

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PREPUBERTAL ÇOCUKLARDA PENİS BOYU ÖLÇÜMÜ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Yaşar Hüseyin ONGANLAR

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Peyami CİNAZ

ANKARA

2010

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PREPUBERTAL ÇOCUKLARDA PENİS BOYU ÖLÇÜMÜ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Yaşar Hüseyin ONGANLAR

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Peyami CİNAZ

ANKARA

2010

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
İÇİNDEKİLER	i
TABLolar LİSTESİ	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ	iv
KISALTMALAR LİSTESİ	vi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Erkek Cinsel Gelişimi	3
2.1.1 Gonadal Farklılaşma	3
2.1.2 Testis Yönde Gelişim	5
2.1.3 Ürogenital yapıların Erkek Yönünde Gelişimi	8
2.1.4 Testislerin Skrotuma İniş i	10
2.1.5 Erkek Cinsel Farklılaşmasında Hormonal Kontrol	15
2.2 Mikropenis	19
2.2.1 Mikropenis tanımı sıklığı ve sınıflandırılması	19
2.2.1.1 Hipogonadotropik Hipogonadizm	21
2.2.1.2 Hipergonadotropik Hipogonadizm	25
2.2.1.3 Testosteron Etkisindeki Bozukluklar	26
2.2.1.4 İdiopatik Mikropenis	28

2.3	Mikropenisli Çocuklara yaklaşım	29
2.3.1	Penis boyu ölçümleri	29
2.3.2	Mikropeniste teşhis	31
2.3.3	Mikropenis tedavisi	33
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	36
4.	BULGULAR	39
5.	TARTIŞMA	49
6.	SONUÇ	55
7.	KAYNAKLAR	57
8.	ÖZET	62
9.	SUMMARY	64
10.	EKLER	66
11.	ÖZGEÇMİŞ	72

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1. Hipogonadotropik Hipogonadizme Neden Olan Genetik Bozukluklar Ve Eşlik Eden Anomallikler	24
Tablo 2 . Mikropenis İle Birlikte Olan Sendromlar	28
Tablo 3. Yaş Gruplarına Göre Olguların Penis Boyu, Penis Boyu Standart Sapma Değerleri Ve Penis Boyu Aralığı	38
Tablo 4. Boy Yaşına Göre Olguların Penis Boyu, Penis Boyu Standart Sapma Değeri Ve Penis Boyu Aralıkları	40
Tablo 5. Yaş Gruplarına Göre Olguların Penis Çevresi, Penis Çevresi Standart Sapma Değeri Ve Penis Çevresi Aralıkları	43

ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1 : Üç haftalık Embriyoda Genital Katlantının Görüntüsü	4
Şekil 2: Altı Haftalık Embriyonun Lumber Bölgesinden Geçen Kesit	4
Şekil 3: Gonadal İndüksiyon, Gonadal Farklılaşma Ve Cinsel Farklılaşma	8
Şekil 4: 10. Gestasyon Haftasındaki Erkek Fetusun Dış Genitalya Gelişimi	10
Şekil 5: Farelerde Testiküler İnişinin İlk Fazı	12
Şekil 6: Testiküler İniş	13
Şekil 7: Testosteron Biyosentezi	17
Şekil 8: Gömük Penis	20
Şekil 9: Penis Webi	21
Şekil 10: Tam Gerdirilmiş Penis Boyu Ölçümü	30
Şekil 11: Yaşa Göre Penis Boyu Dağılımı Persentil Değerlendirmeleri	39
Şekil 12: Boya Göre Penis Boyu Dağılımı Persentil Değerlendirmeleri	41
Şekil 13: Boy Yaşına Göre Penis Boyu Persentil Değerlendirmeleri	41
Şekil 14: Term Yenidoğanların Penis Boyu Persentil Değerlendirmeleri	42
Şekil 15: Yaşa Göre Penis Çevresi Dağılımı Persentil Değerlendirmeleri	44

Şekil 16: Vücut Ağırlığına Göre Penis Çevresi Dağılımı Persentil

Değerlendirmeleri 45

Şekil 17: Term Yenidoğanların Penis Çevresi Persentil Değerlendirmeleri 46

Şekil 18. Term Yenidoğanlarda Penis Boyu Ve Penis Çevresi Persentil

Değerlendirmeleri 46

KISALTMALAR

SF: Steroidegenik faktör

SRY: Y kromozomundaki seks belirleyici bölge

SOX: Sülfidril oksidaz

AMH: Antimüllerian hormon

İNSL3: İnsülin benzeri 3 hormon

KSL: Kranial süspensör ligament

RSL: Relaksin benzeri faktör

StAR: Steroidogenik akut regulatuar protein

3 β – HSD : 3 Beta Hidroksisteroid dehidrogenaz

17 β - HSD : 17 B Hidroksisteroid Dehidrogenaz

P 450 C 17 : 17-Hydroxylase/17,20-Lyase

DHT: Dihidrotestosteron

AR: Androjen reseptörü

GnRH: Gonadotropin releasing hormon

LH: Lüteinize edici hormon

FSH: Follikül stimüle edici hormon

BH: Büyüme hormonu

NiHH: Normal koku duyusu ile giden hipogonadotropik hipogonadizm

GNRHR :Gonadotropin-releasing hormon reseptör

GNRH1 : Gonadotropin-releasing hormon 1

FGFR1 : Fibroblast growth faktör reseptör 1

FGF8 : Fibroblast growth faktör 8

PROK2 :Prokineticin-2 prekürsör

NELF: Nazal embryonik luteinizing hormone-releasing hormone factor2

CHD 7 : Chromodomain-helicase-DNA-binding protein 7

KISS1R: Kisspeptin reseptör 1

TAC3 : Tachykinin-3

TAC3R : Tachykinin Receptör 3

ADS : : Androjen duyarsızlık sendromu

KADS: Komplet : Androjen duyarsızlık sendromu

İADS: İnkomplet : Androjen duyarsızlık sendromu

KS: Kallmann sendromu

SS: Standart sapma

TSH: Tiroid stimüle edici hormon

hCG: İnsan koryonik gonadotropin

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

VA: Vücut ağırlığı

DMRT: Double sex ve Mab-3 ilişkili transkripsiyon faktörü

ACTH : Adrenokortikotropik Hormon

MRG: Manyetik rezonans görüntülerme

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İnsan vücudu ve organlarının boyutları yaş, cins ve ırklara göre farklılıklar gösterir. Farklı organların normal standartlarını belirlemek için her ülkenin kendisine özgü çeşitli tablo ve grafikler mevcuttur. Penis boyutu ile ilgili Türk çocuklarında tüm yaş gruplarını kapsayan çalışma yoktur. Ülkemize özgü puberte öncesi çocuklarda normal referans değerleri belirlemek amacı ile bu çalışmayı planladık.

Klinik olarak ölçülen penis boyu cinsel gelişim hakkında bilgi verir. Yapısı ve fonksiyonu normal olan penis boyunun yaşa göre ortalama penis boyundan -2,5 standart sapma ile küçük olması mikropenis, yaşa göre ortalama penis boyunun +2,5 standart sapmadan büyük olması ise makropenis olarak tanımlanır. Mikropenisin erken dönemde tanınması hipofiz hipotalamus hormon bozukluklarının tek belirtisi olabilir. Yenidoğanlarda 2005 yılında yapılan bir epidemiyoloji çalışmasında 10000 de 1,5 olguda mikropenis görüldüğü gösterilmiştir (1).

Büyümede yüzyılın eğilimi (seküler eğilim) süreci; 19. yüzyıldan itibaren incelenen erişkinlerde vücut ölçülerine bakıldığında birçok Avrupa ülkesinde erişkin boyu artmaktadır. Artış oranı 10-30mm / 10 yıldır. Bu büyüme ve gelişme trendi çocuklarda erişkinlere oranla maturasyona erken ulaşmada hızlanma olması nedeni ile daha da belirgindir. Bu büyüme ve gelişme birçok organı kapsadığı gibi penis boyutları içinde geçerli olduğu söylenebilir. Bu durum yıllar içinde insan

vücut boyutlarındaki değişimlerin sık takip ve büyüme eğrilerinin sık güncelleştirilmesini önerir.

Çocukluk çağında mikropenis, makropenis, gömük penis, vücut imaj bozukluğu ve cinsel endişelerden kaynaklanan konsültasyonlar sıklıkla pediatri, pediatrik endokrinoloji, üroloji ve çocuk cerrahisi kliniklerinde yapılmaktadır. Buralarda yapılan ölçümlerin değerlendirilmesi esnasında kullanılan karşılaştırmalar için elimizde ülkemiz penis boyu referans değerleri yoktur. Değerlendirmeler başka ülkelerde yıllarca önce yapılan çalışmaların sonuçları ile yapılmaktadır . Bu çalışmalar 1942’de Schonfeld’in (2) 125 Amerikan yenidoğan ve bebekte, 1943 ‘de 1480 0-25 yaş beyaz erkekte (3) , 1975 ‘de etnik kökeni bilinmeyen prematüre ve term yenidoğanda yapılan ve son olarakta 1975 de 100 sağlıklı İsrailli Yahudi bebekteki çalışmaların değerlendirmeleridir (4). Çamurdan ve arkadaşları (5) tarafından 0-5 yaş arası çocuklardaki penis boyu ölçümleri değerlendirilmesi puberte öncesi çocukların tanımlanamaması nedeni ile yararları sınırlı bir çalışmadır.

Hem etnik köken farklılıklarının olması hem de insanoğlunun bu gelişim basamaklarında hızlı ilerlediği bir dönemde onlarca yıl önce yapılmış çalışma sonuçları ile belirlenen penis boyutlarının değerlendirilmesi yetersiz kalmaktadır.

0-12 yaş arası çocukların penis boyu ölçümlerinin yapılmasının planlandığı bu çalışma sonucunda amaçlanan ; prepubertal Türk çocuklarında yaşa göre normal penis boyutlarını belirlemek ve referans normal değerler olarak kullanmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

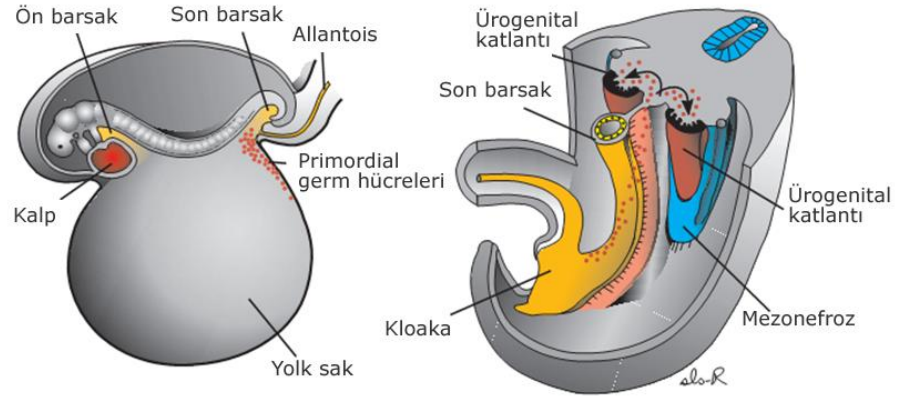
2.1. Erkek Cinsel Gelişimi

Seksüel olarak farklılaşmamış embriyonun erkek ya da dişi yönde gelişimini nasıl olduğu son zamanlarda merakla araştırılmaya devam edilmektedir. Günümüzde yapılan çalışmalar sonucunda memelilerdeki cinsiyetin belirlenmesi ve farklılaşması konusundaki bilgiler gittikçe artmaktadır.

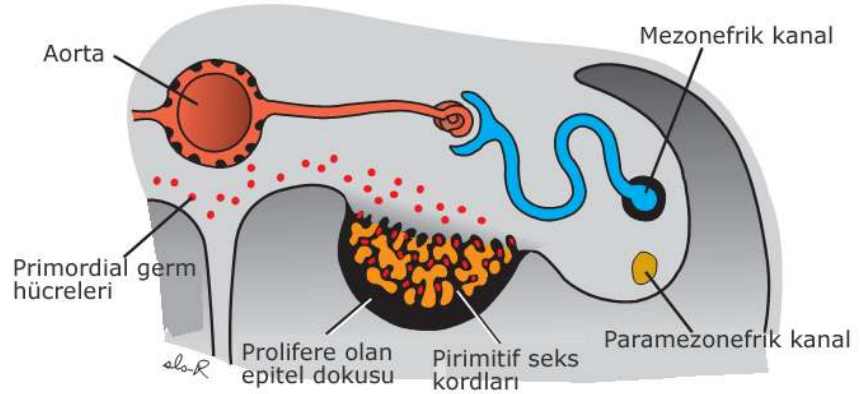
Memelilerde normal cinsiyet belirlenmesi kromozomal yapıdaki X ya da Y kromozomu olup olmamasına göre değişmektedir. Embriyonun farklılaşmamış halindeki gonadal ve genital yapısı morfolojik olarak birbirinden ayırt edilemez durumdadır. Bu yapılar hem erkek yöne hem de dişi yönde gelişim kapasitesine sahiptir. Farklılaşma genlerin ekspresyonlarına göre belirlenmektedir. Cinsiyet belirlenmesi primordial gonadın testis ya da ovaryum olarak farklılaşmasıdır. Cinsiyet farklılaşması ise gonadın farklılaşmasını takiben iç genital kanalların ve dış genital yapıların erkek ya da dişi yönde farklılaşmasıdır.

2.1.1 Gonadal Farklılaşma

Gonadlar embriyonun ventrolateral yüzeyindeki kalınlaşma yeri olan genital katlantıdan köken alırlar. Fare çalışmalarında embriyonik 10. günde genital katlantının görülebildiği ve bu yapıda mezonefrozdaki kaynaklanan somatik hücreler ve ekstraembriyonik mezodermin hindgut ve allantois bölgesinin birleşim yerinden göç eden primordial germ hücreleri mevcuttur (şekil 1) .



Şekil 1 . Üç haftalık embriyoda genital katlantının görüntüsü (7) .



Şekil 2. Altı haftalık embriyonun lomber bölgesinden geçen kesitte farklılaşmamış gonad içindeki primitif seks kordları görülüyor. Bazı primordial germ hücreleri seks kordlarını çevreliyor (7) .

Memelilerde bipotansiyel gonadların gelişimi için dört farklı genin gerekliliği bilinmektedir (şekil 3) . Bu genler ; nükleer reseptörler için steroidegenik faktör-1 (SF1) ,Wilms tümör ilişkili gen (WT1) ,Lhx1 (Lim 1 olarak da bilinir), Lhx9 ‘dur.

Farelerde bu genlerden herhangi birinin homozigot bozukluğu gonadların kaybına neden olmaktadır.

Nükleer reseptöre etki eden steroidogenik faktör-1 (SF1) Kromozom 9p 33 bölgesinde bulunan orphan nükleer reseptör genleri ailesinin bir üyesidir. SF-1 ilk olarak adrenal bezlerde steroid sentezinin aktivatör geni olarak belirlenmiştir. Daha sonra SF1 kayıp bir farede adrenal, gonadların ve ventromediyal hipotalamusun gelişiminde bozukluk olduğu görülmüştür .

Gonad gelişimi ile ilgili diğer gen Wilms tümör ilişkili gen (WT1), kromozom 11p 13 de bulunmaktadır. Transkripsiyon faktörleri ürogenital katlantı, mezonefroz, böbrek ve gonadlarda eksprese edilmektedir. Bu gen üç yapının da gelişiminde etkili olmaktadır .

Lim 1 gonadal katlantının oluşmasında gerekli bir gendir. Homozigot Lim1 eksik olan farede baş, gonadal katlantı ve metanefrozun üreterik kısmında gelişimini olmadığı görülmüştür(8). İnsan Lim1 geni identifiye edilmesine rağmen herhangi bir mutasyonu gösterilememiştir.

Ürogenital katlantıda belirlenen bir başka gen ise Lhx9 dur. Bu genin kaybı gonadal agenezis ile sonuçlanmaktadır (9). Bununla birlikte anormal gonadal farklılaşma görülen insanlarda Lhx9 ile ilgili her hangi bir mutasyon saptanmamıştır.

2.1.2 Testis Yönde Gelişim

Gonadlar oluşuktan sonra erkek seksüel gelişiminde SRY (Y kromozomundaki seks belirleyici bölge) geninin ekspresyonu çok önemlidir.

Erkek seksüel gelişim kaskadının başlamasında SRY gerekli gendir (10) . SRY ekspresyonu farelerde postkoital 10,5. günde geçici bir patlama yapar, direkt etkisi ile XY gonadlarda Sox9'un transkripsiyonunu artırır. SRY ve Sox9 gonadlardaki destek hücrelerinin granulosa hücreleri yerine sertoli hücrelerine dönüşmesinde gerekli ve yeterli iki gendir. Ortamda SRY geni ve ürünleri yok iken destek hücreleri follikül hücrelerine dönüşmektedir. Bundan sonra sertoli hücreleri sinyalleri ile gonadlardaki ve komşu mezonefrozdaki diğer hücre tipleri maskülinize olur ve testis farklılaşması sağlanır. Bu şekilde sertoli hücrelerinin direk ya da dolaylı etkileri ile gonadlardaki germ hücrelerinin erkek yöne farklılaşması sağlanır iken, peritubuller myeloid hücrelerin ve testosteron üretimini sağlayan leydig hücrelerinin gelişimi sağlanmaktadır (10) .

