



# CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUKLARI

Editörler

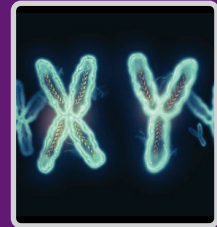
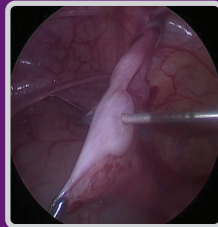
**Prof. Dr. Deniz DEMİRCİ**

**Prof. Dr. Nihal HATİPOĞLU**

**Doç. Dr. Numan BAYDİLLİ**

**Doç. Dr. Esra DEMİRCİ**

**Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU**



**TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINI NO: 60**



# CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUKLARI

Editörler

**Prof. Dr. Deniz DEMİRCİ**  
**Prof. Dr. Nihal HATİPOĞLU**  
**Doç. Dr. Numan BAYDİLLİ**  
**Doç. Dr. Esra DEMİRCİ**  
**Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU**

**TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINI NO: 60**

© 2023 Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology

Tüm hakları saklıdır.

## CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUKLARI

Editörler:

Prof. Dr. Deniz DEMİRCİ

Prof. Dr. Nihal HATİPOĞLU

Doç. Dr. Numan BAYDİLLİ

Doç. Dr. Esra DEMİRCİ

Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU

**ISBN:** 978-605-68063-9-1

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINI NO: 60

<i>Yayımcı</i>	: Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology Prof. Nurettin Öktem Sokak, Lale Palas Apt., 18/2 34382 ŐiŐli - İstanbul
<i>Yayımcı Sertifika No</i>	: 48021
<i>Sayfa Tasarımı - Düzenleme</i>	: Nobel Tıp Kitabevleri - Hakkı Çakır
<i>E-kitap yayın tarihi</i>	: Mart 2023 - İstanbul



### Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology

Prof. Nurettin Öktem Sok. 18/2 ŐiŐli / İstanbul

Tel/Phone : +90 212 232 46 89

Faks/Fax : +90 212 233 98 04

[www.uroturk.org.tr](http://www.uroturk.org.tr)

Değerli Meslektaşlarımız ve Tıpta Uzmanlık Öğrencileri,

Türk Üroloji Derneği eğitim, bilim ve teknoloji politikası çerçevesinde TÜAK tarafından koordine edilen kitap dizisinden “Cinsiyet Gelişim Bozuklukları” kitabını üyelerimiz ve tıpta uzmanlık öğrencilerinin kullanımına sunmaktan büyük mutluluk duymaktayız. Tıpta / Ürolojide üretilen bilginin yarılanma süresi beş yıl olup güncel bilginin meslektaşlarımıza ve tıpta uzmanlık öğrencilerine kısa sürede ve evrensel bilgi ışığında ulaştırılması önem kazanmaktadır.

“Cinsiyet Gelişim Bozuklukları” kitabı, Prof. Dr. Deniz DEMİRCİ, Prof. Dr. Nihal HATİPOĞLU, Doç. Dr. Numan BAYDİLLİ, Doç. Dr. Esra DEMİRCİ, Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU editörlüğünde hazırlanmıştır. Yayına katkıda bulunan yazarlara teşekkür ederken kitabın meslektaşlarımıza / tıpta uzmanlık öğrencilerine katkısına olan inancımızın tam olduğunu vurgulamak isteriz.

Türk Üroloji Akademisi, Endoüroloji’ de “Üriner Sistem Taş Hastalığının Tedavisi”, “Robotik Üroloji Güncelleme”, “Ürolojide Lazer Kullanımı”, “Robotik Cerrahinin Ürolojide Dünü, Bugünü ve Yarını” Nöroüroloji’de “Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi”, “Pratik Ürodinami El Kitabı”, “Tolterodin SR Hakkında Bilinmesi Gerekenler”, Rekonstrüktif Cerrahi’de “Uretra Darlıklarında Tanı, Tedavi ve Takip Protokolleri Kılavuzu”, “Uretra Darlıklarına Yaklaşım”, Androloji’de “Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı”, “Tek Karbon Siklusu Üzerinden Etki Eden Tamamlayıcı Tedavilerin Erkek İnfertilitesindeki Yeri”, “Sorularla Erektile Disfonksiyon Tanı ve Tedavisinde İntrakavernozal Prostoglandin E1 Uygulamasının Değerlendirilmesi”, “Tribulu Terrestis (TT)’in Erektile Disfonksiyon Tedavisinde Kullanım”, “Hipogonadizm Tanı, Tedavi ve Takip Kılavuzu”, “Rosgenyl Man’in Erkek İnfertilitesinde Fizyolojik ve Klinik Etkisi”, Üroonkoloji’de, “Üroonkoloji El Kitabı”, “Metastatik Böbrek Tümöründe Güncel Tedaviler Kılavuzu”, “Mesane Kanseri Güncelleme”, “Böbrek Kanseri Güncelleme”, “Testis Kanseri”, “Lokal İleri Evre Prostat Kanseri Kılavuzu”, “Mesane Kanseri İntravezikal Tedaviler Kılavuzu”, “Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri Tedavi Kılavuzu”, “Prostat Kanseri Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Hedefe Yönelik Biopsi Kılavuzu”, “Ürogenital Sistemde Görülen Prekanseroz Lezyonlar “Üroonkoloji Operatif Atlas”, “Pediatrik Üroloji’de “Çocuk Ürolojisi Güncelleme Kitabı”, Genel Üroloji’de “BNO 1045’in (Canephron®) Komplike Olmayan Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanımı”, “Genito-Üriner Sistem Protezleri Atlası”, “Ürolojide Tıp Hukuku”, “TÜAK / Türkiye ESRU Asistan El Kitabı”, “Ürolojide Perioperatif Süreç Yönetimi”, “Ürologlar İstatistik Hak-

kında Ne Bilmelidir?", "Genital Sięil Kılavuzu", "Ürolojide Sık Kullanılan Deney Hayvan Modelleri", "Genito-Üriner Hastalıklarda Fitoterapinin Yeri", "Ürolojik Cerrahilerde Tromboprofilaksi", "Ürolojik Aciller", 2014,2015,2016,2017,2018,2019 ve 2022 EAU Güncelleme kılavuzlarını, Güncel Üroloji 2017, 2018 ve 2022, "Ürolojide Ameliyat Notları"Kadın Mesane Çıkış Obstruksiyonu Teşhis ve Tedavi" kitaplarını kullanıma sunmuştur.

Yayıncılıkta ilk kitapları / dergileri hazırlamak zor; bu yayınları devam ettirmek ise daha da zordur. TÜAK tarafından başlatılan ve koordine edilen bu yayınların elektronik versiyonları da oluşturulmuş ve kullanıma sunulmuştur. Saygılar sunarız.

**Dr. Ateş Kadioğlu**

Türk Üroloji Akademisi Koordinatörü

**Dr. Volkan Tuęcu**

Türk Üroloji Derneği Başkanı

# Önsöz

Değerli Meslektaşlarımız ve Tıpta Uzmanlık Öğrencileri,

Türk Üroloji Derneği eğitim, bilim ve teknoloji politikası çerçevesinde TÜAK tarafından koordine edilen kitap dizisinden “CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUKLARI” kitabını üyelerimiz ve tıpta uzmanlık öğrencilerinin kullanımına sunmaktan büyük mutluluk duymaktayız. Cinsiyet Gelişim Bozuklukları intauterin dönemde bir dizi emriyolojik gelişim basamaklarında orta çıkan yapılanma bozuklukları olup, doğum sonrası dönemde tanıda ve tedavisinde zamana bağlı tıbbi uygulamaların programlı olarak yapılmasını gerektirir. Konu multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir. Bu nedenle kitabımız endokrin ve cerrahi yaklaşımlar olmak üzere iki ana başlıkta yapılandırılmıştır. Bölüm içerikleri konularında deneyimli uzmanlarca hazırlanarak güncel literatür eşliğinde basılı hale getirilmiştir. Kitabın bu haliyle Türk Üroloji Derneği bünyesinde yayınlanan ilk “Cinsiyet Gelişim Bozuklukları” kitabı olduğunu gururla söyleyebiliriz.

Yayına katkıda bulunan yazarlara teşekkür ederken kitabın meslektaşlarımıza / tıpta uzmanlık öğrencilerine katkısına olan inancımızın tam olduğunu vurgulamak isteriz.

