

HİPOSPADİAS | HYPOSPADIAS

Hipospadiasın Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi
Etiology and Epidemiology of Hypospadias**Koray Ağras, Aslı Uncugil**

Sağlık Bakanlığı, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği, Ankara

Özet | Abstract

Son yıllarda endokrin bozucular hipotezinin ortaya atılması ile birlikte, literatürde hipospadias ile ilgili etiyolojik ve epidemiyolojik çalışmalar popülerite kazanmıştır. Bu derlemede bu çalışmaların özetlenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Epidemiyoloji, etiyoloji, hipospadias

After the introduction of the “endocrine disruptors hypothesis” in recent years, etiologic and epidemiologic studies about hypospadias have gained popularity in the literature. In this review, a summary of these studies was aimed at.

Key words: Hypospadias, etiology, epidemiology

Hipospadiasın Etiyolojisi

Hipospadias insanlarda en sık (insidansı 1/250-300) görülen konjenital anomalilerden biridir. Fakat hipospadiaslı olguların ancak %20 kadarında bir sebep ortaya konabilmektedir.(1) Bu olguların çoğu da proksimal hipospadiaslı olgulardır ve bu olgulardaki penislerin yapıları incelendiğinde anatomilerinin androjen yetmezliği veya androjen duyarlılığı olan, ya da androjen reseptör defektli olgularla uyumlu olduğu görülür. Oysa distal hipospadiaslı olguların anatomileri incelendiğinde, hipospadiası sadece androjen yollarındaki defektlerle açıklamak mümkün olmamaktadır, çünkü çoğu olguda yeterli büyüklükte bir fallus bulunmakla beraber, izole üretral kapanma defekti ile birlikte yetersiz prepsiyum gelişimi söz konusudur. Bu verilerden hareketle, son yıllardaki çalışmalarda hipospadiasın poligenik modelle uygun olarak multifaktöryel etiyolojili bir patoloji olduğu görüşü ağırlık kazanmıştır. Daha iyi anlaşılır olması için hipospadiasa neden olan etiyolojik faktörler üç başlık altında incelenecektir: Endokrin faktörler, genetik faktörler, çevresel faktörler.

Endokrin Faktörler

Androjen ve östrojen reseptörlerinin normal fetal gelişim süresince genital tüberkülün özellikle de üretral pleytinin üzerinde bolca eksprese oldukları immünhistokimyasal çalışmalarda gösterilmiştir.(2, 3) Normal genital gelişimin androjen varlığı veya yokluğuyla açıklanması, bazı otörlerin hipospadiasın interseksin hafif bir formu olduğunu hipotezini ileri sürmelerine neden olmuştur. Bu hipoteze göre hipospadias androjenik yolların etkilendiği bir endokrinopati

neticesinde gelişir. Örneğin androjen reseptörlerindeki bir mutasyon yada reseptörlere hormonun bağlanmasından sonraki bir problem hipospadiasa yol açabilir. Proksimal hipospadiası olan dört yaş altındaki 15 çocukta yapılan bir çalışmada, olguların onbirinde altı farklı endokrin patoloji tespit edilmiştir.(4) Bu çalışmadaki en belirgin bulgu, yedi olguda izlenen insan korionik gonadotropinine (hcG) verilen subnormal testosteron cevabıdır. Androjen rezistansı olan (androjen insensitivite sendromu) olgularda hipospadiasın da birlikte rapor edildiği birçok çalışma mevcuttur. Steroid hormon biyosentezinde esansiyel olan 3β-hidroksi steroid dehidrogenaz enziminin eksikliğinin genotipi erkek olan infantlarda inkomplet maskulin gelişime ve hipospadiasa yol açtığı gösterilmiştir.(5) Bu bulgulardan farklı olarak, Holmes ve arkadaşları inmemiş testisi veya ek bir genital anomalisi olmayan 48 hipospadiaslı erkek çocukta kolesterolden androstenediona kadar olan enzimlerin hiçbirinde defekt olmadığını ortaya koymuşlardır.(6) Günümüzde bu verilerle tüm hipospadiaslı olgularda bir endokrinopati olduğunu söylemek mümkün değildir.

Genetik Faktörler

Hipospadiasın gelişiminde çevresel faktörlerle ilişki içinde olan birçok genin rol aldığı düşünülmektedir. Hipospadiaslı olguların %7'si aileseldir, yani çoğu olgu sporadik olup, genetik geçiş söz konusu değildir. Hipospadiasla ilişkili olduğu gösterilen genler Tablo 1'de gösterilmiştir. (7-41) Bu genlerin çoğu genital gelişimde rol oynadıklarından, defektlerinde hipospadiasla birlikte diğer genital gelişim anomalilerinin (mikropenis, inmemiş testis, bifid skro-

Tablo 1. Hipospadiasla ilişkili olduğu gösterilen genler ve ilgili referanslar

Gen	Etki Mekanizması	Genin defektif olduğu hayvan modellerinde (knockout) hipospadias tespit edilen makaleler ve izlenen ek patolojiler	Hipospadiaslı çocuk olgularda defektif genin tespit edildiği makaleler ve izlenen ek patolojiler
► Erken (hormondan bağımsız) genital gelişim döneminde etkili olan genler			
SRY SOX9 DMRT1 GATA4	• Testiküler farklılaşmanın sağlanması		(7, 8) Testiküler disgenezi
WT1	• Testiküler farklılaşmanın sağlanması	(9-11) Anorşi, bilateral renal agenezi, defektif genital tüberkül gelişimi	(12) Sendromik hipospadias
SHH	• Üretranın şekillenmesi • Genital tüberkülün mezenkimi ve üroteli arasındaki hücre etkileşimlerinin düzenlenmesi	(13-15) Penil ve klitoral agenezi, persistan kloaka	Hipospadiaslı olgularda henüz mutasyonu bildirilmemiştir
FGFR2	• Fibroblast büyüme faktörü reseptörü-2 • Androjen reseptör transkripsiyonu ile ilişkili	(16)	(17)
FGF-10	• Fibroblast büyüme faktörü-10	(15)	
FGF-8	• Fibroblast büyüme faktörü-8	(16)	(17)
BMP4 BMP7	• Kemik Matriks proteini • Genital tüberkülde epitelyum-mezenşim etkileşiminde etkili	(18) Genital tüberkülün gelişmemesi	(19)
HOXA HOXD	• Non-endokrin penil gelişim • FGF-8 ve BMP-7 proteinlerinin indüksiyonu • AR ekspresyonu	(18) Defektif penil gelişim	(20, 21) el-ayak-genital sendromu
Wnt-beta catenin	• GT'nin gelişimi, hücre-hücre adhezyonları	(22) Genital tüberkülün gelişmemesi	(23) Proksimal hipospadias
► Geç (Hormona bağımlı) genital gelişim döneminde etkili olan genler			
Androjene bağımlı genler			
5 alpha redüktaz tip 2	• Testosteronun dihidrotestosterona dönüştürülmesi		(8, 24, 25) Proksimal hipospadias ve diğer genital anomaliler
Androjen reseptörü (AR)	• Androjenin hücrelerde etki göstermesi	(15) hipoplazik glans penis ve korpus kavernozum	(26-28) Proksimal hipospadias, inmemiş testis, mikropenis
HSD17B3	• Androstenodionun testosterona dönüşümünü katalizleyen 17 beta OH steroid dehidrogenaz enzimini kodlar		(29)
FKBP52	• Androjen reseptörünün ko-şaperonudur.		(30)
MAMLD1 (CXorf6)	• Testiküler testosteron üretimi		(31-34) 46 XY cinsel gelişim bozukluğu, mikropenis, bifid skrotum
EfnB2 EphB2	• Üretral kapanma ve skrotal gelişim	(35, 36)	
Östrojene bağımlı genler			
Östrojen Reseptör alfa	• Östrojenin hücrelerde etki göstermesi		(37)
Östrojen Reseptör-beta	• Östrojenin hücrelerde etki göstermesi		(38, 39)
ATF-3	TGF-beta sinyalizasyon yolağında etkili (genital tüberkülde epitelyum-mezenkim etkileşimi)		(40, 41)

