Penis ve Üretra Embriyolojisi

Embryology of Penis and Urethra

Selçuk YÜCEL[a],
Çağrı Akın ŞEKERCİ[b]

[a]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji ABD,
Çocuk Ürolojisi BD,
İstanbul, TÜRKİYE
[b]Trabzon Kanuni Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Çocuk Ürolojisi Kliniği,
Trabzon,TÜRKİYE

Yazışma Adresi/*Correspondence:*
Selçuk YÜCEL
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji ABD,
Çocuk Ürolojisi BD,
İstanbul, TÜRKİYE
drsyucel@yahoo.com

ÖZET Hipospadias ve dış genital organların diğer konjenital bozukluklarının anlaşılabilmesi için penis ve erkek üretrasının normal embriyolojik gelişimi hakkında bilgi sahibi olunması gerekmektedir. Dış genital organların gelişimi hormonal ve genetik yolaklar ile kontrol edilmekte olup çevresel faktörlerden de sıklıkla etkilenmektedir. Bu aşamalarda oluşabilecek bir veya birden fazla sorun dış genital organların çeşitli tiplerde ve derecelerde konjenital anomalilerine neden olabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalara rağmen günümüzde özellikle başta üretranın embriyolojik gelişimi ile ilgili olmak üzere çok sayıda tartışmalı nokta vardır. Bu makale penis ve üretranın embriyolojisi hakkındaki bilgilerin güncel literatür eşliğinde derlenmesi amacıyla yazılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Penis; üretra; embriyoloji; hipospadias; hormon; testosteron

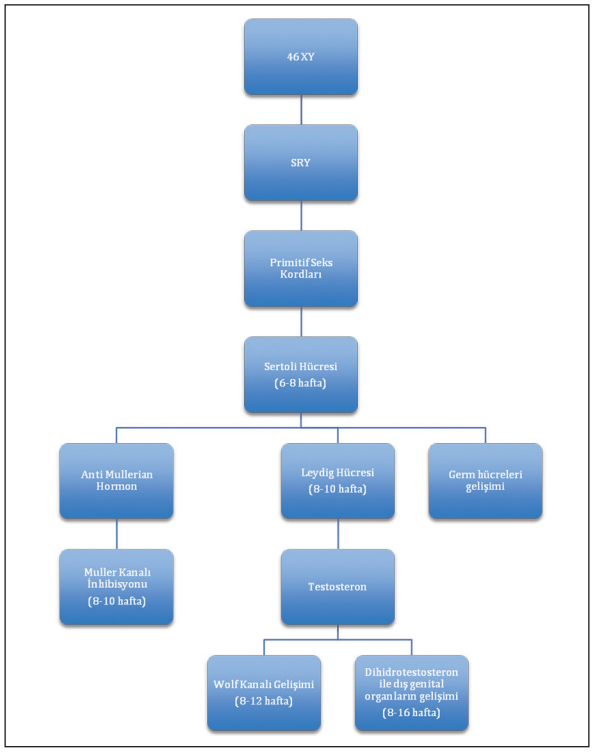
ABSTRACT A through understanding of congenital external genital organ pathologies like hypospadias requires the knowledge of human embryology. Environmental factors have influence on the normal embryologic development, however hormones and genetic pathways are the main regulators of external genital organ development. Congenital anomalies may rise in various types and degrees depending on the timing and microenvironment of the embryologic abnormality. Although recent studies improved our knowledge about embryologic development of urethra, there are still many controversial issues. Present study aimed to review the current literature about the embryologic development of the penis and urethra.