Dr. Ateş Kadioğlu

Dr. Deniz Demirci

Dr. Nihal Hatipoğlu



# İçindekiler

## KISIM 1

### ENDOKRİN

#### Bölüm 1

**Cinsiyet Gelişim Bozukluğuna Genel Yaklaşım** . . . . . 1  
Nihal HATİPOĞLU

#### Bölüm 2

**Cinsiyet Kromozom Bozukluklarına Bağlı Cinsiyet Gelişim Bozukluğu** . . . . . 15  
Cengiz KARA

#### Bölüm 3

**46,XY Cinsiyet Gelişim Bozukluğu - Testis Farklılaşma Bozuklukları** . . . . . 23  
Ferda EVİN, Samim ÖZEN

#### Bölüm 4

**46,XY Cinsiyet Gelişim Bozukluğu - Androjen Biyosentezi ve Etki Defekleri** . 31  
Ülkü GÜL ŞİRAZ, Mustafa KENDİRCİ

#### Bölüm 5

**46,XY Cinsiyet Gelişim Bozukluğu - 46XY CGB Diğer Nedenler** . . . . . 41  
Emre ÖZER, Fatih GÜRBÜZ

#### Bölüm 6

**46,XX Cinsiyet Gelişim Bozukluğu- Gonadal (Ovarian) Gelişim Bozuklukları** 55  
Zeynep ŞIKLAR

#### Bölüm 7

**46,XX Cinsiyet Gelişim Bozukluğu - Androjen Fazlalığı - Fetal Nedenler** . . . 63  
Buşra GÜRPINAR TOSUN, Tuba SEVEN MENEVŞE, Tülay GÜRAN



**Bölüm 8**

**46,XX Cinsiyet Gelişim Bozukluğu - Androjen Fazlalığı - Fetoplental Nedenler . . . . . 75**  
Firdevs BAŞ

**Bölüm 9**

**46,XX Cinsiyet Gelişim Bozukluğu - Androjen Fazlalığı - Maternal Nedenler . 85**  
Şükran POYRAZOĞLU

**Bölüm 10**

**46,XX Cinsiyet Gelişim Bozukluğu - Diğer Sebepler . . . . . 91**  
Beray SELVER EKLİOĞLU, Mehmet Emre ATABEK

**Bölüm 11**

**Cinsiyet Gelişim Bozukluğu Olan Olgularda Gonadal Tümör Gelişimi. . . . . 97**  
E. Nazlı GÖNÇ

**Bölüm 12**

**Cinsiyet Gelişim Bozukluklarında Çocukluktan Erişkinliğe Geçiş . . . . . 109**  
Ayhan ABACI, Gönül ÇATLI

KISIM 2

---

**GENETİK ve EMRİYOLOJİ**

**Bölüm 13**

**Gonadal Gelişim, Cinsiyet Farklılaşma Bozukluğunun Moleküler Temeli . . . 127**  
Hilal AKALIN, Munis DUNDAR

**Bölüm 14**

**Cinsiyet Gelişim Bozukluğu Olan Hastalarda Genetik Danışmanlık . . . . . 135**  
Hande KULAK ABAY, Munis DUNDAR

**Bölüm 15**

**İnsan Genital Kanalının Embriyolojik Gelişimi . . . . . 145**  
Halime TOZAK YILDIZ

**Bölüm 16**

**Cinsiyet Gelişim Bozukluğunda Anormal Embriyoloji . . . . . 153**  
Halime TOZAK YILDIZ

## KISIM 3

**RADYOLOJİ****Bölüm 17****Cinsiyet Gelişim Bozukluklarında Radyolojik Değerlendirme. . . . .**165

Turgut Tursem TOKMAK

## KISIM 4

**CERRAHİ****Bölüm 18****Cinsiyet Gelişim Bozukluğunda Cerrahi Değerlendirme ve  
Laparoskopi . . . . .**179

Deniz DEMİRCİ, Numan BAYDİLLİ

**Bölüm 19****İnfant, Çocuk ve Adolesanlarda Cerrahi Tedavi . . . . .**187

Gökhan DEMİRTAŞ, Süleyman TAGCI, Hüseyin TUĞRUL TİRYAKİ

**Bölüm 20****Erişkin Dönem Falloplasti . . . . .**203

Numan BAYDİLLİ, Ateş KADIOĞLU

**Bölüm 21****Cinsiyet Gelişim Bozuklukları Cerrahisinde Sık Görülen  
Komplikasyonlar. . . . .**209

Bilge KARABULUT, Derya YAYLA

**Bölüm 22****Cinsel Gelişim Bozukluklarına Jinekolojik Yaklaşım . . . . .**225

Fulya ÇAĞLI, Ercan Mustafa AYGEN

**Bölüm 23****Cinsiyet Gelişim Bozukluklarında Sekonder Malignansiler. . . . .**233

Halil TOSUN, Hüseyin TUĞRUL TİRYAKİ

## KISIM 5

### PSİKİYATRİ

#### Bölüm 24

##### Cinsiyet Gelişim Bozukluklarına Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı

##### Bakış Açısıyla Yaklaşım . . . . .241

Sabide Duygu UYGUN, Birim Günay KILIÇ

#### Bölüm 25

##### Beyin Gelişimi, Hormonal Değişiklikler ve Cinsiyet Gelişim Bozuklukları . . .249

Esra DEMİRCİ

#### Bölüm 26

##### Cinsiyet Gelişim Bozukluklarında Adolesan ve Erişkin Dönemde Olası

##### Psikiyatrik Sorunlar. . . . .257

Melike Kevser GÜL, Esra DEMİRCİ

#### Bölüm 27

##### Cinsiyet Gelişim Bozukluğu: Müdahale ve Yönetim Zamanlamasına İlişkin

##### Kültürel Farklılıklar Ve Sorunlar. . . . .265

Didem Behice ÖZTOP

## KISIM 5

### ETİK ve HUKUK

#### Bölüm 28

##### Cinsiyet Gelişim Farklılığında Etik Sorun Alanları. . . . .273

İlhan İLKILIÇ, Adem AZ

#### Bölüm 29

##### Cinsiyet Gelişim Bozukluğu Olgularında Hukuki Sorunların Yönetimi . . . . .283

Sevtap METİN

# Yazarlar\*

**Prof. Dr. Ayhan ABACI**

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları,  
Çocuk Endokrin Bölümü, İzmir

**Dr. Öğr. Üyesi Hilal AKALIN**

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Kayseri

**Prof. Dr. Mehmet Emre ATABEK**

Necmettin Erbakan Üniversitesi,  
Meram Tıp Fakültesi,  
Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Konya

**Prof. Dr. Ercan Mustafa AYGEN**

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,  
Kayseri

**Öğr. Gör. Dr. Adem AZ**

İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri  
Enstitüsü, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı,  
İstanbul

**Prof. Dr. Firdevs BAŞ**

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Büyüme-Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji  
Bilim Dalı

**Doç. Dr. Numan BAYDİLLİ**

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Çocuk Üroloji Bilim Dalı, Kayseri

**Dr. Öğr. Üyesi Fulya ÇAĞLI**

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,  
Kayseri

**Doç. Dr. Gönül ÇATLI**

İstinye Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları,  
Çocuk Endokrin Bölümü, İstanbul

**Prof. Dr. Deniz DEMİRCİ**

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Çocuk Üroloji Bilim Dalı, Kayseri

**Doç. Dr. Esra DEMİRCİ**

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi,  
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı, Kayseri

**Uzm. Dr. Gökhan DEMİRTAŞ**

SBÜ Ankara Şehir Hastanesi,  
Çocuk Ürolojisi Kliniği

**Prof. Dr. Munis DUNDAR**

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Kayseri

\*Soyadı Sıralamasına Göre

**Arş. Gör. Dr. Ferda EVİN**

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı,  
İzmir

**Prof. Dr. E. Nazlı GÖNÇ**

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı

**Öğr. Gör. Melike Kevser GÜL**

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi,  
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı, Kayseri

**Dr. Öğr. Üyesi Ülkü GÜL ŞİRAZ**

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Kayseri

**Prof. Dr. Tülay GÜRAN**

Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı

**Doç. Dr. Fatih GÜRBÜZ**

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi,  
Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı,  
Ankara Şehir Hastanesi  
Çocuk Endokrinolojisi, Ankara

**Uzm. Dr. Buşra GÜRPINAR TOSUN**

Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı

**Prof. Dr. Nihal HATİPOĞLU**

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

**Prof. Dr. İlhan İLKILIÇ**

Türk-Alman Üniversitesi, Kültür ve Sosyal  
Bilimler Fakültesi, İstanbul  
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,  
Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, İstanbul

**Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU**

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,  
Üroloji Anabilim Dalı, Androloji Bilim Dalı

**Prof. Dr. Cengiz KARA**

İstinye Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İstanbul

**Prof. Dr. Bilge KARABULUT**

SBÜ Ankara Şehir Hastanesi,  
Çocuk Ürolojisi Kliniği

**Prof. Dr. Mustafa KENDİRCİ**

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Kayseri

**Prof. Dr. Birim Günay KILIÇ**

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı

**Uzm. Dr. Hande KULAK ABAY**

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Kayseri

**Doç. Dr. Sevtap METİN**

İstanbul Üniversitesi, Hukuk Fakültesi

**Prof. Dr. Samim ÖZEN**

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı,  
İzmir

**Uzm. Dr. Emre ÖZER**

Ankara Şehir Hastanesi,  
Çocuk Endokrinolojisi, Ankara

**Doç. Dr. Didem Behice ÖZTOP**

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı

**Prof. Dr. Şükran POYRAZOĞLU**

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,  
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

**Prof. Dr. Beray SELVER EKLİOĞLU**

Necmettin Erbakan Üniversitesi,  
Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi  
Bilim Dalı, Konya

