijska fibroza pokazuje razlike između dobn-

specifičnih skupina. Primijećeno je da je veći postotak ispitanika u starijoj dobnoj skupini imao blagu i umjerenu intersticijsku fibrozu u usporedbi s mlađom dobnom skupinom. Ovi podaci sugeriraju na povezanost između dobi i težine intersticijske fibroze, a u literaturi je moguće pronaći kako testisi s više fibroze imaju manje germinativnih stanica te se javljaju u starijih pacijenata kao i kod onih čiji je testis bio intraabdominalno (55). U literaturi se isto tako može pronaći kako je intersticijska fibroza izraženija kod starijih dječaka i povezana s manjim promjerom tubula te da je manja kod dječaka mlađih od 2 godine (56). Pojavnost i stupanj intersticijske fibroze ovisan je o vremenu kojeg testis provede van svog normalnog anatomskog položaja. Povećana fibroza može se lako ocijeniti u histološkim presjecima te kao takva može se koristiti kao prognostička tehnika kod pacijenata s nespuštenim testisima (57).

Hiperplazija Leydigovih stanica je stanje koje označava povećan broj Leydigovih stanica u testisu, a tubularna skleroza je stanje pojave vezivnog tkiva u tubulima. U ovom istraživanju su se rijetko pojavljivale. Tubularna skleroza zajedno s intersticijskom fibrozom i intersticijskom atrofijom je pokazatelj regresivnih parenhimskih promjena testisa te kao takva nije bila prisutna u dječaka mlađih od sedam godina, dok je kod ispitanika u starijoj dobnoj skupini zabilježena. Kronični toplinski stres kroz koji prolazi testis kada se ne nalazi u skrotumu inducira hiperplaziju Leydigovih stanica (58). U ovom istraživanju hiperplazija Leydigovih stanica javila se u dobnoj skupni dječaka mlađih od sedam godina te je izraženija kod dječaka koji su imali migrirajući testis. Pojava hiperplazije Leydigovih stanica javlja se u mnogim slučajevima atrofije zbog toga što se normalna populacije Leydigovih stanica nalazi u smanjenom volumenu testisa. To bi moglo biti objašnjenje zašto se hiperplazija Leydigovih stanica javila u mlađoj dobnoj skupini. Osim toga, moguća je pojava kongenitalne hiperplazije Leydigovih stanica kod pojedinaca koji su imali velike količine hCG-a u fetalnoj cirkulaciji (59). Dječaci čije majke su bile dijabetičarke, a u istraživanju ih je bilo ukupno 3 koje su koristile antidijabetike, imaju visoku stopu hiperplazije Leydigovih stanica u fetalnom testisu (60). Hiperplazija Leydigovih stanica je česta pojava. Primijećena je kod Klinefelterovog sindroma, kriptorhizma, nedostatka muških karakteristika, blage androgene neosjetljivosti, neplodnosti uzrokovane disfunkcijom Leydigovih stanica, varikokela, nakon terapije inhibitorima 5 $\alpha$ -reduktaze ili nesteroidnim antiandrogenima te kod nekih starijih muškaraca. Takva hiperplazija može rezultirati pojavom hipohogenih ili hiperehogenih slika koje se ponekad mogu pogrešno interpretirati kao tumor (61, 62). Ovi podaci, iako ograničeni zbog male učestalosti ovih patologija, ukazuju na veću pojavnost hiperplazije Leydigovih stanica u mlađoj dobnoj skupni. Funkcija Leydigovih stanica važna je u transformaciji i diferencijaciji

spermatogonija što kasnije utječe na stupanj fertilnosti (63). Kako je navedeno za intersticijsku fibrozu, tako su i hiperplazija Leydigovih stanica i tubularna skleroza ovisne u vremenu kojeg testis provede izvan anatomskeg položaja. Porast hormona GnRH uzrokuje oslobađanje luteinizirajućeg hormona koji potiče Leydigove stanice na proizvodnju testosterona bitnog u sazrijevanju germinativnih stanica (64). Kod kriptorhizma, Leydigove stanice su nedovoljno stimulirane zbog poremećaja hipotalamusno-hipofizne osi i stoga ne mogu proizvesti dovoljno veliku količinu testosterona kako bi potaknule normalno sazrijevanje germinativnih stanica što se pak može prezentirati kao njihova hiperplazija (65).

Uočeno je da većina ispitanika ima migrirajući testis (74,9 %), dok je manji broj ispitanika imao kriptorhizam (25,1 %). Ovo potvrđuje da je migrirajući testis češći od kriptorhizma. U literaturi se navodi da je 80 % nespuštenih testisa palpabilno, dok je 20 % nepalpabilno (66). Kada je riječ o vrsti retencije, značajan broj ispitanika pokazuje unilateralnu retenciju što sugerira da unilateralna retencija ima nešto veću pojavnost (67). Osobe s bilateralnim kriptorhizmom imaju šest puta veću vjerojatnost da će imati reproduktivne probleme u usporedbi s općom populacijom, dok osobe s unilateralnim kriptorhizmom imaju dvostruko veći rizik od neplodnosti u usporedbi s općom populacijom (68, 69).