tum hatta kloakal anomaliler vb.), görülmesi beklenen bir durumdur. Ancak asıl sorulması gereken soru izole hipospadiaslı olgularda neden diğer genital anomalilere rastlanılmadığıdır veya soru tersine de sorulabilir: Sıklıkla diğer genital anomalilerle birlikte olan proksimal hipospadiaslı olguların birçoğunda rastlanılan gen defektlerine, distal hipospadiaslı olgularda neden rastlanılmamaktadır? Son yıllarda bu soruya cevap arayan birçok araştırmadan, hipospadiaslı olgular ile normal kontrol grubunun karşılaştırıldığı az sayıdaki makalelerde öne çıkan iki gene dikkat çekilmektedir: MAMLD1 (eski adıyla CXorf6) ve ATF-3.

MAMLD1 geni, Notch reseptörlerinin transkripsiyonel aktivatörüdür. MAMLD1 geninin 46, XY cinsel gelişim bozukluğu olan dört olguda (penoskrotal hipospadias, bifid skrotum, mikropenis) mutasyonlu olduğu gösterilmiştir.(32) İzole hipospadiaslı (distal ve proksimal) olgularda da bu genin mutasyonlarının yaklaşık %10 oranında görüldüğü bildirilmiştir.(33) Bu mutasyonlara kontrol grubunda hiçbir olguda rastlanmamıştır. Fare modelinde bu genin defekti Leydig hücrelerinden testosteron salınımını azaltmaktadır. Bu da MAMLD1 mutasyonunun testiküler disfonksiyon yaparak hipospadiası yol açtığını düşündürmektedir.(32, 34)

Wang ve arkadaşları hipospadiası olan ve olmayan olguların dokularında yaptıkları karşılaştırmalı mikroarray analizinde, östrojene cevap veren ve östrojen reseptörü ile etkileştiği bilinen ATF-3 adlı genin ekspresyonunun anlamlı olarak farklı olduğunu bulmuşlardır.(42) Bu bulgu insan prepişyum dokusundaki immunohistokimyasal çalışmalarda hipospadik örneklerde %86 oranında pozitif ATF-3 ekspresyonuna karşı, normal penislerde %13 oranında ekspresyon bulunması ile doğrulanmıştır.(43) Vurgulanması gereken bir başka nokta ATF-3 ün bu anormal ekspresyonunun daha çok üretranın patolojik hipospadik bölgesinde lokalize olmasıdır.(41) Bu gen östradiol tarafından hem *in vivo* hem de *in vitro* ortamda up-regüle olmaktadır.(44, 45) ATF-3'ün upregüle olması, olumsuz şartlarda verilen bir hücresel cevap olarak algılanabilir. ATF-3 transforming growth factor-betanin (TGF-beta) dokular üzerindeki etkisine aracılık etmektedir.(46, 47) Bir başka deyişle ATF-3, TGF-beta sinyal yolağının bir parçasıdır ve genital tüberkül epitel hücreleri içerisindeki uyarılara TGF-beta yolları aracılığıyla cevap vermektedir. Sonic hedgehog (SHH) geninin başlattığı bir gen aktivasyon kaskadı sonucunda TGF-beta yolları aktive olmakta ve normal genital gelişim gerçekleşmektedir. Ancak bu kaskaddaki bir problem TGF-beta yollarını etkileyerek epitel-mezenkim etkileşimlerini ve TGF-betanin steroid hormon reseptörleriyle olan etkileşimini bozar, sonuç olarak ATF-3 geni up-regüle olur ve hipospadias ortaya çıkar. Hipospadias gelişiminde tanımlanan bu mekanizmal teori, Willingham ve arkadaşları tarafından ortaya atılmıştır.(48) Oldukça karmaşık görünen hipospadiasın genetik kökeni konusunda Kalfa ve Kojima tarafından iki yeni detaylı derleme makale yayınlanmıştır.(1, 49)

Çevresel Faktörler

Son yıllarda testis kanseri, kriptorşidizm, hipospadias gibi erkek üreme sistemi hastalıklarında görülen belirgin artış ve sperm kalitesinde muhtemel düşüş, bu bozuklukların fetal ve neonatal dönemde estrojenik maddelere maruz kalınmasına bağlı olarak ortaya çıktığı hipotezinin geliştirilmesine neden olmuştur. Bu noktadan hareketle Skakkebaek ve arkadaşları Testiküler Disgenezis Sendromu (TDS) denilen klinik bir tanımlama yapmışlardır.(50) Bu sendrom, aralarında endokrin bozucuların da bulunduğu çevresel faktörlerle genetik faktörlerin ortak etkileşimi sonucu ortaya çıkmakta ve hipospadias dışında, inmemiş testis, semen parametrelerinde bozukluk ve testis kanseri olmak üzere dört farklı klinik tabloya neden olmaktadır.