**Uzm. Dr. Tuba SEVEN MENEVŞE**

Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı

**Prof. Dr. Zeynep ŞIKLAR**

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

**Doç. Dr. Süleyman TAGCI**

Sağlık Bakanlığı, Ankara Şehir Hastanesi

**Uzm. Dr. Turgut Tursem TOKMAK**

Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Radyoloji Kliniği

**Uzm. Dr. Halil TOSUN**

SBÜ Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Çocuk Ürolojisi Kliniği

**Dr. Öğr. Üyesi Halime TOZAK YILDIZ**

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

**Prof. Dr. Hüseyin TUĞRUL TIRYAKI**

SBÜ Ankara Şehir Hastanesi,  
Çocuk Ürolojisi Kliniği

**Öğr. Gör. Sabide Duygu UYGUN**

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı

**Uzm. Dr. Derya YAYLA**

Gaziantep Cengiz Gökçek Kadın Doğum ve  
Çocuk Hastanesi, Çocuk Ürolojisi



KISIM 1

# ENDOKRİN





# Cinsiyet Gelişim Bozukluğuna Genel Yaklaşım

# 1

Nihal HATİPOĞLU

Cinsiyet gelişim bozuklukları (CGB), kromozomal, gonadal ve anatomik cinsiyet gelişiminin atipik olduğu, ürogenital farklılaşmayı etkileyen heterojen bir durumdur. Bu olgularda klinik bulgular oldukça değişkendir. Bazılarında daha doğumda tanımlanmasına yol açan bariz genital belirsizlik vardır. Atipik bir genital görünüme sahip olan CGB'ları yaklaşık 1000 ila 4500 canlı doğumda bir görülür. CGB'larının diğer formlarında ise genital organlar tipik olarak erkek veya tipik olarak dişidir, ancak iç üreme anatomisi uyumsuzdur ve tanı alma ergenlik veya yetişkinliğe kadar gecikebilir. Aslında CGB'de olay sadece anatomik bozukluk olmayıp, hormon bozukluğu, cinsiyet ile ilgili hasta ve ailesinin psikolojik durumu, ilerisi için fertilitate problemleri ve malignensi ihtimali gibi birden fazla problemi içerir. Bu nedenle CGB'larının yönetimi karmaşıktır ve konunun uzmanlarından oluşan koordineli bir ekip çalışması gerektirir.

Oldukça karmaşık olan CGB olgularının tanı ve tedavi yönetimi bu kitapta neden olan her bir durum üzerinden ayrıntılı olarak tartışılmıştır. Bu bölümde konu hakkında kısa bir gözden geçirme yapılacaktır.

## I. TİPİK CİNSİYET GELİŞİMİ VE ÇEŞİTLERİ

Cinsiyet gelişim bozukluğunu daha iyi kavramak için normal insan cinsiyet gelişiminin anlaşılması gerekir. Cinsel gelişim, kromozomal, gonadal ve doku seviyelerinde iyi koordine edilmiş bir dizi olaya dayanan karmaşık bir süreçtir. Cinsiyeti belirleyen temel belirleyicilerden gonadlar ve dış genital yapının başlangıçta bi-potansiyel olması, iç genital yapıların başlangıçta her iki cinsiyette de bulunması ve belirli olaylar zinciriyle farklılaşması, durumu daha da karmaşık hale getirir. Tipik cinsiyet gelişimi aşağıdaki basamakları takip eder;

- **Kromozomal cinsiyet;** her bir ebeveyn-den bir cinsiyet kromozomunun aldığı basit Mendel genetik ilkelerini takip eder. Oosit bir X kromozomu ve spermatozit bir X veya bir Y kromozomu içerir. XY zigotu tipik olarak fenotipik bir erkek fetusa, XX zigotu tipik olarak fenotipik bir dişi fetüse dönüşecektir. Y kromozomunun cinsiyet belirleyici bölgesi (SRY), testis gelişimini etkileyen önemli bir faktördür.

Anormal sayıda seks kromozomu olan anöploidi, CGB olan canlı yavruların oluşumuna neden olabilir. Cinsiyet kromozomu mozaikliği, döllenmeden sonra cinsiyet kromozomu materyalinin kazanılması veya kaybedilmesinden kaynaklanır. Kimerizm, bir bireyde farklı kökenli hücreler (iki zigot) bulunduğu ortaya çıkar.

- **Gonadal cinsiyet ve gonadal farklılaşma:** overler ve testisler, ilkel bipotansiyel gonaddan gelişirler. Tipik XY bireylerinde, SRY geninin ekspresyonu, gonadların testis olarak farklılaşmasına neden olan yolları aktive eder. Tipik XX bireylerde, SRY'nin olmaması ve testis yollarının aktif olarak baskılanması gonadların overlere farklılaşmasına neden olur. CGB olan bireylerde gonadal gelişiminin tamamen yokluğu (tam gonadal disgenezi), kısmi fakat eksik gonad gelişimi (kısmi gonadal disgenezi), kromozomal cinsiyet için atipik bir gonad (örneğin, XX testiküler CGB) veya hem over hem de testis özellikleri olan bir gonad (bir ovotestis) şeklinde farklılaşabilir.

Gonadlar farklılaştıktan sonra kendilerine özgü hormonal fonksiyon gösterirler. Testisin Leydig hücreleri, testisin dışında ifade edilen 5-alfa-redüktaz tip 2 enzimi tarafından dihidrotestosterona (DHT) dönüştürülen testosteron üretir. DHT ve daha az ölçüde testosteron androjen reseptörünü aktive eder. Testisin Sertoli hücreleri, anti-Müllerian hormon (AMH) üretir. Embriyonik ve fetal gelişim sırasında, overler yeterli miktarlarda testosteron, AMH üretmez. CGB olan bireyler, alta yatan duruma bağlı olarak, testosteron, DHT ve AMH'ü değişen derecelerde üretebilir.

- **İç genital yapılar;** ürogenital çıkıntı 4-6. gestasyon haftalarında mezotelyumdan

gelişir ve sonunda gonadlar, adrenal korteks, böbrekler ve üreme kanalı gelişir. Her fetüste başlangıçta hem Wolffian hem de Mullerian kanalları vardır. AMH iç genital yapılar için önemlidir. AMH yokluğunda Wolffian yapılar geriler ve Müllerian kanalları; fallop tüpleri, uterus ve üst vajinayı oluşturur. On ikinci gebelik haftasına geldiğinde tipik bir dişi fetüste uterus ve serviks farklılaşmaya başlamıştır. Testiküler yapıda yer alan Sertoli hücreleri, 8 haftalık gebelikte AMH üretmeye başlar. On ila 12. gebelik haftaları arasında Mullerian kanalları geriler ve Wolffian yapıları oluşur. Testosteron Wolffian kanallarını stabilize eder ve prostat, seminal vezikül ve epididim gelişimine izin verir.

- **Dış genital yapılar;** erkek ve dişi dış genital organları aynı yapılardan türer: genital tüberkül, üretral kıvrımlar ve labioskrotal şişlik. Erkek fetüsün virilizasyonu gonadal testosteron sentezine ve bunun DHT dönüşmesine bağlıdır. DHT etkisiyle üretral kıvrımlar birleşerek penil üretra ve korpus spongiosumu oluşturur, genital tüberkül korpus kavernoza ve labioskrotal kıvrımlar birleşerek skrotumu oluşturur. On ikinci gebelik haftasında genital oluşum tamamlanır. DHT yokluğunda, labioskrotal kıvrımlar labia majör ve minör ve alt vajinayı oluşturur. Genital tüberkül nispeten küçük kalır ve klitoris oluşturur. Dişi dış genital görünümüne neden olan östrojen varlığı değil androjenlerin yokluğudur.

## II. CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUKLARI

Cinsiyet gelişim bozukluğu, kromozomlar, gonadal farklılaşma, hormon üretimi veya hor-

mon yanıtı ile ilgili sorunlardan kaynaklanır. Aşağıda, her bir işlev bozukluğu düzeyinde CGB'nin en öğretici nedenlerinden bazıları gözden geçirilmiştir.

- **Seks Kromozom CGB;**

Cinsiyet kromozomlarının anöploidisi, düzensiz cinsiyet gelişiminin nispeten yaygın bir nedenidir. Saf cinsiyet kromozomu anöploidisi muhtemelen gametogenez sırasında cinsiyet kromozomlarının mayotik ayrılmamasından kaynaklanır. Mozaik cinsiyet kromozomu anöploidisi, konsepsiyondan sonra oluşan mitotik hatalardan kaynaklanır.

Turner Sendromu klasik olarak 45,XO karyotipi ile tanımlanır ancak 45,XO/46,XX veya 45,XO/46,XY ve diğer varyant X kromozomları ile mozaik formları da vardır. Tipik fenotik bulguların yanında gonadların çizgi şeklinde olduğu pür gonadal disgenezi görülür.

Klinefelter Sendromunun klasik karyotipi 47,XXY şeklindedir. Etkilenen bireyler uzun boylu ve önkoid vücut yapısı yanında hipergonadotropik hipogonadizme sahiptir. Erkek infertilitesinin en yaygın nedeni olan bu sendromda gonadlar küçük ve serttir, fallus normalden kısadır.

- **46,XX CGB;**

Yenidoğan döneminde atipik genital görünüm ve 46,XX karyotipi ile ortaya çıkan CGB'lerinin en sık görülen formu 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazidir (KAH). Çoğu yenidoğanda prenatal virilizasyona bağlı belirsiz dış genital görünümün olduğu nispeten homojen bir hasta grubudur. KAH'lı 46,XX bireyde nadiren normal dış erkek genital organ görünümü vardır, ancak bilateral palpable gonadların olmaması uyarıcıdır. Erken tanı için ülkemizde yenidoğan topuk kanı tarama programına eklenmiştir.

Çok daha nadir olan diğer 46,XX CGB, diğer KAH formlarını ve androjenlerin gonadal aşırı üretiminin neden olduğu bozuklukları içerir (örn., NR5A1 gen mutasyonu).