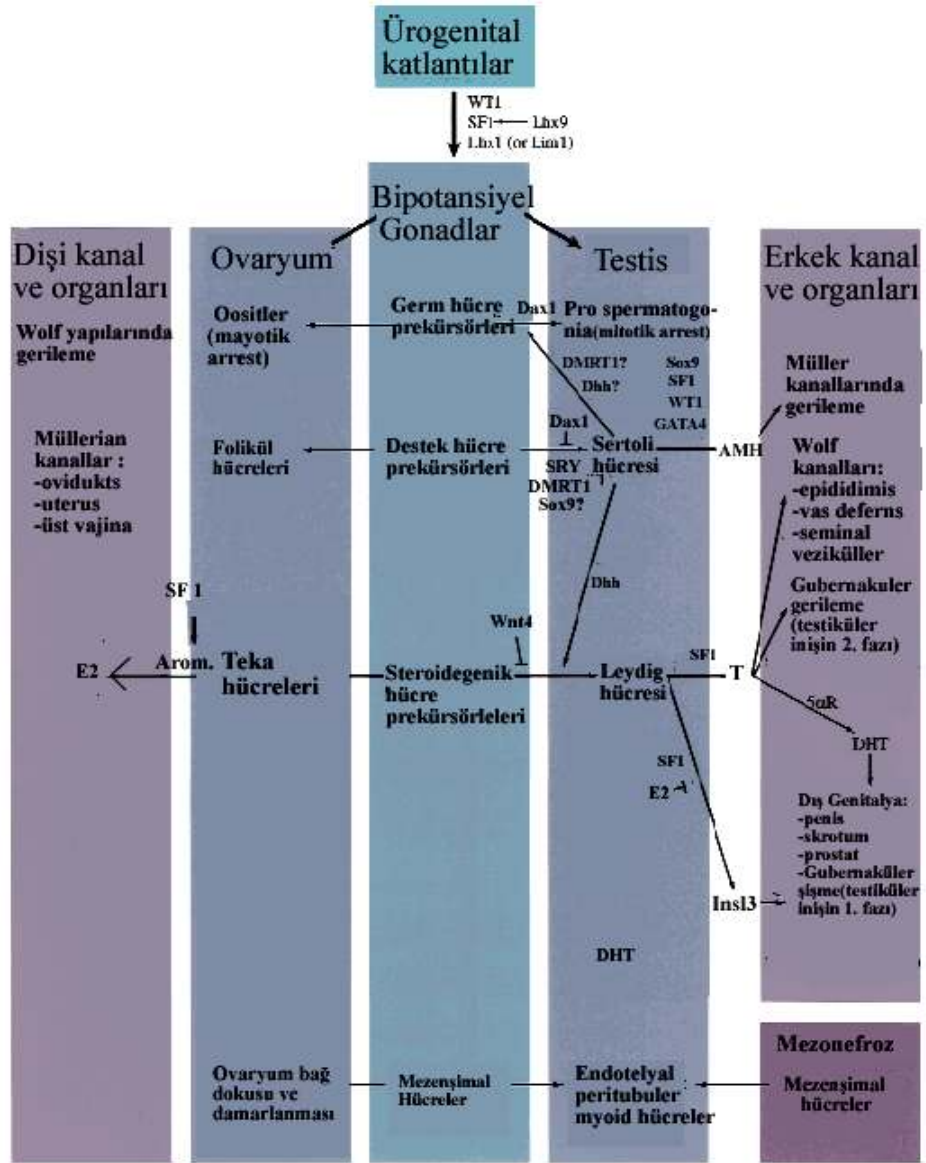
Sertoli hücrelerinin bir diğer görevi spermatogenesis esnasındaki germ hücrelerinin yaşamlarına yardım etmektir. Bunu germ hücreleri ile sıkı bağlantıları ve büyüme ve farklılaşmalarındaki gerekli faktörleri üreterek yapar. Sertoli hücreleri ve germ hücreleri arasındaki etkileşim Desert hedge hog geni ile yönetilir (Dhh) . Erkeklerdeki Dhh mutasyonları sperm oluşmaması nedeni ile infertilite ile sonuçlanır. (12) . Dhh mutant testislerde embriyonal hayatın postkoital 18.hafta 5.gününde ağırlık kaybı görülür, sonraki aşamalarda ise germ hücre yetmezliği sonucunda spermatogenesis bloke olur.

Gelişen sertoli hücrelerinden Fgf9 sinyal molekülü eksprese edilir ve bu molekül yine üretim yeri olan sertoli hücrelerinden Sox9 ekspresyonunun devamını sağlayarak, destek hücre neslinin erkek yönünde gelişiminde devam etmesini sağlamaktadır .

Kısaca dişi embriyoya bakacak olursak, SRY ekspresyonu olmaması nedeni ile destek hücreleri granuloza hücrelerine dönüşür. Dişi seksüel farklılaşmasında gerekli olan Wnt sinyal moleküllerinden Rspo1 ve Wnt4 gonadal somatik germ hücre serilerinden eksprese edilmektedir . Rspo 1 ve wnt4 destek hücrelerinden Sox9 ekspresyonunu azaltarak etki ederler (12) .

DMRT1 (double sex ve Mab-3 ilişkili transkripsiyon faktörü) testis farklılaşmasında farklı bir gendir. İnsanlar DMRT1 genini kromozom 9p24.3 lokusunda taşırlar. Defektif bir DMRT 1 geni 46 XY kromozomlu defektif testiküler dokulu feminize bir bireye yol açar . DMRT1 germ hücreleri ve sertoli hücrelerinde eksprese edilir. Raymond ve ark (13) çalışmasına göre DMRT 1 geninin testiküler farklılaşma için gerekli olduğu fakat ovariyen gelişme için gerekli olmadığını söylemişlerdir. Erkek DMRT 1 mutant gen içeren farelerin yaşadığı ancak infertil oldukları , germ hücrelerinin olmadığı ve testiküler dokuda seminifer tübüllerin organize olamadıkları görülmüştür. Sertoli hücrelerinin morfolojisi , sayısı ve gen ekspresyonları da bozuktur. Bu bilgiler DMRT 1 geninin sertoli hücreleri ve germ hücrelerinin yaşaması ve farklılaşması için gerekli olduğunu gösterir.

DAX1 testis farklılaşmasında farklı bir gendir. DAX 1 X kromozomunda bulunan nükleer reseptörüdür . İnsanlarda DAX1 geninin duplikasyonu ile testiküler ya da ovarian gelişim yönündeki değişiklikler düzenlenir. Bu nedenle DAX1 genine ovarian belirleyici gen denilmiştir



Şekil 3. Gonadal indüksiyon, gonadal farklılaşma ve cinsel farklılaşma (15) .

2.1.3 Ürogenital Yapıların Anatomik Olarak Erkek Yönde Farklılaşması

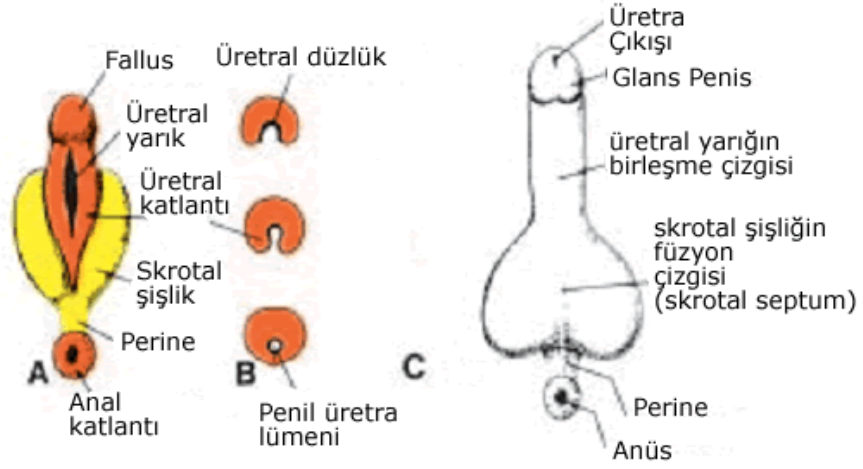
Gestasyonun 8. haftasına kadar erkek ve dişi fetuslarda üreme yolları eşittir. Hem wolf kanalı hem de müllerian yapıları bilateral vardır ve dış genital

yapılar farklılaşmamıştır. Wolf ya da mezonefrik kanallardan, epididimis, vas deferens ve seminal veziküller gelişirken, müller kanallarından fallop tüpleri, uterus ve üst 2/3 vajen gelişir.

Mezanşimden cinsiyet kanallarının oluşumu için birçok transkripsiyon faktörleri gereklidir. Bunlardan en önemli ikisi Pax2 ve Hox-6 genleridir. Pax-2 wolf kanalı yapısının gelişiminde rol alır. Hox gen ailesinden Hoxa 9 fallop tüpleri, Hoxa 10, 11 uterus, Hoxa 11 serviks ve Hoxa 13 geni üst vajina için gereklidir (16) .

Müllerian kanalların regresyonu 8. gestasyon haftasında AMH'nun etkisi ile başlamaktadır. 10. Gestasyon haftasında müller yapıları erkek fetüste görülmez iken bu dönemde epididimis, vas deferens ve seminal veziküllerin farklılaşması ve stabilizasyonu sağlanmaktadır. Ürogenital sinüsün farklılaşması ve prostatik şişliğin görülmesi yaklaşık 10. gestasyon haftasında olmaktadır.

Dış genital yapıların maskülinizasyonu 9 haftalık fetusta başlamakla birlikte, anogenital uzaklık artar, labioskrotal füzyon kapanır ve üretral oluğun kenarları kapanmaya başlar. Bu değişimler sonucu perianal ve penil üretra oluşur, penil organogenezis 11. Gestasyon haftasında tamamlanmaktadır (şekil 4) .



Şekil 4. A. 10. gestasyon haftasındaki erkek fetusun dış genitalya gelişimi. B. Penil üretrada fallusu transvers görünümü. C. Yenidoğan

2.1.4 Testislerin Skrotuma İnişi

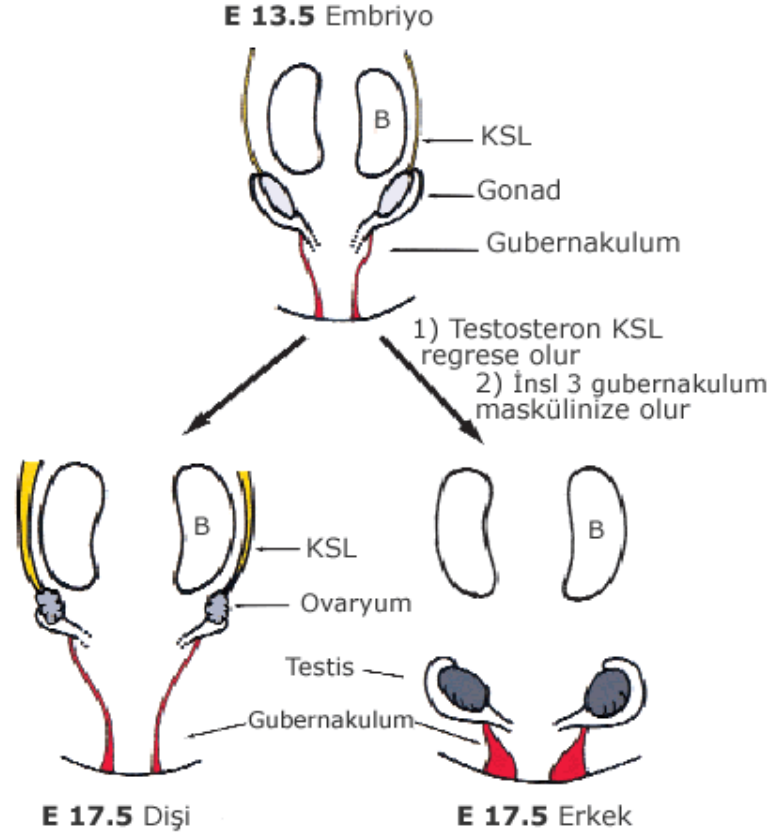
İnsanlarda testislerin skrotuma inememesi (kriptorşidizm) erkeklerde doğumda %3 oranında en sık görülen konjenital anomalilerden birisidir. Bir yaşında ise bu oran %1' e kadar geriler. Kriptorşidizm iki nedenle önemlidir. İlk konu spermatogenesisin ancak düşük sıcaklık derecelerinde olabildiği ve tedavi edilmemiş kriptorşidizm olgularında infertilite daha sık görülmektedir. Bunun nedeni ise intrabdominal vücut ısının skrotum ısından yüksek olması spermatogenezin yapılamamasıdır. İkinci önemli konu ise kriptorşidizm ile birlikte testiküler tümör riskinin artmış olmasıdır (17).

Genital mezenter kranial tarafta kranial süspensör ligamentle (KSL) oluşurken, kaudalde gubernakulum ile abdominal duvara bağlı kalır. Dişi embriyoda KSL gelişirken gubernakulum gelişmesi devam etmez ve ovaryumlar

gonadların orijinal bölgesinde kalır. Erkek embriyoda ise KSL regrese olurken gubernakulum gelişir, daha sonra ters dönerek testislerin skrotuma inişini sağlar (şekil5).

Testiküler iniş iki farklı hormonal fazda sağlanır (18). Birinci faz olan transabdominal faz esnasında testisler yüksek abdominal bölgeden alt abdominal bölgeye iner. Yaklaşık 250 yıl önce keşfedilen gubernakulum transabdominal inişi sağlamaktadır . Gubernakulum cinsiyetlere göre dimorfik gelişir. Dişilerde ince ve fleksibl bir kord olarak bulunur iken erkeklerde tam tersi olarak gubernakuler kord gelişir ve embriyoda uzayarak testislerin abdomen tabanına inmesini sağlar. İkinci faz ise testislerin inguinoskrotal iniş fazıdır ve bu dönemde testisler ve epididimis inguinal kanal içerisinden skrotuma iner.

Transabdominal İniş. Onlarca yıldır testislerin transabdominal inişleri hakkında çeşitli tartışmalar yapılmaktadır. Testisin transabdominal inişini gubernakulumun gelişmesi ve kontraksiyonu ile sağlandığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda gubernaküler büyüme ve kontraksiyonun androjenlerden bağımsız olduğu, androjen yetmezliği ya da direnci olan insan veya hayvanlarda testislerin normal abdominal inişinin olduğu görülmektedir (19).



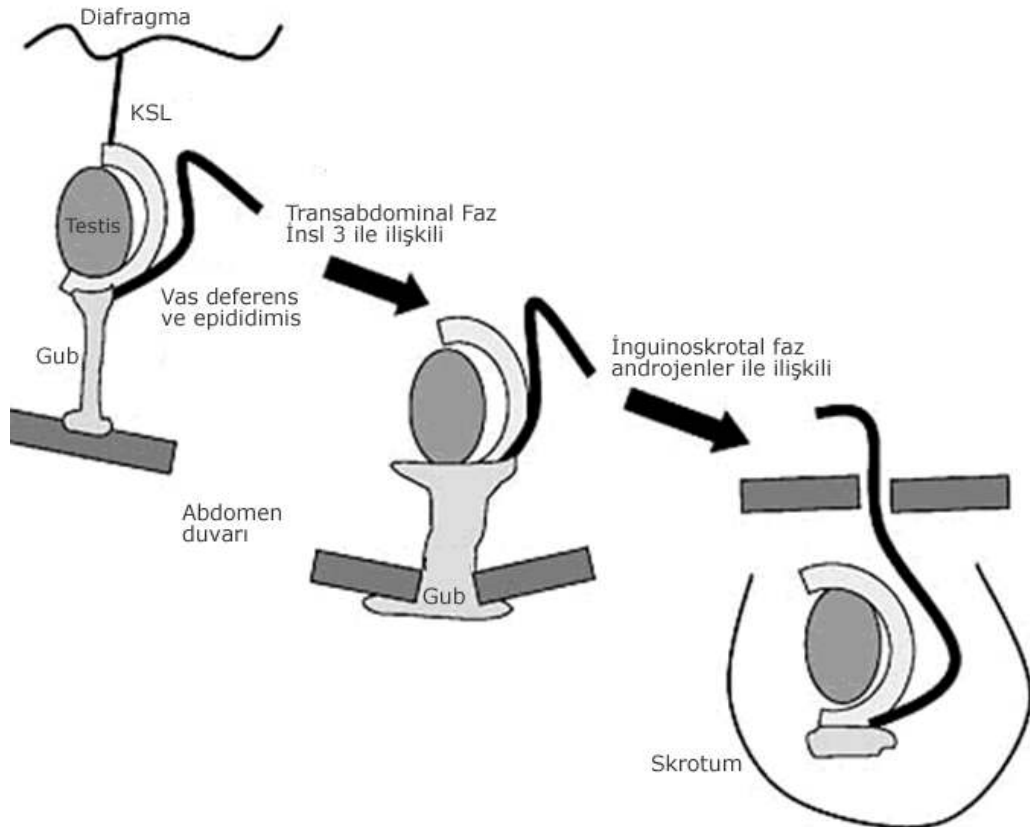
Şekil 5. Farelerde 13 hafta 5 günlük embriyonun testiküler inişinin ilk fazı

Kastrasyon çalışmalarında gubernaküler dokunun gelişimi için testis dokusunun gerekliliği gösterilmiştir (20). Gubernaküler yapı gelişimi için üretilmesi gereken testiküler hormonlardan AMH, inhibin ve androjenlere ihtiyaç yoktur (21). AMH geni mutant farelerde de bu gubernaküler yapının geliştiği gösterilmiştir. Bununla birlikte hedef delesyon çalışmalarında transabdominal testis inişi için insülin-3 (Ins3) adlı faktörün gerekli olduğu bulunmuştur (22,23).