Indeks tubularne fertilnosti predstavlja postotak kanalića sa spolnim stanicama u testisu te se smatra pokazateljem funkcionalnosti testisa i njegove sposobnosti za spermatogenezu, a samim time u vezi je i s brojem zdravih funkcionalnih germinativnih stanica. Dječaci s migrirajućim testisima imaju veći indeks tubularne fertilnosti u usporedbi s dječacima s kriptorhizmom. Ovo sugerira kako su testisi kod dječaka s kriptorhizmom podložni jačem oštećenju. Prema rezultatima histološke studije koju su napravili Kaft i suradnici, indeks tubularne fertilnosti je u značajnoj korelaciji s budućim potencijalom plodnosti (70). Nistal je pokazao da razine indeksa tubularne fertilnosti u vrijeme biopsije pokazuju izravnu korelaciju s rezultatima analize sjemena kod odraslih (71). Kada se analizira populacija dječaka starijih od sedam godina, rezultati pokazuju zanimljive varijacije u indeksu tubularne fertilnosti između migrirajućeg testisa i kriptorhizma. Opaža se kako dječaci s kriptorhizmom stariji od sedam godina imaju manji indeks tubularne fertilnosti nego dječaci s migrirajućim testisima. S druge strane, do sedme godine života taj odnos je obratan te je indeks tubularne fertilnosti veći u dječaka s kriptorhizmom. Smanjenje indeksa tubularne fertilnosti kod dječaka s migrirajućim testisom u ovom slučaju je zbog kasnijeg prepoznavanja i kasnijeg upućivanja na operativni zahvat. Tako testisi provedu duži period izvan normalnog anatomskeg položaja u kojem je veća okolna temperatura, što se očituje i u histološkoj slici. Indikacija za operaciju kod kriptorhizma

postavlja se puno ranije nego kod migrirajućih testisa i na taj način smanjuje se vrijeme koje testis provede izvan anatomskog položaja. Uočava se da su dječaci s kriptorhizmom manje porođajne mase i niži im je indeks tubularne fertilitnosti, što se vidi iz manjeg broja germinativnih stanica, a navedeno može za posljedicu imati kasniju smanjenu plodnost pojedinca. Jasno je da kriptorhizam loše utječe na plodnost u odrasloj dobi te da orhidopeksija ima pozitivan učinak. Stoga bi kirurški zahvat trebao biti izvršen što je prije moguće, između 6 – 12 mjeseci života do maksimalno 18 mjeseci (69, 72, 73). Rizici povezani s ovim stanjem su pojava kasnije neplodnosti u kao i pojava raka testisa. Obavljanje orhidopeksije u predpubertetskih dječaka smanjuje relativni rizik za razvoj raka testisa u 3. i 4. desetljeću života (74). Orhidopeksija u dobi od 10 do 12 godina rezultirala je 2 do 6 puta manjim relativnim rizikom u usporedbi s orhidopeksijom nakon 12. godine ili bez nje. Nasuprot tome, oni koji su podvrgnuti orhidopeksiji s 13 godina ili kasnije imali su veći relativni rizik od raka testisa. Međutim, pacijenti koji su podvrgnuti orhidopeksiji prije 10. godine i dalje su imali 2,6 puta veći rizik od razvoja raka testisa nego opća populacija. Stoga, s gledišta sprječavanja raka testisa, optimalno vrijeme za ranu orhidopeksiju treba pomno definirati (75). Američko urološko društvo (AUA) preporučuje orhidopeksiju u prvih 18 mjeseci (35). Prema europskim smjernicama orhidopeksiju se preporučuje izvesti do 12 mjeseci starosti (76). Dosadašnja istraživanja pokazala su da biopsija testisa u predpubertetskoj dobi ne može uzrokovati poremećaj u gonadalnom razvoju. Stoga, druge znanstveno utemeljene studije sugeriraju da biopsija testisa treba biti uključena u dijagnostički i terapijski proces dječaka pogođenih kriptorhizmom. Ako je broj germinativnih stanica pronađenih tijekom biopsije nedovoljan, rizik od neplodnosti iznosi između 85 % i 100 % kod bilateralnog kriptorhizma, 33 % kod unilateralnih oblika (35, 77). Dječaci s kriptorhizmom imaju niže vrijednosti indeksa tubularne fertilitnosti, što sugerira potencijalno smanjenu plodnost. Zato se u novijim istraživanjima i nameće praksa da se testisi spuštaju u što ranijoj dobi. Tijekom proteklih nekoliko desetljeća, preporučena dob za orhidopeksiju postupno je smanjena od 10 – 15 godina u 1950-ima, do 5 – 6 godina u 1970-ima te na 2 godine početkom 1980-ih, a 1 – 2 godine u 1990-ima i 2000-tima. Trenutno se preporučuje provođenje orhidopeksije između 6 i 12 – 18 mjeseci (42, 78 – 81). U ovom istraživanju 6,7 % dječaka podvrgnuto je operaciji do 12 mjeseci starosti, njih 17,4 % u dobi do 18 mjeseci, a 12,9 % dječaka do dobi od 2 godine.

