

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**CİNSEL GELİŞİM BOZUKLUĞU OLAN PROKSİMAL HİPOSPADİASLI
HASTALARLA PRİMER PROKSİMAL HİPOSPADİASLI HASTALARIN UZUN
DÖNEM SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Anar GURBANOV

ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2021

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**CİNSEL GELİŞİM BOZUKLUĞU OLAN PROKSİMAL HİPOSPADİASLI
HASTALARLA PRİMER PROKSİMAL HİPOSPADİASLI HASTALARIN UZUN
DÖNEM SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Anar GURBANOV

ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ahmet Murat ÇAKMAK

ANKARA

2021

KABUL VE ONAY

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Fahri Dr. Anar GURBANOV	Sınav tarihi: 21 / 01 / 2021
Anabilim/Bilim Dalı	: Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Ahmet Murat ÇAKMAK	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: : “ Cinsel Gelişim Bozukluğu Olan Proksimal Hipospadiash Hastalarla Primer Proksimal Hipospadisalı Hastaların Uzun Dönem Sonuçlarının Karşılaştırılması”	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☐ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Jüri Başkanı
Prof. Dr. Ahmet Murat ÇAKMAK
Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Mustafa Kemal ARSLAN
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk
Cerrahisi Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Doç. Dr. Gülnur GÖLLÜ BAHADIR
Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Tüm hastalara aynı gözle bakabildiğim, hekimlikte önceliğin her zaman hastanın iyiliği olduğunu, Çocuk Cerrahisi olmanın ne kadar sorumluluk gerektirdiğini öğrendiğim Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi ailesinin bir ferdi olmaktan gurur duymaktayım.

Öncelikle ne olursa olsun her zaman yanımda olan, karşılaştığım tüm zorlukların üstesinden gelmemde yardımcı olan, ilham kaynağım, canım eşim Dr. Leyla Hasanaliyeva'ya,

Hayatımın anlamı, sevinc kaynağım, biricik oğlum Ayaz Gurbanlı'ya

Benim bu günlere gelmemde, terbiyemde, eğitimimde, doktor olmamda esas rol sahibi olan babam Ağabala Gurbanov ve annem Zülfiye Gurbanova'ya

Bizi sadece iyi bir Çocuk Cerrahisi değil de, aynı zamanda iyi bir insan olmamız için de teşvik eden, bizi kendi çocuğundan ayırmayıp bize babalık yapan, zor zamanlarımızda yanımızda olup yol gösteren, yenilikçi, asistan eğitimine önem veren, tez danışmanım Prof. Dr. Ahmet Murat Çakmağ'a,

Kıdemli, kıdemsiz demeden herkesle engin tecrübesini paylaşan, kendisinden cerrahinin sırlarını öğrenmek için az da olsa zaman bulduğum Prof. Dr. Hüseyin Dindar'a,

Asistanlığım boyunca bana bir çok kompleks vakayı yapmayı öğretene, her sözünden bir şeyler öğrene bildiğim Prof. Dr. Tanju Aktuğ'a,

Hem hocamız, hem abimiz olan, yeni cerrahi yaklaşımları öğrenmemize yardımcı olan, teorik eğitimimizle de yakından ilgilenen, gerektiğinde arkamızda büyüyümüz gibi hiss ettiğimiz Prof. Dr. Aydın Yağmurluy'a,

Ne zaman, ne olursa olsun, ihtiyacımız olduğu anda araya bildiğimiz, yardımımıza koşan, bize her türlü ameliyatı yaptırmayı, anlatmayı seven Prof. Dr. Meltem Bingöl-Koloğlu'ya

Klinikteki gerçek ablamız, cerrahisine, teorik bilgisine ve azmine hayran kaldığım, bana Çocuk Cerrahisinde bir çok şey öğreten Doç. Dr. Gülnur Göllü Bahadır'a

Her zaman bize ağabeylik yapan, cerrahi eğitimimde doğrudan büyük katkıları olan, akademik hayata teşvik eden, bir çok ameliyatı yapmamıza olanak sağlayan, her zaman yanımızda olan Doç. Dr. Ufuk Ateş'e,

Çömezliğimden beri beraber çalıştığım, sakinliğini, sabrını, zekasını örnek aldığım, kıdemliliğim döneminde bana öncülük yapan, uzmanım Uzm. Dr. Ergun Ergün'e minnetdarım.

Asistanlığa yeni başladığım dönemde bana kendi bildiklerini öğretmeye çalışan Op. Dr. Coşkun Köse ve Op. Dr. Bilge Türedi'ye, ülkemden uzakta olsam da yabancılık çekmemem için ellerinden geleni yapan, bana ağabeylik yapan, bir çok şey öğreten Op. Dr. Farid Hanmammadov ve Op. Dr. Fuad Mammadov'a, uzun süre beraber asistanlık yaptığım Op. Dr. Nil Yaşam Taştekin ve Op. Dr. Coşkun Özbiçer'e, kendine has tavırları olan, en uzun süre beraber çalıştığım Op. Dr. Kutay Bahadır'a, en sevdiğim asistanlık arkadaşım, eş kıdemlim, her konuda düşünmeden bana destek olan, işlerimi çok hafifleten, tez yazımda bile bana yardımcı olan Dr. Sümeyye Sözdüyar'a, ilk çömezim, bir şeyler öğretmekten keyif aldığım, doktorluğuna güvendiğim Dr. Aynur Gurbanova'ya, her zaman bana karşı saygılı, kardeşim gibi gördüğüm, birlikte eğlene bildiğim Dr. Fırat Serttürk ve Dr. Anar Jaferov'a, birlikte çalışmaktan zevk aldığım Dr. Bahtiyar Mehdi, Dr. Kader Yarımbaş, Dr. Rufana Jannatova, Dr. Merve Bülbül, Dr. Pari Xalilova ve Dr. Ege Evin'e de teşekkür ederim.

Bunun dışında ameliyathanede bize gerçek ablalık yapan, yufka yürekli, çok sevdiğim anestezi hocam Doç. Dr. Özlem Selvi Can ve anestezi ekibine de minnetdarım.

Her bir kliniğin olmazsa olmazı, çok sevdiğim, nöbetlerde keyifli vakit geçirdiğim hemşire ve personel arkadaşlarıma, ameliyathanede her zaman arkamı kollamaya çalışan keyifle ameliyat yaptığım hemşire ve personel arkadaşlara da teşekkür ederim.

Dr. Anar Gurbanov

Ankara, 2021

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY.....	i
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	viii
GRAFİKLER DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Normal Cinsel Gelişim.....	3
2.1.1. Genital Sistem Embriolojisi.....	3
2.1.2. Erkek Yönünde Cinsel Gelişim.....	3
2.1.2.1. Testislerin Oluşumu.....	3
2.1.2.2. Erkek İç Genital Organların Oluşumu.....	5
2.1.2.3. Dış Genital Organların Erkek Yönünde Farklılaşması.....	5
2.1.3. Cinsiyet Hormonları.....	6
2.1.3.1. Protein Yapılı Hormonlar.....	6
2.1.3.2. Steroid Yapılı Hormonlar.....	8
2.2. Cinsel Gelişim Bozuklukları (CGB).....	9
2.2.1. Sınıflandırma.....	9
2.2.2. Cinsiyet kromozom CGB.....	11
2.2.3. 46, XY CGB.....	12
2.2.4. 46XX CGB.....	20
2.3. Hipospadias.....	25
2.3.1. Penis embriolojisi.....	25
2.3.2. Penis anatomisi.....	26
2.3.3. Hipospadiasın tanımlanması ve tarihçesi.....	29
2.3.4. Hipospadias epidemiyolojisi.....	30
2.3.5. Hipospadias etiyolojisi.....	30
2.3.6. Hipospadias sınıflanması.....	32
2.3.7. Hipospadias kliniği.....	34
2.3.8. Hipospadiasta tanısal değerlendirme.....	34
2.3.9. Hipospadiasa eşlik eden anomaliler.....	35

2.3.10. Hipospadias cerrahisi.....	36
2.3.11. Komplikasyonlar ve uzun dönem sonuçlar.....	42
2.4. Yara iyileşmesi.....	43
2.4.1. Normal yara iyileşmesinin mekanizmaları.....	44
2.4.2. Patolojik yara iyileşmesi.....	46
2.4.3. Yara iyileşmesine etki eden nedenler.....	47
2.4.4. Gonadal hormonların yara iyileşmesine etkileri.....	49
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	52
4. BULGULAR.....	55
5. TARTIŞMA.....	62
6. SONUÇ.....	70
ÖZET.....	71
ABSTRACT.....	73
7. KAYNAKLAR.....	75
EKLER.....	96
Ek-1: Etik kurul onayı.....	96

KISALTMALAR

GÜS	:Genitoüriner Sistem
CGB	:Cinsel Gelişim Bozukluğu
DHEA	:Dehidroepiandrosteron
SF1	:Steroidojenik Faktör 1
WT1	:Wilms Tumor Assosiye Gen 1
SCF	:Stem Cell Faktor
SDF1	:Stromal Derive Growth Faktore
FSH	:Folikül Uyarıcı Hormon
AMH	:Antimülleryen Hormon
FGF	:Fibroblast Büyüme Faktörü
PDGF	:Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
T	:Testosteron
İNSL	:İnsulin Benzeri Büyüme Faktör
SRY	:Sex Determining Region Y
SOX9	:SRY-Related HMG Box9
DHT	:Dihidrotestosteron
SHBG	:Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin
GnRH	:Gonadotropin Salgılatan Hormon
LH	:Lüteinleştirici Hormonun
hCG	:İnsan Koryonik Gonadotropin Hormonu
P4	:Progesteron
E2	:Östradiol
TS	:Turner Sendromu
KS	:Klinefelter Sendromu
PKOS	:Polikistik Over Sendromu
ADS	:Androjen Duyarsızlık Sendromu
AR	:Androjen Reseptörü
KADS	:Komplet Androjen Duyarsızlık Sendromu
USG	:Ultrasonografi
PADS	:Parsiyel Androjen Duyarsızlık Sendromu

LHR	:Lüteinleştirici Hormon Reseptor
TDF	:Testis Determining Factor
ACTH	:Adrenokortikotropik Hormon
17-OHP	:17-Hidroksiprogesteron
11-DOC	:11-Deoksikortikosteron
KAH	:Konjenital Adrenal Hiperplazi
21OHE	:21-Hidroksilaz Eksikliği
AD	:Androstenodion
11OHE	:11-B Hidroksilaz Eksikliği
IVF	:İnvitro Fertilizasyon
MİP	:Megameatus İntakt Prepsiyum
VUR	:Vezikoüretal Reflü
TAP	:Tunika Albuginea Plikasyonu
TIPU	:Tübularize İnsize Plate Üretroplasti
MAGPI	:Meatal Advancement And Glanuloplasti Incorporated
GAP	:Glandular Approximation Plasty
TPF	:Total Prepüsyal Flep
MIF	:Migrasyon İnhibitor Faktörü
TNF-a	:Tümör Nekroz Faktör A
VEGF	:Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
GİS	:Gastrointestinal Sistem
LHRH	Lüteinleştirici Hormon Salgılatıcı Hormon

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Embriyonik dönemdeki yapıların erkek ve diğide oluşturduğu yapılar.....	5
Tablo 2.2. Cinsiyet gelişim bozuklukları sınıflandırılması.....	10
Tablo 2.3. Hipospadias sınıflanmaları.....	33
Tablo 4.1. Ameliyat yaşları, me a lokalizasyonları, yapılan ameliyat aşama sayıları ve takip süreleri.....	57
Tablo 4.2. Kullanılan ameliyat teknikleri.....	57
Tablo 4.3. Hastalarda eşlik eden anomali sıklığı.....	58
Tablo 4.4. Gruplar arası komplikasyon oranlarının karşılaştırılması.....	59
Tablo 4.5. Komplikasyon oranlarına etki eden nedenler.....	60
Tablo 4.6. Cinsel gelişim bozukluğu olan hastalarda görülen komplikasyonlar.....	61

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 4.1. Grup I'deki hastaların cinsel gelişim bozukluğu tipleri.....55

Grafik 4.2. Cinsel gelişim bozukluğu olan hastaların kromozom yapıları.....56



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipospadias yenidoğan erkek çocuklarında en sık görülen bir genitoüriner sistem (GÜS) anomalilerindendir (1). Hormonal ve genetik faktörlerin etkileşimiyle oluşan bu anomaliye canlı doğan erkek bebeklerin %0,3-%0,8'inde rastlanmaktadır(2). Hipospadias tipik olarak üretral açıklığın normale göre daha proksimalde yerleşmesi, penil eğrilik ve penil glansı saran sünnet derisinin ventralde eksik olması ile karakterizedir (3). Üretra açıklığının yerleşimine göre hipospadiaslı olgular hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılabilir. Olguların yaklaşık %70'inde üretral açıklık penis shaftının distalindedir ve diğer GÜS anomalilerinin eşlik etmemesiyle hafif ve orta form olarak kabul edilmektedir. Fakat geri kalan %30 kısmında üretral açıklık daha proksimaldedir ve eşlik eden anomalilerle birlikte daha karmaşık hal almaktadır (4). Ağır olgularda üretral meatus skrotal veya perineal bölgeye açılabilir. Hipospadiasla inmemiş testis, kasık fıtığı, cinsel gelişim bozukluğu (CGB) gibi diğer GÜS anomalileri de eşlik edebilir(5). CGB'nin eşlik ettiği proksimal hipospadiaslı olgularda izole proksimal hipospadiaslı olgulara kıyasla daha atipik bir anatomi hakimdir ve bu durum onarımı zorlaştırmaktadır (6).

CGB cinsiyetin kromozomal, gonadal ve anatomik olarak atipik gelişimiyle ilgili konjenital bir durumdur (7). Yaklaşık 5500 canlı doğumda bir görülmektedir(8). Chicago konsensusunda kabul edilen sınıflanmaya göre CGB olan durumlar üç sınıfa bölünmektedir: Cinsiyet kromozom CBG; 46XY CGB ve 46XX CGB (8).

CGB'nin eşlik ettiği proksimal hipospadiaslı hastalarda ameliyat sonrası doku iyileşmesinin, CBG'nin eşlik etmediği olgulara göre farklılık gösterdiği düşünülmektedir (6). Genel olarak bakıldığında insan vücudunda mevcut olan cinsiyet hormonları yumuşak doku iyileşmesine farklı şekillerde etki etmektedir. Yapılan araştırmalar çoğunlukla östrojen, dehidroepiandrosteron (DHEA) ve androjen üzerine yoğunlaşmıştır (9,10). Östrojenin doku iyileşmesini hızlandırdığı ve inflamatuvar yanıtı azalttığı, yaralanmış yumuşak dokularda kollajen birikimini arttırdığı gösterilmiştir (11). Androjenlerin östrojenin aksinedoku iyileşmesinde

baskılayıcı bir rol üstlendiği saptanmıştır (12). Hem östrojen, hem de androjen hormonlarının efektör moleküllerinin prekürsörü olan DHEA'nın doku iyileşme düzeyinde östrojene benzer etkilere neden olduğu görülmektedir (13).

Yukarıda belirtilen farklı CGB tiplerinin her birine farklı bir hormonal profil hakimdir (14).

CGB'li olgularda atipik anatomi ve mevcut hormonal düzensizliğin proksimal hipospadias onarımı sonrası uzun dönem sonuçlara etki edebileceği düşünülmektedir (9).

Bu çalışmada klinikte takip edilen tüm CGB'nin eşlik ettiği proksimal hipospadias hastaları ile izole proksimal hipospadiaslı hastaların uzun dönem sonuçlarının karşılaştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Normal Cinsel Gelişim

2.1.1. Genital Sistem Embriyolojisi

Primitif bipotansiyel gonadlar embriyonik dönemde ara mezoderm tabakasının üzerinde oluşan ürogenital katlantı - köprünün kalınlaşmasıyla yaklaşık olarak birinci ayın sonuna doğru oluşmaya başlar (15, 16). Bu gonadlar erken dönemde somatik hücrelerden oluşmaktadırlar. Dördüncü haftanın sonunda yolk kesesindeki primordiyal germ hücreleri çoğalarak primitif gonadlara göç ederler. Bu dönemde XY veya XX gonadlar benzer düzeyde genler eksprese etmektedirler (17). Germ hücreleri gonadlara göçtükten yaklaşık bir hafta sonra gonadlar bipotansiyel özelliklerini kaybederek kromozomal yapının belirlediği genlerin çeşitli yoğunlukta sentezlenmesiyle testis veya over yönünde farklılaşmaya başlarlar (18).

Ara mezodermden ürogenital katlantının oluşmasında PAX2, EMX2 gibi genler, primordiyal gonadların gelişiminde Steroidojenik faktör 1 (SF1) ve Wilms tumor assosiyasyon gen 1 (WT1) genleri büyük önem taşımaktadır. Bu genlerin mutasyonlarında çeşitli genitoüriner anomaliler ve cinsiyet gelişim bozuklukları görülebilmektedir (19,20). Germ hücrelerinin ürogenital köprüye göçünde stem cell faktör (SCF) ve stromal derive growth faktöre (SDF1) ihtiyaçları vardır (18).

2.1.2. Erkek Yönünde Cinsel Gelişim

2.1.2.1. Testislerin Oluşumu

Primordiyal gonad beşinci haftanın sonunda testis veya over yönünde farklılaşmaya başlar. Gelişen gonad testis yönünde farklılaşacaksa seminifer tubülüsler gelişmeye başlar ve germ hücreleri spermatogonyaya dönüşürler (21). Altıncı haftadan başlayarak germ hücreleri testiküler kord ve interstisyal testis dokusu şeklinde ayrılırlar. Primordiyal gonadlarda mevcut olan somatik hücreler ise Sertoli, Leydig ve peritübüler myoid hücrelere farklılaşırlar.

Sertoli hücreleri yedinci haftadan sonra germ hücrelerini kuşatırlar ve myoid hücrelerle birlikte bazal membran ve testiküler kordu oluşturmaya başlarlar (22). Sertoli hücrelerinin gelişmesinde ve işlev görmesinde Folikül Uyarıcı Hormon (FSH) ve FSH reseptörü önemli etkiye sahiptir (23).

Leydig hücrelerinin farklılaşması için Sertoli hücrelerinden salgılanan Antimülleryen hormona (AMH), Fibroblast büyüme faktörü (FGF) 9 ve Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi transkripsiyon faktörlerine ihtiyaç vardır. Leydig hücreleri sekizinci haftadan itibaren testosteron (T) üretmeye başlarlar. Leydig hücreleri T'nin yanı sıra SF1'i ve testislerin inişinden sorumlu olan insulin benzeri büyüme faktör 3'ü (İNSL3) sentezler (23).

46XY bireylerde testis farklılaşması ve fetüsün erkek yönünde gelişiminde en önemli transkripsiyon faktörü Y kromozomunun kısa kolunda bulunan 'sex determining region Y' – SRY' dir(24). 46XY karyotipine sahip olup dişi yönünde gelişen olguların %15'inde bu faktörü kodlayan genlerde mutasyonlar saptanmıştır (25). SRY SRY-related HMG bOX9 (SOX9) genine etki ederek cinsel farklılaşmayı düzenler. SOX9 geni Sertoli hücrelerinden eksprese edilir ve bu hücrelerin gelişimini ve testis farklılaşmasını başlatır (26). Bunun dışında SOX9 geninin ekspresyonuna SF1 geni de etki etmektedir. SOX9 over gelişimini düzenleyen WNT4 ve DAX1 genlerini baskılayarak, testis gelişimine rol alan FGF9 geninin ekspresyonunu pozitif feed-back mekanizmasıyla artırmaktadır (24,27).

Testis embriyonel dönemde karın içinde böbreklere yakın bir konumda yerleşir ve zamanla intraabdominal ve inguinal aşamalarla skrotuma iner. İntraabdominal fazda İNSL3 ve

AMH'nin etkisiyle testisin kranyal asıcı bağı geriler ve gubernakulum olarak isimlendirilen kaudal bağ testisi inguinal kanala doğru çeker ve 17-30. haftalarda testisin skrotuma inişi tamamlanır (28). Skrotuma inişte karın içi basıncın da rol oynadığı düşünülmektedir. Bunun dışında androjen ve androjen reseptörlerinin yeterli fonksiyonda olması ve östrojenlerin baskılayıcı etkisinin olmaması gerekmektedir. Östrojenlerin İNSL3'ün ekspresyonunu baskıladığı bildirilmiştir (29).

2.1.2.2. Erkek İç Genital Organların Oluşumu

Sekizinci haftaya kadar iç genital organlar her iki cinsten benzerdir ve hem Wolf, hem de Müller kanalları bulunmaktadır. 46XY bireylerde erkek yönünde gelişim sırasında Sertoli hücrelerinden salgılanan AMH Müller kanallarındaki reseptörlerine bağlanarak Müller kanallarının onuncu hafta sonuna kadar regrese olmasına neden olur (30). Müller kanallarının aksine Wolf kanalları T etkisiyle gelişerek epididim, vas deferens ve seminal veziküllere farklılaşır (17). Wolf kanallarının açıldığı ürogenital sinüs Dihidrotestosteron (DHT) etkisiyle prostat ve üretrayı oluşturur. Prostatın olgunlaşması prostatik utrikül (vajinal poş artığı) gelişimiyle birliktedir (15). Erkek ve dişi genital organların gelişimi Tablo 2.1’de verilmektedir.

Ebriyonik dönem		XY	XX
Bipotansiyel dönem		Testis	Over
İç genital yapı	Wolf	Epididim, vas deferens, seminal vezikül	Geriler
	Müller	Geirler	Uterus, Tubalar, Vagen 1/3 üst kısım
	Ürogenital sinüs	Üretra, Prostat	Vagen 2/3 alt kısım
Dış genital yapı	Genital çıkıntı	Glans penis	Klitoris
	Üretral kıvrım	Penil gövde	Labia minora
	Labioskrotal şişlik	Skrotum	Labia majora

Tablo 2.1. Embriyonik dönemdeki yapıların erkek ve dişide oluşturduğu yapılar.

2.1.2.3. Dış Genital Organların Erkek Yönünde Farklılaşması

Kloakayı örten kloakal membran altıncı haftaya ürogenital ve anal membranlara ayrılır. Kloaka da sekizinci haftada ürogenital sinüs ve rektuma ayrılır. Dış genital yapıyı oluşturan genital çıkıntı, üretral kıvrım ve labioskrotal şişlik 12.

haftada belirginleşmeye başlar. Sağ ve solda yerleşen bu yapılar orta hatta simetrikleriyle birleşerek sırasıyla glans penis, penil gövde ve skrotumu oluştururlar. Penil dokunun gelişimi 11. haftada, üretranın gelişimi 14. haftada tamamlanır (31). Dış genital yapının erkek yönünde farklılaşması T'dan 5α reduktaz2 enzimi yardımıyla oluşan saf androjen olan DHT etkisiyle olur. Penisin büyümesindeyse en etkili etken T'dur. Dış genital yapıların virilizasyonu 12. haftada tamamlanır. Bu dönemden sonra androjenin dış genital yapılara etkisi orta hatta birleşmeye neden olmaz, fakat çeşitli derecelerde virilizasyona neden olur (17).

2.1.3. Cinsiyet Hormonları

Cinsiyet sisteminin gelişiminde ve cinsel fonksiyonların sürdürülmesinde rol alan cinsiyet hormonları moleküler yapısına göre iki sınıfa ayrılmaktadır: Proteinler ve steroidler. Steroidler yaklaşık 300 daltonluk küçük bir moleküler ağırlığa sahiptir. Boyutlarının küçük olması ve yağda çözünür olmaları nedeniyle hücre içi reseptörlere sahip olan hedef hücrelere kolaylıkla etki edebilirler. Protein yapıya sahip cinsiyet hormonları 5.000 daltondan daha ağırdır, bu nedenle hücre içine nüfuz edemezler ve membran reseptörleriyle iletişime geçerler. Steroidler, yalnızca albümin gibi spesifik olmayan proteinlere veya seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) gibi spesifik proteinlere bağlanarak kanda dolaşırlar. Öte yandan, protein yapıdaki hormonlar suda çözünürdür ve kanda serbestçe dolaşırlar (32).

2.1.3.1. Protein Yapılı Hormonlar

Protein yapılı cinsiyet hormonları hipotalamus, hipofiz ve plasentada sentezlenerek gonadal regulasyonu kontrol eden gonadotropinlerdir. Bunlara gonadotropin salgılatıcı hormon, follikül uyarıcı hormon, lüteinleştirici hormon ve insan koryonik gonadotropin hormonu dahildir (33).

Gonadotropin Salgılatan Hormon (GnRH)

GnRH hipotalamustaki GnRH nöronlarında sentezlenen ve salınan bir tropik peptit hormonudur. Bu hormon hipotalamik-hipofiz-gonadal ekseninde ilk basamağı

oluşturur. GnRH ön hipofizden FSH ve lüteinleştirici hormonun (LH) salınmasından sorumludur. Erkeklerde sabit aralıklarla pulsatil olarak sentezlense de, kadınlarda sentezlenme aralıkları menstrüasyon ve gebelikte değişebilmektedir (34).