Amerikan Çevre Koruma Örgütü'nün tanımına göre, vücutta homeostazın idamesini ve gelişim sürecinin kontrol ve fonksiyonlarını sağlayan hormonların sentezini, salınımını, transportunu, metabolizmasını, bağlanması, etkisini ve/veya atılımını engelleyen ve sağlıklı organizma ile ondan sonra gelecek neslin gelişimsel sürecini bozan eksojen maddelere endokrin bozucular denir. Bu maddeler en çok doğada (atmosfer, su, toprak), kozmetik ürünlerde, plastik ve oyuncak sanayinde kullanılan maddelerde ve yiyeceklerde (et ve süt ürünleri, meyve ve sebzeler) bulunmaktadır. İlaç olarak üretilen bazı maddelerin de endokrin bozucu etkileri olduğu bilinmektedir. Endokrin bozucularla temas anne karnında başlar. İlerleyen dönemlerde anne sütü, cilt, gastrointestinal ve solunum sistemleri aracılığı ile temas devam eder. Doğal veya sentetik yapıda olabilen endokrin bozucuların aktiviteleri sinsi veya latent olup, etkilerinin ortaya çıkması yetişkin döneme dek sürebilir. Metabolizmaları yavaştır ve vücutta çeşitli dokularda (yağ, karaciğer vb.) birikirler. Etkileri genellikle hormonlara benzemektedir ve en sık bilinen etkileri östrojenik, anti-östrojenik, androjenik ve anti-androjenik etkileridir. Doğal hormonlardan daha az veya daha fazla etkili olabilirler. TDS dışında en fazla gözlenen etkileri, immün sistem hastalıkları, tiroid fonksiyon bozuklukları ve obezitedir.

Hipospadias ile endokrin bozucular arasında bir ilişki olabileceği yönündeki varsayım sadece epidemiyolojik verilere değil, laboratuvar ve insan çalışmalarına, ayrıca vahşi hayattan gelen verilere dayanmaktadır:

a) Laboratuvar çalışmalarına dayalı kanıtlar

Laboratuvar çalışmalarında birçok endokrin bozucunun normal genital gelişimde sözkonusu olan endokrin veya parakrin yolları etkilediği bildirilmişse de, bunlar içinde çok azının hipospadiasla ilişkisi incelenmiştir (Tablo 2):

Eskiden tarımda kullanılan ve günümüzde doğada milyonlarca tonu birikmiş olan DDT'nin persistan metaboliti olan p,p'-DDE gebe farelere gavaj ile verildiğinde erkek yavrularda anogenital mesafelerinde kısalma, hipospadias ve inmemiş testis olduğu görülmüştür.(51) Meyve ve sebzeleri fungal enfeksiyonlardan korumak için kullanılan Vinclozolin isimli madde ratlarda areolar dokularda belirgin-

Tablo 2. Laboratuvar hayvanlarında hipospadiasa neden olduğu bildirilmiş endokrin bozucular.

Kimyasalın tipi	Kimyasalın adı
Tarım ve halk sağlığı	
İnsektisid	p, p'-DDE
Fungisid	Vinclozolin, procymidone
Herbisid	Linuron
Endüstriyel	
Plastik maddeler	Dibutil fitalat, dietilheksil fitalat, bisfenol-A
Sentetik östrojenler ve ilaçlar	Diethylstilbesterol, Loratadine
Fitoöstrojenler	Genistein

leşmeye, fallus anomalilerine ve tüm erkek fetüslerde hipospadiasa neden olmaktadır.(52, 53) Yaptığımız bir çalışmada vinclozolinin erkek fetüslerdeki feminizan etkilerinin yanı sıra dişi fetüslerde de virilizasyona neden olduğu ve bunu yaparken östrojen ve progesteron reseptörlerini etkileyerek steroid hormon sinyalizasyonunu bozduğu ortaya konmuştur.(54) Vinclozolinin neden olduğu anomalilere, pestisidler içinde fungisid etkili Promycidone ve Proklaraz ile herbisid etkisi nedeniyle tarımda çok yaygın kullanılan Linuron'un da neden olduğu bilinmektedir.(53, 55) Plastik maddeleri yumuşatması amacıyla kullanılan fitalatlar, ayrıca birçok kozmetik maddelerde, ev temizlik ürünlerinde ve boyalarda bulunmaktadır. Dibütil fitalat (DBP) ve dietilheksil fitalat (DEHP) isimli fitalatların ratlarda anogenital mesafede kısalma, epididim agenezi, inmemiş testis ve hipospadiasa neden olduğu bildirilmiştir.(53, 56) Dietilstilbesterol (DES) isimli maddenin gebe ratlara verilmesi, erkek yavrularda hipospadiasa neden olmaktadır.(57) Bir çalışmamızda, anti-histaminik ilaçlar içinde dünyada kullanımı en yaygın olan "Loratadin" etken maddeli ilacın anne farelere oral yolla verildiğinde erkek fetüslerde hipospadiasa neden olduğu ortaya konmuştur. Loratadin bu etkisini sentetik östrojenlere benzer şekilde steroid hormon reseptör ekspresyonunu bozarak göstermektedir.(58) Fito-östrojenler bitkilerde doğal olarak bulunan östrojenik maddelerdir. Soyada, şifalı bitkilerde ve baharatlarda bol miktarda bulunurlar. Gebe fareleri gebelikleri döneminde bir soya proteini olan "Genistein" ile beslediğimiz bir başka çalışmamızda, erkek fetüslerin %25'inde hipospadias geliştiği gözlenmiştir.(59)

b) İnsanlardaki araştırmalara dayalı kanıtlar

İnsanlığın endokrin bozucular ile temasının öyküsü 1920'li yıllarda başlar ve 2. Dünya Savaşı yıllarına kadar giderek artar. Bu dönemde gebe kalan annelerden doğan çocuklar (1940-1950) in utero maruziyeti olan ilk nesildir. Bu nesilin de üreme çağına gelmesiyle in utero maruziyeti olan ikinci nesil dünyaya gelir (1970-1980). İkinci nesilden ise yeni yeni üçüncü nesil meydana gelmektedir. Endokrin bozucuların insanlara etkilerine ait verilerimizin çoğu ikinci nesile aittir.

