

Epidemiološke karakteristike dječaka operiranih zbog nespuštenih testisa u Klinici za dječju kirurgiju KBC-a Split od 2006. do 2020. godine : retrospektivna studija

Rašić, Tino

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:338405>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-24**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Tino Rašić

**EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE DJEČAKA OPERIRANIH ZBOG
NESPUŠTENIH TESTISA U KLINICI ZA DJEČJU KIRURGIJU KBC-A SPLIT OD
2006. DO 2020. GODINE – RETROSPEKTIVNA STUDIJA**

Diplomski rad

Akadska godina:

2020./2021.

Mentor:

doc. dr. sc. Davor Todorić, dr. med.

Split, srpanj 2021.

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1. Nespušteni testisi	2
1.2. Embriologija testisa i razvoj zametnih stanica	2
1.3. Čimbenici rizika za nastanak nespuštenih testisa:	6
1.4. Malignost	7
1.5. Neplodnost	7
1.6. Postavljanje dijagnoze	8
1.6.1. Klinički pregled	8
1.6.2. Slikovne metode	10
1.6.3. Gensko ispitivanje	10
1.6.4. Endokrinološki pregled i ispitivanje	10
1.7. Liječenje	11
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	13
2.1. Cilj istraživanja	14
2.2. Hipoteze	14
3. MATERIJALI I METODE	15
3.1. Ispitanici	16
3.1.1 Kriteriji uključenja i isključenja	16
3.2. Mjesto studije	16
3.3. Metode prikupljanja i obrade podataka	16
3.3.1 Primarne mjere ishoda	16
3.3.2. Sekundarne mjere ishoda	16
3.3.3 Etička načela	17
3.3.4 Statistička obrada podataka	17
3.4. Opis istraživanja	17
4. REZULTATI	18
5. RASPRAVA	37
6. ZAKLJUČAK	42
7. POPIS CITIRANE LITERATURE	44
8. SAŽETAK	49
9. SUMMARY	51
10. ŽIVOTOPIS	53

Popis kratica

Ad spermatogonije – odrasle tamne spermatogonije

AMH – anti-Müllerov hormon

AUA – Američka udruga urologa

CT – kompjutorizirana tomografija

FSH – folikulo-stimulirajući hormon

GnHR – hormon koji stimulira izlučivanje gonadotropina

hCG – humani korionski gonadotropin

INSL3 – inzulin slični hormon 3

KBC – Klinički bolnički centar

LH – luteotropni hormon

LHRH – hormon koji stimulira izlučivanje luteinizirajućeg hormona

MR – magnetska rezonancija

NT – nespušteni testis/i

OR – omjer izgleda

SRY – spol-determinirajuća regija Y

UZV – ultrazvuk

Hvala mojoj obitelji i Ivani na bezuvjetnoj ljubavi.

Zahvaljujem mentoru, doc. dr. sc. Davoru Todoriću, na pomoći prilikom izrade ovog rada

1. UVOD

1.1. Nespušteni testisi

Nespušteni testis/i (NT) je poremećaj kada se jedan ili oba testisa nisu normalno spustila u skrotum. To je najčešća urođena mana muških spolnih organa. Oko 3% donošene i 30% prerano rođene muške novorođenčadi je rođeno s jednim ili oba nespuštena testisa, dok će se 80% tih nespuštenih testisa naknadno spontano spustiti u skrotum do trećeg mjeseca života (1).

Poremećaj spuštanja testisa u skrotum uzrok su neplodnosti i povećanom riziku razvoja maligne bolesti testisa u odnosu na opću populaciju 3,5 - 17,1 puta. Azoospermija se javlja u oko 13% muškaraca s jednostrano nespuštenim testisom i u približno 90% neliječenih muškaraca s obostrano nespuštenim testisima, dok je učestalost azoospermije u normalnoj populaciji oko 0,5% (2).

Četiri glavna cilja liječenja nespuštenih testisa su: očuvanje potencijala plodnosti, smanjenje rizika nastanka maligne bolesti, rješavanja psiholoških poremećaja i postizanje zadovoljavajućih kozmetičkih rezultata. Najvažnija pitanja koja treba uzeti u obzir prilikom planiranja strategije liječenja nespuštenih testisa su širok klinički spektar abnormalnosti i činjenica da uzrok pojave nespuštenih testisa može biti višestruk. Kao najčešći uzroci danas se navode poremećena endokrini regulacija razvoja i spuštanja testisa, okolišni čimbenici kao i genski poremećaji. Unatoč svemu, uzrok nastanka nespuštenih testisa često ostaje nepoznat, a da bismo bolje razumjeli problematiku i današnje stavove liječenja nespuštenih testisa potrebno je rasvijetliti proces spuštanja testisa.

1.2. Embriologija testisa i razvoj zametnih stanica

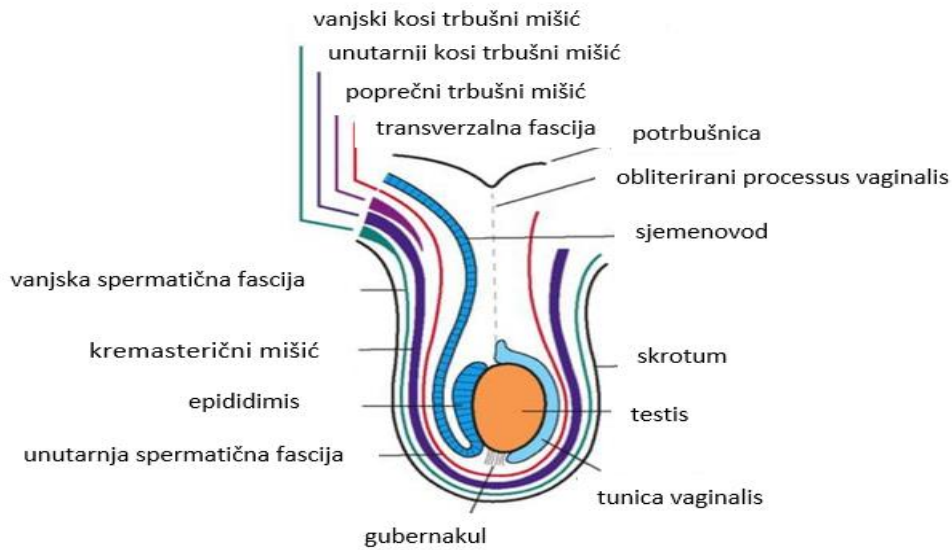
Danas se uglavnom prihvaća teorija procesa spuštanja testisa u skrotum kroz dvije faze, prvu transabdominalnu i drugu ingvinoskrotalnu fazu.

Transabdominalna faza spuštanja testisa počinje krajem 8. tjedna gestacije i ovisi o inzulin sličnom hormonu 3 (INSL3). Testis i mezonefros pričvršćeni su za stražnju trbušnu stijenku urogenitalnim mezenterijem čiji se donji dio naziva kaudalna sveza spolnih žlijezda. U njemu se diferencira tračak gustog vezivnog tkiva, gubernakul, koji polazi od donjeg pola testisa, a završava u ingvinalnom području. Čimbenici koji kontroliraju spuštanje testisa u ovoj fazi još nisu sasvim poznati.

Tijekom transabdominalne faze proširenje gubernakula, u "reakciji gubernakularnog bubrenja", uzrokuje spuštanje gubernakula koji sa sobom vuče testis potpomognut porastom intrabdominalnog tlaka. Konačno, skraćivanjem izvanabdominalnog dijela gubernakula testis biva premješten iz trbušne šupljine u ingvinalni kanal (3).

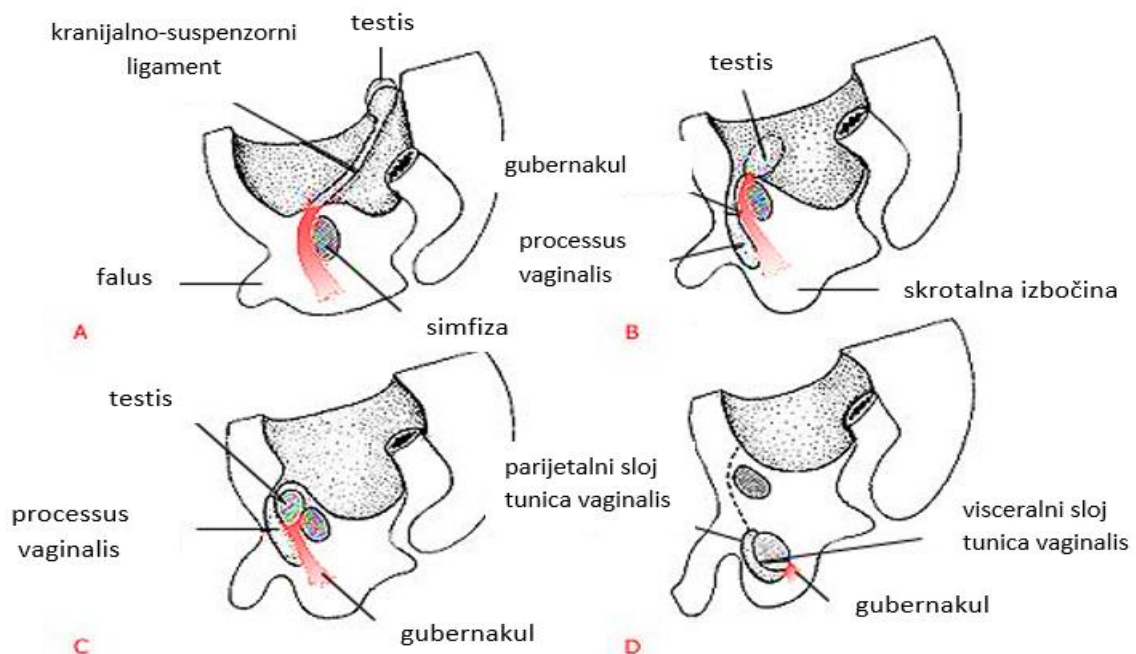
Druga faza spuštanja testisa započinje oko 26. gestacijskog tjedna razvoja, uključuje širenje ingvinalnog kanala, stvaranje processusa vaginalisa i trbušnog pritiska potrebnog za potiskivanje testisa kroz ingvinalni kanal, te je ovisna o androgenu i anti-Müllerovom hormonu (AMH). Paralelno sa spuštanjem testisa, potrbušnica se s obje strane središnje crte izbočuje u prednju trbušnu stijenkku. Ta izbočina slijedi tok gubernakula testisa u skrotalne izbočine i naziva se processus vaginalis. Na svom putu u skrotalne izbočine, praćen slojevima mišića i fascija trbušne stijenke, processus vaginalis oblikuje ingvinalni kanal. Testis se spušta kroz vanjski ingvinalni prsten i preko ruba stidne kosti dolazi u skrotalnu izbočinu neposredno prije rođenja. Nakon završetka spuštanja testisa, gubernakul regredira ostavljajući za sobom ostatak testo-skrotalne veze (4).

Testis je obavijen naborom processusa vaginalisa koji se naziva tunica vaginalis i sastoji od visceralnog i parijetalnog lista. Kako se testisi spuštaju kroz ingvinalni kanal, sa sobom povlače slojeve trbušne stijenke. Od transverzalne fascije nastaje interna spermatična fascija, unutarnji kosi trbušni mišić daje osnovu za kremasterični mišić dok od fibroznog dijela vanjskog kosog trbušnog mišića nastaje vanjska spermatična fascija (5). Slojevi trbušnog zida koji sudjeluju u spuštanju testisa nastavljaju se kao analogni slojevi u skrotumu koji je nastavak kože i potkožnog tkiva koji oblaže prednji trbušni zid (Slike 1, 2).



Slika 1. Ovojnice testisa. Preuzeto i uređeno s

<https://www.pasindusarchives.com/2020/04/embryology-and-surgical-anatomy-of-testis-and-scrotum-overview.html>



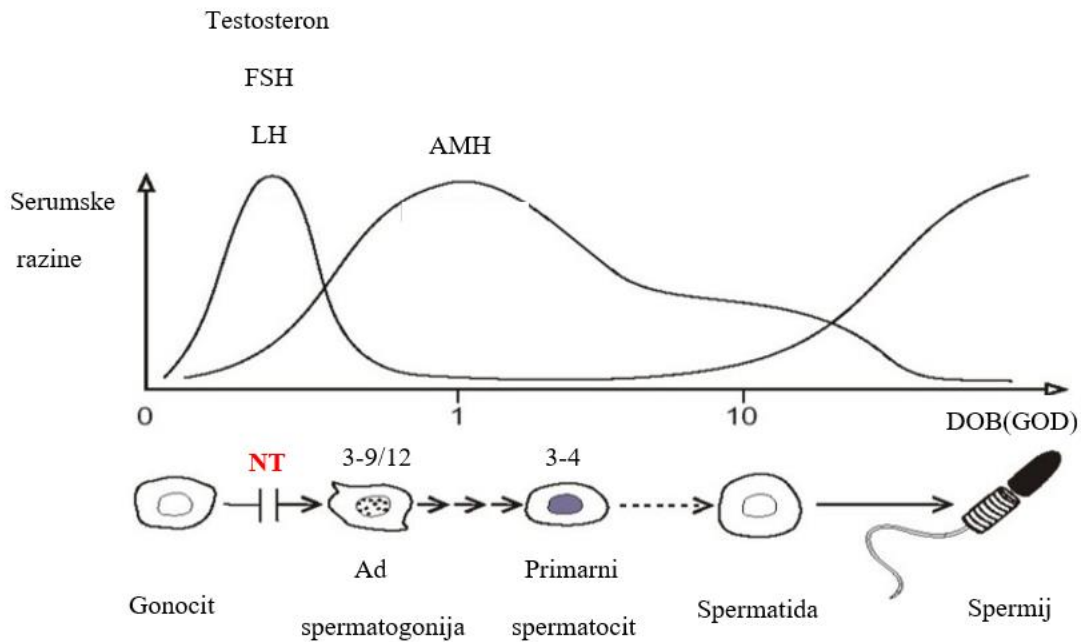
Slika 2. Proces spuštanja testisa: (A) 8.-15. tjedan gestacije (B) 25.-35. tjedan gestacije (C) 35. tjedan gestacije (D) novorođenče. Preuzeto i uređeno s:

<https://somepomed.org/articulos/contents/mobipreview.htm?17/7/17530>

Do 25. gestacijskog tjedna samo 7,7% testisa će se spustiti u skrotum, do 27. gestacijskog tjedna 12,5%, a u većine fetusa testisi će se spustiti do 33. gestacijskog tjedna. Rođenjem se testisi, dakle, nalaze u skrotumu, a pedijatrima je uputno rutinski pregledavati novorođenče kako bi potvrdili spuštanje (6).

Uz proces spuštanja testisa usporedno teče i proces diferencijacije i sazrijevanja zametnih stanica. Primordijalne zametne stanice nastaju iz stanica žumanjčane vreće koje migriraju do urogenitalnog nabora. Pod utjecajem spol-determinirajuće regije (SRY) na Y-kromosomu, koja kodira čimbenik determinacije testisa, primordijalne zametne stanice okružene Sertolijevim stanicama se umnažaju i diferenciraju u gonocite. Sertolijeve stanice potječu od epitela na površini testisa i zajedno sa spolnim stanicama čine tračke testisa u obliku potkove. Od mezenhimalne osnove između tračaka testisa razvijaju se Leydigeove stanice i već u osmom tjednu trudnoće počinju izlučivati testosteron koji je odgovoran za razvoj vanjskih spolnih organa karakterističnih za muški spol. Do sada je vladalo mišljenje da spolne žlijezde nakon rođenja miruju sve do puberteta, međutim to se mišljenje uvelike promijenilo.