- **45,X/46,XY Mozaikliği;**

Atipik genital görünümüne sahip ikinci en yaygın CGB kategorisi 45,X/46,XY mozaizmidir. Bu durumun, fenotipik olarak normal erkeklerden, atipik genital görünümüne/şiddetli hipospadiaslı erkeklerle, dışı dış genital yapı ve Turner sendromu benzeri özelliklere sahip erkeklerle kadar oldukça değişkendir. İç ve dış genitelyadaki farklılık, gonaddaki mozaizmin derecesi ve bunun sonucu olarak hormonal işlevine bağlıdır.

Atipik genital görünümü olanlarda tipik olarak ciddi hipospadias, genellikle sağ tarafta inmiş ama fonksiyonel olarak sorunu olan bir testis ve kontralateral tarafta band bir gonad bulunur (Resim 1); bu fenotip literatürde sıklıkla "miks gonadal disgenezi (MGD)" olarak tanımlanır.

- **46,XY CGB;**

Nadir görülen ancak yine de iyi tanımlanmış çeşitli 46,XY CGB türleri şunlardır:

**3 beta-hidroksi steroid dehidrogenaz (HSD)-2 ve 17 alfa-hidroksilaz/17,20-liyaz eksikliği** durumlarında testiküler androjen üretimi yetersiz olduğundan erkek fetüs yetersiz virilize olur. Sağlam Sertoli hücresi AMH üretimi nedeniyle iç yapılar normaldir.

**17-beta HSD3 eksikliğinde**, testiste androstenedionun testosterona dönüşümünde sorun vardı. Testosteron ve DHT olmadan, dış genital bölge tam olarak virilize olmaz. Sertoli hücreleri AMH üretir, bu nedenle uterus ve vajinanın üst üçte biri geriler. Gonadlar inguinal kanala veya labioskrotal kıvrımlara inebilir. Fenotip, virilize edilmemiş erkekten tamamen dışı dış genital organa kadar enzim aktivitesine göre değişir.

**5-alfa redüktaz eksikliğinde** fenotip, enzim fonksiyonunun derecesine bağlıdır. Tam eksiklikte dişi dış genital görünüm olabileceği gibi belirsiz genital görünüme de neden olabilir. Sertoli hücreleri normal olduğundan üretilen AMH, Müllerian yapıları regrese eder. Ancak ergenlikte periferik dokularda 5-alfa redüktaz izoenzim 1 tarafından DHT üretimine bağlı virilizasyon görülür.

**Androjen duyarsızlık sendromu (ADS)**, androjen reseptör gen mutasyonundan kaynaklanır. Komplet androjen duyarsızlığı sendromunda (CAIS), testosteron ve DHT'nin etkisi olmadığından dış genital organların virilizasyonu, Wolffian kanallarının olgunlaşması eksiktir. Dişi dış genital görünüm vardır. AMH üretimi sağlam olduğu için Müllerian yapılar oluşmaz. Gonadlar, yenidoğan veya infantil dönemlerde inguinal konumda olabilir. Testosteronun östrojene aromatisasyonu nedeniyle ergenlikte meme gelişimi olur. Tanı alamazsa, primer amenore ile başvurur. Kısmi androjen duyarsızlığı sendromunda (PAIS), dış genital görünüm, androjen duyarsızlığının derecesine bağlı olarak değişen derecelerde belirsizlik gösterir. Normal AMH yanıtı nedeniyle Mullerian yapılar yoktur. İnguinal testislerle penoskrotal hipospadias olası bir başvuru nedenidir. Jinekomasti ergenlik döneminde ortaya çıkabilir ve infertilite yaygındır.

**Gonadal disgeneziler;** gonad gelişimi ile ilgili genlerdeki mutasyonlara bağlı testis fonksiyonundaki defektleri tanımlar. Genellikle *NR5A1* (steroidogenik faktör 1 -SF1), *SRY* veya Wilms tümör 1 (*WT1*) gen defektleri gonadal disgeneziye neden olur. Sonuçta bipotansiyel gonad hormonal olarak sessiz kalıntı şeklindedir. Bu durumda değişken testosteron ve AMH seviyeleri, genital görünümde anormalliklere neden olduğundan erken fark edilir. Komplet gonadal disgenezi (CGD), bilateral gonadların inaktif olduğu, sekonder seks karakterlerinin



**Resim 1.** Miks gonadal disgenezi (Erciyes Üniversitesi, Çocuk Endokrinoloji Arşivi).

gelişmesinde yetersizliğin olduğu, dişi iç ve dış genital görünümle sonuçlanır. Kısmi gonadal disgenezide (PGD), bir veya her iki gonadda kısmi hormon üretimi olduğundan belirsiz cinsel genital görünüm olur. Virilizasyon derecesi ve Mullerian yapıların regresyonu testis fonksiyonunun derecesine bağlıdır. MGD, bir gonad tamamen disgenetik olduğunda ve diğeri kısmi disgenetik veya normal olduğunda ortaya çıkar. 46,XY MGD'de Mullerian yapı regresyonu tipik olarak fonksiyonel gonadın aynı tarafındadır (Resim 1).

**Diğer 46,XY CGB nedenleri;** ek androjen sentezi bozukluklarını (örneğin, Leydig hücre hipoplazisi) ve KAH'ın nadir formlarını içerir. Tanımlanmış gen veya kromozom anormallikleri ile ilişkili olmayan mikropenis, penis agenezisi (aphallia) ve kloakal ekstrofisi gibi anomaliler de bu gruba girer.

#### • **Ovotestiküler CGB;**

Önceden gerçek hermafroditizm olarak adlandırılan bu durum, aynı bireyde primordial follüküllere sahip over ve seminifer tübüllere sahip testis dokusunun aynı anda varlığına işaret eder. Bu bireylerin çoğu 46,XX karyotipine sahiptir.

### III. CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞUNDA DEĞERLENDİRME

Cinsiyet gelişim bozukluğundan şüphelenilen bir bebeğin yönetimi yenidoğan bakım ekibinden başlayarak, pediatrik endokrinolog, genetik uzmanı, pediatrik ürolog/cerrah, psikolog, adolesan jinekolog, pediatrik radyolog, sosyal hizmet uzmanı ve gerekirse etik uzmanı dahil olmak üzere çok disiplinli ve koordineli bir takım çalışması gerektirir. Doğru bir teşhis koymak ve çocuğun ailesine sürekli olarak güvence, destek, bilgi ve kaynak sağlamak gereklidir.

#### Değerlendirme Endikasyonları;

- **Takip eden özelliklerden herhangi birine sahip erkek genital görünüm:** bilateral nonpalpe gonadlar (Resim 2), şiddetli hipospadias, tek veya çift taraflı kriptorşidizm ve/veya mikropenis ile birlikte herhangi bir derecede hipospadias (Resim 3), cinsiyet kromozomları ile uyumsuz genital görünüm.
- **Dişi genital görünümü ile:** klitoromegali (Resim 4), arka labiyal füzyon, tek ürogenital açıklık (Resim 5), labioskrotal kıvrımlar veya inguinal bölgede palpable gonadlar (Resim 6), cinsiyet kromozomlarıyla uyumsuz genitalya.



**Resim 2.** Bilateral nonpalpable gonadlar (Erciyes Üniversitesi, Çocuk Endokrinoloji Arşivi).



**Resim 3.** Bifid skrotum ve penoskrotal hipospadias (Erciyes Üniversitesi, Çocuk Endokrinoloji Arşivi).



**Resim 4.** Klitoromegali (Erciyes Üniversitesi, Çocuk Endokrinoloji Arşivi).



**Resim 5.** Arka labiyal füzyon, tek ürogenital açıklık (Erciyes Üniversitesi, Çocuk Endokrinoloji Arşivi).



**Resim 6.** Labioskrotal kıvrımlarda palpable gonadlar (Erciyes Üniversitesi, Çocuk Endokrinoloji Arşivi).

- **CGB değerlendirmesi gerekli olmayanlar;** kriptorşidizm ve mikropenis olmaksızın hipospadias, izole mikropenisi olan erkek görünümlü çocuklar.

### Başlangıç Yaklaşımı ve Klinik Değerlendirme;

Etkilenen bebeğin ailesiyle ilk görüşmede olumlu, saygılı ve iyimser bir tavır takınmak önemlidir. Ailelere bilgi verirken kullanılan terminolojiye dikkat edilmelidir. Kızınız veya oğlunuz yerine "bebeğiniz", klitoris veya penis yerine "fallus", labia veya skrotum yerine "kıvrımlar", over ve testisler yerine "gonadlar" ve vajina ve uretra yerine "urogenital sinüs" kelimeleri tercih edilmelidir.

Anamnezde, gebelik boyunca kullanılan ilaçlar, hormonal ajanlar, endokrin bozuculara maruziyet, annenin gebelikte virilizasyonu sorgulanmalıdır. Akriba evliliği, ailede infertilite veya adet görmemiş kadınların varlığı ve açıklanamayan bebek ölümleri dahil olmak üzere ayrıntılı bir aile öyküsü alınmalıdır.

- **Fizik Muayene;** yenidoğanın ilk muayenesinde genital organların görünümü, simetrisi veya asimetrisi; genital tüberkülün boyutu (penis veya klitotis); labioskrotal kıvrımların görünümü; üretral açıklığın yeri; ele gelen gonadların varlığı veya yokluğu, gonadın yeri ve diğer ilişkili genitoüriner anomalilerin değerlendirilmesi önemlidir. Bir dişi yenidoğanda anogenital oranın ölçümü, virilizasyon derecesi hakkında bilgi sağlar. Erkek bebeklerde, dış genital organların tanımı, özel olarak tasarlanmış, nicel bir puanlama sistemi olan external maskulinizasyon puanı (EMS) kullanımıyla kolaylaştırılır.

