

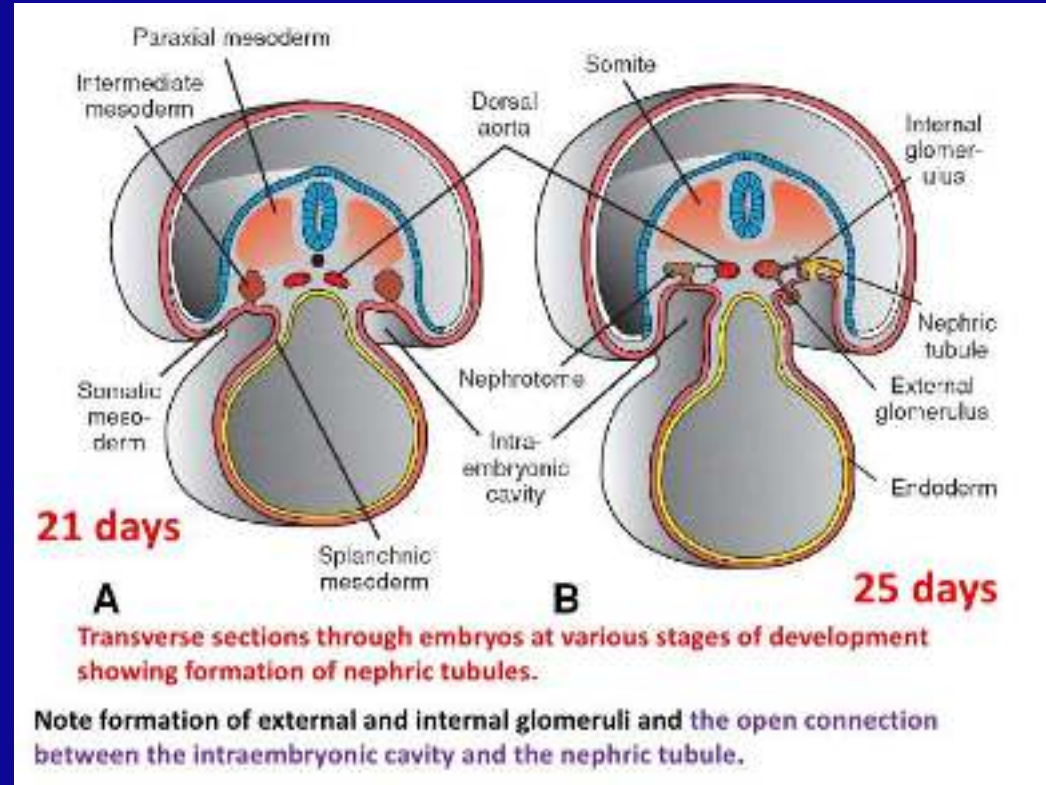
# ÇOCUKLARDA ÜROGENİTAL SİSTEM ANOMALİLERİNİN GELİŞİM MEKANİZMALARI

Prof. Dr. Selçuk Yücel

Acıbadem International Hospital, Yeşilköy  
Acıbadem Üniversitesi Atakent Hastanesi, Halkalı  
İstanbul

# ÜRİNER SİSTEM GELİŞİMİNE GENEL BAKIŞ

Ürogenital sistem genel olarak abdominal kavitenin arka duvarında aortanın her iki tarafında **intermediate mesodermin** oluşturduğu **ürogenital katlantıdan** gelişir. Bütün ekskretuar tüpler ise ortak bir alana boşalır ki bu alana da **kloaka** adı verilir.



# Ürogenital katlantı baştan kuyruğa doğru ana olarak 3 temel tübüler

nefrik yapı oluşturur: **pronephros, mesonephros, ve metanephros**

## A. Pronephros

En kranial yerleşimli tübüler yapı olup hemen her zaman tamamen regrese olup yokolur.

## B. Mesonephros

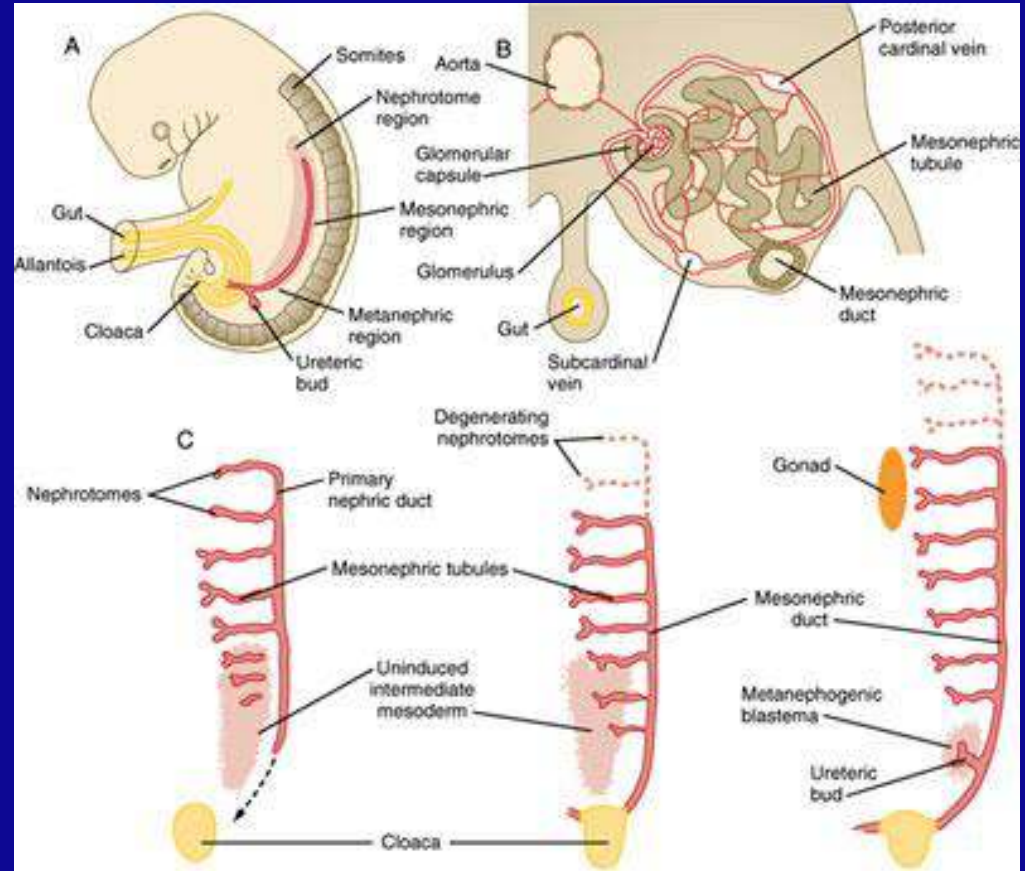
Embriyonun orta kısmında oluşur ve **mesonephric tubuller** ile beraber **mesonephric duktus (Wolffian duktus)** oluşturur.