Sazrijevanje osi hipotalamus-hipofiza-testisi uzrokuje pretvorbu fetalnih zametnih stanica (gonocita) u odrasle zametne stanice (Ad spermatogonije) koje čine osnovu buduće plodnosti. Ta pretvorba započinje u 2.-3. mjesecu života i obično završava u dobi od šest mjeseci. Vjeruje se da je transformacija posljedica prolaznog porasta serumske razine folikulo-stimulirajućeg hormona (FSH), luteinizirajućeg hormona (LH) i testosterona. Ova je faza označena kao "mini pubertet", a jednom stvorene Ad spermatogonije predstavljaju osnovu zametnih stanica za cijeli život. Ovaj je razvojni korak osjetljiv na manje genetske aberacije i na nepovoljne uvjete okoliša, stoga gonociti koji nisu transformirani u Ad spermatogonije podliježu apoptozi (7). U slučaju nespuštenih testisa dolazi do izostanka pretvorbe gonocita u Ad spermatogonije. Ovo smanjenje broja Ad spermatogonija je izraženije od smanjenja ukupnog broja zametnih stanica i predstavlja osnovni poremećaj u razvoju zametnih stanica u nespuštenim testisima (8). To povećava rizik smanjenja kvalitete sperme i posljedične neplodnosti kao i rizik pojave maligne bolesti testisa u kasnijem životu. Što je nespušteni testis smješten proksimalnije navedene promjene su izraženije. U dobi od 3-4 godine dolazi do pretvorbe Ad spermatogonija u B spermatogonije i primarne spermatocite nakon čega testis ulazi u stanje mirovanja sve do puberteta (Slika 3) (9).



Slika 3. Mini pubertet. Preuzeto i uređeno s: https://www.researchgate.net/figure/Mini-puberty-with-testosterone-T-and-MIS-AMH-secreted-after-birth-Neonatal_fig2_234125036

1.3. Čimbenici rizika za nastanak nespuštenih testisa:

1. Porodajna masa <2,5 kg, nedonošenost (10-12).
2. Blizanačka trudnoća (10-12).
3. Obiteljska anamneza (10-12).
4. Insuficijencija placente sa smanjenom sekrecijom humanog korionskog gonadotropina (hCG) (10-12).
5. Dijabetes majke, uključujući i gestacijski dijabetes (10-12).
6. Niske vrijednosti majčinih estrogena (13).
7. Dob majke (< 20 ili >30) (14-17).
8. Konzumiranje alkohola i pušenje u trudnoći (18).
9. Izloženost kemikalijama koji utječu na endokrini sustav poput pesticida (19, 20).

10. Lijekovi (nekoliko studija istraživalo je lijekove koje majka može uzimati tijekom trudnoće za liječenje stanja koja nisu povezana s trudnoćom uključujući antibiotike, antidepresive, laksative, lijekove protiv kašlja, hipnotike, antiepileptike. U većini ovih studija nespušteni testis je bio jedna od mnogih kongenitalnih anomalija koje se istražuju, a svaka je studija uglavnom obuhvaćala mali broj slučajeva nespuštenog testisa. Visoke doze analgetika poput ibuprofena i paracetamola mogu uzrokovati endokrine poremećaje u ljudskom fetusnom testisu (21-23).

1.4. Malignost

Postoje dokazi da rana operacija smanjuje rizik od razvoja maligne alteracije u testisima dječaka s nespuštenim testisima (24). Prema nedavnoj metaanalizi, relativni rizik od razvoja naknadnog maligniteta testisa bio je 2,2–3,8 puta veći kod dječaka s nespuštenim testisima. Danska epidemiološka studija raka zametnih stanica testisa u 514 slučajeva i 720 kontrola pokazala je da što je dob dječaka manja prilikom operacije, omjer izgleda (OR) za kasniji nastanak maligne bolesti testisa je niži. Nadalje, rizik nastanka maligne bolesti povezan s nespuštenim testisima je bio veći u obostranih nego kod jednostranih nespuštenih testisa (OR 4,9, odnosno 2,9). U muškaraca s jednostrano nespuštenim testisima maligna bolest se razvija uglavnom na nespuštenom testisu, premda su maligne alteracije pronađene i na suprotnom spušenom testisu u oko 20% slučajeva. Također, povišena temperatura u abdominalnoj šupljini povećava rizik razvoja raka testisa za 5 puta (25).

1.5. Neplodnost

Muškarci s anamnezom nespuštenog testisa imaju povećani rizik od neplodnosti. Rezultati koji se odnose na neplodnost uključuju stopu očinstva, analizu sjemena, mjerenje LH, FSH i inhibina-B, te veličine testisa. Veliki problem prilikom procjene i usporedbe potencijala plodnosti muškaraca s prethodnom orhidopeksijom u djetinjstvu odnosi se na činjenicu da obuhvaćaju bolesnike s nespuštenim testisima iz različitih uzoraka spektra bolesti. Nadalje, čak se i definicija neplodnosti može razlikovati između studija.

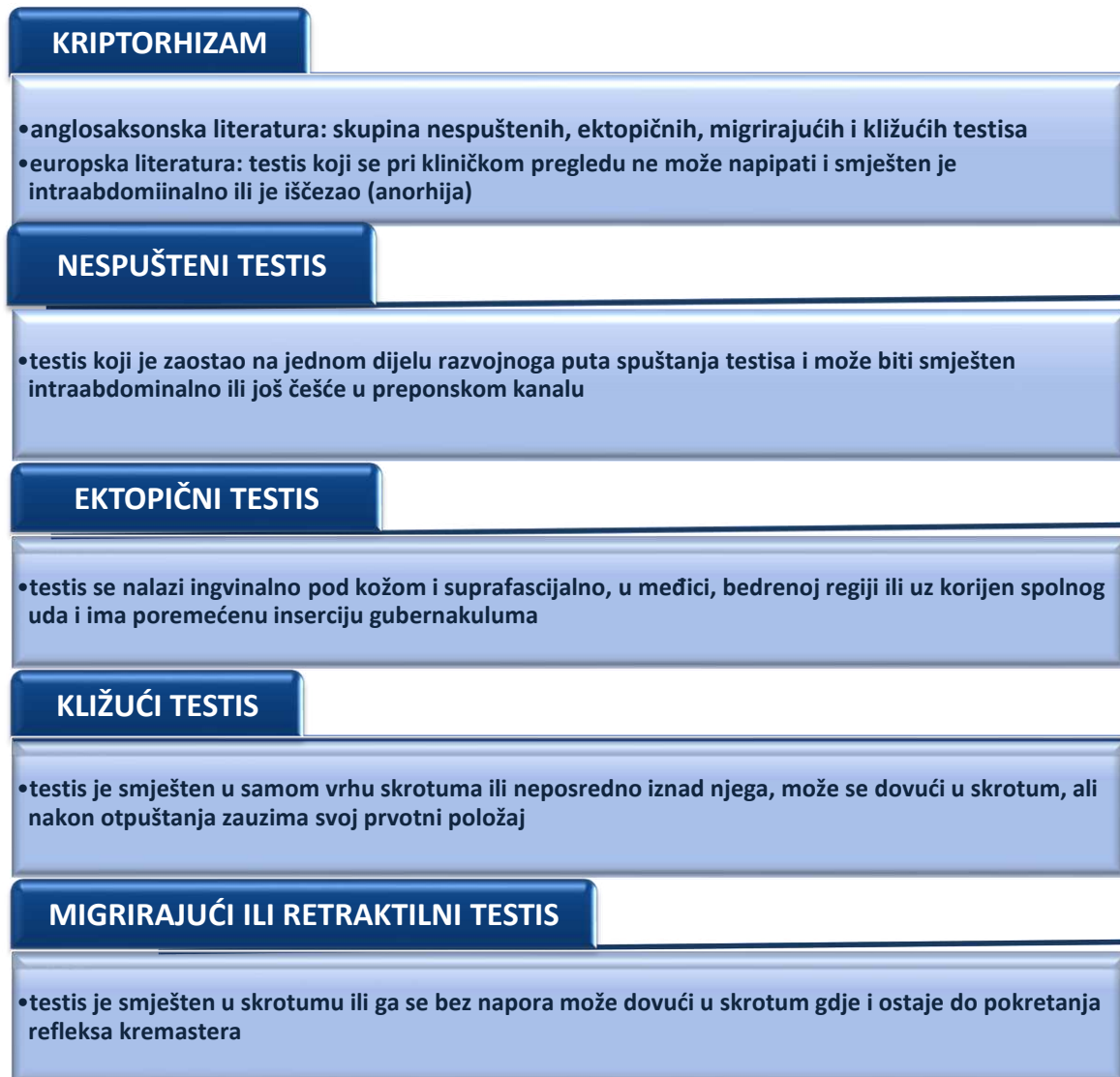
Odrasli muškarci s neliječenim nespuštenim testisima imaju azoospermiju u 85% obostranih slučajeva i 15–20% jednostranih slučajeva, jer jednostrani nespušteni testis može uključivati isti patološki mehanizam u oba testisa (26). Danas postoje dobri dokazi da će rana orhidopeksija u dobi između 6 mjeseci i 1 godine starosti za urođene nespuštene testise značajno poboljšati potencijal plodnosti u značajnom dijelu obostranih i jednostranih slučajeva (27). Neki pacijenti sa sindromskim nespuštenim testisima, kao na primjer pacijenti s Downovim sindromom ili muškarci 45, X / 46, XY, ostat će naravno neplodni. Međutim, u slučajevima s izvornom insuficijencijom gonadotropina, rana kirurška korekcija nije dovoljna te se smatra da bi trebalo primijeniti adjuvantno liječenje s hormonom koji stimulira izlučivanje luteinizirajućeg hormona (LHRH) kako bi se poboljšao potencijal plodnosti. Osim vremena liječenja, buduća plodnost također je u značajnom određena s izvornim položajem i volumenom testisa. Testis u intraabdominalnom položaju ima manji broj zametnih stanica od testisa u distalnijem položaju. Iako dokazi o povoljnom učinku na potencijal plodnosti nakon ove strategije nisu toliko snažni, pokazalo se da dječaci sa spuštanjem testisa nakon navršene 10 godine života imaju značajno oštećenu plodnost (28).

1.6. Postavljanje dijagnoze

1.6.1. Klinički pregled

Toplo okruženje, tople ruke ispitivača i opušteni bolesnik su važni za kvalitetan klinički pregled. On uključuje pregled dječaka ako je moguće u stojećem položaju i dok leži. Prije same palpacije potrebno je vizualno pregledati skrotum. Asimetrični skrotum ukazuje na jednostrano dok prazni na obostrano nespušteni testis. Nakon vizualnog pregleda slijedi palpacija. U slučaju da se testis ne nalazi u skrotumu već u preponskom kanalu, pokretima mužnje pokušava ga se spustiti u skrotum gdje nakon popuštanja pritiska dominantne ruke treba i ostati. Ako se testis vraća u ingvinalni kanal radi se o kličućem testisu. Refleks kremastera treba isključiti, zbog razlikovanja nespuštenog od retraktilnog testisa, tako da ispitivač svojom nedominantnom rukom pritisne područje iznad pubične kosti prije dodirivanja skrotuma dominantnom rukom. U slučaju ne pronalaska testisa, treba obratiti pozornost na područje baze spolnog uda, međice i bedara kako bi se isključio ektopični testis. Također, obratiti pozornost i na postojanje preponske kile (29).

U rukama iskusnog liječnika više od 80% testisa je palpabilno fizičkim pregledom i nije potrebna daljna dijagnostika. U preostalim 20% slučajeva s nepalpabilnim testisom izazov je potvrditi njegovu odsutnost ili prisutnost i u tom slučaju odrediti njegov položaj (Slika 4) (29).



Slika 4. Definicije pojmova za kliničko razlikovanje nespuštenih testisa (29).

1.6.2. Slikovne metode

Niska osjetljivost i specifičnost ultrazvuka (UZV) u dokazivanju lokalizacije nepalpabilnih testisa ne doprinosi njegovoj rutinskoj upotrebi. Troškovi i izloženost ionizirajućem zračenju povezani sa kompjutoriziranom tomografijom (CT) isključuju njezinu upotrebu. Magnetska rezonancija (MR) s angiografijom ili bez nje ima veću osjetljivost i specifičnost, ali se ne preporučuje i ne izvodi rutinski zbog svoje cijene, niske dostupnosti i dodatne potrebe za anestezijom. Trenutno nema radiološkog testa koji bi sa 100% točnosti i pouzdanosti mogao potvrditi odsutnost testisa (30).

1.6.3. Gensko ispitivanje

Kariotip može potvrditi ili isključiti muški spol kod obostrano nespuštenih testisa i ambiguoznog spolovila, kao i potvrditi ili isključiti disgenetski primarni hipogonadizam.

1.6.4. Endokrinološki pregled i ispitivanje

U muške djece s obostrano nespuštenim testisima i ambiguoznim spolovilom treba učiniti endokrinološki pregled, kako bi se isključili mogući drugi uzroci, a testom stimulacije s hCG-om treba utvrditi postojanje tkiva koje luči testosteron u slučaju nedostajućih testisa. Tako se kod povišenih serumskih vrijednosti gonadotropina, nemjerljivih serumskih vrijednosti AMH-a i negativnog stimulirajućeg testa s hCG-om može zaključiti da je riječ o anorhiji.

1.7. Liječenje

Liječenje nespuštenih testisa može biti hormonsko, kirurško ili kombinacija ova dva postupka pri čemu uspjeh liječenja uvelike ovisi o smještaju testisa u vrijeme postavljanja dijagnoze i dobi bolesnika u kojoj je liječenje započeto.

Nove spoznaje govore da dječake s nespuštenim testisima ne treba liječiti u prvih šest mjeseci života već ih treba nadzirati i sačekati spontano spuštanje testisa u skrotum što se očekivano dogodi u $\frac{2}{3}$ slučajeva. To potvrđuju i epidemiološki podaci koji kažu da je učestalost nespuštenih testisa u novorođenčadi oko 3%, a kod dječaka u dobi od 6 mjeseci oko 1% i takva ostaje do kraja prve godine života.

Studije o liječenju nespuštenih testisa s hCG ili GnRH pokazale su niski postotak uspješnosti i visoki postotak recidiva. Metaanalize randomiziranih, slijepih studija o liječenju hCG-om pokazale su uspješnost od 19%, dok su u slučaju liječenja GnRH pokazale uspješnost od 21%. Ovi rezultati predstavljaju marginalno poboljšanje u usporedbi s placebo (4–6% uspješnosti). Novija metaanaliza hCG za liječenje nespuštenih testisa u 2018. godini obuhvatila je sedam randomiziranih kontroliranih ispitivanja koja su procjenjivala učinkovitost liječenja parenteralnim hCG u usporedbi s intranazalnim GnRH ili placebo. Rezultati su pokazali da je hCG inducirao kompletno spuštanje testisa u 50,8% bolesnika s jednostranim i 22,4% bolesnika s obostranim nespuštenim testisom. Nordijski konsenzus objavljen 2007., Europska smjernica za urologiju 2016. i Smjernice Američkog udruženja za urologiju (AUA) 2014. ne preporučuju hormonalno liječenje nepuštenih testisa zbog niske učinkovitosti hormonskog liječenja, nedostatka dugoročnih podataka, loše kvalitete studija, različitih protokola liječenja i različitih populacija koje su sudjelovale u istraživanjima već kao poželjnu metodu liječenja preporučuju orhidopeksiju. Također, postoje izvješća o povećanoj apoptozi zametnih stanica nakon prekida liječenja hCG-om i mogućim štetnim učincima na zametne stanice. Neželjene nuspojave hormonskog liječenja su česte (u oko 75% dječaka), iako uglavnom blage i mogu se umanjiti ili nestati nakon prekida liječenja, a uključuju povećanje crvenila i pigmentacije skrotuma, rast stidnih dlačica i veličine penisa i testisa te promjene u ponašanju, uključujući agresivnost (31-36).

Hormonsko liječenje kao prvi izbor liječenja ima dugu tradiciju u pojedinim europskim zemljama. Zagovornici takvog oblika liječenja navode da ono ukida potrebu za kirurškim zahvatom, a u slučaju neuspjeha olakšava orhidopeksiju i znatno pridonosi smanjenoj učestalosti jednostrane i ozbiljnije obostrane potpune postoperativne atrofije testisa. Budući da je poremećeni minipubertet odgovoran za neplodnost odraslih muškaraca koji su imali problem nepuštenih testisa pojedini autori preporučuju hormonsko liječenje kod rizičnih skupina dječaka s nepuštenim testisima kod kojih je uspješno učinjena orhidopeksija. Međutim, ostaje upitno treba li hormonsko liječenje koristiti kao metodu prvog izbora kod svakog nespuštenog testisa ili samo kod obostranih visoko retiniranih testisa kod kojih se očekuje jači stupanj poremećaja spermatogeneze.