Analizirajući prikupljene podatke o dječacima s migrirajućim testisima i kriptorhizmom, otvara se širok spektar pitanja o njihovoj epidemiologiji, kliničkim karakteristikama i potencijalnim faktorima rizika. Jedno od ključnih pitanja koje se nameće jest

povezanost dobi majke kod poroda s pojavom migrirajućeg testisa i kriptorhizma. Naša analiza pokazuje da dječaci s kriptorhizmom imaju majke čija je dob pri porodu bila niža u usporedbi s dječacima koji su imali migrirajući testis. U literaturi se može pronaći kako je mlađa dob majki, žene koje rađaju u 20-ima, protektivni čimbenik za razvoj kriptorhizma (82). Porođajna masa također je važna varijabla koja se razlikuje između dječaka s migrirajućim testisima i kriptorhizmom. Primijećeno je da dječaci s migrirajućim testisima imaju veću porođajnu masu u usporedbi s dječacima s kriptorhizmom, posebno u dobnoj skupini starijih od sedam godina. Tjedan gestacije kod poroda nije se značajno razlikovao između dječaka s migrirajućim testisima i kriptorhizmom u oba dobna raspona. Međutim, primijećena je tendencija da su dječaci s migrirajućim testisima rođeni nakon duže gestacije, posebno u dobnoj skupini do sedam godina. U literaturi se može pronaći kako porođajna masa i gestacijska dob jesu jedni od rizičnih čimbenika za razvoj kriptorhizma (83).

Ograničenja ovog istraživanja ponajprije su vezana za dizajn studije. Ovo istraživanje potencijalno je podložno određenoj pristranosti i nedostatku kvalitetnih podataka zbog ograničene mogućnosti praćenja pacijenata i prikupljanja potpunih podataka. Tijekom prikupljanja podataka postojala je mogućnost pristranosti, što može utjecati na kvalitetu analize. Na primjer, nedostatak pouzdanih medicinskih zapisa ili nedostatak informacija o određenim varijablama može ograničiti valjanost rezultata, kao i nepouzdanost prikupljanja podataka anketiranjem roditelja. Studija je provedena na relativno malom uzorku od 178 dječaka, što može ograničiti interpretiranje rezultata. Manji uzorak može smanjiti statističku snagu analize i otežati donošenje općenitih zaključaka. Studija je analizirala samo određene demografske, kliničke i epidemiološke varijable. Nedostatak analize drugih mogućih čimbenika rizika ili utjecaja može ograničiti dubinu razumijevanja retencije testisa i njezinih uzroka. Mogu postojati neidentificirani faktori koji utječu na rezultate studije, ali nisu uzeti u obzir te nisu kontrolirani tijekom analize, što može dovesti do pogrešnih zaključaka ili izobličenja rezultata. S druge strane, istraživanje se bavi važnom temom koja ima značajan utjecaj na zdravlje dječaka, posebno u vezi s retencijom testisa. Razumijevanje ovog problema može doprinijeti poboljšanju dijagnostike i terapije te suzbijanju mogućih neželjenih posljedica, kao što je neplodnost. Iako je dizajn studije ograničen, studija koristi stvarne medicinske zapise, što pruža uvid u stvarnu kliničku praksu i ishode pacijenata iz ovog dijela Republike Hrvatske. Rezultati ovog istraživanja mogu poslužiti kao temelj za buduće obuhvatnije studije koje bi mogle potvrditi ili produbiti spoznaje o ovoj problematici.

## 7. ZAKLJUČAK

Temeljem provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Dječaci s kriptorhizmom imaju niži indeks tubularne fertilnosti, što ukazuje na njihovu smanjenu plodnost u odnosu na dječake s migrirajućim testisom.
- Stupanj oštećenja germinativnih stanica manji je u dječaka s migrirajućim testisom, ali ovisi o dobi.
- Dječaci starije dobi imaju težu intersticijsku fibrozu u obje skupine.
- Nije uočena razlika u histološkoj slici s obzirom na pojavnost tubularne skleroze i hiperplazije Leydigovih stanica između dječaka s kriptorhizmom i onih s migrirajućim testisima.
- Dječaci s migrirajućim testisom imaju značajno veću porođajnu masu i rođeni su nakon dulje gestacije nego dječaci s kriptorhizmom.
- Majke dječaka s kriptorhizmom i migrirajućim testisima su u prosjeku starije životne dobi (30 godina), ali dob majki dječaka s kriptorhizmom pri porodu niža je u usporedbi s dobi majki dječaka s migrirajućim testisima.