Bu tübüller embriyonun ilk hayatında bir miktar böbrek görevi görse de büyük kısmı embryo hayatında regrese olur. Ancak tamamen kaybolmaz ve **mesonephric duktus** kalır ve embriyonun kuyruğundaki **koalakaya** açılır.

## C. Metanephros

Gerçek erişkin böbreğine dönüşen kısımdır.

**Kaudal mesonephric duktustan** çıkan bir tomurcuklanma olan **üreter tomurcuğundan (ureteric bud)** ve çevresindeki renogenic intermediate mesoderm in yoğunlaşarak oluşan **metanephric blastema** gelişiminden oluşur.



# Renogenesis Basamakları

1. Temel olarak **retinoic acid bağımlı bir resiprokal induksiyon** sürecidir. Kranio-kaudal şekillenme embriyonun kuyruğuna yakın bir alanda intermediate mesoderm içerisinde “renogenic” bölgeyi oluşturur ki buna **metanephric blastema** adı verilir.

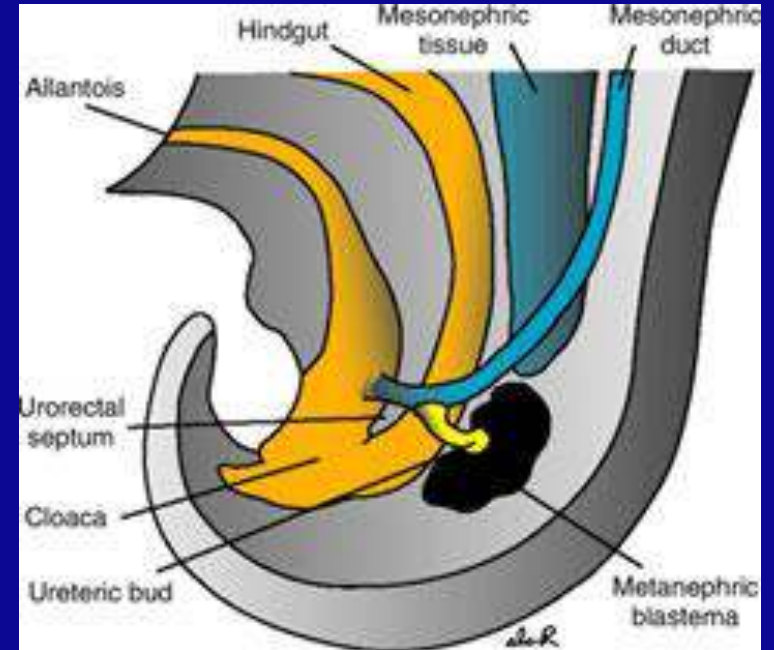
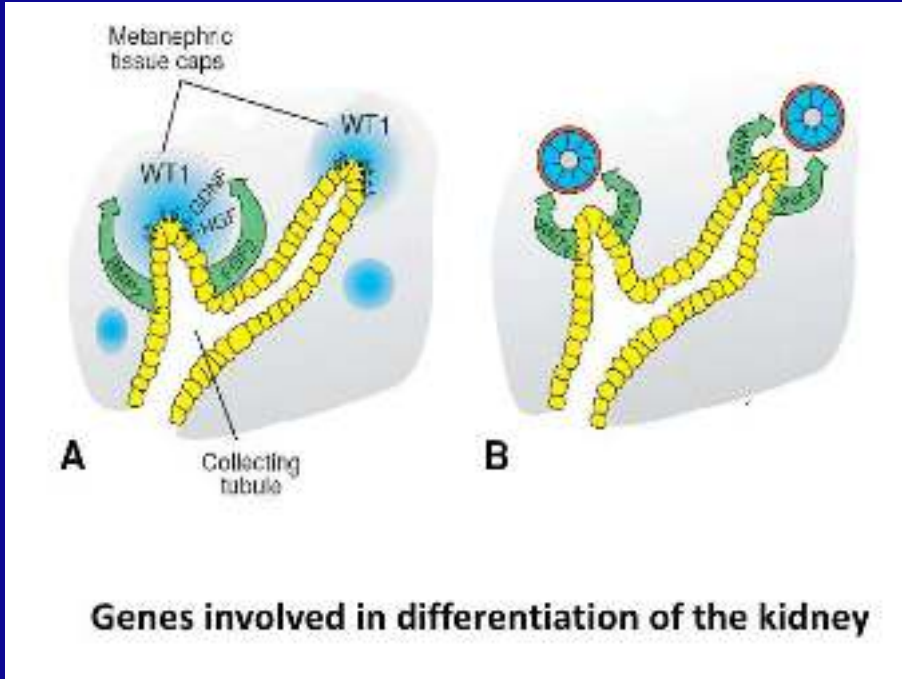
2. **Metanephric blastema** büyüme faktörleri salgılayarak yakınındaki mesonephric duktusun kaudal kısmındaki **üreter tomurcuğunun** gelişmesini indükler.

3. Üreter tomurcuğu proliferasyon olarak büyürken salgıladığı büyüme faktörleri de metanephric blastema'nın proliferasyon olup differensiyasyon olmasını sağlar ve glomerüller ile beraber böbrek tubullerini oluşmasını sağlar (mezankimal-epitelyal etkileşim)

4. Bu induksiyon olaylarının herhangi bir yerinde anormallik olursa (metanephric veya ureterik faktörler veya retinoic acid sinyal hatası) **üreter tomurcuğu gelişemeyerek renal hipoplazi veya renal agenezis** meydana gelebilir. Tersine şekilde ise induksiyon faktörlerinde artış olması ise duplikasyon veya over-proliferasyon anomalilerine neden olur.

Üreter tomurcuğu ve  
Metanefrik Blastema  
arasındaki  
Epitelyal – mezankimal  
etkileşim

Etkileşim sonrası ilk  
böbrek ve toplayıcı sistem  
ve mezonefrik duktus  
ilişkisi