Folikül Uyarıcı Hormon (FSH)

FSH hem erkek, hem dişi primordial germ hücrelerinin olgunlaşmasını sağlamaktadır. FSH birincil spermatositlerin ikincil spermatositlere çevrilmesi için mayoz bölünmenin ilk fazına girmesi için uyarır. Bunun dışında FSH inhibinin hipofiz üzerindeki negatif feedback mekanizmasıyla Sertoli hücrelerinden androjen bağlayıcı protein sentezini artırır. Sertoli hücrelerinin FSH tarafından uyarılması spermatogenezin sürdürülmesini ve İnhibin B'nin sekresyonunu sağlamaktadır. FSH'nin yüksek veya düşük kan değerleri çeşitli cinsiyet gelişim ve fonksiyon bozukluklarıyla bağlantılıdır (35,36).

Lüteinleştirici Hormon (LH)

LH adenohipofizde gonadotropin hücreleri tarafından FSH ile birlikte salgılanan glikoprotein yapıda bir hormondur. LH salımı GnRH tarafından uyarılır ve kadınlarda östrojen; erkeklerde T tarafından inhibe edilir. LH'nin kadın ve erkek arasında farklılık gösteren çeşitli işlevleri vardır. LH her iki cinste de primordial germ hücrelerinin olgunlaşmasına katkıda bulunur. Erkeklerde LH, testisteki Leydig hücrelerinin T üretmesine neden olur. Kadınlardaysa yumurtalıklardan steroid hormonların oluşumunu tetikler (37).

İnsan Koryonik Gonadotropin Hormonu (hCG)

hCG gebelik döneminde plasantanın sinsityotrofoblast hücreleri tarafından salgılanan bir gonadotropindir. Esas görevi gebeliğin korunması için gerekli olan progesteronu salgılayan korpus luteumun devamlılığını sağlamaktır. LH ile benzer etkilere sahip olan hCG gebeliğin ilk trimesterinde fetal Leydig hücrelerinden T salgılanmasını uyarır ve fetüsün erkek cinsiyet yönünde gelişimine önemli katkı sağlar (38).

2.1.3.2. Steroid Yapılı Hormonlar

Androjenler

Önemli bir androjen olan T hedef hücrelerde bulunan 5α -reduktaz yardımıyla en etkili androjen olan dihidrotestosterona (DHT) dönüşerek etki etmektedir. T ve DHT embriyonik dönemde iç ve dış genital yapıların erkek yönünde gelişmesine, ergenlik dönemindeyse ikincil erkeksi belirtilerin oluşmasına neden olur. Bunun dışında T, kas kütlesinin artmasında ve kırmızı kan hücrelerinin oluşumunda da rol alır (39).

Androjenler hedef hücrelere Androjen Reseptörleri (AR) yardımıyla etki etmektedir. Diğer steroid yapılı hormonlarda olduğu gibi androjen reseptörleri de hücre içi yerleşmiş nükleer reseptörlerdir. X kromozumu üzerindeki genlerle ile kodlanan AR kemik, kas, prostat, yağ dokusu ve GÜS, kardiyovasküler, immün, nöral ve hemopoietik sistemlerde eksprese edilir ve androjenler AR yardımıyla bu sistemlerin fonksiyonlarına etki edebilmektedir(180).

Androjenlerin yokluğunda AR sitoplazmatik yerleşimli ve ısı-şokşaperon proteinlerine bağlı durumdadır. Androjen varlığında AR şaperon proteinlerinden ayrılarak androjene bağlanır ve hücre çekirdeğine taşınır ve dimerize olur(180). Burada AR çekirdekteki genlerle etkileşime girerek gen transkripsiyonuna neden olur. Bu da m-RNA sentezini indukler. m-RNA'lar sitoplazmaya taşınarak çeşitli proteinlerin sentezine ve androjenlerin etkisini göstermesine neden olur (181). Androjenler hedef genlerinden en çok bilineni İnsulin benzeri büyüme faktörü 1'dir (182).

Progesteron (P4)

Feminizasyon etkisi düşük olan progesteron kadınlarda menstrüal siklusun düzenlenmesinde gebeliğin sürdürülmesinde ve emzirmede etkilidir. Erkeklerdeyse spermiogenez, sperm kapasitesi ve T sentez üzerinde etkili olduğu bilinmektedir (40).

Östrojenler

Üç tipi olan östrojenlerin en potent olanı estradioldur (E2). Östrojenler hem kadınlarda, hem de erkeklerde bulunmasına rağmen, daha çok üreme çağındaki kadınlarda yüksek düzeylerde sentezlenirler. Progesteronun aksine feminizan bir hormondur ve ikincil kadın özelliklerinin oluşmasından sorumludur. Erkeklerdeyse spermin olgunlaşması ve libidoda önemli olduğu gösterilmiştir (41).

2.2. Cinsel Gelişim Bozuklukları (CGB)

2.2.1. Sınıflandırma

Cinsiyet kromozomu, gonad veya dış genital yapıların cinse özgün özellikler taşımadığı veya atipik yapıya sahip olduğu durumlar cinsiyet gelişim bozuklukları olarak tanımlanabilir (42).CGB'nin tanımlanmasında bugüne kadar çeşitli terimler içeren farklı sınıflandırmalar kullanılmış ve farklı merkezler arasında ortak bir dil bulunamamıştır. Fakat 2006 yılı Chicago ortak uzlaşısı raporuna göre yeni bir sınıflandırma kabul edilmiş ve birçok merkez tarafından kullanılmaya başlanılmıştır (43). Yeni sınıflanmaya göre eskiden kullanılan intersex, hermafrodit, ambigu genitelya, kuşkulu genitelya, ters cinsiyet gibi terimler yerine 'cinsel gelişim bozukluğu' terimi getirilmiştir. Bu rapora göre 'erkek yalancı hermafrodit' veya 'yetersiz virilize erkek' yerine '46,XY CGB', 'dişi yalancı hermafrodit' veya 'aşırı virilize dişi' yerine '46,XX CGB', 'gerçek hermafrodit' yerine 'ovotestikuler CGB', 'XY cinsiyet değişimi' yerine '46,XY komplet gonadal disgenezi', 'XX erkek' veya 'XX cinsiyet değişimi' yerine '46,XX testikuler CGB' terimleri önerilmiştir (44). Yeni sınıflamaya göre CGB'ler Cinsiyet kromozom CGB, 46,XY CGB ve 46,XX CGB olmakla üç sınıfta incelenmektedir (Tablo 2.2).

Cinsiyet kromozom CGB	46,XY CGB	46,XX CGB
1. 45,X (Turner sendromu) 2. 47,XXY (Klinefelter sendromu) 3. 45,X/46,XY (Miks gonadal disgenezi) 4. 46XX/46XY (Kimerizm)	A. Gonadal (testikuler) gelişim bozuklukları 1. Komplet gonadal disgenezi (Swyer sendromu) 2. Parsiyel gonadal disgenezi 3. Gonadal regresyon 4. Ovotestikular CGB	A. Gonadal (over) gelişim bozuklukları 1. Ovotestikular CGB 2. Testikular CGB (SRY+, SOX9 duplikasyonu) 3. Gonadal disgenezi
	B. Androjen sentez veya etkisinde bozukluk 1. Androjen sentez bozuklukları (17-hidroksisteroiddehidrogenaz eksikliği, 5α reduktaz eksikliği, StAR mutasyonu) 2. Androjen etkisinde bozukluk (PADS, KADS) 3. LH reseptör defekti (Leydig hücre hipoplazisi, aplazisi) 4. AMH sentez ve reseptör bozuklukları (persistan müllerian kanal sendromu)	B. Androjen fazlalığı 1. Fetal a) 21-hidroksilaz(CYP21A2) eksikliği b) 11β-hidroksilaz(CYP11B1) eksikliği c) 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz(HSD3B2) eksikliği e) Glukokortikoid direnci 2. Fetoplasental a) Aromataz(CYP19) eksikliği b) P450-oksidoredüktaz(POR) eksikliği 3. Maternal a) Maternal virilizan tümörler b) Androjenik ilaçlar
	C. Diğer 1. Sendromik CGB 2. Vanişing testis 3. İzole Hipospadias 4. Konjenital hipogonadotropik hipogonadizm 5. Kriptorşidizm 6. Çevresel faktörler	C. Diğer 1. Sendromik CGB (kloakal anomaliler) 2. Mülleriye agenezi/hipoplazi (MURCS) 3. Mayer-Rokitanski-Küster-Houser sendromu 4. Vajinal atrezi (McKusick-Kaufman)

Tablo 2.2. Cinsiyet gelişim bozuklukları sınıflandırılması

CGB- Cinsiyet gelişim bozuklukları, PADS – Parsiyel androjen duyarlılık sendromu, KADS – Komplet androjen duyarlılık sendromu, LH –

Lütleştirici hormon, AMH – Antimülleriye hormon

2.2.2. Cinsiyet kromozom CGB

Turner sendromu (TS) 45,X

TS X kromozomunun kısmi veya tam monozomisi ile karakterize olan kromozomal bir bozukluktur. İnsidansı kızlarda 1/2000'dir (45). Tipik bulguları kısa boy, iskelet anomalileri, tipik yüz bulguları, ayrıık meme uçları, işitme kaybı, multiple pigmente nevuslar, kardiyovasküler bozukluklar, renovasküler anomaliler ve gonadal disgenezidir. Dış genitalya kız görünümündedir. Over yetersizliği mevcuttur. Tanısı kromozom analizi ve yüksek FSH değerleri ile konulur. Dış genital organlar kız yönünde gelişmiştir. Tedavide östrojen replasman tedavisi uygulanır (46).

Klinefelter sendromu (KS) 47,XXY

KS X kromozomunun anöploidisi ile karakterize, çoğunlukla klasik 47XXY, bazen de yüksek anöploidisi (48, XXXY, 48, XXYY, 49, XXXXY) veya mozaizizm (46, XY/47, XXY) ile karakterize CGB'dir. İnsidansı erkeklerde 1/660'dir (47). Doğumda yüksek oranda inmemiş testis, farklı derecelerde hipospadias, mikropenis, bifid skrotum ve ikincil erkek özelliklerinin zayıf gelişmesi söz konusudur. Yetişkinlikte azospermi ve infertilite mevcut olabilir. Düşük T, yüksek östrojen, LH, FSH düzeyleri mevcuttur. AMH normalin alt sınırındadır. Jinekomasti, obezite, kardiyovasküler anomaliler görülebilir. Tedavide androjen replasman tedavisi ve inmemiş testis, hipospadias gibi anomalilerin cerrahi düzeltimi uygulanır (48).

Miks gonadal disgenezi 45,X/46,XY

Nadir bir CGB tipi olan miks gonadal disgenezi 1/15000 insidansda görülür. Turner-benzeri semptomlar, yetersiz virilizasyon veya normal erkek yapısı gibi farklı klinik özellikler gösterebilmektedir. Gonadları testis, disgenetik gonad veya bant gonad şeklindedir. T replasman tedavisi uygulanır. Gonadal malignite riski açısından yakın takibi, dışı yönünde yetiştirilenlerde gonadektomi önerilmektedir. Dış genital

yapı virilizasyonu yüksek olanlarda T tedavisi ile penil gelişiminin sağlanması, hipospadias onarımı ve orşiopeksi önerilmektedir (49,50).

Kimerizm 46,XX/46,XY

Kimerizm için ovumun biri X, diğeri Y kromozomu taşıyan iki farklı spermle döllenmesi veya farklı cinsiyetteki dizigotik ikizlerin füzyonunun gerçekleşmesi gerekmektedir (51). Hastalarda hem over, hem testis dokusu bulunmaktadır. Over dokusunun olduğu tarafta paramezonefrik yapılar gelişmektedir. Testis dokusunun olduğu tarafta sertoli hücreleri tarafından salınan AMH etkisi ile paramezonefrik yapılar regrese olur. Mezonefrik yapılar ise leydig hücrelerinden salınan T'na yanıt vermediğinden epididimis ve vas deferens gibi erkek genital kanallar gelişemez. Dış genital yapılar ise normal dişi veya erkek fenotipinden kuşkulu genital yapıya kadar son derece geniş bir spektrum göstermektedir (52).

2.2.3. 46, XY CGB

A. Gonadal (testikuler) gelişim bozuklukları

Komplet gonadal disgenezi (Swyer sendromu)

Bu olgularda testis gelişmemiştir. Normal dişi dış görünüm ve bant gonadlar mevcuttur. Wolf kanalları geriler ve Müller yapıları gelişir. Sıklıkla uterus ve fallop tüpleri bulunur. Nadiren meme gelişimi ve mensturasyon görülebilir. Bu durum gonadların bir az da olsa çalışmasına veya gonadal tümör gelişimine bağlı olabilir (53).

Parsiyel gonadal disgenezi

Parsiyel gonadal disgenezili hasalarda testis gelişimi tamamlanmamıştır. Olguların hormonal düzeyi, iç ve dış genital organların gelişim şekli testis olgunlaşma derecesine bağlı olarak değişmektedir. T seviyesi düşük, gonadotropin seviyesi yüksektir. AMH düzeyinde göre Müller kanal gelişimi değişiklik

göstermektedir. Dış genital yapılar T ve DHT seviyesine göre şekillenir. Gonadal malignite riski vardır. Cinsiyet gelişim düzeyine göre seçilecek cinse karar verilir (54).

Gonadal regresyon

46,XY karyotipine sahip bireylerde tek veya iki taraflı testis dokusunun yokluğuyla karakterize bir cinsiyet gelişim bozukluğudur. Testiküler doku kaybının zamanı ve derecesine göre iç ve dış genital organlar şekillenir. Bozukluk gelişimin erken döneminde oluşur ve iki taraflı regresyon olursa kız yönünde gelişim görülür. Fakat regresyon gelişimin daha geç dönemine denk gelirse çeşitli şekillerde gelişim bozuklukları ve virilizasyon yetersizlikleri ortaya çıkabilmektedir (55,56).

B. Androjen sentez veya etkisinde

bozukluk Androjen sentez bozuklukları

3 β -Hidroksisteroid dehidrogenaz (3 β HSD) eksikliği

Bu enzim $\Delta 5$ steroidleri (pregnenolon, 17-hidroksiprenenolon, DHEA) $\Delta 4$ steroidlere (progesteron, 17-hidroksi progesteron, androstenedion) dönüştürür. Enzimin tip 1 formu periferik dokularda, tip 2 formu adrenal bez, over ve testislerde bulunmaktadır. Tip 2 formu kodlayan genlerdeki mutasyonlar adrenal bez ve gonadlarda hormon sentezini bozabilir. Enzim eksikliğinin derecesine göre klinik manzara ve fenotip değişebilir (57).

Enzimin tam eksikliğinde tuz kaybedilmesi ortaya çıkar. 46,XY hastalar kız fenotipindedir. Kısmi eksikli durumundaysa tuz kaybı olmaz ve hastaların fenotipinde kuşkulu genital yapı – mikropenis, hipospadias, bifid krotum görülebilir (58).

Yenidoğan döneminden bulgu veren klasik formun dışında geç bulgu veren nonklasik formu da vardır. Bu hastalar kıllanma artışı ve polikistik over sendromuyla (PKOS) başvurabilirler (59).

Bu hastalarda glukokortikoid, androstenodion, tuz kaybı olanlarda aldosteron da azalmış, zayıf androjenik etkisi olan DHEA artmıştır (57).

Hormon düzeyleri, $\Delta 5/\Delta 4$ oranının artması ve genetik analizde mutasyonların gösterilmesiyle tanı konulabilir. Hafif formlarda bazal hormon düzeyleri normal olabilir ve hCG uyarı testine ihtiyaç vardır (60).

Sentezlenmeyen hormonların yerine konulması tedavisi uygulanır. 46,XY vakaların çoğunda erkek yönünde cinsiyet seçilir ve ergenlik döneminde gerekirse T replasmanı yapılır. 46,XY kromozom yapısına sahip enzim eksikliği olan çocuklarda gonadektomi yapılmadan kız yönünde cinsiyet seçimi yapılmışsa, bu hastalarda ergenlik döneminde virilizasyon görülmektedir (61).

17 β -Hidroksisteroid dehidrogenaz (17 β HSD) tip 3 eksikliği

17 β HSD enzimi androstenedionu T'ye çevirir. Bu enzimin tip 3 formu Leydig hücrelerinde bulunur ve enzimi kodlayan genlerdeki mutasyonlar T eksikliğine neden olabilir. Sıklığı 1/147000 dir, fakat bazı toplumlarda daha sık görülmektedir (62).

Doğum sırasında bebekler kız görünümündedir ve labial kıvrımlarda gonad palpe edilebilir. Kör vajenleri vardır. Bazı hastalar virilizedir ve dış genital yapıları kuşkulu görünümündedir. Müllerien yapıları AMH etkisinden regrese olmuş, Wolf yapılarıysa hipoplastiktir. Ergenlik döneminde yüksek LH ve androstenedion seviyelerinde bazı enzimlerin mutasyona uğramış formları T üretebilir ve virilizasyon görülebilir. Bunun dışında enzimin tip 4 formu da periferik dokularda androstenedionu T'ye çevirebilir (63).

Tanısı hCG uyarı testinden sonra T/androstenedion oranının 0,8'in altında olması ve gen analiziyle konulabilir. Serum LH düzeyi yüksek, FSH normal, AMH normal veya yüksektir (64).

Erken ve geç başlangıçlı formu vardır. Erken başlangıçlı olan formunda hastalar tamamen kız fenotipindedir. Geç başlangıçlı formda ise hastalar mikropenis, kordi, ergenlikte jinekomasti ve hipogonadizm bulgularıyla başvururlar (65).

Kız fenotipinde olan hastalarda kız yönünde cinsiyet seçimi yapılır. Gonadektomi ve östrojen replasman tedavisi, kuşkulu genitalyası olan, erkek yönünde yetiştirilecek hastalarda erkek yönünde düzeltici ameliyatlar ve T replasman tedavisi verilir. Bu enzim eksikliği olan hastalar infertildir (62).

5a reduktaz eksikliği

T'yi DHT'ye dönüştüren 5 α reduktaz tip 2 enzimini kodlayan SRD5A2 genindeki mutasyonlar nedeniyle oluşmaktadır. Enzim eksikliği nedeniyle fetal dönemde dış genital yapının erkek yönünde farklılaşmasını sağlayan DHT'nin sentezi bozulur (66).

Hastaların kliniği enzim aktivite düzeyine göre değişmektedir. Dış genital görünüm tamamen dişi, kuşkulu genitalya veya erkek şeklinde gelişebilir. Kliteromegali, mikropenis, hipospadias ve bifid skrotum görülebilir. T ve AMH değerleri normal olduğundan Wolf kanalları gelişir (testosteron etkisi) ve Müller kanalları regrese olur (AMH etkisi) (67).

Bu hastaların cinsiyet seçiminde dış genitalya tamamen kız yönünde gelişse bile önce topikal DHT'ye yanıtlarının izlenmesi, sonrasında karar verilmesi uygun görülmüştür. Bu hastaların bir çoğunluğu topikal DHT'ye iyi yanıt verir ve virilizasyon gösterirler. Kız yönünde geliştirilen olgularda da ergenlik döneminde erkek yönünde yönelmeler görülmektedir. Bu fetal dönemden itibaren beynin mevcut T ile virilize olmasına bağlanmaktadır (68).

Androjen etkisinde bozukluk

Androjen duyarsızlık sendromu (ADS)

ADS X'e bağılı geğış gösteren, 46,XY erkeklerde görülen, androjen reseptörlerindeki (AR) bozukluklar nedeniyle andojenlerin etkilerinin azalması, dolayısıyla androjenlere duyarsızlık oluşmasıyla karakterize bir hastalıktır. X'e bağılı geğış gösteren diğerk hastalıklarda olduğı gibi bu sendromda da kadınlar taşıyıcı, erkekler hasta olurlar. Sıklığı kesin olarak bilinmese de 1/20000-99000 arasında olduğı düşünölmektedir (69).

T ve AMH normal düzeylerde salgılanmaktadır. AMH etkisiyle Müller kanalları regrese olur. Fakat andojenlere duyarsızlık olduğundan Wolf kanalları yeterli düzeyde farklılaşmaz, dış genital organlar da androjen direncinin derecesine göre değışik derecelerde virilizasyon gösterirler. Hormonal olarak bu sendroma sahip hastalarda normal veya yüksek T ve LH, hafif yüksek FSH ve normal veya yüksek AMH düzeyleri saptanır (70).

Molekuler olarak AR genlerinde 400'ü aşkın mutasyon bildirilmiştir. Mutasyonlar genellikle AR geninin ligand ve DNA bağlayan bölgelerinde sıktır (69).

Bu sendromun tanısı kromozomal yapıyla (46,XY) dış genital organ görünümde tutarsızlık olması, hormonal düzeyin belirlenmesi, AR mutasyonlarının saptanması ve genital cilt fibroblast kültüründe AR bağlanma kapasitesinin ölçölmesiyle konulabilir. Sonuncu yöntem uzun süren ve pahalı bir yöntem olduğundan sık kullanılmamaktadır (71).

Androjen duyarsızlık sendromları androjen direnç seviyesine göre üç tipte olabilirler: komplet androjen duyarsızlık sendromu, parsiyel androjen duyarsızlık sendromu, hafif androjen duyarsızlık sendromu.

Komplet androjen duyarsızlık sendromu (KADS)

Bu sendroma sahip olanlar 46XY kromozom yapısına sahip, androjenlere yanıt olmadığından dış görünüşleri tamamen kız yönünde gelişen, fakat AMH sentezlenmesi normal olduğundan iç genital organları dişi yönünde gelişemeyen olgulardır. Androjene yanıt olmadığından Wolf kanalları da yeterli şekilde gelişmemektedir. Bu olgularda çoğunlukla prostat, epididim, vas deferens, seminal vezikul yoktur. Genital bölgeye açılan vajen kısa ve kördür. Cinsiyet seçimi bu hastalarda zor değildir ve çoğunlukla kız yönünde tercih yapılır (72).

Bu hastalarda kasık fıtığı insidansı çok yüksek bulunmuştur. Bir çalışmaya göre kasık fıtığıyla başvuran kız çocuklarının %1,1’de KADS saptanmıştır (73).

Tedavide gonadektomi yapılması, kör vajenin sigmoid kolon kullanılarak laparoskopik olarak uzatılması – laparoskopik sigmoid vajinoplasti yapılması ve ergenlik döneminde östrojen ve progesteron replesman tedavisi verilmesi yapılır (71).

Gonadektominin zamanlanması konusunda fikir birliği mevcut değildir. Prepubertal dönemde gonadetomi önerenler kliteromegalinin önleneceğini savunmaktadırlar. Bu durumda meme gelişimi için uygun yaşta eztrojen replesman tedavisi başlanması önerilmektedir. Gonadektominin puberteden sonra yapılırsa yüksek seviyelerde bulunan T’nin östrojeme dönüşmesiyle meme gelişimi dışarıdan hormon desteği alınmadan da tamamlanabilmektedir (71).

Gonadektomi zamanlanmasından bağımsız olarak Y kromozomunun bulunması nedeniyle gonadal malignite riski yüksektir ve gonadların ultrasonografi (USG) ile yakın takip edilmesi önerilmektedir (74).

Bunun dışında bu hastalara progesteron replesmanının verilmesi de tartışmalıdır. Uterus bulunmadığı için uterus koruyucu progesteron verilmesinin gereksiz olduğunu söyleyenlerin aksine progesteronun meme kanserinden korumak amaçlı verilmesini önerenler de mevcuttur (75).

Parsiyel androjen duyarsızlık sendromu (PADS)

Androjenlere kısmi direncin olduğu bu olgularda iç ve dış genital yapıların gelişim derecesi duyarsızlığın derecesine göre değişmektedir. İç genital yapıda Müller kanalları AMH etkisiyle regrese olmuştur ve Wolf kanalları T etki derecesine göre erkek iç genital organlar yönünde gelişmiştir. Prostat yetersiz gelişmiştir. Testisler ve testislerdeki Leydig hücre gelişimi normaldir, fakat spermatogenez bozulmuştur. Puberte dönemine gelen hastalarda jinekomasti görülebilir ve kıllanmaları yetersizdir. Bu olgularda sıkça infertilite sorunları yaşanabilmektedir (76).

Cinsiyet seçimi bu hastalarada zordur ve iç ve dış genital organların gelişme şekline, hastanın başvuru zamanına ve ailenin kararına göre multidisipliner kurul tarafından yapılmaktadır. Genellikle PADS'lı yenidoğan çok küçük fallus boyuna sahip değilse cinsiyet seçimi erkek olarak yapılmaktadır. Fakat bu hastaların erişkin dönemde penis boylarının çok uzamadığı ve cinsel ilişki sorunları yaşadığı bildirilmiştir. Penis boyunun uzatılması amaçlı erişkin dönemde yüksek doz T tedavisi yapılmaktadır (77).

Hafif androjen duyarsızlık sendromu

Bu sendrom erkeklerde infertilite etyolojisi araştırılırken tanımlanmıştır. Bu olgular genellikle normal erkek görünümüne sahiptir, bazen de distal hipospadiasla da prezente olabilirler. Bu erkeklerde oligospermi ve infertilite sıktır. Puberte döneminde jinekomasti de görülebilmektedir. T ve LH düzeyleri normalin üst sınırındadır (69).