Muayenede bilateral kriptorşidizm (Resim 2), skrotal veya perineal hipospadias (Resim 3), klitoromegali (Resim 4), posterior labial füzyon ve/veya genel olarak dişi görünümlü ancak tek ürogenital açıklığın olması (Resim 5), palpabe gonadla birlikte dişi görünüm veya tek taraflı palpe edilemeyen gonadlı hipospadias (Resim 1, 6) CGB'nin altında yatan nedene dair bir ipucu sağlar.

- En önemli tıbbi endişe, tuz kaybettiren KAH olan bebeklerde hayatı tehdit eden adrenal kriz olasılığıdır. Adrenal kriz genellikle ilk 2 hafta içinde çıkar. İlk planda 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) ve elektrolitlerin değerlendirilmesi gerekir.

- **Ek Araştırma;** ilk tanılarda değerlendirme, batin ve pelvisin ultrason muayenesini ve karyotip tayinini içermelidir. Ultrasonda Müllerian yapıların varlığı, yapısı ve simetrisi araştırılır; intraabdominal gonadların yeri ve yapısal özellikleri ve adrenal bezlerin morfolojisi değerlendirilir.

CGB formlarını ayırt etmek için karyotipi tayini ve *SRY* geni için Floresan İn Situ Hibridizasyon (FISH) analizi CGB'nun daha hızlı kategorize edilmesini sağlar.

- **Hormonal Değerlendirme;** Simetrik olarak virilize genitalya, ele gelmeyen gonadlar

ve uterus varlığı, yüksek olasılık 21-hidroksilaz eksikliğinden kaynaklanan 46,XX CGB'dur. Surrenal hormonların değerlendirilmesi gereklidir.

Bir veya her iki gonad palpe edilebilirse, yenidoğanda androjen biyosentezinde veya etkisinde bir kusur ile 46,XY CGB olması muhtemeldir. Serum testosteron, DHT, follikül stimulan hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH) ölçümü gereklidir. Gonadın androjen salgılama işlevi, bir hCG stimülasyon testi ile değerlendirilebilir. Sertoli hücre fonksiyonu, AMH ve inhibin B ölçülerek değerlendirilebilir. İdrar steroid profili değerlendirmesi 5-alfa redüktaz eksikliği tanısında değerlidir.

İç genital yapıları karakterize etmek için ek görüntüleme çalışmaları gerekli olabilir. Radyokontrast madde enjeksiyonlu genitografi, ürogenital sinüslü bir bebekte vajina, serviks ve uterusun anatomik karakterizasyonunu sağlar. Gerekirse manyetik rezonans görüntüleme ve gonadal doku biyopsisi için laparoskopi yapılabilir.

- **Genetik Değerlendirme;** Kromozom analizinden sonra; 46,XX CBG olan ve klinik olarak KAH'dan şüphelenilen bir hastada, genetik incelemede tek başına CYP21A2'nin sekanslaması ilk adımdır, ardından gerekirse daha ayrıntılı analizler yapılabilir.

46,XX CGB karyotipi olan hastalarda, SRY geni testis dokusunun varlığını gösterir ki olguların %80'inde pozitifdir. Diğerlerinde SRY-Box Transkripsiyon Faktörü 9 (SOX9) veya SRY-Box Transkripsiyon Faktörü 3 (SOX3) gibi daha nadir nedenleri olabilir veya altta yatan genetik neden bulunamayabilir.

46,XY CGB'nin genetiği, 46,XX CGB hastalarındaki kadar basit değildir. Bu hastaların sadece yaklaşık %50'sinde moleküler testlerle tanımlanabilir bir genetik neden bulunur. Sendromik olmayan CGB ve CGD olanların %10-15'inde MAP3K1, NR5A1, SRY mutasyonu bulunabilir. 17-beta-HSD eksikliğinden şüphelenilen hastalar için HSD17B3 genindeki mutasyonları test etmek gerekir. Sendromik olmayan 46,XY CGB'li hastalarda ayırıcı tanıda Leydig hücre hipoplazisi ve özellikle mikropenisi olanlarda Kallmann sendromu düşünülmelidir. Androjen duyarsızlık sendromu için androjen reseptör (AR) geninde mutasyon olguların sadece %40'ında bulunabilir. Şüphelenilen ancak mutasyon bulunamayan olgularda aslında dokularda somatik mutasyon olabilir.

lenilen hastalar için HSD17B3 genindeki mutasyonları test etmek gerekir. Sendromik olmayan 46,XY CGB'li hastalarda ayırıcı tanıda Leydig hücre hipoplazisi ve özellikle mikropenisi olanlarda Kallmann sendromu düşünülmelidir. Androjen duyarsızlık sendromu için androjen reseptör (AR) geninde mutasyon olguların sadece %40'ında bulunabilir. Şüphelenilen ancak mutasyon bulunamayan olgularda aslında dokularda somatik mutasyon olabilir.

- *Gen panelleri;* neden bulunamayan hastalar için uygun maliyetli yöntemlerdir. Bu yöntemle KAH'a bağlı olmayan vakaların %20-50'sinde CGB'nin genetik bir nedenini belirleyebilir.

Genetik araştırmalarda nihai amaç, prognostik tahminlere ve genetik danışmanlığa izin vermek için moleküler genetik düzeyinde bir tanı elde etmek ve bireyselleştirilmiş bir yönetim planı oluşturmaktır. Genom çapında dizileme teknolojilerinin ortaya çıkışı tanıyı iyileştirmiş olsa da, yukarıda da vurgulandığı gibi bu hedefe 46,XY DSD'li bireylerin %50'sinde ulaşılamaz.

## CGB'de Cinsiyet Tayini ve Yönetimi;

Uygun bir yönetim planı, ancak deneyimli bir ekip ve ailenin katılımı ile mümkündür. Uygun cinsiyet tayini (yetiştirme cinsiyeti) ile ilgili kararlar, altta yatan spesifik etiyojiye, dış genital organlara, iç üreme anatomisine ve ergenlik gelişimi, cinsel aktivite ve fertilitite potansiyeline dayanır. Yenidoğan döneminde, yetiştirme cinsiyeti, muayene bulgularının, karyotipin, önemli laboratuvar ve görüntüleme çalışmalarının sonuçlarının ve mevcut verilerinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesine dayanacaktır. Genel olarak, çoğu çocuk karyotiple uyumlu bir cinsiyette yetiştirilir. Tam androjen duyarsızlığı olanlar bu kuralın istisnasıdır, 46,XY karyoti-



pine rağmen genellikle kendilerini kadın olarak tanımlarlar.

21-hidroksilaz eksikliğinden kaynaklanan virilize 46,XX dişi, en sık karşılaşılan klinik durumdur. Cinsel organların ciddi derecede virilizasyonuna rağmen, çoğunlukla dişi olarak tanımlanır. Bu bireylerde doğum öncesi androjen maruziyetinin cinsiyet kimliği üzerindeki etkileri bilinmemekle birlikte, nispeten yüksek bir eşcinsel yönelim veya cinsiyet hoşnutsuzluğu oranı bildirilmiştir.

46,XY CGB grubundaki bozukluklar, cinsiyet tayininde ve sonraki yönetimde daha büyük zorluklar yaratır. 5-alfa redüktaz eksikliği ve 17-beta HSD 3 eksikliği olan hastalarda doğumda yetersiz virilizasyona bağlı dişi dış genital görünüm vardır. Bu koşullardaki hastaların çoğunluğu erkek olarak tanımlanır ve mevcut eğilim erkek cinsiyeti atamaktır.

Bununla birlikte, durum doğumda tanınmazsa, başlangıçta dişi cinsiyeti benimsenir ve bazı bireyler, ergenlik döneminde ilerleyici virilizasyon ortaya çıktığında cinsiyet kimliğini dışiden erkeğe değiştirir. Androjen duyarlılığı değişken olduğundan, kısmi androjen duyarlılığı olan hastalar daha da büyük bir zorluk teşkil eder. PAIS'de cinsiyet atamasından memnuniyetsizliğin kadın cinsiyet atamasında daha yaygın olduğu bulunmuştur. Mozaik CGB ve ovotestiküler CGB, aynı bireyde erkek ve dişi yapıların bulunması nedeniyle cinsiyet atamasında da büyük zorluklar yaratır.

### **Cerrahi Yaklaşım;**

CGB'de cerrahi müdahalenin zamanlaması, doğası ve kapsamı çok tartışmalıdır (44). Ameliyatın amaçları; gelecekteki penetran ilişki ve üremeye izin vermek için fonksiyonel genital anatomiyi olabildiğince normal hale getirmek; obstrüksiyon ve inkontinans gibi genitoüriner

sistem komplikasyonlarını azaltmak; gonadal malignite riskini azaltmak; atipik anatomi nedeniyle çocukta damgalanmayı önlemek; ve ebeveynlere optimal çocuk yetiştirme konusunda yardımcı olmaktır.

