

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DİSTAL HİPOSPADİASLI ÇOCUKLARDA PREPİSYUM KAN
AKIMI VE MİKROVASKÜLER DENSİTENİN İNCELENMESİ**

Dr. Levent CEYHAN

**UZMANLIK TEZİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. M. Çağrı SAVAŞ**

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 2177-tu-10
Proje numarası ile desteklenmiştir.**

ISPARTA - 2012

ÖNSÖZ

Çocuk Cerrahisi uzmanı olarak yetişmemde büyük emeği geçen değerli hocalarım Doç. Dr. B. İlker BÜYÜKYAVUZ, Yrd. Doç. Dr. Levent DUMAN'a ve bu tezin oluşturulmasında beni başından sonuna kadar yönlendiren, her konuda yardım ve bilgilerini esirgemedi bilimsel çalışmanın gereklerini öğreten Anabilim Dalı başkanımız, değerli tez hocam Prof. Dr. M. Çağrı SAVAŞ'a teşekkürlerimi sunarım.

Çalışma süresince alınan prepsiyumların mikrovasküler dansite sayımını titizlikle yapan Yrd. Doç Dr. Şirin BAŞPINAR'a, asistanlık süresince bana desteğini esirgemeyen aileme, uzmanlık eğitimim süresince birlikte olmaktan keyif aldığım Dr. Tamer PEKER ve bütün klinik çalışanlarına en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Levent CEYHAN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım.....	2
2.2. Görülme Sıklığı	2
2.3. Sınıflama	2
2.4. Etiyoloji	3
2.5. Embriyoloji.....	5
2.6. Anatomi	7
2.7. Klinik.....	10
2.8. Birlikte Görülen Anomaliler	11
2.9. Tanı.....	12
2.10. Tedavi	12
3. GEREÇ ve YÖNTEM	16
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA	24
6. SONUÇ	29
ÖZET	30
SUMMARY	31
KAYNAKLAR	32

KISALTMALAR DİZİNİ

DAP	: Diaminobenzidin
DKA	: Dorsal Kan Akımı
DMD	: Distal Mikrovasküler Dansite
FSH	: Follikül Stimülizan Hormon
hCG	: Human Chorionic Gonadotropin
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
LH	: Luteinizan Hormon
LDF	: Laser Doppler Flowmeter
MVD	: Mikrovasküler Dansite
nNOS	: Nöronal Nitrik Oksit Sentaz
PBS	: Fosfat Buffer Saline
PU	: Perfüzyon Units
RBC	: Red Blod Cell
SRY	: Cinsiyet Belirleyici Y Bölgesi
TGF-β-R	: Transforme Edici Büyüme Faktor-Beta Reseptör
ÜGS	: Ürogenital Sinüs
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VEGFR	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü
VKA	: Ventral Kan Akımı
VMD	: Ventral Mikrovasküler Dansite

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Kontrol ve hipospadias grupları arasında yaş ile ventral ve dorsal prepişyum kan akımları ve mikrovasküler dansitelerin karşılaştırılması.....	19
Tablo 2. Hipospadiaslı çocukların alt grup arasında yaş ile ventral ve dorsal prepişyum kan akımları ile mikrovasküler yoğunlukların karşılaştırılması.....	22

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hipospadias klinik sınıflaması.....	3
Şekil 2. Fallus Gelişiminin 6. haftadaki görüntüsü.....	6
Şekil 3. Ekdodermal penetrasyon teorisi ve endodermal transformasyon teorisi.....	7
Şekil 4. Hipospadiak ve normal prepisyum vasküler anatomisi.....	8
Şekil 5. Penisin Korpus Kavernozum, Korpus Spongiozum, arter ve ven görüntüsü .	9
Şekil 6. Penisin arteriyel dolaşımının görüntüsü	9
Şekil 7. Hipospadias Hooded prepisyum görünümü	11
Şekil 8. a) Laser Doppler cihazı, b) cihazın probu ve çift yönlü şeffaf bant	13
Şekil 9. Laser Doppler cihazının probunun kullanım şekli ve prensibi.....	14
Şekil 10. Laser Doppler cihazının probundan yayılan ışık hüzmesinin şematik görüntüsü.....	15
Şekil 11. Lazer Doppler cihazının probu ve çift yönlü şeffaf bant kullanılarak ölçüm yapılması	17
Şekil 12. Hipospadias ve kontrol grubunun yaş dağılımının karşılaştırılması	19
Şekil 13. Hipospadias ve kontrol grubunun ventral ve dorsal kan akımı karşılaştırılması	20
Şekil 14. Hipospadias ve kontrol grubunun ventral mikrovasküler dansitenin karşılaştırılması	20
Şekil 15. Hipospadias ve kontrol grubunun dorsal mikrovasküler dansite karşılaştırılması	20
Şekil 16. CD31 boyama ile normal ve hipospadias prepisyum ventral mikrovasküler görüntüsü.....	21
Şekil 17. CD31 boyama ile Normal ve hipospadias prepisyum dorsal mikrovasküler görüntüsü.....	21
Şekil 18. Hipospadias sub grup yaş karşılaştırılması.....	22
Şekil 19. Hipospadias subgrup prepisyum ventral ve dorsal kan akımı karşılaştırılması	23
Şekil 20. Hipospadias subgrup prepisyum ventral ve dorsal mikrovasküler dansite karşılaştırılması	23

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hipospadias ile ilgili daha önce yapılan bir çalışmada cerrahi başarı için hipospadiak prepisyumdaki kan akımının önemli olduğu ve mikrovasküler dansitesinin hipospadiak prepisyum ventral yüzünde daha az olduğu gösterilmişti (1). Bu çalışmada “üretra gelişimindeki defektle orantılı olarak ventral prepisyumdaki damarlanmada ve kan akımında da bir azalma olur” şeklinde bir hipotez kuruldu. Bunu kanıtlamak için hipospadiak prepisyumların ventral ve dorsal kan akımlarını lazer doppler cihazı ile ölçerek mikrovasküler kan akımları arasındaki farklılıkları tespit etmek, ventral ve dorsal prepisyum kan akımları ve mikrovasküler dansiteleri arasında bir bağlantının olup olmayacağını belirlenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Hipospadias Yunanca Hypo (aşağı) ve Spadon (yarık) kelimelerinden türemiştir (2). Anterior üretranın tam olmayan gelişimi nedeniyle ortaya çıkan bir ventral penis anomalisidir. Üretral meatus, penisin ventral yüzünde glansın hemen altında, ciddi olgularda ise perineye kadar her hangi bir yerde olabilir (3).

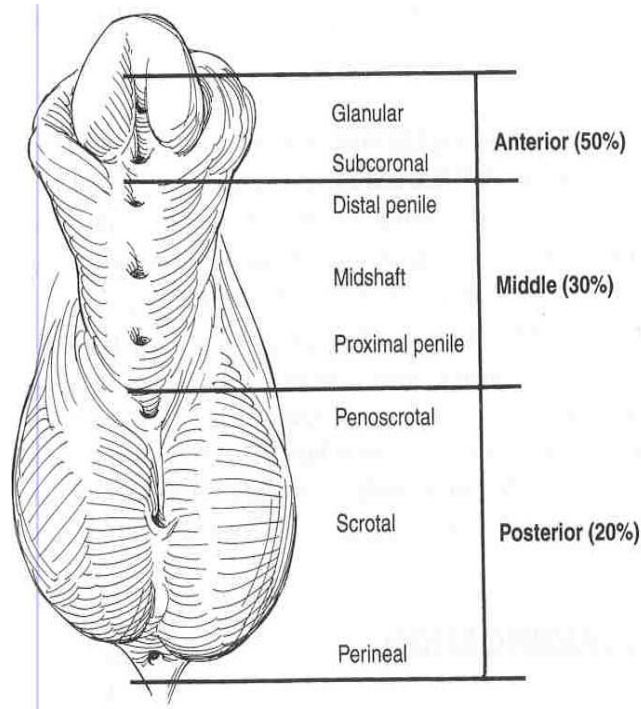
2.2. Görülme Sıklığı

Hipospadias 300 canlı doğumda bir görülmektedir %0,3 (4 - 12). Distal hipospadias daha sık olarak görülmekte ve distal hipospadias insidansı 1:80 - 125 iken, penil hipospadias 1:1250, penoskrotal hipospadias tiplerinde ise 1:3330'dur (11 - 15). Hipospadiasın görülme sıklığı bütün ırk ve coğrafi bölgelerde aynıdır (14). Ancak ırklar arasında farklılıklar vardır. En az Meksikalılarda, nadiren Afrika kökenlilerde en çokta beyaz ırkta görülmektedir (16). Bunun yanı sıra, Avrupa ve Kuzey Amerikada hipospadias sıklığında bir artış meydana gelmiştir. Bu alanda yayımlanmış çalışmalardan elde edilen verilere göre hipospadias sıklık frekansı 1970 - 1990 tarihleri arasında ikiye katlanmıştır (14,15,17). Orandaki artışın nedeni olarak doğum kilosu az olan gelişimi tamamlanmamış çocuklar, östrojenik ya da anti-androjenik bileşenlerinin etkileşimlerine maruz kalma verilebilir (15).

2.3. Sınıflama

Hipaspadias, üretra ağzının lokalizasyonuna göre aynı şeyi ifade etmeye yönelik olsa da farklı şekillerde sınıflandırılmıştır. Eski ama popüler olan sınıflama, Smith'in çalışmasına dayanır (18). Bu sınıflama korona ile glans arasındaki yerleşimi birinci, subkoronal birleşim yerine kadar penis gövdesindekileri ikinci ve penoskrotal birleşim yerinden perineye doğru daha aşağı yerleşimli olanlar üçüncü derece olarak adlandırılmıştır. Schaeffer ve Erbes (19) tarafından yapılmış sınıflamada ise, hipospadias üretral meatusun yerleşimine göre glanüler, penil ve perineal şeklinde adlandırılmıştır. Ancak bazı yazarlar hipospadiasla birlikte kordininde mevcut olması ve kordi düzeltilmesinin ardından üretral meatusun yer değiştirmesi ve aldığı lokalizasyonu tercih eder (Şekil 1) (20,21). Yıllar sonra Duckett'in (21) önerdiği

sınıflamada ise üretral meatus % 49 - 73,4'ünde anterior veya distalde, % 7,1 - 21'inde penisin orta kesiminde ve % 17,5 - 30'unda proksimalde yerleşimlidir.



Şekil 1. Hipospadias klinik sınıflaması

2.4. Etiyoloji

Hipospadiasın oluşum sebebi multifaktöriyeldir. Birçok vakada hipospadias, belli bir neden olmaksızın sporadik olarak ortaya çıkmaktadır. Tüm dünyada hipospadias insidansındaki artışın bir nedeni çevresel kontaminasyon olabilir (10,22-27). Birçok endokrin bozukluğa neden olan madde, tatlı su ve denizlere az miktarlarda geçip besin zinciri üzerinde yüksek yapılı organizmalarda birikim göstermektedir. Bu yüzden besin zincirinin tepesindeki predatörler (büyük balıklar, kuşlar, deniz memelileri ve insanlar) çevresel kontaminantları yüksek miktarda alırlar ve adipoz dokularda biriktirirler. Geçmişte çevresel faktörler hipospadias nedenleri arasında sayılmamıştır, göz ardı edilmiştir. Birinci derece akraba arasında, hipospadias ortaya çıkması ile kuvvetli genetik kalıtımın etkili olduğunu göstermiştir. İnsan dokusunda belirlenen çevresel kontaminantlardaki artışa bağlı olarak artık bu maddeler ve hatta benzer maruziyete kalan aileler dikkate alınmaya başlanmıştır (28,29). Son 30 yılda sentetik kimyasalların üretimi ve kullanımındaki artışla beraber, erkek üreme sistemlerindeki bozukluklar da artış görülmesi çevresel

faktörlerin bu rahatsızlıklarda rol oynayabileceği görüşünü düşündürmüştür (30,31). Testisler ve adrenal bez tarafından testosteron hormonunun üretimindeki bozukluk, testosteron hormonunun dihidrotestosteron'a dönüşmemesi, penisteki yetersiz androjen reseptör miktarı veya dihidrotestosteron hormonunun androjen reseptörüne bağlanmasında azalma gibi sonuçların hepsi hipospadiasta görülebilir (32). Bazı çalışmalarda, hipospadiası olan erkek çocuklarda hCG'ye karşı subnormal testosteron cevabı görülmüştür (33,34). Oral gebelik önleyici ilaçların kullanımı hipospadiasa yol açmamasına rağmen (35), hamileliğin erken dönemlerinde annenin östrojenik bileşiklere veya progestine maruz kalması hipospadias oluşma riskini artırmaktadır (35,36).