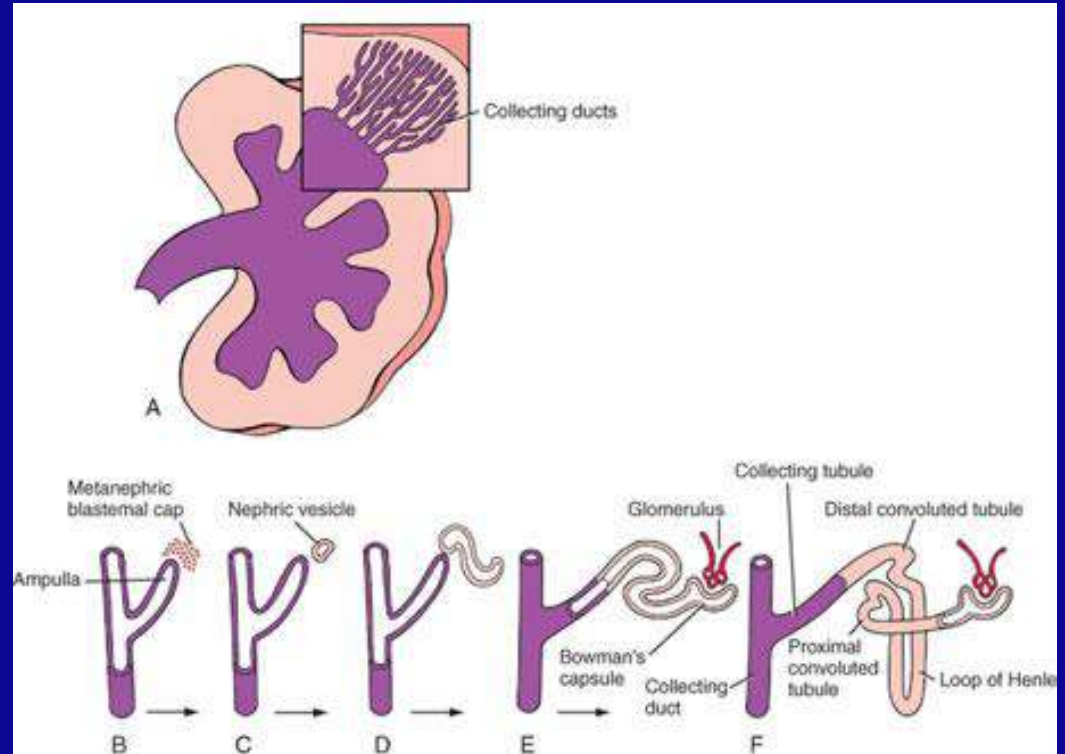
# Üreter tomurcuğu ve metanefrik blastemanın erişkin böbreğindeki oluşturduğu alanlar

## A. Metanephric blastema:

Glomerular kapillerleri kaplayan podositler  
Bowman's kapsulu kaplayan epitelyum hücreleri  
Proximal convoluted tubuller  
Henle kulbunun descending kalın limbi  
Henle kulbunun ince limbi  
Henle kulbunun ascending kalın limbi  
Distal convoluted tubules

## B. Üreter tomurcuğu:

Collecting tubuller and duktuslar  
Minor and major kalisler  
Üreter



# Böbrek dokusu differensiasyon ve indüksiyon bozukluklarına bağlı anomaliler

## A. Duplikasyon

Üreter tomurcuğunun prematür olarak metanephric blastemaya girmeden önce bölünmesi ile oluşur

## B. Renal-Coloboma sendromu

Metanephric mezenkimin üreter tomurcuğunun indüksiyon sinyalleri ile epitelyal tubullere dönüşümünde PAX2 genleri çok önemlidir. Bu gen mutasyonu heterozigot olsa bile ciddi böbrek defektleri oluşturur. Bu grup hastalardaki özellikler:

Renal hipoplazi

Vezikoüreteral reflü

Coloboma (iris, retina ve/veya optik sinirde ventral) – Optik fissurların kapanmasındaki hata (optik kap ve stalk da ventral kesimde PAX2 ekspresyonu)

## C. Nephroblastoma (Wilms Tumor)

Sıklıkla hayatın ilk iki yılında gelişir ve içerisinde blastemal, epitelyal ve stromal hücre tipleri barındırır. Böbrek gelişimdeki mezenkimal ve epitelyal ilişkide etkin olan bazı genlerin mutasyonları ile beraber gidebilir (WT1 ve PAX2 gibi). Temel olarak hatalı mezenkimal-epitelyal ilişki nedeniyle embryonik hücrelerin tam olarak differensiyasyon olamayıp kanser hücrelerin dönüşmesidir.

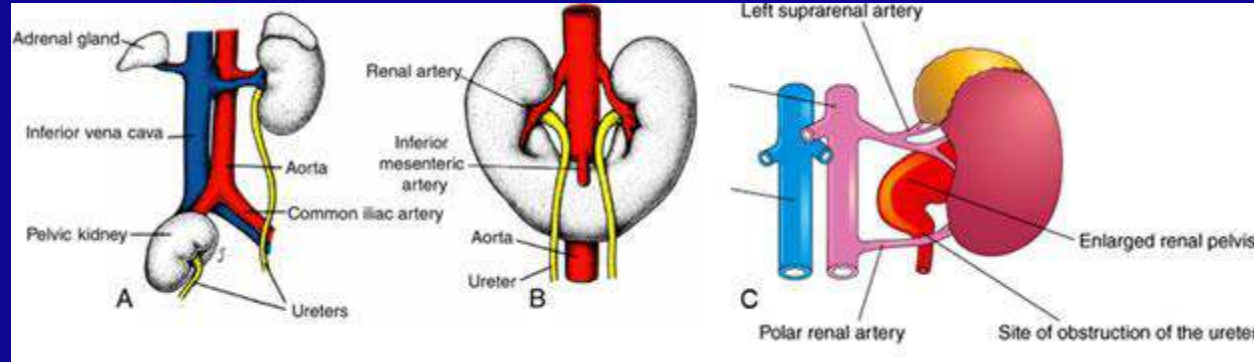
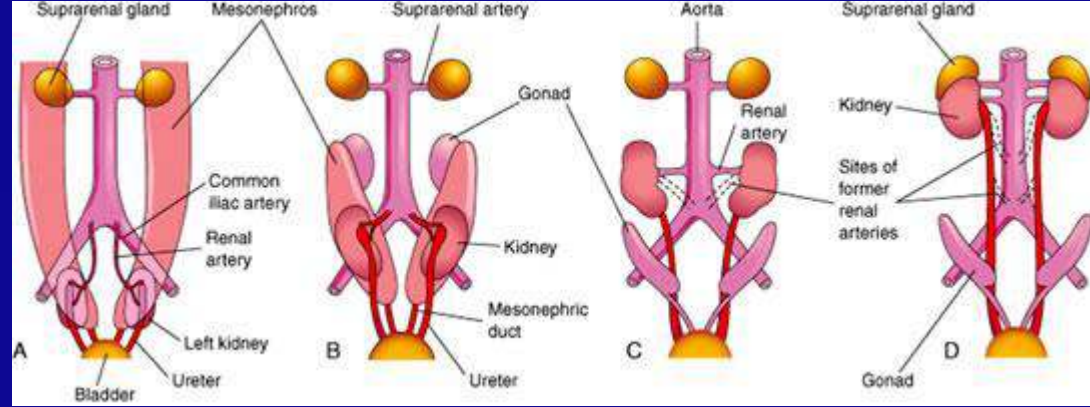
## D. Polikistik böbrek hastalığı

Değişik nedenler ile meydana gelebilir:

Temel olarak polarite kaybı nedeniyle gelişir. Tubul hücrelerinin aberran gelişimi ile Na/K kanallarının hücrelerin bazal olmak yerine apikal alanlarda olması nedeniyle Na iyonları apikal bölgelere pompalanır ve Na iyonunu takip eden su yüzünden tubul lumenlerinde dilatasyon meydana gelir.