Kirurško liječenje temelji se na otvorenoj i laparoskopskoj orhidopeksiji. Otvorena orhidopeksija (Shoemaker) podrazumijeva operaciju palpabilnog nespuštenog testisa kojom se isti spušta i fiksira u skrotum, a izvodi se pod općom anestezijom. Operativni rez se nalazi u preponskoj regiji na strani nespuštenog testisa. Nakon pronalaska testisa i spermatičkog tračka te njihovog oslobađanja od okolnih struktura, učini se rez u području skrotuma te se testis fiksira uz stijenku. Laparoskopska orhidopeksija predstavlja zlatni standard za dijagnozu i liječenje nepalpabilnih testisa koji čine oko 20% slučajeva nespuštenih testisa. Načela laparoskopske orhidopeksije slična su načelima otvorenog pristupa te uključuju opću anesteziju, mobilizaciju spermatičnih krvnih žila, sjemenovoda, popravak kila i preusmjerenje testisa u skrotum. U odnosu na otvorenu, laparoskopska orhidopeksija uključuje brži oporavak, smanjenu postoperativnu bol i bolji kozmetički rezultat (37).

Kirurško liječenje spuštanjem testisa u skrotum sprečava nepovoljan utjecaj povišene tjelesne temperature na zametne stanice nespuštenog testisa kako do kraja prve godine života ne bi došlo do smanjenja njihova broja do razina koje u odrasloj dobi mogu biti uzrokom neplodnosti. Razlog je to zbog kojega se danas prihvaćaju stavovi koji predlažu provođenje kirurškog liječenja nespuštenih testisa do kraja prve godine djetetovog života. Kirurško liječenje kao prva i jedina metoda liječenja je indicirana kod nespuštenih testisa koji su dijagnosticirani nakon prve godine života, kod ektopičnih testisa, istovremeno prisutne preponske kile, nakon prethodne operacije u preponskoj regiji i nakon recidiva nespuštenih testisa. Postpubertalni muškaraci s dijagnozom nespuštenih testisa imaju nepromijenjen rizik pojave maligne bolesti testisa tijekom čitavog života što nam govori o potrebi stalnog praćenja i važnosti samopregleda muškaraca unatoč provedenom kirurškom liječenju (38).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

2.1. Cilj istraživanja

Ovim istraživanjem smo željeli utvrditi raspodjelu prosječne dobi dječaka operiranih zbog nespuštenih testisa u Klinici za dječju kirurgiju Kliničkog bolničkog centra (KBC) Split u razdoblju od 2006. do 2020. godine. Također nam je cilj bio saznati broj dječaka s nespuštenim testisima operiranih u prvoj godini života za svaku pojedinu godinu te utvrditi postoji li trend smanjenja prosječne dobi u kojoj su dječaci operirani nakon uvođenja novih smjernica u liječenju 2009.g i upoznavanja liječnika naše županije u primarnoj zaštiti djece nakon 2013. g. Željeli smo ispitati postoji li povezanost dobi djeteta u vrijeme operacije i mjesta stanovanja. Uz sve navedeno željeli smo odrediti postoji li razlika u učestalosti pojave desnostranih u odnosu na lijevostrane nespuštene testisa te provjeriti njihovu povezanost s dobi liječenja i duljinom hospitalizacije s obzirom na njihovu stranu.

2.2. Hipoteze

1. Prosječna dob većine dječaka s nespuštenim testisima operiranih u razdoblju od 2006. do 2020. godine bila je iznad smjernica preporučene dobi od 12 mjeseci života.
2. Od 2006. do 2020. godine postoji stalan porast udjela dječaka s nespuštenim testisima operiranih u prvoj godini života.
3. Najmanji postotak operiranih dječaka je bio u dobnoj skupini iznad 7 godina.
4. Sva istraživana mjesta su u periodu od 2006. do 2020. godine imala uzlazni trend postotka dječaka upućenih i operiranih u prvoj godini života.
5. Postoji razlika između kliničke prakse liječnika primarne zdravstvene zaštite djece iz urbanih i ruralnih sredina u upućivanju dječaka s nespuštenim testisima na daljnje liječenje.
6. Desnostrani nespušteni testisi su učestaliji od lijevostranih.
7. Strana orhidopeksije nije povezana s dobi dječaka i duljinom hospitalizacije.
8. Prosječna duljina hospitalizacije zbog orhidopeksije je kraća od 2 dana.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Ispitanici

Ispitanici su svi dječaci u dobi od 0 do 18 godina kojima je učinjena operacija zbog nespuštenih testisa, u razdoblju od 2006. do 2020. godine u Klinici za dječju kirurgiju KBC-a Split.

3.1.1 Kriteriji uključenja i isključenja

1. Kriteriji uključenja: dječaci u dobi od rođenja do 18 godina koji su operirani zbog nespuštenih testisa.
2. Kriteriji isključenja: dječaci izvan gore definirano dobnog raspona i dječaci s mobilnim testisima kojima je orhidopeksija učinjena prilikom operacije preponske kile

3.2. Mjesto studije

Istraživanje je provedeno u Klinici za dječju kirurgiju KBC-a Split.

3.3. Metode prikupljanja i obrade podataka

Provedena je retrospektivna studija. Podatci o dobi, mjestu stanovanja, duljini hospitalizacije i strani nespuštenog testisa prikupljeni su iz arhive operacijskih protokola i povijesti bolesti Klinike za dječju kirurgiju KBC-a Split za navedeno razdoblje, te su upisani u tablicu Microsoft Excel-a.

3.3.1 Primarne mjere ishoda

Utvrđiti raspodjelu prosječne dobi dječaka operiranih zbog nespuštenih testisa u Klinici za dječju kirurgiju KBC-a Split za svaku godinu u posljednjih 15 godina, saznati broj dječaka s nespuštenim testisima operiranih u prvoj godini života za svaku pojedinu godinu te saznati postoji li trend smanjenja dobi operiranih dječaka zbog nespuštenih testisa.

3.3.2. Sekundarne mjere ishoda

Ispitati postoji li povezanost dobi dječaka u vrijeme operacije i mjesta stanovanja. Odrediti postoji li razlika u učestalosti pojave desnostranih u odnosu na lijevostrane nespuštene testisa te provjeriti njihovu povezanost s dobi liječenja i duljinom hospitalizacije s obzirom na njihovu stranu.

3.3.3 Etička načela

Plan istraživanja je usklađen s odredbama o zaštiti prava i osobnih podataka ispitanika iz Zakona o zaštiti prava pacijenata (NN169/04, 37/08) i Zakona o provedbi Opće odredbe o zaštiti podataka (NN 42/18), te odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN55/08, 139/15) i pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964-2013 na koje upućuje Kodeks. Istraživanje je odobreno od strane KBC-a Split (Ur.br.:2181-147-01/06/M.S.-20-02) i Medicinskog fakulteta u Splitu (Ur.br.:2181-198-03-O4-21-0024).

3.3.4 Statistička obrada podataka

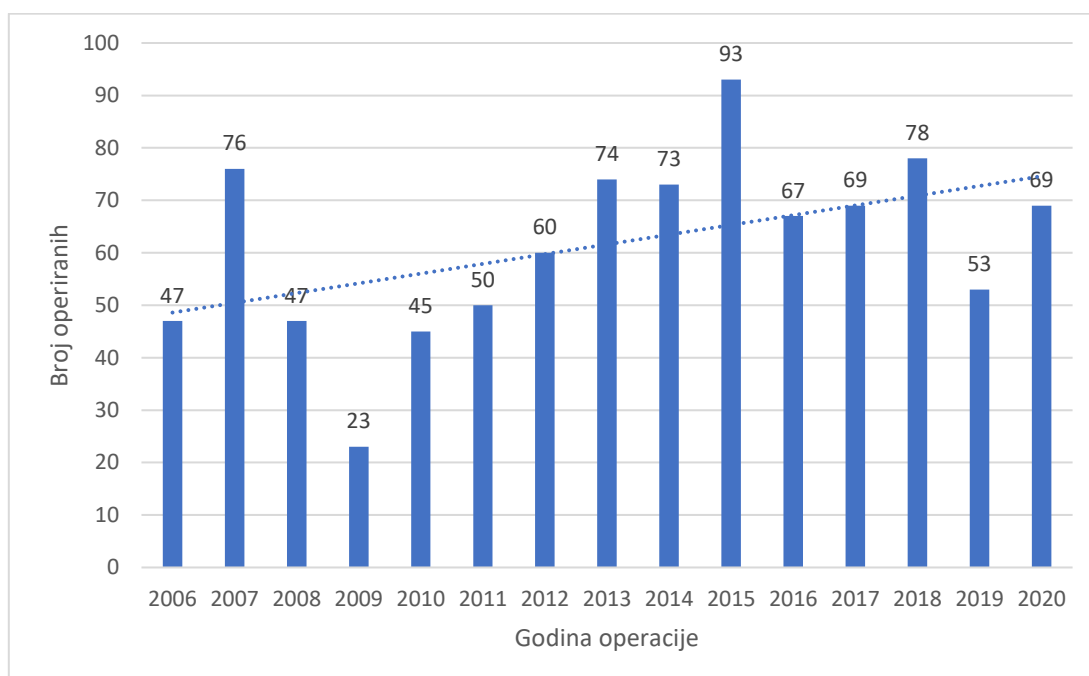
Za obradu, tablični i grafički prikaz prikupljenih podataka korišten je Microsoft Excel 2011 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA). Za statističku analizu podataka korišten je statistički programski paket PAST 4.03 (Paleontological statistics software package for education and data analysis, University of Oslo, Sars gate1, 0562 Oslo, Norway). Podatci su prezentirani pomoću grafikona i tablica. Numeričke vrijednosti se prezentiraju upotrebom metoda deskriptivne statistike, tj. upotrebom aritmetičke sredine kao srednje vrijednosti, standardne devijacije kao pokazatelja odstupanja oko srednjih vrijednosti. U slučaju odstupanja normalne razdiobe koristi se medijan kao srednja vrijednost i interkvartilni raspon kao pokazatelj disperzije oko srednje vrijednosti. Za statističku usporedbu kvantitativnih varijabli između dvije skupine korišten je Student t-test. Razina statističke značajnosti je postavljena na $P < 0,05$.

3.4. Opis istraživanja

Podatci o ispitanicima prikupljeni su iz arhive operacijskih protokola i povijesti bolesti Klinike za dječju kirurgiju KBC-a Split za navedeno razdoblje. Traženi podatci su dob dječčaka (godine), strana nespuštenog testisa (lijeva ili desna), duljina hospitalizacije (dani) i mjesto odakle je dječčak upućen na operaciju (Split, Kaštela, Trogir, Omiš, Imotski, Sinj, Metković, Vrgorac, Makarska ili lokalni otoci). U istraživanju je sudjelovalo 913 dječčaka od kojih 787 ima mjesto stanovanja na područjima od interesa koja spadaju u Splitsko-dalmatinsku i Dubrovačko-neretvansku županiju. Dječčaci koji zadovoljavaju kriterije studije, a čiji podatci ne postoje u arhivi, isključeni su iz istraživanja.

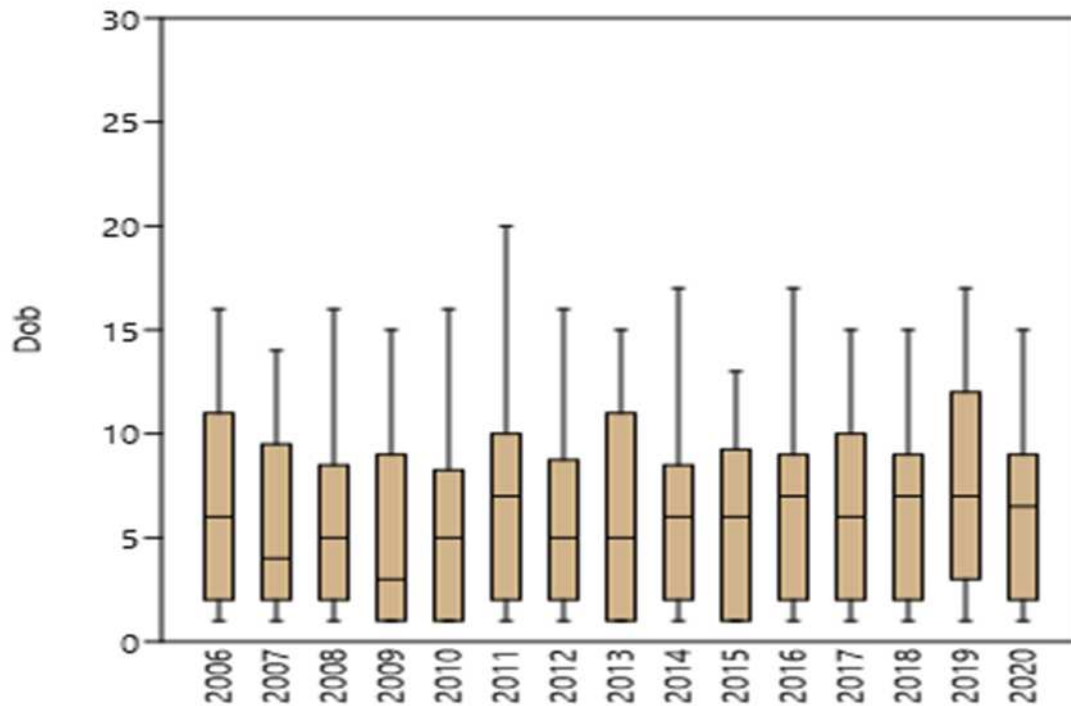
4.REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 913 dječaka kod kojih je učinjena orhidopeksija. Broj se povećavao kroz godine počevši od 47 liječenih dječaka 2006. godine pa sve do 93 liječenih 2015. godine. Nakon toga postoji pad broja operiranih tako da je 2020. godine bilo 69 dječaka operiranih zbog nespuštenih testisa. Isprekidana linija jasno prikazuje trend rasta broja operiranih kroz godine (Slika 5).



Slika 5. Broj operiranih od 2006. do 2020. godine zbog nespuštenih testisa

Raspodjela dobi u kojoj su dječaci operirani ne pokazuje značajna odstupanja kroz navedene godine. Vrijednosti medijana svih godina se nalaze u rasponu od 3-7 pri čemu je najniža vrijednost bila 2009., a najviša 2011. godine. Interkvartilni rasponi imaju veći interval za godine 2006., 2013. i 2019. Nije bilo značajnoga smanjenja dobi operiranih dječaka u razdoblju od 2006. do 2020. godine niti očekivanog smanjenja srednje vrijednosti od uvođenja novih smjernica u liječenju (Slika 6, Tablica 1).



Slika 6. Medijani i interkvartilni rasponi dobi dječaka operiranih zbog nespuštenih testisa za razdoblje od 2006. do 2020. godine.

