

HİPOSPADİASTA EMBRİYOPATOGENEZ VE KLİNİK SINIFLAMA

Selçuk AKIN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, BURSA

ÖZET

Hipospadias, üretral meatusun glans ucundaki normal pozisyonuna göre penisin ventral yüzünde, daha proksimalde bulunduğu bir konjenital deformitedir. Hipospadias, fetal testisler tarafından üretilen androjenlerin yetersiz üretimi veya hormonlar için yeterli resöptör olmaması sonucu meydana gelir. Bu defektler embriyoda ürogenital kıvrımların birleşmemesi veya glandüler plağın lümenize olmaması ile sonuçlanır. Sonuç olarak penil üretranın yetersiz oluşumu vardır. Hormonal yetersizliğin derecesinde ve zamanlamasındaki farklılıklar veya resöptörlerin bulunduğu yerlerin gelişimindeki yetersizlik hipospadiasın farklı tiplerinin ortaya çıkmasını izah etmektedir.

Hipospadias için önemli karışıklıklara sebep olan birçok sınıflama sistemleri tarif edilmiştir. Günümüzde cerrahlar aşağıdaki sınıflamayı kullanırlar: glanuler, distal penil, proksimal penil, penoskrotal birleşim, skrotal ve perineal.

Anahtar sözcükler: *Hipospadias, embriyopatogenez, klinik sınıflama.*

SUMMARY

Embryopatogenesis and clinical classification in hypospadias

Hypospadias is a congenital deformity in which the urethral meatus is located on the ventral surface of the penis proximal to its normal position at the tip of the glans. Hypospadias is the result of an inadequate production of androgens by the fetal testes or of the lack of adequate receptor sites for the hormones. These defects result in failure of canalization of the glandular plate or failure of fusion of the urogenital folds in the embryo. As a consequence, there is incomplete formation of the penile urethra. Differences in the timing and degree of hormonal failure, or in the failure of the development of receptor sites, account for the different types of hypospadias.

For hypospadias, many classification systems have been described, resulting in considerable confusion. At the present, the surgeons use the following categories: glanular, distal penile, proksimal penile, penoscrotal junction, scrotal and perineal.

Key words: *Hypospadias, embryopatogenesis clinical classification.*

Erkek Dış Genital Sistemin Normal Embriyolojik Gelişimi

İntrauterin hayatın 2. haftasının sonunda embriyonik disk ektoderm ve endoderm olmak üzere 2 tabakadan oluşur. Bu diskin kaudal ucunda ektodermal hücrelerin proliferasyonu ile orta hatta bir oluk (primitif çizgi) oluşur. Bu oluktan 3. bir hücre tabakası mezoderm gelişir. Mezoderm ektoderm ve endoderm arasındadır. Bu mezoderm hücreleri proliferer olur ve periferer göç ederler. Böylece endoderm ve ektoderm tabakaları birbirinden ayrılır. Bu primitif çizginin kaudalinde, ektoderm ve endoderm tabakası tekrar birleşir ve kloakal membranı oluştururlar¹.

İntrauterin hayatın 3. haftasında mezenşim hücreleri kloakal membran çevresine göç ederek kloakal katlantı adı verilen bir çift kabarıklık oluştururlar. Altıncı hafta başında bu katlantılar kloakal membranın kranialinde birleşerek genital tüberkülü oluştururlar. Koni şeklindeki bu çıkıntı embriyonun umbilikal kordu ve kuyruğu arasındadır. Bu tüberkülün ortasında bir oluk gelişir. Buna

üretral oluk denir. Bu oluk distale doğru uzar. Tüberkülün ucunda bir epitelyal tag (çıkıntı) ektodermal hücrelerin proliferasyonu ile oluşur. İntrauterin hayatın 6. ve 7. haftaları arasında üretral septum kloakal membranı ürogenital ve anal membran olmak üzere iki kısma ayırır. Kloakada anorektal kanal ve ürogenital sinüs olmak üzere ikiye bölünür. Kloakal katlantılarda önde ürogenital kıvrım arkada anal kıvrımlara bölünür. Ürogenital kıvrımlar kloakanın ventral kısmında, anal kıvrımlar ise dorsal kısmında oluşur. Genital tüberkül büyüdükçe ürogenital membranda büyür sonra yırtılır ve ürogenital delik oluşur. Bu sırada ürogenital kıvrımların her iki yanında ürogenital şişlik (labioskrotal şişlik) adı verilen başka bir kabarıklık oluşur^{1,2}.