Lüteinleştirici hormon reseptör (LHR) defekti

LH Leydig hücrelerinde bulunan LHR yardımıyla bu hücrelerin gelişimini ve farklılaşmasını sağlamaktadır. Bu reseptörleri kodlayan genlerde embriyonik dönemde oluşan inaktivasyonlar nedeniyle Leydig hücrelerinin gelişimi bozulur ve T üretimi azalır veya tamamen durur. T miktarına göre cinsel gelişim şekillenir (78).

T hiç sentezlenmezse dış genital yapı kız yönünde gelişir, fakat parametonefrik yapılar gelişmez. Metonefrik yapılar gelişir, fakat gelişimleri rudimenterdir. Testisler inmemiş olup, boyutları küçüktür. Leydig hücreleri bulunmaz (Leydig hücre aplazisi). FSH normal veya yüksek, LH çok yüksek, bazal testosteron düşüktür ve hCG uyarı testine yanıt vermez. Kız görünümünde doğan bu hastalar sıklıkla amenore ve meme gelişmemesi şikayetleriyle başvururlar (79).

T'nin yetersiz sentezlendiği kısmı LHR bozukluğunda erkek yönünde gelişim vardır. Dış genital organlar yetersiz virilize olmuştur ve mikropenis, hipospadias mevcuttur. Testisler çoğunlukla inmemiştir ve küçüktür. Pubertada virilizasyon bulguları gösterebilirler. Testis volumleri artar, fakat penil büyüme olmaz. LH yüksek, T düşüktür. hCG uyarı testinse kısmi T yanıtı mevcuttur (80).

AMH sentez ve reseptör bozuklukları (persistan müllerian kanal sendromu)

Nadir görülen bir genetik bozukluk olan Persistan müllerian kanal sendromu AMH veya AMH reseptörünü kodlayan genlerdeki mutasyonlar nedeniyle oluşur. Bu sendromda AMH etkisi olmadığından parametonefrik kanallardan uterus, fallop tüpleri ve vajenin üst kısmı gelişir (81).

Olgular genellikle asemptomatiktir, dış görünüşleri erkek yönünde gelişmiştir ve çoğunlukla inmemiş testis veya kasık fıtığı onarımı sırasında tesadüfen fark edilir. Farkedildikten sonra müllerian yapıların maligniteyi önlemek amaçlı çıkarılması gerekmektedir (81).

C. Diğer

Konjenital hipogonadotropik hipogonadizm

GnRH veya gonadotropin eksikliğine bağlı olarak gelişir. Yenidoğan kız bebeklerde bulgu vermezken, erkeklerde hipospadias, inmemiş testis, bifid skrotum, mikropenis görülür. En sık görülen genetik formlarından biri KAL1 gen mutasyonu

sonrası oluşan Kallman sendromudur ve erkeklerde hipospadias ile bulgu vermektedir. Gonadotropin ve androjenler düşüktür. Androjen replasman tedavisi uygulanır (82).

2.2.4. 46XX CGB

A. Gonadal (over) gelişim bozuklukları

Ovotestikular CGB (Ovotestikuler sendrom – OS)

OS aynı bireyde hem over, hem de testis dokusunun olduğu, nadir görülen CGB'dir. Eski adıyla 'Gerçek hermafroditizm' olarak isimlendirilen sendrom günümüzde ovotestikuler CGB olarak adlandırılmaktadır (83).

Kromozom yapısı çoğunlukla 46,XX olan bu sendromda nadiren 46,XY/46,XX kimerizm veya 46,XY'ye de rastlanabilir. Testis gelişiminden SRY gen ürünü olan TDF (Testis determining factor) sorumlu olsa da OS'li olguların sadece %10 kadarında SRY geni saptanmıştır. Bu bozuklukta asıl sorunun testis gelişiminden sorumlu, Y kromozomundan kenarda, otozomal veya X kromozomunda bulunan, mevcutluğu henüz kanıtlanmamış gen translokasyonlarının mevcutluğu ve bu hastalarda ekspere edilmesi olduğu düşünülmektedir (84).

Over ve testis dokusu aynı gonad içinde bulunabilir (ovotestis) veya ayrılıkta over ve testis mevcut olabilir. Gonadlar testis veya over dokularının varlığına göre miks ovotestis, bipolar ovotestis, over ve testis olmak üzere dört farklı gruba bölünür. Miks ovotestiste over ve testis dokuları karışık şekilde, bipolar ovotestisdeyse over ve testis dokuları birbirinde ayrı gonadın iki farklı tarafında yerleşmiştir (83).

Klinik olarak yenidoğan dönemindeki olgularda dış genital yapı kuşkuludur veya proksimal hipospadias mevcuttur. Daha ileri yaşlarda olgular jinekomasti, siklik hematuri veya gonadal ağrı, primer amenoreyle başvurular. Nadiren tamamen normal kız veya erkek fenotipi görülebilir (85).

İç genital yapıların gelişimi mevcut gonadların işlevselliğine bağlı olarak değişmektedir. Over olan tarafta Müller kanalı, testis olan tarafda Wolf kanalı gelişmektedir. Dış genital yapıların şekillenmesiye testis dokusuna bağlıdır. Genellikle overler histolojik olarak iyi gelişmiştir, fakat ovotestis veya testis dokusu iyi gelişmemiştir ve immatürdür (84).

Tanısı fizik muayene, hormonal analiz, hCG uyarı testis, radyolojik görüntüleme, laparoskopik görüntüleme ve gonadal biyopsi ile konulur (84).

Cinsiyet seçimi hasta bazında değerlendirilerek karar verilir, buna rağmen over dokusu daha baskın olduğundan kız yönünde yetiştirme daha sık tercih edilmektedir. Bunun dışında bu hastalarda da Y kromozomu bulunduğu gonadal tümör açısından yakın takip edilmeleri gerekmektedir (85).

Testikular CGB

46,XX kromozom yapısına ve erkek iç ve dış genital yapıya sahipler. Temel patoloji SRY geninin X kromozomu üzerinde bulunmasıdır. Ayrıca SOX9 duplikasyonu ve RSPO1 gen defektleri de görülebilmektedir (86).

Fenotip olarak testiküler CGB'li hastalar erkektir. Testisleri küçüktür, azospermi mevcuttur. İç genital organlar da erkek yönünde gelişmiştir. Hipospadias, inmemiş testis veya mikropenis nadirdir. Hormonal olarak hipogonadotropik hipogonadizm mevcuttur. Gecikmiş puberteyle başvururlar ve sperm üretimi olmadığı için infertil olurlar. Küçük ve atrofik testisler çıkarılarak testis protezi yerleştirilebilir ve androjen replasman tedavisi uygulanabilir (86).

B. Androjen fazlalığı

1. Fetal androjen fazlalığı

Cinsel farklılaşmanın kritik zamanlarında fetüs androjenlerin etkisine maruz kalırsa, kromozom yapısından bağımsız olarak dış genital organlarda virilizasyon

gelişebilir. Yetişkin erkeklerde esas androjen T olsa da, fetal dönemde DHT daha etkindir ve dış genital organların erkek yönünde farklılaşmasına neden olur. 46,XX kromozomuna sahip fetüsler erken 8-12.haftalarda DHT'ye maruz kalırsa labioskrotal füzyon ve fallus büyümesi, daha geç dönemlerdeyse sadece fallus büyümesi oluşabilir (87).

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH)

Kortizol üretim aşamalarında görev alan enzimlerden her hangi birinin eksikliği durumunda kortizol sentezi bozulur. Kortizol eksikliğinde ACTH hormon salgılanması artar ve adrenal bez hiperplazisine yol açar. Hastalık ismini bu patolojiden almaktadır. KAH vakalarında klinik tabloyu belirleyen iki mekanizma mevcuttur. Bir yandan üretimi bloklanan hormonların eksikliğinden meydana gelen etkiler, diğer yandan blok öncesi olan öncü steroidlerin artması klinik tabloyu belirler(88).

21-hidroksilaz eksikliği (21OHE)

21OHE KAH'ın en sık nedeni olup canlı doğumlarda 1/15000 insidansında görülür. KAH olgularının %90-95'inde 21-hidroksilaz enzim eksikliği mevcuttur. Bu enzim eksikliğinde CYP21A2 genindeki mutasyonlar steroid sentez basamaklarından olan 17-hidroksiprogesteronun (17-OHP) 11-deoksikortikosterona (11-DOC) dönüşümünün bozulmasına neden olurlar(89).

Hastalığın klasik ve nonklasik olmakla iki klinik formu vardır. Klasik tip de tuz kaybettiren ve basit virilizan tiplere bölünmektedir. Tuz kaybettiren tipte enzim aktivitesi %0-2 arasında, basit virilizan tipte %3-7 arasında değişmektedir(90).

Erken yaşta görülen klasik tipin aksine nonklasik tip daha gec başlar ve enzim aktivitesi %10-60 arasındadır. Bu formun görüldüğü hastalar çocukluk veya ergenlik döneminde hirsutizm, PKOS veya premature pubarşla başvurabilirler ve bu klinik formda cinsiyet gelişim bozukluğu izlenmez(90).

21-OHE kortizol ve aldosteron eksikliğine neden olmakla hiponatremi, dehidratasyon ve adrenal yetmezliğe neden olur. Zamanında fark edilmezse adrenal kriz ve hatta tablo ağırlaşır hastanın kaybedilmesi ile sonuçlanabilir(90).

Kortizol eksikliği ve dehidratasyonda adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve renin artar. ACTH kolesteroldan pregnolon sentezini artırır. Atran pregnolon 21OH eksikliği durumunda 3 β HSD ve 17OH yardımıyla DHEA ve androstenodiona (AD) dönüşür. Böylece adrenal kaynaklı androjenler ve ön metabolitler olan progesteron ve 17-OHP artar. AD, progesteron ve 17-OHP testosteron ve DHT'ye dönüşür. Bu da 46,XX fetüsün virilize olmasına ve CGB'nin oluşmasına neden oluyor (90).

İç genital organlardan Müller kanal yapıları gelişmiştir. Dış genital görüntülerinde tipik olarak klitoromegali, labial füzyon ve vestibulumda tek açıklık mevcuttur (89).

Tanı ve diğer KAH tiplerinden ayırıcı tanısında ön metabolitlerin serum düzeylerinin ölçülmesi (17-OHP,11-OH), steroid hormon düzeylerinin görülmesi, ACTH uyarı testi kullanılır (90).

Tedavisinde kortikosteroid ve mineralokortikoid hormon replasman tedavisi ve cerrahi düzeltme uygulanır(90).

11- β hidroksilaz eksikliği (11OHE)

11OHE KAH hastalarının %5-8'ni oluşturur ve insidansı 1/100000'dir. Bu enzim eksikliğinde CYP11B1 geninde olan mutasyon nedeniyle 11-deoksikortizolün kortizole ve 11DOK'un kortikosterona dönüşümü bloklanmaktadır (92).

Enzim eksikliğinde 11-deoksikortizol ve 11DOK gibi ön metabolitler birikmeye başlar. 11DOK zayıf mineralokortikoid etkiye sahiptir. Fakat aşırı birikimi tuz ve su tutulumuna, hipokalemi ve hipertansiyona neden olur. Bunun dışında kortizol sentezinin bloklanması 21OHE'de olduğu gibi androjenlerin artışına ve virilizasyona neden olur (88).

Tedavide glukokortikoid verilmesi kortizolün yerine konulmasını ve ACTH değerlerinin normale inmesini ve 11DOK2un birikimini azaltarak hipertansiyonun düzelmesine neden olur. Dirençli hipertansiyon vakalarında spirinolakton da verilebilir. Genital yapılar kız cinsiyete uygun cerrahi olarak düzeltilir (92).

2. Fetoplasental

Aromataz eksikliği

Gonadlar, plasenta, beyin ve yağ dokuda bulunan aromataz enzimi androjenleri östrojenlere çevirmektedir. Enzimi kodlayan genin mutasyonunda AD'nin E1'e, T'nin E2'e ve 16OH androstenodionun E3'e çevrilmesi bozulur. Bu durum kız fetüste 46,XX CGB'ye ve annede de virilizasyona neden olur. Anne serumunda ve amnion sıvısında androjen miktarı artar ve östrojen miktarı düşer (93).

Virilizasyon derecesi enzim eksikliğinin derecesine göre değişmektedir. Fakat iç genital yapılar etkilenmemektedir. Bu hastalarda gonadlar normale göre büyüktür: kızlarda overler kistik, erkekler testisler makroorşidizim şeklindedir (94).

Tipik özellikleri kemik yaşının geri olmasıdır. Kızlarda primer amenore, infertilite, hirsutizm, kliteromegali görülür. Östrojen replasman tedavisi uygulanmaktadır (94).

C.Diğer

Mülleriye agenezi/hipoplazi (MURCS)

Bu patoloji Müllerian kanal aplazisi, renal aplazi, servikotorasik anomalilerle karakterizedir (95).

Mayer-Rokitanski-Küster-Houser sendromu

Vajinal agenezi, uterus hipoplazisi veya agenezisi, bazı olgularda da renal anomaliler mevcuttur (95).

Vajinal atrezi (McKusick-Kaufman)

Vajinal septum, bikornuat kistik uterus ve polidaktili mevcuttur (95).

2.3. Hipospadias

2.3.1. Penis embriolojisi

Altıncı gestasyonel haftada kloakal membran, ‘ürogenital ve anal membranlara (sinüs), kloakal katlantılar da önde ürogenital, arkada anal katlantılara bölünür. Ürogenital katlantı kızlarda klitorise dönüşürken, erkeklerde SRY gen etkisiyle testise diferansiye olan gonadlarda Leydig hücrelerinden salınan T etkisiyle uzamaya devam eder ve ileride penisi oluşturur (16,24).

Ürogenital sinüsün proksimal kısmından mesane, pelvik ve distal fallik kısmından posterior ve membranöz üretra gelişir. Sinüsün fallik kısmı penil üretra gelişimine de katkıda bulunur. Sekizinci haftada üretral katlantıların her iki yanında ‘genital şişlik’ adı verilen iki adet kabarıklık oluşur. Bunlar erkekte skrotal şişkinliği oluşturur. Ürogenital sinüsün ventral fallik yüzey içine doğru uzamasıyla primer üretral oluk (urethral groove) oluşur. Ürogenital sinüsün anterior duvarları endodermal üretral plağı (urethral plate) oluşturmak üzere birleşirler(96).

Ürogenital sinüs üretral katlantılardan ayrılır ve üretral oluğu gelişimi tamamlanır. Sinüsün ektodermal kenarlarının birleşmesi de skrotal ve penil median rapheyi oluşturur. Bu kanal fallusun ucuna kadar uzanmaz. Bu dönemde dış genital organların görünümü her iki cinsten ayırdır. Onikinci haftaya kadar devam eden bu döneme farklanmamış evre adı verilir.

Erkeklerde dış genital organların gelişimi androjenlerin etkisiyle gestasyonel 9–12. haftalarda fallus (fetal penis) adını almış olan genital tüberkülün hızlı uzamasıyla karakterizedir. Bu uzama sırasında, fallus üretral katlantıları öne doğru çekerek üretral oluğun uzayan fallusun kaudal kısmına, koronaya kadar gelmesi sağlanır. Ancak, glans olarak bilinen en uç noktasına ulaşamaz (21,26).

Üretranın distal kısmı olan glanuler uretranın gelişimi net olarak bilinmemektedir. Glans ucundaki ektodermal hücreler 16. haftada glans içine göç ederek epitelyal kordon oluşturur. Daha sonra da bu kordonun rekanalize ve epitelize olmasıyla eksternal üretral açıklık oluşur. Diğer bir teoriye göreyse glanuler uretra ürogenital sinüd epitelinnin distale doğru yayılmasıyla oluşur. Daha sonra bu epitelyum skuamöz epitele diferanse olur (97).

Üretra gelişimi devam ederken dorsaldeki mezenkimal dokudan tunika albuginea tarafından sarmalanmış bir çift korpus kavernozum, korpus spongiozum, Buck's ve dartos fasyaları gelişir. Korpus kavernozumlar uretranın dorsalinde, korpus spongiozum iste uretrayı çepeçevre saracak şekilde oluşmaktadır. Bu yapıların üzeriniyse derinde Buck, yüzeyde dartos fasyaları örtmektedir (98).

Bu oluşumlar, üretranın tübularize olmasıyla eş zamanlı olarak gelişirler. Bu dokuların orta hatta yerlerini almaları da üretral plak gibi proksimalden distale doğrudur(98).

Prepüsyum üretral plağın ektodermal parçasından oluşur. Gestasyonun sekizinci haftasında penis shaftının her iki tarafında prepüsyal katlantılar görülmeye başlar. Bu yapılar üretra ile beraber büyüyerek penis shaftını sarar (97).

2.3.2. Penis anotomisi

Penis anatomik olarak iki kısımdan oluşmaktadır: korpus ve radiks. Penis ucundan pubise kadarki bölüm korpus penis, perineumda bulunan sabit kısım ise radiks penis olarak isimlendirilir. Korpus penisin ön yüzüne dorsum penis, arka yüzüne ise facies urethralis denir. Penis dorsalde bir çift korpus kavernozum penis ve uretranın çevresinde korpus spongiozum penis isimli üç adet silindirik, erektile dokudan oluşmaktadır. Bu dokular korpus penisten radiks penise kadar uzanmaktadır. Kavernoöz cisimler radiks peniste birbirinden ayrılarak krus penisleri, spongioz cisim ise bulbus penisi oluşturur. Üretranın büyük kısmı korpus spongiozum içinde seyreder. Üç silindirik cismin üzeri elastik, gevşek fasya ile örtülüdür (99).

Penisin derin ve yüzeyel olmakla iki fasyası vardır. Fascia penis superficialis (Tunica dartos) alttaki fasyaya (profunda) gevşek olarak bağlıdır. Fascia penis profunda (Buck fasyası) tunika albuginea ile fascia penis superficialis arasında bulunur. Korpus penisi sarar ve glans penise kadar uzanır. Bulbus penis ve krus penisi saran bölümü ürogenital diyafram fasyasına yapışıktır. Bunun dışında penisi sabitleyen iki adet bağ bulunmaktadır. Lig. Fundiforme penis Scarpa fasyasından oluşur ve penis kökünün dorsal ve yan taraflarına, lig. Suspensorium penis ise fascia profunda'dan ayrılır ve penis kökünün dorsoline bağlanır. Her bir korpus kavernozum tunika albuginea ile örtülüdür (98).

Penis derisi koyu renkli ve incedir. Altındaki yapılara gevşek olarak bağlandığı için kolay hareket edebilir. Deri altında yağ dokusu bulunmaz. Arka yüzde orta hat boyunca seyreden birleşme çizgisine raphe penis denilir. Penis derisi uç kısımda kendi üzerine kıvrılarak prepüsyum penisi (sünnet derisi) oluşturur (100).

Penis kanlanması

Penisi a. pudentalis internanın dalları olan a. dorsalis penis, a. profunda penis ve a. bulboüretalis tarafından kanlanmaktadır. Penis cildinin kanlanmasında a. pudentalis externa da rol alır. Penisin venöz drenajı dartosun altındaki yüzeyel ven ağı, Buck fasyası derindeki ven ağı ve korpus kavernozumları ve korpus spongiozumu drene eden pudental pleksus yardımıyla olur. Distal üretrayı ön ve arka üretral venler drene eder (100).

Penis lenfatik drenajı

Penil cildin lenfatik drenajı superfisiyal inguinal lenf bezlerine, glans ve distal üretranın lenfatik drenajı ise derin inguinal ve eksternal iliak lenf bezlerine boşalmaktadır. Korpus kavernozum ve proksimal üretra ise internal iliak lenf bezlerine drene olmaktadır (101).

Penis innervasyonu

Glans penis ve perigenital cildin afferent lifleri pudental sinir üzerinden gelir ve penisin ana duyusal sinirini oluşturur. Korpus kavernozumlar, kavernöz sinir üzerinden hem sempatik hem de parasempatik innervasyon alır. Sempatik sinirler vazokonstriksiyona, vezika seminalis ve prostat bezinde kontraksiyona, parasempatik lifler ise vazodilatasyona neden olur (101).

Üretra

Üretra erkek ve kadınlarda farklı anatomilere sahiptir. Kadın üretrası kısa olsa da, erkek üretrası daha uzun ve kompleks bir yapıya sahiptir.

Erkeklerde üretra üç bölümden oluşmaktadır: Prostatik, membranöz ve kavernöz. Prostatik bölüm, prostat bezi ile çevrelenmiştir. Bu parçanın dorsal duvarından çıkan verumontanum veya kollikulus seminalis lümen içine doğru genişler. Verumontanumun apeksinde kör açılımlı utrikulus prostatikus, mülleriye kanal kalıntısıdır. Duktus deferensin terminal parçası olan ejakulatuar duktuslar utrikülün her iki yanına açılır (97).

Membranöz kısım en dar ve en kısa parçadır. Kavernöz kısmın lümeni geniştir ve penis boyunca devam edip glans ucuna açılır. Bu bölgede üretra dorsoventral yönde biraz daha genişleyerek fossa navikularis ismini alır (100).

Prostatik üretra, üretral lümeni kapalı tutan prostatın fibromusküler dokusu tarafından sarılıdır. Membranöz parça, derin transvers perineal çizgili kas liflerinin oluşturduğu sfinkter ile çevrelenir. Kavernöz parça, korpus kavernozum üretra tarafından sarılır.

Üretra lümeninin derinlerinde çok sayıda lakünler görülür. Lakünler müköz sekresyon yapan Littre glandlarının içerisine girerler (101).

2.3.3. Hipospadiasın tanımlanması ve tarihçesi

Hipospadias üretral açıklığın normal glans ucundaki yerleşimine göre daha proksimalde yerleşmesi, penil eğrilik ve penil glansı saran sünnet derisinin ventralde eksik olması ile karakterize, erkek çocuklarında sık karşılaşılan genitoüriner anomalidir. Hastalık ismini yunancadaki ‘hypo’ (altında, aşağıda) ve ‘spadon’ (delik, yarık) kelimelerinin birleşmesinden almıştır. Bu anomali halk arasında ‘yarım sünnetli’ veya ‘peygamber sünnetli’ olarak da anılmaktadır (102).

Embriogenez döneminde dış genital organların erkek yönünde farklılaşması zamanı üretra kapanmasının tamamlanmaması nedeniyle oluşur. Üretral açıklığın seviyesi bu kapanmanın durma noktasına göre konumlanır ve hipospadiasın derecesini belirler.

Hipospadiasın tarihine bakıldığında anomalinin iki bin yıl öncesinden tanımlandığı görülmektedir. Hastalığın tedavisine yönelik ilk cerrahi girişimlerin milattan sonra bir ve ikinci yüzyılda İskenderiyeli Heliodoros ve Antyllus tarafından yapıldığı görülmüştür. Galen bir çok hastalık gibi hipospadias anomalisini de ilk tanımlayanlardan biri olmuş ve kordi anomalisinden de bahsetmiştir. Milattan sonra ikinci yüzyılda yaşayan Galen hipospadiasın tedavisinde üretral açıklık seviyesine kadar amputasyon ve glansın şeklini koruyacak konik bir insizyon önermiştir (102).

İlerleyen dönemlerde İslam dünyası alimlerinden dokuzuncu yüzyılda yaşamış Ebu Kasım-Ül Zahravi ve XV yüzyılda yaşamış ünlü türk cerrah Şerafettin Sabuncuoğlu hipospadias tedavisine yönelik cerrahi teknikler önermişler. Sabuncuoğlu hipospadias sınıflanmasından da ayrıntılı bahsetmiştir (3).

Hipospadias hastalığının geniş olarak araştırılması ve güncel tedavi yöntemlerinin temeli XIX yüzyıla dayanmaktadır. Güncel modern hipospadias cerrahisi 1869’da Thiersch ve 1874’de Duplayın prepisyum kullanılarak üretroplastiyi tanımlamalarıyla başlamıştır. Bunun dışında XIX. yüzyıl sonlarına doğru pedinküllü prepisyum flepleri ve skrotal dokuların hipospadias cerrahisinde kullanılması önerilmiştir (4).

Günümüzde kullanılan bir çok hipospadias onarım tekniği XX. yüzyılda tanımlanmıştır. Mathieu 1932 yılında meatal tabanlı flep ile tek seansta hipospadias onarımını geliştirmiştir. Duckett 1981’de distal hipospadias vakaları için metal ilerletme ve glanüloplasti (MAGPI) tekniğini ve Snodgrass 1994’de tübularize insize üretroplasti (TIPU) tekniğini yayınlamasıyla hipospadias cerrahisinde önemli ölçüde yol alınmış ve ağır vakalar da başarıyla tedavi edilmeye başlanmıştır. Hipospadias cerrahisinde tanımlanmış yüzlerle teknik vardır ve “cerrahide daha önce tanımlanmamış yeni bir şey yoktur” deyişi hipospadias için de söylenilebilir (102).