Tablica 1. Opis Slike 6 (Medijani i interkvartilni rasponi dobi dječaka)

Godina operacije	Medijan	25 percentila	75 percentila
2006	6	2	11
2007	4	2	9,5
2008	5	2	8,5
2009	3	1	9
2010	5	1	8,25
2011	7	2	10
2012	5	2	8,75
2013	5	1	11
2014	6	2	8,5
2015	6	1	9,25
2016	7	2	9
2017	6	2	10
2018	7	2	9
2019	7	3	12
2020	6,5	2	9

Podatci su prikazani kao brojevi

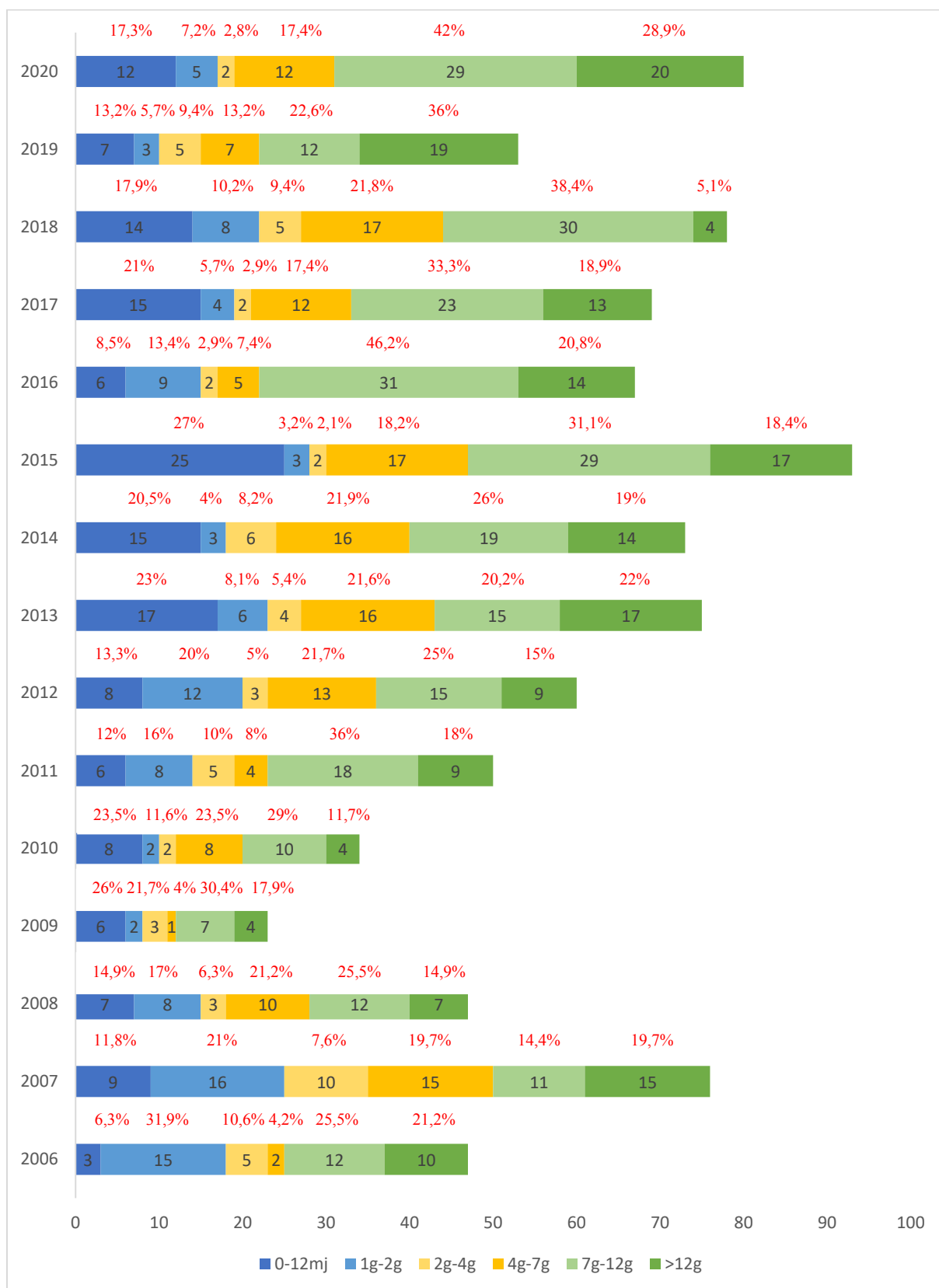
U Tablici 2 prikazani su postotci operiranih dječaka po pojedinim dobnim skupinama i kalendarskim godinama, počevši od 2006. s ciljem određivanja dobnih skupina s najvećim postotkom operacija i s obzirom na to procjene suradnje između primarne i sekundarne zdravstvene zaštite. Dobnoj skupini 0-1g pripada 17,3%. Bilježi se blagi pad postotka operiranih u skupinama od 2-4 godine, nakon čega se zapaža povećanje postotka operiranih s vrhuncem u dobnj skupini 7-12 g. koji iznosi 29,9%. Drugi najveći postotak od 18% pripada dobnj skupini operiranih iznad 12 godina.

Tablica 2. Postotak broja operiranih po dobnim skupinama za svaku navedenu kalendarsku godinu

Godina operacije	0-1g (%)	1-2g (%)	2-4g (%)	4-7g (%)	7-12g (%)	12+g (%)
2006	6,3	31,9	10,6	4,2	25,5	21,2
2007	11,8	21	7,6	19,7	14,4	19,7
2008	14,9	17	6,3	21,2	25,5	14,9
2009	26	8,7	13	4,3	30,4	17,4
2010	23,5	5,8	5,8	23,5	29	11,7
2011	12	16	10	8	36	18
2012	13,3	20	5	21,7	25	15
2013	23	8,1	5,4	21,6	20,2	22
2014	20,5	4	8,2	21,9	26	19
2015	27	3,2	2,1	18,2	31,1	31,1
2016	8,5	13,4	2,9	7,4	46,2	20,8
2017	21	5,7	2,9	17,4	33,3	18,9
2018	17,9	10,2	6,4	21,8	38,4	5,1
2019	13,2	5,7	9,4	13,2	22,6	36
2020	17,3	7,2	2,8	17,4	42	28,9
Ukupno:	17,3	11,4	6,5	16,9	29,9	18

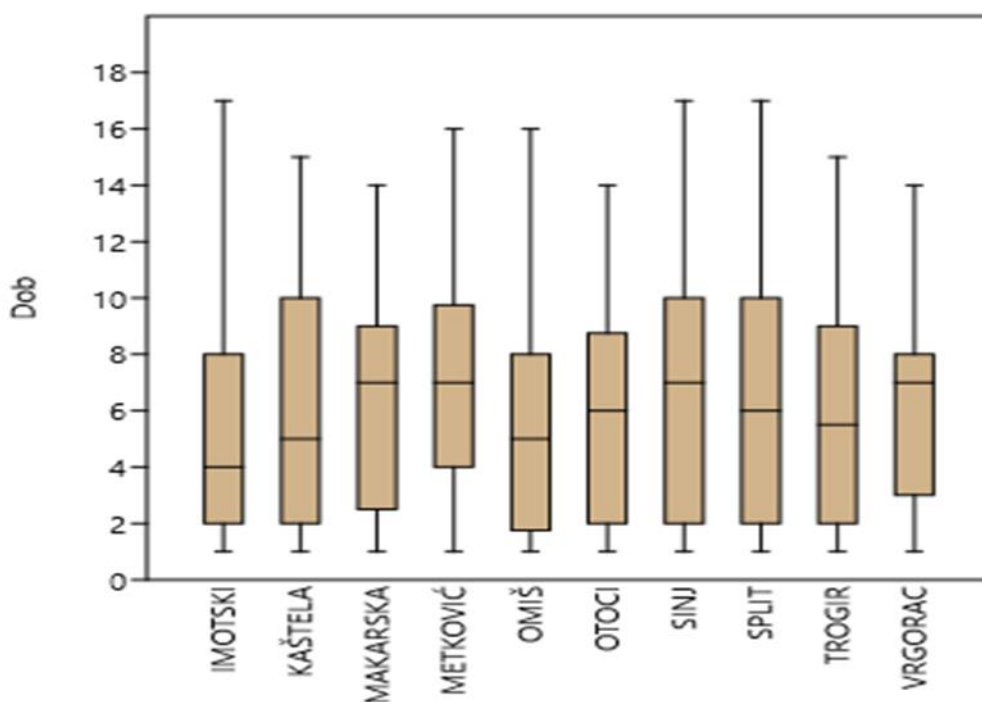
Podaci su prikazani kao postotci

Postotak operiranih u prvoj godini kretao se od 6,3% 2006. godine i povećavao sve do 27% operiranih 2015. godine usporedno s godinama uvođenja novih smjernica. Taj trend povećanja broja postotka operiranih u prvoj godini života nije se nastavio od 2015. do 2020. godine kada bilježimo stagnaciju trenda, a zadnje godine praćenja bio je 17,3% (Slika 7).



Slika 7. Postotak i broj operiranih dječaka po dobnim skupinama za svaku navedenu kalendarsku godinu.

Dob dječaka, prikazana kao medijan i pripadajući interkvartilni raspon, određena je za svaki grad pojedinačno. Najniži medijan ima grad Imotski (4), a najviši (7) gradovi Sinj, Makarska, Metković i Vrgorac. Najširi interval interkvartilnog raspona (2-10) imaju grad Split, Sinj i Kaštela. Najviša dob dječaka poslanih na orhidopeksiju je 17 godina, a dosegnuta je u gradu Splitu, Sinju i Imotskom (Slika 8).



Slika 8. Medijani i interkvartilni rasponi za svako mjesto

Pojedinih godina iz određenih mjesta uopće nije bilo dječaka upućenih na operaciju u prvoj godini života, a pojedinih godina upoće ni dječaka upućenih na operaciju ili je bio samo jedan (Tablica 3).

Tablica 3. Raspon dobi dječaka po mjestima i godinama operacije

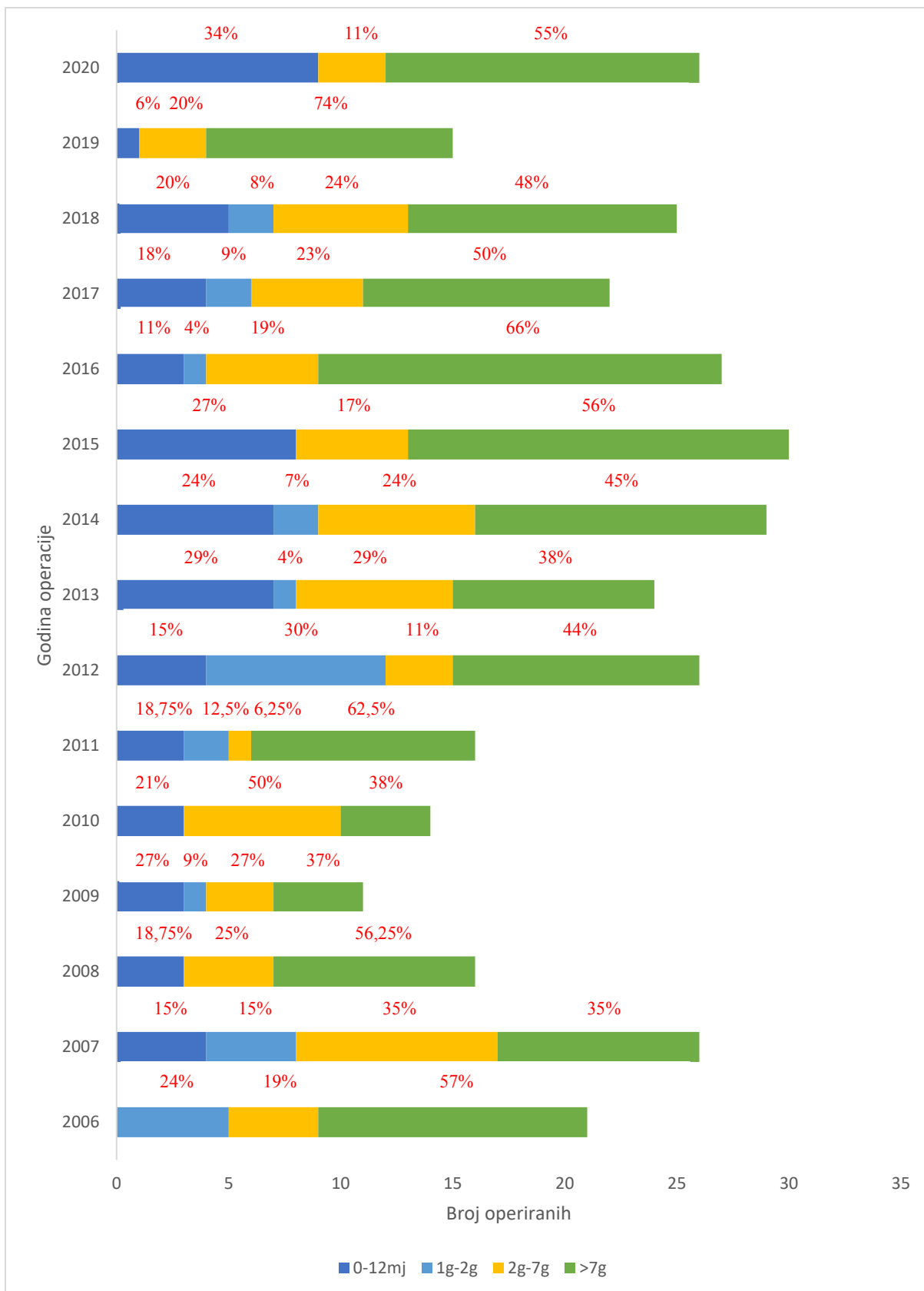
Godina operacije	Split	Kaštela	Trogir	Omiš	Imotski	Makarska	Metković	Vrgorac	Sinj	Otoci
2006	2-16	2-7	2-13	2-16	1-3	0*	7 †	0*	8-10	1-9
2007	1-13	1-5	2-12	5-11	1-14	12	2-13	2 †	12	2-12
2008	1-16	1-14	13	2-8	1-7	13 †	1-3	0*	2-12	4-8
2009	1-13	7 †	1-2	0*	0*	0*	0*	0*	1-10	3-9
2010	1-13	13 †	1	0*	1-10	1-8	0*	0*	1-13	1-2
2011	1-12	4-13	2-9	3-9	2-9	2-7	1-9	0*	1-13	1-2
2012	1-13	2-15	4-7	1-12	1-8	3-9	2-16	0*	2-14	5-7
2013	1-15	6-11	1	0*	1-13	2-8	1-13	5-12	8-14	2-11
2014	1-16	1-13	7-8	1-8	1-12	3-14	0*	8-12	6-17	1-5
2015	1-13	1-13	1-13	2-9	1-12	1-12	5-12	0*	1-10	1-12
2016	1-13	2-17	7-9	0*	1-17	1-2	2-13	8-9	2-10	1-10
2017	1-15	1-12	3-11	1-12	0*	1-2	5-10	0*	1-12	1-9
2018	1-15	1 †	4-8	1-12	1-7	9 †	3-10	0*	2-14	5-11
2019	1-17	3-11	1-9	1 †	2 †	4-12	6-14	0*	4 †	3-15
2020	1-15	5-13	2 †	6-8	2-7	4 †	4-9	0*	3-10	1-8
Ukupni broj	329	63	52	42	57	33	44	15	84	68

Podatci su prikazani kao brojevi (označavaju dob , raspon dobi operiranih dječaka, ukupan broj operiranih)