İnsülin -3. İnsülin -3 geni insülin peptid hormon ailesinden leydig insülin benzeri faktör ya da relaxin benzeri faktör (RLF) olarak bilinmektedir. Erkek

farelerde Ins3 geni embriyonal 13 hafta 5 günlük iken leydig hücrelerinde transkripte olmaktadır.

İns 3 mutant farelerde gubernakulumun tam gelişmemesi nedeni ile kriptorşidizm görülmektedir. Normal bir erkekte gubernakuler kord ve gubernakuler şişkinlik var iken ins3 -/- farelerde mezanşimal kordun gelişmediği , ince ve uzun bir gubernakulum vardır. Testisler bu mutant hayvanlarda abdomen içinde serbestçe hareketli olarak bulunmaktadır (24) . Testikular iniş memelilerde iki fazda olur. Transabdominal ve inguinokrotal fazlar (şekil6).



Şekil 6. Testiküler iniş memelilerde iki fazda olur. Transabdominal ve inguinokrotal fazlar.

Testiküler İniş ve HOX genleri. Hoxa 10 ve Hoxa11 genleri üreme yollarında eksprese edilmektedir. Hoxa 10 ve Hoxa11 ve ya hem Hoxa 10 ve hemde Hoxa11 genlerinin olmadığı mutant farelerin gubernakuler gelişimdeki anormallik sonucu tek ya da iki taraflı kriptorşidizm ile sonuçlanmaktadır (25) .

Testislerin İnguinoskrotal İnişleri. Testislerin inişinin son fazı olan inguinoskrotal faz 26. gestasyon haftasında başlar, bu aşamada testislere hormonal ve mekanik faktörlerin kombine etkileri olduğu düşünülmektedir. Transabdominal fazda büyüyen gubernakulum inguinal kanalı kapatır. Androjenlerin etkileri ile gubernaküler ekstrasellüler matriks fibröz bir yapı halini alır ve gubernakulum regrese olur (53). Gubernakulum regresyonu ile eş zamanlı olarak intrabdominal organların büyümesi ile burada artacak olan bu basıncın testislerin itilmesine neden olacağı düşünülmektedir.

Testislerin inguinoskrotal inişlerinde başka bir hipotez ; gubernakulumdaki yüksek oranda androjen reseptörlerinin ve androjenlerin inguinoskrotal fazda parakrin olarak etkili olduğudur . Androjenik etki gubernakulumun viskoelastik yapısını değiştirir ve intrabdominal artmış basınç altında testislerin skrotuma inişine izin verdiği düşünülmektedir.

2.1.5 Erkek Cinsel Farklılaşmasında Hormonal Kontrol

Dişilerde müllerian kanal yapılarından uterus, fallop tüpleri proksimal vajina gelişirken bunun karşılığı olarak erkeklerde wolf kanallarından vas deferens, seminal vezikül ve epididimis gelişmektedir. Jost tarafından 1947 yılında yapılan klasik deneyin sonuçlarına bakacak olursak, dişi yönde gelişim genetik cinsiyetten bağımsız olarak ortamdaki testiküler hormonların olmayışı ile kendiliğinden oluşurken, son çalışmalarda gittikçe daha da açıklığa kavuşturulan erkek yönde farklılaşma için 4 farklı testiküler hormonun etkin olduğu belirtilmektedir.

Antimüllerian Hormon (AMH)

Testosteron

Östrojen

İnsülin benzeri 3 hormon (Insl3)

Antimüllerian Hormon (AMH). AMH homodimerik glikopeptid bir hormondur ve transforming growth faktör – β süper ailesindendir. AMH sertoli hücrelerinden müller kanallarının 8-10. haftalardaki regresyonu esnasında üretilmeye başlar. İnsan AMH geni 19. Kromozomda haritalanmıştır (26,27).

AMH reseptörü serin / treonin kinazdan oluşan kompleks bir transmembran proteinidir. Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere iki tipi vardır. Tip 1 reseptörü kemik morfojenik protein denilen bir protein kodlamaktadır. Asıl antimüllerian etkili reseptör tip 2 reseptörüdür. Bu reseptörün gelişimini WnT 7 a

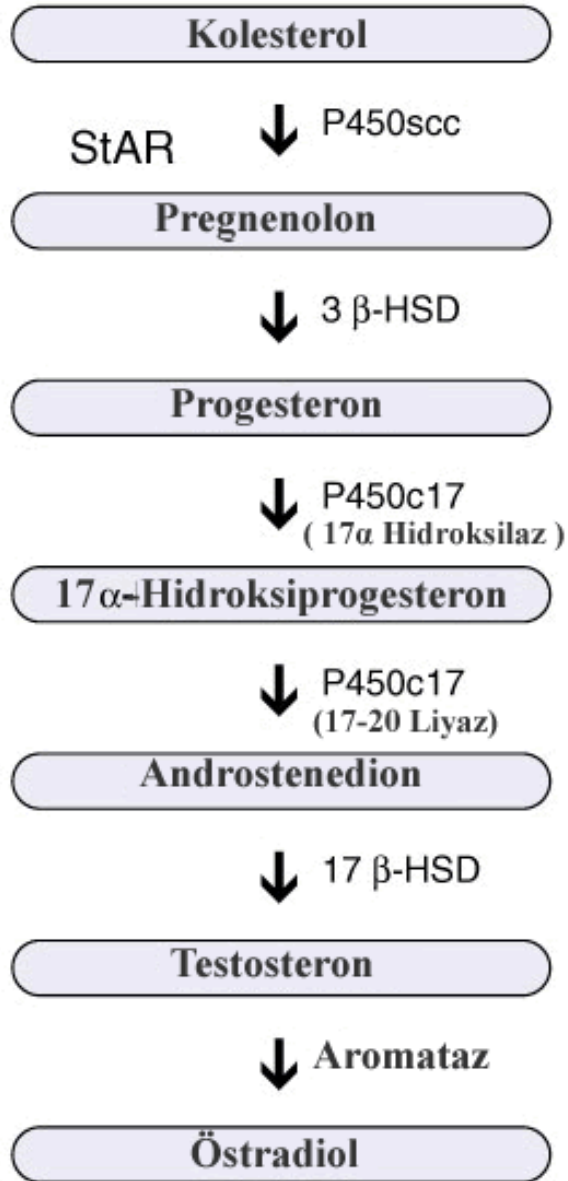
geni kodlar. Kromozom 12 üzerinde belirlenmiştir. AMH'nun etkisinin müllerian kanalı çevreleyen mezaşimal hücreleri etkileyerek indirekt olarak yapıldığı kanıtlanamıştır.

AMH reseptörü II de ya da AMH da bir mutasyon görülmesi persistan müllerian kanal sendromuna neden olmaktadır (28) .AMH sinyali iki adet transmembran sinyal resptöründen oluşur bunlar AMH 1ve AMH 2 'dir. Sinyal akışı MİH II tip reseptör tarafından MİH tip reseptörü fosforilize edilir ve aktive olur.

Erkeklerde AMH geni ortadan kaldırıldığında psödohermafrodizm gelişir ve müllerian yapılar kalır. Bununla birlikte bu erkeklerde testis dokusu abdominal kavitede bulunmakta, fare testisleri skrotuma inse bile hem erkek hemde dişi genital yapılar birlikte olması nedeni ile sperm iletiminde bozulmalar olur ve infertilite görülür.

Steroid Hormonlar

Testosteron . Fetusun maskülinize olması için testislerden androjenlerin salgılanması gerekmektedir. Steroid sentezi leydig hücrelerinin mitokondrilerinde başlamaktadır. Testosteron sentezi 5 enzimatik basamakta gerçekleşir.Bu basamaklar şekil 7 de gösterilmiştir.



Şekil 7. Testosteron biyosentezi

Testosteron wolf kanalı yapılarından epididimis, duktus deferens ve seminal veziküllerin farklılaşma için olmazsa olmaz hormondur. Testosteron hedef dokularda 5 α reduktaz ile 5 α dihidrotestosterona (DHT) dönüşür. Testosteron ve DHT aynı androjen reseptörüne (AR) bağlanır Bu steroid reseptörleri DNA ya bağlanan hormon reseptörleri ailesindendir. Bu hormonlar DNA 'ya bağlandığında hedef genlerin transkripsiyonlarını arttırlar.

Testosterondan DHT oluşumu periferik hedef dokularda sağlanır. Testosterondan DHT oluşumunu 5 α redüktaz enzimi sağlar bu enzimin iki tipi vardır: Tip 1 enzimi deri ve karaciğer hücrelerinde eksprese edilirken üreme yollarında etkisi yoktur. Kromozom 5 üzerinde identifiye edilmiştir. Tip 2 enzim ise ürogenital yapılar ve karaciğerde eksprese edilir. Bu enzimin geni 2. kromozomda identifiye edilmiştir Tip 1 enzimi ile ilgili insanlarda gösterilmiş herhangi bir mutasyon yok iken Tip 2 enzimdeki mutasyon erkek psödohermafrodizme neden olur.

Erkeklerde dış genitalyanın maskülinizasyonu için DHT oluşumu gereklidir. Bu durum iki şekilde açıklanabilmektedir. İlki testosterona göre DHT nin androjen reseptörüne daha fazla afinite ile bağlanmasıdır. İkinci özellik ise DHT'nun aromatize olup östrojene dönüşmemesi nedeni ile pür androjenik etkisi olmasıdır.

Serum ve testiküler dokudaki testosteron konsantrasyonları 15-18. gestasyon haftalarında en yüksek düzeylerde.

Östrojenler ve Erkek Fertilitesi. Östrojen erkek gonadal ve ürogenital yapıların farklılaşp gelişmesinde gerekli bir hormon değildir. Östrojen β reseptörü defektli erkek farelerde normal fertilite ve sperm sayısı görölmüştür. Östrojen α reseptöründeki defektte epididimal spermilerin sayısı (%80) ve motilitesi (%5) de azalma görölmüştür (29,30).

Östrojenlerin erkek üreme sisteminin farklılaşmasındaki bir diğör önemli nokta ise prenatal maruziyet insl3 'ü inhibe ederek kriptorşidizme neden olabilmesi , hipospadias , epididimal kist, prostatik hastalıklara yol açabilmesidir.

2.2 Mikropenis

2.2.1 Mikropenis Tanımı, Sıklığı ve Sınıflandırılması

Mikropenis, tam gerdirilmiş penis boyunun yaşa ve seksüel gelişim evresine göre -2,5 SD altında olmasıdır. Mikrofallus terimi ise mikropenise eşlik eden hipospadias anormalliğinin olmasıdır. Mikropenis; gömük, saklanmış (skrotum ya da suprapubik yağ dokusu içinde) (şekil 8) , penil agenezisli (penis olmayışı) ya da belirgin kordi ile olan penisten ayırt edilmelidir. Afalli terimi ise penis agenezisi ile aynı anlamda kullanılmaktadır (31).



Şekil 8. Gömük penis, penis skrotum ve suprapubik yağ içerisine girmiştir.

Penis webi skrotal derinin penisin ventral yüzeyini kaplaması durumudur (şekil 9). Bazı çocuklarda penis distal üretranın kısa olması nedeni ile kısa olabilir. Gömük penis suprapubik yağ dokusu içine ya da rutin sünnet işleminin bir komplikasyonu olarak penisin skrotum içine yer değiştirmesi durumudur. Bu durum özellikle yenidoğan döneminde belirgin hidroseli ya da inguinal herni nedeni ile skrotal şişliği olan çocukların sünnetleri sonrasında olabilir.



Şekil 9. Penis webi, skrotum penisin ventral yüzeyini kaplamakta.

Mikropenis genital muayene esnasında penis ölçümü ile saptanır. Bir epidemiyolojik çalışmada 10000 erkek canlı doğumda 1,5 oranında mikropenis görülmüştür. Tam bir mikropenis tanımlanmasında gonad yapısının testis olduğu ve kromozomal karyotipin 46 XY olduğu bilinmelidir.

Mikropenis izole bir olgu olabileceği gibi başka faktörlerle de birlikte olabilmektedir. Bunlardan en sık olarak hormonal bozukluklar sayılabilir. Mikropenisli hastalar dört ana kategoride sınıflandırılabilirler.

2.2.1.1. Hipogonadotropik Hipogonadizm

Hipotalamo- hipofizer aksın anormal çalışması ile birlikte olan yetersiz androjen üretimi ile sonuçlanan bir durumdur. Hipogonadotropik hipogonadizmin ilk belirtisi mikropenis olabilir ve yenidoğan döneminde tanı konmasına yardımcı olabilir. Burada hipotalamustan gonadotropin releasing hormon (GnRH)

salınışında bozukluk vardır. GnRH normalde hipofiz glandını stimüle eder ve lüteinize edici hormon (LH) ve follikül stimüle edici hormon (FSH) salınmasına neden olur. Uyarılmayan hipofizden LH ve FSH salınımı olmaz ve testislerin normal prepubertal maturasyonu ve fonksiyonu sağlanamaz (32) .

Hipotalamo – hipofizer bozukluğu olan birçok hastanın görüntüleme çalışmalarında her hangi bir yer kaplayıcı lezyon görülmemiştir. Bu durum daha çok idiopattiktir ve sıklıkla Kallman sendromuna bağlıdır (33).

Kallmann sendromu. Hipotalamik GnRH salgısında bozukluğa bağlı olarak mikropenis ya da hipospadias olur buna anosmi (koku alma duyusu yokluğu) ve ya hiposmi (koku alma duyusunda azalma) eklenir. Kallmann sendromu otozomal dominant, otozomal resesif ve X'e bağlı olarak kalıtılır (33) . Bu sendromun tanısı genellikle klinik ile konulur iken biyokimyasal olarakta GnRH eksikliği gösterilmelidir.

Kallmann sendromunun prevalansı 1/8000 ve erkeklerde kadınlara oranla 5 kat fazla görölmektedir. X'e bağlı, otozomal dominant ve otozomal resesif olarak ya da herhangi bir kalıtım modeline uymaz.

Kallmann'ın tanısından 47 yıl sonra ilk genetik defektin tanımlanması ardından şu anda hipogonadotropik hipogonadizm ile ilgili genetik defektlerin sayıları dramatik olarak artarak 10'dan fazla geni bulmuştur. Kallmann sendromu ile ilgili olarak 20 yıl önce tanımlanan ilk gen KAL1 geni idi. X kromozomu üzerindeki bu gen Anozmin 1 adlı ekstrasellüler proteini kodlamaktadır. Kallmann sendromuna eşlik eden en fazla ikinci genetik bozukluk ise FGFR1 ve FGF 8

genlerindedir. Tablo 1’de hipogonadotropik hipogonadizm ile giden farklı gen defektlerinin görüldüğü farklı klinik durumların özeti verilmiştir (Tablo1).

Hipogonadotropik hipogonadizm ve mikropenis ile giden diğer sendromlar; Rud, Prader-Willi sendromu, Lawrence- Moon- Biedl-Bardet ve de-Morsier sendromu (septooptik displazi) sayılabilir.

Mikropenis panhipopütitarizm olmadan izole büyüme hormonu (BH) eksikliğinde de olabilir. Bu durumda doğumda mikropenis ve hipoglisemi ile tanı konulur. Komplet BH duyarsızlığı BH reseptöründeki bir sorundur ve küçük penis ile ilişkilidir (34).

Rud Sendromu: Rud sendromu iktiyozis , hipogonadizm , kısa boy, mental retardasyon, epilepsi ve daha az sıklıkla retinitis pigmentosa ile giden genetik olarak heterojen bir hastalıktır.

Prader Willi Sendromu: Genetik orijinli 1/ 10000- 1/25000 arasında görülen bir sendromdur. Bu sendromda, neonatal hipotoni, hipogonadizm, hiperfaji, obezite, kısa boy, gelişme geriliği, hafif mental retardasyon, anormal davranış ve karakteristik yüz görünümü vardır. Patoloji paternal kaynaklı kromozom 15.p 11-13 bölgesindeki genin inaktivasyonu sonucunda görülmektedir (35).

Lawrence- Moon- Biedl-Bardet Sendromu: Otosomal resesfi geçişli , abdominal obezite, mental retardasyon , dismorfik ekstremiteler (sindaktili , brakidaktili, polidaktili), retinal distrofi ya da pigmenter retinopati , hipogonadizm, erkeklerde hipogenitalizm ve böbrek yapısal anomalileri ile giden bir sendromdur (36).