Keywords: Penis; urethra; embryology; hypospadias; hormone; testosterone

Dış genital organların (DGO) gelişimleri her iki cinsiyette de erken dönemde benzerdir. Erkeklerde ise farklılaşma gebeliğin 7. haftasında başlar ve 16-17. haftasında tamamlanır.[1,2] Gebeliğin 4. haftasında ürogenital sistemi oluşturacak olan kloakal membran embriyonun ventralinde gelişir. Beşinci haftada kloakal membranın kaudal kesimlerinin genişlemesi ile ürogenital kıvrımlar oluşur. Kloakal membranın ikiye ayrılması ile önde ürogenital sinus ve arka bölümde ise anorektal kanal oluşur. Kloakal kıvrım ürogenital sinus çevresinde ürogenital kıvrım, anorektal kanal çevresinde ise anal kıvrıma dönüşür. Bunun ardından 4 ve 7. haftalar arası mezoderm genital tüberkülü (GT) oluşturmak için kloakal membranın kranyal bölgesine doğru yer değiştirir.[3]

Bu bölgeler hem erkek hem de kız cinsiyette DGO'ın oluşumunda öncü yapılardır.[4] Gebeliğin 5. haftasında primordial germ hücreleri allontoisten GT'e doğru göç etmeye başlar.[5] Gonadal farklılaşma ise 10 ve 12. gebelik haftaları arası gerçekleşir. Y kromozomu varlığında, cinsiyet farklılaşma bölgesi olan SRY geni testiste primitif seks kordlarının Sertoli hücrelerine farklılaşmasına neden olur (Şekil 1).[6] Ortamda SRY proteinlerinin olmaması durumunda seks kordlarından overyan foliküller gelişir.[7] Şekil 2 de gösterildiği gibi

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:
Yücel S, Şekerci ÇA. Penis ve üretra embriyolojisi. Germiyanoğlu RC, editör. Hipospadias. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.5-9.

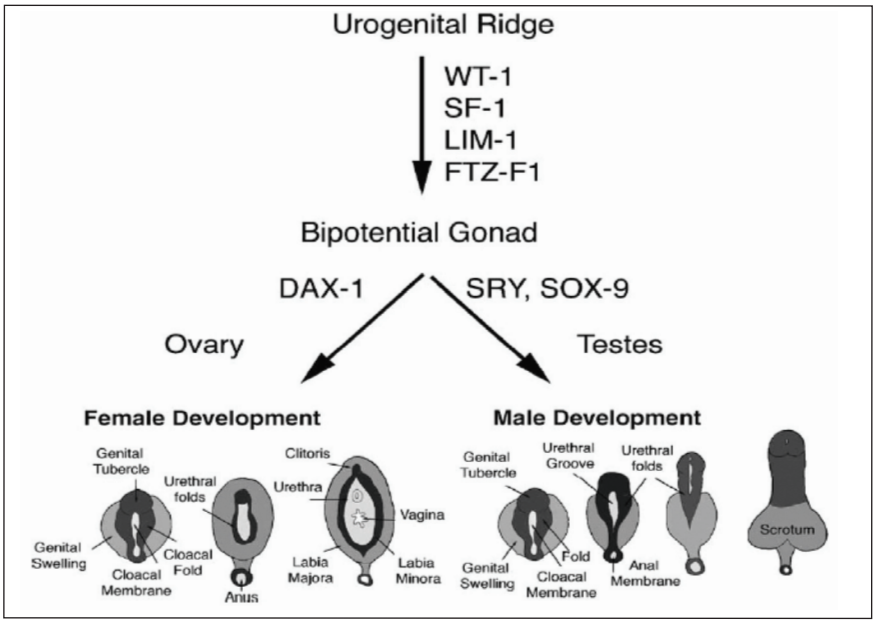


ŞEKİL 1: Embriyoda Y kromozomu varlığında gonadal ve iç-dış genital sistem gelişim basamakları.