# Böbreklerin yükselmesi

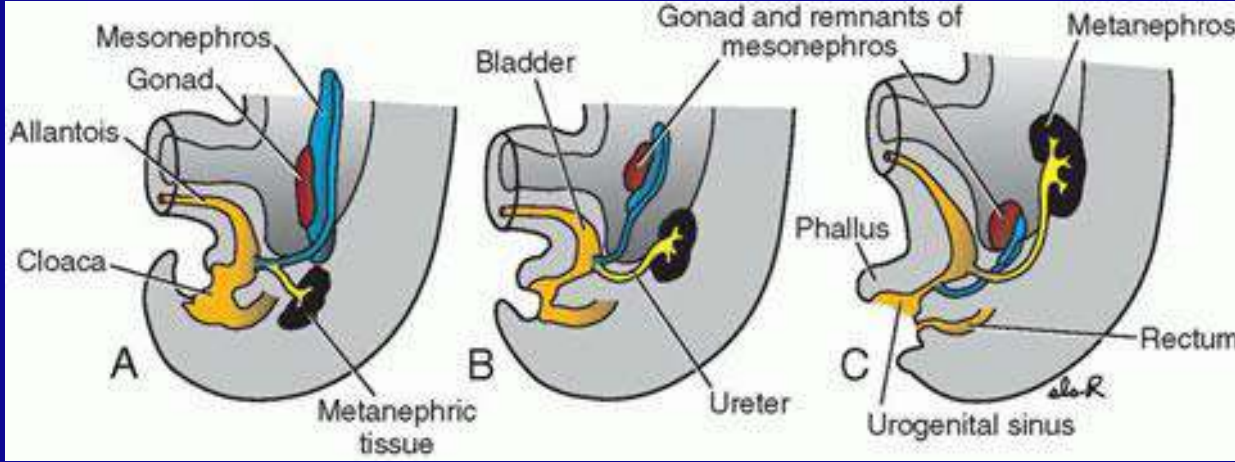
Böbrekler öncelikle embriyonun kuyruğu bölgesinde oluşur. Böbreklerden gelişen vasküler tomurcuklar common iliac damarlara doğru ilerler ve birleşir. Embriyonun boyunun uzaması ile beraber böbrekler yukarıya doğru çıkar Vasküler yapıyı da beraberinde yukarıya doğru çekmek yerine damarların kaudal yerleşimli olanları regrese olup kranial yeni damarlar meydana gelir.



(A) Pelvik böbrek:  
(B) Atnalı böbrek : Böbreklerin alt pollerinin birbirine bağlı kalıp inferior mesenteric arter ile yolda tutulması  
(C) Süpernumara damarlar :



# Mesane gelişimi

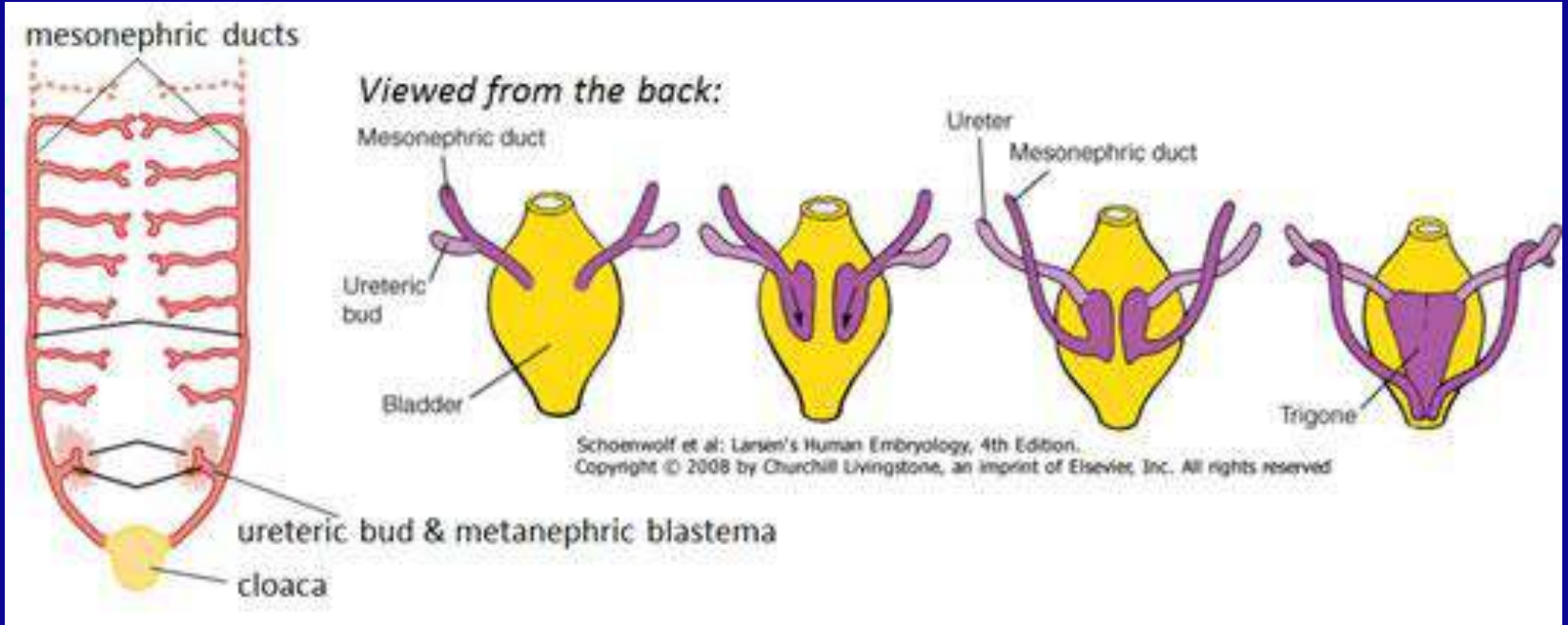


Hindgut in son kısmı cloaca olarak sonlanır. Cloaca endoderm ile içerisi kaplanmış bir kutu yapısı olup cloacal membran ile ön yüzü dış ectoderme uzanmaktadır. Bu uzanma allantoise kadar olup vitelline duktus ile beraber umbilikusa kadar gitmektedir. Cloaca ardından urorectal septum ile bölünür.

**DORSAL (inferior)** kısmından rektum ve anal kanal oluşur.

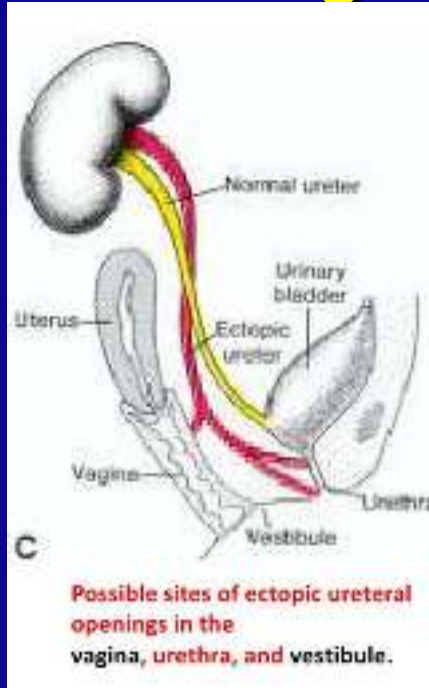
**VENTRAL (superior)** kısmında ise mesane ve ürogenital sinus meydana gelir ki buradan da erkeklerde prostat ve penile uretra; kadınlarda ise uretra ve alt vajina gelişir.