Septo-optik Displazi (De Morsier) Sendromu : Panhipopütiatirizm , hipogonadizm , optik sinir atrofi ve eşlik eden santral sinir sistemi orta hat defektlerinin (korpus kallozum ya da septum pellucidum) olduğu sendromdur (37). HESX1 genindeki mutasyon belirlenmiştir (38).

Tablo 1 : Hipogonadotropik Hipogonadizme Neden Olan Genetik Bozukluklar Ve Eşlik Eden anomaliler (38)

Gen	Fenotip	Kalıtım	Eşlik Eden Anomali
KAL1	KS	X'e bağlı	%70 sinkinezi ve % 30 unilatereal renal agenezi
FGFR1	KS nİHH	OD Oligogenik	,OR %30 yarı damak dudak
FGF8	KS nİHH	OD ,OR Oligogenik	Nadiren yarı damak dudak
PROK2	KS nİHH	OD Oligogenik	,OR Epilepsi, uyku bozukluğu, sinkinezi, fibröz displazi, ve obezite ile zayıf ilişkili
PROKR2	KS nİHH	OD Oligogenik	,OR ilişkili
NELF	KS	OD? ,Oligogenik?	
CHD7	Charge send.,KS	OD	Sağırlık ve semisirküler kanal hipoplazisi
GNRHR	NiHH	OR	Eşlik eden anomali yok
GNRH1	NiHH	OR,OD ?	Eşlik eden anomali yok
KISS1R	NiHH	OR	Eşlik eden anomali yok
TAC3	NiHH	OR	Yalnızca iki hastada tanımlandı. İkisinde hafif öğrenme güçlüğü
TAC3R	NiHH	OR	Eşlik eden anomali yok

2.2.1.2 Hipergonadotropik Hipogonadizm:

Primer olarak gonadal yetmezlik ile ilişkilidir. Hipogonadizm primer olarak kromozom anomalileri, sendromlar ya da genetik mutasyon sonucu konjenital orijinli olabilir. Primer hipogonadizm çocuk ve adölesan dönemde otoimmünite, kemoterapi ya da radyoterapiye ikincil olarak yaşamın ileriki dönemlerinde de görülebilir.

Bu kategori içerisindeki hastalıklar ise; Klinefelter sendromu, diğer X polizomileri, trizomi 21, Noonan sendromu ve testosteron biyosentez defektleri sayılabilir

Klinefelter Sendromu. Primer hipogonadizm nedenleri arasında 1/1000 yaşayan canlı doğumda görülebilen en sık konjenital anomalidir (40). En sık genotip XXY ise de X kromozom sayıları farklılıklar gösterebilir. Uzun boy, önükoid vücut yapısı, jinekomasti, küçük ve sert testisler önemli özellikleridir. Seminifer tübüllerdeki disgenезis klasik testis histolojisidir. Klinefelter sendromlu bireylerde özellikle gonadal yetmezlik belirtileri görülebiliyorsa, birçoğu erişkin dönemde infertilite nedeni ile başvurmaktadır. Bir kısım hasta ise adölesan dönemde gecikmiş puberte ile başvurmaktadır.

Gonadotropinlerin Üretim ya da Etkilerindeki Defektler .

Gonadotropinlerin β alt ünitelerindeki , gonadotropin reseptörlerindeki mutasyonlar ya da gonadotropinlere direnç durumlarında hipergonadotropik hipogonadizm görülebilir. Erkek bireylerdeki FSH β alt ünite mutasyonları normal ya da gecikmiş puberte ve azospermi ile gidebilir. LH β alt ünite defektleri bir

erkek hastada tanımlanmıştır. Bu olguda gecikmiş puberte , düşük serum testosteron düzeyi ve yüksek LH düzeyi mevcuttu. Bu ailenin birçok bireyinde de infertilite olduğu öğrenilmişti.

FSH ve LH reseptörleri G proteinlerindeki inaktive edici bir mutasyon, fenotipik olarak FSH ve LH β alt ünite mutasyonlu bireylere benzemektedir. LH reseptör genindeki bir mutasyon LH'nın fonksiyonunu tam olarak ortadan kaldırarak, fenotipik olarak mikropenisten, tam dişi fenotipinde ambigus genitalyaya kadar değişken klinik ile görülebilir.

Anorşi . Bilateral anorşi nadir görülen bir durumdur. 46 XY fenotipik olarak erkek olguda testiküler yapıların olmaması olarak tanımlanır. Testislerin olmayışı neonatal ya da hayatın ileri dönemlerinde fark edilebilir. Genital traktın olması testiküler dokunun yapı ve fonksiyonunun intrauterin 16 . gestasyon haftasına kadar koruduğu anlamına gelmektedir (41).

Etiyolojisi kesin değildir. Testislerin iniş ya da indikten sonra olan torsiyon gibi mekanik bir olayın testis damarlarında oklüzyona neden olduğu düşünülmektedir. Bilateral anorşi ile mikropenis olguları birlikte görülebilmektedir (42)

2.2.1.3 Testosteron Etkisindeki Bozukluklar

5 Alfa Redüktaz Eksikliği: Testosteronun periferde dihidrotestosterona dönüşümü 5 alfa redüktaz enzimi ile olmaktadır. Dihidrotestosteron erkek dış genitalyaya farklılaşmada ve fallus büyümesini sağlar (43). 5 alfa redüktaz geni kromozom 2 kısa kolundadır. 5 alfa redüktaz eksikliğine bağlı periferik androjen

yetersizliği durumu genellikle dişi fenotipinde ya da şiddetli ambigus genitalya ile öne çıkar. Bazı nadir vakalarda bu enzim eksikliğinde mikropenis görölmüştür (44).

Androjen duyarsızlığı: Androjen duyarsızlık sendromunda (ADS) (testiküler feminizasyon), androjenlerin hedef hücrelerdeki etkileri bozuktur. Bir başka deyişle androjen reseptör genindeki bir mutasyon onun fonksiyon kaybına neden olmuştur (45). şu ana kadar tanımlanan 400'den fazla AR mutasyonu tanımlanmasına rağmen reseptör yapısı, fonksiyon ilişkisi ve fenotipik sonuçları tam açıklanamamıştır (46) . Bu X' e bağlı geçen durumda mikropenis görölebilir. Komplet androjen duyarsızlığı sendromu (KADS) ya da inkomplet androjen duyarsızlığı sendromunda (İADS) kromozomal ve gonadal olarak erkek bireylerdir. KADS'da dişi dış genitalya, normal labia, klitoris ve vajen vardır. Bununla birlikte İADS'de dış genitalyası hafif bir virilize dışiden normale yakın bir erkeğe kadar geniş bir yelpazede klinik ile görölebilir. Erkek fenotipinde başvuran erkekler, mikropenis, hipospadias, kriptorşidizm (Reifenstein sendromu olarakta bilinir) görölebilir. Wolf kanallarından gelişen iç genital kanallar tam ya da hiç gelişmemiş olabilir. Bu durum AR' nün biyokimyasal fenotipik özelliklerine göre değişkenlik göstermektedir. Yine İADS'li bireylerin büyük çoğunluğuunda testisler inmemiştir genellikle inguinal kanal ya da labia majoralar içinde bulunur (46) .

2.2.1.4 İdiopatik Mikropenis

Bu kategoriye giren olguların hipotalamik – hipofizer – gonadal aks ve androjen reseptör fonksiyonları normaldir. Bu olgular puberteyle birlikte spontan olarak yeterli penil gelişimini sağlayabilirler. Bu olguların bazılarında gebeliğin ikinci yarısında testosteron yapımında geçici bir azalma görülmekte iken, geri kalanı mikropenisi olan tamamen normal çocuklardır.

Mikropenis ile giden diğer sendromlar Tablo 2 de özetlenmektedir.

Tablo 2. Mikropenis İle Birlikte Olan Sendromlar

Sendrom	Anomaliler
Carpenter	Akrocefali, polidaktili, sindaktili
Down	Mongoloid yüz, kalp defektleri, böbrek anomalileri ve mental retardasyon
Fankoni pansitopenisi	Hipoplastik anemi, kısa boy , BH eksikliği
Triploidi	Prenatal büyüme eksikliği, küçük gözler ve kalp defektleri
Williams	Mental reterdasyon, kalp defektleri , kısa palpebral fissür ,epikantal katlantılar , hipoplastik tırnaklar

2.3 Mikropenisli Çocuklara Yaklaşım

2.3.1 Penis Boyu Ölçümü

Penis boyunun doğru ölçülmesi, mikropenis teşhisinin konulması aşamasında çok önemlidir. Penis boyu ölçümünü yapan kişinin tecrübesi ve ölçüm tekniği önemlidir. Ölçüm hatasına obez ya da fazla kilolu çocuklar, çevre ve muayene eden hekimin el-parmak ısısı, erektıl penis boyutu neden olabilmektedir.

Penis boyu ölçümü yapılırken standart olarak bir cetvel kullanılır. Cetvel, pubise yerleştirilir, suprapubik yağ dokusuna bastırılır, penis gergin halde getirilir ve simfızis pubisten glans penisin ucuna kadar olan mesafe ölçülür (şekil 10) . Bu şekildeki ölçüm yapmadaki amaç subkutanöz yağ dokusunun içinde kalan penis dokusunun da ölçüme katılabilmesidir. Gömük penislerde bu şekilde ölçüm yapılmaz ise mikropenis tanısı yanlış olarak konabilir. Eğer sünnet derisi mevcut ise bu deri ölçüme katılmaz. Penis boyutu ile birlikte testisler palpe edilmeli ve orşidometre ile hacmi bakılmalı, üretral açıklık değerlendirilmeli, gereken durumlarda iç genital yapılar ultrasonografi ile değerlendirilmelidir.



Şekil 10. Tam gerdirilmiş penis boyu ölçümü.

Penis boyu ölçümü yapıldıktan sonra penisin yaşa göre daha önceden belirlenmiş değerlere göre normal ya da anormal olup olmadığına karar verilmelidir. Bu normal değerler tablosunun çeşitli etnik ve coğrafi farklılıklarla farklı değerlere sahip olabileceği akılda tutulmalıdır.

Penis Çevresi Ölçümü. Penis gövdesinin ortasından, gevşek penisin çevresi kağıt cetvel kullanılarak ölçülür. Bu ölçüm ile ilgili şu ana kadar herhangi bir normal değerler tablosu yayınlanmamıştır.

2.3.2 Mikopenis Teşhis

Mikropenis doğum sonrası tanı konulmalı, ilişkili olabilecek deformiteler ve sendromlar ayırt edilmelidir.

Mikropenis tanısı konulan bir çocuğun etiyolojisinin aydınlatılmasında yapılacak tetkikleri bir çocuk endokrinoloğunun planlaması önemlidir. Bu teşhise yönelik araştırmalarda kromozom analizi ile birlikte diğer sendromların ekarte edilmesi gereklidir (49).

Laboratuvar yöntemlerinde, testosteron, dihidrotestosteron ve androstenedion (cinsiyet hormonları prekürsörü) serum gonadotropinleri (FSH, LH) düzeyleri ölçülmelidir. Testosteron ve DHT düzeyleri; testislerin gonadotropinlerin uyarılarına yanıt verme yeteneği belirlenmiş olur. Ayrıca 5 alfa redüktaz eksikliğinde tanısal değeri vardır. Gonadotropin düzeylerinin ölçümü ile tanısal olarak akla gelen listenin daraltılması sağlanır ancak bunların bazal düzeylerinin yararları sınırlıdır. Uyarı testleri ile ölçülen değerler daha anlamlıdır.

GnRH uyarı testi yapılarak hipofizin LH ve FSH yanıtları ölçülür. Uyarı testleri ile diğer hipofizer hormonların (büyüme hormonu, adrenokortikotropik hormon, TSH) salınımı değerlendirilir. Hipofizer yetmezliklerde bu hormonların düzeyi azalır. HCG uyarı testi ile testislerin testosteron biyosentezi değerlendirilmiş olur.

Mikropenis tespit edilip, büyüme hızı normal olan çocuklara hayatlarının ilk yılında GnRH testi yapılmalıdır. Artmış LH, FSH ve düşük testosteron düzeyleri hipergonadotropik hipogonadizmi gösterir.

Kriptorşidizm ve hipospadias ile gelen mikropenisli çocuklarda testiküler disgenезisi düşünölebilir. Kromozomal çalışmalarda seks kromozomlarında mozasisizmi gösterebilir. Mikropenis eğer testisler özellikle gebelikte atrofiye gitmişse gelişebilir. Bu olgulara hCG stimölasyon testi ile teşhis konabilir. Kısa hCG stimölasyon testinde 1000-2000 ünite hCG enjeksiyonu üç gün peş peşe yapılır. Enjeksiyonlar öncesi ve son enjeksiyondan 24 saat sonra kontrol testosteron düzeyine bakılır. Plazma testosteron düzeyi, prepubertal çocuklarda en az 2/3 oranında artması gerekir. Testosteron düzeyi enjeksiyonun 4. Gününde 200 ng/dl üzerinde ise yeterlidir. Bu cevap 0-6 aylık bebeklerde mini puberte olarak bilinen dönemde yapıldığında çok belirgindir. Kuşku lu sonuç larla karşılaşıldığı takdirde uzun hCG stimölasyon testi yapılır. Bu testte 2000 IU hCG enjeksiyonu haftada iki gün 3 hafta olacak şekilde yapılır. Örnekler enjeksiyonlar başlamadan ve son enjeksiyon sonrası 24. saatte toplanır. Testosteronda hCG enjeksiyonuna herhangi bir cevap alınamayan olgularda testiküler atrofi olduğu düşünölür. Bazı testiküler disgenезis ve kriptorşidizm olgularında bir miktar testosteron artışı görölebilmektedir.

FSH, LH ve testosteron düzeyi düşük gözlenen olgularda gonadotropin eksikliği vardır. Kallman sendromuna eşlik eden anomaliler, GnRH eksikliğinin derecesine bağlı olarak, anozmi ya da hipozmi, bilateral kriptorşidizm ve gecikmiş pubertedir. Hastada FSH, LH ve testosteron düzeyi yüksek ise parsiyel androjen duyarlılık sendromuda düşünölmelidir.

Mikropenis ayırıcı tanısında ultrasonografi iç genital yapıların değerlendirilmesi için kullanılır. Beyin magnetik rezonans görüntöleme anterior

hipofiz hipoplazisini, ektopik posterior hipofiz, korpus kallozum agenezisini, septooptik displazi ve olfaktor lop agenezisini gösterebilir (50).

2.3.3 Mikropenis Tedavisi

Testosteron Tedavisi : Başlangıç tedavisi kısa süre testosteron uygulamasıdır. Tedavi intramusküler ya da topikal uygulanabilir. Testosteron cypionate ya da enanthate 25 mg intramusküler yoldan 4 ay boyunca 3 haftada bir uygulanır. Yan etki olarak minimal ve geçici olarak büyümede hızlanma ve kemik yaşında ilerleme görülebilir (51). Topikal testosteron uygulamasında daha çok küçük çocuklarda etkili olmaktadır. Topikal uygulamada % 5'lik testosteronun 5ay – 8 yaş arası 50 çocuğa 30 gün boyunca uygulanması sonucunda penis boyunun arttığı görülmüştür. Transdermal uygulanan testosteronun uzun süre uygulanmasında penis boyu artışı ile birlikte kemik yaşı ilerlemesine neden olur (52).

Androjen reseptör eksikliği ya da androjenlere direnç durumunda testosterona cevapsızlık görülebilir. Testosteron tedavisinin önemli bir yönü tedavinin erken bebeklik döneminde ya da çocukluk döneminde başlanmasıdır. Hipogonadotropik hipogonadizmli çocuklarda penil androjen ekspresyonu azalmaktadır. Bu durum androjen reseptörlerinin erken erişkinlik döneminde doğal olarak azalmasına neden olacaktır. Bu nedenle erken dönemde testosteron tedavisi, androjen reseptör konsantrasyonunu arttıracak ve bu reseptörlerin azalma süresinin uzamasına neden olacaktır (54) .

Topikal 5 alfa dihidrotestosteron: Prepubertal androjen duyarsızlık sendromu olan çocuklarda topikal DHT jel pretestiküler bölgeye günde 3 defa 5 hafta boyunca uygulanması sonucu serum DHT düzeyleri artırılabilir. Bir çalışmada 46 XY karyotipli 5 alfa redüktaz eksikliği olan 3 yenidoğana 5 alfa dihidrotestosteron krem uygulanması ile penis boyu % 120 oranında arttığı görülmüştür (55) . Perkutanöz yol ile farklı etiyolojilerde altı mikropenisli çocuğa 0,2-0,3 mg/kg günlük doz olarak 3-4 ay DHT jel uygulandığı bir çalışmada fallik boyutlarda artış olduğu görülmüştür (56) . Ciltte iritasyon yapıcı etkisi minimal ve testosteron tedavisine benzer yan etkileri mevcuttur . Topikal DHT ; testosteron tedavisine yanıtız mikropenis vakalarında iyi bir alternatiftir.