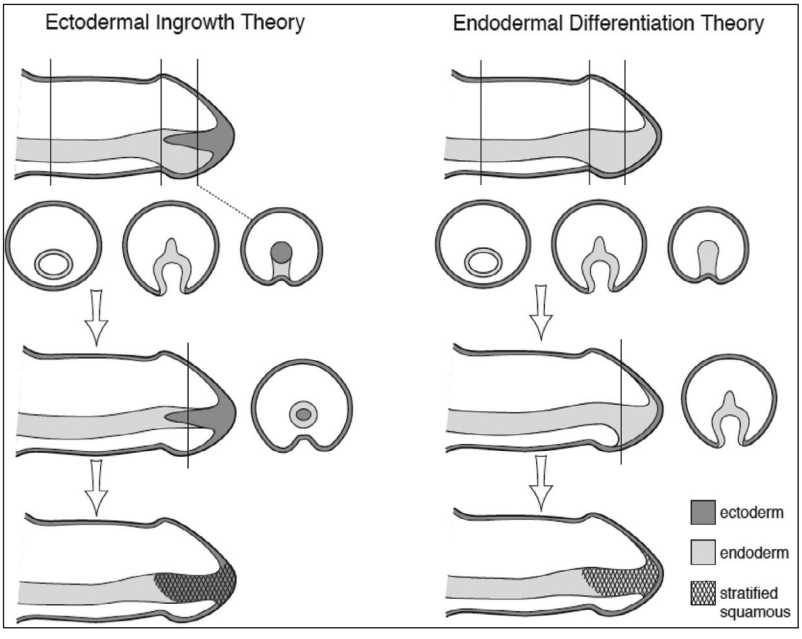
SRY box-related gen 9 (SOX9) SRY genine bağlı transkripsiyon faktörü olup erkek embriyolarda gonodal farklılaşma sürecinde yer alır.[8] SRY tarafından upregülasyona uğrayan SOX-9 sertoli hücrelerinin farklılaşmasında rol oynar.[9] Sertoli hücreleri testis içerisinde Leydig ve germ hücrelerinin gelişmesini sağlar.[10] Şekilde 1 de resmedildiği gibi 6. ve 10. gebelik haftalarında Leydig hücrelerinden testosteron sentezlenmeye başlar. Testosteronun hedef dokularda 5 alfa redüktaz enzimi ile biyoaktif metaboliti olan dihidrotestosterona dönüştürülmesi ile DGO'ın gelişmesi uyarılır.[11] Testosteron ayrıca Wolf kanalından (mezonefrik kanal) epididim, vaz deferens ve seminal veziküllerin gelişmesi sağlarken; Sertoli hücrelerinden salınan Anti-Mullerian Hormon (AMH) ile Muller kanalından (paramezonefrik kanal) fallop tüpleri, uterus ve vajinanın üst kısmının gelişmesi engellenir. Erkeklerde androjenlerin etkisi altında olan GT'ün mezodermi kavernöz cisim ve glans penisi oluşturmak için gelişir. Penis 9. gebelik haftasına kadar basit bir tübüler yapıdır ve bu dönemde gelişen çevresel çöküntü ile glansın sınırları netleşir (Şekil 1 ve 2).[12]

Yaklaşık 8. gebelik haftasında ise prepisyal katlantılar penil şaftın her iki tarafında belirginleşmeye başlar. Dorsalde birleşen bu katlantılar koronanın proksimal sınırını oluşturur. Ancak prepisyum ventralde glandüler üretranın engellemesi sonucu çepeçevre birleşmez. Eş zamanlı bu katlantının tabanında glandüler lamel olarak isimlendirilen epitelyal proliferasyon gelişir. Glandüler lamelin proliferasyonu ile glans tabanında korona ve prepisyum arasında prepisyal oluk şekillenir. Onikinci haftada koronal sulkus glansı penis şaftından ayırır (Şekil 1 ve 2).[2]

Erkek üretrasının embriyogenezinde ise üretranın endodermin tübülerizasyonundan oluşması ile distal üretra-



ŞEKİL 2: Genler, gonadal ve genital farklılaşma *(Wang, M. H., & Baskin, L. S. (2008). Endocrine disruptors, genital development, and hypospadias. Journal of Andrology, 29(5), 499-505" çalışmasından alınmıştır).*