2.3.4. Hipospadias epidemiyolojisi

Hipospadias insidansının üretral açıklığın seviyesine bakılmaksızın 1000 canlı erkek doğumda 0.4 - 8.2 arasında olduğu düşünülmektedir. Coğrafi, çevresel veya genetik etkenler ve veri toplamadaki farklılıklar nedeniyle bu oranın geniş varyasyonda olmasına neden olabilir. Beyaz ırkta daha yaygın olan hipospadias, Afrika Amerikalılarında orta düzeyde, Latin Amerika erkeklerinde daha ender görülmektedir. Son dönemlerde Avrupa ve Kuzey Amerika’da hipospadias insidansında 1970’ler ve 1990’lar arasında iki katına çıkan bir artış kaydedilmiştir. Veriler şiddetli vakaların daha çok arttığını göstermektedir. Artan oranlara düşük doğum ağırlıklı doğumların ve bu bebeklerin sağkalım oranlarının artması veya anti-androjenik aktiviteye sahip ajanlara fetal maruziyetin artması neden olabilir. Daha az gelişmiş ülkelerde hipospadias insidansında artış kaydedilmemiştir (103).

Olguların yaklaşık %10’u ailesel olup, ailede hipospadiaslı çocuğun olması, diğer çocuklarda da bu anomalinin görülme sıklığını artırmaktadır. Bunun dışında hipospadias seviyesine göre bakıldığında distal tipler 1/80-125 oranında, penil tipler 1/1250, penoskrotal ve perineal tipler 1/3300 oranında görülmektedir (104).

2.3.5. Hipospadias etiyolojisi

Hipospadias etiyolojisi ile ilgili genetik yatkınlık, doğum öncesi yetersiz hormonal uyarı, maternal-plasental faktörler ve çevresel etkiler dahil birçok hipotez ileri sürülmüştür. Hipospadias etiyolojisinin multifaktoriyal olduğu düşünülmüştür.

Genetik yatkınlık

Ailesel tutulumlar bu anomalide görülmelidir. Olguların yaklaşık %7'sinin birinci, ikinci veya üçüncü derece akrabaları da etkilemiştir. Genetik geçiş proksimal tiplerde distal tiplere göre daha sıktır. Hipospadiaslı bir çocuğun erkek kardeşinin hipospadias olma ihtimali %9-17'dir. Genetik nedenler anne ve babadan eşit oranda aktarılmaktadır. Olguların sadece %30'unda genetik neden tam olarak açıklanabilmektedir (105).

Hipospadias 200'den fazla sendroma eşlik edebilmektedir. Bunlardan en iyi bilinenleri, WAGR sendromu (Wilms tümörü, aniridi, genitoüriner malformasyonlar ve mental retardasyon), Smith-Lemli-Opitz sendromu (kalp, akciğer, gastrointestinal ve genitoüriner sistem malformasyonları) ve Denys-Drash sendromudur (genitoüriner malformasyonlar ve Wilms tümörüne duyarlılık). Bunun dışında hipospadias vakalarında CXorf6 geni sıklıkla izole edilmektedir (106).

Maternal-plasental faktörler

Epidemiyolojik çalışmalarla prematüre doğan çocuklarda ve monokoryonik ikizlerde hipospadias insidansının arttığı gösterilmiştir. Bunun dışında, daha ağır hipospadias olgularının maternal hipertansiyon, oligohidramniyoz, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olduğu görülmüştür, bu da altta yatan plasental yetmezliğin muhtemelen fetüse yetersiz hCG sağlanması yoluyla önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Yetersiz hCG düzeylerinin ilk trimesterde T, dolayısıyla DHT sentezinin bozulmasına neden olarak dış genital organların erkek yönünde farklılaşmasını engellediği düşünülmektedir (107).

Bazı çalışmalar invitro fertilizasyon (IVF) ile doğan erkek çocuklarının beş kat daha fazla hipospadias riski taşıdığını göstermiştir. İVF doğrudan düşük doğum ağırlığı ve prematürite ile ilgilidir ve her iki durumun da hipospadias oluşumunu artırdığı bilinmektedir, fakat bunun dolaylı bir etki olup olmadığı konusunda hala tartışmalar mevcuttur (108).

Hormonal ve çevresel etkiler

Çoğu olguda hipospadias izole bir durum olarak ortaya çıkar. Eşlik eden anomaliler arasında en sık tek veya bilateral inmemiş testis ve mikropenis görülür. Bu komorbiditelerin birlikte ortaya çıkması, embriyogenez sırasında hormonal etkinin eksikliğinden kaynaklanabilir (103). Androjen ve östrojenlerin her ikisi de genital gelişimde kritik rol oynar ve dengesizlik durumunda hipospadias, mikropenis ve kuşkulu genital yapı gibi çeşitli cinsiyet gelişim belirtileri görülebilir. Prenatal androjen maruziyetinin bozulduğu hipospadiaslı erkek çocuklarda anogenital mesafenin azaltılması bu teoriyi destekleyen klinik bir bulgudur.

Dış genital organların erkek yönünde farklılaşması için androjenlerin androjen reseptörleri (AR) üzerinden etki etmesi gerekmektedir. Hipospadiaslı olgularda genital cilt hücrelerinden AR gen ekspresyonunun kontrol grubuna göre daha az olduğu görülmüştür (109).

Düşük riski ve diğer komplikasyonlar için progesteron alan kadınların erkek çocuklarında hipospadias görülme riski iki kat artmıştır. Bunun dışında sentetik östrojenlere annenin maruz kalmasının fare modellerinde hipospadiası indüklediği hayvan çalışmalarında gösterilmiştir.

Bir başka önemli hipotez, bazı erkek üreme bozukluklarının (kriptorşidizm, hipospadias, erkek subfertilitesi ve testis kanseri) birbiriyle bağlantılı olduğunu ve bozulmuş bir testis gelişiminden kaynaklandığını varsayar. Bu, testiküler disgenez sendromu olarak bilinir (109).

2.3.6. Hipospadias sınıflanması

Hipospadias anomalisinin tanımlanmasında çeşitli sınıflanmalar önerilmiştir (110) (Tablo 2.3). Bu sınıflanmaların büyük çoğunluğu üretral açıklığın ameliyat öncesi veya ameliyat sırasındaki lokalizasyonuna dayanarak yapılmıştır. Popüler sınıflanmalardan biri Smith tarafından önerilen ve üretral açıklığın koronadan glansın ucuna kadar olan yerleşimleri 'birinci', subkoronal bölgeden penoskrotal birleşim

yerine kadar penis gövdesi üzerindeki 'ikinci' ve penoskrotal birleşim yerinden perineye doğru daha aşağı yerleşimli olanlarda 'üçüncü' derece olarak adlandırılmıştır (4,111).

Diğer yaygın olarak kullanılan sınıflanma Barcat tarafından önerilen ve ameliyat sırasında mevcut kordinin onarılmasından sonra üretral açıklığın alacağı yeni lokalizasyona göre yapılmış, anterior (glanüler hipospadias ve megameatus, koronal, anterior penil veya subkoronal, midpenil) ve posterior (posterior penil, penoskrotal, skrotal, perineal) hipospadias olarak tanımlanmıştır (3).

En son Orkiszewski'nin 2010 yılında Hadidi sınıflanmasından modifiye ettiği güncel sınıflandırmaya göre degloving sonrası eksternal mea pubisten geçen hayali yatay çizginin üzerinde ise penil hipospadias, pubisin daha aşağısında ise proksimal hipospadias adını alır. Penil hipospadias glanüler, distal, midşaft ve proksimal penil hipospadias olarak sınıflandırılır. Proksimal hipospadias ise skrotal ve perineal hipospadias olarak ayrılır (110).

Smith 1938	Schaefer 1959	Avellan 1975	Browne 1938	Duckett 1996	Hadidi 2004	Orkiszewski 2010
Birinci derece	Glanuler	Glanuler	Glanuler	Glanuler	Glanular	Glanular/Koronal
İkinci derece	Penil	Penil	Subkoronal	Subkoronal	Distal	Distal 1/3
				Distal penil		
			Midşaft	Midşaft		Midşaft
Üçüncü derece	Perineal			Proksimal penil	Proksimal	Proximal 1/3
		Penoperineal	Penoskrotal	Penoskrotal		
		Perineal	Midskrotal	Skrotal		Skrotal
		Bulbar	Perineal	Perineal		Perineal

Tablo 2.3. Hipospadias sınıflanmaları

2.3.7. Hipospadias kliniği

Hipospadias vakalarının kliniği sünnet sırasında belli olan Megameatus İntakt Prepisyum (MİP) anomalisinden doğum sırasında fark edilen cinsiyetin belirlenememesine neden olabilecek proksimal hipospadias, kordi, bifid skrotum görülmesine kadar değişebilir.

İleri yaşlardaki hipospadiaslı çocuklar üretral meatusun anormal yerleşimi ve kordi nedeniyle ayakta işerken bacaklarını ıslatma, idrarın ince, zor ve uzun sürede akması veya fiskiye tarzında olması gibi sorunlar yaşarlar. İleri derecede kordisi olan çocuklar ereksiyon sırasında ağrı duyabilirler. Kordi düzeltilmediği takdirde erişkin yaşlarda cinsel ilişki ile ilgili sorunlar da yaşanır. Hipospadiasın neden olduğu görünüm, çocuğun psikoseksüel yaşamını olumsuz biçimde etkilemektedir (112).

2.3.8. Hipospadiasta tanısal değerlendirme

Hipospadiaslı çocukların fizik muayenesinde üretral meatusun yerinin saptanması, bunun dışında kordi varlığı ve derecesi, penil derinin özellikleri (mobilitesi ve kalınlığı), penil torsiyonun, penisin ve glansın büyüklüğü, testislerin büyüklüğü ve yerleşimi, bifid skrotum, penil transpozisyon varlığı değerlendirilmelidir (113).

Eşlik eden tek taraflı veya bilateral inmemiş testis varlığında CGB açısından dikkatli olunması gerekmektedir. Distal olgularda CGB varlığı genel popülasyondan farklı olmasa da, proksimal hipospadiaslı hastalarda bu risk artmıştır. Bu hastaların hormonal değerlendirme için çocuk endokrinoloji uzmanına ve gerekirse genetik değerlendirme açısından çocuk genetik uzmanına yönlendirilmesi gerekmektedir (114)

Özellikle proksimal hipospadiaslı hastalarda prostatik utrikul gibi ek genitoüriner anomalilerin saptanması için USG muayanesi yapılması faydalı olabilmektedir. Mülleriyen kanal artığı olan prostatik utrikul ameliyat sonrası tıkanıklık ve idrar yolu enfeksiyonlarına neden olabilir. Bunun dışında ameliyat

sırasında sistoskopik muayene USG ile görüntülenemeyen ek anomalilerin varlığını saptayabilmekte yardımcı olabilir (103).

2.3.9. Hipospadiasa eşlik eden anomaliler

Hipospadiasa en sık eşlik eden patolojiler inmemiş testis (%7-13) ve kasık fıtığıdır (%4-5). Khuri ve ark. araştırmalarında, inmemiş testisin % 9,3 inguinal herninin ise % 9,1 oranında hipospadias birlikteliğini ortaya koymuşlardır. Üretral açıklık ne kadar proksimaldeyse hipospadiasla birlikte ek üriner anomali görülme sıklığı da o kadar yükselir. Hipospadiasta üretral açıklık ne kadar proksimalde ise cinsiyet gelişim bozukluklarının eşlik etme olasılığı da o kadar artmıştır. Özellikle hipospadiasla birlikte tek taraflı veya bilateral inmemiş testis de mevcut ise bu oran daha da yükselir (5).

Üst üriner sistem anomalileri daha az sıklıkta eşlik etmektedir. Hipospadiaslı olgularda hafif-orta derecede vezikoüreteral reflü (VUR), hafif-orta derecede hidronefroz (üreteropelvikbileşke darlığı) ve rotasyon anomalileri (malrotasyon, pelvik böbrek) görülmektedir. Hipospadiasın derecesi ile eşlik eden anomali sıklığı arasında ilişki yoktur. Fakat penoskrotal ve perineal hipospadiaslar, başka organ sistemleriyle ilgili anomalilerle birlikte görüldüğünde, üst üriner sistem anomalilerinin sıklığı % 50'lere çıkmaktadır (6).

Müller kanalının embriyonik kalıntısı olan prostatik utrikul yenidoğanda %4 yetişkinlerde %1 sıklıkta görülür. Doğumsaldır ve sıklıkla hipospadias, inmemiş testis ve böbrek agenezisi ile birlikte görülür. Hipospadias ve CGB olan olgularda % 11-14 kadarında prostatik utrikül görülebilmektedir. Perineal hipospadiasla birlikte görülme sıklığı %50'dir.

Hipospadiasla birlikte kalp-dolaşım sistemi anomalileri (%0,7), kas-iskelet sistemi anomalileri (%5,6), mide barsak kanalı anomalileri (%3,9) ve nörolojik anomalilerin de (%2,8) görüldüğü bildirilmiştir (114).

2.3.10. Hipospadias cerrahisi

Hipospadias tedavisi düzeltici cerrahi ameliyatla yapılan ürogenital sistem anomalisidir. Tedavi planlanmasında ameliyatın zamanlanması, cerrahi teknik seçimi hasta bazında yapılmaktadır.

Ameliyat zamanlanması

Cerrahi zamanlama penis şekli, anestezi riski, tuvalet eğitimi, hasta yaşı göz önünde bulundurularak planlanmaktadır.

Mikropenis mevcut değilse, penis boyutu erken cerrahi onarım için bir engel değildir. Penil kordi varlığında öncelikle kordinin düzeltilmesi, sonrasında üreteroplasti yapılması önerilmektedir (113).

Altı aydan büyük çocuklarda anestezi açısından daha büyük çocuklara göre risk saptanmamıştır. Bunun dışında çocuğun tuvalet eğitimi başlamadan ameliyatının 6-18 ay arası yapılması, eğer bu dönem geçmişse dört yaşına kadar beklemek gerektiği belirtilmiştir.

Mümkün olduğunca erken yapılan hipospadias onarımı psikolojik olarak çocukta sağlıklı bir vücut algısı oluşmasını sağlar. Okul çağında hipospadiaslı çocukların atipik cinsiyet davranışı gösterdikleri bildirilmiştir (115).

Otuzuncu aydan 5,5 yaşına kadar olan çocuklar cerrahi sırasında fiziksel zarar verileceğini, cinsel organının tamamen kesileceğini, işlev görmeyeceğini, cinsiyetlerinin değiştirileceğini düşünerek kaygı yaşarlar. Bu nedenle 30. aydan önce hipospadias onarımı yapılması önemlidir (113).

Ameliyat sonrası fistül gelişmesi durumunda veya ikinci aşama ameliyat gereken çocuklarda iki ameliyat arasında 6 veya 12 ay, bazen daha uzun süre beklenmesi gerekmektedir. Bu süre doku iyileşme sürecinin tamamlanması için gerekmektedir (113).

Erken yaşıta yapılan cerrahinin avantajları; kateterin daha kısa sürede çıkartılması, hijyenin kolay sağlanabilmesi, postoperatif bakım kolaylığı, analjezi gereksiniminin az olması, çocuktaki anksiyetenin azalması dolayısıyla anne ile çocuk arasındaki ilişkinin daha iyi olması olarak sıralanabilir (115).

Cerrahi tedavi

Hipospadiasın tedavisi cerrahidir. Hipospadias cerrahisinin amacı penise normale yakın görünüm ve fonksiyon kazandırmaktır. Cerrahi tedavinin hedefleri aşağıdaki gibidir:

- Varsa penil kordinin düzeltilmesi
- Üretral meatusun glans ucuna taşınması
- Simetrik ve konik görünümlü bir glans oluşturulması
- İyi kalibrasyonda bir üretra oluşturulması ve normal işeme
- Normale yakın görünüm

Hipospadias onarımı ventral eğriliğin (penil kurvatur) düzeltilmesi, üretroplasti, neoüretra ile üzerini örten deri arasına destek dokusu getirilmesi, glanuloplasti, cilt kapatılması, prepüsyumun çıkarılması (sünnet) veya rekonstrüksiyonunu içerir (116).

Penil kurvatur onarımı

Penil kurvaturun mevcut olduğu hastalarda sünnet derisinin penis köküne kadar soyulmasıyla olguların %80'inde, ventral yüzdeki fibrotik dokuların çıkarılmasıyla diğer %15 hastada fayda sağlansa da, %5 hastada kurvatur devam edebilir (4). Bu hastalarda kordi düzeltilmesi için farklı teknikler kullanılabilir:

- TAP (Tunika albuginea plikasyonu)

Bu yöntemde penis deglove edildikten sonra saat 2 ve 10 yönünde Buck's fasyası açılır ve her iki tarafda tunika albugineaya transvers birbirine paralel iki adet kesi yapılır. Sonra bu kesiler dış kenarlarından dikilir (117).

- Nesbit prosedürü

Penis dorasl yüznde açılanmanın en fazla olduğu yerde tunika albuginea vertikal kesilip transvers dikilir (insizyonel Nesbit) veya tunika albugineadan bir parça çıkarılarak dikilir (eksizyonel Nesbit) (118).

- Dorsal orta hat plikasyonu (Baskin yöntemi)

Buck's fasyası eğriliğin en fazla olduğu bölgenin karşısına gelen yerde orta hattın kesilir ve ters yönde dikilir (117)

- Korporal rotasyon

Penisin aksiyal rotasyonu varlığında epispadias onarımında yapıldığı gibi korpuslar serbestlenir ve eğriliğin yönüne uygun şekilde döndürülerek dikilir (117).

Üretroplasti

Üreteroplasti hipospadias cerrahisinin temelini oluşturur ve gelişimi yarım kalmış üretranın glans ucuna kadar uzatılmasını amaçlar. Hipospadias cerrahisinde modifikasyonlarıyla beraber 300'ün üzerinde teknik bulunmaktadır. Fakat tüm hipospadias hastalarına uygulanabilecek ortak cerrahi teknik yoktur. Bazı yöntemler daha sık olarak kullanılsa da cerrahi teknik anomalinin şekline ve cerrahin tercihine göre seçilir (116).

Meanın distalde yerleştiği olgularda üretroplastide sık kullanılan yöntemlere tübularize insize plate üretroplasti (TIPU), Meatal advancement and glanuloplasti

incorporated (MAGPI), Mathieu, Glandular approximation plasty (GAP) örnek gösterilebilir.

Meanın proksimalde yerleştiği, penil cildin yetersiz olduğu, şiddetli kordinin mevcut olduğu vakalarda onarım cerrahın seçimine göre tek (Duckett, Onlay ada flebi, Koyagani) veya iki aşamalı olarak yapılır. Tüm onarım tekniklerinde ilk önce penil cilt penis köküne kadar deglove edilir ve penil kordi düzeltilir. Sonrasında oluşan cilt defekti flep (Byars flebi, Button-hole flebi) veya greft (inceltirilmiş deri, prepüsyum, yanak iç mukozası) kullanılarak kapatılır. İkinci aşamadaysa uygun üretroplasti yöntemi kullanılarak üretra glans ucuna kadar getirilir (116).

Tübularize insize plate üretroplasti (TIPU)

TIPU ilk defa 1994 yılında Snodgrass tarafından tanımlanmıştır. TIPU tekniğinin özellikle distal hipospadias tanısı almış olan vakaların tümünde uygulanabilirliği iddia edilmiştir. Bunun yanı sıra TIPU kolay uygulanabilirliği, düşük komplikasyon oranı ve iyi sonuçları nedeniyle birçok teknik içinde artık oldukça sık tercih edilen bir alternatiftir (119).

Tekniğin orjinalinde öncelikle glansa askı sütürtlü konulduktan sonra meanın 1-2 mm proksimalinden sünnet kesisi yapılır ve penis cildi degove edilir. Kordi mevcutsa onarılır. Sonrasında glans kanatlarından başlayarak meayı da içine alacak şekilde U şekille kesi yapılır ve kesi üretral plate'yi ayıracak şekilde derinleştirilir. Sonrasında üretral plate orta kısımdan vertikal olarak meadan glans ucuna kadar kesilir. Sonrasında çocuğun yaşına uygun boyutlu sonda üzerinden 6/0 veya 7/0 dikişler ile üretra tubularize edilir. Neomeatusun yuvarlak değil, oval konfigürasyonda olmasına dikkat edilmesi gerekmektedir (119).

Dartos dokusuna ait herhangi bir parça, neöüretranın üzerini kapatmak için kullanılabilir. Glanuloplasti sonrası cerrahın ve ailenin seçimine göre sünnet veya prepüsyum rekonstruksiyonu yapılır (119).

Meatal advancement and glanuloplasti incorporated (MAGPI)

Glanüler ve bazı subkoronal hipospadiasların onarımında kullanılabilir. Koronayı çepeçevre dönen bir sünnet kesisi ile başlanır. Ventral yüzeydeki cilt proksimale doğru sıyrılır ve kordi varsa düzeltilir. Üretral plate'nin dorsal duvarı glans ucuna kadar vertikal kesilir ve transvers olarak kapatılır. Glansa konik bir şekil kazandırabilmek için glandüloplasti yapılır (120).

Mathieu

Kordinin eşlik etmediği distal hipospadias olgularda Mathieu yöntemi uygulanabilir. Bu olgularda Mathieu yöntemi kullanılması için gereken koşullardan biri de mea proksimaldeki penil cildin kalın ve sağlam olmasıdır (121).

Öncelikle mea ile glans ucu arasındaki mesafe ölçülür ve bu mesafeye uygun proksimaldeki deri, kanlanması bozulmayacak şekilde yukarı doğru U şekilli flep olarak kaldırılır. Sonrasında glans kanatlarında glans ucundan meaya kadar paralel kesi yapılır. Kesi gerginlik oluşturmaz şekilde derinleştirilir. Proksimaldeki ciltten kaldırılmış olan flep glans ikiye ayrılmış glans kanatların iç kısmındaki üretral plate'ye anastomoz edilir ve yeni üretra oluşturulur. Gereklik halinde yeni üretra üzerine destek amaçlı prepüsyum derisinden hazırlanan dezepitelize doku veya skrotumdan taşınan tunika vajinalis örtülebilir. Daha sonra glans kanatlarının dış kısmı mattress dikişleriyle yaklaştırılır (121).

Glandular approximation plasty (GAP)

Meanın geniş olduğu (megameatus) olgularda GAP tercih edilebilir. Glanüler yerleşimli meanın her iki yanından glanüler doku ortada tübularize edilebilecek bir şerit bırakacak kalınlıkta insize edilir. Bu plak uca kadar tübularize edildikten sonra her iki yandaki glanüler kanatlar da tüpün üstünü rahatça sarabilecek ölçüde serbestleştirilip glanüloplasti yapılır. Sonrasında sünnet veya prepüsyum rekonstruksiyonu uygulanır (122).

Duckett damar saplı transvers prepüsyal ada flebi yöntemi

Damar saplı prepüsyal ada flebinin kullanıldığı en popüler yöntemdir. Prepüsyumun iç yüzündeki deriden hazırlanan damar saplı bir flebin tübularizasyonu ile üretra oluşturulmaktadır. Ameliyat sünnet kesisiyle başlar ve penis cildi deglove edilir. Kordi mevcutsa eksize edilir. Üretral meatusun glans ucuna olan uzaklığı ölçülür ve prepüsyumun iç yüzündeki dokudan bu mesafeye uygun uzunluk ve ende bir flep tasarlanır. İşaretlenen yerden insize edilen greft, damarları korunarak prepüsyumun dorsal yüzündeki deriden kurtarılır. Bu greft kateter etrafında tübularize edilir ve üretraya anastamoz edilir. Glansın yapısına göre üretra ya glans içinden hazırlanan tünelden geçirilir veya glans kanatları iki yana açılıp ortasına yatırılır ve glans kanatları tekrar orta hatta birleştirilir (123).

Onlay ada flebi yöntemi

Bu yöntemde, şerit halinde yerinde bırakılan üretral plak üzerine prepüsyumun iç yüzü çevrilen serbest veya damar saplı deri şeriti kapatılmaktadır. Prepüsyumun olmadığı durumlarda üretral plağın üzerine serbest inceltirilmiş deri, ağız içi mukozası veya mesane mukozası greftleri getirilebilir (124).

Byars flebi

Penis köküne kadar sünnet derisi deglove edildikten sonra kordiyeye etki eden olan fibroz bantlar eksize edilir. Mea proksimale doğru yer değişir ve penis boyu uzar. Dorsaldeki prepüsyum fazlalığının iç kısmının cilt tabakası ayrılır, vertikal olarak kesilir ve oluşturulan sağ ve sol flep penisin ventral yüzeyinde glansla mea arasında oluşan cilt defekti yerine dikilir (125).

Button-Hole flebi

Diğer adıyla total prepüsyal flep (TPF) tekniğinde tüm penoskrotal hipospadias onarım tekniklerinde olduğu gibi önce penis deglovasyonu ve kordi onarımı yapılır. Sonrasında ventralde olan prepüsyum cildinin iç kısmı cilden ayrılır ve glansa uygun

gelecek şekilde dorsal penil ven korunarak orta kısmından delik açılır. Glans hazırlanan flepin ortasındaki delikten geçiriler ve flep penisin ventral yüzüne getirilerek tespitlenir (126).

Bracka ameliyatı

Proksimal hipospadias onarımında kullanılan bu teknik iki aşamalı olarak yapılmaktadır. İlk seansta penisteki eğrilik düzeltilir, glans tam ortadan kesilip iki kanat halinde açılır. Prepüsyumun iç yüzünden alınan serbest greft penis ve glansın serbest yüzüne tespitlenir. İkinci seansta da ventral yüze taşınmış olan bu greft tübularize edilerek üretroplasti ve glanuloplasti yapılır (127).