Lüteinize edici hormon ve follikül stimüle edici hormon tedavisi:

Hipogonadotropik hipogonadizimli hayatlarının ilk yılındaki mikropenis vakalarında LH ve FSH uygulaması testiküler büyüme ve penil boyda hafif bir artış sağlamıştır . Bir çalışmada mikropenisli hastalara haftada iki gün altı ay boyunca 20 ve 21.3 IU LH ve FSH'nın cilt altı yolla uygulanması ve tedaviye testosteron eklenmesi ile yeterli bir fallik büyüme gözlenmiştir (57). Yan etki olarak kıllanma artışı ve pigmentasyon görülmüştür. Genellikle hastalar tedaviyi iyi tolere etmişlerdir.

Bununla birlikte eksojen hormon tedavileri penis büyümesini sağlarlarken erişkin dönemde penis uzunluğu hala ortalamanın altında bulunabilmektedir.

Cerrahi : Eğer mikropenis tüm tedavi olanakları denenmiş ve düzeltilememişse uygulanabilecek bir seçenek olarak düşünülebilir. Bu

operasyonlar oldukça kompleks ve birçok riskler taşımaktadır. Hastada birçok tedaviye rağmen fonksiyonel ya da kozmetik olarak yeterince yüz güldürücü sonuç alınmayabilir (58) . Genitoplastinin komplikasyonlarından bazıları artmış skar, ağrı ve azalmış cinsel istek olabilir. Bu riskli ameliyatlara olabildiğince bu konuda özelleşmiş kliniklerde plastik cerrah, mikrovasküler cerrah, ürologist birlikteliği ile yapılmalıdır (59) .

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız kesitsel olarak planlandı. 2008 yılı kasım ayından 2009 kasım ayına kadar gönüllüler çalışmaya alındı. Çalışmaya katılan gönüllüler dört merkezden toplandı.

- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlam Çocuk Polikliniği , Genel Çocuk Polikliniğine başvuran sağlıklı çocuklar ,
- Yenidoğan taraması için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Bebek Odası ve Etlik Zübeyde Hanım Doğumevi Hastanesinden bebekler,
- Ankara Demirlibahçe İlköğretim Okulu ve Sincan Cumhuriyet İlköğretim okullarında tarama yapıldı. İki okulda yapılan çalışma için İl Milli Eğitim Müdürlüğünden yazılı izin alındı. İlköğretim okullarında mevcut olan anaokulu ve ilk 6 sınıftan gönüllüler çalışmamıza katıldı.

0-11 yaş grubundaki çocuk çalışmaya alındı. Bu çalışma için Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan yazılı izin alındı.

Prematürite,obezite, konjenital anomali , genital anomali ,konjenital kalp hastalığı, hipospadias, endokrinolojik bozukluklar, sendromik hastalar ve kronik hastalığa sahip olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Testis volümü 4 ml ve üzerinde olan gönüllüler pubertal oldukları için çalışmaya alınmadı.

Penis boyu, penis çapı , testis volüm değerlendirmesi, vücut ağırlığı ve boy ölçümleri, aynı kişi tarafından yapıldı. Tüm penis boyu ve penis çapı ölçümleri ılık ortamda ve sırtüstü yatar pozisyonda ve her olgu için iki kez gerçekleştirildi ve iki ölçümün ortalaması alındı. Penis boyu ölçümü tam

gerdirilmiş olarak yapıldı. Bunun için bir ucu ramus pubise dayanan bir abeslang (dil basacağı) yağ dokusu sıkıştırılıp, penis boyu gevşek penisin tam gerdirilmesi ile glans penisin ucuna kadar olan kısım arası mesafe işaretlendi, daha sonra bu mesafe cetvel ile ölçülüp iki ölçümün ortalaması alındı. Sünnetsiz çocuklarda sünnet derisi ölçüme katılmadı. Penis çevresi ölçümleri ise yine gevşek penisin kaidesinin orta kısmından bir kağıt cetvel ile ölçülerek bu değer belirlendi. Tüm ölçümler tarafımdan yapılmış olup, her ölçüm iki kere yapılarak ortalama değeri alındı. İki yaşa kadar bebeklerin boyu yatar pozisyonda boy ölçer ile, 18 kg'a kadar ağırlıkları dijital bebek tartısı (Seca marka bebek tartısı) 18 kg ve 2 yaş üstü çocukların boy ve kilo ölçümleri ayakta digital tartı ve boy ölçer ile gerçekleştirildi (Seca, Vogel & Halke, Hamburg, Germany) .

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı.

Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (minimum-maksimum) biçiminde ifade edildi. Penis boyu ve çevresi için yaş gruplarına ve boy yaşına göre $\pm 2,5$ Standart Sapma sınırları belirlendi.

Penis boyu ve çevresi ile yaş, boy uzunluğu, vücut ağırlığı ve boy yaşı arasındaki ilişki Pearson Korelasyon testiyle incelendi. Penis boy ve çevresindeki değişim üzerinde en fazla etkisi bulunan değişkenleri belirlemek amacıyla Çoklu Doğrusal Regresyon analizi kullanıldı. Her bir değişkene ait regresyon katsayısı ve %95 güven aralıkları hesaplandı.

Mevcut çalışma ile daha önce yapılmış çalışmalar arasında penis boyu ve ölçümlerinin benzer olup olmadığı Tek Örneklem t testiyle değerlendirildi.

Referans yüzdelik eğrilerinin oluşturulmasında Penalized Olabilirlik’le LMS yöntemi uygulandı. LMS yöntemi; ortanca, değişim katsayısı ve çarpıklığı temsil eden üç eğri tarafından değişen dağılımı özetler. En çok Penalized Olabilirlik yöntemi kullanılarak doğrusal olmayan regresyon analiziyle bu üç eğri kübik olarak kestirilir. Gerekli uyumluluk, düzleştirme parametreleri ya da eşdeğer serbestlik derecesi ile gerçekleştirilir (72). $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

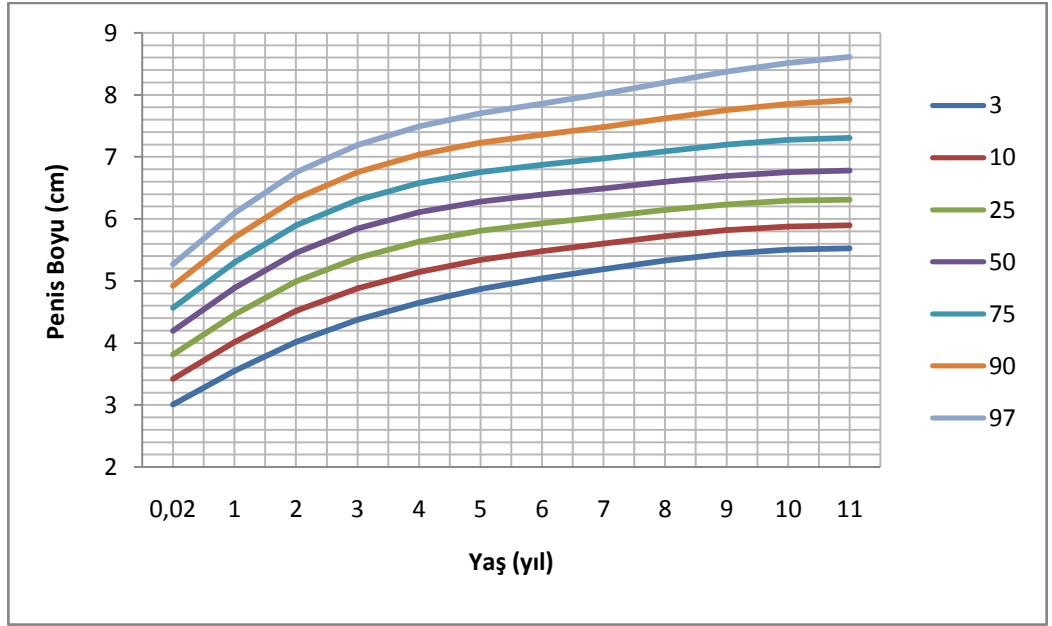
A- PENİS BOYU

Çalışmamıza katılan toplam 1420 çocuğun 142'si term yenidoğanlar, 1278'i ise prepubertal çocuklar oluşturmaktadır. Tablo 3 de olguların yaşları, sayıları, penis boyları ve penis boyu minimum- maksimum elde edilen değerler verilmiştir.

Tablo 3. Yaş Gruplarına Göre Olguların Penis Boyu, Penis Boyu Standart Sapma Değeri Ve Penis Boyu Aralıkları

Yaş	Sayı	Penis Boyu (Alt – Üst) (cm)	Ortalama Penis Boy (cm) ± SS
0-3 gün	142	2,7- 4,5	3,64 ± 0,36
0-1 Yaş	166	2,6-6,6	4,44 ± 0,69
1,1-2 Yaş	91	3,7-6,7	5,42 ± 0,62
2,1- 3 Yaş	48	4,2- 7,1	5,66 ± 0,73
3,1 -4 Yaş	60	3,7- 7,2	5,87 ± 0,79
4,1- 5 Yaş	46	5,0- 7,7	6,33 ± 0,56
5,1- 6 Yaş	77	4,3-8,4	6,30 ± 0,74
6,1- 7 Yaş	174	5,0- 8,5	6,46 ± 0,68
7,1- 8 Yaş	144	4,9- 8,7	6,63 ± 0,68
8,1- 9 Yaş	174	4,8- 9,2	6,72 ± 0,80
9,1- 10 Yaş	153	5,2-9,2	6,79 ± 0,66
10,1 -11 Yaş	145	5,2-9,3	6,85 ± 0,81

Aşağıda prepubertal gönüllülerden elde edilen yaşa göre tam gerdirilmiş penis boyları dağılımlarının 3, 10, 25, 50, 75 ve 95. persentil değerlerini görmekteyiz (Şekil 11).



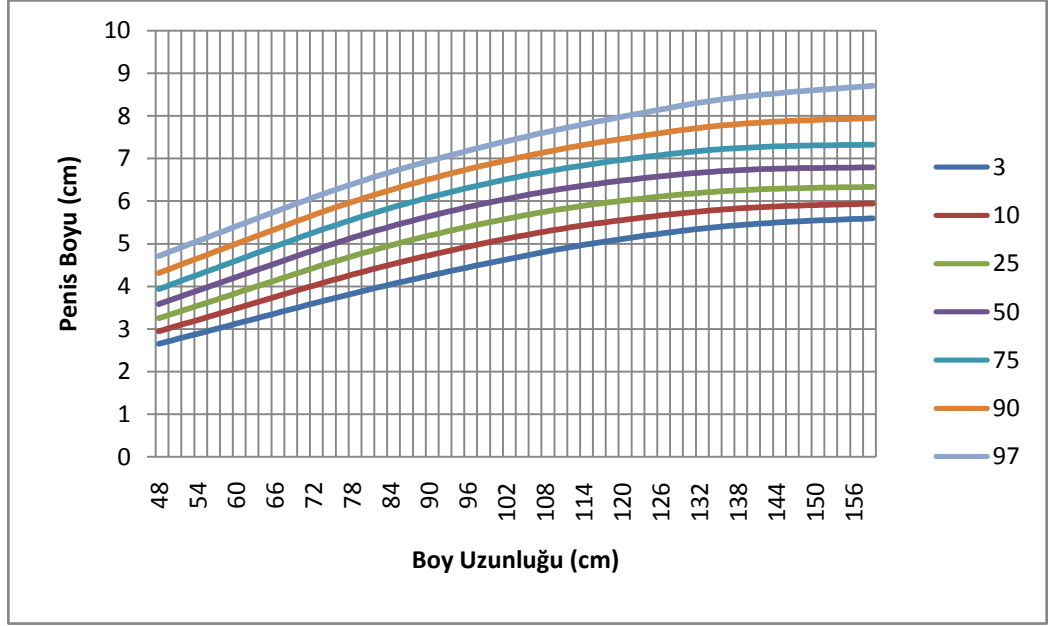
Şekil 11. Yaş Gruplarına Göre Penis Boyu Dağılımı Persentil Değerlendirmeleri

Çocukların değerlendirilmesinde yaş, boy, vücut ağırlığı ve boy yaşı ile penis boyu doğru orantılı olarak artmaktaydı ($p<0,001$). Penis boyu ile ilgili korelasyon katsayıları sırası ile 0,69 , 0,72 , 0,59 , 0,68 olarak hesaplandı. Çalışma sonuçlarında vücut kitle indeksi ile penis boyu arasında anlamlı korelasyon görülmedi.

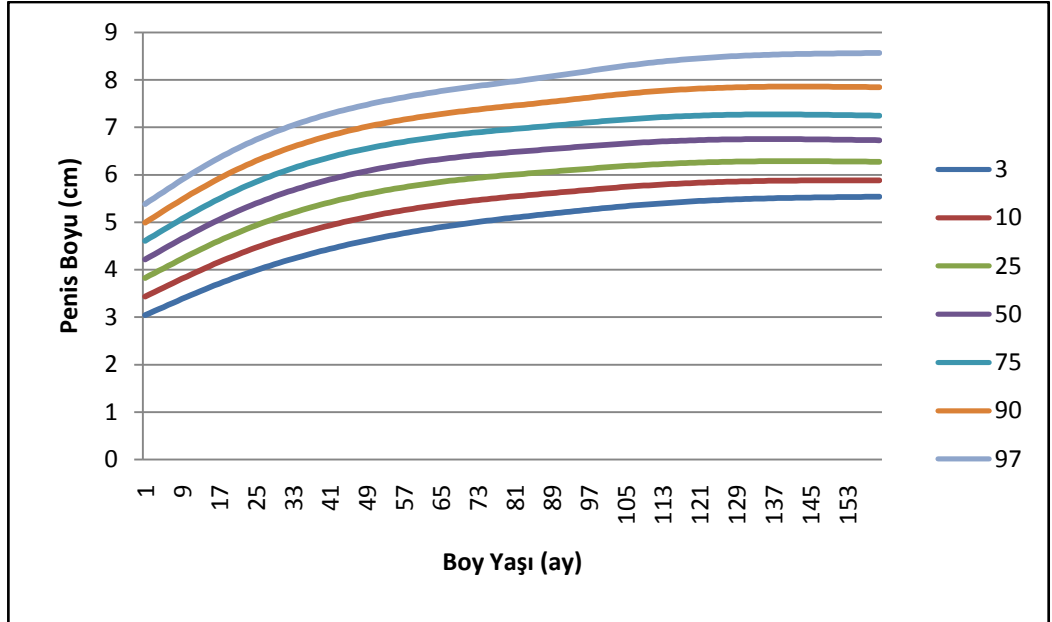
Prepubertal dönemde penis boyunu tahmin etmede en önemli veri olarak görülen boya göre penis değerlendirmeleri için literatürde ilk defa oluşturulmuş bulgular tablo 4, şekil 12 ve şekil 13’de görülmektedir.

Tablo 4. Boy Yaşına Göre Olguların Penis Boyu, Penis Boyu Standart Sapma Değeri Ve Penis Boyu Aralıkları

Boy Yaşı (yıl)	Sayı	Penis Boyu	Ortalama Penis
		(Alt – Üst) (cm)	Boy (cm) $\pm$ SS
0-1	45	2,6- 6,6	4,38 $\pm$ 0,69
1,1-2	89	3,5- 6,9	5,22 $\pm$ 0,62
2,1- 3	72	4,2- 7,1	5,61 $\pm$ 0,73
3,1 -4	35	3,7- 7,2	5,96 $\pm$ 0,79
4,1- 5	57	4,0- 7,6	6,13 $\pm$ 0,56
5,1- 6	74	4,3- 8,4	6,40 $\pm$ 0,74
6,1- 7	123	4,3- 8,2	6,45 $\pm$ 0,68
7,1- 8	122	4,9- 8,3	6,51 $\pm$ 0,68
8,1- 9	197	4,4- 9,2	6,71 $\pm$ 0,80
9,1- 10	146	5,1- 9,3	6,77 $\pm$ 0,66
10,1 -11	218	5,2- 9,3	6,79 $\pm$ 0,81



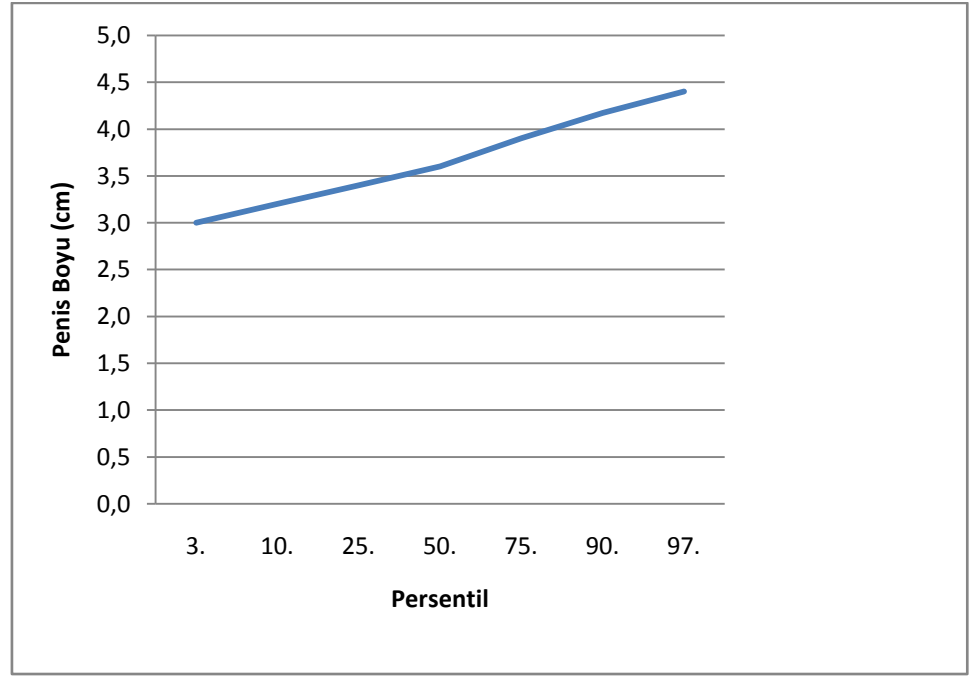
Şekil 12. Boya Göre Penis Boyu Dağılımı Persentil Değerlendirmeleri



Şekil 13. Boy Yaşına Göre Penis Boyu Persentil Değerlendirmeleri

Çalışmada yenidoğan dönemi penis boyu ölçümleri ayrıca değerlendirilmiştir.