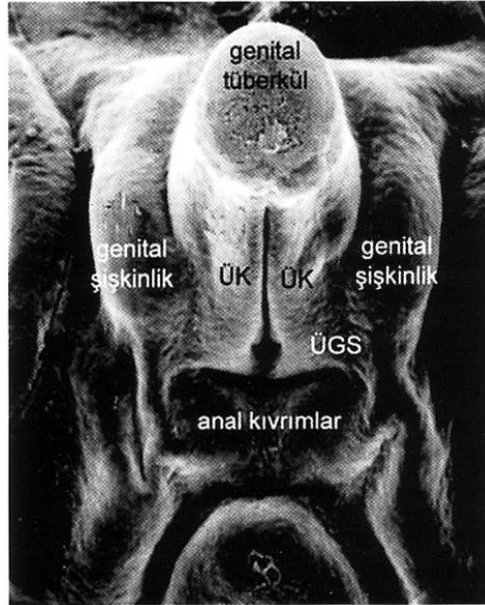
Birçok çalışma annenin sigara kullanımının hipospadias oluşum riskindeki artma ile ilişkili olmadığını söylemektedir (10,35). İntrauterin büyüme geriliği ve düşük doğum ağırlığı hipospadias için risk faktörüdür (37,38). Doğum ağırlığının düşmesi riski arttırmaktadır ve gestasyonel yaştan bağımsızdır (39). Gatti ve arkadaşları (38), hipospadiası, gestasyonel yaş bakımından küçük olan infantlarda, normal infantlara göre 10 kat daha yaygın olduğunu bulmuşlardır. Hipospadias insidansında, monozigot ve dizigot ikizlerde artış görülmektedir (37). Robert ve arkadaşları (40), monozigot erkek ikizlerin, tek canlı erkek doğumuna göre hipospadias riski açısından 8,5 kat fazla tehdit altında olduklarını bildirmişlerdir. Bazı araştırmacılar, ilerlemiş anne yaşının ve primiparitenin risk faktörü olduğunu söylemişlerdir (17,41). Diğer araştırmacılar ise herhangi bir ilişki bulamamışlardır (42). Ailede yüksek insidans ve poligenik yatkınlık da mümkündür (14,43). 1314 vakalık bir dizi hastayı inceleyen Leung ve arkadaşları (43), 71 (% 5,4) kişinin ailelerinde en az bir tane hipospadiaslı birey olduğunu bildirmiştir. İkinci erkek kardeşte hipospadiasın görülme ihtimali % 12 - 14 arasında değişmektedir (4). Hipospadiaslı babaların, çocuklarında da aynı rahatsızlığın görülme ihtimali ise % 7 - 9 arasındadır (44,45). Baba ve çocukta hipospadias var ise, ikinci çocukta görülme ihtimali % 26'dır (4,46). Genel olarak, ikinci kardeşin hipospadiaslı doğma ihtimali ilk çocuktaki hipospadiasın ciddiyetine göre artmaktadır (2). Dominant gen kalıtımı çok az sayıda hipospadias vakasında rol oynamaktadır. Lowry ve arkadaşları (47), farklı ciddiyet seviyesinde familial hipospadiaslı en azından iki neslin üyeleri üzerine etkili iki akraba rapor etmiştir. Page (48), üç veya daha fazla nesil üzerine etkili altı

hipospadias örneği belirtmiştir. Bu vakalarda dominant Mendelyan özellikleri görölmektedir. Frydman ve arkadaşları (49), büyük bir bedevi ailesinin sekiz üyesinde farklı derecelerde hipospadias olduğunu rapor etmiştir. Bu araştırıcı otozomal resesif kalıtımın, familyal hipospadiasta bir sub grup sayılabileceğini söylemiştir. Hipospadias kromozomal bozukluk görölen bireylerde de saptanmıştır. Örnek olarak 4p, 18q, kromozom 14'te parasentrik inversiyon ve Klinefelter sendromu verilebilir (2,50). Hipospadias, Smith - Lemli - Opitz (hipertelorizm, el - ayak - genital), Reifenstein, Wolf - Hirschhorn, Denys - Drash, Silver - Russell gibi genetik sendromlarla ilişkili olabilir (2,44,50). Hermafroditizm ve mikst gonadal disgenezis gibi çeşitli sorunlara neden olan ambiguous genitalyada, sıklıkla hipospadias da görölmüştür.

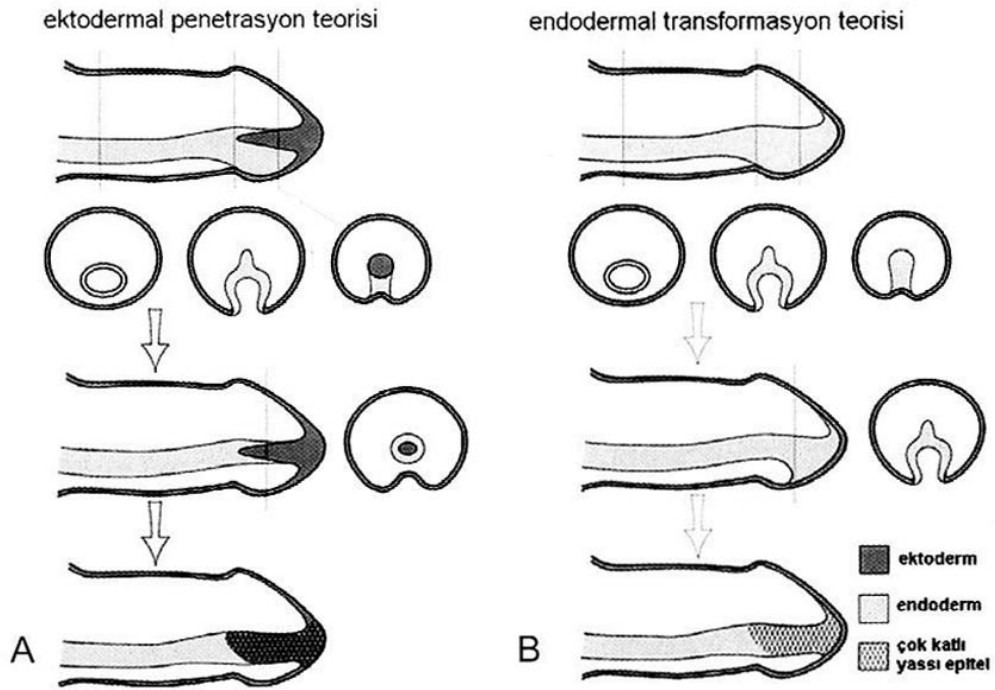
2.5. Embriyoloji

Erkeklerde dış genital organının oluşumu, genetik programları, hücre farklılaşmalarını, hormonal sinyal iletimini, enzim aktivitelerini ve dokunun yeniden yapılanmasını içeren karmaşık bir gelişim sürecidir (51,52). Gestasyonun 6. haftasında genital tuberkül, ürogenital sinüsün önünde gelişmeye başlar (Şekil 2). Ürogenital membran, dışta genital tuberkül ve içerde katlanmalarla her iki tarafa doğru uzanır. Erkek genital yapılar, fetal testis tarafından sentezlenen testosteron hormonunun etkisiyle gestasyonun 2. ayında oluşur. Plasental hCG, testosteron üretimi için fetal testislerin Leydig hücrelerini uyarır. Testosteron, 5 α - reduktaz tip II enzimi ile daha etkili olan dihidrotestesteron'a dönüştürölür. Dihidrotestesteronun etkili olabilmesi için hormon, mutlaka genital dokulardaki androjen reseptörlere bağlanmalıdır (44). Gestasyonun 7 ve 8. haftalarında erkek gonadlar, testosteron üretimini sağlayan SRY gen ürünlerinin etkisi altında farklılaşırlar (53,54). Maskülinizasyonun ilk belirtileri, anüs ile genital yapılar arasındaki mesafenin artması ardından fallusun uzaması, penil üretranın oluşumu ve prepusyumun gelişimidir (53,54). Penil üretranın oluşumu endodermal üretral katlantıların medial köşelerinin füzyonu ile oluşur (55). Endodermal üretral katlantıların birleşmesi, proksimalden distale doğru gerçekteşir ve bu süreç genelde ilk trimesterin sonunda tamamlanır. Üretral kıvrımların ektodermal köşeleri, prepüsüyumu oluşurtmak üzere üretranın üstüne birleşir (56). Gestasyonun 16. haftasından önce glandüler üretra

görülür. Son bulgular endodermal farklılaşmanın, üretranın epitelyumunun ürogenital sinüsten orjinlendiği fikrini desteklemektedir (57). Glandüler üretrayı içeren erkek üretrası, üretral tabakanın genital tüberkül içerisine doğru büyümesine ek olarak ventral büyüme ve üretra katlantılarının birleşmesi ile oluşur (58). Prepüsyumun kalan kısmı, üretra ile aynı zamanda oluşur ve normal üretral gelişime bağlıdır. Gestasyonun 8. haftasında, koronanın proksimal köşesinde düz bir kabarıklık oluşturacak şekilde dorsal olarak birleşen aşağı prepüsyal katlantılar penis shaftının her iki tarafında görülmeye başlar. Bu kabarıklık glansı düzgün çevreleyemez çünkü üretra gelişimi, ventral kısımda inkomplet olduğundan kesintiye uğrar. Tıpkı hipospadiasda olduğu gibi eğer genital katlantılar birleşemezse, prepüsyal dokular ventralde oluşamazken, dorsalde normalden fazla oluşur (55). Eskiden glanüler üretranın glans içinden proksimal üretraya geçmek için dokuya invajine olan bir ektodermal oluşum olduğu bilinirdi (Şekil 3) (59). Ancak yeni bulgular, üroepitelyumun katmanlı skuamoz epitelyumlarına dönüşebildiğini ve tüm erkek üretrasını, üretral katlantıların füzyonuyla oluşturulabildiğini göstermiştir (17). Endodermal üretral katlantıların füzyonu gerçekleşmezse, hipospadias görülür.



Şekil 2. Fallus Gelişiminin 6. haftadaki görüntüsü



Şekil 3. Ekdodermal penetrasyon teorisi ve endodermal transformasyon teorisi

2.6. Anatomi

Normal Penisi, bir çift Korpus Kavernozum ve bu kavernöz yapıların arasına yerleşen Korpus Spongiozum'dan oluşur, korpus spongiozum, distalde genişleyerek glansı oluşturur (Şekil 4). Korpus Kavernozum ve Korpus Spongiozum, Tunika Albuginea ile sarılıdır, ayrıca Buck's fasiyası ile de örtülüdür. Dorsal yüzde Buck's fasiyasıyla Tunica Albuginea arasında iki yanda dorsal arterler ve sinirler, bunların arasında derin dorsal ven ve lenfatikler seyreder. Korpus Kavernozum ve Korpus Spongiozum arasında, vena profunda penis seyreder (Şekil 5). Penis arteriyel kanı, Femoral arterin dalı olan eksternal pudental arterden, venide eksternal pudental vene ve buda vena femoralise dökülür (Şekil 6). Buck's fasiyasının üzerinde, Dartos fasiyası vardır. Bu gözenekli doku içinde yüzeysel venler ve lenfatikler bulunur, Dartos fasiyasının üzerinde deri bulunur (Şekil 5). Hipospadiak penisin anatomisi; prepusyum derisi, üretra ve üretral spongiosumun arrest olduğu ventral kısım hariç, normal penisin anatomisine benzer (60). Histolojik analizler sonucunda, hipospadiasda üretral tabakanın tam gelişmemiş, üretral spongiosumun sinüzoidleriyle birlikte, skarsız bir şekilde çok iyi vaskülarize olduğu görülmüştür (61). Bu özellikler, hipospadias tedavisinde üretral plak ve anormal korpus spongiosumun birlikte başarı ile kullanımını açıklayabilir (62,63). Hem normal hem