Birçok hasta savunuculuğu grubu, çocuk yetli tıbbi bilgiye sahip olabilecek ve kişisel tercihlerini bilinçli yapabilecek yaşa gelene kadar, ebeveynlerin cerrahi müdahale ile ilgili kararlar vermesine karşıdır. Erken cerrahi müdahalenin savunucuları, çocuk ve aile için daha kolay cerrahi teknikler ve genital belirsizlikle yaşamının oluşturacağı zorlukların önlenmesinden bahseder. Evrensel insan hakkı ve bilgilendirilmiş onamla yakından ilişkili olan diğerleri, aileden ziyade hastanın bilinçli kararlar vermesine izin veren daha sonraki ameliyatı savunur. Ameliyat öngörüldüğünde, riskler, faydalar, mevcut cerrahi seçenekler ve mümkün olduğunda uzun vadeli çalışmaların sonuçları dahil olmak üzere cerrahi sürecin ayrıntıları çocuk ve ebeveynlerle tartışılmalıdır. Güncel genel yaklaşım müdahalenin birey mümkün olduğunca karara aktif olarak katılabilecek yaşa gelene kadar ertelenmesi, bir müdahale gerekli ise de geri-dönüşümsüz olmaması yönündedir.

### **CGB'de Gonadal Tümörler;**

Gonadoblastom, Y kromozom materyaline sahip CGB'li bireylerin disgenetik gonadlarında ortaya çıkan nadir bir tümördür. Kesin prevalansı bilinmemektedir. Gonadoblastomlu hastaların yaklaşık %80'i fenotipik kadındır. Çoğu, yaşamın ilk yirmi yılında tespit edilir. Gonadoblastom riski MGD (45,X/46,XY), band gonadları ve Y kromozomu materyali olan fenotipik dişilerde, skrotal olmayan PAIS, Frasier sendromu ve Denys-Drash sendromunda %15-60 kadar yüksek oranda gelişebilir. CAIS ve ovotestiküler CGB'de risk %2-3 gibi çok daha düşüktür. Başlangıçta Y kromozo-

munun sentromerine yakın bir bölgesinde gonadoblastoma duyarlılık bölgesi Y (*GBY*) tespit edilmiş, sonra bu lokusta testis spesifik protein Y kodlu (*TSPY*) geninin gonadoblastom gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Bir gonadoblastomun stromal hücreleri tarafından androjen salgılanması, virilizasyon veya psödopuberte ile sonuçlanabilir. Görüntüleme gonadal kalsifikasyon klasik bir bulgudur. Gonadoblastomlar malign tümörler değildir, ancak malign germinomlara veya seminomlara dönüşme potansiyeline sahiptir. Tedavi cerrahidir. Band gonadlar ve MGD için bilateral gonadektomi yapılır. Altta yatan özel durum ve anatomi, cerrahi yaklaşımı belirler.

İlerleyen yaş, eşlik eden hastalıklar, yetersiz hormon replasman tedavisi, diğer ilaçların kullanımı veya çevresel bozululara uzun süre maruz kalmanın ve yaşam tarzı alışkanlıklarının gonadal gelişimi ve kanser prognozu üzerindeki etkileri ancak önümüzdeki yıllarda ve ilgili tüm faktörlerin titiz bir şekilde belgelenmesiyle ortaya çıkacaktır.

## Somatik Değerlendirme;

CGB koşullarının gelişimsel kökeni ve çeşitli organ sistemlerinin işleyişi üzerindeki etkileri, yaşına bakılmaksızın tüm bireylerin kapsamlı somatik değerlendirmesini gerektirir.

Detaylı fizik muayene ile kalp, akciğer, böbrekler veya iskelet gibi diğer sistem anomalileri ekarte edilmelidir. 45,X/46,XY CGB olan çocuklarda kısa dördüncü metakarp veya metatars gibi iskelet sistem anomalileri ipucu verebilir. *GATA Bağlayıcı Protein 4 (GATA4)* ve *F-box alanı içeren protein-2 (FOG2)* mutasyonlarına sahip 46,XY CGB olan bireylerde doğuştan kalp kusurları görülmektedir. 45,X/46,XY CGB olan dişi ve erkeklerde kardiyovasküler patoloji, klinik fenotipten bağımsız olarak Turner sendromlu

kızlardakine benzerdir. *SOX9*'daki değişiklikler, XX veya XY CGB dışında, kromozomik displazi olarak bilinen ciddi bir iskelet rahatsızlığına neden olabilir. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser sendromunda böbrek tutulumu kadar iskelet tutulumu da yaygındır. Denys-Drash, Frasier ve Wilms tümörü, aniridia, genitoüriner malformasyonlar, zeka geriliği (*WAGR*) sendromları, bunların üçü de *WT1*'deki mutasyonlar ve yapısal varyasyonların neden olduğu ciddi böbrek bozuklukları ve son dönem böbrek yetmezliği ile ilişkilidir. Üst üriner sistem ve böbrek anomalileri hipospadias ve androjen duyarsızlık sendromunda sporadik olarak bildirilmektedir. *SF1*'deki mutasyonlar ilk olarak kombine adrenal ve gonadal defektlere neden olur. *Forkhead box protein1 L2 (FOXL2)* ve *Human R-Spondin 1 (RSPO1)* genleri, over gelişimi ve korunmasındaki rollerinin yanı sıra, gözü (blefarofimoz, pitoz ve epikantus inversus sendromu gibi) ve cildi (palmoplantar hiperkeratoz ve skuamöz hücreli karsinom için bir yatkınlık gibi) etkileyen gelişimsel koşullarda yer alır.

## CGB Olan Bireyler ve Ailelerinin Uzun Dönem Yönetimi;

Büyüyen çocuğun psikososyal ve gelişimsel ihtiyaçlarının değerlendirilmesi ve sürekli yönetimi konusunda eğitim almış psikologlar, uzun dönem takipte çok disiplinli ekibin merkezinde yer alır. Akran destek grupları, savunma grupları ve yasal danışma grupları artık giderek daha fazla erişilebilir durumdadır ve yönetim ekibine dahil edilmelidir.

Sonuç olarak oldukça karmaşık mekanizmalarla meydana gelen CGB olan hastaların yönetimi de bir o kadar karmaşıktır. Bu nedenle hastanın deneyimli bir ekiple uzun dönemde; sadece fiziksel olarak değil, psikolojik olarak da takip edilmesi, eş zamanlı olarak ailenin de desteklenmesi en iyi faydayı sağlayacaktır.

## Kaynaklar

- Hiort O, Birnbaum W, Marshall L, et al. Management of disorders of sex development. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:520-529.
- Hughes IA, Nihoul-Fékété C, Thomas B, Cohen-Kettenis PT. Consequences of the ESPE/LWPES guidelines for diagnosis and treatment of disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21:351-365.
- Blackless M, Charuvastra A, Derryc A, et al. How sexually dimorphic are we? Review and synthesis. *Am J Hum Biol* 2000; 12:151-166.
- Thyen U, Lanz K, Holterhus PM, Hiort O. Epidemiology and initial management of ambiguous genitalia at birth in Germany. *Horm Res* 2006; 66:195-203.
- Rodriguez-Buritica D. Overview of genetics of disorders of sexual development. *Curr Opin Pediatr*. 2015; 27(6): 675-684.
- Chan YM, Levitsky LL. Evaluation of the infant with atypical genital appearance (difference of sex development). In: *Up To Date* [online]. Available at: [https://www.uptodate.com/disorder of sexual development/](https://www.uptodate.com/disorder-of-sexual-development/). Accessed February 18, 2021.
- Witchel SF, Lee PA. Ambiguous genitalia. In: Sperling M, editor. *Pediatric endocrinology*. 4th ed. Philadelphia, 2014. PA: Elsevier Saunders. pp. 108-156.
- Spencer TE, Dunlap KA, Filant J. Comparative developmental biology of the uterus: insights into mechanisms and developmental disruption. *Mol Cell Endocrinol*. 2012; 354(1-2):34-53.
- Vilain E, Sarafoglou K, Yehya N. Disorders of Sex Development. In: Seragoglou K, editor. *Pediatric endocrinology and inborn errors of metabolism*. McGraw Hill Medical, 2009; pp. 527-555.
- Kutney K, Konczal L, Kaminski B, Uli N. Challenges in the diagnosis and management of disorders of sex development. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2016; 108(4): 293-308.
- Davis SM, Rogol AD, Ross JL. Testis development and fertility potential in boys with Klinefelter Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015; 44: 843-865.
- Houk CP, Baskin LS, Levitsky LL. Management of the infant with atypical genital appearance (difference of sex development). In: *Up To Date* [online]. Available at: [https://www.uptodate.com/disorder of sexual development/](https://www.uptodate.com/disorder-of-sexual-development/). Accessed October 15, 2021.
- Mendoza N, Motos MA. Androgen insensitivity syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2012; 9:1-5.
- Hughes IA, Davies JD, Bunch TI, et al. Androgen insensitivity syndrome. *Lancet* 2012; 380:1419-1428.
- Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, et al. Consensus statement on management of intersex disorders. *Pediatrics* 2006; 118:e488-e500.
- Baskin L. What Is Hypospadias? *Clin Pediatr (Phila)* 2017; 56: 409-418.
- Castets S, Nguyen KA, Plaisant F, et al. Reference values for the external genitalia of full-term and pre-term female neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2021; 106:39-44.
- Pastreski V, Mastrotannopoulou K, Wright D, et al. Predictors of posttraumatic stress in parents of children diagnosed with a disorder of sex development. *Arch Sex Behav* 2014; 43:369-375.
- Ahmed SF, Khwaja O, Hughes IA. The role of a clinical score in the assessment of ambiguous genitalia. *BJU Int*. 2000; 85(1):120-4.
- Cools M, Nordenström A, Robeva R, et al. COST Action BM1303 working group 1. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(7): 415-429.
- Rey RA, Belville C, Nihoul-Fekete C, et al. Evaluation of gonadal function in 107 intersex patients by means of serum antimüllerian hormone measurement. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 627-631.
- Bergada I, Milani C, Bedecarras P, et al. Time course of the serum gonadotropin surge, inhibins, and anti-Müllerian hormone in normal newborn males in the first month of life. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4092-4098.
- Chavhan GB, Parra DA, Oudjhane K, et al. Imaging of ambiguous genitalia: classification and diagnostic approach. *Radiographics* 2008; 28:1891-1904.
- Hryhorczuk AL, Phelps AS, Yu RN, Chow JS. The radiologist's role in assessing differences of sex development. *Pediatr Radiol*. 2021 Aug 5. Epub ahead of print.
- Fechner PY, Marcantonio SM, Jaswaney V, et al. The role of the sex-determining region Y gene in the etiology of 46,XX maleness. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:690-695.
- Barseghyan H, Delot E, Vilain E. New genomic technologies: an aid for diagnosis of disorders of sex development. *Horm Metab Res* 2015; 47:312-320.
- Ostrer H. Disorders of sex development (CGBs): an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:1503-1509.
- Baxter RM, Arboleda VA, Lee H, et al. Exome sequencing for the diagnosis of 46,XY disorders of