## 8. SAŽETAK

**CILJEVI ISTRAŽIVANJA:** Ispitati histološka obilježja testisa u dječaka s reteniranim testisima te mobilnim i uzlazećim testisima. U svakoj kategoriji ispitati stupanj oštećenja tkiva testisa ovisno o dobi dječaka i povezanost s gubitkom germinativnih stanica. Ispitati povezanost epidemioloških podataka majke i djeteta s pojavnosću reteniranog i mobilnog testisa dječaka.

**NACRT STUDIJE:** Presječna studija s povijesnim podacima.

**ISPITANICI I METODE:** U studiju su uključeni dječaci koji su operirani u razdoblju od 2018. do 2023. godine na Zavodu za dječju kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Osijek zbog reteniranog testisa.

**REZULTATI:** Istraživanje je obuhvatilo 178 dječaka s nespuštenim testisima, od kojih je 75,2 % bilo u dobi od 2. do 7. godine. Tjedan gestacije kod poroda varirao je od 27. do 42. Porodajna masa dječaka kretala se od 660 g do 5210 g, a majke su bile u dobi od 19 do 43 godine. Statistički značajna razlika u prisutnosti intersticijske fibroze primijećena je među dječacima mlađim i starijim od sedam godina, pri čemu je veća prisutnost zabilježena u starijoj dobnoj skupini.

**ZAKLJUČAK:** Procjena indeksa tubularne fertilitnosti može pomoći u predviđanju plodnosti kod dječaka s kriptorhizmom, dok praćenje porodajne mase i gestacijskog perioda može identificirati rizične skupine. Detekcija intersticijske fibroze pruža informacije o nedostatku germinativnih stanica u testisima, što je bitno za dijagnozu i planiranje liječenja. Prisutnost intersticijske fibroze sugerira potrebu za praćenjem zdravlja testisa kod dječaka. Konačno, veća incidencija intersticijske fibroze kod starijih dječaka naglašava potrebu za ranim otkrivanjem i intervencijom kod kriptorhizma.

**KLJUČNE RIJEČI:** Germinativne stanice; Kriptorhizam; Leydigove stanice; Orhidopeksija; Plodnost

## 9. SUMMARY

### **Evaluation of histologic images of the testes of prepubertal boys and of puberty who underwent surgery for cryptorchidism**

**OBJECTIVES:** To evaluate histological traits of testes in boys with retained, descended, and ascending testes. Evaluate tissue damage based on age and correlation with germ cell loss. Investigate the link between maternal and child epidemiological data and the presence of retained and mobile testes in boys.

**STUDY DESIGN:** A cross-sectional study with historical data.

**PARTICIPANTS AND METHODS:** The study evaluated boys who underwent surgery between 2018 and 2023 at the Department of Pediatric Surgery, Clinical Hospital Center Osijek, due to retained testes.

**RESULTS:** The study involved 178 boys with retained testes; 75.2 % aged 2 to 7 years. Gestational age ranged from 27 to 42 weeks, birth weight from 660 g to 5210 g. Maternal age ranged from 19 to 43 years. A statistically significant difference in interstitial fibrosis presence was noted between boys younger and older than seven years, with higher prevalence in the older group.

**CONCLUSION:** Different clinical aspects of cryptorchidism in boys provide valuable insights for clinical practice. Assessment of the tubular fertility index can help predict fertility in boys with cryptorchidism, while monitoring birth weight and gestational period can identify at-risk groups. Detection of interstitial fibrosis provides important information about the lack of germ cells in the testes, crucial for diagnosis and treatment planning. Although without statistically significant differences, the presence of interstitial fibrosis suggests the need for monitoring testicular health in boys. Variations in the extent and severity of interstitial fibrosis provide insights into different pathological processes among different types of cryptorchidism. Finally, the higher incidence of interstitial fibrosis in older boys highlights the need for early detection and intervention in cryptorchidism.

**KEYWORDS:** Cryptorchidism; Fertility; Germ cells; Leydig cells; Orchiopexy

**10. LITERATURA**

1. Van Der Plas EM, Van Brakel J, Meij-de Vries A, De Muinck Keizer-Schrama SMPF, Hazebroek FWJ, Hack WWM, i sur. Acquired undescended testes and fertility potential: is orchiopexy at diagnosis better than awaiting spontaneous descent? *Andrology*. 2015.;3(4):677–84.
2. Rodprasert W, Virtanen HE, Toppari J. Cryptorchidism and puberty. *Front Endocrinol*. 2024.;15:1347435.
3. Viljoen JT, Zarrabi A, Van Der Merwe A. Management of cryptorchidism in adolescent and adult males. *Afr J Urol*. 2020.;26(1):40.
4. Xu R, McQuaid JW, Paulson VA, Kurtz MP, Logvinenko T, Yu RN, i sur. Malignancy Yield of Testis Pathology in Older Boys and Adolescents with Cryptorchidism. *J Urol*. 2022.;207(3):694–700.
5. Elamo HP, Virtanen HE, Toppari J. Genetics of cryptorchidism and testicular regression. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2022.;36(1):101619.
6. Barthold J, Reinhardt S, Thorup J. Genetic, Maternal, and Environmental Risk Factors for Cryptorchidism: An Update. *Eur J Pediatr Surg*. 2016.;26(05):399–408.
7. Sijstermans K, Hack WWM, Meijer RW, Voort-Doedens LMVD. The frequency of undescended testis from birth to adulthood: a review. *Int J Androl*. 2008.;31(1):1–11.
8. Kuiri-Hänninen T, Koskenniemi J, Dunkel L, Toppari J, Sankilampi U. Postnatal Testicular Activity in Healthy Boys and Boys With Cryptorchidism. *Front Endocrinol*. 2019.;10:489.
9. Aldahhan RA, Stanton PG. Heat stress response of somatic cells in the testis. *Mol Cell Endocrinol*. 2021.;527:111216.
10. Scorer CG. The Descent of the Testis. *Arch Dis Child*. 1964.;39(208):605–9.
11. Cryptorchidism: a prospective study of 7500 consecutive male births, 1984-8. John Radcliffe Hospital Cryptorchidism Study Group. *Arch Dis Child*. 1992.;67(7):892–9.