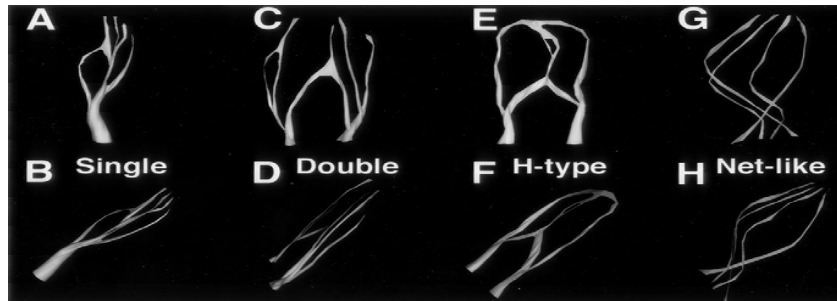
de hipospadiyak peniste sinirler benzerdir. Dorsal sinir, pudental sinirden çıkar, iki iyi tanımlanmış demet halinde süperior ve hafif lateral olarak üretrada devam ederek sonlanır. Her iki krural cisim takip ederek ayrı ayrı gelen sinirler, Korpus Kavernozumların etrafında kavernoze yapıların üretral spongiosum ile birleştiği noktaya kadar ilerler. Saat 12 pozisyonu hipospadiyak peniste, tıpkı normal peniste olduğu gibi nöronal yapılar içermemektedir (55). Korporal parçanın ayrılmaya başladığı penis hilumunda, pelvik pleksustan çıkan kavernosol sinirler, nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS) - pozitif fiberleri penisin dorsal sinirlerine katılması için yollar; böylelikle distal penis dorsal sinirlerinin karakteristik fonksiyonunu değiştirir. Benzer olarak, pudental sinirden kökenlenen nNOS - negatif ventral yerleşimli perineal sinirler, kavernoze - spongyasal bağlantı noktasında nNOS reaktifine dönüşür. Penisteki fazla uzantı, erektil fonksiyonun korunmasında önemli roller üstleniyor olabilir (64). Literatüre bakıldığında hipospadias ve normal prepisyumun vasküler anatomisi hakkında ve hipospadias cerrahisi sırasında hazırlanacak en iyi flebi belirlemek için damar yapılarının görünür hale getirilmesi üzerine az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda hipospadiak ve normal prepisyumun damar anatomisi sınıflandırılmıştır, çalışmalar ışığında; hipospadias ve normal prepisyum damar anatomisi 4 gruba ayrılmıştır.

A,B. Büyük arter baskın olduğu şematik görünüm

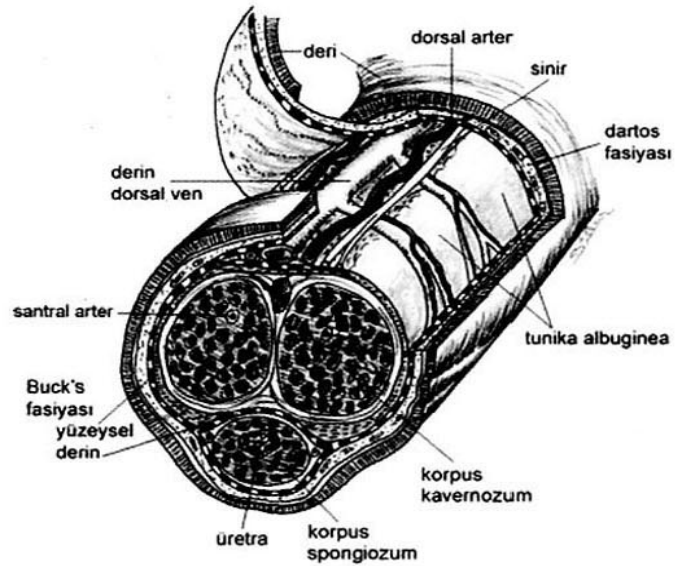
C,D. Arterlerin baskın olduğu şematik görünüm

E,F. H tip arterin şematik görünüm

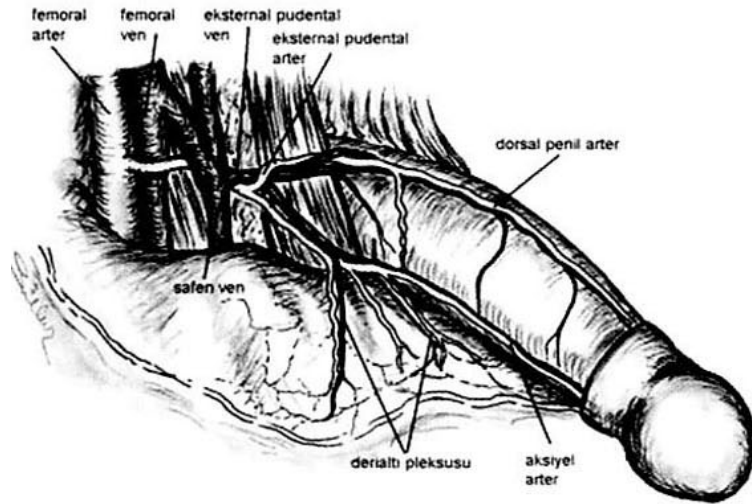
G,H. Ağ yapılı arter şematik görünümü (Şekil 4) (2,74).



Şekil 4. Hipospadiak ve normal prepisyum vasküler anatomisi (2,74)



Şekil 5. Penisin Korpus Kavernozum, Korpus Spongiozum, arter ve ven görüntüsü



Şekil 6. Penisin arteriyel dolaşımının görüntüsü

2.7. Klinik

Üretral meatus, penisin ventral tarafında ektopik olarak ve proksimalden distal kısma doğru herhangi bir seviyede yerleşmiştir. Skrotum ve perineye de açılabilir. Meatal konum, anterior veya distal (glanular, koronal, subkoronal), orta (midpenil), posterior veya proksimal (posterior penil, penoskrotal, skrotal, perineal) olarak sınıflandırılabilir. En yaygın olan subkoronal yerleşimdir. Proksimal hipospadias olanlar ise ciddi olarak kabul edilir. Distal hipospadias görülme ihtimali %60 - %65, midpenil oranı %20 - %30 ve proksimal oranı %10 - %15 civarındadır (65). Ağır vakalarda skrotum bifid görülebilir. Mikropenis, kordi ile ilişkili ağır vakalar hariç yaygın değildir (44). Çeşitli seviyede hipospadias varyantları mevcuttur. Karakteristik olarak, ventral yüzeydeki prepüsyum derisi incedir veya hiç yoktur. Dorsal yüzey derisi ise ayrıktır ve dorsalde kapşon görünümüne sahiptir (Şekil 7) (66). Nadir görülen Megameatus İntakt Prepüsyum varyantında, prepüsyum derisi normal gelişmiştir ve üretral meatus balık ağzı görünümündedir. Bazı vakalarda, glans üzerinde ektopik meatusun kör sonlanması, normal meatusu stimüle eder ve ventral prepüsyum derisinin eksikliği hipospadias olduğuna dair tek ipucu olarak görülür. Kordi, Latince “korda” kelimesinden türetilmiştir. Korda ip anlamına gelir ve penisin ventral kurvatürüne karşılık gelir. Kordi korpus spongiosumun atrofisi, tunica albuginea ve tunika üzerindeki fasyasının fibrozisi, ventral derinin ve Buck’s fasyasının gerilmesi, penis derisi altındaki yapılara veya üretral tabakayı korpus kavernoza bağlamasıyla oluşur (2,65). Kordi, penil ereksiyon ile daha aşikar görünür hale gelir veya sadece penil ereksiyon ile fark edilebilir (2,44).



Şekil 7. Hipospadias Hooded prepisyum görünümü

Kordi genel olarak proksimal hipospadias vakalarıyla ilişkilidir. Kordi en iyi operasyon sırasında suni ereksiyon testi (Gittes testi) ile tayin edilebilir. Klinik tanımlama, rahatsızlığın ağırlık derecesine göre farklılıklar göstermektedir. Hipospadiaslı çocuklar dar bir meatusa sahip olabilirler ve üriner akım zayıf ve şekilsiz biçimde olabilir. Meatusu glans üzerine yerleşimli olan orta derecede hipospadiaslı hastalarda normal akış görülebilir. Etkilenen çocuklarda ayakta idrar yapamama sorunu oluşabilir. Düzeltilmemiş kordili çocuklardaki ereksiyon acı verebilir ve ağır derecede hasta olanlarda erişkinlikte seksüel ilişki mümkün olmayabilir, fertilitede etkilenebilir. Çünkü; ejakulatın anormal boşaltımı etkili döllemeyi engelleyebilir (67).

2.8. Birlikte Görülen Anomaliler

Hipospadias ile ilişkili en yaygın bozukluk kriptorşidizm (inmemiş testis) ve inguinal hernidir (25,68,69). Hipospadias rahatsızlığı olan çocuklardan, yaklaşık %8 - 10'u kriptorşidizimli ve %9 - 15'i inguinal hernilidir (71). Eğer hipospadiaslı bir çocuğun, tek ya da iki taraflı non palpabl gonadı varsa interseks ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır. Fallus büyüklüğü ve belirsiz cinsiyet, posterior hipospadiaslı çocuklardan yaklaşık %11'inde görülür (17,70). Üriner organ anomalileri (üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu, vezikoüreteral reflü, pelvik veya at nalı böbrek,

çapraz renal ektopi ve renal agenezis) anterior ve posterior hipospadiaslı hastalarda, sırasıyla %1 ve %5 oranında gözlenir (17,71). Eğer anomaliler bir, iki veya üç organ sisteminde birlikte gelişirse, renal anomalilerle ilişkili insidans sırasıyla %7, %13 ve %37'dir (71,72). Hipospadiasın ağırlık derecesi ile oluşan anomaliler arasında doğrudan ve lineer bir ilişki vardır (2). Anterior ve orta hipospadias izole anomaliler arasında en sık görülenlerdir.

2.9. Tanı

Genellikle izole distal hipospadias veya orta hipospadiasda, laboratuvar çalışmalarının endikasyonu yoktur. Posterior hipospadiaslı ve en az bir organda daha anomali görülen hastalarda, renal ultrasonografi ile üriner organların görüntülenmesi düşünülmelidir. İnmemiş testis veya ambiguous genitelyalı hastalarda, karyotip analizi yapılmalıdır (32,44). Diğer testler serum elektrolitleri, 17 - hidrokspirogesteron, testosteron, LH (Luteinize Hormon), FSH (Folikül Stimülizan Hormon), seks hormon bağlayıcı globulin, abdomen ultrasonografisi, hCG stimülasyon testi, androjen reseptör geninin ve 5 α - reduktaz geninin moleküler analizi gibi bir dizi ek parametreleri içermelidir (32,46). Hastanın durumu muayene sonucu ve normal olmayan laboratuvar bulgularına göre karar verilmelidir. Mikropenisli hastalarda, pituiter bezin değerlendirilmesi ve bunu takiben testosteron tedavisi uygulanmalıdır (32).

2.10. Tedavi

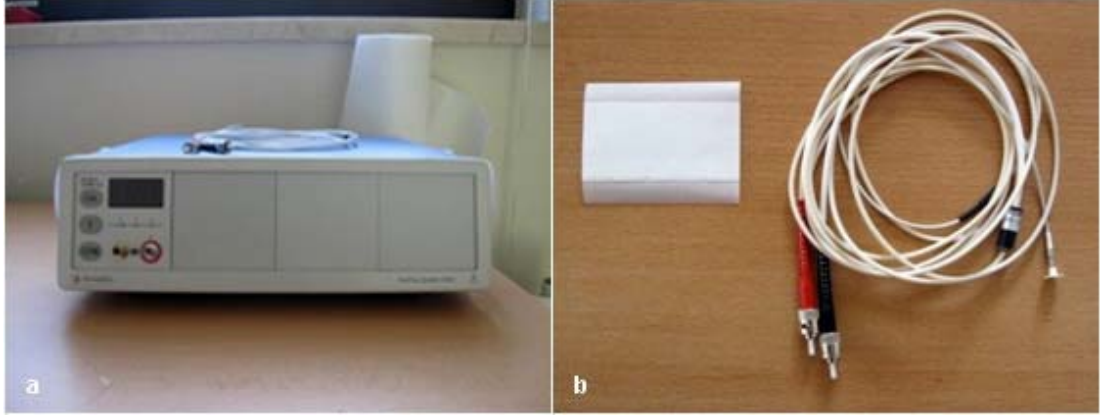
Hipospadias cerrahisi hangi tipi olursa olsun cerrahi teknik açısından 6 - 24 ay içinde yapılması uygundur (59, 73-75).