Mezoderm gelişerek 3 tabakaya ayrılır. Ortada bulunana intermediate mezoderm denir. İntrauterin hayatın 4. haftasında böbrek gelişiminin bir ara safhası olan mezonefroz ve onun boşaltım kanalları olan mezonefrik kanallar oluşur sonra bu mezonefrik kanalları toplayan bir çift ana mezonefrik kanallar oluşur. Bu

kanallara Wolffian kanalı da denir. Mezonefrik kanal primitif boşaltım kanalıdır. Mezonefroz genişler ve büyür. Medial yanında kölemik epitelin proliferasyonu ve altındaki mezenşimin yoğunlaşması ile germinal çıkıntı oluşur (genital çıkıntı veya gonodal çıkıntı da denir). Bu germinal çıkıntı içinde, başlangıçta primordial germ hücreleri yoktur. Primordial germ hücreleri intrauterin gelişimin erken devrelerinde allontoise yakın yolk kesesinin duvarında endoderm hücreleri arasında belirirler. Primordial germ hücreleri, ameboid hareketle hindgut adı verilen sindirim sistemi taslağının dorsal mezenteri boyunca germinal çıkıntı içine 6.haftada geç ederler. Embriyonun cinsiyeti fertilizasyon sırasında belirlenmiştir. Y kromozomu ihtiva eden sperm embriyonun erkek (XY) olmasını sağlar. Y kromozomunun seksü belirleyen bölgesinde, testis belirleyici faktör geni bu primitif gonadların testis olmasına neden olur. Gonadın kölemik epiteli proliferere olarak alttaki mezenşime penetre olur. Mezenşim içinde germ hücrelerini çevreleyen primitif seks kordonları oluşur. Intrauterin hayatın 8.haftasında testiste primitif seks kordonları proliferere olur ve tunika albuginea ile yüzey epitelinden ayrılır. Kordonlar arasında bulunan mezenşimden interstisiyel Leydig hücreleri gelişir^{3,4,5}.

Intrauterin hayatın 6.haftasında testislerdeki kordonlar içine giren prekürsör sertoli hücreleri kısa süre sonra müllerian inhibitör substant (MIS) veya antimüllerian hormon (AMS) üretir. Sekizinci haftada da Leydig hücrelerinden testosteron üretilir. Artık 9.haftada genital kanal ve dış genital organların cinsiyet farklılaşması başlar. Testosteron hedef doku hücrelerinde 5-alfa redüktaz enzimiyle dihidrotestosterona dönüştürülür. Bunlar hücre içinde resöptör proteine bağlanırlar. Testosteron-resöptör kompleksi mezonefrik kanalların (Wolffian) erkek iç genital kanallarının gelişmesine aracılık eder. Dihidrotestosteron-resöptör kompleksi erkek dış genital organlarının farklılaşmasını sağlar. Bu sırada antimüllerian hormon etkisi ile müllerian kanallar dejenere olur. Appendiks testis, prostatic utricles ve culliculus seminalisi oluştururlar. Bunlara artık organlar denir. Testislerden salgılanan bu hormonlar ile dış genital organlar erkek yönünde gelişir. Yedinci haftada dihidrotestosteron etkisi ile genital tüberkül dahada büyür, daha silindirik hale gelir ve fallus olarak belirginleşir. Bu genital tüberkülün distal ucunda bir oluk oluşur. Buna koronal sulkus denir. Bu oluk glansı belirler. Fallus uzadıkça ve genişledikçe üretral oluk açık olan ürogenital delikten şaftın distaline uzanacak şekilde derinleşir. Fallus uzaması sırasında ürogenital kıvrımları öne doğru çekerek kıvrımların daha belirgin olmasını sağlar. Bu kıvrımlar üretral oluğun lateral duvarlarını oluşturur. Böylece oluk derinleşir. Ürogenital sinusun fallik kısmından gelişen endodermal hücrelerin proliferasyonu ile bu üretral oluk kapanır. Bu endoder-

mal hücre proliferasyonuna üretral plak denir^{1,6}.