- sex development. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:E333-E344.
29. Achermann JC, Ito M, Hindmarsh PC, et al. A mutation in the gene encoding steroidogenic factor-1 causes XY sex reversal and adrenal failure in humans. *Nat Genet* 1999; 22:125-126.
  30. El-Khairi R, Achermann JC. Steroidogenic factor-1 and human disease. *Semin Reprod Med* 2012; 30:374-381.
  31. Cameron FJ, Sinclair AH. Mutations in SRY and SOX9: testis-determining genes. *Hum Mutat* 1997; 9:388-395.
  32. Mohnach L, Fechner PY, Keegan CE. Nonsyndromic disorders of testicular development. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviewsVR* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2016, pp1993-2016.
  33. Holterhus PM, Werner R, Hoppe U, et al. Molecular features and clinical phenotypes in androgen insensitivity syndrome in the absence and presence of androgen receptor gene mutations. *J Mol Med (Berl)*. 2005; 83(12):1005-1013.
  34. Gottlieb B, Beitel LK, Nadarajah A, et al. The androgen receptor gene mutations database: 2012 update. *Hum Mutation* 2012; 33: 887-894.
  35. Eggers S, Sadedin S, van den Bergen JA, et al. Disorders of sex development: insights from targeted gene sequencing of a large international patient cohort. *Genome Biol* 2016; 17:243.
  36. Kim JH, Kang E, Heo SH, et al. Diagnostic yield of targeted gene panel sequencing to identify the genetic etiology of disorders of sex development. *Mol Cell Endocrinol* 2017; 444:19- 25.
  37. Fan Y, Zhang X, Wang L, et al. Diagnostic Application of Targeted Next-Generation Sequencing of 80 Genes Associated with Disorders of Sexual Development. *Sci Rep* 2017; 7:44536.
  38. Achermann JC, Domenice S, Bachega TA, Nishi MY, Mendonca BB. Disorders of sex development: effect of molecular diagnostics. *Nat Rev Endocrinol*. 2015; 11(8):478-88.
  39. Eggers S, Sadedin S, van den Bergen JA, et al. Disorders of sex development: insights from targeted gene sequencing of a large international patient cohort. *Genome Biol*. 2016; 17(1): 243.
  40. Baetens D, Mendonça BB, Verdin H, Cools M, De Baere E. Non-coding variation in disorders of sex development. *Clin Genet*. 2017; 91(2):163-172.
  41. Engberg H, Möller A, Hagenfeldt K, Nordenskjöld A, Frisén L. Identity, Sexuality, and Parenthood in Women with Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2020; 33(5):470-476.
  42. Okeigwe I, Kuohung W. 5-Alpha reductase deficiency: a 40-year retrospective review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014; 21(6): 483-487.
  43. Veiga-Junior NN, Medaets PA, Petroli RJ, et al. Clinical and Laboratorial Features that may differentiate 46,XY DSD due to Partial Androgen Insensitivity and 5 alpha reductase type 2 deficiency. *Int J Endocrinol* 2012:964876.
  44. DiSandro M, Merke DP, Rink RC. Review of current surgical techniques and medical management considerations in the treatment of pediatric patients with disorders of sex development. *Horm Metab Res*. 2015; 47(5):321-328.
  45. Long CJ, Chu DI, Tenney RW, et al. Intermediate-Term Followup of Proximal Hypospadias Repair Reveals High Complication Rate. *J Urol*. 2017; 197(3 Pt 2):852-858.
  46. Puppo V. Re: Sexual function and attitudes toward surgery after feminizing genitoplasty: R. Fagerholm, P. Santtila, P. J. Miettinen, A. Mattila, R. Rintala and S. Taskinen *J Urol* 2011; 185: 1900-1904. *J Urol*. 2012; 187(1): 361-362.
  47. D'Alborton F. Disclosing disorders of sex development and opening the doors. *Sex Dev*. 2010;4(4-5):304-309.
  48. Matsumoto F, Shimada K, Ida S. Tumors of bilateral streak gonads in patients with disorders of sex development containing Y chromosome material. *Clin Pediatr Endocrinol* 2014; 23:93-97.
  49. Tsuchiya K, Reijo R, Page DC, Disteche CM. Gonadoblastoma: molecular definition of the susceptibility region on the Y chromosome. *Am J Hum Genet*. 1995; 57(6):1400-1407.
  50. Looijenga LHJ, Kao CS, Idrees MT. Predicting Gonadal Germ Cell Cancer in People with Disorders of Sex Development; Insights from Developmental Biology. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(20):5017.
  51. Lau YF, Li Y, Kido T. Gonadoblastoma locus and the TSPY gene on the human Y chromosome. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2009; 87:114-122.
  52. van der Zwan YG, Biermann K, Wolffenbuttel KP, Cools M, Looijenga LH. Gonadal maldevelopment as risk factor for germ cell cancer: towards a clinical decision model. *Eur Urol*. 2015; 67(4):692-701.
  53. Cools M, Looijenga LH, Wolffenbuttel KP, T'Sjoen G. Managing the risk of germ cell tumorigenesis in disorders of sex development patients. *Endocr Dev*. 2014; 27:185-96.
  54. Cools M. Germ cell cancer risk in DSD patients. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2014; 75(2):67-71.
  55. Lourenço D, Brauner R, Rycyzynska M, Nihoul-Fékété C, McElreavey K, Bashambo A. Loss-of-

- function mutation in GATA4 causes anomalies of human testicular development. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108(4): 1597-1602.
56. Bashamboo A, Brauner R, Bignon-Topalovic J, et al. Mutations in the FOG2/ZFPM2 gene are associated with anomalies of human testis determination. *Hum Mol Genet*. 2014; 23(14): 3657-3665.
  57. De Groote K, Cools M, De Schepper J, et al. Cardiovascular pathology in males and females with 45,X/46,XY mosaicism. *PLoS One*. 2013; 8(2):e54977.
  58. Morcel K, Camborieux L; Programme de Recherches sur les Aplasies Müllériennes, Guerrier D. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2007; 2:13.
  59. Lipska BS, Ranchin B, Iatropoulos P, et al. PodoNet Consortium. Genotype-phenotype associations in WT1 glomerulopathy. *Kidney Int*. 2014; 85(5):1169-1178.
  60. Niaudet P, Gubler MC. WT1 and glomerular diseases. *Pediatr Nephrol*. 2006; 21(11):1653-1660.
  61. Cox K, Bryce J, Jiang J, et al. Novel associations in disorders of sex development: findings from the I-DSD Registry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(2): E348-355.
  62. Achermann JC, Ozisik G, Ito M, et al. Gonadal determination and adrenal development are regulated by the orphan nuclear receptor steroidogenic factor-1, in a dose-dependent manner. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(4):1829-1833.
  63. Méduri G, Bachelot A, Duflos C, et al. FOXL2 mutations lead to different ovarian phenotypes in BPES patients: Case Report. *Hum Reprod*. 2010; 25(1):235-243.
  64. Heeley JM, Hollander AS, Austin PF, Merritt DF, Wesevich VG. Washington University School of Medicine in St Louis DSD Team, Amarillo IE. Risk association of congenital anomalies in patients with ambiguous genitalia: A 22-year single-center experience. *J Pediatr Urol*. 2018; 14(2):153.e1-153.e7.
  65. Tomaselli S, Megiorni F, De Bernardo C, et al. Syndromic true hermaphroditism due to an R-spondin1 (RSPO1) homozygous mutation. *Hum Mutat*. 2008; 29(2):220-226.
  66. Lossie AC, Green J. Building trust: the history and ongoing relationships amongst CGB clinicians, researchers, and patient advocacy groups. *Horm Metab Res* 2015; 47:344-350.
  67. Jurgensen M, Lux A, Wien SB, et al. Health-related quality of life in children with disorders of sex development. *Eur J Pediatr* 2014; 173:893-903.

# Cinsiyet Kromozom Bozukluklarına Bağlı Cinsiyet Gelişim Bozukluğu

## 2

Cengiz KARA

Cinsiyet gelişim bozuklukları (CGB) cinsiyet kromozom sayısındaki farklılıklardan (anöploid) kaynaklanabilir. Cinsiyet kromozom CGB'leri olarak adlandırılan bu durum Turner sendromu (45,X ve varyantları), Klinefelter sendromu (47,XXY ve varyantları), miks gonadal disgenезi (45,X/46,XY mozaikliği ve varyantları) ve gerçek cinsiyet kromozom kimerizmini (46,XY/46,XX) içerir. Kromozom yapısı 45,Y olan hücre hattı yaşamaz.