2.11. Laser Doppler

Laser Doppler cihazı bu çalışmada prepisyum mikrovasküler kan akımını ölçmek amacı ile kullanıldı. Bu cihaz teşhis ve tedavinin planlanması amacı ile farklı branşlarda, farklı amaçlar için kullanılmaktadır.

1. Laser Doppler cihazı ana gövdesi (PF 5001, Perimed PeriFlux system 5000, 2007, Sweden) (Şekil 8a)

2. Laser Doppler cihazının probu (Probe 407 - 1 Small straight probe, Perimed, Sweden) ve çift yönlü şeffaf bant (Şekil 8b)



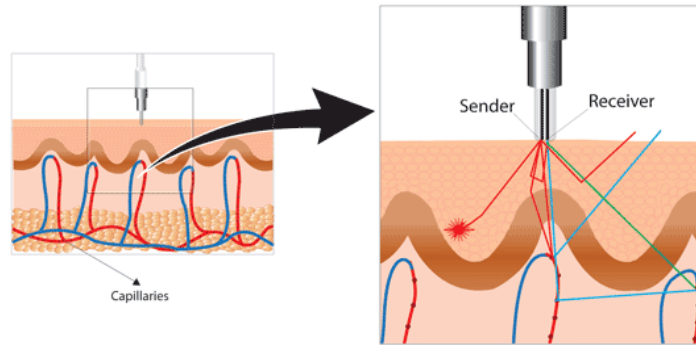
Şekil 8. a) Laser Doppler cihazı, b) cihazın probu ve çift yönlü şeffaf bant

Kullanım alanları;

1. Endoskopi ile özel probu kullanılarak gastro intestinal kanlanmayı, anastamoz hattının kanlanmasını ölçmek
2. Yara iyileşmesinde yaranın kanlanmasını ölçmek
3. Amputasyon düzeyini belirlemek
4. Yeniden damarlanmayı belirlenmek
5. Raynaud hastalığında soğğun provakasyonunda damarlarda olan kan akımında ki değişiklikleri tespitinde
6. Hiperbarik oksijen tedavisinin takibinde
7. Flep kanlanmasının takibinde
8. Endotel disfonksiyonun tespitinde
9. Ultraviyolenin kan akımına etkisinin tespitinde
10. Serebral kan akımını ölçmek
11. Orta serebral arter oklüzyon çalışmalarında
12. Oral kavite kan akımı çene cerrahisinde implantasyon sonrası takip
13. Kas içi kan akımının ölçülmesi

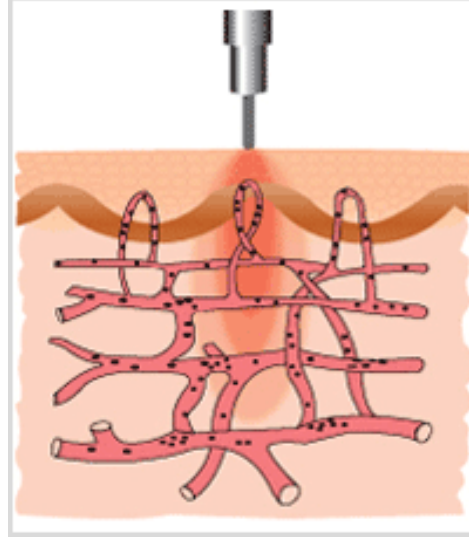
Laser Doppler cihazı Laser Doppler flowmeter (LDF) şeklinde de ifade edilmektedir. LDF birçok farklı dokuda mikrovasküler kan akımını ölçmek için kullanılan yeni bir tekniktir ve non invaziv sürekli bir şekilde kan akımı ölçülebilmektedir. LDF ile dokunun örneğin sinir, kas, kemik, deri ve barsakların mikrovasküler kan akımı ölçümü yapılabilmektedir.

Bu metodun prensibi, damar içinde hareket eden kırmızı kan hücrelerinin hareketini, laser doppler cihazının probundan yayılan ışığın tekrar proba gelmesi ve bu ışıktaki değişikliklerinin ölçülmesi esasına dayanmaktadır (Şekil 9).



Şekil 9. Laser Doppler cihazının probunun kullanım şekli ve prensibi

Laser Doppler tek renkli, düşük güçte bir ışık yaymaktadır. Laser Doppler probundan standart kalınlığı ve çıkan ışığın kalınlığı 0,25 mm ve ışığın dalga boyu ise 780 nm dir. Yayılan ışık optik kablo ile analizler ve kaydedici makineye iletilir. Devamlı olarak kırmızı kan hücrelerinin hareketleri kaydedilir. Bu çıkan değerler kırmızı kan hücrelerin akımını oluşturmakta, bu sayı ve zaman süresi mikrosirkülasyon Perfüzyon Units (PU) şeklinde raporlanmaktadır. Elde edilen bu veriler dokunun oksijenlenmesi beslenmesi ve metabolik artıklardaki değişikliklerle direk ilişkisi yoktur. Laser Doppler ile ilişkili olan kırmızı kan hücrelerinin lineer akışıdır. Işık hüzmesi kırılmadan pigmentsiz dokuya 1 - 2 mm derinliğe nüfuz etmektedir (Şekil 10).



Şekil 10. Laser Doppler cihazının probundan yayılan ışık hüzmesinin şematik görüntüsü

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Cerrahisi Anabilim dalında gerçekleştirildi. Çalışma öncesi Süleyman Demirel Üniversitesi bünyesindeki klinik araştırmalar etik kurulundan onay alındı.

Planlanan tez projesi çalışmasında hipospadiaslı ve sağlam çocukların prepisyumlarının mikrovasküler kan akımını ölçmek amacıyla Laser Doppler cihazı kullanıldı.

Çalışmada hipospadias grubu (n: 16) ve sünnet yapılan normal prepisyuma sahip çocuklardan oluşan kontrol grubu (n: 28) olarak 2 grup oluşturuldu. Hipospadias grubu da kendi içerisinde sağlam prepisyum (n: 8) ve defektif prepisyum (n: 8) şeklinde iki alt gruba ayrıldı.

1. Kontrol grubu (n: 28)
2. Hipospadias grubu (n: 16)
 - 2.1. Sağlam prepisyum (n: 8)
 - 2.2. Defektif prepisyum (n: 8)

Çalışmaya daha önce hipospadias nedeni ile ameliyat edilmiş, geçirilmiş balaniti olan ve daha önce hormon tedavisi uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm hasta gruplarının ölçümü Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ameliyathanesinde gerçekleştirildi. Hastaların hepsi genel anestezi altında hipospadias onarımı ve sünnet yapılacak hastaların prepisyumunun distalinde gözle görülen damarlı bölgenin olmadığı alan seçilerek prepisyumun dorsoline ve ventraline çift yönü yapışkan şeffaf bant kullanılarak belirlenen bu bölgelere yapıştırıldı. Daha sonra prob çift yönlü bant üzerine konularak 10 adet mikrovasküler kan akımını ölçümü yapıldı. Aynı işlem aynı şartlarda sünnet yapılacak normal çocukların prepisyumlarında uygulandı, ölçüm işlemi sırasında her iki yüzden 10 adet mikrovasküler kan akım değeri alınarak kayıt yapıldı (Şekil 11).



Şekil 11. Lazer Doppler cihazının probu ve çift yönlü şeffaf bant kullanılarak ölçüm yapılması

İşlemler tamamlandıktan sonra hipospadiaslı hastalara hipospadias onarımı ve normal çocuklara sünnet işlemi gerçekleştirildi. Sonrasında tüm hasta gruplarında prepisyumun ventralinden ve dorsalinden alınan doku örnekleri formol içerisinde konularak + 4 °C derecede muhafaza edildi, daha sonra patoloji laboratuvarına gönderildi ve tüm örnekler parafin bloklar halinde bloklandı. Parafin bloklardaki dokulardan 5µm kalınlığında kesitler alınarak, poly - L - lysine ile kaplı lamalar üzerine yerleştirildi. Preperatlar bir gece 37°C'lik etüvde bekletildi ve deparafinizasyon işlemi için 20 dakika ksilende bekletildi, absöü alkolde 20 dakika bekletilip distile sudan geçirildi. Antijen retrieval işlemi için kesitler PT modülle (Labvision) cihazında sitrat tampon içerisinde 98° C'de 20 dakika ısıtıldı. İşlem sonrası 20 dakika oda ısısında sitrat tampon içerisinde soğutuldu, distile sudan geçirildi. Kesitlere H₂O₂(Hidrojen peroksit) damlatıldı ve 20 dakika inkübasyona bırakıldı. PBS (pH: 7,6) (Fosfat buffer saline)'de yıkandı. Ultra V bloke etme işlemi yapıldı. 5 dakika inkübe edildi. CD31 Mouse monoclonal (Clone JC/70A Cat.No:MS - 353 - S0 Thermo Labvision Fremont,CA. USA) için 1 /100 dilüsyonda 60 dakika oda ısısında inkübasyona bırakıldı ve PBS'de yıkandı. Sekonder antikor olarak Biotinylated Goat Anti-Polyvalent (TP - 125 - BN Labvision Fremont, CA - USA) damlatıldı. 20 dakika inkübe edildi. PBS'de yıkandı. Streptavidin Peroxidase (TS - 125 - HR Labvision Fremont, CA - USA) damlatılarak 20 dakika inkübe edildi ve PBS'de yıkandı. DAB Chromojen yapıldı. 5 - 15 dakika inkübe edildi ve distile suda yıkandı. Mayers hematoksilen ile zıt boyama 15 saniye ve 1 dakika yapıldı ve distile

sudan geçirildi. Alkolden geçirilip havada kurutuldu ve ksilene konuldu. Daha sonra entellan kullanılarak kapatma işlemi yapıldı. Elde edilen preparatlar incelenerek mikrovasküler damarların sayımı yapılarak, mikrovasküler dansite belirlendi ve elde edilen sonuçlar, kan akımı değerlerinin sonuçlarının iki grup arasında karşılaştırılması amaçlandı.

Gruplar arasındaki farklılık tek yönlü varyans analiziyle saptandı. Hipospadias ve normal prepiyum arasındaki kan akımı ve mikrovasküler yoğunluk arasındaki ilişki Pearson bağıntı analizi ile yapıldı.