# Mesane gelişimi

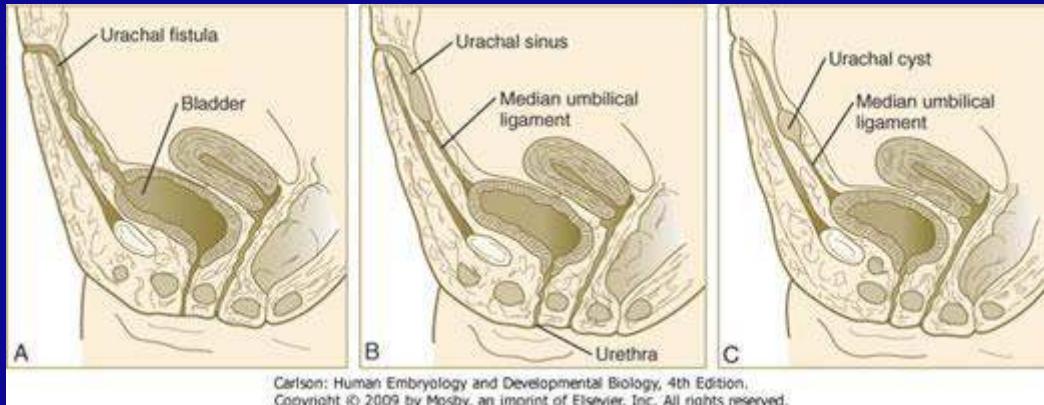


Mesane büyüdükçe mesonephric duktuslar mesane tabanındaki trigona absorbe olurlar.

# Mesane gelişimi ile ilgili malformasyonlar



**Ektopik üreter:** Üreterler mesonephric duktusun oluşturduğu herhangi bir alana açılabilir. Erkeklerde verumontumun distalindeki alana açılmazken ( Wolffian kanal tarafından oluşturulan her yere açılabilir, örn, seminal vesikül, vas deferens gibi ... ), kadınlarda müllerian kanal oluşumlarının hepsine açılabilir (örn., vajina, üretra, vestibül gibi ...) Dolayısı ile kadınlarda ektopik üreter inkontinansa neden olabilirken erkeklerde inkontinans nedeni değildir.



Carlson: Human Embryology and Developmental Biology, 4th Edition.  
Copyright © 2009 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

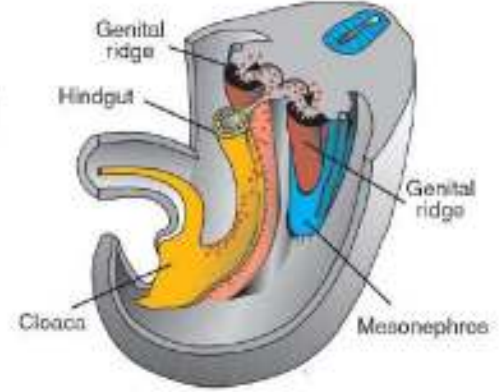
**Urachal fistul, sinus ve kistler:** Allontois in bir kalıntısı kalırsa bu kalıntı mesane kubbesi ve umbilikus arasında orta hatta bir alanda (median umbilikal ligaman içerisinde) oluşabilir.

# GENİTAL SİSTEM GELİŞİMİNE GENEL BAKIŞ

A 3-week-old embryo showing the **primordial germ cells** in the wall of the yolk sac close to the attachment of the allantois



Migrational path of the **primordial germ cells** along the wall of the hindgut and the dorsal mesentery into the genital ridge



**indifferent gonad**

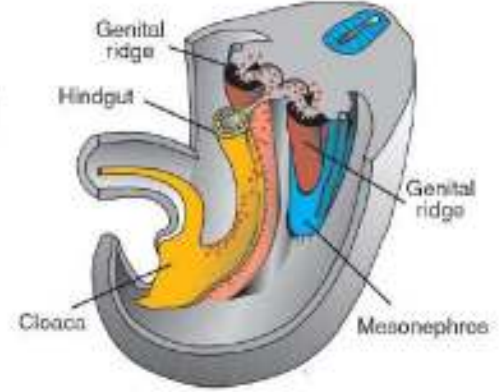
Gonadlar **intermediate mesoderm**in oluşturduğu  
**ürogenital katlantı**dan gelişir

# GENİTAL SİSTEM GELİŞİMİNE GENEL BAKIŞ

A 3-week-old embryo showing the **primordial germ cells** in the wall of the yolk sac close to the attachment of the allantois



Migrational path of the **primordial germ cells** along the wall of the hindgut and the dorsal mesentery into the genital ridge



**indifferent gonad**

Gonadlar **intermediate mesoderm**in oluşturduğu  
**ürogenital katlantı**dan gelişir

# GENİTAL SİSTEM GELİŞİMİNE GENEL BAKIŞ

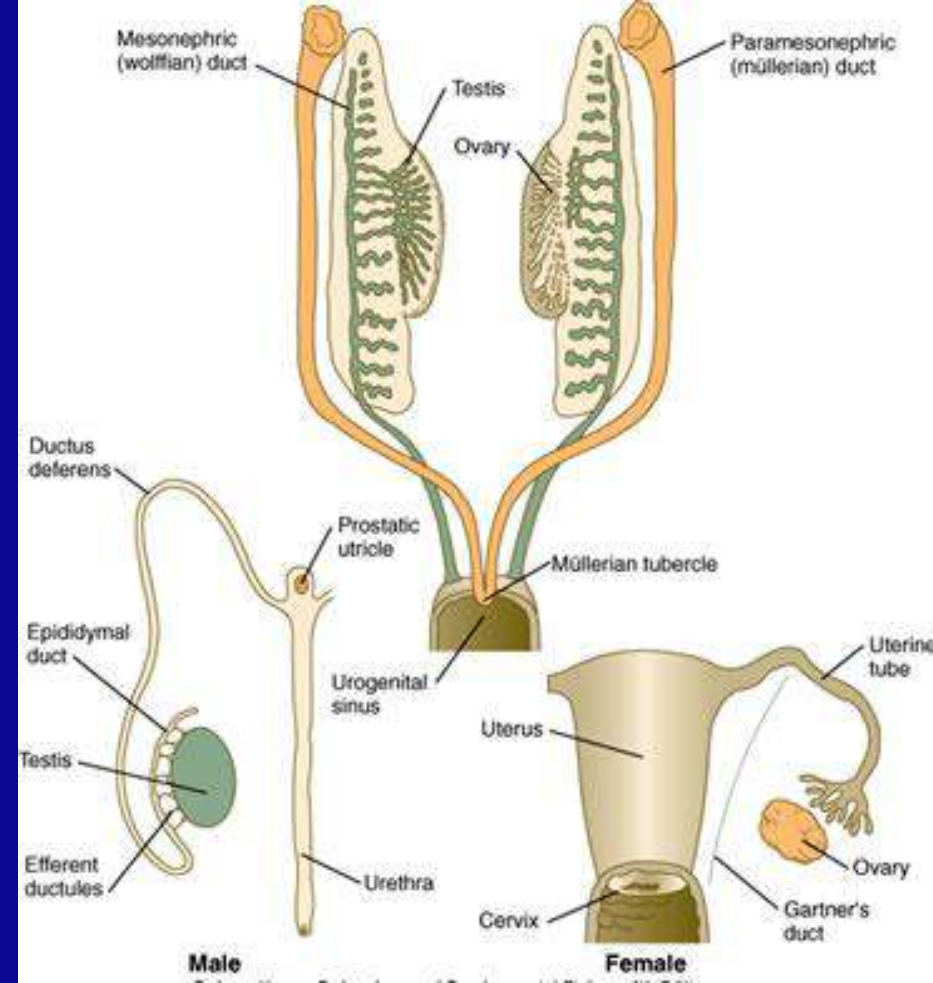
Genital ductuslar ise her iki taraftaki birer çift olan **mesonephric ve paramesonephric ductuslardan** oluşur.