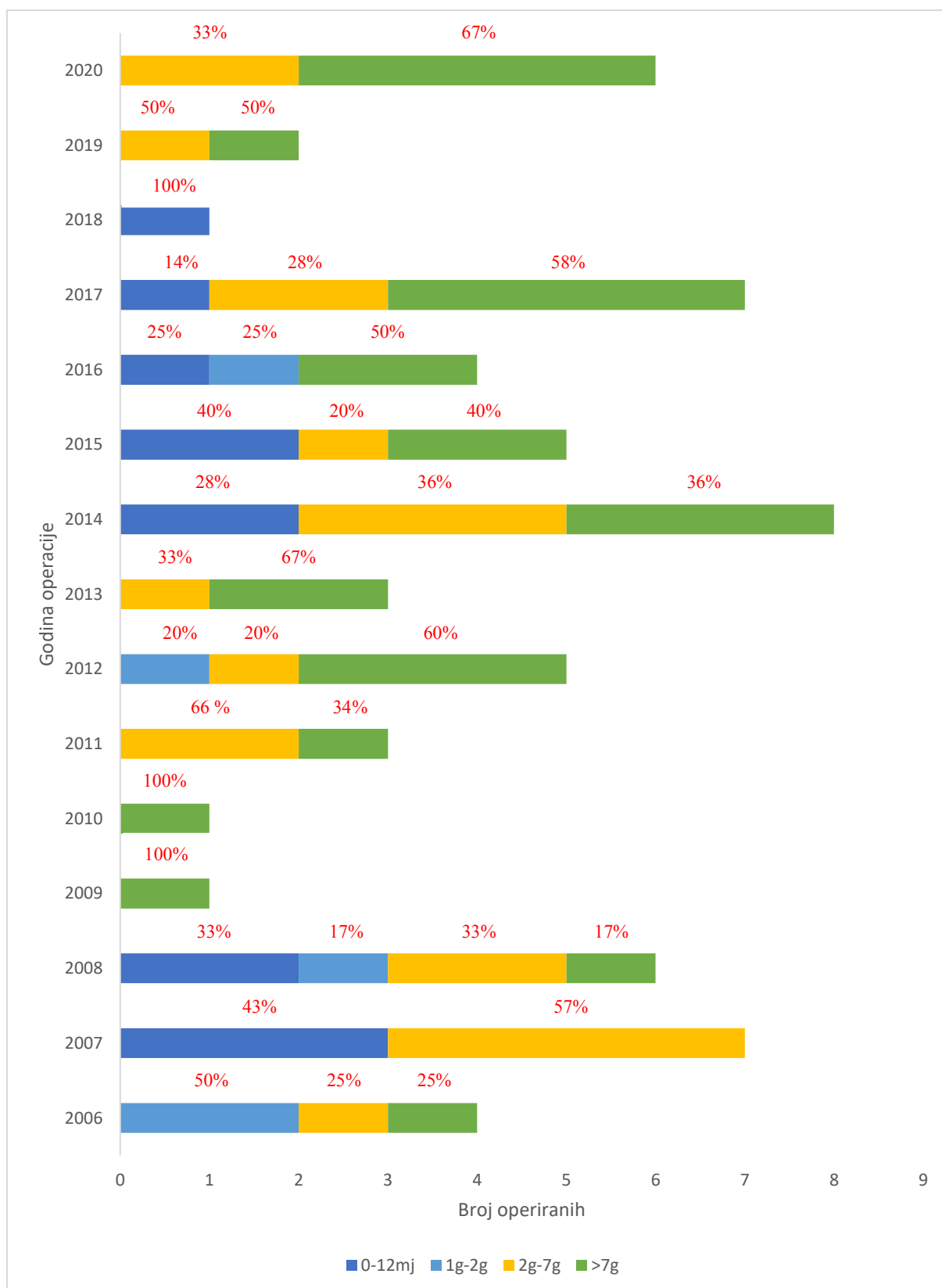
* Označuje da za navedenu godinu i mjesto nije bilo poslanih pacijenata na operaciju

† Označuje da je za navedenu godinu i mjesto bio poslan samo jedan pacijent s navedenom dobi

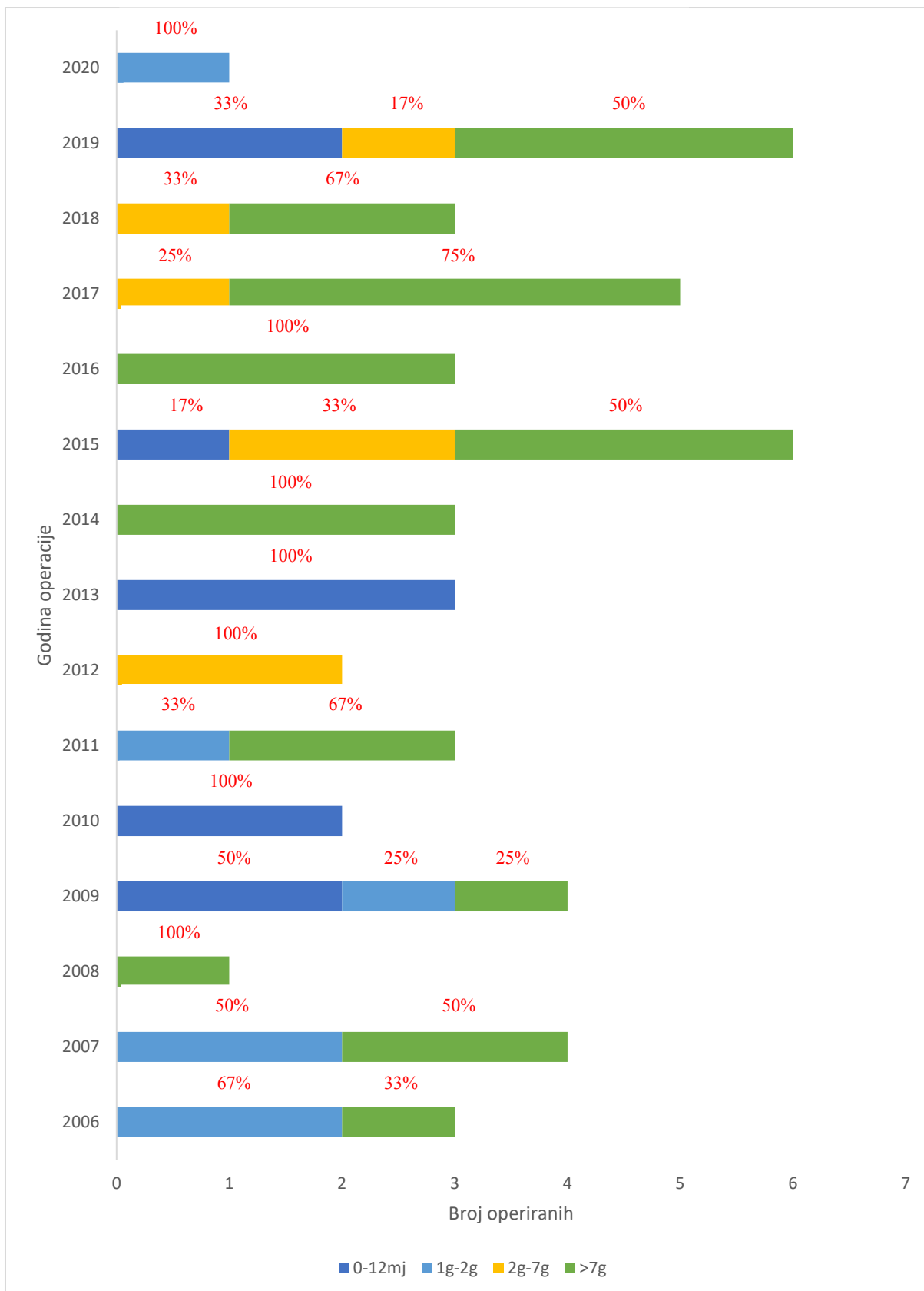
Dječaci koji su operirani zbog nespuštenih testisa u Klinici za dječju kirurgiju KBC-a Split razvrstani su po skupinama u ovisnosti o mjestu stanovanja. Prikazana je raspodjela postotka i broj operiranih po dobnim skupinama za svako mjesto (Slike 9-18).



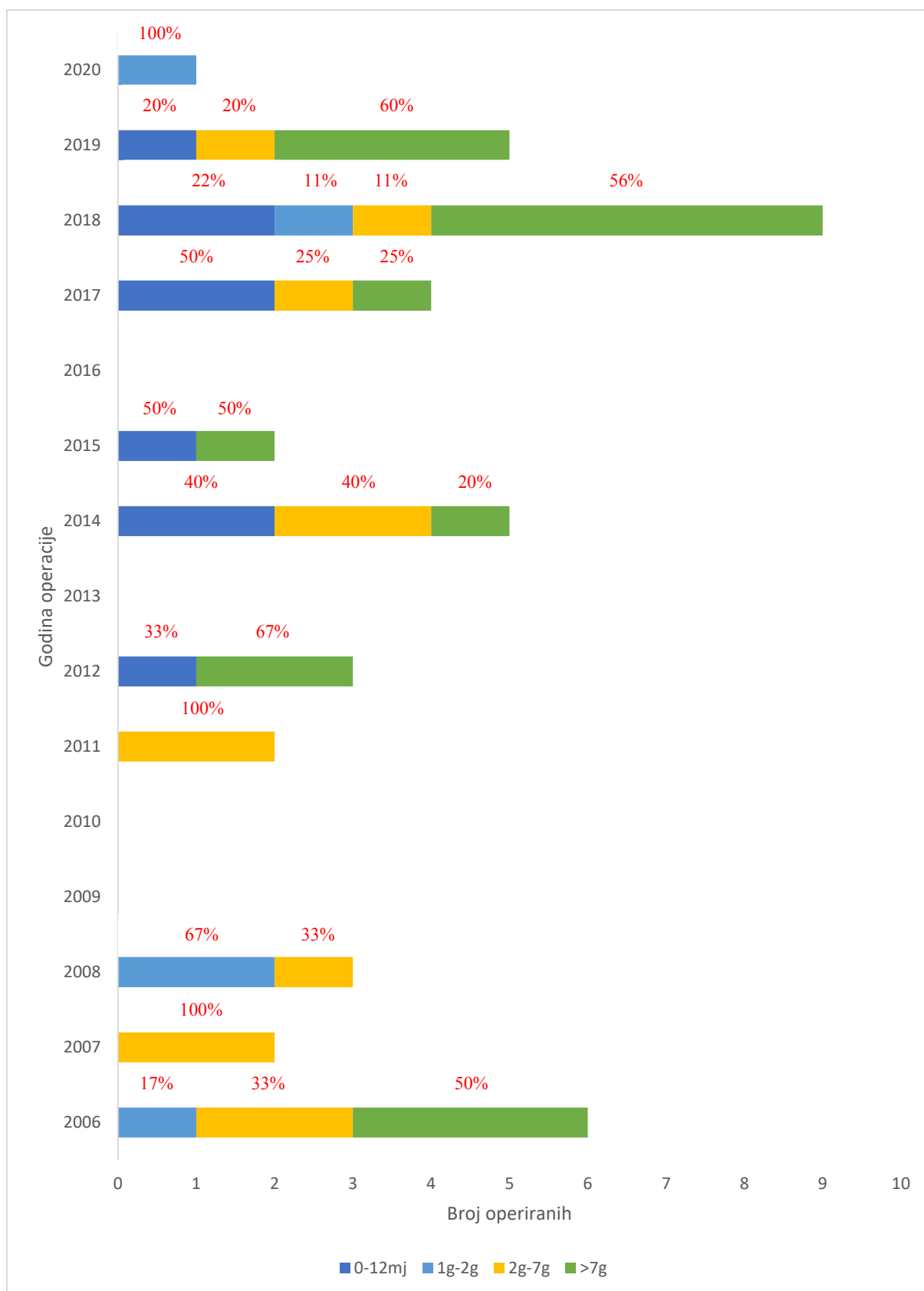
Slika 9. Postotak i broj operiranih dječaka po dobnim skupinama za grad Split u razdoblju od 2006. do 2020. godine.



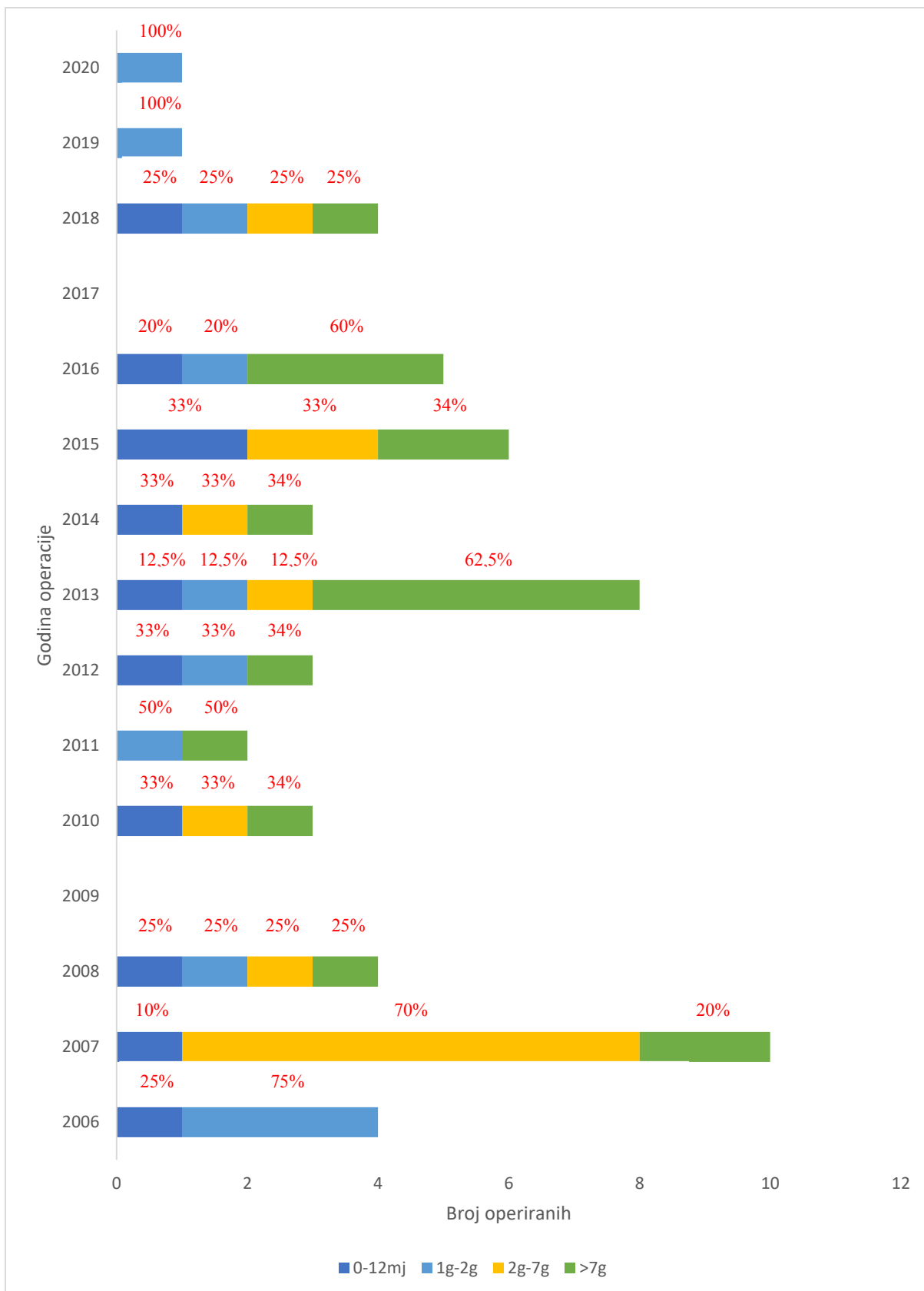
Slika 10. Postotak i broj operiranih dječaka po dobnim skupinama za grad Kaštela u razdoblju od 2006. do 2020. godine.