Şekil 14’de term yenidoğanların penis boyu persentil değerlendirmeleri verilmiştir.



Şekil 14. Term Yenidoğanların Penis Boyu Persentil Değerlendirmeleri

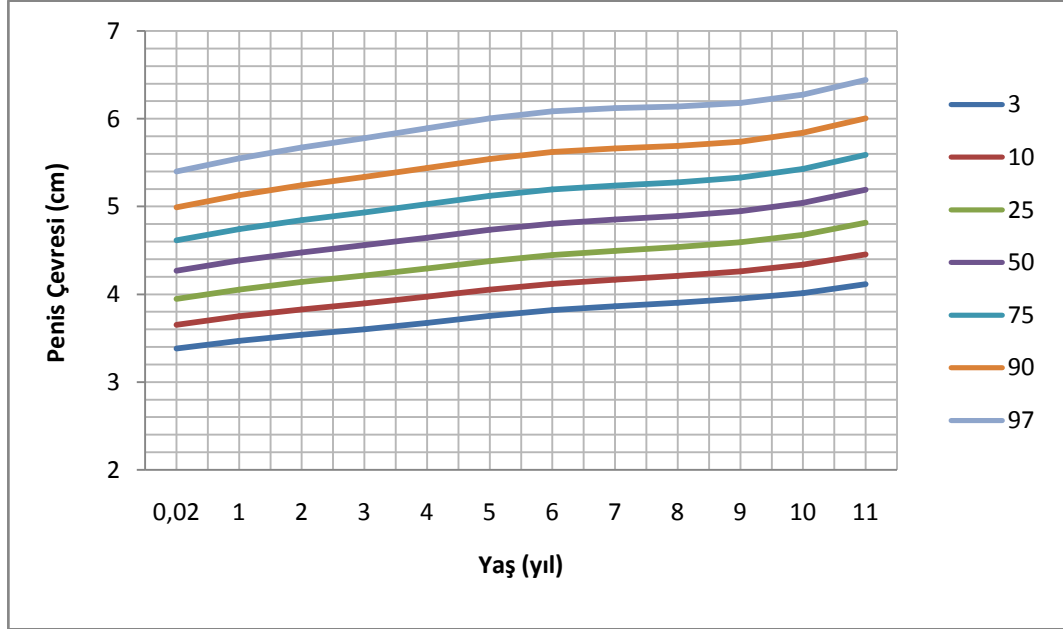
B – PENİS ÇEVRESİ

Bu çalışmada tüm yaş gruplarında penis kaidesi orta kısmının çevresinin ölçümleri de yapılmıştır. Aşağıdaki tablo 5’de olguların yaşları, penis çevresi ortalamaları, penis çevresi minimum- maksimum ölçümleri ve standart sapma değerleri verilmiştir.

Tablo 5. Yaş Gruplarına Göre Olguların Penis Çevresi, Penis Çevresi Standart Sapma Değeri Ve Penis Çevresi Aralıkları

Yaş	Sayı	Penis Çevresi (Alt – üst) (cm)	Ortalama Penis Çevresi (cm) ± SS
0 – 3 Gün	42	2,4- 4,8	3,50 ± 3,40
0-1 Yaş	66	2,0 -6,3	4,34 ± 0,55
1,1-2 Yaş	91	1,0-6,3	4,41 ± 0,69
2,1- 3 Yaş	48	3,0-6,3	4,51 ± 0,61
3,1 -4 Yaş	60	3,6- 5,7	4,58 ± 0,50
4,1- 5 Yaş	46	3,6- 5,7	4,77 ± 0,52
5,1- 6 Yaş	77	3,5- 6,3	4,90 ± 0,59
6,1- 7 Yaş	174	3,5- 6,8	4,83 ± 0,60
7,1- 8 Yaş	144	3,3- 6,5	4,95 ± 0,57
8,1- 9 Yaş	174	4,0- 6,3	4,95 ± 0,49
9,1- 10 Yaş	153	3,9- 6,7	5,02 ± 0,55
10,1 -11 yaş	145	3,6- 6,8	5,19 ± 0,64

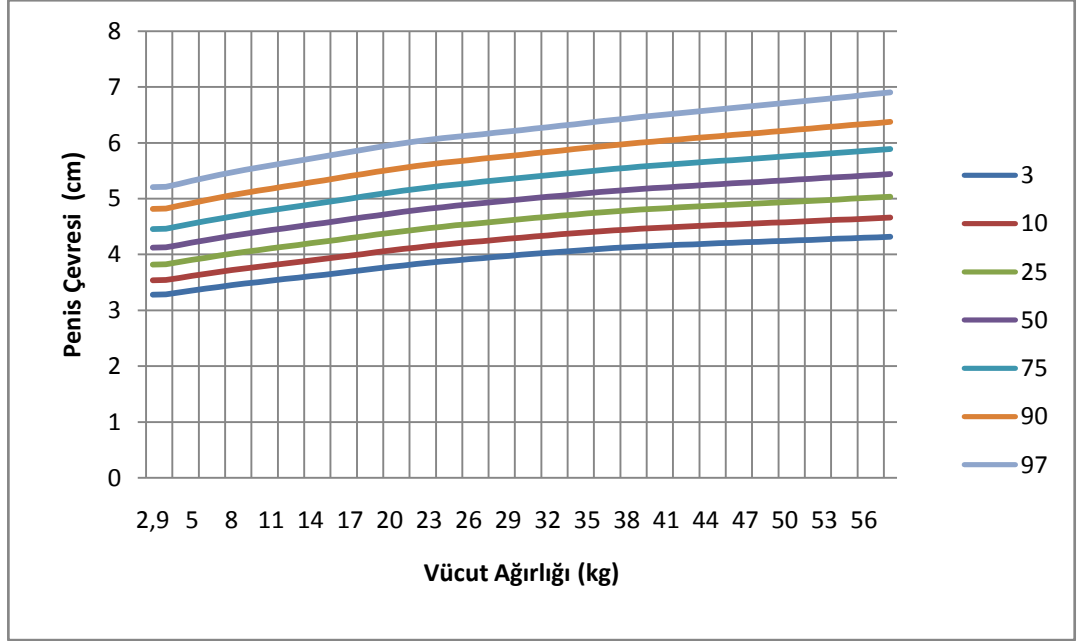
Aşağıdaki şekilde yaşa göre penis çevresi dağılımlarının 3, 10, 25, 50, 75 ve 95. persentil değerlerini gösterilmiştir (Şekil 15).



Şekil 15. Yaşa Göre Penis Çevresi Dağılımı Persentil Değerlendirmeleri

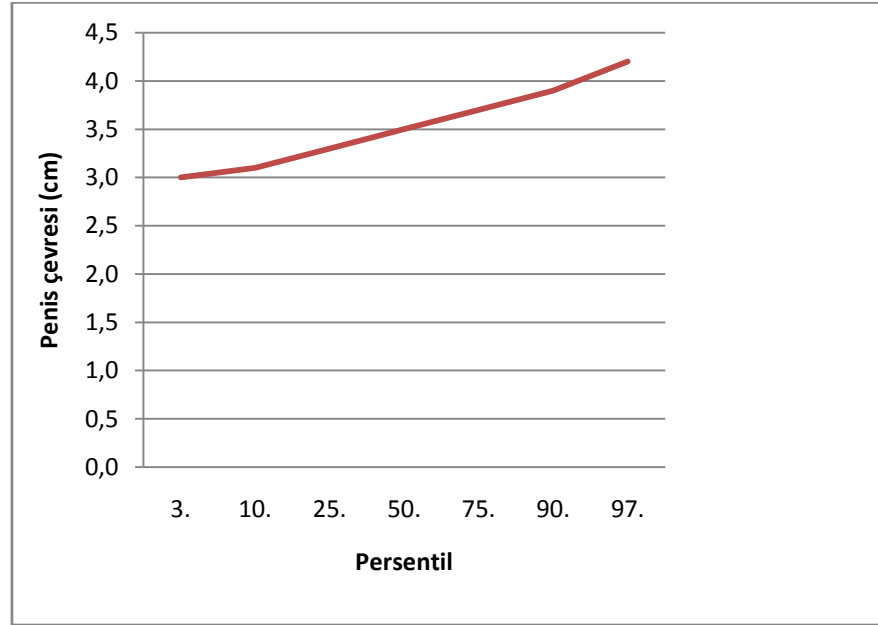
Çocukların değerlendirilmesinde yaş, boy, vücut ağırlığı ve boy yaşı ile penis çevresi doğru orantılı olarak artmaktaydı ($p<0,001$). Penis çapı ile ilgili korelasyon katsayıları ise sıra ile 0,42, 0,43, 0,45, ve 0,43'tü. Yaş, boy ve vücut ağırlığının penis çevresini tahmin etmede çoklu etkileri incelendiğinde en fazla vücut ağırlığının etkili olduğu; vücut ağırlığı azaldıkça penis çapının da azaldığı görüldü. Boy ve yaştan ise penis çapı üzerindeki anlamlı etkisi görülmedi. Çalışma sonuçlarında vücut kitle indeksi arttıkça penis çevresi de doğru orantılı olarak artmaktayken vücut kitle indeksi ile penis boyu arasında anlamlı korelasyon görülmedi.

Aşağıdaki şekil prepubertal dönemde penis çevresine en fazla etkisi olan vücut ağırlığına göre penis çevresi dağılımı gösterilmiştir. Bu değerlendirme literatürde ilk defa yapılmaktadır.



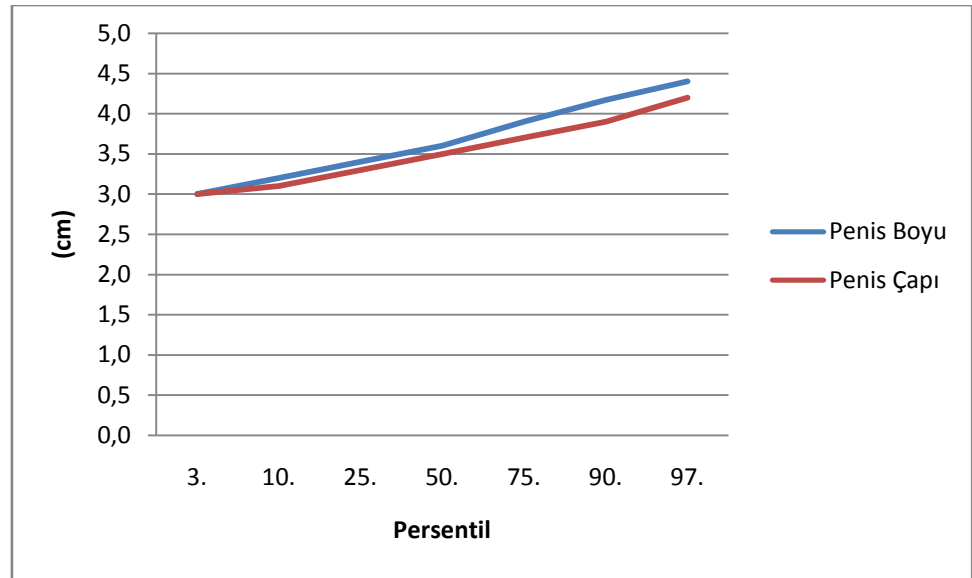
Şekil 16. Vücut Ağırlığına Göre Penis Çevresi Dağılımı Persentil Değerlendirmeleri

Bu çalışmada yenidoğanların penis çevresi ölçümleri ayrıca değerlendirilmiştir. Tablo 5’de yenidoğanlar ile ilgili, penis çevresi ortalamaları, penis çevresi minimum- maksimum ölçümleri ve standart sapma değerleri verilmiştir. Aşağıdaki şekilde yenidoğanların penis çevresi persentil dağılımı gösterilmiştir.



Şekil 17. Term Yenidoğanların Penis Çevresi Persentil Değerlendirmeleri

Aşağıda verilen şekilde ise yenidoğanların hem penis boyu hem de penis çevresi persentil değerlendirmesi aynı grafikte gösterilmiştir.



Şekil 18. Term Yenidoğanlarda Penis Boyu Ve Penis Çevresi Persentil Değerlendirmeleri

C – TESTİS VOLÜMÜ

Çalışmamız esnasında ölçülen testis volümleri değerlendirildiğinde ise sağ ve sol testis volümü büyüdükçe penis boyu ve penis çapı doğru orantılı olarak artmakta idi. ($p<0,001$). Sağ ve sol testis volümlerinin hem penis boyu ve hemde enips çapına etkisi farklı değildi.

5.TARTIŞMA

Bu çalışmanın planlanmasında asıl amaç, ülkemiz çocuklarının penis boyutlarının normal değerlerini elde etmeye çalışmak ve diğer etnik kökenli topluluklardaki çocuk penis boyutları ile karşılaştırmaktır.

Türkiye’de prepubertal penis boyu ile ilgili az sayıda çalışma mevcuttur. Bu yaş aralığındaki en kapsamlı çalışma ilk 5 yaşa kadar olan dönemi kapsayan Çamurdan ve ark’nın (6) çalışması idi. Bu çalışmanında kapsamı açısından yeteri kadar geniş yaş grubunu ele alamadığı kesindir. Ayrıca yendioğan ve süt çocukluğu dönemini kapsayan Özbey ve ark.(73) çalışmasında sınırlı kapsamda bir çalışmadır. Türkiye’de prepubertal çocuklarda bütün yaş gruplarını kapsayan bu kadar büyük sayıya sahip başka bir çalışma yoktur. Dolayısıyla çalışmamız penis boyu referans değerleri açısından ülkemiz için en büyük veridir. Çalışmamızın bir diğer önemli yanı ise çocukların penis çevrelerinin ölçümünün de yapılmış olmasıdır. Ülkemizde penis çevresi değerlendirmeleri daha önceden hiçbir çalışmada yapılmamıştır.

Yurt dışında prepubertal çocuklardaki penis boyu çalışmalarında en fazla vaka sayısı 2006 yılında yapılan Tayvan çalışmasıdır(74) . Bu çalışmada toplamda 2126 çocuk değerlendirilmiştir. Bir diğer önemli çalışmada Brezilya’da yapılan 1256 prepubertal çocuğun değerlendirildiği penis boyu ölçümleridir. Bizim çalışmamızın prepubertal dönemde literatürde Tayvan çalışmasından sonra en kapsamlı çalışma olduğu görülmektedir. Prepubertal dönem için penis çevresi değerlendirilmelerine bakıldığında ise literatürde herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Yalnızca yenidoğan çocukların değerlendirildiği Al-Herbish (61),

Troschev (69), Schonfeld (2) ve Flatau (4) çalışmaları penis çevresi ölçümelerini kapsamaktaydı. Görüldüğü gibi literatürde prepubertal dönemi tam olarak kapsayan penis boyu ve penis çevresi değerlendirmelerine rastlamamız bu çalışmanın önemini daha da arttırmaktadır.