ŞEKİL 3: Erkek üretrasının embriyolojik gelişim teorileri; ektodermal içe büyüme ve endodermal diferansiasyon. ("Kurzrock EA, Baskin LS, Cunha GR. Ontogeny of the male urethra: theory of endodermal differentiation. Differentiation. 1999;64(2):115-22." çalışmasından alımıştır).

nın ektodermin kanalizasyonu ile geliştiği şeklinde iki farklı görüş vardır (Şekil 3).[4, 13-15] Ratlarda yapılan immünohistokimyasal bir çalışmada üretral tabakanın penisin en distaline kadar endodermal ürogenital sinüsün bir uzantısı olduğu ve üretral kıvrımların ventralde füzyonu şeklinde geliştiği gösterilmiştir.[13] Aynı çalışmada üretra epitelinin tamamıyla ürogenital sinus kökenli olduğu ve ektodermin glansın içine doğru geliştiğini gösteren bir kanıtın olmadığı yönünde görüş bildirilmiştir. Ancak bu bulgulara karşıt olarak immünohistokimyasal tekniklerin kullanıldığı başka bir çalışmada ise penil üretra ile glandüler üretranın proksimal üçte ikisinin kloaka ve üretral tabakadan geliştiği rapor edilmiştir.[16] Altı ve 14 hafta arası 15 erkek embriyonun incelendiği bir çalışmada ise glandüler üretranın gelişiminin penil üretradan farklı olduğu bununla beraber ektodermal içeri büyümeyle ilgili de kanıtın bulunamadığı raporlanmıştır.[17] Bu çalışmada glandüler üretra gelişiminin epitelyal bir tabaka, kör merkezi kanal, glandüler oluk aşamaları sonrası glandülo-prepisyal lamelin migrasyonu ve kenarlarının füzyonu sonrası oluştuğu öne sürülmüştür. Bu bulguların karşısında füzyon ile ilgili kanıt bulunamayan hayvan çalışmaları da vardır.[18, 19]Dış genital organların gelişiminde hormonal yolaklar hariç bazı başka genlerin de rol oynadığı gösterilmiştir. Embriyonun iki önemli parçası olan, GT ile uzuvların gelişimini düzenleyen Sonic hedgehog geninin (Shh) ratlarda üretral tabaka epitelinden eksprese edildiği ve ortak cinsel gelişim aşamasında ve penis gelişiminin başlangıcında rol oynadığı gösterilmiştir.[20] Aynı zamanda ratlarda GT'ün gelişmesi için Shh geninin bulunması zorunludur.[21] Shh'nin aynı zamanda kloaka epitelinde eksprese edildiği ve yokluğunda GT gelişiminde bozulma ve persistan kloakanın ortaya çıktığı rapor edilmiştir.[22, 23] Shh geni bu etkilerini Wnt5a, Fibroblast growth factor 8 (Fgf8), Fgf10, Bone morphogenetic protein (Bmp), Bmp2, and Bmp4 faktörleri regüle ederek gerçekleştirir. Shh yokluğunda ise bu faktörlerin genleri down-regüle olmaktadır.[22] Özellikle Wnt-Beta keratin yolağının GT üzerindeki androjen etkisi için gerekli olduğu ve fazla ekspresyonunda dişi farelerde maskülinizasyon olduğu gösterilmiştir.[24] İnsan çalışmaları ile Shh'nin penis gelişimine rolü olduğunu desteklemiştir. İnsan embriyolarında fetal peniste gelişim süreci boyunca yüksek oranda eksprese edildiği gösterilmiştir.[25]