**The mesonephric ductus erkek genital ductus ları oluşturur.**

**The paramesonephric ductus kadın genital ductus ları oluşturur.**

Gonadlar ve reprodktif traktlar gelişim 7. haftasına kadar başkalaşmamıştır ve cinsiyetsizdir. 7. haftadan sonra **SRY geni** (Y kromozomu üzerinde) varlığına göre cinsiyete özgü başkalaşım başlar.

SRY var ise erkek tipi başkalaşım  
SRY yok ise kadın tipi başkalaşım



# Erkek reproduktif trakt gelişimi

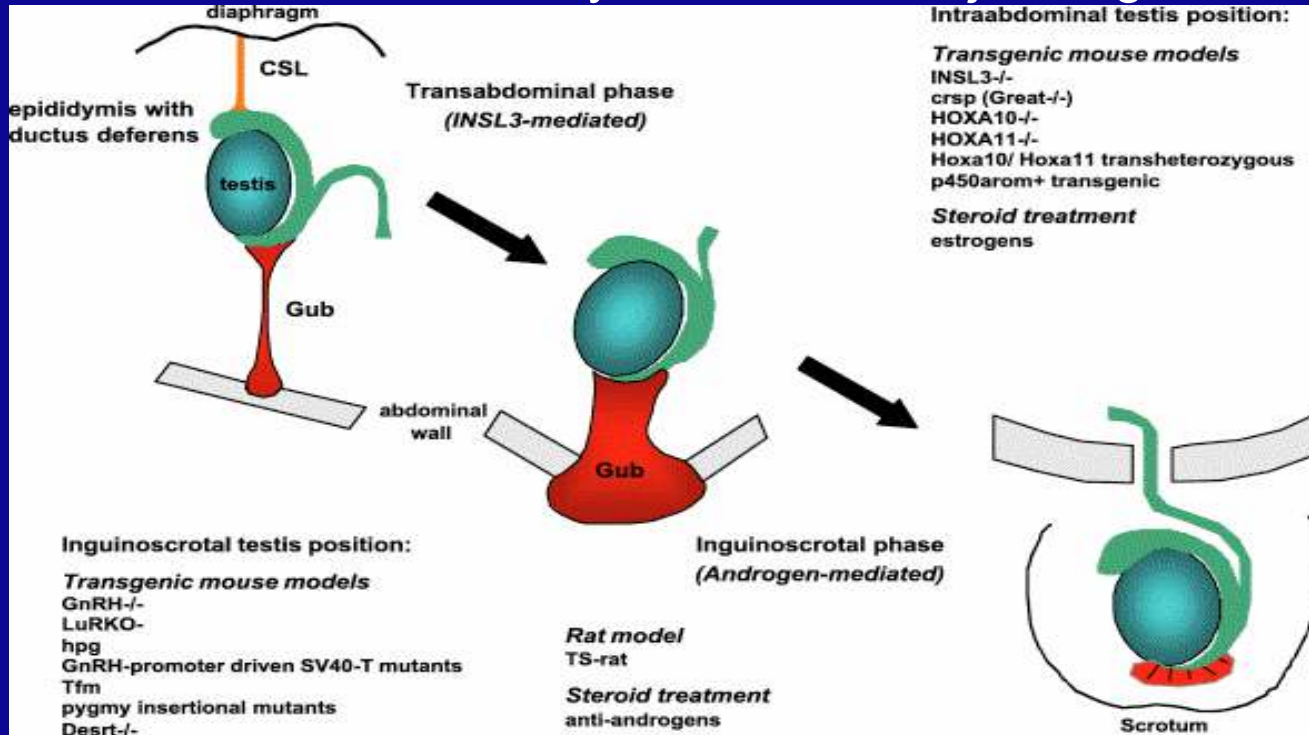
Geni sayesinde gonad testise dönüşür ve **leydig hücreler testosteron** üretmeye başlar. Testosteron üretimi mesonephric tubullerin gelişimini sağlar. Testosteron yokluğunda mesonephric tubuller regrese olur. Salgılanan testosteroone **dihidroksitestosterona** dönüşerek **prostat bezi, penis ve skrotum** gelişimini sağlar.

**Sertoli** hücreleri ise **Anti-müllerian hormon** salgılayarak paramesonephric tubullerin regrese olmasını sağlar. Anti-Müllerian Hormon (Müllerian Inhibiting Substance veya MIS) yokluğunda paramesonephric ductuslar regrese olmazlar.

**Anti-müllerian hormon eksikliği** parakrin etkileşimden dolayı etkilenen tarafta paramesonephric sistem kalıntılarının olmasını sağlar. Olgular tipik olarak **kriptorşid testis ve aynı tarafta hemiuterus ve fallopian tüp** ile karakterizedir. Bu durum **Persistan Müllerian Kanal sendromu** olarak adlandırılır.