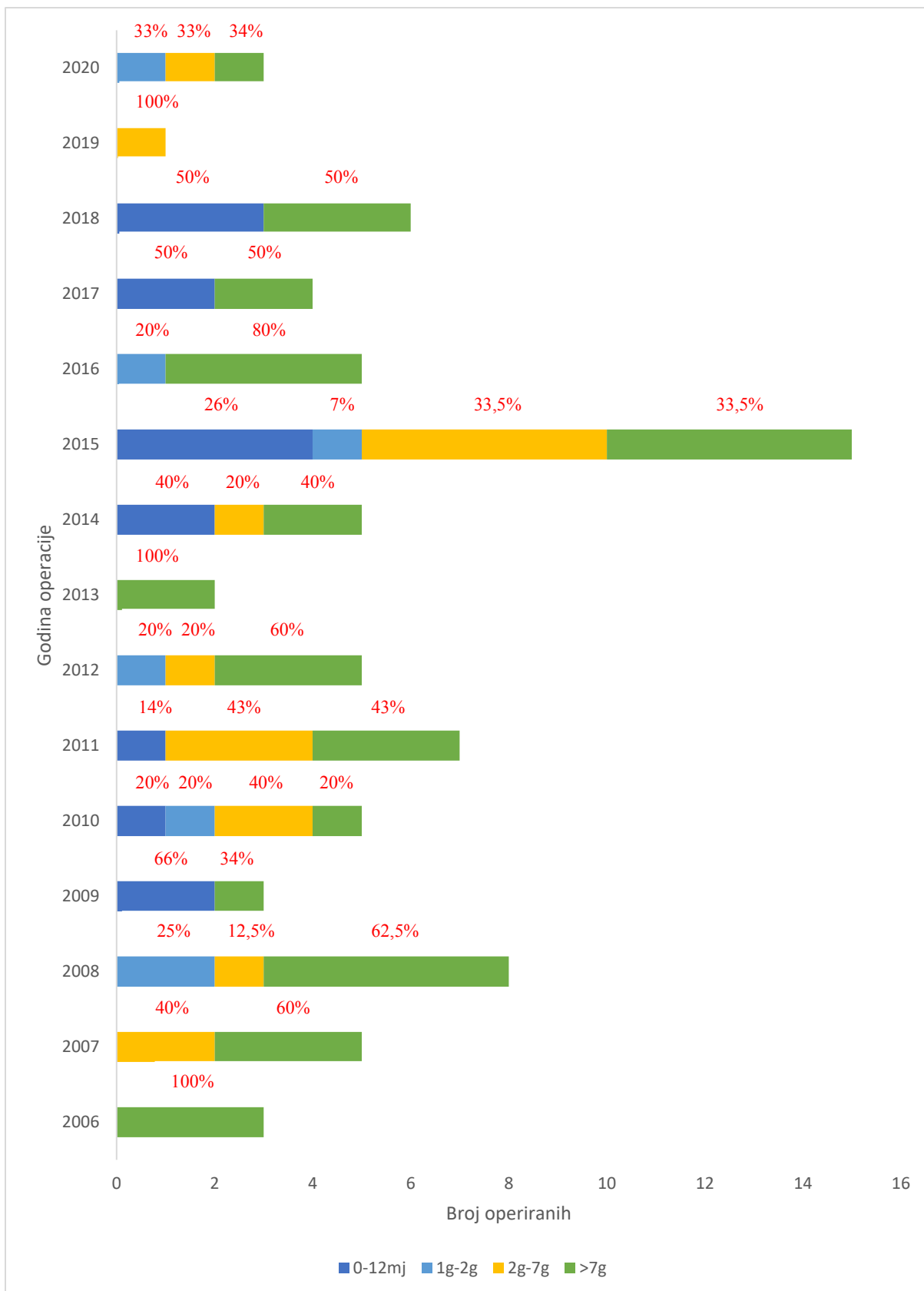
Slika 11. Postotak i broj operiranih dječaka po dobnim skupinama za grad Trogir u razdoblju od 2006. do 2020. godine.



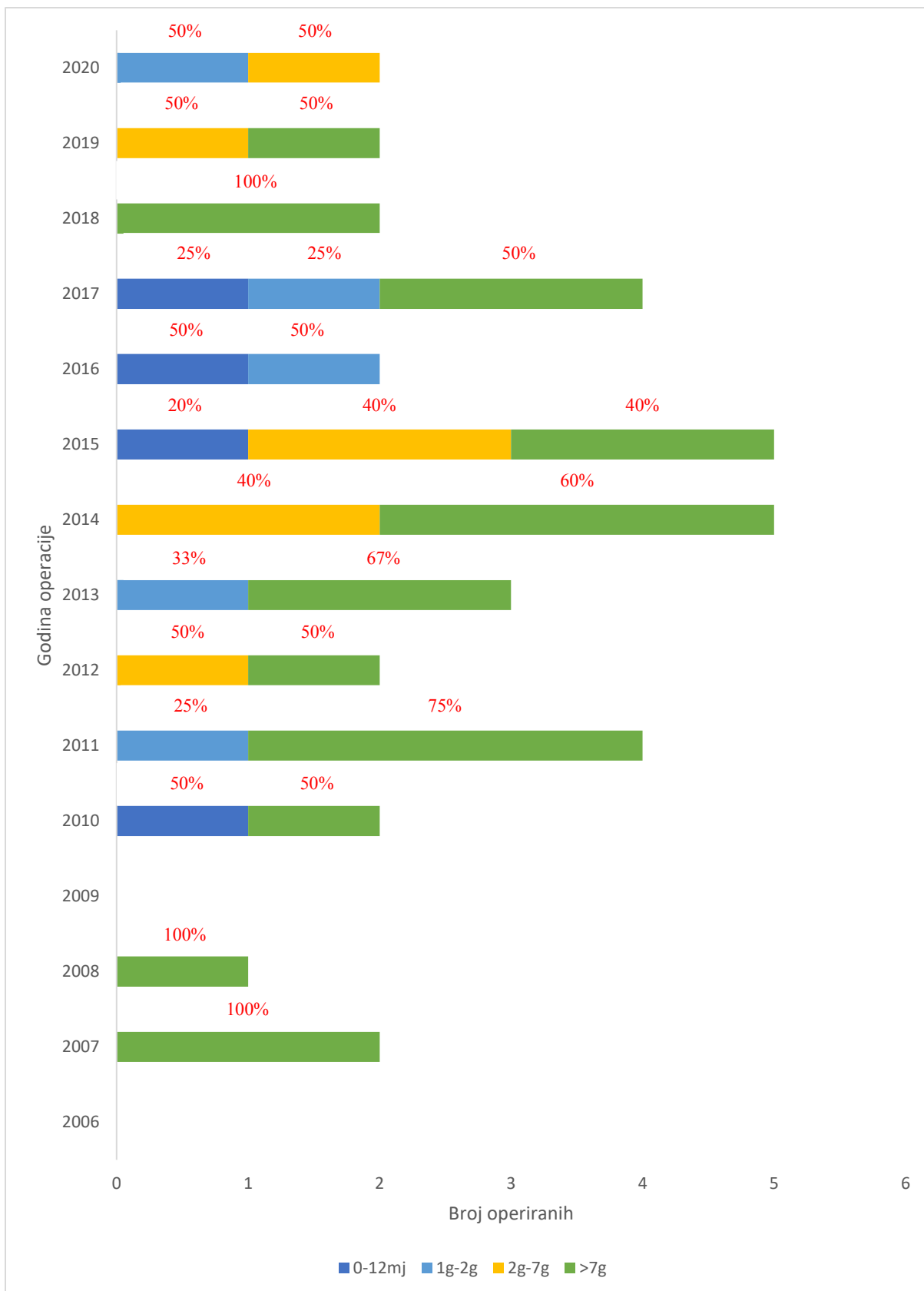
Slika 12. Postotak i broj operiranih dječaka po dobnim skupinama za grad Omiš u razdoblju od 2006. do 2020. godine.



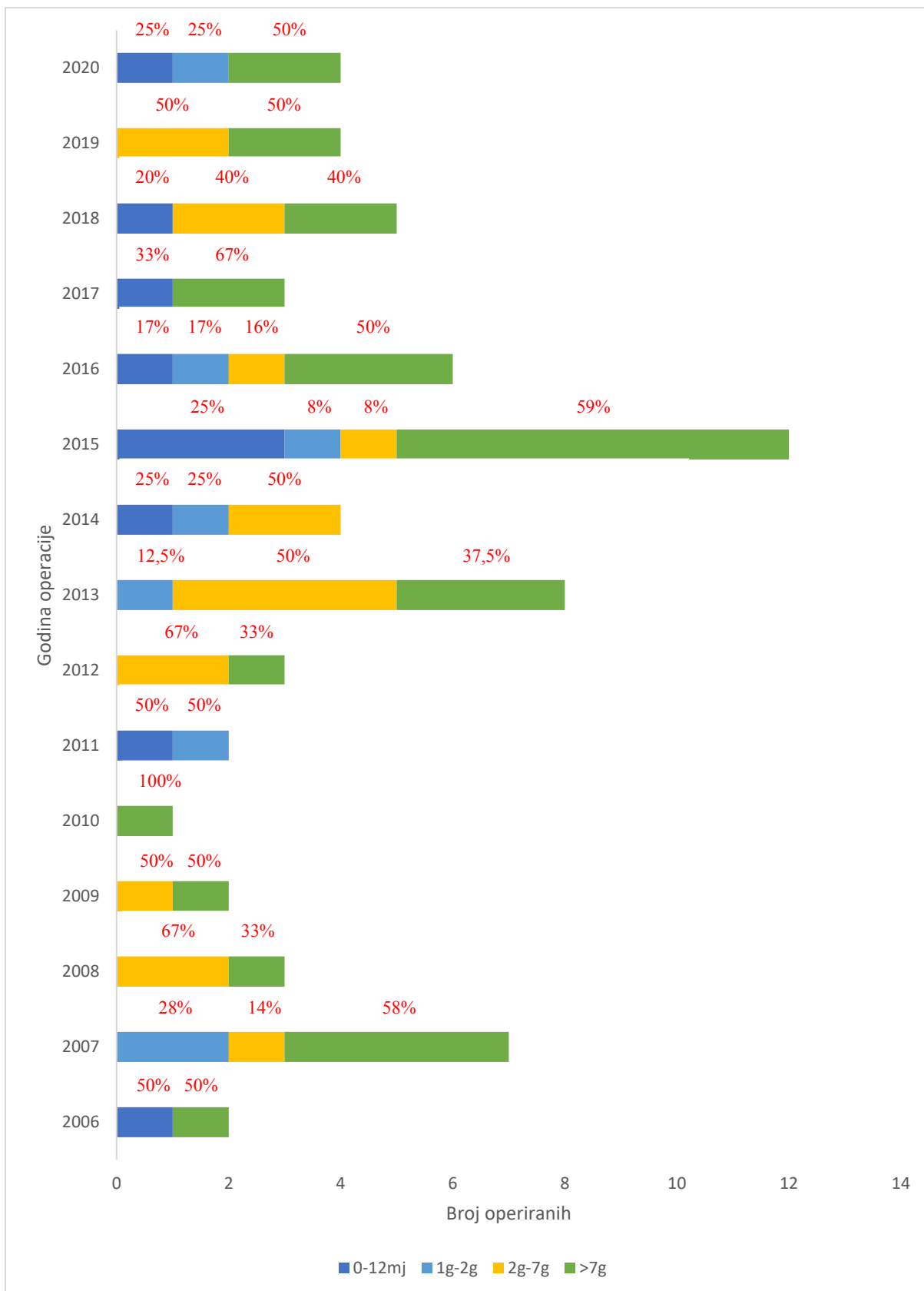
Slika 13. Postotak i broj operiranih dječaka po dobnim skupinama za grad Imotski u razdoblju od 2006. do 2020. godine.



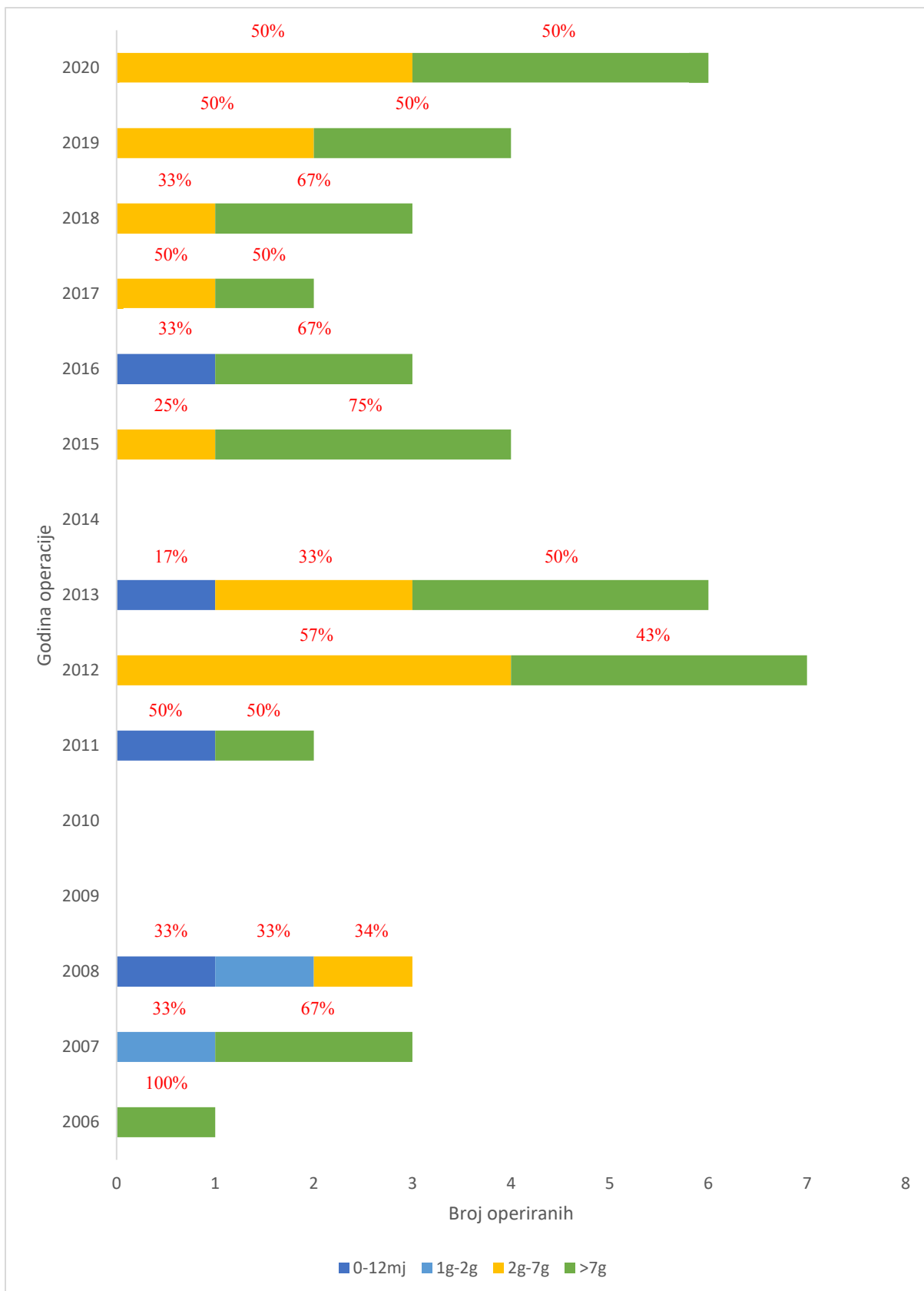
Slika 14. Postotak i broj operiranih dječaka po dobnim skupinama za grad Sinj u razdoblju od 2006. do 2020. godine.



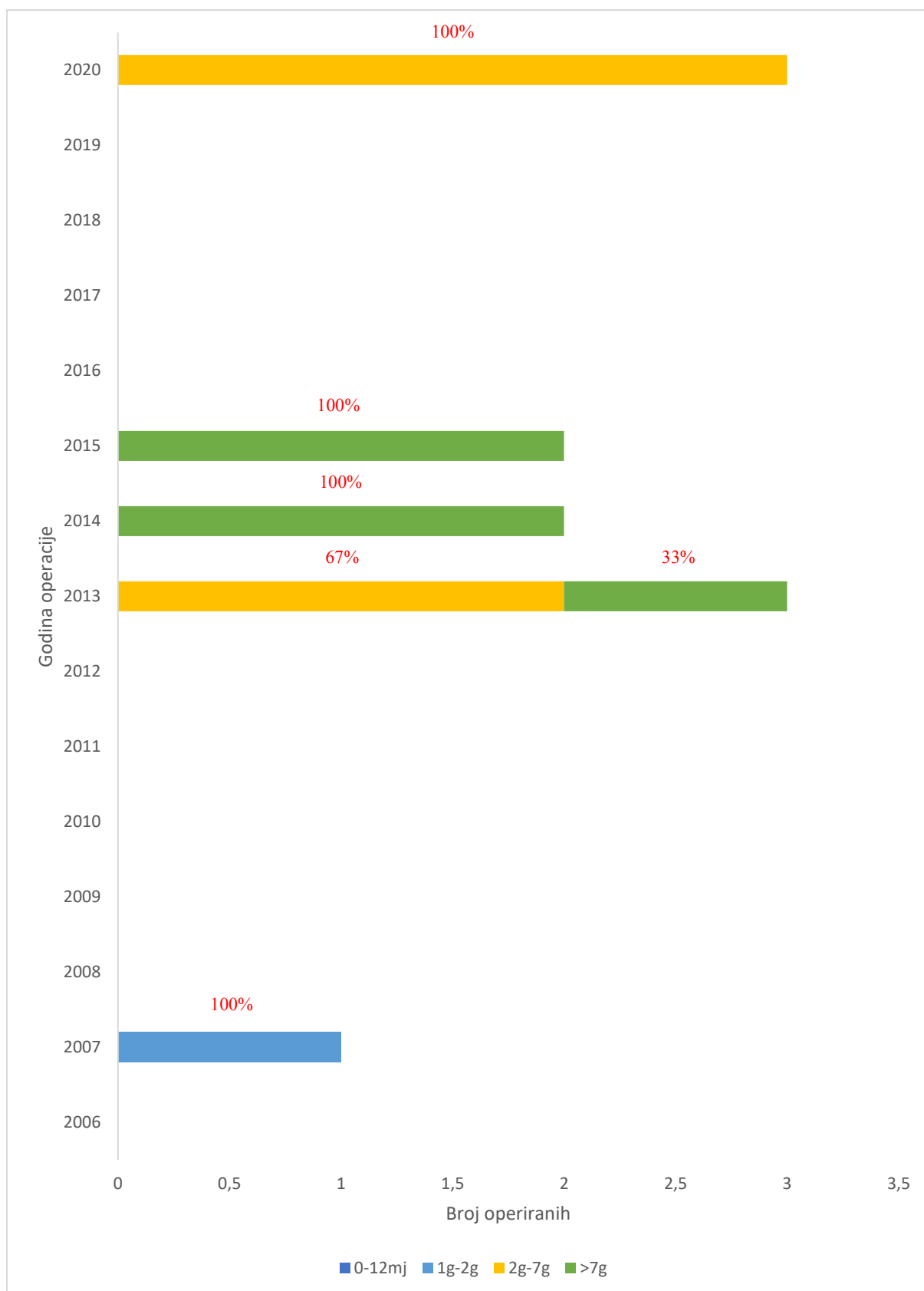
Slika 15. Postotak i broj operiranih dječaka po dobnim skupinama za grad Makarska u razdoblju od 2006. do 2020. godine.