4. BULGULAR

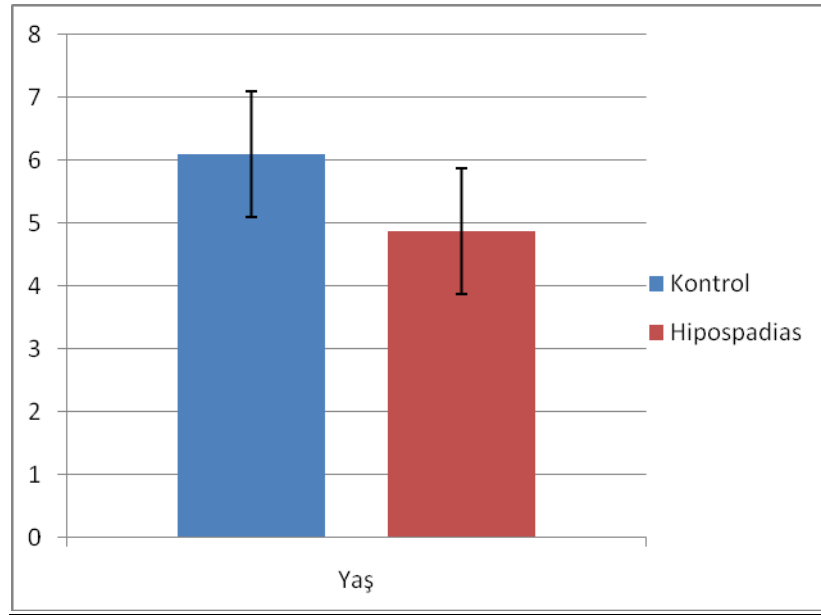
Kontrol ve hipospadias gruplarının yaş dağılımları, ventral ve dorsal kan akımları ve mikrovasküler dansiteleri tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Kontrol ve hipospadias grupları arasında yaş ile ventral ve dorsal prepisyum kan akımları ve mikrovasküler dansitelerin karşılaştırılması

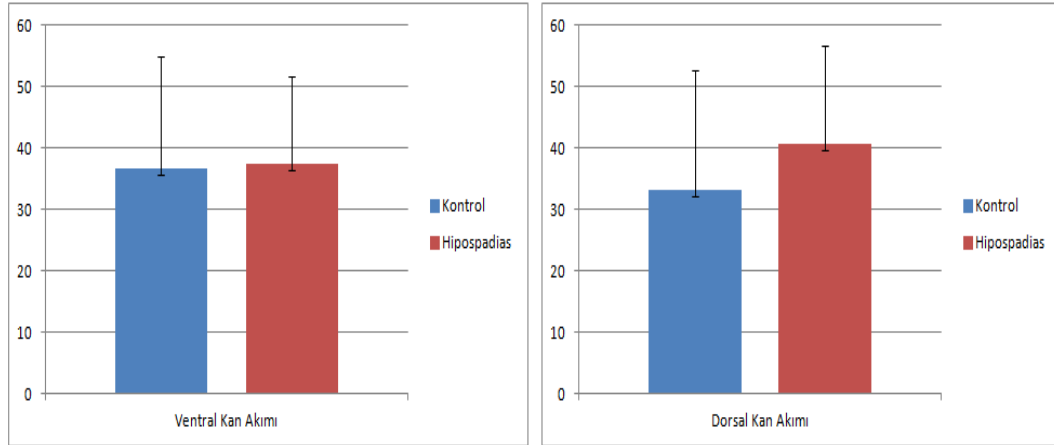
	KONTROL (n: 28)	HİPOSPADİAS(n: 16)
YAŞ(yıl)	6,10 ± 2,23	4,87 ± 2,30
VKA(PU)	36,56 ± 18,48	37,45 ± 14,18
DKA(PU)	33,09 ± 19,65	40,58 ± 16,16
VMD	51,70 ± 9,39	33,17 ± 9,41•
DMD	48,25 ± 10,08	33,95 ± 9,79•

•p< 0,05

Kontrol ve hipospadias grupları arasında yaş ile ventral ve dorsal prepisyum kan akımları açısından anlamlı fark bulunmadı (p>0,05), (Tablo1,Şekil 12,13).

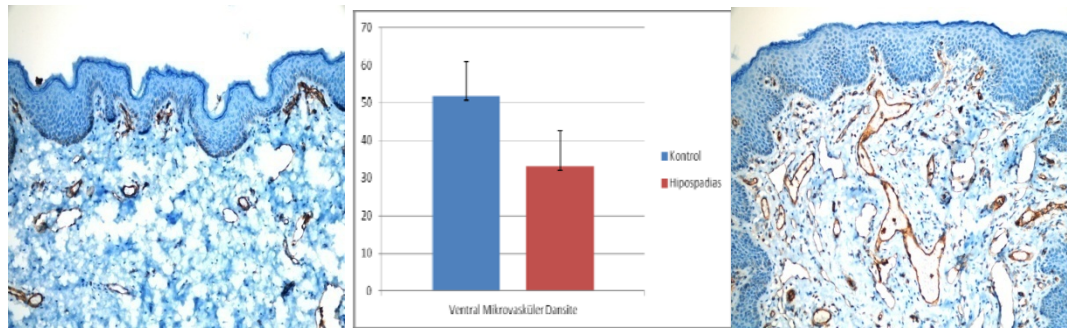


Şekil 12. Hipospadias ve kontrol grubunun yaş dağılımının karşılaştırılması



Şekil 13. Hipospadias ve kontrol grubunun ventral ve dorsal kan akımı karşılaştırılması

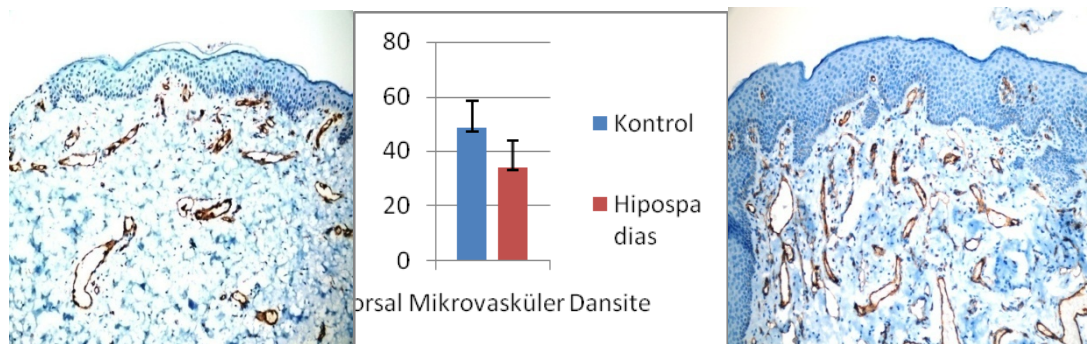
Ancak, prepisyum ventral ve dorsal mikrovasküler yoğunlukları hipospadiaslı çocuklarda kontrole göre anlamlı derece düşük bulundu ($p < 0,05$), (Tablo 1, Şekil.14,15,16,17).



Hipospadias ventral

Normal ventral

Şekil 14. Hipospadias ve kontrol grubunun ventral mikrovasküler dansitenin karşılaştırılması

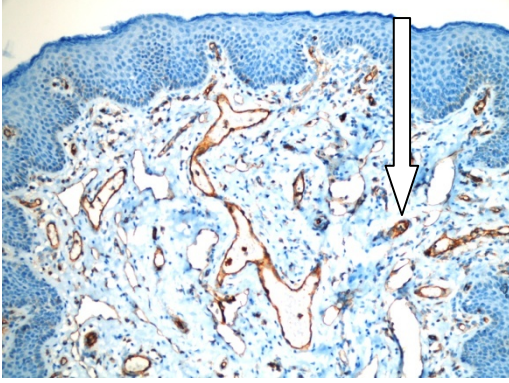


Hipospadias dorsal

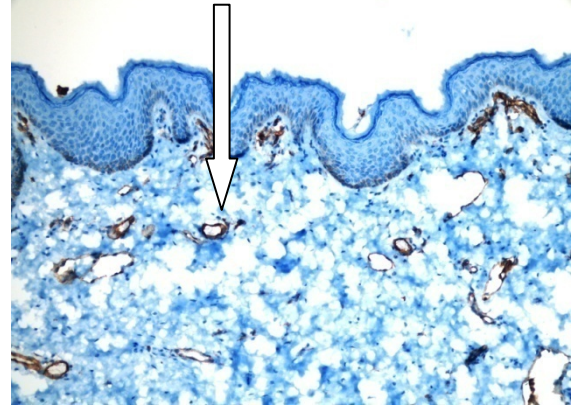
Normal dorsal

Şekil 15. Hipospadias ve kontrol grubunun dorsal mikrovasküler dansite karşılaştırılması

Normal Ventral

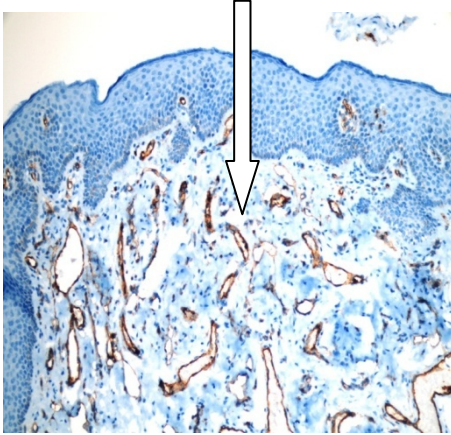


Hipospadias ventral

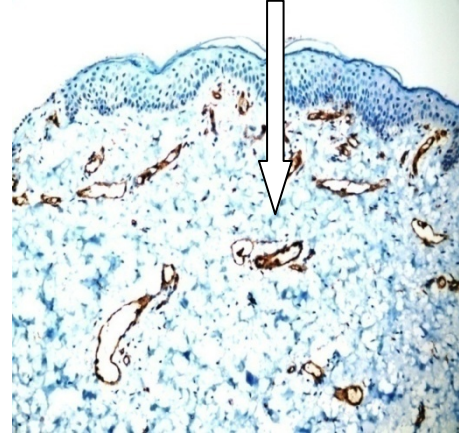


Şekil 16. CD31 boyama ile normal ve hipospadias prepisyum ventral mikrovasküler görüntüsü

Normal dorsal



Hipospadias dorsal



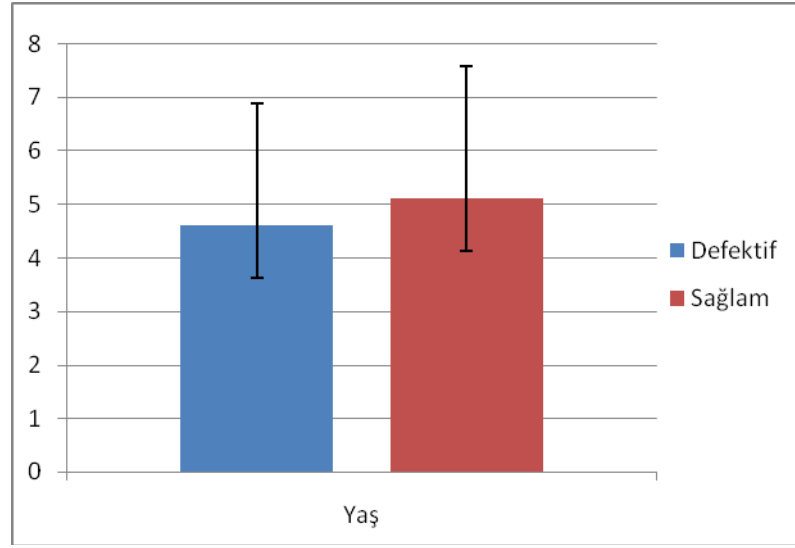
Şekil 17. CD31 boyama ile Normal ve hipospadias prepisyum dorsal mikrovasküler görüntüsü

Hipospadiaslı çocukların alt gruplarına ait sonuçlar Tablo 2’de gösterilmiştir.

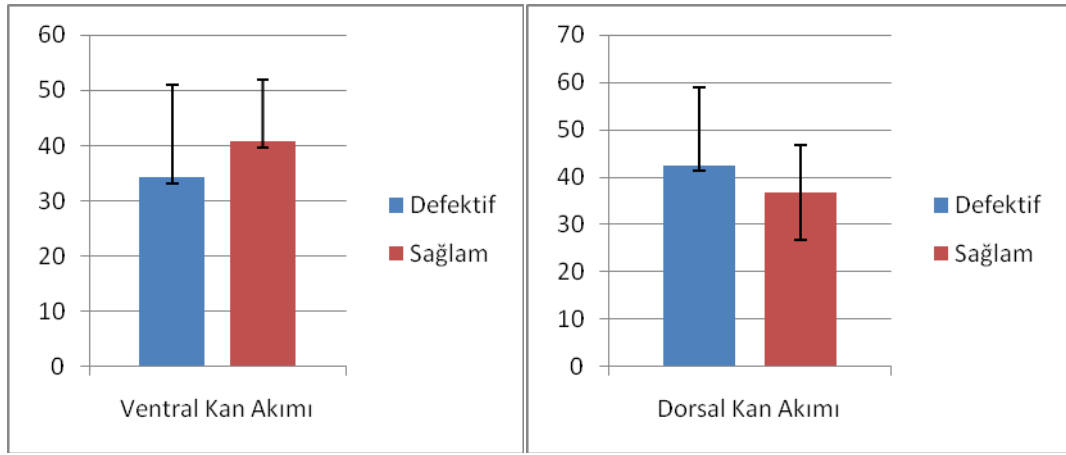
Tablo 2. Hipospadiaslı çocukların alt grup arasında yaş ile ventral ve dorsal prepisyum kan akımları ile mikrovasküler yoğunlukların karşılaştırılması