Intrauterin hayatın 3.ayının sonunda penisin ventral yüzünde iki ürogenital kıvrım bu üretral plak üzerinde kapanarak penil üretrayı veya spongios üretrayı oluştururlar. Önce orjinal ürogenital delik kapanır. Proksimalden başlayan bu kapanma ilerledikçe ürogenital delik distale doğru ilerletilir. Bu kapanma penisin ventral yüzünde olur. Üzeri ektoderm ile örtülü bu ürogenital kıvrımların penisin orta hattında birleşmesi ile dışardan birleşme izi görülür. Buna median raphe veya penil raphe denir. Üretra oluşurken mezenşim fallusun dorsal kısmı içinde ve üretral oluk etrafında yoğunlaşır. Daha sonra fallusun dorsal kısmında yoğunlaşmış olan mezenşim 2 korpora kavernosumu oluşturmak için ortadan ikiye bölünür. Penis şaftındaki üretra etrafında ise bu mezenşim korpus spongiosum ve onu saran Buck's ve Dartos fasyasını yapar¹.

Üretranın kapanması glans penisine kadar devam eder. Koronal sulkusta (penis şaftı ile glansı ayıran oluk) ürogenital delik bir diamond şeklinde açıklık olarak görülür. Glans genişler ve onun üretral oluğu derinleşir. Glans o zaman bu oluğun üzerini kapatır. Fakat glansın kenarları bu safhada birleşmez. Epitel ile kaplı olan bu derindeki oluk açık kalır. Üçüncü ay civarında glans penisin periferinde, üretral açıklığın her iki tarafında, ektodermal hücrelerin sirküler olarak büyümesi ile bir deri kabarıklığı oluşur. Bu deri kabarıklığı penis şaftını sarmak için büyür ve koronayı kapatmak üzere gelişir. Dördüncü ve 5.aylarda glansı bir kapşon gibi örtecek şekilde uzanır. Bu deriye prepişium denir. Bu prepişium ventral yüzde glans tabanında birbiri ile birleşir ve buna frenulum denir. Prepişium geliştikçe ve büyüdükçe, glansın kenarları glandüler üretrayı iyice kapatır. Dördüncü ayda glansın ucundaki ektodermal hücrelerin glans içine doğru penetre olması ile glanstaki üretral oluk epitel hücreleri ile doldurulur. Böylece kısa bir epitelial kordon oluşturulur. Buna glandüler plak denir. Sonra glanstaki glandüler plak penil üretra ile birleşmek üzere penisin köküne doğru gelişir ve büyür. Glandüler plak denen bu epitelial kordon daha sonra lümenize (kanalize) olur. Buna üretranın naviküler fossası denir. Bu daha önce oluşmuş olan penil üretra ile birleşir. Böylece üretranın son kısmı tamamlanır ve eksternal üretral meatus glans ucuna gelir ve dışarı açılır^{1,3,4,7}.

Yaklaşık 8.haftada genital tüberkül büyüdükçe ürogenital şişlikler veya labioskrotal şişlikler daha belirginleşir. Bunlar lateral fallik oyuk ile penisten tam anlamıyla ayrılır. Bu şişlikler penis etrafına ve arkasına giderler. Bu şişlikler penisin kaudalinde birleşir ve skrotumu oluşturur. Ortada bir skrotal septum vardır bu 2 ayrı kompartımanı ayırır. Buna skrotal raphe de denir. Dokuzuncu aya kadar testisler skrotuma iner ve erkek dış genital gelişimi tamamlanır^{1,10}.