DES yapı olarak östrojene benzememekle birlikte östrojen reseptörlerinin potent bir uyarıcısıdır. Eskiden et ve süt ürünlerinin üretiminde anabolik etkisi nedeniyle kullanılan

DES, bundan birkaç dekad öncesine kadar gebelerde düşüklüklerin önlenmesi amacıyla milyonlarca kadın tarafından kullanılmıştır. DES kullanan kadınlardan dünyaya gelen erkek veya kız çocuklarında çok ciddi yan etkiler gözlenmiştir. Kızlarda vajinal adenozisten adenokansere, subfertilite-den prematür ölümlere kadar birçok patolojiye neden olmuşken, erkeklerde inmemiş testis, mikrofallus ve testis kanseri gibi birçok ciddi tablo ile karşılaşmıştır. DES'in hipospadiasla ilişkili olabileceğine dair ilk yayın Klip ve arkadaşlarından gelmiştir.(60) Buna göre annelerinin gebelikleri esnasında DES'e maruz kalan 205 erkek çocuğun 4'ünde (%2) hipospadiasa rastlanılmıştır. Bu sonuçlar Brouwers ve arkadaşları tarafından da desteklenmiş ve DES'in etkilerinin DES'e maruz kalan kuşağın devamı olan ikinci hatta üçüncü nesilde de devam ettiği ileri sürülmüştür.(61) Ancak yeni yayınlanan bazı çalışmalarda aksi bulgulara rastlandığından bu konu hala tartışmalıdır.(62, 63)

Vejeteryan annelerin çocuklarında hipospadias insidansının daha fazla olduğu bildirilmiş ve bu bulgunun fetüsün in utero dönemde fito-östrojenlere maruz kalmasına bağlı olduğu öne sürülmüştür.(64) İkinci trimester sırasında amnion sıvısında fito-östrojenlere yüksek düzeyde rastlanması bu bulguyu desteklemiştir.(65)

Düşük doğum ağırlığı hipospadias için iyi bilinen bir risk faktörüdür.(66) Tehlikeli atıkların olduğu bölgelerde yaşayan annelerin düşük doğum ağırlıklı bebeğe sahip olma şansı daha fazladır.(67)

Poliklorlu bifeniller (PCB) ve dioxinler yağ dokusunda biriken maddelerdir. 1979 yılında Tayvan'da PCB ve poliklor dibenzofuranler (PCDF) ile kontamine olmuş pirinç yağını tüketen annelerin çocuklarında tüm sistemleri etkileyen, mortalite ile sonuçlanabilen YuCheng hastalığı denen bir tabloyla karşılaşmıştır. Düşük doğum ağırlığı ve penis kısalığı bu tablonun en sık görülen komponentleridir.(68) İsveç'in doğu (Baltık kıyası) ile batı kıyasında yaşayan çocuklar arasında, doğum sonrası ve çocukluk dönemlerindeki ağırlıklarının açısından, doğu kıyasında yaşayan çocuklar aleyhine anlamlı farklılıklar görülmüştür.(69, 70) Bu bulgu PCB, PCDF ve dioksin gibi maddelerin balıklarda birikmesi ve bu yiyeceklerin doğu kıyasında daha çok tüketilmesine bağlanmıştır. Dioksinler ile hipospadias arasındaki en belirgin ilişki 1976'da İtalya'da Seveso Facia'sı olarak bilinen olaydan

sonra ortaya çıkmıştır. Dioksin üreten bir fabrikada patlama olmuş ve etrafa yayılan Dioksin önce atmosfere sonra da toprağa karışmıştır. Fabrika etrafındaki yaşama alanları fabrikadan uzaklıklarına göre bölgelere ayrılmış ve fabrikaya en yakın olan bölgede kaydedilen 26 gebeliğin hiçbirinde canlı doğum olmamıştır. Fabrikaya ikinci derecede uzak olan bölgede gerçekleşen 45 gebeliğin 4'ünde hipospadiasa rastlanmış (yaklaşık 1/100 veya erkek doğumların 1/54'ü) ve fabrikadan uzaklaştıkça hipospadias prevalansının 249 doğumda 4'e (yaklaşık 1/602 veya erkek doğumların 1/305'i) düştüğü gözlenmiştir.(71)

c) Vahşi hayattan gelen kanıtlar

Çevresel kirlenmeler doğada yaşayan hayvanları da etkileyerek genital organ gelişiminde patolojilere neden olabilmektedir. Örneğin Kolombiya Nehri'nde yaşayan su samurlarında ve kutup aylarında penil gelişim anomalileri tespit edilmiş ve bu sonucun hayvanlarda yüksek miktarda olduğu tesbit edilmiş organoklorinlere bağlı olabileceği bildirilmiştir. (72-74) Su samurlarındaki penis anomalilerinin şiddeti, doz cevap ilişkisinde olduğu gibi artmış organoklorin maruziyeti ile artmaktadır. Penil anomaliler, Florida'daki göllerde artmış östrojenik ve anti-androjenik madde düzeylerine bağlı olarak timsahlarda da görülmüştür.(75)

Hipospadiasın Epidemiyolojisi

Hipospadiasta Risk Faktörleri

Hipospadias hastalığına ait olan risk faktörlerinden bazıları eskiden beri bilinmektedir. Bunlara ilk örnek ilerlemiş anne yaşıdır. Otuz beş yaşın üzerindeki annelerin bebeklerinde rastlanan hipospadiaslı olgular, 20 yaşından genç annelerin bebeklerine göre %50 daha fazla bulunmuştur.(29) Düşük doğum ağırlığının da önemli bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca annede daha önce ölü doğum öyküsü varsa veya büyük kardeşte hipospadias mevcutsa kardeşinde hipospadiasa rastlanma şansı daha fazladır.(30) İkiz gebeliklerde, özellikle ikizlerden her ikisi de erkeğe hipospadias riski daha fazla bulunmuştur. Monozigotik ikizlerde de hipospadias dizigotik ikizlere oranla daha fazladır.(31) Ancak monozigotik ikizlerin her ikisinde eş zamanlı hipospadias olması kural değildir. Annenin diyabetli olması veya gebeliğinde preeklampsi geçirmesi de bebeğinde hipospadias gelişmesi ile ilişkilidir.(32, 33) Hipospadiasın en fazla beyaz ırkta görüldüğü bildirilmişse de, ırkın önemli bir risk faktörü olmadığı düşünülmektedir.(34) Alkol kullanımı ile hipospadias riskinin arttığı bildirilmişse de, aynı ilişki sigara kullanımı için bulunamamıştır.(35, 36) Oral kontraseptif kullanımı ile hipospadias riski arasında bağlantı olup olmadığı konusu tartışmalıdır. Progesterinleri veya kombine progesterin ve östrojen preparatlarını kullanan kadınların çocuklarında normalde rastlanılanın 4 katı hipospadias geliştiği bildirilmiştir.(42) Ancak başka bir epidemiyolojik araştırmada oral kontraseptif kullanan annelerin çocuklarında hipospadias riskinin artmadığı belirtilmiştir.(43) *In vitro* fertilizasyon yapılan annelerin erkek çocuklarında hipospadias görülme riski