	HİPOSPADİAS DEFEKTİF (n: 8)	HİPOSPADİAS SAĞLAM (n: 8)
YAŞ (yıl)	4,62 ± 2,26	5,12 ± 2,47
VKA(PU)	34,22 ± 16,77	40,69 ± 11,22
DKA (PU)	42,48 ± 16,58	38,68 ± 16,64
VMD	36,47 ± 10,62	29,87 ± 7,22
DMD	37,52 ± 9,39	30,37 ± 9,39

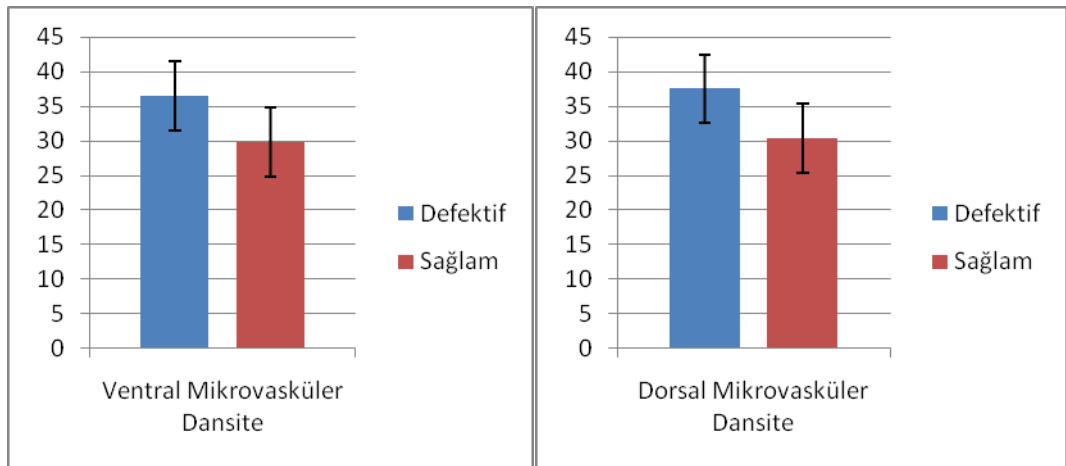
Hipospadiaslı çocuklarda her iki alt grup arasında yaş, ventral ve dorsal prepisyum kan akımları ile ventral ve dorsal prepisyum mikrovasküler yoğunluklar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Ancak, hipospadias alt gruplarındaki ventral ve dorsal prepisyumun mikrovasküler yoğunlukları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$). Kontrol ve hipospadias grupları arasında, prepisyumun ventral ve dorsal kısımlarının kan akımları ile mikrovasküler yoğunlukları arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil 18. Hipospadias sub grup yaş karşılaştırılması



Şekil 19. Hipospadias subgrup prepsiyum ventral ve dorsal kan akımı karşılaştırılması



Şekil 20. Hipospadias subgrup prepsiyum ventral ve dorsal mikrovasküler dansite karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Hipospadias ile ilgili önceki çalışmalara bakıldığında hipospadiaslı hastalarda prepisyum ile ilgili çalışmalar, hipospadias cerrahisinin başarısını artırmaya yönelik damar anatomisi çıkartılarak en iyi flep bulma, hazırlama ve hipospadias mikrovasküler yoğunluk üzerine yapılmış ancak doğrudan hipospadiaslı hastaların prepisyumlarının mikrovasküler kan akımı belirlemek üzere bir çalışma yapılmamıştır. Bizim çalışmamızda hipospadiaslı hastaların prepisyumlarının ventrali ile dorsali arasında laser dopler flowmetre ile yapılan mikrovasküler kan akımında fark bulunmadı. Normal prepisyumların ventral ve dorsal mikrovasküler kan akımında fark bulamadık ve hipospadias grubunun mikrovasküler kan akımı değerinde kontrol grubu ile de fark bulamadık, ancak mikrovasküler yoğunluğun hipospadiaslarda azaldığı görüldü. Aynı zamanda hipospadias hastaları sağlam ve defektif prepisyum şeklinde gruplandırdık, bunlar arasında yapılan aynı çalışmada da mikrovasküler kan akımında fark bulamadık ve bu grupta mikrovasküler dansite yoğunluğu azalmış olarak bulduk. Bizim çalışmamız ile ilgili literatürlere bakıldığında;

Yücel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada metilen mavisi kullanılarak üç boyutlu olarak hipospadias ve normal prepisyum damar anatomisini resimlemişlerdir. Hipospadias damar anatomisini dört gruba ayırmış ve bu alt grupların normal prepisyum damarlarının anatomik varyasyonlarından farklı olmadıklarını görmüşlerdir (76). Bizim çalışmamızdaki kan akımı verileriyle karşılaştırdığımızda sonuçların benzer olduğunu düşündürmektedir. Diğer bir çalışmada ise normal ve hipospadiaslı hastaların prepisyumlarında büyüme faktör düzeylerini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada Prepisyum örneklerinde vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), VEGF reseptörü (VEGFR) ve transforme edici büyüme faktör-beta reseptör (TGF - β - R) düzeyleri immuno histokimyasal yöntemlerle incelenmiştir. VEGF, VEGFR ve TGF - β - R düzeyleri hipospadias grubunda normal prepisyum grubuna oranla azalmış olmakla birlikte anlamlı fark yalnız VEGF düzeylerinde saptanmıştır. Hipospadiaslı hastaların prepisyumlarından elde edilen örneklerde VEGF düzeylerinin kontrol grubuna oranla azalması bu hastaların prepisyumunda anjiyogenezis ile ilgili yapısal bir bozukluğun varlığını

düşündürmektedir. Hipospadiaslı hastalardaki bu yapısal farklılıklar, prepisyum ile yapılan hipospadias onarımları sonrasında karşılaşılan iyileşme sorunlarının ve tekrarlayan komplikasyonların nedenleri arasında yer alabileceğini düşündürmektedir (77). Bu çalışmadan görüldüğü gibi hipospadias prepisyumların mikrovasküler damar yoğunluğunun az olarak karşımıza çıkması bu sonuçlar ile korele olarak değerlendirilebilir ancak kan akımında fark olmaması damar sayısında farklılığın kan akımı üzerinde etkisi olmadığını düşündürmektedir. Yapılan bir çalışmada, Hipospadias cerrahisi öncesinde Androjen stimülasyonunun penis boyutunda artmaya, damarlanmada artışa, komplikasyonda azalmaya ve kozmetik iyileşmeye neden olduğunu düşündürmektedir. Yeniden damarlanmanın gerçek etkisini ispatlamak gerekmektedir. Bu çalışmada testosteronun yeniden damarlanmanın histolojik etkilerini incelememişlerdir. Hipospadias grubunda cerrahi düzeltmeden 30 gün önce günde iki kez % 1'lik testosteron propionat penis cildine uygulanmıştır. Cerrahi sünnet sonrası prepisyumun bir parçası histolojik inceleme için çıkartılmış. Mikrovasküler damar sayısı ve hacmini belirlemek için Von Willebrant Faktör tespit ederek tasnif etmişlerdir. Kan damarların dansitesinin ve hacmini ölçmede video mikroskopik sistem kullanılmıştır. İki grup arasında, testosteron uygulanan ile uygulanmayan gruba göre kan damar sayısının değeri ve damar yoğunluk hacmi arttığı görülmüş (78). Bu çalışmada görüldüğü gibi hipospadias hastalarında temelde vasküler bir sorunun olduğu görülmektedir.

Savaş ve arkadaşlarının (1) yaptığı çalışmada ise hipospadias prepisyumlar ile normal prepisyumda mikrovasküler yoğunluğu araştırılmış hipospadiaslı hastaların prepisyumlarında mikrovasküler yoğunluğun normal prepisyumlara göre daha az olduğunu göstermişlerdir. Peroviç ve arkadaşları (79) yaptığı bir çalışmada, Hipospadias prepisyumun kanlanmasını sağlayan damarları jelatinli indian mürekkebi ve endoskopun soğuk ışığını kullanılarak görünür hale getirilmiş, fotoğrafı çekilmiş ve sınıflandırılmıştır. Bu çalışma ile prepisyum damar yapıları belirlenerek hipospadias cerrahisinde kullanılacak en iyi damara sahip flebi belirlemeyi hedeflemişlerdir. Bu sayede komplikasyon en aza ve cerrahi başarı en üst düzeye gelmesi sağlanabilecektir. Distal hipospadiasla normal grup arasında prepisyumlarda kanlanma miktarında fark olmaması cerrahi planlamada en iyi kanlanmayı sağlayacak damara sahip olan flebi seçerek yapılması cerrahi başarıyı

artıracaktır. Başka çalışmada ise hipospadias cerrahisinde üretral yatağın korunmasının önemi üzerinde durulmuştur. Yazarın daha önce yaptıkları çalışmada distal hipospadias shaftındaki üretral yatağın altındaki damar yoğunluğunun arttığını belirlemiş bu çalışmada ise üretral yatağın korunmasının önemi üzerinde durulmuş bu çalışmada üretral yatak fibrozisten kaynaklanan eğriliğe katkı sağlıyor mu, üretral yatak iyileşmeye katkı sağlıyor mu, hipospadias cerrahisinde komplikasyon azalıyor mu araştırılmış. Bu konu üzerinde sonuçlar hipospadias hastaların üretral yatak altında zengin damar ve sinir yoğunluğunun olduğu ve bu durumun hipospadias cerrahisinde komplikasyonu azaltacağı ve başarıyı artıracaklarını düşündürmektedir. Bu çalışmanın bizim çalışmamız ile doğrudan ilgisi olmamasına rağmen hipospadias hastalarda üretral yatağın damar ve sinir yoğunluğu bakımından fazla olması bu bölgenin kanlanmasında iyi olacağı anlamına gelmekte ve bizim bulduğumuz sonuçlar ile kanlanma açısından dolaylı olarak ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz (61). Başka bir çalışmada ise hipospadiaslı hastaların prepisyumlarının morfolojik sınıflandırılmasının hipospadias cerrahisinin üzerine etkisi araştırılmıştır. Hipospadias oluşumu sırasında ortaya çıkan prepisyum farklılıkları sınıflandırılmıştır. Bu çalışmaya başlamadan önce prepisyum vaskülaritesi ve morfolojisi arasında bağlantı olduğu hakkında güçlü düşüncelere sahip olan araştırmacılar hipospadiaslı hastaların prepisyum şekilleri incelenerek resimlerini çekmişler ve sınıflandırılmıştır. Daha önce yapılan bir çalışmada prepisyum damarlanmasının izlediği yol ışık kullanılarak sınıflandırılmıştı. 174 hastadan 163'ü prepisyumu dorsal longitudinal ada flebi şeklinde kullanılarak morfolojik tipe göre komplikasyon karşılaştırılması yapılmış cerrahi teknik ve anatomi araştırılmamış sık görülen biçim karakteristiğine ve anormalliğine göre prepisyum 6 gruba ayırmışlar A. Monk's hood (Tepeli), B. Kobra eyes (tepele), C. İntakt (normal), D. Flat (düz), E. V şekilli, F. Yaka şeklinde prepisyum, kan damarlarının mevcudiyetine göre baskın kandamarı ve iyi kanlanan flep oluşturulmasında tercih edilen prepisyum ve az kanlanan ve uygun flep oluşturulmasında tercih edilmeyen şeklinde sınıflandırılmış ve tip A ve tip B tercih edilen prepisyum tipi ve komplikasyon olarak (daralma, fistül ve divertikül) az görüldüğü tip olarak belirlenmiş tip D ve tip E flep oluşturulmasında tercih edilmemesi yönünde bu tiplerde komplikasyon oranlarını da diğer tiplere göre yüksek bulmuşlardır. Sonuç olarak bu çalışmada hipospadias

cerrahisinde damarlanmanın ve kanlanmanın flep oluşturulmasında önemi vurgulanmış bizim çalışmamızda benzer olarak hipospadias hastalarının prepisyumları ile normal prepisyum kanlanmalarında farklılık olmadığını görmemiz hipospadias hastalarında kendi içerisinde sınıflandırarak en iyi tip ve damar şeklinin belirlenip cerrahi bu şekilde planlanması uygun olacağını düşünmekteyiz. 2149 okul çocuğunun katıldığı çalışmada prepisyumunun gelişimi araştırılmış bu çocuklar 1 sınıf (yaş: 7), 4. sınıf (yaş: 10), 7. Sınıf (yaş: 13) şeklinde gruplara ayrılmış ve prepisyumlarının durumları ve gelişimine bakılmış ve bu şekil de prepisyumları 5 gruba ayrılarak sınıflandırılmıştır

Tip 1: Normal prepisyumun tamamen geriye çekilebildiği grup bu grubun insidansı 1 .sınıfta % 8,2 4. Sınıfta %21 7.sınıfta %58,1 şeklinde görülmüş

Tip 2: Prepisyum geriye çekilince üretranın tamamı ve glansın bir kısmının görüldüğü grup

Tip 3: Üretranın görüldüğü ancak glansın görülmediği grup

Tip 4: Fimozis grubu. Bu grupta ise 1. Sınıf içerisinde %17, 4. sınıf içerisinde %9,7, 7. Sınıf içerisinde ise %1,2 şeklinde görülmüş

Tip 5: Sünetli grup (80).