HİPOSPADİAS PATOLOJİSİNİN EMBRİYOLOJİSİ

Hipospadias penil üretranın gelişimsel defektine bağlı olarak gelişen ve 250 doğumda bir görülen en sık ikinci konjenital anomalidir ancak pato-etiyolojisi henüz netlik kazanmamıştır.[26] Nedenleri genetik, hormonal ve çevresel olmak üzere üç ana başlıkta toplanabilir.[27] Bu başlıklar altında yer alan en önemli nedenler arasında inmemiş testis, AMH düzeyinin yetersizliği, hedef dokularda testosteronun dihidrotestosterona dönüştürülmesinde bozukluk, androjen reseptör duyarsızlıkları, erken dönemde ATF3

(activating transcription factor 3) geninin uyarılmasına bağlı olarak östrojen duyarlılığının artması, gebelik döneminde antiandrojenik veya östrojenik etkili ilaçların kullanılması, Klinefelter sendromu gibi kromozomal anomaliler sayılabilir.[27-30] İntrauterin dönemde yüksek doz prednizon mazuriyetinin de üretral kapanma defektine neden olabileceği gösterilmiştir.[31]

Hipospadias ektopik üretral meatus, anormal prespisyum gelişimi ve penil kordi olmak üzere üç ana anatomik bozukluktan oluşur.[32] Hipospadiasın primer anomalisi olan ektopik meatus üretral oluğun orta hatta kapanma defektine bağlı olarak ventralde ve proksimalde yer almasıdır.[12] Bunun sonucunda tamamlanmayan üretral oluk mezenkim ve cilt ile örtülür. Gestasyonun 13 ve 19. günü arası Fibroblast Growth Faktör Reseptör 2 (FGFR2) eksikliği olan ratlar ile yapılan bir çalışmada üretral oluğun açık olarak kaldığı ve ventralde prepisyumun gelişmediği izlenmiştir.[33] Fgf-10 eksikliği olan ratların 13 ve 19 gün arası embriyoları ile postnatal 7. gündeki durumlarının değerlendirildiği bir çalışmada ise üretral katlantıların füzyon defektine bağlı olarak üretral oluğun açık olarak kaldığı gözlenmiştir.[34] Başka bir çalışmada anormal üretral gelişimi olan rat embriyolarında Dlx5, Dlx6, p63 ve Bmp7 genlerinin inaktive olduğu gösterilmiştir.[35] Ratlarda flutamid ile indüklenen hipospadias modelinde ise Prolactin-induced protein (Pip) ekspresyonunun düşük olduğu ve Pip' in hipospadiaslı insan ve ratların prepisyumunda lokal olarak eksprese edildiği rapor edilmiştir.[36] Bu çalışmaların çoğunda kullanılan ratların hemen tümünün postnatal dönemde canlı olmaması nedeniyle intrauterin malformasyonların erişkin dönem sonuçları hakkında fikir yürütmek güç hale gelmektedir. Son yıllarda üretral oluğun kapanma defekti teorisine alternatif açıklamalarda getirilmiştir. Hayvan modeli üzerinde yapılan histopatolojik bir çalışmada hipospadiasın proksimalden üretral meatusa kadar fasyal ve vasküler yapılarının gelişim defektine bağlı kompleks bir bozukluk olarak geliştiği öne sürülmüştür. Ayrıca bu defektif gelişimin penil kordi oluşumunda da rol oynayabileceği düşünülmüştür.[37]

Prepisyum anomalileri ise glandüler üretranın defektine bağlı olarak formal bir glans gelişemediği için glandüler lamellerin oluşmaması ve prepisyum ile birleşememesi ile açıklanabilir.[12] Sağlıklı ve hipospadiaslı çocukların prepisyumunun vasküler yapılarının histolojik olarak incelendiği bir çalışmada normalde dominant bir arterinin ağırlıklı olduğu ancak hipospadiatik prepisyumlar da ise çoğunlukla ağ şeklinde bir vasküler yapının olduğu görülmüştür.[38] Skrotal rafenin anormal gelişiminin ise üretra ve skrotal bölgede ektodermal dokunun anormal füzyonuna veya perineal mezodermin üretra çevresinde anormal gelişimine bağlı olarak geliştiği düşünülür.[39]