normalden 5 kat fazla olup, bu sonucun annenin kullandığı progesterona bağlı olacağı düşünülmüştür.(44) Nitekim gebe farelere oral yolla medroksiprogesteron vererek fetüs dış genital organlarının morfolojisini incelediğimiz bir çalışmamızda, erkek dış genital organlarında feminizasyon, dişi dış genital organlarında virilizasyon yönünde bulgulara rastlanmıştır.(45) Pestisidlerin sıkça kullanıldığı tarım sanayisinde çalışanlar işçilerin çocuklarında hipospadias görülme sıklığında bir artış olup olmadığı tartışmalıdır.(2, 3) İtalya'da endüstrinin ve tarımın yaygın olduğu iki farklı kasabada yapılan bir çalışmada, pestisid kullanımının hipospadias için önemli bir risk faktörü olduğu ortaya çıkmıştır.(46) Yüksek riskli gebeliklerde 1970'lerin öncesinde düşüklerin önlenmesi amacıyla kullanılan Diethylstilbesterol isimli östrojenik maddeye maruz kalmış annelerin çocuklarında da hipospadias riskinin arttığı belirtilmiştir.(8)

Görüldüğü gibi, hipospadiasın ortaya çıkmasında genetik ve endokrin nedenlere ek olarak, anne yaşı, gebelik ile ilgili problemler, beslenme, ilaç kullanımı ve çevresel faktörler gibi birçok faktör etkilidir. Dolayısıyla, hipospadias birçok faktörün etkileşimi sonucu ortaya çıkan "multifaktöriyel" bir hastalıktır. Hipospadiasın prevalansındaki artışın önüne geçilebilmesi ancak söz konusu risk faktörlerinin azaltılması yönünde çaba sarfedilmesiyle mümkündür.

Hipospadiasta Prevalans Verileri

Hipospadias prevalansında artış trendi olduğunu iddia eden ve endokrin bozucular hipotezini destekleyen verilerin çoğunluğu 1960-1970 yılları arasına ait olup, Kuzey Amerika ile Avrupa'daki birkaç ülkenin verilerine dayanmaktadır. Tartışmalı olan endokrin bozucular hipotezine daha objektif ve daha doğru yorumlar katabilmek için, dünya çapında ve uygun metodoloji ile elde edilen verilerin dikkatlice incelenmesi gerekmektedir. Böylelikle ürologların ve çocuk cerrahlarının yıllardır tedavi etmekle meşgul oldukları bu hastalığın belki de ortaya çıkmadan önlenmesi mümkün olacaktır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde hipospadias prevalansının arttığına dair yayınlanan ilk yayın Ulusal Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin (CDC) raporudur.(76) Bu makalede Atlanta Metropolü Konjenital Defektleri Önleme Programına (MACDP) ait veriler analiz edilmiş ve makalenin yayınından önceki 25-30 yıllık dönemde hipospadias prevalansında 3-5 kat artış olduğu tespit edilmiştir. 1968 ile 1993 yılları arasında hipospadiaslı hasta oranı onbin toplam canlı doğumda 18'den 40'a yükselmiştir. Prevalans artışı beyaz olmayan ırkta, beyaz ırka göre daha belirgindir. Hastane taburculuk verilerine göre hipospadiaslı olgularda 1970 ile 1993 yılları arasında da yaklaşık iki kat artış görülmüş olup, yıllık artış hızının %2.9 olduğu bildirilmiştir. Bu veriler erkek canlı doğumlara uyarlanacak olursa hipospadias prevalansı on bin canlı erkek doğumda 80 bebek olarak yorumlanabilir. Bu nedenle her 100 canlı erkek doğumun yaklaşık birinde hipospadiasa rastlanacağı söylenebilir. MACDP çalışmasının en ilgi çekici yanı, çalışmanın yapıldığı dönemde şiddet-

li hipospadiasi olan olguların (penil shaft, skrotal ve perineal) hafif hipospadiaslılara oranının 3-4 kat atmış olmasıdır. Bu sonuç, çalışmada hafif hipospadiaslı olguların gözardı edildiğini, bir başka deyişle hipospadiasin gerçek prevalansının daha da yüksek olduğunu düşündürmektedir.

ABD’de 1990’lı yıllara kadar devam eden artış trendi, Avrupa ülkelerinden Macaristan, İngiltere, Galler, İtalya, Norveç ve Danimarka’da 1980’li yılların ortalarına kadar devam etmiş ve daha sonra yavaşlamıştır.(77) Hatta bir ülkede (İspanya) trendin azalma yönünde olduğu bildirilmiş ancak bu sonucun endokrin bozuculara maruziyetteki azalmaya değil de, maruz kalınan endokrin bozucu çeşitlerindeki değişikliğe bağlı olarak oluştuğu ileri sürülmüştür.(78) Bildirilen prevalans oranları ülkeden ülkeye oldukça değişmektedir. Örneğin Avustralya’da bildirilen hipospadias prevalansı on binde 1-2 iken, Yeni Zelanda’da bu oranın on katına yakın bir oran bildirilmiştir. Hiç şüphesiz kayıt sistemlerindeki farklılıklar bu tür farklı sonuçlara yol açtığından verilerin güvenilirliği ile ilgili kuşkulara neden olmaktadır.

Çok uluslu araştırmalar içinde en çok bilineni ICBDMMS (The International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems) programıdır. Hastane kayıtlarına ve populasyon bazlı taramalara dayalı bu kayıt programında, 1964 ile 1996 yılları arasındaki doğumlarda rastlanan hipospadias olguları ile ilgili veriler Paulozzi ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır.(79) Prenatal tanı nedeniyle sonlandırılan gebeliklere ait bebeklerde rastlanan hipospadias olguları araştırmaya dahil edilmemiş, izole hipospadiaslı olgular ile bir sendromun parçası olarak görülen hipospadiaslı olgular kayda alınmıştır. Buna göre hipospadiastaki artışın en belirgin olduğu yerler ABD, İskandinav ülkeleri ve Japonya olup, az gelişmiş ülkelerde hipospadiasin arttığına dair bulgulara rastlanmamıştır. 1985’ten sonra ise artış trendinin yataya döndüğü tespit edilmiştir. ICBDMMS çalışmasında ABD’deki hipospadias prevalansının 1970 yılında on binde 20’den, 1993 yılında on binde 39.7’ye çıkması (iki kat artış) ulusal bazdaki MACDP çalışmasını desteklemektedir.(76) Çok uluslu çalışmalardan ikincisi EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies) programıdır.(80) Bu program populasyon bazlı olup, 1980 ile 1999 yılları arasında Avrupa’nın 20 ülkesinden gelen veriler üzerine kuruludur. EUROCAT programında hipospadiasin prevalansının arttığına dair bir bulguya rastlanmamıştır. Ancak bu programa katılan 20 ülkenin 14’ü glanüler hipospadiaslı olguları kayda almadıklarını bildirmişlerdir.