Cecil-Culp onarımı

İki aşamalı hipospadias onarım tekniği olarak tanımlanan Cecil onarımında prensip, üretranın onarımı sonrasında iyileşme döneminde, üretranın skrotuma gömülmesidir. Genellikle onarımın glansa kadar ulaştığı bu yöntem, daha sonra Culp tarafından modifiye edilerek, üretranın meatusa kadar ulaşması sağlanmıştır. İki aşamalı olması dolayısı ile günümüzde birincil hipospadias olgularında çok tercih edilmese de, penis cildinin yeterli olmadığı ikincil olgularda, uygulanabilir bir yöntemdir (116).

2.3.11. Komplikasyonlar ve uzun dönem sonuçlar

Hipospadias onarımı sonrası erken ve geç dönemde çeşitli komplikasyonlar görülebilir. Geliştirilen her yeni cerrahi teknik bu komplikasyonları azaltmaya ve daha iyi sonuçlar elde edilmesine yönelmiştir.

Hipospadias cerrahisini erken komplikasyonları: Kanama, hematoma, ödem, yara yeri enfeksiyonu, yara ayrılması, cild nekrozu, idrar yolu enfeksiyonu, üriner retansiyon kataterle ilgili komplikasyonlardır (128).

Hipospadias cerrahisini geç komplikasyonları: Üretrokutanöz fistül, meatal darlık, persistan kordi, balanitis xerotica obliterans, üretrosel, üretral stenoz ve/veya divertikül, idrar akımında zayıflık, megaüretra, kıllı üretra, meatal retraksiyon ve penil deformitedir (129).

En sık karşılaşılan geç dönem komplikasyonlar üretrokutanöz fistül ve meatal darlıktır. Fistül oranı distal hipospadiaslı olgularda %5 civarında görülse de, meası proksimalde yerleşen olgularda bu oran %30'un üzerine çıkmaktadır (129).

2.4. Yara iyileşmesi

Yara iyileşmesi canlı vücutta doku bütünlüğünün sağlanması için gerekli, birçok hücre türü ve grubunun ortaklaşa rol aldığı en önemli fizyolojik olaylardan biridir. Her dokunun hasara karşı verdiği bir yara iyileşmesi yanıtı vardır. Deri yara iyileşmesinin en sık araştırıldığı dokudur (130).

Yara iyileşmesi primer ve sekonder olarak iki şekilde gerçekleşebilmektedir. Primer yara iyileşmesi, derideki temiz, enfekte olmamış, kenarları süturlarla birbirine yaklaştırılmış cerrahi insizyonun iyileşmesidir. Yapılan insizyon, epitel bazal membranının sürekliliğinde yalnızca fokal bir bozulma yapar ve nispeten az sayıda epitel ve bağ dokusu hücrelerinin ölmesine neden olur. Dar insizyon aralığı önce fibrin kan pıhtısıyla dolar, granülasyon dokusu hızla bu pıhtıya invaze olur ve son olarak yaranın üzeri epitelle örtülür. Sekonder yara iyileşmesi, yara kenarlarının dikiş materyali ile bir araya getirilmediği veya getirilemediği, doku kaybıyla seyreden ameliyat yara bölgelerinin spontan iyileşmeye bırakılan iyileşmesidir. Bu iyileşme primer yara iyileşmesinden daha yavaş seyreder ve daha çok hücre ve doku artığı olduğu için daha şiddetli bir inflamatuvar cevap oluşturur. Sekonder yaraların iyileşme süreleri, yaranın derinliğine ve kenarların birbirinden uzaklığına bağlıdır (130).

2.4.1. Normal yara iyileşmesinin mekanizmaları

Bir hasar oluştuğu andan itibaren iyileşme fazları da eş zamanlı olarak başlar. Bu aşamalar oluşan travmayı takiben inflamatuvar faz, proliferasyon fazı, kontraksiyon fazı ile matürasyon (remodelling-yeniden şekillenme) fazlarıdır.

İnflamatuvar faz

Yaralanma oluştuktan sonra bütünlüğü bozulan deri katmanlarında inflamatuvar yanıt başlar. Bu aşama yaralanma oluştuğu andan 5. güne kadar devam eder. İnflamatuvar yanıt iki evre halinde gerçekleşir: erken inflamasyon ve geç inflamasyon. Erken inflamasyonda nötrofil infiltrasyonu ön planda iken, geç inflamasyonda makrofaj ve lenfositlerin infiltrasyonu vardır. İlk olarak vasküler kontraksiyon ve koagülasyon görülür. Yaralanma sonucu açığa çıkan kollajen intrinsik ve ekstrinsik pıhtılaşma yollarını aktive ederek hemostazı, tromboksan A2 ve prostaglandin 2-alfa ise vazokonstriksiyonu başlatır. Koagülasyon kaskadı ekstravaze olmuş kandan fibrin oluşumuna neden olur. Bu fibrin ağı kanama alanını tıkayarak hemostazı sağlar, mikroorganizmaların invazyonunu engeller, gerekli hücrelerin migrasyonu için geçici bir ekstraselüler matriks oluşturur (131).

Hemostaz sağlandıktan sonra aktive olmuş kompleman kaskadından salınan histamine sekonder olarak vazodilatasyon ve kapiller sızma gerçekleşir. Bu, yara alanına artmış kan akımı ve bozulmuş damar geçirgenliği ile inflamatuvar hücrelerin yara yatağına göç etmesine olanak sağlar. Nötrofiller ve makrofajlar hızlıca yara alanına göç ederek etken patojenlere karşı sıkı bir bariyer oluştururlar (132).

Lenfositler bilinenin yanında immünolojik görevlerine ek olarak yara iyileşmesi sürecinde büyüme faktörleri salgırlar (131).

Makrofajlar yara iyileşmesinde anahtar rol oynayan önemli fagositik hücrelerdendir. Bakterilerin ve yabancı materyallerin direkt fagositozunda rol oynarlar. Birçok enzim ve sitokin salgırlar. Kollajenaz yardımıyla debridman yaparlar, interlökinler ve TNF- α salgılayarak fibroblastları uyarıp anjiogenezi

desteklerler, TGF-Beta salgılayarak keratinositleri uyarırlar. Bunun dışında PDGF ve VEGF salgılayarak granülasyon dokusu formasyonunun oluşumunu ve proliferatif faza geçişi sağlarlar (132).

Proliferatif faz

Proliferatif evrenin amacı lezyone alanı kontraksiyon ve fibroplazi ile ortadan kaldırmak ve aktive keratinositlerle yeni bir epiteliyal bariyer kurmaktır. Bu evre; yaranın kendini kapatması (fibroblast migrasyonu), anjiogenezis ve reepitelizasyon ile karakterizedir. Bu aşamalar içiçe olarak lezyonun mikroçevresinde ilk 48. saatte başlar ve lezyonun oluşumundan 21. güne kadar devam eder (133).

Yaranın kendini kapatması (fibroblast migrasyonu)

Yaralanmadan saatler sonrasından bir gün sonrasına kadar olan zamanda yara kenarlarından fibroblastlar göç etmeye başlarlar. fibroblastlar yara kenarlarının bazal membranı konumunda olup, yaralanmadan 2-3 gün sonra oluşmaya başlayan kıl folikülleri ve ter bezlerinin de epitel kök hücreleridir (134).

Anjiogenezis

Bu aşama yaralanmadan iki gün sonra başlar ve damarların kapiller filizlenmesi ile yeni kapiller damarlar oluşur. Yeni oluşan kapillerler büyümeye ve bağlanmaya devam eder ve belirgin vasküler düğüm (granulasyon dokusu) şeklini alır. Anjiogenezde öncelikli görev alan sitokinler, FGF, TGF- β , VEGF ve prostoglandinlerdir ve bu uyarıcı sitokinler, yara tamamen vaskülerize olduğunda azalır. Makrofajlar, yaralanmayı takiben yaklaşık 4. günde proliferatif fibroblastlar ve vaskülerize stroma, kolajen matriks, fibrinojen, fibronektin ve hyaluronik asit ile birlikte akut granülasyon dokusunu oluştururlar. Kolajen akümüülasyonu ile kan damarlarının densitesi azalır ve granülasyon dokusu skar oluşturmak için giderek matürleşir (135).

Reepitelizasyon

Zarar görmüş epitelin rekonstrüksiyonu yaralanmadan hemen sonra başlar. Gerekli epitelyal hücreler yara kenarlarından gelişir. Epitelizasyon insizyonel yaralarda, bir yara kenarının diğerine uzaklığı az olduğu ve bunun sonucunda da epitelyal hücrelerin göçü kısa sürede gerçekleşeceği için daha hızlıdır. Yaralanmadan 24-48 saat sonra epitelizasyon gerçekleşir. Ancak geniş yaralarda, yaranın genişlik miktarına bağlı olarak epitelizasyon haftalar sürebilir (134).

Kontraksiyon ve matürasyon (remodelling-yeniden şekillenme) fazları

Yara kontraksiyonu fazında yara kenarları yaranın merkezine doğru hareket eder ve yaralanmadan 4-5 gün sonra başlar, 12-15. güne kadar devam eder. Yara kontraksiyonu yaradaki fibroblastlardan gelişen myofibroblastlar yardımıyla gerçekleşir. Bunu dışında diğer bir teoriye göre kontraksiyon fibroblastların yara kenarlarında, sitoplazmalarındaki gerilim lifleriyle birlikte modifikasyona uğraması ile oluşmaktadır (136).

İyileşme olaylarının sonuncusu olan remodeling (matürasyon) fazında, inflamatuvar hücreler ortamdan ayrılır ve büyüme faktörü salgılayan hücreler azalır. İyileşen dokudaki kolajen içeriği, yaralanma sonrası 21. günde maksimum düzeye ulaşır. Bu fazın başlarındaki gerilim direnci yaklaşık %15 iken, bu fazın sonunda %60-70lere, en fazla %80'e ulaşabilmektedir. Remodeling fazında, kolajen sentezi azalır ve kolajen yıkımıyla aynı miktarda sentezleme gerçekleşmiş olur (137).

2.4.2. Patolojik yara iyileşmesi

Çevresel ve genetik faktörler açısından olumsuz bir etken yok ise yara iyileşmesi doğal seyrinde seyreder. Bazı komorbid durumlarda yara iyileşmesi olması gerekenden fazla olur. Aşırı kollajen depolanmasının neden olduğu aşırı skar dokusu üretimi ile karakterize hipertrofik skar ve keloid gibi durumlar ortaya çıkabilmektedir (138).

Hipertrofik skar aşırı kollojen yapımı sonucu oluşur. Yara ile sınırlıdır. Ortalama olarak cilt seviyesinin 3-4mm üstündedir. Skar yerinde ödem ve kaşıntı vardır. Zaman içinde geriler, tamamen normale gelebilir (138).

Keloidde insizyon hattında kollojen ve glukoprotein depolanması artmıştır. Epidermis aşırı kalınlaşmıştır. Cilt seviyesinin çok üstündedir. Yara sınırlarının dışına çıkmıştır. Spontan gerileme nadirdir. Ağrı, hiperestezi ve inatçı kaşıntı eşlik edebilir (138).

2.4.3. Yara iyileşmesine etki eden nedenler

Yara iyileşmesine etki eden nedenler lokal ve sistemik olarak iki başlık altında incelenebilir.

Lokal nedenler:

1. Doku Kan Akımı (Oksijenizasyon): Yara iyileşmesini etkileyen en önemli faktördür. İyi vaskülarize olup oksijenizasyon sorunu olmayan yaralarda iyileşme süratlidir. Vasküleritesi zayıf olan tendon ve kartilajlarda yara iyileşmesi çok geç olmaktadır.
2. Yara yerinde hematoma ve seroma gelişimi: Yara uçlarında ayrışmayı artırması ve bakteri üremesi için ortam yaratmasından dolayı yara iyileşmesini geciktirir.
3. Enfeksiyon.
4. Çok Baskılı Yara Pansumanı: Yaranın kanlanması ve oksijenizasyonuna sebep olacak şekilde baskılı pansuman yapılması yara iyileşmesini geciktirecektir.
5. Cerrahi Teknik: Çok sık sütür koyma, sütürlerin sıkı bağlanması, aşırı sütür gerginliği.

6. Yabancı Cisimler.
7. Nekrotik Doku.
8. Lokal Steroid Kullanımı.
9. Doku Ödemi.
10. Radyoterapi (139).

Sistemik nedenler

1. Yaş. Çocuk yaş grupları arasın da belirgin fark olmasa da ileri yaşı hastalarda yara iyileşmesi daha zordur.
2. Anemi.
3. Beslenme: Özellikle majör cerrahi girişimlerde metabolizma hızlanacağından yara iyileşmesi açısından beslenmenin önemi artar. Hipoalbuminemi yara ayrılma riskini artırır.
4. Steroidler: Preoperatif dönemde steroid kullanımı yara iyileşmesini olumsuz etkiler. Steroidler inflamatuvar cevabı bozar, kollojen lizisini arttırır, enfeksiyona normal rezistansı inhibe eder ve epitelizasyonu bozarlar.
5. Sitotoksik ilaçlar.
6. Sepsis.
7. Diabetes mellitus: Diabetik kişilerde yara iyileşmesi kötüdür. Kontrolsüz diabette inflamasyon, anjiyogenezis ve kollajen sentezi bozulur.
8. Üremi: Kollojen sentezi bozarak yara iyileşmesini negatif etkiler.

9. Ağrı: Özellikle postoperatif ciddi ağrı adrenal ve noradrenalin deşarjı yapar. Bu da vazokonstrüksiyona yol açarak yara yeri beslenmesini olumsuz etkiler.

10. Konnektif doku metabolizma bozukluğu yapan genetik hastalıklar (139).

2.4.4. Gonadal hormonların yara iyileşmesine etkileri

Bazı araştırmalar gonadal sex hormonlarının yara iyileşmesi üzerinde büyük etkisi olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmalar gonadal hormonların daha çok ileri yaşlardaki hastalarda yara iyileşmesindeki rollerini açığa çıkarmaya yönelmiştir. Araştırmalar östrojen replasmanının erkeklerde ve yaşlı kadınlarda yara iyileşmesini hızlandırdığını göstermiştir. Androjen ve östrojenlere dönüşebilen öncü bir hormon olan DHEA'nın östrojene benzer etki ettiği ve bu etkiyi östrojene dönüşerek yaptığı ortaya konulmuştur. Bunların tersine androjenler yara iyileşmesini geciktirir ve inflamatuvar yanıtı artırır (9).

Erkeklerde yaşla birlikte androjen seviyeleri azalsa da belli bir düzeyde salgılanmaya devam etmektedir. Bu nedenle de östrojen replasman tedavisi alan yaşlı erkeklerde yara iyileşmesi, benzer düzeyde östrojen replasmanı alan yaşlı kadınlara göre daha zayıftır. Her iki cinsten de ileri yaşlarda yara iyileşmesinin bozulması, yaşa bağlı DHEA ve östrojen seviyelerinin düşüşüne bağlanabilir (10).

Östrojenlerin yara iyileşmesine etkileri

Östrojenler inflamatuvar yanıtı, sitokin ekspresyonunu ve matris birikimini modüle ederek kutanöz yara iyileşmesini etkiler. Bunun dışında reepitelizasyonu hızlandırarak, anjiyogenez ve yara kontraksiyonunu uyarak ve proteolizi düzenleyerek etki eder (11).

Östrojen inflamatuvar hücre infiltrasyonunu azaltarak ve proinflamatuvar sitokin üretimini inhibe ederek lokal inflamatuvar yanıtı azaltır. Östrojen, monositlerde makrofak migrasyon inhibitor faktörü (MIF) ve tümör nekroz faktörü a (TNF-a)

ekspresyonunu inhibe eder, bu da azalmış inflamasyona, artmış matriks birikimine ve hızlandırılmış yara onarımına yol açar (140).

Östrojenler keratinositler üzerinde mitojenik bir etkiye sahiptir ve yaralanma sonrası reepitelizasyon oranını artırır. Ayrıca, keratinositlerin proliferasyonunu ve oksidatif stres kaynaklı apoptozunu etkiler. Östrojen, endotel hücreleri üzerinde doğrudan bir etki ile laminin, kolajen tip I ve IV ve fibronektine bağlanmasını artırarak anjiyogenezi etkileyebilir. 17 β -estradiol ayrıca endotel hücrelerinin yeniden yapılandırılmış bir bazal membran üzerine yerleştirildiğinde kılcal benzeri yapılar oluşturma yeteneğini de artırır. Bu östrojen kaynaklı anjiyojenik etkiler. Östrojen, PDGF'nin monositler ve makrofajlar tarafından ekspresyonunu uyarır. PDGF dermal fibroblastlar için kemotaktiktir ve fibroblast kaynaklı yara kasılmasını uyarır. Östrojen ayrıca dermal fibroblastlar tarafından TGF- β 1 salgılanmasını artırır. TGF- β 1 hücre dışı matrisin sentezini indükler ve bozulmasını inhibe eder, granülasyon dokusu oluşumunu uyarır ve kollajen birikimini teşvik eder (141,142).

Östradiolun vücudun farklı yerlerinde cilt kalitesini artırdığı kanıtlansa da, hipospadiaslı olgularda kullanımı kısıtlıdır. Yapılan bir çalışmada estradiolun sünnet derisinde epidermal kalınlığı ve kollajen birikimini testosterona kıyasla daha fazla artırdığı ortaya çıkmıştır (143).

Androjenlerin yara iyileşmesindeki rolü

Akut yara iyileşmesi konusundaki çalışmalar androjenlerin yara iyileşmesini geciktirdiği ve inflamatuvar hücre yanıtını artırdığını göstermiştir. Yapılan bir çalışmada kısırlaştırılmış farelerde akut yara iyileşmesinin hızlandığı, doku hasarına verilen inflamatuvar yanıtın azaldığı görülmüştür (9).

Kısırlaştırılmış hayvanlarda makrofaj ve nötrofil akışı, IL-6 ve TNF- α sentezinin azaldığı ve iyileşmenin hızlandığı görülmüştür. Androjen reseptörü (AR), akut yaralarda inflamatuvar hücrelere, fibroblastlara ve epidermal keratinositlere lokalize olur, bu da androjenlerin inflamatuvar süreçlerin, fibroblast fonksiyonunun ve reepitelizasyonun düzenlenmesinde rol oynayabileceğini düşündürür. AR antagonisti

flutamid ile sistematik olarak tedavi edilen farelerde yara iyileşmesi hızlanır ve lokal inflamasyon hafifler (12).

Hayvanlarda yapılan bir diğer deneyde T'nin DHT'ye dönüşümünü engelleyen MK-434 kullanılması yara iyileşmesindeki asıl sorunun DHT'den kaynaklandığını ortaya koymuştur (13,144).

Androjenler yara iyileşmesinde inhibitor bir rol üstlenirler de erkeklerde dış cinsel organların erkek yönünde farklılaşmasında ve bu farklılaşmanın sonuna kadar ilerlemesinde önemli bir rol üstlenmektedirler (7). Fetal dönemde androjen sentez veya etkisindeki eksiklikler erkek dış cinsel organların normal gelişimini bozar ve hipospadias gibi CGB'lere yol açabilir(14). Bunun dışında hipospadiaslı, mikropenisli bireylerde ameliyat öncesi androjen tedavisi (T ve DHT) uygulanması penis boyutunun artmasına ve ameliyatın daha başarılı geçmesine neden olmaktadır (145). Androjenlerin yara iyileşmesindeki mevcut inhibitor etkisi bu replasman tedavisinin ameliyattan belli süre önce kesilmesini gerektirmektedir. Aksi durumda androjen replasman tedavisinden hemen sonra düzeltici cerrahi uygulanması ameliyat sonrası komplikasyonların artmasına neden olabilir (145,146). Tüm bunlara rağmen androjen etkisi ve kullanımıyla ilgili karmaşa günümüzde de devam etmektedir ve androjenlerin kullanılma şekli, miktarı, zaman aralığı, ameliyattan ne kadar önce kullanılması gerektiğine ilişkin kanıtlanmış veriler bulunmamaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalında 2007 – 2019 yılları arasında proksimal hipospadias tanısıyla düzeltici ameliyat uygulanan 72 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ameliyat öncesi hipospadias anomalisinin derecesi, ameliyat yaşı, uygulanan cerrahi teknik, cerrahi teknik aşamaları, ameliyat sonrası takip süreleri, ameliyat sonrası üretrokutanöz fistül, meatal darlık, divertikül, tekrar ameliyat olma gibi komplikasyonları, eşlik eden inmemiş testis, üriner ve diğer sistem anomalileri, CGB mevcutluğu ve tipi, yapılan hormonal, kromozomal, genetik testler geriye dönük şekilde incelendi.

Çalışma Helsinki Bildirgesine uygun şekilde yapıldı. Hastalar 18 yaşından küçük olduğundan 18 yaşından küçük hastaların sadece ebeveynlerinden, büyük çocukların ise hem kendilerinden hem ebeveynlerinden yazılı onam alındı. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesinden çalışmayla ilgili 26.11.2018 tarihinde Etik Kurul onayı (Karar No: I9-1274-18) alındı.

Ameliyat öncesi değerlendirme

Hastalar ameliyat öncesi değerlendirildi. CGB'den şüphelenilen hastalar çocuk endokrinoloji kliniğine yönlendirildi. CGB saptanan hastalar multidisipliner Cinsiyet Tespit Komisyonunda değerlendirildi ve erkek yönünde yetiştirilmesine karar verilen hastalara düzeltici cerrahi uygulandı.

Tüm hastalar ameliyat öncesi anesteziyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Hastalar genel anestezi altında ameliyat edildi. Erkek yönünde yetiştirilecek olan Müllerian yapıları mevcut hastalarda öncelikle Müllerien yapıların eksizyonu ve gonad biyopsisi yapıldı. Bir sonraki aşamada penil kordi düzeltilmesi ve cerrahin seçimine göre tek veya birkaç aşamalı üretroplasiti uygulandı.

Ameliyat tekniği

Kordi düzeltilmesi için öncelikle meanın proksimalinden geçecek sünnet insizyonu yapıldı ve penis cildi radikse kadar deglove edildi. Sonrasında penis ventralindeki fibroz bantlar transvers şekilde eksize edildi. Artifisyel kordi testi yapılarak kordinin devam edip etmediği kontrol edilid. Fibroz bant eksizyonundan sonra da devam deen kordi olgularında Nesbit, TAP, Baskin veya diğer uygun bir yöntem seçilerek kordi onarımı yapıldı. Tek aşamalı onarım yapılmayacaksa vpenis ventralinde oluşan cilt defekti dorsaldeki prepisyum fazlalığından veya flep veya greft oluşturularak penis ventral yüzeyinde tespitlendi. Sonraki aşamada çoğunlukla TİPU yöntemi ile hasta yaşına uygun 6-10fr beslenme sondası kullanılarak tek veya iki seansta uretroplasti yapıldı. Ameliyat sonrası bactigraslı (BACTIGRAS®, Smith & Nephew, Canada) veya antibiyotikli krem emdirilmiş gazlı bezle pansuman yapıldı.

Ameliyat sonrası dönem

Hastaların pansumanı ameliyat sonrası 5. günde açıldı. İdrar sondaları 7 veya 10. günde çıkarıldı. Sonda çıkarılmasından 21 gün sonra anestezi altında üretral muayene, gereklilik durumunda hegar bujileriyle dilatasyon yapıldı. Meatal darlığı devam eden hastalar genel anestezi altında uygulanan dilatasyon programına alındı. Buji dilatasyonlarından fayda görmeyen hastalara meatoplasti işlemi uygulandı.

Takiplerinde divertikül veya utrikül saptanan hastalarda idrar yolu enfeksiyonu veya idrar akımında zorluğa neden oluyorsa eksizyon yapıldı.