# Testisin İnişi

Testesler lomber bölgede gelişir ancak ardından önce pelvik alana ardından da inguinal kanal üzerinden skrotuma inerler. İnişte gubernakulumun mekanik ve dinamik etkisi vardır. Embryonun boyu uzadıkça gubernakulum kalınlaşır ve kısalır. Gubernakulum sonunda testisi skrotuma indirir. Karın içerisinde inguinal kanala inişin insanlardaki tam moleküler mekanizması bilinmemekle beraber INSL3 geninin ratlarda etkin olduğu gösterilmiştir. İnguinal kanaldan iniş ise temel olarak insan ve hayvanlarda androjen bağımlıdır



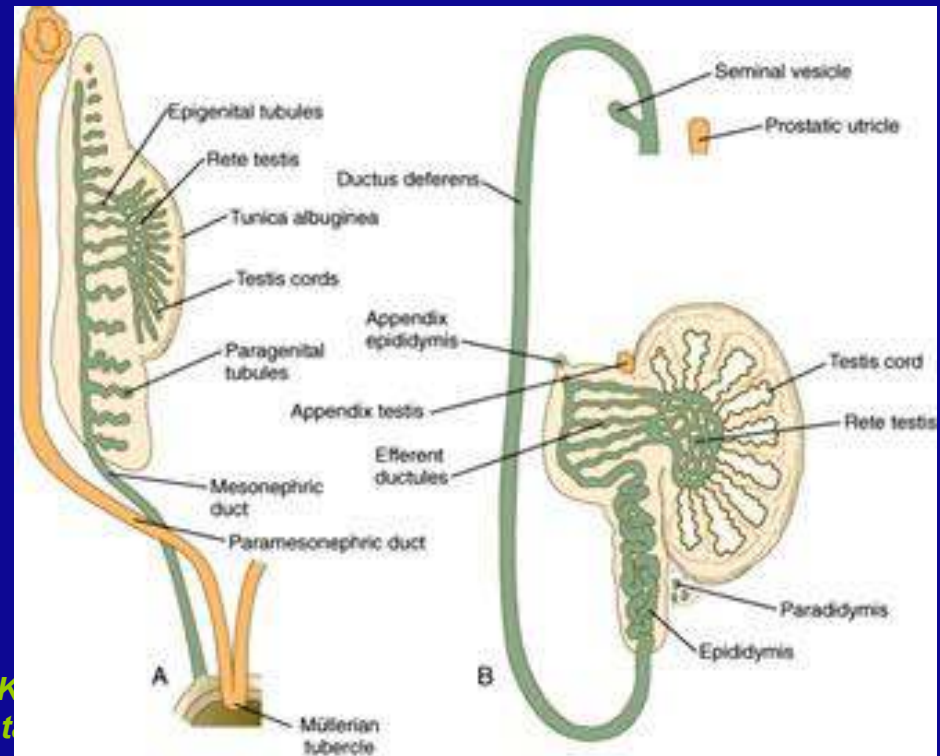


# Erkek urogenital trakt gelişim özeti

Üreter tomurcuğu: ureter

Mesonephric ductus: rete testis, efferent ductus, epididymis, vas deferens, seminal vesicle, trigon

Urogenital sinus: Mesane (trigone harici), prostat bezi, bulbourethral gland, urethra

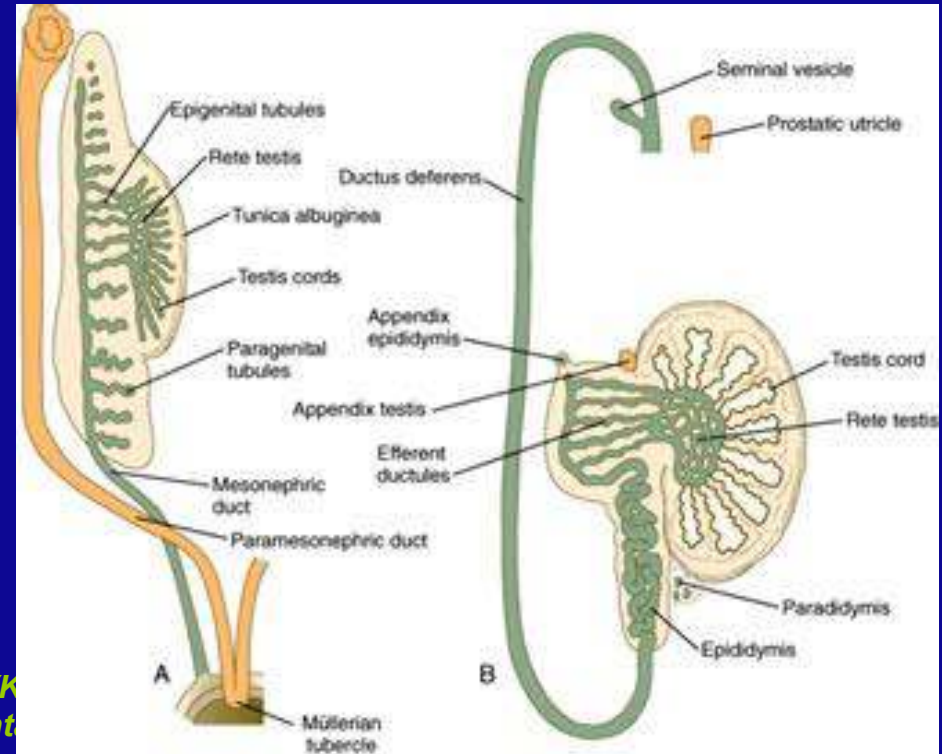


# Erkek urogenital trakt gelişim özeti

**Üreter tomurcuğu:** ureter

**Mesonephric ductus:** rete testis, efferent ductus, epididymis, vas deferens, seminal vesicle, trigon

**Urogenital sinus:** Mesane (trigone harici), prostat bezi, bulbourethral gland, urethra



# Kadın reproduktif trakt gelişimi

SRY geni eksikliğinde, the gonadlar oogonia ve stromal hücreler ile overlere başkalaşır. Testosteron olmadığı için mesonephric ductuslar regrese olur. MIS olmadığı için ise paramesonephric ductus gelişimine devam eder ve oviductusları, uterusu, ve üst 1/3 vajeni oluşturur. Urogenital sinus ise bulbourethral bezleri ve vajenin alt 2/3 ünü oluşturur.