Sonuç olarak, yayınlanan birçok çalışmaya rağmen, tanı kriterlerinin standardize edilememesi ve hasta kayıtlarında farklı metodolojilerin kullanılması nedeniyle hipospadias prevalansında artış yönünde bir trend olduğunu kesin olarak söylemek zordur. Gelecekte iyi planlanmış epidemiyolojik araştırmalarının hipospadias etiyojisinin aydınlatılmasına yönelik faydaları olacağı muhakkaktır. Ancak uluslararası trendlerin izleneceği bu tür epidemiyolojik çalışmaların hipospadiasin endokrin bozucularla olabilecek kesin ilişkisi-

ni göstermesinin mümkün olmayacağı, bu amaç doğrultusunda klinik ve laboratuvar bazlı çalışmalara ihtiyaç olduğu unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Kalfa N, Sultan C, Baskin LS. Hypospadias: etiology and current research. *Urol Clin North Am* 2010;37:159-66.
2. Agras K, Willingham E, Liu B, Baskin LS. Ontogeny of androgen receptor and disruption of its mRNA expression by exogenous estrogens during morphogenesis of the genital tubercle. *J Urol*. 2006 Oct;176(4 Pt 2):1883-8. Erratum in: *J Urol* 2007;177:799.
3. Agras K, Willingham E, Shiroyanagi Y, Minasi P, Baskin LS. Estrogen receptor-alpha and beta are differentially distributed, expressed and activated in the fetal genital tubercle. *J Urol* 2007;177:2386-92.
4. Allen TD, Griffin JE. Endocrine studies in patients with advanced hypospadias. *J Urol* 1984;131:310-4.
5. Goldman AS, Bongiovanni AM. Induced genital anomalies. *Ann N Y Acad Sci* 1967;142:755-67.
6. Holmes NM, Miller WL, Baskin LS. Lack of defects in androgen production in children with hypospadias. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2811-6.
7. Huang B, Wang S, Ning Y, Lamb AN, Bartley J. Autosomal XX sex reversal caused by duplication of SOX9. *Am J Med Genet* 1999;87:349-53.
8. Wang Y, Li Q, Xu J, Liu Q, Wang W, Lin Y, Ma F, Chen T, Li S, Shen Y. Mutation analysis of five candidate genes in Chinese patients with hypospadias. *Eur J Hum Genet* 2004;12:706-12.
9. Pritchard-Jones K, Fleming S, Davidson D, Bickmore W, Porteous D, Gosden C, Bard J, Buckler A, Pelletier J, Housman D, et al. The candidate Wilms’ tumour gene is involved in genitourinary development. *Nature* 1990;12;346:194-7.
10. van Heyningen V, Bickmore WA, Seawright A, Fletcher JM, Maule J, Fekete G, Gessler M, Bruns GA, Huerre-Jeanpierre C, Junien C, et al. Role for the Wilms tumor gene in genital development? *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87:5383-6.
11. Pelletier J, Bruening W, Li FP, Haber DA, Glaser T, Housman DE. WT1 mutations contribute to abnormal genital system development and hereditary Wilms’ tumour. *Nature* 1991 Oct 3;353:431-4.
12. Kaltanis P, Schumacher V, Jankauskiene A, Laurinavicius A, Royer-Pokora B. Slow progressive FSGS associated with an F392L WT1 mutation. *Pediatr Nephrol* 2004;19:353-6.
13. Haraguchi R, Mo R, Hui C, Motoyama J, Makino S, Shiroishi T, Gaffield W, Yamada G. Unique functions of Sonic hedgehog signaling during external genitalia development. *Development* 2000;128:4241-50.
14. Perriton CL, Powles N, Chiang C, Maconochie MK, Cohn MJ. Sonic hedgehog signaling from the urethral epithelium controls external genital development. *Dev Biol* 2002;247:26-46.
15. Yucel S, Liu W, Cordero D, Donjacour A, Cunha G, Baskin LS. Anatomical studies of the fibroblast growth factor-10 mutant, Sonic Hedge Hog mutant and androgen receptor mutant mouse genital tubercle. *Adv Exp Med Biol* 2004;545:123-48.
16. Petiot A, Perriton CL, Dickson C, Cohn MJ. Development of the mammalian urethra is controlled by Fgfr2-IIIb. *Development* 2005;132:2441-50.
17. Beleza-Meireles A, Lundberg F, Lagerstedt K, Zhou X, Omrani D, Frisén L, Nordenskjöld A. FGFR2, FGF8, FGF10 and BMP7 as candidate genes for hypospadias. *Eur J Hum Genet* 2007;15:405-10.