Slika 16. Postotak i broj operiranih dječaka po dobnim skupinama za lokalne otoke u razdoblju od 2006. do 2020. godine.

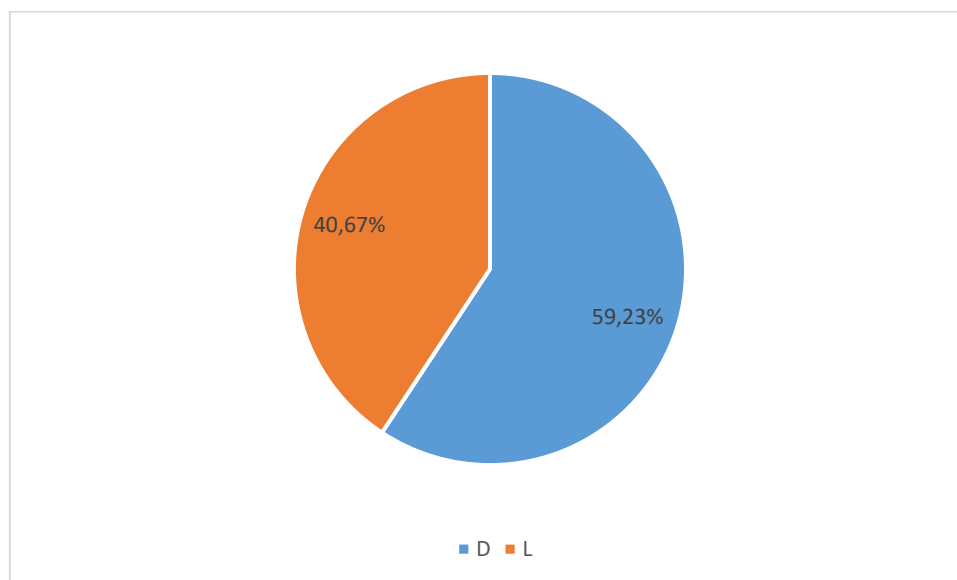


Slika 17. Postotak i broj operiranih dječaka po dobnim skupinama za grad Metković u razdoblju od 2006. do 2020. godine.



Slika 18. Postotak i broj operiranih dječaka po dobnim skupinama za grad Vrgorac u razdoblju od 2006. do 2020. godine.

Istraživanjem je također potvrđeno da se nespušteni testisi nedvojbeno češće nalaze s desne strane (59,23%) (Slika 19). Nije pronađena statistički značajna razlika između dobi dječaka s lijevostrano i desnostrano nespuštenim testisima ($P=0,781$), kao ni statistički značajna razlika između strane operiranog nespuštenog testisa i duljine njihove hospitalizacije ($P=0,734$). Rezultati su prikazani u Tablici 5.



Slika 19. Udio lijevo i desno nespuštenog testisa kod ukupnog broja ispitanika

Tablica 5. Strana nespuštenog testisa ovisno o dobi i duljini hospitalizacije

Varijable	Desna strana (N=456)	Lijevo strana (N=313)	P^*
Dob	6,089±4,096	6,176±4,335	0,781
Duljina hospitalizacije	1,801±0,827	1,779±0,851	0,734

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija

*t-test za nezavisne uzorke

5. RASPRAVA

Nespušteni testisi najčešća su genitalna anomalija dječaka pri rođenju. Europske, AUA i nacionalne smjernice daju uputstva liječnicima koji skrbe za zdravstvenu zaštitu djece kako postupati s dječacima kod kojih postoji sumnja na nespuštene testise. Tako se u tim smjernicama navodi kako je prilikom svakog posjeta liječniku dječacima potrebno palpirati testise zbog određivanja njihova položaja, veličine i konzistencije. Dječake s dijagnosticiranim nespuštenim testisima pri rođenju kojima se do šestog mjeseca testisi spontano nisu spustili u skrotum treba uputiti dječjem kirurgu. Slikovna se dijagnostika, uključujući UZV, se ne koristi u procjeni dječaka s nespuštenim testisima prije upućivanja nadležnom specijalistu. Dodatne pretrage i endokrinološku obradu treba učiniti kada postoji sumnja u poremećaj spolnog razvoja, ambiguožno spolovilo, klinički nalaz hipospadije s nespuštenim testisom i dječaka s obostranim, nepapabilnim testisima kod kojih je isključena urođena hiperplazija nadbubrežne žlijezde (29, 35, 38, 39).

Hormonska terapija za poticanje spuštanja testisa ne bi se trebala koristiti zbog niskog postotka uspješnosti i nedostatka dokaza o dugotrajnoj učinkovitosti te mogućoj štetnosti. Ako do šestog mjeseca ne dođe do spontanog spuštanja testisa, potrebno je dijete uputiti dječjem kirurgu kako bi se učinila orhidopeksija da bi se izbjegle moguće negativne posljedice neliječenih nespuštenih testisa.

Ovo istraživanje ima za cilj procijeniti uspješnost usvajanja i primjene novih smjernica u liječenju nespuštenih testisa kod liječnika zdravstvene zaštite djece na području Splitsko-dalmatinske i Dubrovačko-neretvanske županije u razdoblju od 2006. do 2020. godine.

Rezultati su pokazali da je orhidopeksija kod dječaka do navršene prve godine života u Klinici za dječju kirurgiju KBC-a Split učinjena kod 17,3% dječaka s nespuštenim testisima.

Od posebnog interesa i značaja bilo je utvrditi postoji li razlika u praksi liječnika prije i nakon objave suvremenih smjernica u liječenju nespuštenih testisa 2007.g od strane Norveškog društva za dječju kirurgiju, a potom i Europskog društva za dječju kirurgiju nakon čega se pristupilo inormiranju liječnika primarne zdravstvene zaštite djece o smjernicama 2013. i 2015. godine kroz predavanja na Proljetnoj pedijatrijskoj školi i objavom članka u suplementu Pedijatrije Croatice, a potom i kroz predavanja putem Zavoda za telemedicinu (29, 38, 39).

Iz dobivenih rezultata možemo zaključiti da je najniži udio dječaka operiranih u prvoj godini je bio 2006. godine, što je godina dana prije donošenja novih smjernica u liječenju nespuštenih testisa i ujedno početna godina ovoga istraživanja. Postotak operirane djece s nespuštenim testisima u prvoj godini života je u toj godini bio 6,3% od ukupnog broja

orhidopeksija. Do 2007. godine je vrijedilo pravilo da se dječaci s nespuštenim testisima šalju na operaciju do kraja 2. godine života. Odmah po uvođenju suvremenih smjernica bilježi se postupni porast postotka orhidopeksija u prvoj godini života, a najviši je bio 2015. godine (27%) što korelira s upoznavanjem liječnika primarne skrbi djece s novim smjericama kroz predavanja na Proljetnoj pedijatrijskoj školi i objavom članka u suplementu Pedijatrije Croatice. Nakon toga je bilo za očekivati da će se trend rasta nastaviti s godinama, međutim rezultati istraživanja pokazuju da se dogodila stagnacija pri čemu su vrijednosti bile približno nalik na one prije (29).

Ovim se istraživanjem otkrio važan podatak o visokom medijanu dobi dječaka operiranih u navedenom razdoblju koji se kreće od 3-7 godina te velikom postotku dječaka od 47,9% upućenih na liječenje i operiranih iza 7. godine života što predstavlja skoro polovicu dječaka liječena zbog nespuštenih testisa. Ovi podatci vjerojatno ukazuju na određene manjkavosti u sustavu primarne zdravstvene zaštite djece školske dobi, kao i na manjkavosti predškolskih sistematskih pregleda. Kao potvrda ove tvrdnje moglo bi biti to što je upravo sedmogodišnja dob razdoblje kada velik broj djece u našem zdravstvenom sustavu više nije pod nadzorom pedijatra već prelazi pod zdravstvenu skrb liječnika opće medicine. Ujedno pred sam polazak u prvi razred osnovne škole specijalisti školske medicine vrše sistematske preglede djece. Stoga su mogući propusti tijekom tog pregleda, kao i prijelaz zdravstvenog nadzora školske djece liječnicima opće medicine mogući uzrok visokog postotka kasnog prepoznavanja i liječenja dječaka s ovom problematikom.

Ispitanici ovoga istraživanja dolaze iz grada: Splita, Kaštela, Trogira, Omiša, Sinja, Imotskog, Makarske, Vrgorca i Metkovića ili pak s nekog od otoka Splitsko-dalmatinske županije. Cilj je bio istražiti postoji li povezanost mjesta stanovanja dječaka i dobi u kojoj je učinjena orhidopeksija, odnosno ustanoviti postojanje razlike u informiranosti liječnika urbane i ruralne sredine. Od svih navedenih mjesta kao ona koja bilježe porast broja dječaka operiranih u prvoj godini života su Split, Omiš i lokalni otoci. Međutim, zabrinjavajuće je da i u ovim sredinama postoje kalendarske godine u kojima na kirurško liječenje nije upućen niti jedan dječak u prvoj godini života. Ostala mjesta bilježe trend pada broja operirane djece u prvoj godini života. Posebno treba istaknuti 2015. godinu, vrijeme neposredno nakon kampanje upoznavanja s novih smjericama, kada je većina ispitivanih mjesta, izuzev Metkovića i Omiša, bilježila porast broja dječaka operiranih u prvoj godini života. Dokaz je to da su preporuke novih smjernica doprle do velikoga broja liječnika, od gradskih do ruralnih sredina među kojima, ovim istraživanjem, nije utvrđena razlika u kliničkoj praksi upućivanja dječaka s

nespuštenim testisima na daljnje liječenje. Stagnacija trenda nakon 2015. godine govori da je došlo do određenog pada u pridržavanju preporučenih smjernica. Nažalost rezultati pokazuju da sva navedena mjesta bilježe visok postotak upućenih i operiranih dječaka iznad 7. godine života što vjerojatno ukazuje na problem nadzora i praćenja dječaka sa navedenom problematikom.

U dostupnoj literaturi već je opisano i dokazano da se nespušteni testis češće nalazi na desnoj strani. Rezultati ovoga istraživanja, također se podudaraju s tom znanstvenom istinom s učestalošću pojavljivanja nespuštenoga testisa na desnoj strani od 59,23%. Povezanost dobi i duljine hospitalizacije u ovisnosti strane nespuštenog testisa statistički nismo uspjeli dokazati.

U nedavno objavljenom njemačkom istraživanju o 5.547 dječaka s nespuštenim testisima liječenih u 16 bolnica diljem zemlje između 2003. i 2016. godine, autori su otkrili da je u razdoblju 2003. i 2008. godine samo 4% svih dječaka s nespuštenim testisima imalo kiruršku korekciju prije navršene 1. godine života. Ovaj se postotak tek neznatno promijenio nakon ažuriranja njemačkih smjernica 2009. godine, povećavajući se na 5% između 2010. i 2012. godine, a zatim na 8% između 2013. i 2016. godine (40).

Slično tome, u studiji iz Kine, srednja dob dječaka prilikom orhidopeksije smanjila se s 3 godine u 2010. godini na 2 godine u 2015. godini. Međutim, cilj preporučene dobi orhidopeksije prije navršene 1 godine života nije postignut niti u jednoj studijskoj godini (41).

Sukladno tome, u studiji iz 2017. godine koja je provedena u suradnji između Sveučilišta Zapadna Virginia i Sveučilišta Johns Hopkins, autori su procijenili 131 slučaj nespuštenog testisa u urbanom centru i 100 slučajeva u ruralnom središtu u SAD-u. Prosječna dob upućivanja bila je 48,3 mjeseca za urbano središte i 59,6 mjeseci u ruralnom središtu. Prosječna dob kirurške intervencije bila je 53,8, odnosno 65,2 mjeseca. Kirurška korekcija s manje od 18 mjeseci starosti dogodila se samo u 40% ruralnih i 29% urbanih pacijenata (42).

Drugo istraživanje iz SAD-a pokazalo je da je samo 18% pacijenata s nespuštenim testisima podvrgnuto orhidopeksiji prije navršene 2 godine i 43% prije navršene 3 godine u razdoblju između 1999. i 2008. godine (43).

U studiji s Novog Zelanda iz 2017. godine, autori su istraživali dječake s nespuštenim testisima u njihovoj ustanovi u vremenskom razdoblju od 1996. do 1998. godine i od 2014. do 2016. godine. Primijetili su da je došlo do smanjenja srednje vrijednosti dobi upućivanja s 23 mjeseca u skupini od 1996. do 1998. godine na 5,3 mjeseca u skupini od 2014. do 2016. godine.

Također je zabilježen pad srednje vrijednosti dobi u vrijeme operacije s 38,8 mjeseci u skupini od 1996. do 1998. godine na 12,6 mjeseci u skupini od 2014. do 2016. godine. Ovo smanjenje srednje dobi kirurške korekcije bilo je u skladu s najnovijim smjernicama i ovo je jedina studija s pozitivnim rezultatima (44).

Zaključno, dob liječenja dječaka s nespuštenim testisima i dalje je viša od one koju preporučuju smjernice, unatoč njihovom međunarodnom objavljivanju i postizanju svjesnosti kod nadležnih stručnjaka. Smjernice pružaju jasne i sažete temelje svim liječnicima zaduženih za zdravstvenu skrb djece. Međutim, znanje i razumijevanje patologije nespuštenih testisa na razini primarne zdravstvene zaštite djece, kao i roditelja, još uvijek nije na zadovoljavajućoj razini. To može biti posljedica starih shvaćanja i nepoznanica o nespuštenim testisima koji su se kroz povijest uvriježili u kliničku praksu.

Ograničenja ovog istraživanja povezana su s veličinom uzorka i činjenicom da se istraživanje provelo samo u Klinici za dječju kirurgiju KBC-a Split, te obuhvatilo područje Splitsko-dalmatinske i Dubrovačko-neretvanske županije. Buduća istraživanja bi trebala obuhvatiti šire područje i veći broj ispitanika. Unatoč navedenim ograničenjima, rezultati ovog istraživanja ukazuju na potrebu podizanja svijesti o važnosti problematike nespuštenih testisa što je ključno za pružanje primjerene zdravstvene zaštite dječacima s problemom nespuštenih testisa.