Bu çalışmada sonuç olarak doğrudan ilgisi olmamakla birlikte intakt prepisyum olan hipospadias hastalarının prepisyumlarının durumu ile ve gruplandırılması ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Başka bir diğer çalışmada hipospadias hastalarında üretral tüp yapmak için kullanılan fleplerin canlılığını belirlemek amacı ile fluorescein kullanılarak canlılığı belirlenip cerrahi sonrası ortaya çıkacak komplikasyonları en aza indirmeyi amaçlamıştır. Bu yöntemde cerrahi öncesi doku floresan flowmeter kullanılarak ölçüm yapılmış ve cerrahi öncesi ve sonrası kontrol ve fleplerin ölçümleri yapılmış ve değerler karşılaştırılmış ölçülen değerlerin yüksek çıktığı fleplerde komplikasyonun daha az olduğu değerlerin düşük çıktığı fleplerde ise komplikasyonun daha çok çıktığı gözlemlenmiştir. Bu yöntemle sonuç olarak flebin kanlanması hakkında bilgi vermesi bizim çalışmamızla doğrudan bir ilişkisi görülmektedir (81). Bu çalışmada distal hipospadiaslı hastaların prepisyum kan akımı ölçülmüş ve değerleri ortaya konulmuştur. Laser doppler velositometre(hız ölçer) kullanılarak yapılan çalışmada ise hipospadias hastalarının

cerrahi öncesi prepisyum ve cerrahi sırasında hazırlanan filebin mikrovasküler kanlanması ölçülmüş ve bu şekilde kanlanmanın en iyi olduğu flep hazırlanarak yeni oluşturulacak üretranın yapımı için kullanılmış böylece ameliyat sonrası gelişebilecek komplikasyonların en aza indirilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmada kanlanmanın iyi olduğu fleplerde cerrahi başarının fazla olduğunu göstermişlerdir (81). Bu çalışma hipospadias cerrahisinde hangi flebi belirleme konusunda yardımcı olması açısından önemli bir çalışmadır. Bu çalışmada ise genel olarak distal hipospadias hastalarında prepisyumun kanlanması ölçülmüş ve normal çocuklardaki prepisyum kan akımına göre farklılık olmadığı görülmüştür.

Savaş ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada(82), glanuler ve sub koronal hipospadiaslı hastaların prepisyumlarına testosteron uygulandıktan sonra prepisyum mikrovasküler dansitenin kontrol gruba göre arttığı görülmüştür. Bu çalışma mikrovasküler yoğunluğun azaldığı görülmüştür ancak mikrovasküler dansitenin azalması ile mikrovasküler kan akımı arasında bir kolerasyon bulunamadı. Bu çalışmada mikrovasküler dansite ile mikrovasküler kan akımı arasında bir kolerasyon bulunsaydı testosteron tedavisi sonrada mikrovasküler dansite ve kan akımı artımı sağlanarak hipospadias cerrahisinde başarı artırılıp komplikasyonlar azaltılabilecekti. Bu çalışma sadece distal hipospadiaslı hastalarla sınırlı kalması bizim çalışmamızın zayıf yanı olarak düşünmekteyiz ancak proksimal hipospadiaslı hastalarda böyle bir çalışma yapılarak mikrovasküler dansite ile mikrovasküler kan akımı arasında bir kolerasyon olup olmadığı gelecekte araştırılabilir.

6. SONUÇ

Distal hipospadiaslı hastalarda prepisyum kan akımı kontrol grubundaki prepisyum kan akımı kontrol grubuna göre fark bulunamamıştır. Ancak, prepisyum ventral ve dorsal mikrovasküler yoğunluğu hipospadiaslı çocuklarda kontrole göre anlamlı derece düşük bulundu. Hipospadiaslı çocuklarda her iki alt grup arasında yaş, ventral ve dorsal prepisyum kan akımları ile ventral ve dorsal prepisyum mikrovasküler yoğunlukları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak, ventral ve dorsal prepisyumun mikrovasküler yoğunlukları hipospadias alt gruplarında kontrole göre anlamlı derecede azalmıştır. Kontrol ve hipospadias gruplarında, prepisyumun ventral ve dorsal kısımlarının kan akımları ile mikrovasküler yoğunlukları arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı.

ÖZET

Distal hipospadiaslı Çocuklarda Prepisyum Kan Akımı ve Mikrovasküler Dansitenin İncelenmesi

AMAÇ: Bu çalışmada, “üretra gelişimindeki defektle orantılı olarak ventral prepisyumdaki damarlanmada ve kan akımında da bir azalma olur” şeklinde bir hipotez kuruldu. Bunu kanıtlamak için, hipospadiak prepisyumların ventral ve dorsal kan akımlarını lazer doppler cihazı ile ölçerek mikrovasküler kan akımları arasındaki farklılıkları tespit etmek, ventral ve dorsal prepisyum kan akımları ve mikrovasküler dansiteleri arasında bir bağlantının olup olmayacağını belirlemek amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM: Hipospadiaslı ve normal çocukların prepisyumlarının distalinin, ventral ve dorsalindeki mikrovasküler kan akımı ölçmek amacıyla lazer doppler cihazı ve probu kullanılmıştır. Çalışmada Hipospadias grubu 16 ve kontrol grubun 28 normal prepisyuma sahip çocuklardan oluşacak şekilde gruplandırılmıştır. Daha sonra hipospadias grubu kendi içerisinde intakt prepisyum (n: 8) ve intakt olmayan prepisyum (n: 8) şeklinde ikiye ayrılarak incelenmiştir. Hastaların hepsi genel anestezi altında uyutulduktan ve intube edildikten sonra hipospadias onarımı ve sünnet yapılacak hastalarının penisinin distal prepisyumunun dorsaline ve ventraline lazer doppler probu yapılandırılmış, 10 adet mikrovasküler kan akımını ölçümü yapılmıştır. Aynı işlem aynı şartlarda sünnet yapılacak normal çocukların prepisyumlarında da gerçekleştirilmiştir. Hipospadias hastalarının hipospadias onarımı ve normal çocuklara sünnet işlemi gerçekleştirilmiştir. Sonrasında alınan örnekler immünohistokimyasal yöntemle CD31 ile boyama yapılarak mikrovasküler yapılar görünür hale getirilmiş ve damarların sayısı yapılmıştır.

BULGULAR: Kontrol ve hipospadias grupları arasında yaş ile ventral ve dorsal prepisyum kan akımları açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Ancak, prepisyum ventral ve dorsal mikrovasküler yoğunlukları hipospadiaslı çocuklarda kontrole göre anlamlı derece düşük bulunmuştur. ($p<0,05$). Hipospadiaslı çocuklarda her iki alt grup arasında yaş, ventral ve dorsal prepisyum kan akımları ile ventral ve dorsal prepisyum mikrovasküler yoğunlukları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Ancak, her iki hipospadias alt grubu kontrol ile karşılaştırıldığında yaş ile ventral ve dorsal prepisyum kan akımları arasında anlamlı fark saptanmazken ($p>0,05$); ventral ve dorsal prepisyumun mikrovasküler yoğunlukları hipospadias alt gruplarında kontrole göre anlamlı derecede azalmıştır ($p<0,05$). Kontrol ve hasta gruplarında, prepisyumun ventral ve dorsal kısımlarının kan akımları ile mikrovasküler yoğunlukları arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

SONUÇ: Distal hipospadias hastalarının prepisyumlarının ventral ve dorsal kan akım değerleri ile kontrol grubu arasında ve intak prepisyumlu hipospadias hastaları ile intak olmayan distal hipospadias hastaları prepisyum kan akımları arasında fark bulunmamıştır. Ancak hipospadias hastalarında prepisyum ventral mikrovasküler yoğunluğu kontrol grubuna göre düşük bulundu.

Anahtar Kelimeler: Distal Hipospadias, Kan akımı, Lazer doppler Flowmeter, Mikrovasküler yoğunluk

SUMMARY

Preputial Blood Flow and Microvessels Density in Children with Distal Hypospadias

AIM: A decreased microvessel density (MVD) of the distal hypospadiac prepuce has been shown previously. In this study, it is aimed to investigate if there is a similar decrease in preputial blood flow in parallel with MVD, and the effect of preputial morphology on blood flow and MVD in patients with distal hypospadias.

MATERIAL and METHOD: 16 children with distal hypospadias were included in the study. Age - matched 28 healthy children undergoing routine circumcision were served as controls. Hypospadiac patients were divided into two subgroups according to preputial morphology as "hooded" (n: 8) and "intact" (n: 8). After ethical approval and parental informed consents, blood flow from ventral and dorsal aspects of prepuces were measured using a laser Doppler flowmeter under general anesthesia in all children. Harvested preputial specimens from ventral and dorsal parts, were stained with immunohistochemical methods using pan-endothelial cell antigen CD31 in order to assay the MVD at the end of the surgical procedures. The statistical analysis was done by using one-way analysis of variance and Pearson's correlation analysis.

RESULTS: Results are summarized in table - 1, 2. The MVD of ventral and dorsal parts of prepuces were significantly decreased in all hypospadiac patients when compared to controls. However, ventral and dorsal preputial blood flows were not altered in all patients with hypospadias. No correlation was found between the MVD and blood flow in all study groups.

CONCLUSION: Although MVD is decreased in both ventral and dorsal aspects of hypospadiac prepuces, blood flow of ventral and dorsal parts of prepuces remain unaffected in patients with distal hypospadias. The shape of the prepuce (hooded or intact) does not have any influence on preputial blood flow or MVD.

Key Words: Distal Hypospadias, Laser Doppler Flowmeter, Blood Flow, microvessel density

KAYNAKLAR

1. Savaş Ç, Kapucuoğlu N, Gürsoy K, Baspınar S, The Microvessel density of the hypospadiac prepuce in children. *The Journal Of Pediatric Urology* 2011; 7: 162 - 5.
2. Kenneth CH, Leung AK, Hypospadias: a review. *J Singapore Paediatr Soc* 1987; 29: 54 - 6
3. Baskin LS, Duckett J, Lue T, Penil curvature. *Urology* 1996; 48: 347 – 356.
4. Bauer SB, Retik AB, Colldny AH, Genetic aspects of hypospadias. *Urol Clin North Am* 1981; 8: 559 - 564.
5. Belman AB, hypospadias. In Welch J, Ravitch MM, O'Neill JA Rowe MI (eds), *Pediatric Surgery*, Chicago, Year Book Medical Publishers, inc 1986; 1286.
6. Czeizel A, Toth J, C Correlation between the birth Prevalence of isolated hypospadias and Parental Subfertility. *Teratology* 1990; 41: 167.
7. Dolk H, Epidemiology of Hypospadias. In Hadidi AT, Azmy AF(eds), *Hypospadias Surgery*. Springer, Berlin 2004; 51 - 7.
8. Duckett JW, Baskin LS, Hypospadias In O'Neill JA, Rowe MI, Grosfeld JL et al, *Pediatric Surgery*. Mosby St. Louis 1998; 1761 - 1781.
9. Duckett JW, Hypospadias. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan AD, et al, *Campbell's Urology*. Philadelphia, WB Saunders 1998; 2093 - 2119.
10. North K, Golding J, The ALSPAC Study Team: A maternal vegetarian diet in pregnancy is associated with hypospadias. *BJU Int* 2000; 85: 107 - 113.
11. Smith ED, Hypospadias. In Ashcraft KW(ed): *Pediatric Urology*, Wb Saunders Company, Philadelphia 1990; 353 - 295.
12. Sweet RA, Schrott HG, Kurland R, et al, Study of the incidence of hypospadias in Rochester, Minnesota 1940 - 1970 and a case control comparison of possible etiology factors. *Mayo Clin Proc* 1974; 49: 52 - 8.
13. Duckett JW, Hypospadias. *Pediatr Rev* 1989; 11: 37 - 42.
14. Gallentine ML, Morey AF, Thomson IM, hypospadias: A contemporary epidemiologic assessment. *Urology* 2001; 57 (4): 877 - 790.
15. Paulozzi LJ, Erickson D, Jackson RJ, Hypospadias trends in two US surveillance systems. *Pediatrics* 1997; 100: 831 - 4.
16. Centers for Disease Control. Leading Major Congenital malformations among minority groups in the United States, 1981 - 1986. *Morb Mortal Wkly Rep* 1988; 37: 17 - 24
17. Baskin LS, Hypospadias. *Adv Exp Med Biol* 2004; 545: 3 - 22.
18. Smith CK, Surgical procedures for correction of hypospadias. *J Urol* 1983; 53: 396 - 7.
19. Schaeffer AA, Erbes J, Hypospadias. *Am J Surg* 1950; 80: 183.
20. Barcat J, Anatomic- clinical studies in hypospadias symposium. *Ann Chirinfant* 1969; 10: 285.