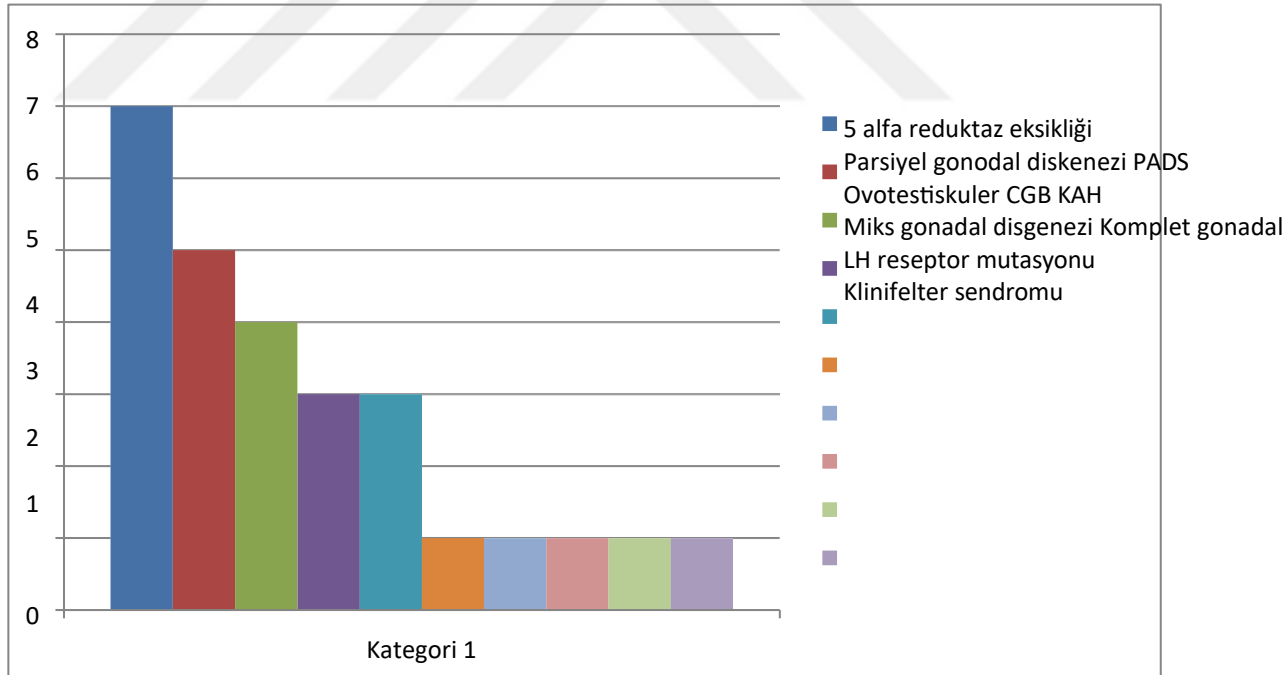
Hastalar CGB'nin varlığına göre iki gruba ayrıldı. İlk gruba proksimal hipospadiasa eşlik eden cinsel gelişim bozukluğu olan hastalar (Grup I), ikinci gruba izole proksimal hipospadias anomalisine sahip hastalar (Grup II) dahil edildi.

İstatistiksel yöntem

Sayısal veriler ortalama $\pm$ standart hata olarak, kategorik veriler frekans ve yüzde ile ifade edilmiştir. Cinsel gelişim bozukluğu olan ve olmayan hastalar iki grup olarak incelenmiştir. Sayısal veriler normal dağılım açısından histogram, Shapiro-Wilk testi, Q-Q grafiği ile incelenmiştir. Normal dağılıma sahip değişkenler bağımsız örnekler t testi ile, normal dağılmayan parametreler Mann-Whitney U testi ile değerlendirmiştir. Kategorik değişkenler gruplar arasında Ki-Kare testi ile değerlendirilmiştir. 0,05'den düşük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilecektir. İstatistik analizler Microsoft Windows için SPSS 16,0 kullanılarak yapılmıştır (SPSS, Chicago ABD).

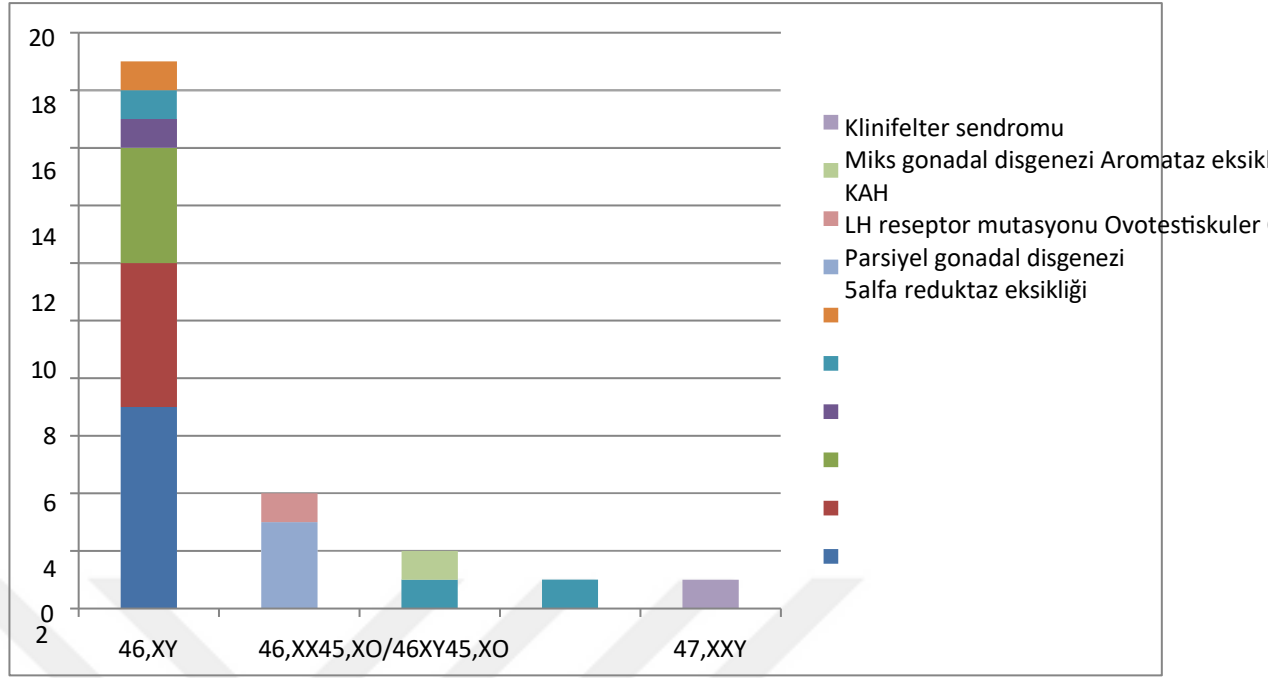
4. BULGULAR

Çalışmaya 72 hasta dahil edildi. Grup I’de CGB’nin eşlik ettiği proksimal hipospadiaslı 27 hasta, Grup II’de izole proksimal hipospadiaslı 45 hasta mevcuttu. Grup 1’deki CGB hastaları 5 alfa reduktaz eksikliği (n=7, %25,9), Parsiyel gonadal disgenezi (n=5, %18,5), PADS (N=4, %14,9), Ovotestiskuler CGB (n=3, %11,1), ağır virilize 21 hidroksilaz eksikliği (KAH) (n=3, %11,1), Miks gonadal disgenezi (n=1, %3,7), Komplet gonadal disgenezi (n=1, %3,7), Aromataz eksikliği (n=1, %3,7), LH reseptor mutasyonu (n=1, %3,7) ve Klinifelter sendromu (n=1, %3,7) olan hastalardı. Grup I’deki CGB olan hastaların tanıları Grafik 4.1’de ayrıntılı verilmiştir. CGB’li hastaların 19’nun kromozom yapısı 46,XY, dördünün 46,XX, ikisinin 45,XO/46,XY, birinin 45,XO ve birinin 47,XXY idi. Kromozom yapıları Grafik 4.2’de ayrıntılı verilmiştir.



Grafik 4.1. Grup I’deki hastaların cinsel gelişim bozukluğu tipleri

PADS-Prsiyel androjen duyarısızlık sendromu, CGB-Cinsel gelişim bozukluğu, KAH-Konjenital adrenal hiperplazi(21alfa hidroksilaz eksikliği), LH-Lüteinleştirici hormon



Grafik 4.2. Cinsel gelişim bozukluğu olan hastaların kromozom yapıları

Hastaların ilk ameliyat sırasındaki yaşları ortalama olarak 31,1 ay (7-165 ay) idi. Hastalar ortalama olarak 47,5 ay (8-156 ay) takip edildi. Hastaların meatal lokalizasyonlarına bakıldığında 59 hastada meatal penoskrotal düzeyde, 10 hastada skrotal düzeyde ve üç hastada perineal düzeydeydi. Hastalara cerrahin seçimine ve hastaya uygunluğuna göre 1-4 aşamada (ortalama 2,36) düzeltici operasyonlar yapıldı. Her bir grubun ortalama ameliyat yaşları, takip süreleri, meatal lokalizasyonları ve ameliyat aşama sayıları Tablo 4.1’de verilmiştir. Hastaların ameliyat yaşlarına göre bakıldığında Grup I’de hastaların ameliyat yaşları diğer gruba göre istatistiksel olarak daha yüksekti. Grup I’de meatal lokalizasyonları grup II’ye göre daha proksimal yerleşimliydi. CGB’si olan hastaların ameliyat aşama sayıları da daha fazlaydı ($p<0,05$). Grup I’de erkek yönünde yetiştirilmesine karar verilen hastalardan sekizinde mülleriyen iç yapılar mevcuttu ve düzeltici ameliyatlarda bu yapılar eksize edildi. KAH tanısı olan her üç hastaya Total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi işlemi (TAH + BSO), Ovotestiskuler tanılı iki hastaya TAH ve sağ taraflı salpingooferektomi işlemi, Miks gonadal disgenezi tanılı bir hastaya TAH + BSO işlemi, Komplet gonadal disgenezi tanılı bir hastaya TAH +

BSO işlemi ve Aromataz eksikliği olan bir hastaya TAH + BSO işlemi uygulandı. Kullanılan ameliyat teknikleri tablo 4.2’te ayrıntılı verilmiştir.

	Total	Grup I	Grup II	p değeri
Hasta sayısı	72	27 (%37,5)	45 (%62,5)	
Ameliyat yaşı (ay)	31,1 (7-165)	49,4 (8-165)	20,2 (7-62)	0,010
Meatus lokalizasyonu	Penoskrotal: 59 (%81,9) Skrotal: 10 (%13,9) Perineal: 3 (%4,2)	Penoskrotal: 17 Skrotal: 7 Perineal: 3	Penoskrotal: 42 Skrotal: 3 Perineal: 0	0,003
Ameliyat aşaması	2,36 (1-4)	2,66 (1-4)	2,15 (1-4)	0,018
Takip süresi (ay)	47,5 (8-156)	62,6 (8-156)	38,5 (8-126)	

Tablo 4.1. Ameliyat yaşları, mea lokalizasyonları, yapılan ameliyat aşama sayıları ve takip süreleri

Ameliyat tekniği	Grup I	Grup II	Total
TAH + SO	8	0	8
Duckett	3	4	7
Ada flebi	0	1	1
Byars’ flep	16	27	43
Bracka prosedürü	6	7	13
Buttonhole flep	2	6	8
TİPU	16	31	47
GAP	1	0	1
Mathieu	1	1	2
Cecil	0	2	2

Tablo 4.2. Kullanılan ameliyat teknikleri

TAH +SO – Total abdominal histerektomi + salpingooferektomi

Haslara eşlik eden üriner ve diğer sistem anomalileri irdelendi. Yirmi dört hastada inmemiş testis, yedi hastada utrikül mevcuttu. Yedi hastada sağ inmemiş testis, dört hastada sol inmemiş testis ve 13 hastada bilateral inmemiş testis vardı. CGB'si olan hastalarda inmemiş testis ve utrikül görülme sıklığı daha yüksekti ($p<0,05$). Gruplara göre inmemiş testis ve utrikül oranları tablo 5'te verilmiştir. İnmemiş testis ve prostatik utrikül görülme sıklığı mea lokalizasyonu proksimale doğru yer değiştikçe artmaktaydı (sırasıyla $p=0,036$; $0,007$). İnmemiş testis ve utrikül dışında en sık rastlanan anomali kasık fıtığıydı (%15,2).

Üst üriner sistem anomalilerinden Grup I'de iki hastada hidronefroz, Grup II'de iki hastada hidronefroz ve bir hastada atnalı böbrek mevcuttu. Grup I'de dokuz hastada (%33,3) ve Grup II'de 13 hastada (%28,6) üriner sistem dışı anomali mevcuttu. Eşlik eden anomaliler Tablo 4.3'te ayrıntılı verilmiştir.

	Total	Grup I	Grup II	p değeri
Total hasta sayısı	72	27	45	
İnmemiş testis	24 (%33,3)	13 (%48,1)	11 (%24,4)	0,036
Utrikül	7 (%9,7)	6 (22,2)	1 (%2,2)	0,010
Kasık fıtığı	11 (%15,2)	2 (%7,4)	9 (%20)	
Hidronefroz	4 (%5,5)	2 (%7,4)	2 (%4,4)	
Atnalı böbrek	1 (%1,4)	0	1 (%2,2)	
Nörolojik	6 (%8,3)	4 (%14,8)	2 (%4,4)	
Kardiak	5 (%6,9)	0	5 (%11)	
Kas-iskelet sistemi	4 (%5,5)	1 (%3,7)	4 (%8,8)	
GİS	3 (%4,2)	1 (%3,7)	2 (%4,4)	
Obezite	2 (%2,8)	2(%7,4)	0	
Astım	1 (%1,4)	1 (%3,7)	0	

Tablo 4.3. Hastalarda eşlik eden anomali sıklığı
GİS-Gastrointestinal sistem

Hastaların ameliyat sonraki uzun dönem üretral komplikasyonlarının değerlendirilmesi amaçlı geriye dönük şekilde üretrokutanöz fistül olulumu, basit buji dilatasyonlarından fayda gören meatal darlık, meatoplasti gerektiren meatal

darlık, divertikül oluşumu ve yara yerinde açılma sonrası tekrar ameliyat olma sayıları tarandı. Toplam 40 hastada uzun dönemde üretrokutanöz fistül, 40 hastada dilatasyonlardan fayda gören meatal darlık, yedi hastada meatoplasti gerektiren darlık, 13 hastada divertikül, 13 hastada yara yerinde açılma sonrası tekrar ameliyat gereksinimi gelişti. Gruplar arasında komplikasyon oranları açısından istatistiksel olarak fark yoktu. Komplikasyon görülme oranları Tablo 4.4’de verilmiştir.

	Total	Grup I	Grup II	p değeri
Total hasta sayısı	72	27	45	
Toplam komplikasyon	50 (%69,4)	19 (%70)	31 (%68,9)	0,375
Fistül oluşumu	40 (%55,6)	15 (%55,5)	25 (%55,5)	0,597
Meatal darlık	40 (%55,6)	16 (%59,2)	24 (%53,3)	0,404
Meatoplasti	7 (%9,7)	2 (%7,4)	5 (%11,1)	0,471
Divertikül	13 (%18,1)	6 (%22,2)	7 (%15,5)	0,341
Tekrar ameliyat	13 (%18,1)	5 (%18,5)	8 (%17,7)	0,587

Tablo 4.4. Gruplar arası komplikasyon oranlarının karşılaştırılması

Hastaların verileri geriye dönük olarak taranarak düzeltici ameliyatlara başlamadan önce serum total T düzeyleri belirlendi. Grup I’de 22 hastanın, Grup II’de 16 hastanın testosteron düzeyi verilerine ulaşıldı. Grup I’de testosteron seviyesi 12 hastada düşük, 10 hastada normaldi. Grup II’de beş hastada düşük, 11 hastada normaldi. Gruplar arasında testosteron düzeyleri açısından komplikasyon oranları arasında fark yoktu. Hastaların testosteron düzeyleriyle ilişkili olabilecek komplikasyonlar ve diğer nedenler araştırıldığında T düzeylerinin yaşa göre düşük olmasıyla üretrokutanöz fistül oluşumu arasında basit istatistiksel analizlere göre anlamlı ilişki bulundu ($p<0,05$). T seviyeleri düşük olan hastalarda fistül oluşma riski daha yüksekti. Yapılan lojistik regresyon analizine göre de testosteron düşüklüğü fistül oluşumu için bağımsız risk faktörü olarak bulundu. T düzeyleri düşük olan hastalarda üretrokutanöz fistül gelişme riski normal olanlara göre 6,47 kat fazlaydı. Bunun dışında ameliyat öncesi bakılan T seviyelerinin meatal lokalizasyonu,

inmemiş testis ve utrikül varlığıyla bağlantılı olmadığı görüldü (sırasıyla $p=0,866$; $0,137$; $0,112$).

Komplikasyon oluşumuna etki eden nedenlerin belirlenmesi amaçlı tüm hastaların ameliyat yaşları, başlangıç mea lokalizasyonları, T düzeyleri, inmemiş testis ve utrikul varlığı ve meatal darlık oluşumuyla gelişen komplikasyonlar karşılaştırıldı.

Ameliyat yaşı ile meatal darlık ve tekrar ameliyat gereksinimi arasında ilişki saptandı. Hastaların ameliyat olma yaşları arttıkça meatal darlığın daha sık görüldüğü ve yara yerinde açılma nedeniyle tekrar ameliyat olma gereksiniminin arttığı görüldü. T seviyelerinin düşük olmasının üretrokutanöz fistül oluşumunu artırdığı saptandı. İnmemiş testisi olanlarda meatal darlık daha sıkı. Mea lokalizasyonu ve utrikül varlığı komplikasyon oranlarını değiştirmiyordu.

Meatal darlığı olan hastalarda üretrokutanöz fistül gelişimine bakıldığında darlığı olan hastalarda daha çok fistül geliştiği görüldü, fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Darlığı olan 40 hastanın 26'sında (%65), darlığı olmayan 32 hastanın 14'ünde (%43,75) üretrokutanöz fistül mevcuttu. Komplikasyonlara etki eden nedenlerle ilgili veriler Tablo 4.5'de verilmiştir.

	Üretrokutanöz fistül	Meatal darlık	Tekrar ameliyat	Divertikül
Ameliyat yaşı	0,982	0,030	0,010	0,364
Mea lokalizasyonu	0,870	0,122	0,593	0,121
Testosteron düşüklüğü	0,009	0,410	0,560	0,522
İnmemiş testis	0,468	0,004	0,448	0,222
Urtikül	0,096	0,134	0,371	0,232
Meatal darlık	0,059			

Tablo 4.5. Komplikasyon oranlarına etki eden nedenler(p değerleri; $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı)

CGB’li hastalarda görülen uzun dönem üretral komplikasyonlar değerlendirildi. Hastalık çeşidinin fazla, hasta sayısının kısıtlı olması nedeniyle istatistiksel değerlendirme yapılamadı. CGB tipine göre görülen uzun dönem uretral komplikasyonlar tablo 4.6’da ayrıntılı şekilde verilmiştir.

Cinsel gelişim bozukluğu	Fistül	Meatal darlık	Tekrar ameliyat	Divertikül
5 alfa reduktaz eksikliği (n=7)	5	5	1	1
Parsiyel gonadal disgenezi (n=5)	2	3	1	1
PADS (n=4)	2	3	0	2
OvotestiskulerCGB (n=3)	0	2	0	1
KAH (n=3)	2	1	1	0
Miks gonadal diskenezi (n=1)	1	0	1	0
Komplet gonadal diskenezi (n=1)	1	0	1	0
Aromataz eksikliği (n=1)	0	0	0	0
LH reseptor mutasyonu (n=1)	1	1	0	0
Klinefelter sendromu (n=1)	1	1	0	1

Tablo 4.6. Cinsel gelişim bozukluğu olan hastalarda görülen komplikasyonlar

5. TARTIŞMA

CGB'nin eşlik ettiği proksimal hipospadiaslı hastalarda primer proksimal hipospadiaslı hastaların uzun dönem üretral komplikasyonları değerlendirildiğinde iki grup arasında fark saptanmadı. Ameliyat yaşı arttıkça darlık ve tekrar düzeltici ameliyat ihtiyacı artmaktaydı. Meatal darlık üretrakutanöz fistül oluşumuna etki etmekteydi, fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Düşük T düzeylerinin üretrakutanöz fistül oluşumunu artırdığı görüldü.

Çalışmamızda CGB'nin eşlik ettiği hastalarda ameliyat yaşı daha yüksek, mea lokalizasyonu daha proksimal, onarım aşaması daha fazla, inmemiş testis ve utrikül eşlik etme oranı daha yüksekti.

Hipospadias cerrahisi çocuk üroloji pratiğinde en sık uygulanan prosedürlerden olup, çeşitli komplikasyonlara sahiptir. Erken ve gec dönemde görülen komplikasyonların görülme sıklığı mea lokalizasyonu proksimale yer değiştikçe artma eğilimi göstermektedir(129).

Winberg ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde distal hipospadiaslı hastalarda Mathieu ve TİPU onarımlarından sonra üretrakutanöz fistül görülme oranı %13, uretral striktür görülme oranı sırasıyla %2 ve %5 olmuştur(147).

Wilkinson ve ark. yayınladığı sistemik incelemede üretrakutanöz fistül görülme oranı %3,8-5,3, meatal stenoz görülme oranı %0,7-3,1 arasında değişmekteydi(148).

Proksimal hipospadias onarımı sonrası komplikasyon oranları incelendiğinde komplikasyon oranlarının distal olgulara göre çok daha yüksek olduğu görülmüştür. Uzun süre proksimal olgularda komplikasyon oranlarının %15-30 civarında olduğu söylenmiştir. Fakat bu çalışmaların büyük çoğunluğunda onarım sonrası erken sonuçlar bildirilmiş, takip süresi kısa olmuştur(149).

Uzun süreli takiplerde proksimal hipospadias olgularında komplikasyon oranlarının daha yüksek olduğu, gerçek oranların %50-70 civarında olduğu görülmüştür(149).

Texas çocuk Hastanesinden Stanasel ve ark. 56 proksimal hipospadiaslı hastanın dahil edildiği 11 yıllık deneyimlerinin yayınlandığı çalışmada ortalama takip süresi 34 ay olmuştur. İki aşamalı onarım yapılan hastalarda komplikasyon oranı %68 olarak belirtilmiştir(150).

Benzer bir çalışmada, proksimal hipospadias için aşamalı bir onarım geçiren 134 erkek çocuğun sonuçlarını sunulmuş. Ortalama 46 aylık takipte fistül, divertikül, meatal stenoz ve glans ayrılması dahil olmak üzere %49'luk bir komplikasyon oranı bildirilmiştir(151).

Philadelphia çocuk hastanesinden (CHOP) Long'un proksimal hipospadias sonuçlarını yayınladığı çalışmada tek veya çok aşamalı onarım yapılan hastalar ortalama 31 ay takip edilmiş ve komplikasyon oranları sırasıyla %62 ve %49 olmuştur(152). Bir diğer çalışmada iki aşamalı onarım yapılan proksimal hipospadiaslı hastaların %70'inde komplikasyon bildirilmiştir(165).

Bizim çalışmamızda da toplam komplikasyon oranı %69,4 olup, üretrokutanöz fistül ve meatal darlık %55,6 civarında görülmüştür.

Yapılan çalışmalar özellikle proksimal hipospadias olgularında ameliyat sonrası uzun dönem takiplerin önemli olduğunu göstermiştir. Uzun dönem komplikasyonların sadece %50'sinin ilk bir yılda oluştuğu, daha uzun süreli takiplerde daha fazla komplikasyon oluşabileceği gösterilmiştir(153).

Wood ve ark.nın çalışmasında hipospadias onarımı sonrası takip edilen çocuklarda üretrokutanöz fistüllerin %25'i iki yıldan sonra görülmüştür(166). Mevcut çalışmada da takip süresinin 47,5 ay gibi uzun bir süreyi kapsaması daha fazla komplikasyon tespit edilmesine neden olmuş olabilir.

Proksimal hipospadiaslı çocuklarda başarılı bir onarım sonrası bile çocuklar penis boyunun kısa olmasından şikayetçi olurlar. Mea lokalizasyonu ne kadar proksimaldeyse penil boy kısalığı da o kadar fazladır(154). Genellikle hipospadiası olan çocukların penil anatomileri diğer çocuklara göre anormaldir. Korpus kavernozum ve diğer erektile dokular normale göre daha kısadır ve korpusların elastikliği normal çocuklarınkine göre daha düşüktür. Bu dokuların hipoplastik doğası göz önüne alınırsa onarım sonrası korpus ve uretral plate'nin büyüme potansiyeli tam olmayabilir ve her hangi bir onarım tekniğinin komplikasyonlara açık hale gelmesine neden olabilir(155).

Hipospadiaslı hastalarda glans boyunun küçük olması ameliyat başarısını düşüren en önemli nedenlerdendir. Glans boyutu distal olgularda normale yakın olsa da, proksimal olgularda daha küçüktür. Glans boyutunun ameliyat öncesi 14mm'den küçük olması başarı oranının düşük olacağına işaret etmektedir(156). Glans küçüklüğünde glans kapatılması sırasında gerginlik oluşması glans açılmasına, meatal veya üretral darlığa yol açabilir(157). Küçük glans varlığının cerrahi onarımı zorlaştıracığı da göz önünde bulundurulmalıdır.

Proksimal hipospadiaslı olgularda komplikasyon oranlarının yüksek olmasının nedenlerinden biri olarak onarım gerektirecek mesafenin distal olgulara göre daha uzun olması, daha uzun tubularizasyon gerektirmesi, daha fazla dikiş materyali kullanılması gösterilebilir. Cerrahi onarım yapılan doku miktarı arttıkça üretrokutanöz fistül, meatal darlık, yara yerinde açılma ve divertikül gibi komplikasyon gelişme riski de artmaktadır.

Proksimal olgularda kordi onarımı sonrası flep kullanılması da divertikül oluşma riskini artırmaktadır(158).

Proksimal olgularda uzun mesafeli tubularizasyon yapılması idrar akımı için gereken yol uzunluğunun artmasına neden olmaktadır. Normal çocuklardaki doğal üretra dokusunun aksine yeni oluşturulmuş üretra idrar yapılması sırasında gerekli miktarda genişleyemeyecek ve bu lümen içi basıncın artmasına neden olacaktır. Laminer akım teorisine göre bir silendirdeki akım direnci silendirin uzunluğu ve

yarıçapıyla ters orantılıdır. Bu yüzden de hem neouretranın uzun olması, hem de yeterli elastikliğin olmaması intralumener basıncın artmasına ve üretrakutanoz fistül ve divertikül gibi komplikasyonların daha fazla görülmesine neden olmaktadır(159).