Hipospadiasta Embriyopatogenez

Hipospadias fetal testisler tarafından üretilen androjenlerin üretiminde bir yetersizlik veya bu hormonlar için gerekli resöptörlerin olmamasından kaynaklanır. Normal intrauterin gelişme başladıktan sonra androjenik stimülusun yetersizliği veya kesilmesinin nedeni interstisiyel hücrelerin prematür hale dönmesi olarak düşünülmüştür. Bunun sonucu ürogenital kıvrımların birleşmesinde bir yetersizlik veya glandüler plağın lümenizasyonunda bir yetmezlik meydana gelir. Sonuç olarak penil uretranın inkomplet oluşumu vardır. Üretranın anormal açıklığı penisin ventral yüzündedir. Hormonal yetersizliğin derecesi ve zamanı veya reseptör bölgelerinin yetersizliği hipospadiasın farklı tiplerini oluşturur. En sık anormal açıklık glans ve glansa yakın bölgededir. Nadiren uretral meatus skrotal rahpe boyunca bulunur^{1,6,10}

Korpus spongiosum, Buck's fasyası ve dartos fasyasını oluşturan mezenşim farklılaşmaz. Bir fibröz doku tabakası haline gelir. Buna kordi (chordee) denir. Bu uretral meatus etrafından glans penisin ventral yüzü boyunca yelpaze şeklinde uzanır. Prepusiumu oluşturacak deri kabarıklığı normal gelişim yerine göre daha lateralden oluşmaya başlar. Prepusium penisi tam sarmaz. Sadece dorsalini örter ventralde oluşmaz.

Perineal hipospadiasta labioskrotal şişlikler birleşmez. Üretranın dış orifisi skrotumun birleşmemiş kısımları arasında bulunur.

Kordi hipospadias olmadanda oluşabilir. Üretral oluk derinleşirken, deri kenarları uretrayı oluşturmak için birbiri ile biraraya gelir. Bu uretral tüp deriden ayrılır. Mezenşim eğer uretra etrafında herhangi bir yapı oluşturmazsa bir fibröz band oluşur ve kordiyeye sebep olur. Buna Tip I denir. Tip II'de, korpus spongiosum oluşur fakat Buck's fasyası ve dartos fasyası farklılaşmaz. Hem Tip I ve hemde Tip II'de fibröz doku uretranın derin kısmında bulunacaktır. Tip III de korpus spongiosum ve Buck's fasyası oluşur fakat dartos fasyası oluşmaz. Bu tipte fibröz doku uretra lateralindedir ve Buck's fasyasına göre yüzeyeldir.

Hipospadiasa sebep olan defekt embriyolojik gelişmenin geç safhasında oluşur. Bu nedenle hipospadiasın ciddi formları, genellikle daha az görülür^{1,2,7,10}

Hipospadiasın Klinik Sınıflaması

Hipospadiasın çeşitli sınıflamaları tarif edilmiştir. En iyi sınıflama meatusun orjinal lokalizasyona göre dir.

Fakat hipospadias tipi her zaman meatusun orjinal yeri ile belirlenmez. Meatus, penis shaftı ve glansta bulunan lezyonlar ile etkilenebilir. Kordi, eksternal meatusu glans ucuna yaklaştırabilir. J.Barcat isimli araştırmacı hipospadiası meatusun orjinal yerine göre değil, birlikte olan malformasyonun düzeltilmesinden sonra

meatusun yeni lokalizasyonuna göre sınıflandırmıştır^{1,2,6,7,10}

J.Barcat Sınıflaması

Bu sınıflama kordi çıktıktan sonra meatusun bulunduğu yere göre yapılmıştır¹.