21. Barcat J. Current concepts of treatment. In Horton CE (ed), *Plastic and Reconstructive Surgery of the Genital Area*. Boston, Little, Brown & Co 1973; 249 - 263.
22. Baskin LS, Colborn T, Himes K, Hypospadias and endocrine disruption, is there a connection?, *Environ Health Perspect* 2001; 109: 1175 -1183.
23. Chia SE, Endocrine disruptors and male reproductive function - a short review, *Int J Androl* 2000 (Suppl 2); 23: 45 - 6.
24. Kristensen P, Irgen LM Andersen A et al, Birth defects among off spring of Norwegian farmers, 1967-1991, *Epidemiology* 8 1997; 5: 537 - 544.
25. Weidner IS, H. Mollerand T.K. Jensen et al, Cryptorchidism and hypospadias in sons of gardeners and farmers, *Environ Health Perspect* 1998 (12) ; 106: 793 - 6.
26. Mastroiacovo P, Spagnoloand AE. Marni et al, Birth defects in the Seve so area after TCDD contamination, *JAMA* 1988 (11); 259: pp. 1668 - 1672.
27. Theriault G, Iturra H , Gingras S, Evaluation of the association between birth defects and exposure to ambient vinyl chloride, *Teratology* 1983 (3); 27: 359 – 370.
28. Brock JW, Melnyk LJ, Caudill SP et al, Serum levels of several organochlorine pesticides in farmers correspond with dietary exposure and local use history, *Toxicol Ind Health* 1998(1-2); 14: 275 - 289.
29. Sonawane BR, Chemical contaminants in human milk, an overview, *Environ Health Perspect* 1995 (Suppl 6); 103: 197 - 205.
30. Sharpe RM, Skakkebaek NE, Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract?. *Lancet* 1993(8857); 341: 1392 - 5.
31. Toppari J, Larsenand JC, Christiansen P et al, Male reproductive health and environmental x en oestrogens. *Environ Health Perspect* 1996(Suppl 4);104: 741 - 803.
32. Albers N, Ulrichs C, Gluer S, Hiort O, Sinnecker GH, Mildenerger H et al, Etiologic classification of severe hypospadias, implications for prognosis and management. *J Pediatr* 1997; 131: 386 - 92.
33. Allen TD, Griffin JE, Endocrine studies in patients with advanced hypospadias. *J Urol* 1984; 131: 310 - 4.
34. Shima H, Ikoma F, Yabumoto H, Mori M, Satoh Y, Terakawa T, et al, Gonadotropin and testosterone response in prepubertal boys with hypospadias. *J Urol* 1986; 135: 539 - 42.
35. Carmichael SL, Shaw GM, Laurent C, Lammer EJ, Olney RS. The National Birth Defects Prevention Study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2005; 19: 406 - 12.
36. Klip H, Verloop J, van Gool JD, Koster ME, Burger CW, van LeevenFE, et al, Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. *Lancet* 2002; 359: 1102 - 7.
37. Fredell L, Kockum I, Hansson E, Holmner S, Lundquist L, LackgrenG, et al, Heredity of hypospadias and the significance of low birth weight. *J Urol* 2002; 167: 1423 - 7.
38. Gatti JM, Kirsch AJ, Troyer WA, Perez-Brayfield MR, Smith EA, Scherz HC. Increased incidence of hypospadias in small for gestational age infants in a neonatal intensive-care unit. *BJU Int* 2001; 87: 548 - 50.
39. Weidner IS, Moller H, Jensen TK, Skakkebak NE. Risk factors for cryptorchidism and hypospadias. *J Urol* 1999; 161: 1606 - 9.

40. Roberts CJ, Lloyd S, Observations on the epidemiology of simple hypospadias. *Br Med J* 1973; 1: 768 - 70.
41. Fisch H, Golden RJ, Libersen GL, Hyun GS, Madsen P, New MI, et al, Maternal age as a risk factor for hypospadias. *J Urol* 2001; 165: 934 - 6.
42. Harris EL, Genetic epidemiology of hypospadias. *Epidemiol Rev* 1990; 12: 29 - 40.
43. Leung TJ, Baird PA, Mc Gillivray B, Hypospadias in British Columbia. *Am J Med Genet* 1985; 21: 39 - 50.
44. Stokowski LA, Hypospadias in the neonate. *Adv Neonatal Care* 2004; 4: 206 - 15.
45. Bauer SB, Bull MJ, Retik AB, Hypospadias, a familial study. *J Urol* 1979; 121: 474 - 7.
46. Smith EP, Wacksman J, Evaluation of severe hypospadias. *J Pediatr* 1997; 131: 344 - 6.
47. Lowry RB, Kilman MR, Hypospadias in successive generations possible dominant gene inheritance. *Clin Genet* 1976; 9: 285 - 8.
48. Page LA, Inheritance of uncomplicated hypospadias. *Pediatrics* 1979; 63: 788 - 90.
49. Frydman M, Greiber C, Cohen HA, Uncomplicated familial hypospadias, evidence for autosomal recessive inheritance. *Am J Med Genet* 1985; 21: 51 - 60.
50. Leung AK, Hoo JJ, A case of perineal hypospadias with paracentric inversion of chromosome 14. *Eur J Pediatr* 1986; 144: 503 - 4.
51. Baskin LS, Erol A, Li Y et al, Urethral seam formation and hypospadias. *Cell Tissue Res* 2001; 305: 379 - 387.
52. Cunha G, Baskin L, Development of the penile urethra. In: L.S. Baskin, Editor, *Hypospadias and genital development*. Kluwer Academic/Plenum, Philadelphia 2004; 87 - 100.
53. Jirasek J, Rabochand J, The relationship between the development of gonads and external genitals in human fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 101: 830.
54. Hinman FJ, Penis and male urethra. In: F.J. Hinman, Editor, *Atlas of urosurgical anatomy*. WB Saunders, Philadelphia 1993; 418 - 470.
55. Laurence S, Baskin LS, Michele B, Ebberts Hypospadias: anatomy, etiology, and technique. *J Pediatr Surg* 2006; 41(3): 463 - 72.
56. Bellinger MF, Embryology of the male external genitalia. *Urol Clin North Am* 1981; 8: 375 - 82.
57. Kurzrock E, Baskin L, Cunha G, Ontogeny of the male urethra: theory of endodermal differentiation. *Differentiation* 1999; 64: 115 - 122.
58. Kurzrock E, Baskin L, Li Y et al, Epithelial-mesenchymal interactions in development of the mouse fetal genital tubercle, *Cells Tissues Organs* 1999; 164: 1015 - 1020.
59. Belman AB, Hypospadias update. *Urology* 1997; 49: 166 - 72.
60. Baskin LS, A. Erol A, Li Y W et al., Anatomical studies of hypospadias. *J Urol* 1998; 160: 1108 - 1115.
61. Erol A, Baskin LS, Li YW et al., Anatomical studies of the urethral plate: why preservation of the urethral plate is important in hypospadias repair. *BJU Int* 2000; 85(6): 728 - 734.

62. Snodgrass W, Tubularized, incised plate urethroplasty for distal hypospadias. *J Urol* 1994; 151(2): 464 - 5.
63. Cheng EY, Vemulapalli SN, Kropp BP et al, Snodgrass hypospadias repair with vascularized dartos flap, the perfect repair for virgin cases of hypospadias?. *J Urol* 2002; 168(4 Pt 2): 1723 - 6.
64. Yucel S, Baskin LS, Identification of communicating branches among the dorsal, perineal and cavernous nerves of the penis. *J Urol* 2003; 170(1): pp. 153 - 8.
65. Soomro NA, Neal DE. Treatment of hypospadias: an update of current practice. *HospMed* 1998; 59: 553 - 6.
66. Leung AK, Fong JH. Hypospadias. *Can J Diagn* 2002; 19: 58 - 63.
67. Alexander K.C. Leung, William L, M.Robson Hypospadias, an update. *Asian Journal of Andrology* 2007; 9(1): 16 - 22.
68. Khuri FJ, Hardy BE, Churchill BM, Urologic anomalies associated with hypospadias. *Urol Clin North Am* 1981; 8: 565 - 71.
69. Leung AK, Robson WL, Currentstatus of cryptorchidism. *Adv Pediatr* 2004; 51: 351 - 77.
70. Devine CJ Jr, Gonzales-Serva L, Stecker JF Jr, Devine PC, Horton CE. Utricular configuration in hypospadias and intersex. *J Urol* 1980; 123: 407 - 11.
71. Khuri FJ, Hardy BE, Churchill BM, Urologic anomali esassociated with hypospadias. *Urol Clin North Am* 1981; 8: 565 - 71.
72. Cerasaro TS, Brock WA, Kaplan GW, Upper urinary tract anomalies associated with congenita lhypospadias: is screening necessary?. *J Urol*1986; 135: 537 - 8.
73. Belman AB, Kass EJ, Hypospadias repair in children less than 1 year old. *J Urol* 1982; 128: 1273 - 4.
74. Hensle TW, Tennenbaum SY, reiley EA, Hypospadias repair in adults: Adventures and misadventures. *J Urol* 2001; 165: 77 - 9.
75. Kass EJ, Jogan SJ, ManleyCB, Timing of elective surgry on the genitalia of male children whit particular referance to the risk, benefits and pyschological effects of surgery and enesthesia. *Pediatrics* 1996; 97: 590 - 5.
76. Yücel S, Gultekin E, Kukul E, Karaguzel G, Ciftcioglu A, Melikoğlu M, Comparison of hypospadiac and normal preputial vascular anatom. *The Journal of Urology* November 2004; 172: 1973 - 6.
77. Soyer T, Ayva Şebnem E, Atasoy P, Arslan Kemal M, Çakmak Murat A, Comparison of growth factor levels in patients with normal and hypospadiac prepuce. *Turk J Med Sci* 2011; 41(1): 81 - 5.
78. Bastos Netto A, Oliveira, Souza Resende L, Ferrarez Fernandes Prata Carlos E. et al, Structural Study of Prepuce in Hypospadias—Does Topical Treatment With Testosterone Produce Alterations in Prepuce Vascularization?. *the Journal of Urology* June 2011; 185: 2474 - 8.
79. Sava V, Zoran I, Vascularization of the hypospadiac prepuce and its impact hypspadias repair. *the Journal Of Urology* march 2003;169: 1098 - 1101.
80. Teng Hsien-Fu, Chang Hsian-C, Chang Shih-S, Foreskin development before adolescence in 2149 schoolboys. *Journal of Urolgy* 2006; 13: 968 - 970.

81. Nonomura K, Koyanagi T, Imanaka K, Asano Y, Measurement of Blood Flow in the Prameatal foreskin flap for Urethroplasty in hypospadias Repair. Eur Urol 1992; 21: 155 - 9.
82. Savaş Ç, Baspınar S, Duman L, Kapucuoğlu F, The efficacy of topical treatment on preputial microvessels density in distal hypospadias, Turc j Med Sci 2012 ; 42: 1454 - 57.