12. Keys C, Heloury Y. Retractable testes: A review of the current literature. *J Pediatr Urol.* 2012.;8(1):2–6.
13. Eardley I, Saw KC, Whitaker RH. Surgical outcome of orchidopexy II. Trapped and ascending testes. *Br J Urol.* 1994.;73(2):204–6.
14. Hutson J. Testis Embryology, Anatomy and Physiology. U: Ledbetter DJ, Johnson PRV, urednici. *Endocrine Surgery in Children.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. str. 271–9.
15. Himmelreich Perić M, Takahashi M, Ježek D, Cunha GR. Early development of the human embryonic testis. *Differentiation.* 2023.;129:4–16.
16. Sekido R, Lovell-Badge R. Sex determination involves synergistic action of SRY and SF1 on a specific Sox9 enhancer. *Nature.* 2008.;453(7197):930–4.
17. Freire AV, Ropelato MG, Rey RA. Development and Function of the Ovaries and Testes in the Fetus and Neonate. U: *Maternal-Fetal and Neonatal Endocrinology.* Elsevier; 2020. str. 625–41.
18. Hutson JM, Bouty A. Embryology of the Human Genital Tract. U: Hutson JM, Grover SR, O’Connell MA, Bouty A, Hanna CA, urednici. *Disorders|Differences of Sex Development.* Singapore: Springer Singapore; 2020. str. 27–38.
19. Johnston A, Eylert MF, Amer T, Aboumarzouk OM. Embryology for the Urologist. U: Aboumarzouk OM, urednik. *Blandy’s Urology.* 1. izd. Wiley; 2019. str. 49–74.
20. Sadler TW. *Langman’s medical embryology.* Fourteenth edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019. 432 str.
21. Yang Y, Workman S, Wilson M. The molecular pathways underlying early gonadal development. *J Mol Endocrinol.* 2018.;JME-17-0314.
22. Hutson JM, Thorup JM, Beasley SW. *Descent of the Testis.* Cham: Springer International Publishing; 2016.
23. Wu W, urednik. *Male reproductive anatomy.* London: IntechOpen; 2022.

24. Patton KT, Thibodeau GA. *Anatomy & physiology*. 7th ed. St. Louis, Mo: Mosby/Elsevier; 2010. 1 str.
25. Wu EH, De Cicco FL. *Anatomy, Abdomen and Pelvis, Male Genitourinary Tract*. U: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
26. Omotehara T, Nakata H, Nagahori K, Itoh M. Comparative anatomy on the development of sperm transporting pathway between the testis and mesonephros. *Histochem Cell Biol*. 2022.;157(3):321–32.
27. Cavalie G, Bellier A, Marnas G, Boisson B, Robert Y, Rabattu PY, i sur. Anatomy and histology of the scrotal ligament in adults: inconsistency and variability of the gubernaculum testis. *Surg Radiol Anat*. 2018.;40(4):365–70.
28. Toliczenko-Bernatowicz D, Matuszczak E, Komarowska M, Hermanowicz A, Dębek W. Epidemiology, pathophysiology, and pathogenesis of cryptorchidism. Evaluation and treatment of undescended testicle. *Pediatr Pol*. 2020.;95(1):37–43.
29. Cortes D, Holt R, De Knecht V. Hormonal Aspects of the Pathogenesis and Treatment of Cryptorchidism. *Eur J Pediatr Surg*. 2016.;26(05):409–17.
30. Ivell R. The molecular basis of cryptorchidism. *Mol Hum Reprod*. 2003.;9(4):175–81.
31. Barthold JS, González R. The Epidemiology of Congenital Cryptorchidism, Testicular Ascent and Orchiopexy. *J Urol*. 2003.;170(6):2396–401.
32. Berkowitz GS, Lapinski RH, Dolgin SE, Gazella JG, Bodian CA, Holzman IR. Prevalence and natural history of cryptorchidism. *Pediatrics*. 1993.;92(1):44–9.
33. Davis R, Hirsch AM, Morrill CC, Haffar A, Maruf M, Cheaib J, i sur. Higher prevalence of benign tumors in men with testicular tumors and history of treated cryptorchidism. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2024.;42(2):33.e1-33.e6.
34. Komarowska MD, Pawelczyk A, Matuszczak E, Dębek W, Hermanowicz A. Is Testicular Torsion a Real Problem in Pediatric Patients With Cryptorchidism? *Front Pediatr*. 2021.;8:575741.