Bunun dışında meatal darlık oluşması da lümen içi basıncı artırarak fistül gelişim riskini artıracaktır(159). Bizim çalışmamızda da meatal darlığı olan olgularda olmayanlara göre daha fazla üretrokutanöz fistül gelişmiştir.

Yapılan bir çalışmada hipospadias onarımı geçiren erkeklerin ergenlik yaşlarına geldiklerinde işeme fonksiyonlarında kısmi düzelme olduğu belirtilse de, rekonstruksiyonun penil fonksiyonlara etkisinin tam olarak öğrenilmesi için ileriye dönük uzun soluklu çalışmaların yapılmasına gerek vardır(160).

Hipospadias onarımı başarısına etki eden nedenlerden biri de oluşturulan neouretra üzerine sağlam destek dokusu getirilmesidir. Destek dokusu olarak diseke edilmiş dartos tabakası veya tunica albuginea sık kullanılmaktadır(161,162,163).

Proksimal hipospadiaslı hastalarda dartos tabakası defektif ve eksiktir. Acimi'nin yaptığı bir çalışmada proksimal hipospadiaslı olgularda penisin ventral yüzeyinde anormal bir fibroz dokunun varlığı gösterilmiştir. Bu doku, lifli bağ dokusu, sinir ağları, kısa damarlar ve düz kas liflerinin karışımından oluşur. Normalde penil dartosda düz kas lifleri bulunmaz. Bu düz kas liflerinin buradaki kan damarlarından veya penisin distal kısmında bulunan ve neonatal dönemde kaybolan süngerimsi dokudan geldiği düşünülmektedir(164).

Diseke edilen tunica vajinalis destek dokusu olarak getirilmesi onarım sonrası sonuçların iyileşmesine neden olmaktadır. Bunula birlikte inmemiş testisi olan olgularda tunika vajinalis diseksiyonu gelişebilecek testis atrofisi nedeniyle yapılmamaktadır(163). CGB'nin eşlik ettiği proksimal hipospadiaslı olgularda inmemiş testis görülme sıklığı izole olgulara göre daha fazladır(6). Bu yüzden de CGB'li olgularda komplikasyon oranının yüksek olabileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda da CGB'nin eşlik ettiği olgularda inemmiş testis görülme sıklığı diğer

gruba göre yüksektir. Buna rağmen çalışmamızda yapılan analizlerde inmemiş testis varlığının komplikasyon oranlarına etki etmediği görülmüştür.

Hipospadias cerrahisinde ameliyat zamanlanmasındaki ana fikir hastaların bir yaşından önce ameliyat edilmesi yönündedir. Hastaların 18 aydan önce ameliyat olurlarsa vücut şeklini daha kolay kabul edeceği ve hasta memnuniyetinin daha yüksek olacağı düşünülmektedir. Fakat bu konuda kanıtlanmış veriler mevcut değil ve yapılan bir araştırmada 18 ayda önce ve sonra ameliyat edilen hastalarda memnuniyet oranları arasında fark saptanmamıştır (167).

Ameliyat zamanlanması hastaların psikososyal durumu dışında ameliyat başarısına da etki etmektedir ve bu daha çok önem arz etmektedir. Yapılan bir çalışmada 12 aydan önce ameliyat edilen hipospadiaslı hastalarda %3,4'lük bir komplikasyon oranı görülürken, daha sonra ameliyat edilenlerde bu oran %18,7'e yükselmiştir(168).

Garnier ve ark. yaptığı çalışmada lojistik regresyon analizine göre hipospadias cerrahisinde hasta yaşının ikiden büyük olması komplikasyon oluşumu için önemli bir belirleyici olarak gösterilmiştir. Bunun dışında aynı çalışmada hasta yaşının 13'den büyük olması iyileşme sorunları için ciddi bir risk faktörü olarak belirlenmiştir(169). Bizim çalışmamızda da hasta yaşının yüksek olması meatal stenoz ve tekrar ameliyat ihtiyacıyla ilişkili bulunmuştur.

CGB'si olan hipospadiaslı hastaların izole olgulara göre daha geç tanı alması bu hastalarda komplikasyon oranının daha yüksek olmasına neden olabilir.

Proksimal hipospadiaslı olgulara CGB'nin eşlik ettiği durumlarda meatal lokalizasyonu daha proksimal yerleşimli ve penil kordi daha şiddetli olmaktadır. Bunun dışında bu hastalarda mikropenis, bifid skrotum, inmemiş testis, prostatik utrikül daha sık rastlanmaktadır. Tüm bunlar CGB'li hastaların anatomisinin daha karmaşık ve cerrahi onarımın daha zor olmasına neden olmaktadır. Mevcut karmaşa bu hastaların tedavi planlarında standart cerrahi prosedürlerin olmamasına neden olmakta ve vaka bazında karar verilmesini gerektirmektedir (170). Proksimal

hipospadiaslı hastaların yönetimi ve cerrahi sonuçlarının yayınlandığı bir çok çalışma olsa da, CGB'nin eşlik ettiği hastaların değerlendirildiği kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur.

Sircili ve ark. cinsel gelişim bozukluklu 52 hastada erkek yönünde genitoplastinin uzun dönem sonuçlarını yayınladığı çalışmasında en sık rastlanan komplikasyon %51 oranıyla üretrokutanöz fistül ve %22 oranıyla üretral stenoz idi (171).

Chetrin ve ark. 57 hastalık serilerinde CGB'li hastalarda erkek yönünde genitoplasti sonrası %19,8 hastada komplikasyon bildirmiştir (172).

Palmer ve ark. CGB'nini eşlik ettiği ve etmediği proksimal hipospadiaslı hastaların sonuçlarını karşılaştırdığı 102 hastalık çalışmada bu iki grup arasında komplikasyon oranları açısından fark olmadığı saptanmıştır (173).

Diğer bir çalışmada CGB'li hastaların izole olgulara göre daha sık komplike olma eğiliminde oldukları gösterilmiştir (174)

Ochi ve ark. ise CGB'nin eşlik ettiği olgularda yüksek komplikasyon oranlarının mevcut olduğunu, fakat bu oranların cerrahi yaklaşımı değiştirmekle düzeltilebileceğini savunmaktadırlar(170).

Hipospadias cerrahisi öncesi, özellikle mikropenisli hastalarda cerrahiyi kolaylaştırmak ve ameliyat sonrası sonuçları iyileştirmek amaçlı androjen replesman tedavisi uygulanmaktadır. Bu amaçla androjenler hem parenteral T, β hCG, bazen de LHRH (Lüteinleştirici hormon salgılatıcı hormon) şeklinde, hem de topikal DHT jel şeklinde uygulanarak penis boyu uzatılması hedeflenmektedir (175).

Nerli ve ark. çalışmasında androjenlerin sistemik veya topikal verilmesinde penis boyu artışı ve ameliyat sonrası sonuçlar arasında fark saptanmamıştır(175).

Sistemik uygulanan β hCG ve LHRH vücutta T sentezini artırarak etki etmektedir. T vücutta 5alfa reduktaz enzimi yardımıyla DHT'ye dönüşerek dış genital organ cildinde yoğun bulunan androjen reseptörleri yardımıyla etki etmektedir. Fakat 5alfa reduktaz eksikliği gibi androjen sentez bozukluğunda sistemik tedavi sonrası T DHT'ye çevrilemeyeceğinden tedaviye cevap alınamayacaktır. Bunu dışında androjen sensivite bozukluğu olan hastalarda hem sistemik, hem de topikal tedavi etkisiz olacaktır(176). Bu yüzden de özellikle proksimal hipospadiaslı hastalar ilk başvurularında endokrinolojik açıdan değerlendirilmesi, eşlik eden CGB varsa tespit edilerek, uygun tedavi planı yapılmalıdır.

Netto ve ark. yayınladıkları sistemik bir derlemede hipospadiaslı olgularda ameliyat öncesi T kullanımının penis boyutunu düzelttiği ve cerrahi sonuçları iyileştirdiği gösterilmiş, fakat bu faydanın çalışmalarda net olarak gösterilmediği söylenmiştir (177).

Kaya ve ark. ının çalışmalarında ameliyat öncesi androjen uyarısı yapılan hastalarda üretrokutanöz fistül gelişimi, meatal darlık, glans ayrılması ve hipertrofik yara iyileşmesi gibi komplikasyonları androjen uyarısı yapılmayanlara göre anlamlı şekilde daha az bulmuşlardır (178).

Androjenlerin doku iyileşmesindeki baskılayıcı etkisi göz önünde bulundurularak androjenlerle tedavinin ameliyattan önce kesilmesini, yüksek androjen düzeylerinin doku iyileşmesini bozarak komplikasyon oranlarını artıracığı gösterilmiştir. Bazı çalışmalar kısırlaştırılmış farelerde androjen etkisi kalktığı için yara iyileşmesinin daha iyi olduğunu göstermiştir(9).

Gorduza ve ark.'ın çalışmalarında androjen tedavisi alanlarda komplikasyon oranları almayanlara göre daha yüksekti (sırasıyla %30 ve %17,7). Bunun dışında komplikasyon oranları androjen tedavisi sonrası üç aydan daha yakın zamanda ameliyat olanlarda, üç aydan daha geç olanlara göre yüksekti (sırasıyla %57 ve %21,7) (179.)

Yapılan araştırmaların özetini olarak androjenlerin penis boyunu ve glans çapını artırdığı ve ameliyat sonrası komplikasyonları azaltabileceğı öngörülmektedir. Ameliyat zamanlamasının androjen tedavisine yakın bir dönemde yapılmasının androjenlerin yara iyileşmesine olan inhibitör etkisinden dolayı ters tepeceğı de savunulmuştur. Bizim yaptığımız çalışma bazal T değerlerinin düşük olmasının ameliyat başarısına olumsuz etki ettiğini göstermiştir. T seviyesinin düşük olması üretrokutanöz fistül görölme sıklığını artırmaktadır. Bu sonuç bazal testosteron düzeyi düşük olan hastalarda fetal dönemde genital organların gelişimi sürecinde yetersiz androjen etkisine bağlı dış genital organların normal gelişiminin tamamlanmamasına ve penil dokuların normale göre daha zayıf anatomik ve histolojik yapıda olmasına bağlı olabilir. Bunun dışında androjen duyarsızlık sendromu veya androjen sentez bozukluğu olan hastalarda da yetersiz androjen maruziyeti doku kalitesini düşürerek ileride yapılacak ameliyat başarısına olumsuz etki edebilir.

Tüm bunlar hipospadiaslı hastalarda androjen tedavilerini içeren geniş ve ileriye dönük uzun soluklu kontrollü çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Ameliyat öncesi androjen replasman tedavilerinin uygulanması cerrahın deneyimine ve seçimine bırakılabilir.

6. SONUÇ

Proksimal hipospadiaslı hastaların CGB olan ve olmayan iki gruba ayrılması kesin olmaya bilir. Primer proksimal hipospadiaslı olarak nitelendirilen hastalarda mevcut değerlendirme yöntemleriyle belirlenemeyen CGB mevcut olmuş olabilir. Bununla birlikte çalışmada iki grup arasında üretral komplikasyon açısından anlamlı fark görülme de, bazal testosteron düzeylerinin üretrokutanöz fistül gelişiminde risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Penoskrotal hipospadiaslı tüm hastalar ilk başvurularında hem cerrahi, hem de endokrinolojik açıdan değerlendirilmeli, serum hormonal profili öğrenilmelidir. Hastalar bu sonuçlara göre değerlendirilmeli ve uygun tedavi planı yapılmalıdır.

Bunun dışında ileri hasta yaşının komplikasyon oranlarını artırması nedeniyle hastaların mümkün olduğunca erken yaşlarda ameliyat edilmesi gerekmektedir.

ÖZET

Cinsel Gelişim Bozukluğu Olan Proksimal Hipospadiaslı Hastalarla Primer Proksimal Hipospadiaslı Hastaların Uzun Dönem Sonuçlarının Karşılaştırılması

Amaç:Cinsel gelişim bozukluğunun eşlik ettiği proksimal hipospadiaslı hastalarda primer olgulara göre atipik anatomi ve hormonal düzensizlik mevcuttur. Bu nedenle de bu hastaların cerrahi onarım sonrası uzun dönem sonuçlarının farklılık gösterebileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada klinikte takip edilen cinsel gelişim bozukluklarının eşlik ettiği tüm proksimal hipospadias hastaları ile primer proksimal hipospadiaslı hastaların uzun dönem sonuçlarının karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve yöntem:2007 – 2019 yılları arasında proksimal hipospadias tanısıyla düzeltici ameliyat uygulanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların ameliyat öncesi sosyodemografik ve anatomik verileri, ameliyat verileri, ameliyat sonrası komplikasyonları, cinsel gelişim tipleri geriye dönük olarak tarandı.Hastalar iki gruba ayrıldı. İlk gruba proksimal hipospadiasa eşlik eden cinsel gelişim bozukluğu olan hastalar (Grup I), ikinci gruba izole proksimal hipospadias anomalisine sahip hastalar (Grup II) dahil edildi. Her iki grup gruptaki hastaların verileri istatistiksel olarak karşılaştırıldı ve komplikasyon nedenleri araştırıldı

Bulgular:İki grup arasında üretral komplikasyonlar açısından fark saptanmadı. Ameliyat yaşı arttıkça darlık ve tekrar düzeltici ameliyat ihtiyacı artmaktaydı. Meatal darlık üretrakutanöz fistül oluşumuna etki etmekteydi, fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Düşük T düzeylerinin üretrakutanöz fistül oluşumunu artırdığı görüldü. Cinsel gelişim bozukluğunun eşlik ettiği hastalarda ameliyat yaşı daha yüksek, mea lokalizasyonu daha proksimal, onarım aşaması daha fazla, inmemiş testis ve utrikül eşlik etme oranı daha yüksekti.

Sonuç: Cinsel gelişim bozukluğu üretral komplikasyonları artırmasa da, bazal testosteron düzeylerinin üretrakutanöz fistül gelişiminde risk faktörü olduğu

gösterilmiştir. Penoskrotal hipospadiaslı tüm hastalar ilk başvurularında hem cerrahi, hem de endokrinolojik açıdan değerlendirilmeli, serum hormonal profili öğrenilmelidir. Hastalar bu sonuçlara göre değerlendirilmeli ve uygun tedavi planı yapılmalıdır. İleri hasta yaşının komplikasyon oranlarını artırması nedeniyle hastaların mümkün olduğunca erken yaşlarda ameliyat edilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler:Cinsel gelişim bozukluğu, Komplikasyon, Proksimal hipospadias, Testosteron, Üretrokutanöz fistül.



ABSTRACT

Long-term complication results of patients with proximal hypospadias with and without disorders of sex development

Aim: Patients with proximal hypospadias accompanied by sexual development disorder have atypical anatomy and hormonal irregularity compared to primary cases. For this reason, it is thought that the long-term results of these patients after surgical repair may differ. In this study, we aimed to compare the long-term results of patients with proximal hypospadias with and without disorders of sex development followed in the clinic.

Materials and methods: Patients who underwent corrective surgery with the diagnosis of proximal hypospadias between 2007 and 2019 were included in the study. Preoperative sociodemographic and anatomical data, surgical data, postoperative complications, and sexual development types of the patients were retrospectively reviewed. The patients were divided into two groups. Patients with sexual development disorders accompanying proximal hypospadias were included in the first group, and patients with isolated proximal hypospadias anomaly were included in the second group. The data of the patients in both groups were compared statistically and the causes of complications were investigated.

Results: There was no difference between the two groups in terms of urethral complications. Stenosis and need for resurgery were increasing as the age of surgery increased. Meatal stenosis affected the formation of urethracutaneous fistula, but this was not statistically significant. It was observed that low Testosterone levels increased the formation of urethrocuteaneous fistula. In patients with sexual development disorder, the age of surgery was higher, the meatal localization was more proximal, the repair stage was higher, and the rate of undescended testicle and utricule accompanying was higher.

Conclusion: Although sexual development disorder does not increase urethral complications, basal testosterone levels have been shown to be a risk factor in the development of urethrocutaneous fistula. All patients with penoscrotal hypospadias should be evaluated both surgically and endocrinologically at their first admission, and their serum hormonal profile should be learned. Patients should be evaluated according to these results and an appropriate treatment plan should be made. Since the advanced age of the patient increases the complication rates, patients should be operated as early as possible.

Keywords: Disorders of sex development, Complication, Proximal hypospadias, Testosterone, Urethrocutaneous fistula.

7. KAYNAKLAR

1. Gallentine ML, Morey AF, Thompson Jr IM. Hypospadias: a contemporary epidemiologic assessment. *Urology*. 2001;57(4):788-790.
2. Snodgrass WB. Hypospadias. In: Docimo SG, editor. *The Kelalis-King-Belman Textbook of Clinical Pediatric Urology* 6th edition ed. New York: Taylor & Francis, 2016;1232-59.
3. Leung AK, Robson WL. Hypospadias: an update. *Asian J Androl*. 2007;9(1):16-22.
4. Duckett JW Jr. Hypospadias. *Pediatr Rev*. 1989;11:37-42.
5. Friedman T, Shalom A, Hoshen G, Brodovsky S, Tieder M, Westreich M. Detection and incidence of anomalies associated with hypospadias. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(10):1809-1816.
6. Saltzman AF, Carrasco A, Colvin A, Campbell JB, Vemulakonda VM, Wilcox D. Patients with disorders of sex development and proximal hypospadias are at high risk for reoperation. *World J Urol*. 2018;36(12):2051-2058.
7. Kim KS, Kim J. Disorders of sex development. *Korean J Urol*. 2012;53(1):1-8.
8. Blackless M, Charuvastra A, Derryck A, Fausto-Sterling A, Lauzanne K, Lee E. How sexually dimorphic are we? Review and synthesis. *Am J Hum Biol*. 2000;12(2):151-166
9. Gilliver SC, Ashworth JJ, Ashcroft GS. The hormonal regulation of cutaneous wound healing. *Clin Dermatol*. 2007;25(1):56-62.
10. Engeland CG, Sabzehei B, Marucha PT. Sex hormones and mucosal wound healing. *Brain Behav Immun*. 2009;23(5):629-635.

11. Ashcroft GS, Greenwell-Wild T, Horan MA, Wahl SM, Ferguson MW. Topical estrogen accelerates cutaneous wound healing in aged humans associated with an altered inflammatory response. *Am J Pathol.*1999;155(4):1137-1146.
12. Ashcroft GS, Mills SJ. Androgen receptor-mediated inhibition of cutaneous wound healing. *J Clin Invest.* 2002;110(5):615-624.
13. Gonçalves RV, Novaes RD, Sarandy MM, Damasceno EM, da Matta SL, de Gouveia NM, Espindola FS. 5 α -Dihydrotestosterone enhances wound healing in diabetic rats. *Life sciences.* 2016;152:67-75.
14. Vasundhara C, Jyotsna VP, Kandasamy D, Gupta N. Clinical, hormonal and radiological profile of 46XY disorders of sexual development. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20(3):300.
15. Carrillo AA, Damian M, Berkovitz G. Disorders of Sexual Differentiation. In: Lifschitz F, ed. *Pediatric Endocrinology*, 5th ed. New York, Informa Healthcare; 2007;365-90.
16. Barbaro M, Weidell A, Nordenström A. Disorders of sex development. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011;16(2):119-27.
17. Lee MM. Molecular genetic control of sex differentiation. In: Pescovitz OH, Eugster EA, eds. *Pediatric Endocrinology*, Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkin, 2004;231-304.
18. Kucia M, Jankowski K, Rea R, Wysoczynski M, Bandura L, Allendorf DJ. CXCR4- SDF-1 signalling, locomotion, chemotaxis and adhesion. *J Mol Histol.* 2004;35(3):233- 45.
19. Çetinkaya E, Ocal G, Berberoğlu M, Adiyaman P, Ekim M, Yalçinkaya F. Association of partial gonadal dysgenesis, nephropathy and WT1 gene

- mutation without Wilms' tumor: incomplete Denys-Drash syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14(5):561-4.
20. Schimmer BP, White PC. Minireview: steroidogenic factor 1: its roles in differentiation, development, and disease. *Mol Endocrinol.* 2010;24(7):1322-37.
 21. Val P, Swain A. Mechanisms of Disease: normal and abnormal gonadal development and sex determination in mammals. *Nat Clin Pract Urol.* 2005;2(12):616-27.
 22. Stukenborg JB, Colón E, Söder O. Ontogenesis of testis development and function in humans. *Sexl Develop.* 2010;4(4-5):199-212.
 23. Brennan J, Capel B. One tissue, two fates: molecular genetic events that underlie testis versus ovary development. *Nat Rev Genet.* 2004;5(7):509-21.
 24. Sekido R, Lovell-Badge R. Sex determination and SRY: down to a wink and a nudge? *Trends Genet.* 2009;25(1):19-29.
 25. Ravel C, Lakhali B, Elghezal H, Braham R, Saad A, Bashamboo A, et al. Novel human pathological mutations. Genesymbol: SRY. Disease: XY sex reversal. *Hum Genet.* 2009;126(2):333.
 26. Sim H, Argentaro A, Harley VR. Boys, girls and shuttling of SRY and SOX9. *Trends Endocrinol Metab.* 2008;19(6):213-22.
 27. Arango NA, Lovell-Badge R, Behringer RR. Targeted mutagenesis of the endogenous mouse *Mis* gene promoter: in vivo definition of genetic pathways of vertebrate sexual development. *Cell.* 1999;99(4):409-19.
 28. Ferlin A, Bogatcheva NV, Giansello L, Pepe A, Vinanzi C, AgoulNIK AI. Insulin-like factor 3 gene mutations in testicular dysgenesis syndrome:

- clinical and functional characterization. *Mol Hum Reprod*. 2006;12(6):401-6.
29. Nation TR, Balic A, South well BR, Newgre en DF, Hutson JM. The hormonal control of testicular descent. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2009;7(1):22-31.
30. Josso N, di Clemente N, Gouédard L. Anti- Müllerian hormone and its receptors. *Mol Cell Endocrinol*. 2001;179(1-2):25-32 .
31. Ottolenghi C, Uda M, Crisponi L, Omari S, Ca -o A, Forabosco A. Determination and stability of sex. *Bioessays*. 2007;29(1):15-25.
32. Lanes, R. Sex hormone priming. *Journal of Pediatric J Endocrinol Metab*. 2011;24(1-2):7-8.
33. Pierce JG, Parsons TF. Glycoprotein hormones: structure and function. *Annu Rev Bioch*. 1981;50:465-495.
34. Tsutsumi R, Webster NJ. GnRH pulsatility, the pituitary response and reproductive dysfunction. *Endocrine Journal*. 2009;56(6):729–37.
35. Ulloa-Aguirre A, Reiter E, Crépieux P. FSH Receptor Signaling: Complexity of Interactions and Signal Diversity. *Endocrinology*. 2018;159(8):3020–3035.
36. Fowler PA, Sorsa-Leslie T, Harris W, Mason HD. Ovarian gonadotrophin surge-attenuating factor (GnSAF): where are we after 20 years of research? *Reproduction*. 2003;126(6):689–99.
37. Oduwole OO, Peltoketo H, Huhtaniemi IT. Role of follicle-stimulating hormone in spermatogenesis. *Front Endocrinol*. 2018;9:763.

38. Tsampalas M, Gridelet V, Berndt S, Foidart JM, Geenen V, d'Hauterive SP. Human chorionic gonadotropin: a hormone with immunological and angiogenic properties. *J Reprod Immunol*. 2010;85(1):93-98.
39. Sheffield-Moore M. Androgens and the control of skeletal muscle protein synthesis. *Ann Med*. 2000;32(3):181–6.
40. Giles. Sex hormones and sexual desire. *Journal for the Theory of Social Behaviour*. 2008;38(1):45–66.
41. Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet*. 1993;341(8857):1392-5.
42. McCann-Crosby B, Sutton VR. Disorders of sexual development. *Clin Perinatol*. 2015;42(2):395-412.
43. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF., Lee PA., Society LW. Consensus statement on management of intersex disorders. *J Pediatr Urol*. 2006;2(3):148-162.
44. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA. International conferences on intersex organized by lawson wilkins pediatric endocrin esociety and european society for paediatric endocrinology. Consensus statement on management of intersex disorders. International Conference on intersex. *Pediatrics*. 2006;118(2):e488-500.
45. Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. *N Engl J Med*. 2004;351:1227-38.
46. Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:10-25.
47. Visootsak J, Graham JM, Jr. Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1:42.