Çalışmanın sonuçlarının daha ayrıntılı bir değerlendirmesini yapacak olursak, penis boyu ile ilgili literatürdeki değerlendirmelerin daha çok yenidoğan döneminde olduğu görülmektedir. Bu çalışma sonucunda term yenidoğanların ortalama penis boyu $3,64 \pm 0,36$ cm olarak belirlenmiştir. Bu verilerin daha önce yayınlanmış farklı etnik köken ve farklı coğrafyalardan gelen çalışmalar ile karşılaştırılmasına çalışılmıştır. Günümüzde referans olarak kullanılan verilerin kaynağı olan üç çalışmanın bu çalışmadaki yenidoğanların penis boyu ortalamaları karşılaştırıldığında, Schonfeld(3); $3,75$ cm, Feldman (60); $3,5 \pm 0,7$ cm ve Flatau(5); $3,5 \pm 0,4$ cm olan değerleri ile bu çalışmanın penis boyu ortalamaları arasında fark saptanmamıştır. Son dönemlerdeki komşu coğrafyalar ve benzer etnik özelliklere sahip topluluklarda yapılan yenidoğanlardaki penis boyu ölçümlerinin karşılaştırılmasında ise; Al-Herbish(61) ; Araplarda; $3,55 \pm 0,7$ cm, Philip ve ark.(62) İsrail’de; Yahudilerde $3,6 \pm 0,4$ cm ve Araplarda $3,7 \pm 0,47$ cm, Vasudevan (63); Doğu Hintlilerde $3,57 \pm 0,46$ cm ,Lian (64) Singapur’da; Malay, Hintli ve Çinli yenidoğanlarda $3,6 \pm 0,4$ cm ,Cheng (65) Kanada’da; Kafkas yenidoğanlarda $3,4 \pm 0,3$ cm, Hintli yenidoğanlarda $3,6 \pm 0,4$ cm bulmuştur. Bu değerler ile çalışmamız yenidoğan penis boyu ortalamalarında farklılık yoktur. Bununla birlikte özellikle uzak doğu ülkelerinden ve ya uzak doğulu toplumların penis boyu ortalamalarının değerlendirmelerinin yapıldığı çalışmalara

bakdığımızda ise; Cheng (65) Kanada’da; Çinlilerde $3 \pm 0,4$ cm, T.F.Fok (66) Çinde ; $3 \pm 0,4$ cm, Sutan Assin (67) Endonezya’da $2,86 \pm 0,23$ cm, Fujieda (68) japonyada ; $2,9 \pm 0,5$ cm olarak buldukları penis boyu ortalamaları çalışmamız sonucuna göre belirgin olarak düşüktür. Son olarak komşu coğrafyadan Bulgaristan kökenli Troshev’in (69) çalışmasında penis boyu ortalaması $3,1 \text{ cm} \pm 0$ cm ile yine çalışmamız sonucundan belirgin düşük bulunmuştur. Ülkemizde yapılan son dönem çalışmalarından Çamurdan’ın çalışmasındaki (6) yenidoğan penis boyu ortalaması olan $3,6 \pm 0,4$ cm’ lik sonuçda bizim çalışmamız sonucu ile uyumlu bulunmuştur.

Bu sonuçlar, yenidoğanlardaki penis boyu ortalamalarının Türk , Kafkas, Hint, Arap, Yahudi, Amerikan, Malay, toplumlarında benzer olduğu , uzak doğu kökenli toplumlardan Çin, Endonezya ve Japon yenidoğanlarının belirgin düşük olduğu sonucuna varabiliriz. Bununla birlikte Trochev’in Bulgar 50 yenidoğanda $3,1 \text{ cm}$ ’lik ortalama değeri daha fazla vaka ile tekrar değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir

Literatürde penis boyunun prepubertal dönemde farklı etnik köken ve coğrafi kuşaklarla karşılaştırabileceğimiz az sayıda çalışma mevcuttur. Bu konudaki çalışmalar daha çok yenidoğan dönemine odaklanmıştır. Bu çalışmada prepubertal dönemdeki penis boyu ortalamaları ile Brezilyalı 2010 çocuk ve adolesanda yapılan çalışmada(70) değerlendirilen penis boyu ortalamaları aynı yaş grubu karşılaştırıldığında; 1, 2 ve 4 . yaş grubu benzer penis ortalamaları görülmekte iken, bu yaş grupları dışında 11 yaşa kadar olan olguların ortalamaları bizim çalışmamızdan anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Yine prepubertal

değerlendirmelerde referans olarak kabul edilen 1943 yılında yayınlanan Schonfeld'in çalışmasına göre (3) ise bizim çalışmanın penis boyu ortalama değerleri tüm yaş gruplarında Schonfeld'in sonuçlarına göre belirgin yüksek çıkmıştır.

Gevşek penis boyu ölçümlerinin değerlendirildiği Fin ve Danimarkalı çocukların 3 aylık, 18 aylık ve 36 aylık ölçümlerinde (71) ise bu çalışmanın ortalamalarının tam gerdirilmiş penis boyu ölçümleri yaptığımız bizim çalışmanın sonuçlarına göre belirgin düşük olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmadaki ölçüm tekniğinin farklı olması sonuçların da farklı olmasına neden olduğunu düşündürmektedir.

Son olarak Çamurdan ve ark. (6) yaptığı çalışma ile kıyaslandığında ise ilk 1 yaş grupları dışında penis boyu ortalamaları diğer yaş gruplarında benzerlik göstermemektedir.

Özbey ve ark'nın (73) 30 Türk yenidoğan ve bebekte yaptıkları çalışmada gergin ve şırınga yöntemi ile penis boyu ölçümleri karşılaştırıldığında iki teknik arasında istatistiksel anlamlı fark olmasa da gergin penis boyuna göre şırınga metodunda ortalama değerlerin daha düşük bulunmuş olması (sırasıyla $3,53\pm0,53\text{cm}$, $3,32\pm0,47\text{cm}$) ölçüm tekniğinin önemini göstermektedir.

Farklı çalışmalardan elde edilen sonuçlar ile ortaya çıkan farklı penis boyu değerleri prepubertal dönemdeki çocukların penis boyu ölçümlerini etkileyen etkenlerin; farklı coğrafya ve etnik köken, farklı ölçüm tekniği, aradan geçen zaman, kullanılan ölçüm metodundaki farklılıkların neden olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmanın tümünün değerlendirilmesinde, penis boyu ile yaş, boy uzunluğu, vücut ağırlığı ve boy yaşı arasındaki ilişki Pearson Korelasyon testiyle incelendi. Yaş, boy, vücut ağırlığı ve boy yaşı ile penis boyu doğru orantılı olarak artmaktaydı ($p < 0,001$). Bu değerlendirme sonucunda penis boyu ile ölçümler arasında en anlamlı ilişki olarak gönüllünün boyu olduğu belirlenmiştir ($p = 0,72$). Diğer değişkenlere baktığımızda ise, penis boyu ile ilgili korelasyon değerleri; yaş için ($p = 0,69$), boy yaşı için ($0,68$) ve vücut ağırlığı için ise ($p = 0,59$) olarak hesaplanmıştır. Çalışma sonucunda vücut kitle indeksi ile penis boyu arasında anlamlı korelasyon görülmemiştir.

Literatürde penis boyu ile ilgili etnik farklılıkları ortaya koyan birçok çalışma vardır. Ancak penis çevresi ile ilgili oldukça az sayıda ve sadece yenidoğanlarda yapılan değerlendirmeler bulunmaktadır. Bu nedenle bizim penis çevresi ile ilgili verilerimizi karşılaştırabileceğimiz prepubertal herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Prepubertal dönemde penis çevresi değerlendirmelerinin yapıldığı ilk çalışmanın bu çalışma olduğunu görmekteyiz. Bu veriler ile literatürdeki bu eksikliğin giderilmesi sağlanmıştır.

Bu çalışmada yenidoğan dönemindeki penis çevresi ortalaması $3,50 \pm 0,34$ cm olarak hesaplanmıştır. Yenidoğan döneminde penis çevresi değerlendirmelerinin yapıldığı diğer çalışmalar dikkate alındığında; Al-Herbish (61) Araplarda penis çevresi ortalamasını $3,96 \pm 0,44$ cm, Schonfeld (3) Amerikalılarda $3,6 \pm 0,3$ cm olarak belirlemişlerdir. Bu iki sonuçtan Al-Herbish'in çalışmasındaki değer bizim çalışmamızdaki değerden büyük iken Schonfeld'in çalışması ile belirgin farklılık saptanmamıştır. Bununla birlikte Troschev'in

Bulgarlarda(69) $3,28\pm1,5$ cm ve Flatau'nun (5) etnik kökeni bilinmeyen topluluktaki çalışmasında $3,3\pm0,3$ cm'lik değerlendirmeleri çalışmamız değerine göre anlamlı olarak küçük bulunmuştur.

Çalışmamıza katılan çocukların değerlendirilmesinde yaş, boy, vücut ağırlığı ve boy yaşı ile penis çevresi doğru orantılı olarak artmaktaydı ($p<0,001$). Yaş, boy ve vücut ağırlığının penis çevresini tahmin etmede çoklu etkileri incelendiğinde en fazla vücut ağırlığının etkili olduğu; vücut ağırlığı azaldıkça penis çevresinin de azaldığı görüldü. Boy ve yaşı ise penis çevresi üzerindeki istatistiksel olarak anlamlı etkisi görülmedi. Çalışma sonuçlarında vücut kitle indeksi arttıkça penis çevresi de doğru orantılı olarak artmaktaydı.

Çalışmamızdaki testis volümlerinin değerlendirilmesinde ise sağ ve sol testis volümü büyüdükçe penis boyu ve penis çevresi doğru orantılı olarak artmaktaydı ($p<0,001$). Sağ ve sol testis volümlerinin hem penis boyu ve hemde penis çevresine etkisi farklı değildi.

6. SONUÇLAR

- 1) Türk çocuklarında penis boyu ve çevresi ölçümlerine göre yenidoğandan prepubertal döneme kadar olan en kapsamlı çalışmadır.
- 2) Türk çocuklarında penis boyu ve çevresi ölçümleri için yeni normal referans değerler ve persentil eğrileri oluşturulmuştur.
- 3) Mevcut kullanılan ve referans olarak kabul edilen penis boyu değerleri ile Türk çocuklarının penis boyu karşılaştırmaları yapılmıştır. Bu karşılaştırmalar sonucunda şu anda kullanılan referans çalışmalar ile çalışmamız sonucunda anlamlı farklılıklar olduğu ortaya çıkmıştır.
- 4) Farklı coğrafyalar ve etnik kökenler arasında penis boyu karşılaştırmaları yapılmıştır. Yenidoğanlardaki penis boyu ortalamalarının Türk , Kafkas, Hint, Arap, Yahudi, Amerikan, Malay, toplumlarında benzer olduğu , uzak doğu kökenli toplumlardan Çin, Endonezya ve Japon yenidoğanlarının belirgin düşük olduğu belirlenmiştir.
- 5) Prepubertal dönemde penis boyunu tahmin etmede en önemli veri olarak gösterdiğimiz boyya göre penis değerlendirmeleri için literatürde ilk defa sunulmuştur.
- 6) Çalışmada yapılan penis çevresi değerlendirmeleri ile yenidoğan dönemi için referans kabul edilen çalışmalar ve diğer çalışmalar ile karşılaştırmalar yapılmış, penis çevresi ölçümlerinin referans çalışma ile uyumlu olduğu Al –Herbish tarafından Arap toplumunda yapılan değerlendirmelere göre kısa olduğu görülmüştür.

- 7) Literatürde penis çevresi ile ilgili yenidoğan dışı çocuklarda her hangi bir veri bulunamamıştır. Bu çalışma ile literatüre prepubertal çocuklarda penis çevresi ölçümleri için ilk defa referans değerler sunulmuştur.

7. KAYNAKLAR

1. Nelson CP, Park JM, Wan J, Bloom DA, Dunn RL, Wei JT. The increasing incidence of congenital penile anomalies in the United States. *J Urol*.2005;174(4 Pt 2):1573-6.
2. Schonfeld WA, Beebe GW. Normal growth and variation in the male genitalia from birth to maturity. *J Urol* 1942;48:759-77.
3. Schonfeld WA. Primary and secondary sexual characteristics: study of their development in males from birth through maturity, with biometric study of penis and testes. *Am J Dis Child* 1943;65:535-49.
4. Flatau E, Josefsberg Z, Reisner SH, Bialic O, Laron Z. Penile size in the newborn infants. Letter to the Editor. *J Pediatr* 1975;87:663-4.
5. Aysu Duyan Çamurdan, Mustafa Ö. Öz, Mustafa N. İlhan, Orhun M. Çamurdan, Figen Sahin, and Ufuk Beyazova, Current Stretched Penile Length: CrossSectional Study of 1040 Healthy TurkishChildren Aged 0 to 5 Years; *Urology*; 70 (3), 2007
6. T.W. Sadler. *Langman's Medical Embryology* 8th edition, Lippincott Williams &Wilkins; 2000
7. Kreidberg JA, Sariola H, Loring JM, Maeda M, Pelletier J, Housman D, Jaenisch R. WT-1 is required for early kidney development. *Cell*. 1993;27;74(4):679-91
8. Birk as, et al. The LIM homebox gene *Lhx9* is essential for mouse gonad formation. *Nature* 2000; 403:909-913.
9. Koopman, P. 1999. Sry and Sox9: Mammalian testis-determining genes. *Cell. Mol. Life Sci.* 55: 839–856. 26) Sekido R, Bar I, Narvaez V, Penny G, Lovell-Badge R,2004. SOX9 is up-regulated by the transient expression of SRY specifically in Sertoli cell precursors.*Dev Biol* 274: 271–279.
10. Ross AJ, Capel B. *Trends Endocrinol Metab.* 2005;16(1):19-25. Review. Signaling at the crossroads of gonad development.
11. Bitgood MJ, Shen L, McMahon AP. Sertoli cell signaling by Desert hedgehog regulates the male germline. *Curr Biol.* 1996;1;6(3):298-304.
12. Chassot AA, Gregoire EP, Magliano M, Lavery R, Chaboissier MC. Genetics of ovarian differentiation: *Rspo1*, a major player. *Sex Dev.* 2008;2(4-5):219-27.
13. Raymond CS, Kettlewell JR, Hirsch B, Bardwell VJ, Zarrow D, 1999. Expression of *Dmrt1* in the genital ridge of mouse and chicken embryos suggests a role in vertebrate sexual development. *Dev Biol* 215: 208–220.
14. Serge Nef and Luis F. Parada Hormones in male sexual development. 2000 14:3075-3086 *Genes Dev.*
15. Kuschert S, et al. Characterization of Pax-2 regulatory sequences that direct transgene expression in the Wolffian duct and its derivatives. *Devel Biol* 2001; 229:128-140.
16. Hutson, J.M. 1985. A biphasic model for the hormonal control of testicular descent. *Lancet* 2: 419–421. 1986.

17. Hutson, J.M., Baker, M., Terada, M., Zhou, B., and Paxton, G.1994. Hormonal control of testicular descent and the cause of cryptorchidism. *Reprod. Fertil. Dev.* 6: 151–156.
18. Griffin, J.E. and Wilson, J.D. 1980. The syndromes of androgen resistance. *N.Engl. J. Med.* 302: 198–209.
19. Wensing, C.J. 1988. The embryology of testicular descent.*Horm. Res.* 30: 144–152.
20. Visser, J.H. and Heyns, C.F. 1995. Proliferation of gubernaculum cells induced by a substance of low molecular mass obtained from fetal pig testes. *J. Urol.* 153: 516–520.
21. Nef, S. and Parada, L.F. 1999. Cryptorchidism in mice mutant for *Ins13*. *Nat.Genet.* 22: 295–299.
22. Zimmermann, S., Steding, G., Emmen, J.M., Brinkmann, A.O.,Nayernia, K.,Holstein, A.F., Engel, W., and Adham, I.M.1999. Targeted disruption of the *Ins13* gene causes bilateral cryptorchidism. *Mol. Endocrinol.* 13: 681–691.
23. Serge Nef and Luis F. Parada Hormones in male sexual development. 2000 14:3075-3086 *Genes Dev.*
24. Hsieh-Li, H.M.,Witte, D.P.,Weinstein,M., Branford,W., Li, H.,Small, K., and Potter, S.S. 1995.
25. Teixeira J, et al. Mullerian-inhibiting substance regulates androgen synthesis at the ranscriptional level. *Endocrinology* 1999; 140:4732-4738.
26. Gouedard L, et al. Engagement of bone morphogenetic protein type IB receptor and Smad1 signaling by anti-Mullerian hormone and its type II receptor. *J Bioi Chem* 2000; 36:27973-27978.
27. Rey, R. and Picard, J.Y. 1998. Embryology and endocrinology of genital development. *Bailliere's Clin. Endocrinol. Metabol.* 12: 17–33.
28. Eddy, E.M., Washburn, T.F., Bunch, D.O., Goulding, E.H.,Gladen, B.C.,Lubahn, D.B., and Korach, K.S. 1996. Targeted disruption of the estrogen receptor gene in male mice causes alteration of spermatogenesis and infertility. *Endocrinology* 137: 4796–4805.
29. Ogawa, S., Lubahn, D.B., Korach, K.S., and Pfaff, D.W. 1997. Behavioral effects of estrogen receptor gene disruption in male mice. *Proc. Natl. Acad. Sci.*94: 1476–1481.
30. Skoog SJ, Belman AB. Aphallia: its classification and management. *J Urol.* 1989;141(3):589-92.
31. Main, K., Schmidt, I.M., Toppari, J., & Skakkebaek, N. (2002). Early postnatal treatment of hypogonadotropic hypogonadism with recombinant human FSH and LH. *European Journal of Endocrinology*, 146, 75-79.
32. Fechner, A., Fong, S., & McGovern, P. A review of Kallmann syndrome: Genetics,pathophysiology, and clinical management. *Obstetrical and Gynecological Survey*,2008 ,63, 189-194.