35. Kolon TF, Herndon CDA, Baker LA, Baskin LS, Baxter CG, Cheng EY, i sur. Evaluation and Treatment of Cryptorchidism: AUA Guideline. *J Urol*. 2014.;192(2):337–45.
36. Sun T, Xu W, Xu H, Chen Y, Niu Y, Wang D, i sur. Hormonal therapy is effective and safe for cryptorchidism caused by idiopathic hypogonadotropic hypogonadism in adult males. *Front Endocrinol*. 2023.;13:1095950.
37. Cortes D, Thorup J, Visfeldt J. hormonal treatment may harm the germ cells in 1 to 3-year-old boys with cryptorchidism. *J Urol*. 2000.;163(4):1290–2.
38. Henna M, Del Nero Rozemeire GM, Zugaiar S, Sampaio C, Atallah Ivar Nagib, Schettini S, Castro A, i sur. Hormonal cryptorchidism therapy: systematic review with metanalysis of randomized clinical trials. *Pediatr Surg Int*. 2004.;20(5).
39. Rajfer J, Handelsman DJ, Swerdloff RS, Hurwitz R, Kaplan H, Vandergast T, i sur. Hormonal Therapy of Cryptorchidism. *N Engl J Med*. 1986.;314(8):466–70.
40. Verkauskas G, Malcius D, Dasevicius D, Hadziselimovic F. Histopathology of Unilateral Cryptorchidism. *Pediatr Dev Pathol*. 2019.;22(1):53–8.
41. Ungureanu C, Stanculea F, Gingham O, Cristian DA, Grigorean VT, Popescu R, i sur. Laparoscopic approach of inguinal hernia associated with adult cryptorchidism: case series and literature review. *J Surg Case Rep*. 2024.;2024(4):232.
42. Tseng CS, Chiang IN, Hong CH, Lu YC, Hong JH, Chang HC, i sur. Advantage of early orchiopexy for undescended testis: Analysis of testicular growth percentage ratio in patients with unilateral undescended testicle. *Sci Rep*. 2017.;7(1):17476.
43. Jensen MS, Toft G, Thulstrup AM, Bonde JP, Olsen J. Cryptorchidism According to Maternal Gestational Smoking. *Epidemiology*. 2007.;18(2):220–5.
44. Yu C, Wei Y, Tang X, Liu B, Shen L, Long C, i sur. Maternal smoking during pregnancy and risk of cryptorchidism: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2019.;178(3):287–97.

45. Kurahashi N, Kasai S, Shibata T, Kakizaki H, Nonomura K, Sata F, i sur. Parental and neonatal risk factors for cryptorchidism. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2005.;11(6):CR274-283.
46. Mitsui T. Effects of the prenatal environment on cryptorchidism: A narrative review. *Int J Urol.* 2021.;28(9):882–9.
47. Damgaard IN, Jensen TK, Petersen JH, Skakkebaek NE, Toppari J, Main KM, i sur. Cryptorchidism and Maternal Alcohol Consumption during Pregnancy. *Environ Health Perspect.* 2007.;115(2):272–7.
48. Buur L, Laurberg V, Ernst A, Arendt L, Nybo Andersen AM, Olsen J, i sur. Oral contraceptive use and genital anomalies in sons. A Danish cohort study. *Reprod Toxicol.* 2019.;89:67–73.
49. Lesné L, Desdoits-Lethimonier C, Hug E, Costet N, Raffenne L, Toupin M, i sur. Antiepileptic drugs are endocrine disruptors for the human fetal testis *ex vivo*. *Toxicol Sci.* 2023.;195(2):169–83.
50. Jensen MS, Rebordosa C, Thulstrup AM, Toft G, Sørensen HT, Bonde JP, i sur. Maternal Use of Acetaminophen, Ibuprofen, and Acetylsalicylic Acid During Pregnancy and Risk of Cryptorchidism. *Epidemiology.* 2010.;21(6):779–85.
51. Gurney J, Richiardi L, McGlynn KA, Signal V, Sarfati D. Analgesia use during pregnancy and risk of cryptorchidism: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2017.;32(5):1118–29.
52. Czeizel AE, Kazy Z, Puhó E. A Population-based Case-control Teratological Study of Oral Nystatin Treatment During Pregnancy. *Scand J Infect Dis.* 2003.;35(11–12):830–5.
53. Townsend CL, Willey BA, Cortina-Borja M, Peckham CS, Tookey PA. Antiretroviral therapy and congenital abnormalities in infants born to HIV-infected women in the UK and Ireland, 1990–2007. *AIDS.* 2009.;23(4):519–24.
54. Ács N, Bánhidly F, Puhó E, Czeizel A. No association between vulvovaginitis-bacterial vaginosis, related drug treatments of pregnant women, and congenital abnormalities in their offspring — A population-based case-control study. *Open Med.* 2008.;3(3):332–40.