1. Anterior hipospadias (%70)
 - a) Balanik (glansın alt yüzünde)
 - b) Balano penil (Koronal olukta)
 - c) Anterior penil (penil shaftın 1/3 distalinde)
2. İntermedier Hipospadias (%7)
 - a) Midle penil (eksternal meatus penil shaftın orta 1/3 bölümündedir)
3. Posterior Hipospadias % (20)
 - a) Posterior penil (shaftın arka 1/3 kısmında)
 - b) Penoskrotal (shaftın tabanında ve skrotumun önündedir.)
 - c) Skrotal (meatus skrotumdadır)
 - d) Perineal (meatus skrotumun arkasındadır)

Genellikle bifid skrotum ile birlikte olur. Kriptorşitizm de bulunabilir. Penis hiposplazisi %10 olguda vardır.
4. Atipik formlar (%3)
 - a) Hipospadias+komplet prepusium
 - b) Hipospadias olmaksızın kordi
 - c) Çift uretra+tek hipospadiyal meatus
 - d) Kordisiz hipospadias

Bu sınıflamadan başka çeşitli araştırmacılar hipospadias sınıflaması yapmıştır. Bu sınıflamalar meatusun orjinal lokalizasyonuna göre dir. Bunlardan bazıları aşağıdadır.

Smith, hipospadiası 3 dereceye ayırarak sınıflamıştır.

- 1.derece (Koronal+distal penil)
- 2.derece (Proksimal penil)
- 3.derece (Skrotal ve perineal)

Schaefer'in yaptığı sınıflama Glanuler, Penil, Perineal şeklindedir. Avellan'ın yaptığı sınıflama Glanuler, Penil, Penoperineal, Perineal, Perineal bulb şeklindedir. Browne'nin yaptığı sınıflama ise şöyledir. Glanuler, subkoronal, midsaft, penoskrotal, midskrotal ve perineal¹¹.

Günümüzde ayrıntılı sınıflamalar tercih edilmemektedir ve genellikle kabul edilen sınıflama meatusun orjinal lokalizasyonuna göre dir^{1,8,10}.

Sınıflama şöyledir:

- Glanuler
- Distal penil
- Proksimal penil

HİPOSPADİASTA EMBRİYOPATOGENEZ VE KLİNİK SINIFLAMA

- Penoskrotal birleşim
- Skrotal
- Perineal

Yrd.Doç.Dr. Selçuk AKIN
16059, Görükle, BURSA

KAYNAKLAR

1. Devine CR JR: Embryology of the male external genitalia (ed) Horton CE, Plastic and Reconstructive Surgery of the Genital Area, Little, Brown and Company, Boston, s: 51, 1973.
2. Snyder CC, Dahl DS, Browne EZ: Embryology of the genitourinary system (ed) Converse JM, Reconstructive Plastic Surgery, W.B. Saunders Company, Philadelphia, s: 3827, 1977.
3. Sadler TW: Urogenital system, Langman's Medical Embryology, Williams, Willans, Baltimore, s: 260, 1990.
4. Carlson BM: The development of the urogenital system, Patten's Foundations of Embryology, Mc Graw Companies, New York, s: 596, 1996.
5. Moore KL: The urogenital system, The Developing Human, W.B. Saunders, Philadelphia, s: 246, 1988.
6. Gray SW, Skandalakis JE: The male reproductive tract (eds) Gray SW, Skandalakis JE, Embryology for Surgeons, W.B. Saunders Company, Philadelphia, s: 595, 1972.
7. Horton CE, Sadove R, Devine CJ, Vorstman B: Hypospadias, epispadias and exstrophy of the bladder (ed) Smith JW, Aston SJ, Grabb and Smith's Plastic Surgery, Little, Brown and Company, Boston, s: 1337, 1991.
8. Horton CE, Sadove RC, Devine CJ: Reconstruction of male genital defects: Congenital (ed). Mc Carty JG, Plastic Surgery W.B. Saunders Company, Philadelphia s: 4153, 1990.
9. Mc Lachlan J: External genitalia, Medical Embryology, Addison-Wesley, Wokingham, s: 339, 1994.
10. Horton CE, Devine CJ Jr, Adamson JE, Carraway JH: Hypospadias, epispadias and exstrophy of the bladder (eds) Grabb WC, Smith JW. Plastic Surgery, Little Brown and Company, Boston, s: 855, 1979.
11. Rowe MI, O'Neil JAJr, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG: Male external genitalia, Essentials of Pediatric Surgery, Mosby, St lois, s: 769, 1995.