SONUÇ

Penis ve üretranın embriyolojik gelişimi halen aydınlatılamayan noktaların olduğu komplike bir süreçtir. Gelecekte yapılacak embriyolojik, moleküler genetik ve anatomik çalışmalar ile hem DGO'ın normal gelişimi hem de patolojik süreçler hakkında daha net bilgiler elde edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. Before we are born: essentials of embryology and birth defects: Elsevier Health Sciences; 2016.
2. Baskin LS. Hypospadias and urethral development. The Journal of urology. 2000;163(3):951-6.
3. Pişkin MM, Yılmaz K. Erkek Eksternal Ürogenital Sistem (Penis ve Üretra) Embriyoloji ve Gelişim Mekanizmaları.
4. Yiee JH, Baskin LS. Penile embryology and anatomy. The Scientific World Journal. 2010;10:1174-9.
5. Blaschko SD, Cunha GR, Baskin LS. Molecular mechanisms of external genitalia development. Differentiation. 2012;84(3):261-8.
6. Sinclair AH, Berta P, Palmer MS, Hawkins JR, Griffiths BL, Smith MJ, et al. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. Nature. 1990;346(6281):240.
7. Vainio S, Heikkilä M, Kispert A, Chin N, McMahon AP. Female development in mammals is regulated by Wnt-4 signalling. Nature. 1999;397(6718):405.
8. Agrawal R, Wessely O, Anand A, Singh L, Aggarwal RK. Male-specific expression of Sox9 during gonad development of crocodile and mouse is mediated by alternative splicing of its proline-glutamine-alanine rich domain. The FEBS journal. 2009;276(15):4184-96.
9. Sekido R, Bar I, Narváez V, Penny G, Lovell-Badge R. SOX9 is up-regulated by the transient expression of SRY specifically in Sertoli cell precursors. Developmental biology. 2004;274(2):271-9.
10. Koopman P. The delicate balance between male and female sex determining pathways: potential for disruption of early steps in sexual development. International journal of andrology. 2010;33(2):252-8.
11. Wilson JD, Griffin JE, Leshin M, George FW. Role of gonadal hormones in development of the sexual phenotypes. Human genetics. 1981;58(1):78-84.
12. MacLennan GT. Hinman's Atlas of UroSurgical Anatomy E-Book: Elsevier Health Sciences; 2012.
13. Kurzrock EA, Baskin LS, Cunha GR. Ontogeny of the male urethra: theory of endodermal differentiation. Differentiation. 1999;64(2):115-22.
14. Van der Werff J, Nievelstein R, Brands E, Luijsterburg A, Vermeij-Keers C. Normal development of the male anterior urethra. Teratology. 2000;61(3):172-83.

15. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. The Developing Human E-Book: Elsevier Health Sciences; 2011.
16. Hynes P, Fraher J. The development of the male genitourinary system: II. The origin and formation of the urethral plate. British journal of plastic surgery. 2004;57(2):112-21.
17. Hadidi AT, Roessler J, Coerdt W. Development of the human male urethra: a histochemical study on human embryos. Journal of pediatric surgery. 2014;49(7):1146-52.
18. Van der Putte S, Neeteson F. The pathogenesis of hereditary congenital malformations of the anorectum in the pig. Acta morphologica Neerlando-Scandinavica. 1984;22(1):17-40.
19. Kluth D, Fiegel HC, Geyer C, Metzger R, editors. Embryology of the distal urethra and external genitals. Seminars in pediatric surgery; 2011: Elsevier.
20. Miyagawa S, Matsumaru D, Murashima A, Omori A, Satoh Y, Haraguchi R, et al. The role of sonic hedgehog-Gli2 pathway in the masculinization of external genitalia. Endocrinology. 2011;152(7):2894-903.
21. Lin C, Yin Y, Veith GM, Fisher AV, Long F, Ma L. Temporal and spatial dissection of Shh signaling in genital tubercle development. Development. 2009;136(23):3959-67.
22. Haraguchi R, Mo R, Hui C-c, Motoyama J, Makino S, Shiroishi T, et al. Unique functions of Sonic hedgehog signaling during external genitalia development. Development. 2001;128(21):4241-50.
23. Seifert AW, Bouldin CM, Choi K-S, Harfe BD, Cohn MJ. Multiphasic and tissue-specific roles of sonic hedgehog in cloacal septation and external genitalia development. Development. 2009;136(23):3949-57.
24. Miyagawa S, Satoh Y, Haraguchi R, Suzuki K, Iguchi T, Taketo MM, et al. Genetic interactions of the androgen and Wnt/β-catenin pathways for the masculinization of external genitalia. Molecular endocrinology. 2009;23(6):871-80.
25. Shehata BM, Elmore JM, Bootwala Y, Steelman CK, Bare JB, Shoffeitt CJ, et al. Immunohistochemical characterization of sonic hedgehog and its downstream signaling molecules during human penile development. Fetal and pediatric pathology. 2011;30(4):244-51.
26. Petiot A, Perriton CL, Dickson C, Cohn MJ. Development of the mammalian urethra is controlled by Fgfr2-IIIb. Development. 2005;132(10):2441-50.
27. Haroun H. Pathoembryology of Hypospadias and Chordee. MOJ Anat & Physiol. 2018;5(1):00155.
28. Baskin LS, Ebbers MB. Hypospadias: anatomy, etiology, and technique. Journal of pediatric surgery. 2006;41(3):463-72.
29. Klonisch T, Fowler PA, Hombach-Klonisch S. Molecular and genetic regulation of testis descent and external genitalia development. Developmental biology. 2004;270(1):1-18.
30. Liu B, Agras K, Willingham E, Vilela ML, Baskin LS. Activating transcription factor 3 is estrogen-responsive in utero and upregulated during sexual differentiation. Hormone Research in Paediatrics. 2006;65(5):217-22.
31. Yucel S, Desouza A, Baskin LS. In utero prednisone exposure affects genital development. The Journal of urology. 2004;172(4):1725-30.
32. Hadidi A. Hypospadias surgery: an illustrated guide: Springer Science & Business Media; 2013.
33. Satoh Y, Haraguchi R, Wright TJ, Mansour SL, Partanen J, Hajihosseini MK, et al. Regulation of external genitalia development by concerted actions of FGF ligands and FGF receptors. Anatomy and embryology. 2004;208(6):479-86.
34. Yucel S, Liu W, Cordero D, Donjacour A, Cunha G, Baskin LS. Anatomical studies of the fibroblast growth factor-10 mutant, Sonic Hedge Hog mutant and androgen receptor mutant mouse genital tubercle. Hypospadias and Genital Development: Springer; 2004; p. 123-48.
35. Suzuki K, Haraguchi R, Ogata T, Barbieri O, Alegria O, Vieux-Rochas M, et al. Abnormal urethra formation in mouse models of split-hand/split-foot malformation type 1 and type 4. European Journal of Human Genetics. 2008;16(1):36.
36. Kurokawa S, Kojima Y, Mizuno K, Kamisawa H, Tozawa K, Kohri K, et al. Association of prolactin-induced protein with preputial development of hypospadias. BJU international. 2012;109(6):926-32.
37. Van der Putte S. Hypospadias and associated penile anomalies: a histopathological study and a reconstruction of the pathogenesis. Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery. 2007;60(1):48-60.
38. Yucel S, Guntekin E, Kukul E, Karaguzel G, Ciftcioglu A, Melikoglu M, et al. Comparison of hypospadiac and normal preputial vascular anatomy. The Journal of urology. 2004;172(5):1973-6.
39. Valerio E, Cutrone M. Split median raphe: case series and brief literature review. Pediatric dermatology. 2014;31(6):e136-e9.