33. Savage MO, Blum WF, Ranke MB et al. Clinical features and endocrine status in patients with growth hormone insensitivity (Laron syndrome). *J Clin Endocrinol, Metab* 1993; 77 : 1465-71.
34. Lee PD .Disease management of Prader-Willi syndrome..*Expert Opin Pharmacother.* 2002 ;3(10):1451-9.
35. Bergsma DR, Brown KS. Assessment of ophthalmologic, endocrinologic and genetic findings in the Bardet–Biedl syndrome. *Birth Defects* 1975; 11: 132–136.
36. Dattani MT, Martinez-Barbera JP, Thomas PQ, Brickman JM, Gupta R, Wales JK, Hindmarsh PC, Beddington RS, Robinson IC. HESX1: a novel gene implicated in a familial form of septo-optic dysplasia. *Acta Paediatr Suppl.* 1999; 88(433):49-54.
37. Toresson H, Fox M, Wales JKH, Hindmarsh PC, Krauss S, Beddington SP, Robinson ICAF. 1998. Mutations in the homeobox gene HESX1/Hesx1 associated with septo-optic dysplasia in human and mouse. *Nat Genet* 19:125–133.
38. Legouis, R., Hardelin, J.P., Levilliers, J., et al. (1991) The candidate gene for the X-linked Kallmann syndrome encodes a protein related to adhesion molecules. *Cell* 67,423-435.
39. Bojesen A., Juul S., Gravholt C.H.: Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab* 88. (2): 622- 626.
40. Zenaty D, Dijoud F, Morel Y, Cabrol S, Mouriquand P, Nicolino M, Bouvatier C, Pinto G, Lécointre C, Pienkowski C, Soskin S, Bost M, Bertrand AM, El-Ghoneimi A, Nihoul-Fekete C, Léger J. *J Pediatr.* Bilateral anorchia in infancy: occurrence of micropenis and the effect of testosterone treatment. 2006;149(5):687-91.
41. Rai M., Agrawal J.K., Sasikumar V., Singh S.K.: Bilateral congenital anorchia in three siblings. *Clin Pediatr* 33. 367-369.1994
42. Imperato-McGinley J, Guerrero L, Gautier T, Peterson RE. Steroid 5 α -reductase deficiency in man: an inherited form of male pseudohermaphroditism. *Science.* 1974; 27;186(4170):1213-5.
43. Carpenter TO, Imperato-McGinley J, Boulware SD, Weiss RM, Shackleton C, Griffin JE, Wilson JD. Variable expression of 5 α -reductase deficiency: presentation with male phenotype in a child of Greek origin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990 ;71(2):318-22.
44. Wisniewski, A., & Migeon, C. (2002). Long-term perspectives for 46, XY patients affected by complete androgen insensitivity syndrome or congenital micropenis. *Seminars in Reproductive Medicine*, 20, 297-304.
45. Melo KF, Mendonca BB, Billerbeck AE, et al, 2003 Clinical, hormonal, behavioral, and genetic characteristics of androgen insensitivity syndrome in a Brazilian cohort: five novel mutations in the androgen receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 3241-3250.

46. Skoog SJ, Belman AB. Aphallia: its classification and management. *J Urol* 1989; 141:589. Shamsa A, Kajbafzadeh AM, Javad Parizadeh SM, Zare MA, Abolbashari M Aphallia associated with urethro-rectal fistula and stones in the bladder and urethra. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2008;19(3):435-8.
47. Menon, P., & Khatwa, U. (2000). The child with micropenis. *Indian Journal of Pediatrics*, 67, 455-460 .
48. Vogt K. (2006). Microphallus. Emedicine from WebMD. Retrieved 12, 2007, from <http://www.emedicine.com/PED/topic1448.htm>.
49. Arisaka,O., Hoshi,M., Kanazawa, S., Nakajima, D., Numata,M.,Kuribayashi, T., et al. (2001). Systemic effects of transdermal testosterone for the treatment of microphallus in children. *Pediatrics International*, 43, 134-136.
50. Baskin, L., Sutherland, R., DiSandro, M.,Hayward, S., Lipschutz, J.,& Cunha, G.(1997). The effect of testosterone on androgen receptors and human penile growth. *The Journal of Urology*,158, 1113-1118.
51. Bertelloni, S., Scaramuzzo, R., Parrini, D.,Baldinotti, F., Tumini, S., & Ghirri, (2007). Early diagnosis of 5a-reductase deficiency in newborns. *Sexual Development*, 1, 147-151.
52. Charmandari, E., Dattania, M., Perry, L.,Hindmarsh, P., & Brooka, C.
53. (2001).Kinetics and effect of percutaneous administration of dihydrotestosterone in children. *Hormone Research*, 56, 177-181.
54. Kaya, C., Bektic, J., Radmayr, C., Schwentner, C., Bartsch, G., &Oswald, J. (2008). The efficacy of dihydrotestosterone transdermal gel before primary hypospadias surgery: A prospective,controlled, randomized study. *Journal of Urology*, 179, 684-688.
55. Main, K., Schmidt, I.M., Toppari, J., & Skakkebaek, N. (2002). Early postnatal treatment of hypogonadotropic hypogonadism with recombinant human FSH and LH. *European Journal of Endocrinology*, 146, 75-79.
56. Tietjen, D., Uramoto, G., Tindall, D., & Husmann, D. (1998).Micropenis in hypogonadotropic hypogonadism: Response of the penile androgen receptor to testosterone treatment. *The Journal of Urology*, 160, 1054-1057.
57. Byne, W. (2006). Developmental endocrine influences on gender identity,
58. implications for management of disorders of sex development. *The Mount Sinai Journal of Medicine*, 73, 950-959.
59. De Castro, R., Merlini, E., Rigamonti, W., & Macedo, A. Phalloplasty and Urethroplasty in children with penile agenesis: Preliminary report. *The Journal of Urology*, 177, 1112–1117.
60. Feldman KW, Smith DW. Fetal phallic growth and penile standarts for newborn male infants. *J Pediatr* 1975;86(3):395-8.
61. Al-Herbish AS. Standard penile size for normal full term newborns in the Saudi population. *Saudi Med J.* 2002;23(3):314-6.

62. M.Phillip, C.D.Boer, D.Pilpel, M. Karplus and S.Sofer. Clitoral and penile sizes of full term newborns in two different ethnic groups. *Journal of pediatric Endocrinology-Metabolism*:1996; 9,175-179
63. Vasudevan G, Manivarmane, Bhat BV, Bhatia BD, Kumar S Genital standards for south Indian male newborns Indian. *J Pediatr* 1995;62(5):593-6.
64. Lian WB, Lee WR, Ho LY. Penile length of newborns in Singapore. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13(1):55-62.
65. P.S.Cheng,J.P.Chanoine.Should the Definition of Micropenis Vary According to Ethnicity?. *Horm Res* 2001;55:278–281
66. Fok TF, Hon KL, So HK, Wong E, Ng PC, Chang A, Lau J, Chow CB, Lee WH; Hong Kong Neonatal Measurements Working Group. Normative data of penile length for term Chinese newborns. *Biol Neonate* 2005;87(4):242-5.
67. Sutan-Assin M, Rukman J, Dahlan A. Penile dimensions of newborn infants. *Paediatr Indones* 1989;29(7-8):146-50.
68. Fujieda K, Matsuura N. Growth and maturation in the male genitalia from birth to adolescence II. Change of penile length. *Acta Paediatr Jpn* 1987;29:220-3.
69. Troschev K. Contribution to the anthropometric study of the penis in a group of Bulgarian boys from birth to the age of seven years. *Acta Chir Plast*;11:140-142.
70. GabrichPN,VasconcelosJS,DamiãoR,daSilvaEA.PenileanthropometryinBrazilianchildrenandadolescents.*JPediatr(RioJ)*. 2007;83(5).
71. Boas M, Boisen KA, Virtanen HE, Suomi AM, Schmidt IM, Damgaard IN, Kai CM, Chellakooty M, Skakkebaek NE, Toppari J, Main KM. Postnatal penile length and growth rate correlate to serum testosterone levels: a longitudinal study of 1962 normal boys. *Eur J Endocrinol* 2006;154(1):125-9.
72. Cole T.J. & Green P.J. (1992). Smoothing reference centile curves: The LMS method and Penalized Likelihood. *Statistics in Medicine*.11, pp. 1305-1319.
73. Ozbey H, Temiz A & Salman T. A simple method for measuring penile length in newborn and infants. *BJU Int* 1999:1093-4.
74. Wang CH, Lin WD, Bau DT, Tsai CH, Liu DC, Tsai FJ. Penile length of normal boys in Taiwan. *Acta Paediatr Taiwan* 2006;47:293-6.

8. ÖZET

Bu araştırmanın amacı, prepubertal çocuklarda penis boyu anormal değerlendirmelerinin yapılabilmesi için gerekli olan toplumumuz referans değerlerinin elde edilebilmesi ve farklı etnik topluluk ve coğrafyada yaşayan çocuklarla toplumumuz çocuklarının ortalamaları arasında fark olup olmadığını belirlemektir.

Penis boyu ölçümlerinde tam gerdirilmiş penis boyu ölçüm yöntemi kullanılırken, penis çevresi ölçümünde ise penis orta kısmının çevresinin ölçümü yapılmıştır. Bütün ölçümler tek bir araştırmacı tarafından ve iki defa yapıp ortalama değerleri alınmıştır.

Gönüllüler üniversitemiz genel pediatri polikliniğine başvuranlar, iki ilköğretim okulu taramasındaki öğrenciler, Etlik Zübeyde Hanım Doğumevi ve hastanemiz bebek odasında doğan bebeklerden oluşmuştur. Prematürite, obezite, kronik hastalık, hipospadias, endokrinolojik hastalığı olanlar çalışmaya alınmamıştır.

Kesitsel olarak planlanan çalışmada, penis boyu ve çevresi ile yaş, boy uzunluğu, vücut ağırlığı ve boy yaşı arasındaki ilişki Pearson Korelasyon testiyle incelendi. Mevcut çalışma ile daha önce yapılmış çalışmalar arasında penis boyu ve ölçümlerinin benzer olup olmadığı Tek Örneklem t testiyle değerlendirildi. Referans yüzdelik eğrilerinin oluşturulmasında Penalized Olabilirlik'le LMS yöntemi uygulandı.

Çalışma sonucunda penis boyu ve çevresi ile ilgili normal değerler, persentil eğrileri tanımlanmış, literatürdeki diğer çalışmaların sonuçları ile karşılaştırmalar yapılmıştır. Mevcut kullanılan ve referans olarak kabul edilen penis boyu değerleri ile Türk çocuklarının penis boyu karşılaştırmalarında çalışmamız sonucunda anlamlı farklılıklar olduğu ortaya çıkmıştır. Benzer coğrafyalar ve benzer etnik topluluklarda benzer penis boyu ölçümleri olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma ile literatüre prepubertal çocuklarda penis çevresi ölçümleri için yeni referans değerler sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Penis Boyu , Penis Çevresi, Prepubertal, Yenidoğan

9.SUMMARY

The aim of this study is to evaluate abnormal penis length in children by establishing the reference values in Turkish population and to compare the mean penis length and other parameters with alternates from different ethnic populations and geography

Complete stretch penis length and midpenis circumference measurements were used for penis length and penis circumference evaluations, respectively. All measurements were done twice by only one investigator and mean values were recorded.

General pediatry patients of Gazi University, students of two different primary schools, newborns of Etlik Zübeyde Hanım Doğumevi and Gazi University are the participants of our study. Prematurity, obesity, chronic disease and hypospadias were exclusion criterias for this study.

In this cross sectional study, the relation of penis length and circumference with age, height, weight and height age of patient was investigated by Pearson correlation test. Single sample t test was used in order to compare the similarity of our study findings with the previous ones for penis length measurements. While composing reference percentage curves, LMS method with Penalized probability was used.

Finally, normal values for penis length and circumference, percentile curves were established and these findings were compared with the results of previous studies. Significant differences were found between penis length of

Turkish children and recently used reference values for evaluating penis length. Similar penis length values were detected in similar ethnic populations and children living in similar geography. With this study novel reference values for penis length in prepubertal children were presented to the literature.

Key words: Penis length , penis circumference, prepuberty, newborn

EK -1

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı Prepubertal Çocuklarda Penis Boyu Ölçümleri'dir.

Bu araştırmanın amacı, Prepubertal Türk çocuklarında normal penis boyutlarını saptamaktır. Bu araştırmada sizin cinsel organ muayeneniz yapılacak cinsel organınızın boyutları belirlenecektir. Bu araştırmada bir defa cinsel organ muayeneniz yapılacaktır olup, araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 1500' dır.

Bu araştırma ile ilgili olarak yapılan muayenede bir anormallik çıktığı takdirde önerilere uyma sizin sorumluluklarınızdır.

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi tarafından karşılanacaktır. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05336808719 nolu telefondan Dr.Yaşar H. ONGANLAR'A başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. **Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır.** Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan

çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilecektir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

Çalışmaya Katılma Onayı

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırıcıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza

EK- 2



T.C
ANKARA VALİLİĞİ
Milli Eğitim Müdürlüğü

SAYI : B.08.4.MEM.4.06.00.31-540/1000/9
KONU : Sağlık Taraması.

10/11/2009

MÜDÜRLÜK MAKAMINA
ANKARA

İLGİ: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığının 06.11.2009 tarih ve 9576 sayılı yazıları.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Pedatrik Endokrinoloji Bilim Dalı Sorumluluğunda, Araş. Gör.Dr. Yaşar Hüseyin ONGANLAR
tarafından 15 Kasım ve Aralık 2009 tarihleri arasında ilimiz Sincan Mehmet Akif Ersoy İlköğretim
Okulu, Sincan Cumhuriyet İlköğretim Okulu, Çankaya Gülten Muharrem Pakoğlu İlköğretim okulu,
Çankaya Tevfik İleri İlköğretim Okulu, Mamak Abidin Paşa İlköğretim Okulu ve Mamak Demirli
Bahçe İlköğretim Okulunda "6-12 yaş arası erkek çocukların boy, vücut ağırlığı, testis hacmi ve
penis boyu" ölçümlerini yapma isteği ilgi yazı ve eklerinde belirtilmektedir.

Söz konusu sağlık taramasının 15 Kasım – Aralık 2009 tarihleri arasında eğitim öğretim
aksatılmadan okul müdürlerinin denetimi ve gözetiminde yapılması Müdürlüğümüzce uygun
görülmektedir.

Makamlarınızca da uygun görüldüğü takdirde OLUR'larınıza arz ederim.

Onur KAYA
Müdür
Milli Eğitim Müdür Yardımcısı

OLUR
.../11/2009
Kâmil AYDOĞAN
Vali a.
Milli Eğitim Müdürü

Adres: Sağlık Bölümü D. Blok Beşevler/ANKARA
TEL: 413 3314

EK- 3 a[illegible]

EK- 3 b

KLİNİK ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ETİK KURUL DEĞERLENDİRME FORMU				
ETİK KURULUN ADI	ANKARA 1 NOLU KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU			
AÇIK ADRES	PINARBAŞI MAHALLESİ ARDAHAN SOKAK NO:25 KEÇİÖREN /ANKARA			
TELEFON	0312 356 90 31-0312 356 90 00 / 2054-1146			
FAKS	0312 356 90 31			
E-POSTA	keabetikkurul@gmail.com			
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Prepubertal çocuklarda penis boyu ölçümleri		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU			
	EUDRACT NUMARASI			
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Peyami CİNAZ		
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Endokrinolojisi		
	KOORDİNATÖRÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI			
	KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI			
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı		
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başevler ANKARA		
	BAŞVURULAN ETİK KURULUN ADI	ANKARA 1 NOLU KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU		
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ			
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ ☒ AKADEMİK AMAÇLI ☐		
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
FAZ 3		☐		
FAZ 4		☐		
BE/BY		☐		
DİĞER		☐		
İLACI DIŞI ARAŞTIRMA		☒ Diğer ise belirtiniz:		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒ ULUSLARARASI ☐	
	Belirtiniz Klinik			
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			
	OLGU RAPOR FORMU			
	Belge Adı	Dili		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐		
	EKSORTA	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐		
	HASTA KARTI/GÜNÜKLERİ	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐		
	ILAN	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐		
	YILLIK BİLDİRİM			
	Açıklama			

Etil Kurul Değerlendirme Formu
28 Nisan 2009 Versiyon No:1

ANKARA 1 NOLU KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

11. ÖZGEÇMİŞ

Araştırmacı Adı Soyadı: Dr. Yaşar Hüseyin ONGANLAR

Doğum Tarihi: 01.01.1981

Doğum Yeri: Samsun

Eğitim Durumu:

1999-2004: Samsun 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi; (2-6. Sınıflar)

1998-1999: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi ; (1.Sınıf)

1995-1998: Samsun 19 Mayıs Lisesi

1992-1995: Samsun Atatürk Ortaokulu

1987-1992: Samsun Atatürk İlkokulu

Yabancı Dili: İngilizce

Email: yashongs@yahoo.com