18. Morgan EA, Nguyen SB, Scott V, Stadler HS. Loss of Bmp7 and Fgf8 signaling in Hoxa13-mutant mice causes hypospadias. *Development* 2003;130:3095-109.
19. Chen T, Li Q, Xu J, Ding K, Wang Y, Wang W, Li S, Shen Y. Mutation screening of BMP4, BMP7, HOXA4 and HOXB6 genes in Chinese patients with hypospadias. *Eur J Hum Genet* 2007;15:23-8.
20. Mortlock DP, Innis JW. Mutation of HOXA13 in hand-foot-genital syndrome. *Nat Genet* 1997;15:179-80.
21. Frisén L, Lagerstedt K, Tapper-Persson M, Kockum I, Nordenskjöld A. A novel duplication in the HOXA13 gene in a family with atypical hand-foot-genital syndrome. *J Med Genet* 2003;40:e49.
22. Yamaguchi TP, Bradley A, McMahon AP, Jones S. A Wnt5a pathway underlies outgrowth of multiple structures in the vertebrate embryo. *Development* 1999;126:1211-23.
23. Lin C, Yin Y, Long F, Ma L. Tissue-specific requirements of beta-catenin in external genitalia development. *Development* 2008;135:2815-25.
24. Ocal G, Adiyaman P, Berberoğlu M, Cetinkaya E, Akar N, Uysal A, Duman T, Evliyaoğlu O, Aycan Z, Lombroso S, Sultan C. Mutations of the 5alpha-steroid reductase type 2 gene in six Turkish patients from unrelated families and a large pedigree of an isolated Turkish village. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002 Apr;15(4):411-21. Erratum in: *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:1062.
25. Nicoletti A, Baldazzi L, Balsamo A, Barp L, Pirazzoli P, Gennari M, Radetti G, Cacciari E, Cicognani A. SRD5A2 gene analysis in an Italian population of under-masculinized 46,XY subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:375-80.
26. Kaspar F, Cato AC, Denninger A, Eberle J, Radmayr C, Glatzl J, Bartsch G, Klocker H. Characterization of two point mutations in the androgen receptor gene of patients with perineoscrotal hypospadias. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993;47:127-35.
27. Hiort O, Klauber G, Cendron M, Sinnecker GH, Keim L, Schwinger E, et al. Molecular characterization of the androgen receptor gene in boys with hypospadias. *Eur J Pediatr* 1994;153:317-21.
28. Sultan C, Lombroso S, Poujol N, Belon C, Boudon C, Lobaccaro JM. Mutations of androgen receptor gene in androgen insensitivity syndromes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993;46:519-30.
29. Lee YS, Kirk JM, Stanhope RG, Johnston DI, Harland S, Auchus RJ, et al. Phenotypic variability in 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency and diagnostic pitfalls. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67:20-8.
30. Beleza-Meireles A, Barbaro M, Wedell A, Töhönen V, Nordenskjöld A. Studies of a co-chaperone of the androgen receptor, FKBP52, as candidate for hypospadias. *Reprod Biol Endocrinol* 2007;5:8.
31. Hu LJ, Laporte J, Kress W, Kioschis P, Siebenhaar R, Poustka A, Fardeau M, Metzberg A, Janssen EA, Thomas N, Mandel JL, Dahl N. Deletions in Xq28 in two boys with myotubular myopathy and abnormal genital development define a new contiguous gene syndrome in a 430 kb region. *Hum Mol Genet* 1996;5:139-43.
32. Fukami M, Wada Y, Miyabayashi K, Nishino I, Hasegawa T, Nordenskjöld A, Camerino G, Kretz C, Buj-Bello A, Laporte J, Yamada G, Morohashi K, Ogata T. CXorf6 is a causative gene for hypospadias. *Nat Genet*. 2006 Dec;38(12):1369-71. Epub 2006 Nov 5. Erratum in: *Nat Genet* 2007;39:131.
33. Kalfa N, Liu B, Klein O, Audran F, Wang MH, Mei C, Sultan C, Baskin LS. Mutations of CXorf6 are associated with a range of severities of hypospadias. *Eur J Endocrinol* 2008;159:453-8.
34. Ogata T, Wada Y, Fukami M. MAMLD1 (CXorf6): a new gene for hypospadias. *Sex Dev* 2008;2:244-50.
35. Dravis C, Yokoyama N, Chumley MJ, Cowan CA, Silvano RE, Shay J, Baker LA, Henkemeyer M. Bidirectional signaling mediated by ephrin-B2 and EphB2 controls urorectal development. *Dev Biol*. 2004;271:272-90.
36. Yucel S, Dravis C, Garcia N, Henkemeyer M, Baker LA. Hypospadias and anorectal malformations mediated by Eph/ephrin signaling. *J Pediatr Urol* 2007;3:354-63.
37. Ban S, Sata F, Kurahashi N, Kasai S, Moriya K, Kakizaki H, Nonomura K, Kishi R. Genetic polymorphisms of ESR1 and ESR2 that may influence estrogen activity and the risk of hypospadias. *Hum Reprod* 2008;23:1466-71.
38. Beleza-Meireles A, Kockum I, Lundberg F, Söderhäll C, Nordenskjöld A. Risk factors for hypospadias in the estrogen receptor 2 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3712-8.
39. Beleza-Meireles A, Omrani D, Kockum I, Frisén L, Lagerstedt K, Nordenskjöld A. Polymorphisms of estrogen receptor beta gene are associated with hypospadias. *J Endocrinol Invest* 2006;29:5-10.
40. Beleza-Meireles A, Töhönen V, Söderhäll C, Schwentner C, Radmayr C, Kockum I, et al. Activating transcription factor 3: a hormone responsive gene in the etiology of hypospadias. *Eur J Endocrinol* 2008;158:729-39.
41. Kalfa N, Liu B, Klein O, Wang MH, Cao M, Baskin LS. Genomic variants of ATF3 in patients with hypospadias. *J Urol*. 2008;180:2183-8.
42. Wang Z, Liu BC, Lin GT, Lin CS, Lue TF, Willingham E, et al. Up-regulation of estrogen responsive genes in hypospadias: microarray analysis. *J Urol* 2007;177:1939-46.
43. Liu B, Wang Z, Lin G, Agras K, Ebbers M, Willingham E, Baskin LS. Activating transcription factor 3 is up-regulated in patients with hypospadias. *Pediatr Res* 2005;58:1280-3.
44. Liu B, Agras K, Willingham E, Vilela ML, Baskin LS. Activating transcription factor 3 is estrogen-responsive in utero and upregulated during sexual differentiation. *Horm Res* 2006;65:217-22.
45. Liu B, Lin G, Willingham E, Ning H, Lin CS, Lue TF, et al. Estradiol upregulates activating transcription factor 3, a candidate gene in the etiology of hypospadias. *Pediatr Dev Pathol* 2007;10:446-54.
46. Kang Y, Chen CR, Massagué J. A self-enabling TGFbeta response coupled to stress signaling: Smad engages stress response factor ATF3 for Id1 repression in epithelial cells. *Mol Cell* 2003;11:915-26.
47. Valcourt U, Kowanetz M, Niimi H, Heldin CH, Moustakas A. TGF-beta and the Smad signaling pathway support transcriptional reprogramming during epithelial-mesenchymal cell transition. *Mol Biol Cell* 2005;16:1987-2002.
48. Willingham E, Baskin LS. Candidate genes and their response to environmental agents in the etiology of hypospadias. *Nat Clin Pract Urol* 2007;4:270-9.
49. Kojima Y, Kohri K, Hayashi Y. Genetic pathway of external genitalia formation and molecular etiology of hypospadias. *J Pediatr Urol* 2010;6:346-54.
50. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001;16:972-8.