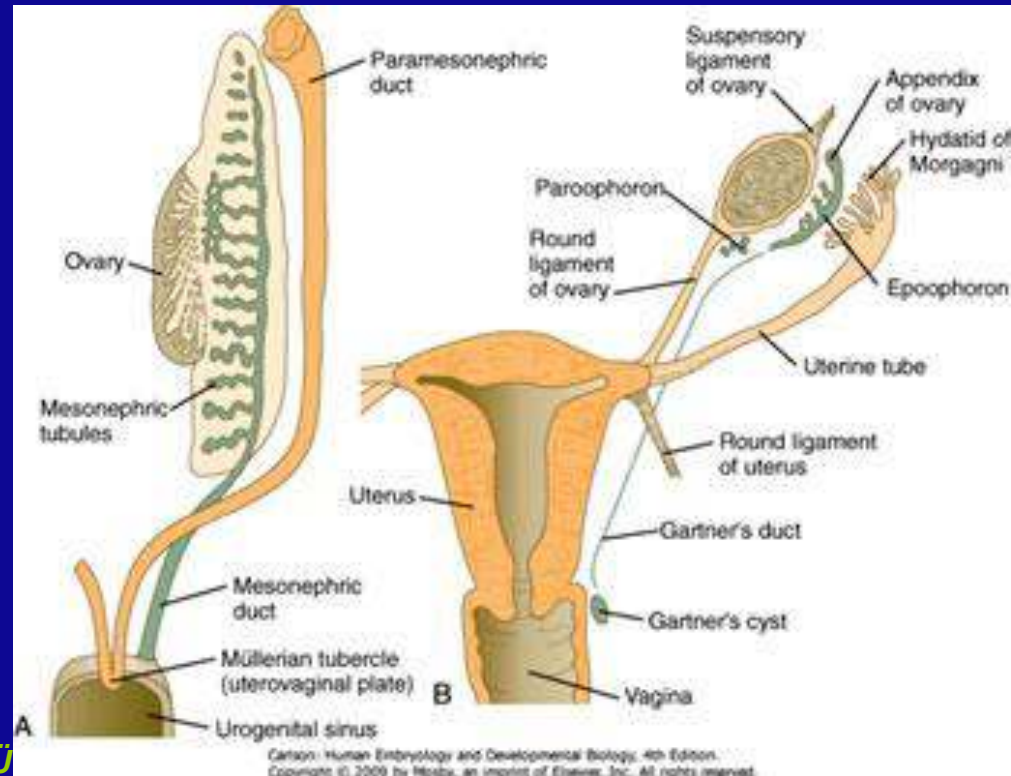
## Kadın urogenital trakt gelişim özeti

Üreter tomurcuğu: ureter

Mesonephric ductus: trigon

Paramesonephric ductus: oviduct, uterus, üst 1/3 vagina

Urogenital sinus: mesane (trigone hariç), bulbourethral gland, urethra, alt 2/3 vagina



# Eksternal Genital Gelişimi

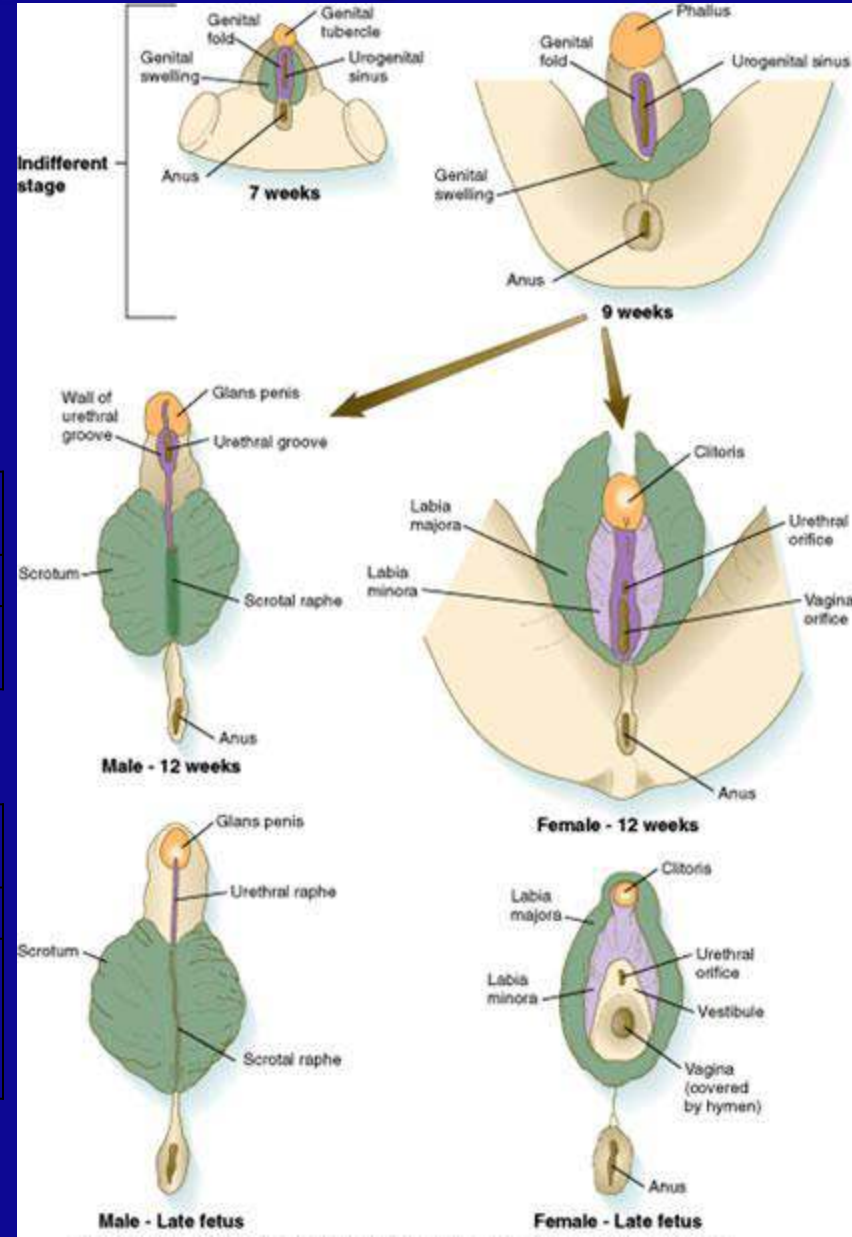
Her iki cinsiyette de cloacal membran çevresindeki mesoderm ve ectoderm primordial eksternal genital dokularını oluşturur: genital tuberkül, genital katlantı, ve genital kabarıklık. Bu oluşumlar 21. haftaya kadar net olarak tanımlanamaz.

## Erkek

Genital Tubercle	Genital Katlantı	Genital Kabarıklık
glans penis ve penis	Ventral penis	Skrotum
Corpora cavernosum & spongiosum	Penile raphe	Skrotal raphe

## Kadın

Genital Tubercle	Genital Katlantı	Genital Kabarıklık
clitoris	Labia minora	Labia majora
		Mons pubis



# Anormal Seksüel Başkalaşım

## Persistent Müllerian Duct syndrome

MIS salgılamasında ya da reseptörlerinde mutasyon olan genetik olarak erkek olan hastalarda

Normal testosteron ve DHT seviyesi nedeniyle genel eksternal genital normal erkek görünümde

Müllerian inhibisyon olmadığı için etkilenen tarafta hipoplazik uterus ve oviductus  
Çift taraflı etkilenmede testisler overlerin bulunduğu alanda olabilir (borad ligaman)  
çevresinde veya testislerin biri ya da ikisi de iskrotumda palpe edilmeyebilir.

## Androgen Insensitivity ( “Testicular Feminization”) Syndrome

Androjen reseptör seviyesinde mutasyonu olan genetik olarak erkek olanlarda

Testosteron veya DHT androjen reseptörüne bağlanmadığı için virilizasyon eksikliği  
XY ile uyumsuz olarak normal kadın eksternal genital ama berberinde inmemiş testis  
Mesonephric ductuslar oldukça az gelişmiştir çünkü testosteron etkisi yoktur.

Normal MIS üretimi **Müllerian duct regresyonuna** neden olur bu sayede oviductlar,  
uterus ve üst vajen gelişmez

## Hipospadias

Multifaktoriyeldir ve tek başına bir genetik mutasyon gösterilememiştir

Üretral plate in füzyonu gecikmiş olsa da sıklıkla berberinde penisin ventral yüzeyinde  
de gelişim bozukluğu vardır (konjenital kurvatür nedeni)

Dorsal penis gelişimi normaldir hatta sünnet derisi dorsalde aşırı gelişmiştir (dorsal  
hood)