48. Rogol AD, Tartaglia N. Considerations for androgen therapy in children and adolescents with Klinefelter syndrome (47, XXY). *Pediatr Endocrinol Rev.* 2010;8:145-50.
49. Tosson H, Rose SR, Gartner LA. Description of children with 45,X/46,XY karyotype. *Eur J Pediatr.* 2012;171:521-9.
50. Farrugia MK, Sebire NJ, Achermann JC, Eisawi A, Duffy PG, Mushtaq I. Clinical and gonadal features and early surgical management of 45,X/46,XY and 45,X/47,XXY chromosomal mosaicism presenting with genital anomalies. *J Pediatr Urol.* 2013;9:139-44.
51. Madan K. Natural human chimeras: A review. *Eur J Med Genet.* 2020;103971.
52. Boklage CE. Embryogenesis of chimeras, twins and anterior midline asymmetries. *Human reproduction.* 2006;21(3):579-591.
53. Carrillo A, Damian M, Berkovitz G. Disorders of sexual differentiation. In: Lifshitz F, (eds). *Pediatric endocrinology.* 5 ed. New York, Marcel Dekker, 2007;365-90.
54. Evliyaoğlu O. 46.XY Tam veya Kısmi Gonadal Disgeneziler. İçinde: Akıncı A, Saka N, (editorler). *Cinsiyet Gelişim Bozuklukları.* 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2015;89-92.
55. Spires SE, Woolums CS, Pulito AR, Spires SM. Testicular regression syndrome: a clinical and pathologic study of 11 cases. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124:694-8.
56. Van Savage JG. Avoidance of inguinal incision in laparoscopically confirmed vanishing testis syndrome. *J Urol.* 2001;166:1421-4.

57. Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocrine reviews*. 2011;32(1):81-151.
58. Pang S. Congenital adrenal hyperplasia owing to 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30(1):81-99.
59. Mermejo LM, Elias LL, Marui S, Moreira AC, Mendonca BB, de Castro M. Refining hormonal diagnosis of type II 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency in patients with premature pubarche and hirsutism based on HSD3B2 genotyping. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1287-1293.
60. Simard J, Ricketts ML, Gingras S, Soucy P, Feltus FA, Melner MH. Molecular biology of the 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase/ Δ 5- Δ 4 isomerase gene family. *Endocrine reviews*. 2005;26(4):525-582.
61. Russell AJ, Wallace AM, Forest MG, Donaldson MDC, Edwards CRW, Sutcliffe RG. Mutation in the human gene for 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase type II leading to male pseudohermaphroditism without salt loss. *J Mol Endocrinol*. 1994;12(2):225-237.
62. George MM, New MI, Ten S, Sultan C, Bhangoo A. The clinical and molecular heterogeneity of 17 β HSD-3 enzyme deficiency. *Horm Res Paediatr*. 2010;74(4):229-240.
63. Rösler A, Belanger A, Labrie F. Mechanisms of androgen production in male pseudohermaphroditism due to 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75(3):773-778.
64. Boehmer AL, Brinkmann AO, Sandkuijl LA, Halley DJ, Niermeijer MF, Andersson S, Rouwe CW. 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency: diagnosis, phenotypic variability, population genetics, and worldwide

- distribution of ancient and de novo mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(12):4713-4721.
65. Farkas A, Rosler A. Ten years experience with masculinizing genitoplasty in male pseudohermaphroditism due to 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *Eur J Pediatr. European Journal of Pediatrics.* 1993;152(2):S88-S90.
66. Nordenskjöld A, Ivarsson SA. Molecular characterization of 5 α -reductase type 2 deficiency and fertility in a Swedish family. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;3(9):3236-3238.
67. Sinnecker GH, Hiort O, Dibbelt L, Albers N, Dörr HG, Hauß H, Schnabel D. Phenotypic classification of male pseudohermaphroditism due to steroid 5 α -reductase 2 deficiency. *Am J Med Genet.* 1996;63(1):223-230.
68. Maimoun L, Philibert P, Cammas B, Audran F, Bouchard P, Fenichel P, Mazen I. Phenotypical, biological, and molecular heterogeneity of 5 α -reductase deficiency: an extensive international experience of 55 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):296-307.
69. Hughes IA, Deeb A. Androgen resistance. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism.* 2006;20(4):577-598.
70. Xu Q, Lin HY, Yeh SD, Yu IC, Wang RS, Chen YT, Chiang HS. Infertility with defective spermatogenesis and steroidogenesis in male mice lacking androgen receptor in Leydig cells. *Endocrine.* 2007;32(1):96-106.
71. Cheikhelard A, Morel Y, Thibaud E, Lortat-Jacob S, Jaubert F, Polak M, Nihoul-Fekete C. Long-term follow-up and comparison between genotype and phenotype in 29 cases with complete androgen insensitivity syndrome (CAIS). In *Hormone Research. Allschwilerstrasse 10, Ch-4009 Basel, Switzerland: Karger.* 2008;70:30.

72. Papadimitriou DT, Linglart A, Morel Y, Chaussain JL. Puberty in subjects with complete androgen insensitivity syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2006;65(3):126-131.
73. Sarpel U, Palmer SK, Dolgin SE. The incidence of complete androgen insensitivity in girls with inguinal hernias and assessment of screening by vaginal length measurement. *J Pediatr Surg.* 2005;40(1):133-137.
74. Pleskacova J, Hersmus R, Oosterhuis JW, Setyawati BA, Faradz SM, Cools M, Looijenga LH. Tumor risk in disorders of sex development. *Sex Develop.* 2010;4(4-5):259-269.
75. Ahmed SF, Cheng A, Dovey L, Hawkins JR, Martin H, Rowland J, Hughes IA. Phenotypic features, androgen receptor binding, and mutational analysis in 278 clinical cases reported as androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(2):658-665.
76. Money J, Ehrhardt AA, Masica DN. Fetal feminization induced by androgen insensitivity in the testicular feminizing syndrome: effect on marriage and maternalism. *Johns Hopkins Med J.* 1968;123(3):105.
77. Bouvattier C, Mignot B, Lefèvre H, Morel Y, Bougnères P. Impaired sexual activity in male adults with partial androgen insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(9):3310-3315.
78. Rice A, Rivkees S. Receptor Transduction Of Hormone Action. In: Sperling M, (eds). *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia, Saunders Elsevier. 2008;26-73.
79. Mendonca BB, Costa EM, Belgorosky A, Rivarola MA, Domenice S. 46,XY DSD due to impaired androgen production. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24:243-62.

80. Mendonca BB, Domenice S, Arnhold IJ, Costa EM. 46,XY disorders of sex development (DSD). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70:173-87.
81. Farikullah J, Ehtisham S, Nappo S, Patel L, Hennayake S. Persistent Mullerian duct syndrome: lessons learned from managing a series of eight patients over a 10-year period and review of literature regarding malignant risk from the Mullerian remnants. *BJU Int*. 2012;110:E1084-9.
82. Della Valle E, Vezzani S, Rochira V, Granata AR, Madeo B, Genovese E, Pignatti E, Marino M, Carani C, Simoni M. Prevalence of olfactory and other developmental anomalies in patients with central hypogonadotropic hypogonadism. *Front Endocrinol*. 2013;4:70.
83. Matsui F, Shimada K, Matsumoto F, Itesako T, Nara K, Ida S, Nakayama M. Long-term outcome of ovotesticular disorder of sex development: a single center experience. *Int J Urol*. 2011;18:231-6.
84. Verkauskas G, Jaubert F, Lortat-Jacob S, Malan V, Thibaud E, Nihoul-Fekete C. The long-term followup of 33 cases of true hermaphroditism: a 40-year experience with conservative gonadal surgery. *J Urol*. 2007;177:726-31.
85. Chen CP, Chern SR, Sheu JC, Lin SP, Hsu CY, Chang TY, Lee CC, Wang W, Chen HE. Prenatal diagnosis, sonographic findings and molecular genetic analysis of a 46,XX/46,XY true hermaphrodite chimera. *Prenat Diagn*. 2005;25:502-6.
86. Böber E, Ayhan A. 46, XX Erkek Cinsiyet Gelişim Bozukluğu. İçinde: Akıncı A, Saka N, (editorler). *Cinsiyet Gelişim Bozuklukları*. 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2015;81-6.
87. Auchus RJ, Chang AY. 46, XX DSD: the masculinised female. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24(2):219-242.

88. Miller WL. The adrenal cortex and its disorders. In Brook's Clinical Pediatric Endocrinology, 2010.
89. Therrell BL, Berenbaum SA, Manter-Kapanke V, Simmank J, Korman K, Prentice L, Gunn S. Results of screening 1.9 million Texas newborns for 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics*. 1998;101(4):583-590.
90. Clayton PE. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Pediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(9):4046-4053.
91. German A, Suraiya S, Tenenbaum-Rakover Y, Koren I, Pillar G, Hochberg ZE. Control of childhood congenital adrenal hyperplasia and sleep activity and quality with morning or evening glucocorticoid therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(12):4707-4710.
92. Nimkarn S, New MI. Steroid 11 β -hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *Trends Endocrinol Metab*. 2008;19(3):96-99.
93. Arboleda V, Vilain E. Disorders of sex development. In Genetic diagnosis of endocrine disorders. Academic Press. 2016;259-278.
94. Bulun SE. Aromatase deficiency. *Fertil Steril*. 2014;101(2):323.
95. Kousta E, Papathanasiou A, Skordis N Sex determination and disorders of sex development according to the revised nomenclature and classification in 46, XX individuals. *Hormones*. 2010;9(3):218-231.
96. Baskin LS, Erol A, Li Y. Urethral seam formation and hypospadias. *Cell Tissue Res*. 2001;305:379-387.

97. Cunha G, Baskin L, Development of the penileurethra. Baskin LS, (editors), Hypospadias and genital development. Philadelphia: Kluwer Academic/Plenum, 2004;87–100.
98. Carlson BM (editors). Urogenital System, External Genitalia. Human Embryology and Developmental Biology. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014;399–403.
99. Netter FH. Atlas of Human Anatomy. Philadelphia: Sauders, 2011;174–186.
100. Waschke J, Paulsen F. Sobotta İnsan Anatomisi Atlası. (Elhan A, Karahan ST, (çeviren). İstanbul: Beta Basım Yayım, 2014;342-366.
101. Standring S. Gray's Anatomy. London: Churchill Livingstone; 2008: 126–138
102. Hadidi AT. History of hypospadias: Lost in translation. J Pediatr Surg. 2017;52(2):211-217.
103. Van der Horst HJR, De Wall LL. Hypospadias, all there is to know. Eur J Pediatr. 2017;176(4):435-441.
104. Springer A, Van Den Heijkant M, Baumann S. Worldwide prevalence of hypospadias. J Pediatr Urol. 2016;12(3):152-e1.
105. Van der Zanden LFM, Van Rooij IALM, Feitz WFJ, Franke B, Knoers NV, Roeleveld N. Aetiology of hypospadias: a systematic review of genes and environment. Hum Reprod Update. 2012;18(3):260-283.
106. Blaschko. SD, Cunha GR, Baskin LS. Molecular mechanisms of external genitalia development. Differentiation. 2012;84(3):261-268.

107. Huisma F, Thomas M, Armstrong L. Severe hypospadias and its association with maternal-placental factors. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2013;161(9):2183-2187.
108. Silver RI, Rodriguez R, Chang TS, Gearhart JP. In vitro fertilization is associated with an increased risk of hypospadias. *J Urol*. 1999;161(6):1954-1957.
109. Hsieh MH, Breyer BN, Eisenberg ML, Baskin LS. Associations among hypospadias, cryptorchidism, anogenital distance, and endocrine disruption. *Curr Urol Rep*. 2008;9(2):137-142.
110. Orkiszewski M. A standardized classification of hypospadias. *J Pediatr Urol*. 2012;8(4):410-414.
111. Hadidi A. Classification of hypospadias. In: Hadidi AT, Azmy AF, editors. *Hypospadias Surgery, an illustrative guide*. Berlin: Springer-Verlag; 2004;79e82.
112. Donaire AE, Mendez MD. Hypospadias. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing. 2020.
113. Manzoni G, Bracka A, Palminteri E, Marrocco G. Hypospadias surgery: when, what and by whom?. *BJU Int*. 2004;94(8):1188-1195.
114. Sagodi L, Kiss A, Kiss-Toth E, Barkai L. Prevalence and possible causes of hypospadias. *Orv Hetil*. 2014;155:978–985.
115. Kelalis PP. The timing of elective surgery on the genitalia of male children with particular reference to undescended testes and hypospadias. *Pediatrics*. 1975;56:479–483.

116. Docima SG, Canning DA, Khoury AE. Kelalis–King–Belman Pediatrik Üroloji. Kilciler M, Dayanç M (Çevirenler), 1. Ed. Habitat, 2010;1138-1142.
117. Mingin G, Baskin LS. Management of chordee in children and young adults. Urologic Clinics. 2002;29(2):277-284.
118. Nesbit RM. Operation for correction of distal penile ventral curvature with or without hypospadias. J Urol. 1967;97(4):720-722.
119. Snodgrass WT. Snodgrass technique for hypospadias repair. BJU Int. 2005;95(4):683-693.
120. Shukla AK, Singh AP, Sharma P, Shukla J. MAGPI technique for distal penile hypospadias; modifications to improve outcome at a single center. Archives of International Surger. 2016;6(4):201.
121. Moslemi MK, Gilani MAS, Shahrokh H. Mathieu repair of distal and midshaft hypospadias: risks and benefits of foreskin reconstruction versus circumcision. Open Access J Urol. 2011;3:105.
122. Zaontz MR. The GAP (glans approximation procedure) for glanular/coronal hypospadias. J Urol. 1989;141(2):359-361.
123. Duckett JW. Transverse preputial island flap technique for repair of severe hypospadias. J Urol. 2002;167:1179-1182.
124. Horton CE, Devine Jr CJ. A one-stage repair for hypospadias cripples. Plast Reconstr Surg 1970;45(5):425-430.
125. Arshad AR. Hypospadias repair: Byar's two stage operation revisited. Br J Plast Surg. 2005;58(4):481-486.
126. Ludwikowski B, González R. Total preputial flap: a reliable and versatile technique for urethral and penile reconstruction. Front Pediatr. 2014;2:43.

127. Joshi RS, Bachani MK, Uttarwar AM, Ramji JJ. The Bracka two-stage repair for severe proximal hypospadias: A single center experience. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2016;20(2):72.
128. Bhat A, Mandal AK. Acute postoperative complications of hypospadias repair. *Indian J Urol.* 2008;24:241–248.
129. Cimador M, Vallasciani S, Manzoni G, Rigamonti W, De Grazia E, Castagnetti M. Failed hypospadias in paediatric patients. *Nat Rev Urol.* 2013;10(11):657.
130. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med.* 1999;341(10):738-746.
131. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature.* 2008;453(7193):314-321.
132. Swieringa F, Spronk HM, Heemskerk JW, van der Meijden PE. Integrating platelet and coagulation activation in fibrin clot formation. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;2(3):450-460.
133. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clin Dermatol.* 2007;25(1):9-18.
134. Clark RA, Lanigan JM, DellaPelle P, Manseau E, Dvorak HF, Colvin RB. Fibronectin and fibrin provide a provisional matrix for epidermal cell migration during wound reepithelialization. *J Invest Dermatol.* 1982;79(5):264-269.
135. Folkman J, Klagsbrun M.. Angiogenic factors. *Science.* 1987;235:442–448.
136. Hinz B. Formation and function of the myofibroblast during tissue repair. *J Invest Dermatol.* 2007;127(3):526-537.

137. Schilling JA. Wound healing. Surg Clin North Am. 1976;56(4):859-74.
138. Robles DT, Berg D. Abnormal wound healing: keloids. Clin Dermatol. 2007;25(1):26-32.
139. Parsak CK, Sakman G, Çelik Ü. Yara iyileşmesi, yara bakımı ve komplikasyonları. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2007;16(2):145-159.
140. Ashcroft GS, Dodsworth J, Van Boxtel E, Tarnuzzer RW, Horan, MA, Schultz GS, Ferguson MW. Estrogen accelerates cutaneous wound healing associated with an increase in TGF- β 1 levels. Nat Med. 1997;3(11):1209-1215.
141. Katz MH, Alvarez AF, Kirsner RS, Eaglstein WH, Falanga V. Human wound fluid from acute wounds stimulates fibroblast and endothelial cell growth. J Am Acad Dermatol. 1991;25(6):1054-1058.
142. Grande JP. Role of transforming growth factor- β in tissue injury and repair. Proc Soc Exp Biol Med. 1997;214(1):27-40.
143. Casali TG, de Castro Paiva KC, Rodrigues MN, Silva CS, de Figueiredo AA, de Bessa Jr J, Netto JB. Topical estradiol increases epidermal thickness and dermal collagen of foreskin prior to hypospadias surgery—Randomized double blinded controlled trial. J Pediatr Urol. 2019;15(4):346-352.
144. Gilliver SC, Ashworth JJ, Mills SJ, Hardman MJ, Ashcroft GS. Androgens modulate the inflammatory response during acute wound healing. J Cell Sci. 2006;119(4):722-732
145. Rynja SP, De Jong TPVM, Bosch JLHR, De Kort LMO. Testosterone prior to hypospadias repair: Postoperative complication rates and long-term cosmetic results, penile length and body height. J Pediatr Urol. 2018;14(1):31-e1.

146. Menon P, Rao KLN, Handu A, Balan L, Kakkar N. Outcome of urethroplasty after parenteral testosterone in children with distal hypospadias. *J Pediatr Urol.* 2017;13(3):292-e1.
147. Winberg H, Arnbjörnsson E, Anderberg M, Stenström P. Postoperative outcomes in distal hypospadias: a meta-analysis of the Mathieu and tubularized incised plate repair methods for development of urethrocutaneous fistula and urethral stricture. *Pediatr Surg Int.* 2019;35(11):1301-1308.
148. Wilkinson DJ, Farrelly P, Kenny SE. Outcomes in distal hypospadias: a systematic review of the Mathieu and tubularized incised plate repairs. *J Pediatr Urol.* 2012;8(3):307-312.
149. Long CJ, Canning DA. Proximal hypospadias: we aren't always keeping our promises. *F1000Research.* 2016;5.
150. Stanasel I, Le HK, Bilgutay A, Roth DR, Gonzales ET, Janzen N, Seth A. Complications following staged hypospadias repair using transposed preputial skin flaps. *J Urol.* 2015;194(2):512-516.
151. McNamara ER, Schaeffer AJ, Logvinenko T, Seager C, Rosoklija I, Nelson CP, Cendron M. Management of proximal hypospadias with 2-stage repair: 20-year experience. *J Urol.* 2015;194(4):1080-1085.
152. Long CJ, Canning DA. Hypospadias: are we as good as we think when we correct proximal hypospadias? *J Pediatr Urol.* 2016;12(4):196-e1.
153. Spinoit AF, Poelaert F, Groen LA, Van Laecke E, Hoebeke P. Hypospadias repair at a tertiary care center: long-term followup is mandatory to determine the real complication rate. *J Urol.* 2016;189(6):2276-2281.

154. Örtqvist L, Fossum M, Andersson M, Nordenström, A, Frisén L, Holmdahl G, Nordenskjöld A. Long-term followup of men born with hypospadias: urological and cosmetic results. *J Urol*. 2015;193(3):975-982.
155. Camoglio FS, Bruno C, Zambaldo S, Zampieri N. Hypospadias anatomy: elastosonographic evaluation of the normal and hypospadiac penis. *J Pediatr Urol*. 2016;12(4):199-e1.
156. Asgari SA, Safarinejad MR, Poorreza F Asl AS, Ghanaie MM, Shahab E. The effect of parenteral testosterone administration prior to hypospadias surgery: A prospective, randomized and controlled study. *J Pediatr Urol*. 2015;11(3):143-e1.
157. de Castro Paiva KC, Bastos AN, Miana LP, de Souza Barros E, Ramos PS, Miranda LM, Netto JMB. Biometry of the hypospadiac penis after hormone therapy (testosterone and estrogen): a randomized, double-blind controlled trial. *J Pediatr Urol*. 2016;12(4):200-e1.
158. Vallasciani S, Berrettini A, Nanni L, Manzoni G, Marrocco G. Observational retrospective study on acquired megalourethra after primary proximal hypospadias repair and its recurrence after tapering. *J Pediatr Urol*. 2013;9(3):364-367.
159. Braga LH, Pippi Salle JL, Lorenzo AJ, Skeldon S, Dave S, Farhat WA, Bagli DJ. Comparative analysis of tubularized incised plate versus onlay island flap urethroplasty for penoscrotal hypospadias. *J Urol*. 2007;178(4):1451-1457.
160. Hueber PA, DiazMS, Chaussy Y, Franc-Guimond J, Barrieras D, Houle AM. Long-term functional outcomes after penoscrotal hypospadias repair: A retrospective comparative study of proximal TIP, Onlay, and Duckett. *J Pediatr Urol*. 2016;12(4):198-e1.

161. Ozturk H. Dartos flap coverage of the neourethra following repair for primary hypospadias, reoperative hypospadias and urethrocutaneous fistulas: it is a safe approach. *Acta Cirurgica Brasileira*. 2010;25(2):190-193.
162. Djordjevic ML, Perovic SV, Vukadinovic VM. Dorsal dartos flap for preventing fistula in the Snodgrass hypospadias repair. *BJU Int*. 2005;95(9):1303-1309.
163. Kadian YS, Singh M, Rattan KN. The role of tunica vaginalis flap in staged repair of hypospadias. *Asian J Urol*. 2017;4(2):107-110.
164. Acimi S. Anatomical explanations of the pathogenesis of proximal hypospadias. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2019;24(2):97.
165. Shukla AR, Patel RP, Canning DA. The 2-stage hypospadias repair. Is it a misnomer?. *J Urol*. 2004;172:1714-1716.
166. Wood HM, Kay R, Angermeier KW, Ross JH. Timing of the presentation of urethrocutaneous fistulas after hypospadias repair in pediatric patients. *J Urol*. 2008;180(4S):1753-1756.
167. Weber DM, Schonbucher VB, Gobet R, Gerber A, Landolt MA. Is there an ideal age for hypospadias repair? A pilot study. *J Pediatr Urol*. 2009;5(5):345-350.
168. Marrocco G, Vallasciani S, Fiocca G, Calisti A. Hypospadias surgery: a 10-year review. *Pediatr Surg Int*. 2004;20(3):200-203.
169. Garnier S, Maillet O, Cereda B, Ollivier M, Jeandel C, Broussous S, Jeandel C. Late surgical correction of hypospadias increases the risk of complications: a series of 501 consecutive patients. *BJU Int*. 2017;119(6):942-947.

170. Ochi T, Ishiyama A, Yazaki Y, Murakami H, Takeda M, Seo S, amataka A. Surgical management of hypospadias in cases with concomitant disorders of sex development. *Pediatr Surg Int*. 2019;35(5):611-617.
171. Sircili MHP, de Queiroz e Silva FA, Costa EM, Brito VN, Arnhold IJ, Dénes FT, de Mendonca BB. Long-term surgical outcome of masculinizing genitoplasty in large cohort of patients with disorders of sex development. *J Urol*. 2010;184(3):1122-1127.
172. Chertin B, Koulikov D, Hadas-Halpern I, Farkas A. Masculinizing genitoplasty in intersex patients. *J Urol*. 2005;174(4):1683-1686.
173. Palmer BW, Reiner W, Kropp BP. Proximal hypospadias repair outcomes in patients with a specific disorder of sexual development diagnosis. *Adv Urol*. 2012.
174. Saltzman AF, Carrasco A, Colvin A, Campbell JB, Vemulakonda VM, Wilcox D. Patients with disorders of sex development and proximal hypospadias are at high risk for reoperation. *World J Urol*. 2018;36(12):2051-2058.
175. Nerli RB, Koura A, Prabha V, Reddy M. Comparison of topical versus parenteral testosterone in children with microphallic hypospadias. *Pediatr Surg Int*. 2009;25(1):57-59.
176. Snodgrass WT, Villanueva C, Granberg C, Bush NC. Objective use of testosterone reveals androgen insensitivity in patients with proximal hypospadias. *J Pediatr Urol*. 2014;10(1):118-122.
177. Netto JMB, Ferrarez CEP, Leal AAS, Tucci Jr S, Gomes CA, Barroso Jr U. Hormone therapy in hypospadias surgery: a systematic review. *J Pediatr Urol*. 2013;9(6):971-979.

178. Kaya C, Bektic J, Radmayr C, Schwentner C, Bartsch G, Oswald J. The efficacy of dihydrotestosterone transdermal gel before primary hypospadias surgery: a prospective, controlled, randomized study. *J Urol.* 2008;179(2):684-688.
179. Gorduza DB, Gay CL, Elisângela de Mattos ES, Demède D, Hameury F, Berthiller J, Mouriquand PD. Does androgen stimulation prior to hypospadias surgery increase the rate of healing complications?—A preliminary report. *J Pediatr Urol.* 2011;7(2):158-161.
180. Davey RA, Grossmann M. Androgen receptor structure, function and biology: from bench to bedside. *Clin Biochem Rev.* 2016;37(1):3.
181. Heemers HV, Tindall. Androgen receptor (AR) coregulators: a diversity of functions converging on and regulating the AR transcriptional complex. *Endocr Rev.* 2007;28 (7):778–808. ,
182. Pandini G, Mineo R, Frasca F, Roberts CT, Marcelli M, Vigneri R, Belfiore A. Androgens up-regulate the insulin-like growth factor-I receptor in prostate cancer cells. *Cancer Res.* 2005;65(5):1849–57. ,