51. Kelce WR, Stone CR, Laws SC, Gray LE, Kemppainen JA, Wilson EM. Persistent DDT metabolite p,p'-DDE is a potent androgen receptor antagonist. *Nature* 1995;375:581-5.
52. Gray LE Jr, Ostby J, Monosson E, Kelce WR. Environmental antiandrogens: low doses of the fungicide vinclozolin alter sexual differentiation of the male rat. *Toxicol Ind Health* 1999;15:48-64.
53. Gray LE Jr, Ostby J, Furr J, Wolf C, Lambright C, Wilson V, Noriega N. Toxicant-induced hypospadias in the male rat. *Adv Exp Med Biol* 2004;545:217-41.
54. Buckley J, Willingham E, Agras K, Baskin LS. Embryonic exposure to the fungicide vinclozolin causes virilization of females and alteration of progesterone receptor expression in vivo: an experimental study in mice. *Environ Health* 2006;5:4.
55. Gray LE Jr, Wolf C, Lambright C, Mann P, Price M, Cooper RL, Ostby J. Administration of potentially antiandrogenic pesticides (procymidone, linuron, iprodione, chlozolinate, p,p'-DDE, and ketoconazole) and toxic substances (dibutyl- and diethylhexyl phthalate, PCB 169, and ethane dimethane sulphonate) during sexual differentiation produces diverse profiles of reproductive malformations in the male rat. *Toxicol Ind Health* 1999;15:94-118.
56. Parks LG, Ostby JS, Lambright CR, Abbott BD, Klinefelter GR, Barlow NJ, Gray LE Jr. The plasticizer diethylhexyl phthalate induces malformations by decreasing fetal testosterone synthesis during sexual differentiation in the male rat. *Toxicol Sci* 2000;58:339-49.
57. Vorherr H, Messer RH, Vorherr UF, Jordan SW, Kornfeld M. Teratogenesis and carcinogenesis in rat offspring after transplacental and transmammary exposure to diethylstilbestrol. *Biochem Pharmacol* 1979;28:1865-77.
58. Willingham E, Agras K, Vilela M, Baskin LS. Loratadine exerts estrogen-like effects and disrupts penile development in the mouse. *J Urol* 2006;175:723-6.
59. Vilela ML, Willingham E, Buckley J, Liu BC, Agras K, Shiroyanagi Y, Baskin LS. Endocrine disruptors and hypospadias: role of genistein and the fungicide vinclozolin. *Urology* 2007;70:618-21.
60. Klip H, Verloop J, van Gool JD, Koster ME, Burger CW, van Leeuwen FE; OMEGA Project Group. Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. *Lancet*, 2002;359:1102-7.
61. Brouwers MM, Feitz WF, Roelofs LA, Kiemeny LA, de Gier RP, Roeleveld N. Hypospadias: a transgenerational effect of diethylstilbestrol? *Hum Reprod* 2006;21:666-9.
62. Palmer JR, Wise LA, Robboy SJ, Titus-Ernstoff L, Noller KL, Herbst AL, Troisi R, Hoover RN. Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero. *Epidemiology*. 2005;16:583-6.
63. Bhatia R, Shiao R, Petreas M, Weintraub JM, Farhang L, Eskenazi B. Organochlorine pesticides and male genital anomalies in the child health and development studies. *Environ Health Perspect* 2005;113:220-4.
64. North K, Golding J. A maternal vegetarian diet in pregnancy is associated with hypospadias. The ALSPAC Study Team. *Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. BJU Int*, 2000;85:107-13.
65. Foster WG, Chan S, Platt L, Hughes CL Jr. Detection of phytoestrogens in samples of second trimester human amniotic fluid. *Toxicol Lett* 2002;129:199-205.
66. Gatti JM, Kirsch AJ, Troyer WA, Perez-Brayfield MR, Smith EA, Scherz HC. Increased incidence of hypospadias in small-for-gestational age infants in a neonatal intensive-care unit. *BJU Int* 2001;87:548-50.
67. Berry M, Bove F. Birth weight reduction associated with residence near a hazardous waste landfill. *Environ Health Perspect* 1997;105:856-61.
68. Guo YL, Lambert GH, Hsu CC, Hsu MM. Yucheng: health effects of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *Int Arch Occup Environ Health*, 2004;77:153-8.
69. Rylander L, Stromberg U, Hagmar L. Weight and height at 4 and 7 years of age in children born to mothers with a high intake of fish contaminated with persistent organochlorine pollutants. *Chemosphere* 2007;67:498-504.
70. Rylander L, Stromberg U, Hagmar L. Lowered birth weight among infants born to women with a high intake of fish contaminated with persistent organochlorine compounds. *Chemosphere* 2000;40:1255-62.
71. Mastroiacovo P, Spagnolo A, Marni E, Meazza L, Bertolini R, Segni G, et al. Birth defects in the Seveso area after TCDD contamination. *JAMA* 1988;259:1668-72.
72. Baskin LS, Himes K, Colborn T. Hypospadias and endocrine disruption: is there a connection? *Environ Health Perspect* 2001;109:1175-83.
73. Norstrom RJ, Belikov SE, Born EW, Garner GW, Malone B, Olpinski S, et al. Chlorinated hydrocarbon contaminants in polar bears from eastern Russia, North America, Greenland, and Svalbard: biomonitoring of Arctic pollution. *Arch Environ Contam Toxicol* 1998;35:354-67.
74. Wiig O, Derocher AE, Cronin MM, Skaare JU. Female pseudohermaphrodite polar bears at Svalbard. *J Wildl Dis* 1998;34:792-6.
75. Guillette LJ Jr, Brock JW, Rooney AA, Woodward AR. Serum concentrations of various environmental contaminants and their relationship to sex steroid concentrations and phallus size in juvenile American alligators. *Arch Environ Contam Toxicol* 1999;36:447-55.
76. Paulozzi LJ, Erickson JD, Jackson RJ. Hypospadias trends in two US surveillance systems. *Pediatrics* 1997;100:831-4.
77. Ağras K. Hipospadias prevalansı artıyor mu? Yeni risk faktörleri. *Üroloji Bülteni*, 2009;19:5-9.
78. Martinez-Frias ML, Prieto D, Prieto L et al. Secular decreasing trend of the frequency of hypospadias among newborn male infants in Spain. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004;70:75-81.
79. Paulozzi LJ. International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism. *Environ Health Perspect* 1999;107:297-302.
80. Dolk H, Vrijheid M, Scott JE, Addor MC, Botting B, de Vigan C, et al. Toward the effective surveillance of hypospadias. *Environ Health Perspect* 2004;112:398-402.