55. Suskind A, Hayner-Buchan A, Feustel PJ, Kogan BA. Fibrosis correlates with detailed histological analysis of human undescended testes. *BJU Int.* 2008.;101(11):1441–5.
56. Krishna OHR, Kotaiah MT, K. G, Kiran G. S, P. SR, Kota RR. Cryptorchidism and its Effects on Histomorphology of Testis in Paediatric Age Group. *J Evol Med Dent Sci.* 2019.;8(31):2480–4.
57. Quantitative Analysis of Testicular Interstitial Fibrosis after Vasectomy in Humans. *Aktuelle Urol.* 2003.;34(4):262–4.
58. Oka S, Shiraishi K, Fujimoto M, Katiyar A, Takii R, Nakai A, i sur. Role of Heat Shock Factor 1 in Conserving Cholesterol Transportation in Leydig Cell Steroidogenesis via Steroidogenic Acute Regulatory Protein. *Endocrinology.* 2017.;158(8):2648–58.
59. Barbieri RL, Saltzman D, Phillippe M, Torday JS, Randall R, Frigoletto FD, i sur. Elevated -Human Chorionic Gonadotropin and Testosterone in Cord Serum of Male Infants of Diabetic Mothers. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985.;61(5):976–9.
60. Schedewie HK, Reiter EO, Beitins IZ, Seyed S, Wooten VD, Jimenez JF, i sur. Testicular Leydig Cell Hyperplasia as a Cause of Familial Sexual Precocity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981.;52(2):271–8.
61. Singh R, Shastry PK, Rasalkar AA, Singh L, Thangaraj K. A Novel Androgen Receptor Mutation Resulting in Complete Androgen Insensitivity Syndrome and Bilateral Leydig Cell Hyperplasia. *J Androl.* 2006.;27(4):510–6.
62. Olumi AF, Garnick MB, Renshaw AA, Benson CA, Richie JP. Leydig cell hyperplasia mimicking testicular neoplasm. *Urology.* 1996.;48(4):647–9.
63. Tasian GE, Hittelman AB, Kim GE, DiSandro MJ, Baskin LS. Age at Orchiopexy and Testis Palpability Predict Germ and Leydig Cell Loss: Clinical Predictors of Adverse Histological Features of Cryptorchidism. *J Urol.* 2009.;182(2):704–9.
64. Huff DS, Fenig DM, Canning DA, Carr MC, Zderic SA, Snyder Iii HM. Abnormal Germ Cell Development in Cryptorchidism. *Horm Res Paediatr.* 2001.;55(1):11–7.



65. Lakis NS, Lombardo KA, Mangray S, Netto GJ, Salles D, Matoso A. INSL3 Expression in Leydig Cell Hyperplasia and Leydig Cell Tumors. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2019.;27(3):203–9.
66. Kolon TF, Patel RP, Huff DS. Cryptorchidism: diagnosis, treatment, and long-term prognosis. *Urol Clin North Am*. 2004.;31(3):469–80.
67. Sharifiaghdas F, Sharifiaghdas S, Maleki ER, Narouie B, Shikhzadeh A, Mehrabi S. Evaluation of Human Chorionic Gonadotropin (HCG) Therapeutic Results in Patients With Unilateral cryptorchidism (Undescended Testis). *Open Urol Nephrol J*. 2020.;13(1):13–7.
68. Lee PA, Coughlin MT, Bellinger MF. Paternity and hormone levels after unilateral cryptorchidism: association with pretreatment testicular location. *J Urol*. 2000.;164(5):1697–701.
69. Spinelli C, Strambi S, Busetto M, Pucci V, Bianco F. Effects on normalized testicular atrophy index (TAIn) in cryptorchid infants treated with GnRHα pre and post-operative vs surgery alone: a prospective randomized trial and long-term follow-up on 62 cases. *Pediatr Surg Int*. 2014.;30(10):1061–7.
70. Kraft KH, Mucksavage P, Canning DA, Snyder HM, Kolon TF. Histological Findings in Patients With Cryptorchidism and Testis-Epididymis Nonfusion. *J Urol*. 2011.;186(5):2045–9.
71. Park KH, Lee JH, Han JJ, Lee SD, Song SY. Histological evidences suggest recommending orchiopexy within the first year of life for children with unilateral inguinal cryptorchid testis. *Int J Urol*. 2007.;14(7):616–21.
72. Trsinar B, Muravec UR. Fertility potential after unilateral and bilateral orchidopexy for cryptorchidism. *World J Urol*. 2009.;27(4):513–9.
73. FRCSC for the Canadian Association of Pediatric Surgeon Evidence-Based Resource, Chan E, Wayne C, Nasr A. Ideal timing of orchiopexy: a systematic review. *Pediatr Surg Int*. 2014.;30(1):87–97.

74. Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjold A, Kaijser M, Akre. Age at Surgery for Undescended Testis and Risk of Testicular Cancer. *N Engl J Med.* 2007.;356:1835–41.
75. Tseng CS, Huang KH, Kuo MC, Hong CH, Chen CH, Lu YC, i sur. The impact of primary location and age at orchiopexy on testicular atrophy for congenital undescended testis. *Sci Rep.* 2019.;9(1):9489.
76. Aubert O, Zaidan H, Garnier H, Saxena AK, Cascio S. European Paediatric Surgeons' Association Survey on the Adherence to EAU/ESPU Guidelines in the Management of Undescended Testes. *Eur J Pediatr Surg Off J Austrian Assoc Pediatr Surg Al Z Kinderchir.* 2023.;
77. Faure A, Bouty A, O'Brien M, Thorup J, Hutson J, Heloury Y. Testicular biopsy in prepubertal boys: a worthwhile minor surgical procedure? *Nat Rev Urol.* 2016.;13(3):141–50.
78. Bruijnen CJP, Vogels HDE, Beasley SW. Review of the extent to which orchidopexy is performed at the optimal age: implications for health services. *ANZ J Surg.* 2008.;78(11):1006–9.
79. Hadziselimovic F, Herzog B, Seguchi H. Surgical correction of cryptorchism at 2 years: Electron microscopic and morphometric investigations. *J Pediatr Surg.* 1975.;10(1):19–26.
80. Mengel W, Hienz HA, Sippe WG, Hecker WCh. Studies on cryptorchidism: A comparison of histological findings in the germinative epithelium before and after the second year of life. *J Pediatr Surg.* 1974.;9(4):445–50.
81. Ritzén EM. Undescended testes: a consensus on management. *Eur J Endocrinol.* 2008.;159:S87–90.
82. Gurney JK, McGlynn KA, Stanley J, Merriman T, Signal V, Shaw C, i sur. Risk factors for cryptorchidism. *Nat Rev Urol.* 2017.;14(9):534–48.
83. Thorsted A, Lauridsen J, Høyer B, Arendt LH, Bech B, Toft G, i sur. Birth weight for gestational age and the risk of infertility: a Danish cohort study. *Hum Reprod.* 2020.;35(1):195–202.

## 11. ŽIVOTOPIŠ

**Osobni podatci:** Tripić Neven  
Antuna Mihanovića 13, 35400 Nova Gradiška (Hrvatska)  
0989062963  
[neven52@gmail.com](mailto:neven52@gmail.com)  
[neventripic13@gmail.com](mailto:neventripic13@gmail.com)

### **Obrazovanje i osposobljavanje:**

2010 – 2014. Opća gimnazija Nova Gradiška.

2014 – 2017. Preddiplomski sveučilišni studij biologije Odjel za biologiju Ulica cara Hadrijana 8/A, 31000 Osijek (Hrvatska). Završetkom stekao akademski naziv prvostupnik (Baccalaureus) biologije. U tome periodu bavio se proučavanjem fotosinteze i izradom završnog rad u Laboratoriju za staničnu i molekularnu biologiju biljaka na Odjelu za biologiju.

<http://biologija.unios.hr/webbio/>

2017 – 2018. Program diplomskog sveučilišnog studija Biologija i kemija; smjer: nastavnički Odjel za biologiju Ulica cara Hadrijana 8/A, 31000 Osijek (Hrvatska).

<http://biologija.unios.hr/webbio/>

2018 – 2024. Sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine. Medicinski fakultet Osijek, Josipa Huttlera 4.

<https://www.mefos.unios.hr/index.php/hr/>

**Materinski jezik:** hrvatski

**Ostali jezici:** engleski i njemački

**Digitalna kompetencija:** znanje MS Office

**Znanstveni radovi i stručne aktivnosti:**

Sudjelovanje na Festivalu znanosti 24. – 29. 4. 2017. pod temom „Sjaj biljaka“ koja se bavi utjecajem inhibitora fotosinteze na učinkovitost fotosustava II

Mlinarić, Selma; Begović, Lidija; **Tripić, Neven**; Piškor, Antonija; Cesar, Veraof Light-Dependent Photosynthetic Reactions in Reynoutria japonica Houtt. Leaves Grown at Different Light Conditions // *Frontiers in plant science*, 12 (2021)

8.Simpozij Hrvatskog društva za spinalnu kirurgiju „New Horizons In Spinal Surgery“ , 10. lipnja 2022., Zagreb

Aktivni sudionik kongresa OSCON 31.3. – 2.4. 2022. Malignant arterial hypertension accompanied by severe proteinuria – case and treatment

Sudjelovanje na Festivalu znanosti 24. – 29. 4. 2023. s temom: „Kako kirurgija popravi ono što priroda i društvo pokvari“