6. ZAKLJUČAK

1. Prosječna dob većine dječaka s nespuštenim testisima operiranih u KBC-u Split u razdoblju od 2006. do 2020. godine bila je iznad preporučene dobi od 12 mjeseci i kretala se u rasponu od 3-7 godina te u istraživanom periodu nije pokazala trend smanjenja.
2. Od 2006. do 2015. godine postoji blaga linija trenda porasta broja dječaka s učinjenom orhidopeksijom u prvoj godini života s najvećim udjelom operiranih 2015. godine, nakon čega slijedi stagnacija i blagi pad udjela operanih u prvoj godini života .
3. Nažalost u navedenom razdoblju, unatoč očekivanju, najveći broj dječaka operiranih zbog nespuštenih testisa bio je u dobi iznad 7 godina života (47,9%), što je zabrinjavajući podatak.
4. Nažalost nisu sva mjesta obuhvaćena ovim istraživanjem u navedenom periodu imala uzlazni trend postotka dječaka upućenih i operiranih u prvoj godini života, a kao pozitivni primjeri ističu se: Split, Omiš i lokalni otoci.
5. S obzirom na dob operiranih dječaka iz pojedinih mjesta, nije utvrđena razlika između kliničke prakse liječnika primarne zdravstvene zaštite djece iz urbanih i ruralnih sredina u upućivanju dječaka s nespuštenim testisima na daljnje liječenje.
6. Nespušteni testis češće se javlja na desnoj strani.
7. Strana orhidopeksije nije povezana s dobi dječaka i duljinom hospitalizacije.
8. Prosječna duljina hospitalizacije zbog orhidopeksije je 1,8 dana.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Khatwa UA, Menon PS. Management of undescended testis. *Indian J Pediatr.* 2000;67:449-54.
2. Pinczowski D, McLaughlin JK, Lackgren G, Adami HO, Persson I. Occurrence of testicular cancer in patients operated on for cryptorchidism and inguinal hernia. *J Urol.* 1991;146:1291-4.
3. Emmen JM, McLuskey A, Grootegoed JA, Brinkmann AO. Androgen action during male sex differentiation includes suppression of cranial suspensory ligament development. *Hum Reprod.* 1998;13:1272-80.
4. Tanyel FC. Obliteration of processus vaginalis: aberrations in the regulatory mechanism result in an inguinal hernia, hydrocele or undescended testis. *Turk J Pediatr.* 2004;46:18-27.
5. Patel AP. Anatomy and physiology of chronic scrotal pain. *Transl Androl Urol.* 2017;6:51-6.
6. Nemec SF, Nemec U, Weber M, Kasprian G, Brugger PC, Krestan CR i sur. Male sexual development in utero: testicular descent on prenatal magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38:688-94.
7. Hadziselimovic F, Zivkovic D, Bica DT, Emmons LR. The importance of mini-puberty for fertility in cryptorchidism. *J Urol.* 2005;174:1536-9.
8. Hadziselimovic F, Herzog B. The importance of both an early orchidopexy and germ cell maturation for fertility: *Lancet.* 2001;358:1156-7.
9. Todoric D, Durdov MG, Tandara M, Capkun V, Juric I, Biocic M i sur. Influence of open testicular biopsy in prepubertal rats on rats' adulthood fertility with correlation to serum levels of inhibin B and follicle stimulating hormone. *J Pediatr Urol.* 2014;2:1063-9.
10. Elert A, Jahn K, Heidenreich A, Hofmann R. The familial undescended testis. *Klin Padiatr.* 2003;215:40-5.
11. Virtanen HE, Tapanainen AE, Kaleva MM, Suomi AM, Main KM, Skakkebaek NE i sur. Mild gestational diabetes as a risk factor for congenital cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4862-5.
12. McGlynn KA, Graubard BI, Nam JM, Stanczyk FZ, Longnecker MP, Klebanoff MA. Maternal hormone levels and risk of cryptorchism among populations at high and low risk of testicular germ cell tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14:1732-7.

13. Kaleva M, Toppari J. Genetics and hormones in testicular descent. *Hormones*. 2003;2:211-6.
14. McGlynn KA, Graubard BI, Klebanoff MA, Longnecker MP. Risk factors for cryptorchism among populations at differing risks of testicular cancer. *Int J Epidemiol*. 2006;35:787-95.
15. Møller H, Skakkebaek NE. Testicular cancer and cryptorchidism in relation to prenatal factors: Case-control studies in Denmark. *Cancer Causes and Control*. 1997;8:904-12.
16. Swerdlow AJ, Wood KH, Smith PG. A case-control study of the aetiology of cryptorchidism. *J Epidemiol Community Health*. 1983;37:238-44.
17. Csermely G, Susánszky É, Czeizel AE. Association of young and advanced age of pregnant women with the risk of isolated congenital abnormalities in Hungary - A population-based case-matched control study. *J Matern-Fetal Neonatal Med*. 2015;28:436-42.
18. Jensen MS, Bonde JP, Olsen J. Prenatal alcohol exposure and cryptorchidism. *Acta Paediatr*. 2007;96:1681-5.
19. Carbone P, Giordano F, Nori F, Mantovani A, Taruscio D, Lauria L i sur. The possible role of endocrine disrupting chemicals in the aetiology of cryptorchidism and hypospadias: A population-based case-control study in rural Sicily. *Int J Androl*. 2007;30:3-13.
20. García-Rodríguez J, García-Martín M, Nogueras-Ocaña M, Dios Luna-del-Castillo J, Espigares García M, Olea N i sur. Exposure to pesticides and cryptorchidism: Geographical evidence of a possible association. *Environ Health Perspec*. 1996;104:1090-5.
21. Snijder CA, Kortenkamp A, Steegers E, Jaddoe V, Hofman A, Hass U i sur. Intrauterine exposure to mild analgesics during pregnancy and the occurrence of cryptorchidism and hypospadias in the offspring: The Generation R Study. *Hum Reprod*. 2012;27:1191-201.
22. Kristensen DM, Hass U, Lesne E, Lottrup G, Jacobsen PR, Boberg J i sur. Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat. *Hum Reprod*. 2011;26:235-44.
23. Jensen MS, Rebordosa C, Thulstrup AM, Toft G, Bonde JP, Sørensen HT i sur. Maternal use of acetaminophen, ibuprofen, and acetylsalicylic acid during pregnancy and risk of cryptorchidism. *Epidemiology*. 2010;21:779-85.

24. Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjold A, Kaijser M, Akre O. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. *N Engl J Med* 2007;356:1835-41.
25. Thorup J, Clasen-Linde E, Li R, Reinhardt S, Kvist K, Vikraman J i sur. Postnatal germ cell development in the cryptorchid testis: the key to explain why early surgery decreases the risk of malignancy. *Eur J Pediatr Surg*. 2018;28:469–76.
26. Cortes D: Cryptorchidism – aspects of pathogenesis, histology and treatment. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1998;196:1-54.
27. Thorup J, Clasen-Linde E, Thorup SC, Cortes D. Pre- and postoperative status of gonadotropins (FSH and LH) and inhibin-B in relation to testicular histopathology at orchiopexy in infant boys with unilateral undescended testes. *J Pediatr Urol*. 2015;11:25.1-5.
28. Hadziselimovic F: On the descent of the epididymo-testicular unit, cryptorchidism, and prevention of infertility. *Basic Clin Androl*. 2017;27:21.
29. Todorčić D , Stanišić L , Meštrović J , Jurić I , Pogorelić Z , Milunović KP i sur. Nove spoznaje u liječenju nespuštenih testisa. *Paediatr Croat*. 2015;59:109-15.
30. Berger C, Haid B, Becker T, Koen M, Roesch J, Oswald J. Nonpalpable testes: Ultrasound and contralateral testicular hypertrophy predict the surgical access, avoiding unnecessary laparoscopy. *J Pediatr Urol*. 2018;14:163.1-7.
31. Rajfer J, Handelsman DJ, Swerdloff RS, Hurwitz R, Kaplan H, Vandergast T i sur. Hormonal therapy of cryptorchidism. A randomized, double-blind study comparing human chorionic gonadotropin and gonadotropin-releasing hormone. *N Engl J Med*. 1986;314:466-70.
32. Henna MR, Del Nero RG, Sampaio CZ, Atallah AN, Schettini ST, Castro AA i sur. Hormonal cryptorchidism therapy: systematic review with metanalysis of randomized clinical trials. *Pediatr Surg Int*. 2004;20:357-9.
33. Pyörälä S, Huttunen N, Uhari M. A review and meta-analysis of hormonal treatment of cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:2795-9.
34. Penson D, Krishnaswami S, Jules A, McPheeters ML. Effectiveness of hormonal and surgical therapies for cryptorchidism: a systematic review. *Pediatrics*. 2013;131:1897-907.
35. Kolon TF, Herndon CD, Baker LA, Baskin LS, Baxter CG, Cheng EY i sur. Evaluation and treatment of Cryptorchidism: AUA guideline. *J Urol*. 2014;192:337-45.
36. Martin Ritzén E, Bergh A, Bjerknes R, Christiansen P, Cortes D, Haugen S i sur. Nordic consensus on treatment of undescended testes. *Acta Paediatr*. 2007;96:638-43.

37. Cankat E, Berktuğ B, Hakan T, Ali N. Laparoscopic management and its outcomes in cases with nonpalpable testis. *Turk J Urol.* 2017;43:196–201.
38. Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjold A, Kaijser M, Akre O. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. *N Engl J Med.* 2007;356:1835-41.
39. Radmayr C, Dogan HS, Hoebeke P, Kocvara R, Nijman R, Silay S i sur. Management of undescended testes: European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology Guidelines. *J Pediatr Urol.* 2016;12:335-43.
40. Boehme P, Geis B, Doerner J, Wirth S, Hensel KO i sur. Shortcomings in the management of undescended testis: guideline intention vs reality and the underlying causes - insights from the biggest German cohort. *BJU Int.* 2018;122:644-53.
41. Yi W, Sheng-de W, Lian-Ju S, Tao L, Da-Wei H, Guang-Hui W. Management of undescended testis may be improved with educational updates and new transferring model. *Ital J Pediatr.* 2018;44:58.
42. Point D, Morley C, Turchi A, Reddy S, Sirisreetreerux P, Geahart J i sur. Rural versus urban compliance in the management of cryptorchidism: is there a difference? *Eur J Pediatr.* 2017;176:1067-73.
43. Kokorowski PJ, Routh JC, Graham DA, Nelson CP. Variations in timing of surgery among boys who underwent orchidopexy for cryptorchidism. *Pediatrics.* 2010;126:576-82.
44. Bajaj M, Upadhyay V. Age at referral for undescended testes: has anything changed in a decade? *N Z Med J.* 2017;130:45–9.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Ovim istraživanjem smo utvrdili raspodjelu prosječne dobi, broj operiranih u prvoj godini života, linije trenda porasta ili smanjenja prosječne dobi i broja operiranih u prvoj godini života za dječake operirane zbog nespuštenih testisa u Klinici za dječju kirurgiju KBC-a Split u razdoblju od 2006. do 2020. godine. Istražili smo postoji li povezanost dobi dječaka u vrijeme operacije i mjesta stanovanja. Odredili smo postoji li razlika u učestalosti pojave desnostranih u odnosu na lijevostrane nespuštene testisa te provjerili njihovu povezanost s dobi liječenja i duljinom hospitalizacije.

Materijali i metode: Provedeno je retrospektivno istraživanje kojim je obuhvaćeno 913 dječaka do 18. godine života. Iz pisanih protokola i arhiva povijesti bolesti prikupljeni su potrebni podatci. Dječaci kojima je orhidopeksija učinjena zbog migrirajućeg testisa tijekom operacije preponske kile isključeni su iz istraživanja.

Rezultati: Raspon medijana dobi dječaka se kretao od 3-7 godina i nije pokazao trend smanjenja. Postotak dječaka operiranih u prvoj godini života je 17,3% i pokazuje blagi trend porasta od 2006. do 2015. godine, dok nakon toga trend pokazuje stagnaciju. Najveći broj dječaka nalazi se u dobnoj skupini iznad 7 godina (47,9%). Split, Omiš i lokalni otoci imaju trend porasta udjela dječaka operiranih u prvoj godini života, dok Metković, Makarska, Sinj, Vrgorac, Trogir, Imotski pokazuju trend pada. Nije utvrđena razlika u dobi dječaka upućenih na liječenje iz urbanih ili ruralnih sredina. Nespušteni testis nalazi se u 59,23% slučajeva na desnoj strani te nije dokazana statistički značajna razlika između strane nespuštenoga testisa s dobi i duljinom hospitalizacije ($P=0,781$, $P=0,734$). Prosječna duljina hospitalizacije je iznosila 1,8 dana.

Zaključak: Unatoč donekle zadovoljavajućem postotku dječaka s učinjenom orhidopeksijom u prvoj godini života i dokazanom blagom trendu povećanja njihovog broja i dalje je prosječna dob dječaka s učinjenom orhidopeksijom dosta visoka (3-7 g.), te zabrinjava visoki postotak dječaka s učinjenom orhidopeksijom iznad 7. godine života.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Epidemiological characteristics of boys operated due to undescended testicles at the Clinic for Pediatric Surgery of University Hospital of Split from 2006.-2020. - retrospective study.

Objectives: With this research, we determined the distribution of average ages, the number of operated in the first year of life, the growth trend line or decrease in average ages and the number of operated in the first year of life for boys operated due to undescended testicles at the Clinic for Pediatric Surgery of University Hospital of Split from 2006.-2020. We investigated whether there is a connection between getting a boy at the time of surgery and the place of residence. We also determine whether there is a difference in the frequency of occurrence of right-sided in relation to left-sided undescended testicles and check their association with treatment and length of hospitalization.

Materials and methods: A retrospective study was conducted which included 913 boys up to 18 years of age. Necessary data were collected from written protocols and archives of medical history. Boys undergoing orchidopexy due to migrating testicle during inguinal hernia surgery were excluded from the study.

Results: The median age of boys is ranged from 3-7 years and did not show a decreasing trend. The percentage of boys operated in the first year of life is 17.3% and shows a slight upward trend from 2006. to 2015., while after that the trend shows stagnation. The largest number of boys is in the age group over 7 years (47.9%). Split, Omiš and local islands have an increasing trend in the percentage of boys operated in the first year of life, while Metković, Makarska, Sinj, Vrgorac, Trogir, Imotski show a decreasing trend. No difference was found in the age of boys referred for treatment from urban or rural areas. The undescended testicle is located on the right side in 59.23% of cases and no statistically significant difference was found between the side of undescended testicle with age and length of hospitalization ($P=0.781$, $P=0.734$). The average length of hospitalization was 1.8 days.

Conclusions: Despite a satisfactory percentage of boys with orchidopexy in the first year of life and a proven slight trend of increasing their number, the average age of boys with orchidopexy is still quite high (3-7 years), and the high percentage of boys with undescended testicle over 7 years is worrying.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI:

Ime i prezime: Tino Rašić

Datum i mjesto rođenja: 28. kolovoza 1996. godine, Imotski

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Bruna Bušića 2 , 21260 Imotski, Republika Hrvatska

Telefon: +385 91 548 6428

E-adresa: tino280896@gmail.com

OBRAZOVANJE:

2003. – 2011.: Osnovna škola „Stjepan Radić“, Imotski

2011. – 2015.: Prirodoslovno-matematička gimnazija dr. Mate Ujevića, Imotski

2015. – 2021.: Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studij Medicina

STRANI JEZICI:

Engleski i njemački jezik aktivno

AKTIVNOSTI:

Demonstrator na Katedri za anatomiju Medicinskog fakulteta u Splitu, osnivač studentske kardiološke sekcije „Corona Cordis“, idejni tvorac tehnološkog projekta Electronic smart stethoscope sufinanciran sredstvima Natječaja za studentske programe Studentskoga zbora Sveučilišta u Splitu. Isti je projekt sudjelovanjem na akademiji za inovativne tehnološke projekte Splitsko-dalmatinske županije u listopadu 2019. godine zavrijedio drugu nagradu. Uključen u europski projekt Razvoj, unaprjeđenje i provedba stručne prakse na Medicinskom fakultetu u Splitu” kao organizator praktičnih radionica u sklopu kliničkih rotacija i završne prakse diplomanata. Dobitnik Plakete za podizanje ugleda Medicinskog fakulteta u Splitu. Radio u HZJZ za vrijeme Covid-19 pandemije.