Cinsiyet kromozom kimerizmi ve 45,X/46,XY mozaikliği doğumda kuşku genital yapı ile ortaya çıkabilir, ancak bu tür bir başvuru Turner ve Klinefelter sendromlarında olağan değildir. Yalnızca, Y kromozom parçası taşıyan Turner veya çok sayıda X kromozomu taşıyan Klinefelter sendromlu hastalarda dış genital görünümde anormallik olabilir. Klasik Turner ve Klinefelter olgularında tanı genellikle ergenlik veya erişkinlik döneminde puberte gecikmesi veya infertilite gibi sorunlar nedeniyle konur. Bu bölümde cinsiyet kromozom bozukluklarına bağlı CGB nedenleri olarak Klinefelter ve Turner sendromları yanı sıra miks gonadal disgenезi ele alınacaktır.

### A. Klinefelter Sendromu

Cinsiyet kromozom anöploidilerinin en sık görülen formu Klinefelter sendromudur. Erkeklerde canlı doğum insidansı yaklaşık 1/650 olarak bildirilir. Olguların %90'ını oluşturan klasik formda karyotip 47,XXY'dir. Bu fazladan X kromozomu gamet oluşumu sırasında mayoz bölünmede cinsiyet kromozomlarının ayrılmamasından (*meiotic nondisjunction*) kaynaklanır. Bu anormallik oogenez ve spermatogenez sırasında hemen hemen eşit sıklıkta meydana gelir. Anne ve baba yaşları arttıkça Klinefelter sendromlu çocuğa sahip olma riski de artar. Klinefelter sendromunun mozaik formları (46,XY/47,XXY) fertilizasyon sonrası gelişmekte olan zigotta mitoz bölünmeler sırasında kromozomların ayrılmaması (*mitotic nondisjunction*) ile oluşur ve olguların yaklaşık %10 kadarında görülür. Klinefelter sendromunun diğer kromozom varyantları da (48,XXX, 48,XXYY, 49,XXXXY) çok nadir olarak bildirilmiştir. X kromozom sayısı arttıkça fenotip daha ağır hale gelir.

Klinefelter sendromunun klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Ağır fenotipe sahip

bir genç, genellikle adölesan döneminde çok küçük ve sert testisler, jinekomasti, pubertede yetersiz androjen etkileri ve önükoid vücut oranları ile tanı alabilir. Erişkinlikte ana başvuru nedeni infertilite ve azospermidir. Olguların %10 kadarına puberteden önce tanı konur. En ağır fenotipe sahip bu olgular genellikle bebeklikte mikropenis, hipospadiyas, kriptroşidizm ve gelişme geriliği ile başvururlar. Öğrenme güçlüğü, konuşma, dil ve motor gelişimde gecikme ve davranış sorunları gibi diğer özellikler görülebilir ve bu çocuklarda her bir alana özgü erken eğitim desteği önemlidir. Hafif fenotipe sahip hastalar ise tanı konmadan kalabilir. Şöyle ki, erişkinlerde prevalansı 1/2500 olarak bildirilir. Bu bozukluğun doğumdaki insidansı ve erken ölüme neden olmadığı bilgileri dikkate alındığında, Klinefelter sendromlu erkeklerin sadece %25 kadarının yaşamları boyunca tanı alabildiği anlaşılır.

Klinefelter sendromlu bireylerdeki testis gelişim derecesi ve normal erkek fenotipi embriyonal dönemde bipotansiyel gonaddan testis oluşmasında (testis belirlenmesi) ve sonrası fetal androjen üretiminde Y kromozomunun anahtar rolünü ortaya koyar. Ancak bazen mikropenis ve hipospadiyas görülmesi bu olgularda intrauterin testis işlev bozukluğuna işaret eder. Bazı çalışmalar neonatal minipuberte döneminde normal aralığın alt yarısında testosteron düzeyi ile hafif yüksek FSH düzeyleri bildirmiştir. Öte yandan, hipospadiyas gelişiminde, ileride açıklanan androjen reseptör aktivite düşüklüğünün de etkisi olabilir.

Gonadotropin (follikül stimüle edici hormon (FSH), Luteinizan hormon (LH)) düzeylerinde artış ergenlik döneminde hipotalamus-hipofiz-gonad ekseninin aktivasyonundan sonra gerçekleşir. Ergenliğin orta dönemine doğru Klinefelter sendromlu hastaların %90'ında FSH, %80'inde LH düzeyleri artar. FSH artışı LH'ye

göre daha belirgindir. Bu dönemde testis işlev belirteçleri (Sertoli hücre ürünleri inhibin B, anti-Mülleriyan hormon (AMH) ve insülin benzeri peptit 3 (INSL3)) çoğunlukla düşük veya saptanmaz düzeylerde bulunur. Leydig işlevi ve testosteron düzeyi görece daha iyidir. Klasik Klinefelter sendromunda puberte başlangıcında pubik kıllanma ve penis büyümesi gibi bazı androjen etkileri görülür, ancak hastaların %50-75'inde serum testosteron düzeyleri pubertenin orta döneminde görece düşük kalır veya giderek azalır. Testisler genellikle küçük ve serttir; ortalama uzunluk 2,5 cm ve volüm 4 ml kadardır, çoğunluğu 3,5 cm (12 ml)'den küçüktür. Testisler androjenizasyon derecesine göre tipik olarak küçük görünür. Serum estradiol düzeyi çoğu kez artar ve bu ergenlikte gözlenen jinekomasti gelişimine katkıda bulunur. Jinekomasti bu sendroma sahip erkeklerin %50-80'inde görülür; çok büyük ve can sıkıcı boyutlara ulaşabilir.

Bu sendromun bir diğer önemli klinik özelliği önükoid yapıdır. Ancak prepubertal androjen eksikliği olan hastalarda gözlenen klasik önükoidizmin uzun kol ve bacaklarının aksine Klinefelter sendromunda üste göre alt ekstremitte büyümesi daha çok etkilenir. Klinefelter sendromlu erkeklerin uzun boylu ve uzun bacaklı olmasında büyüme plağının işlevi açısından önemli olan *short stature homeobox (SHOX)* geninin kopya sayısının ayrıca rolü olduğu düşünülür. *SHOX* geni X ve Y kromozomlarının kısa kolunun uç kısmında yer alan psödootozomal bölge (PARI) içinde yerleşiktir. Böylece normal kadın ve erkekler iki aktif *SHOX* kopyasına sahiptir, ancak Turner sendromlu kızlar sadece bir kopya ile kısa boya ve Klinefelter sendromlu erkekler üç aktif kopya ile uzun boya sahip olurlar.

Androjen reseptör (*AR*) geni X kromozomu üzerinde yer alır. *AR* geninin 1. ekzonundaki CAG tekrar sayısı çokça polimorfizm gösterir

ve tekrar uzunluğu ile AR etkinliği arasında ters ilişki vardır; başka bir ifade ile CAG tekrarı arttıkça AR aktivitesi azalır. Kısa CAG tekrarına sahip Klinefelter hastalarının daha stabil ilişkilere, daha yüksek eğitim seviyelerine sahip olduğu ve testosteron tedavisine daha iyi yanıt verdikleri bulunmuştur. Aksine uzun CAG tekrarı (düşük AR aktivitesi) olan hastaların daha uzun kol ve bacakları, daha küçük testisleri ve daha büyük jinekomastisi vardır ve kemik mineral yoğunluk değerleri de daha düşüktür. Klinefelter sendromunda, CAG tekrar uzunluğu kısa olan AR genini taşıyan X kromozomu tercihli olarak inaktivasyona uğrar. Böylece, uzun CAG tekrarı ile sonuçlanan X kromozomunun çarpık inaktivasyonu Klinefelter sendromunun fenotipik şiddetine ve değişkenliğine katkıda bulunur. Mikropenis ve hipospadiyas gelişiminde intruterin androjen üretimindeki yetersizlikten daha çok etkisine direncin rolü olabilir.

Klinefelter sendromlu erkeklerin yaklaşık %70'inde öğrenme güçlüğü ve gelişme geriliği olur. Kişilik bozuklukları ve davranış sorunları sıklıkla eşik eder. X kromozom sayısındaki her bir artış IQ skorlarında 10-15 puan azalmaya neden olur. Dolayısıyla klasik (47,XXY) olgularda zekâ seviyesi normal sınırlar içinde kalırken varyantlarda (48,XXXY ve 49,XXXXY) orta-ağır düzeyde zihinsel engellilik meydana gelir. İki'den fazla X kromozomu olan erkeklerde daha ağır entelektüel bozukluk yanı sıra hipospadiyas, kriptorşidizm ve radiyoulnar sinostoz ve skolyoz gibi iskelet deformiteleri daha sık görülür.

Klinefelter sendromlu erkeklerde meme kanseri riski normal erkeklere göre 20 kat artmıştır, ancak yaşam boyu risk %1'den azdır. Mitral kapak prolapsusu, alt ekstremitte varisleri, derin ven trombozu, pulmoner emboli; sistemik lupus eritamatozis, romatoid artrit ve Sjögren sendromu gibi otoimmün hastalıklar; gonad dışı (özellikle mediastinal) germ hücre

tümörü ve Hodgkin-dışı lenfoma gibi kanserler; tip 2 diyabet ve metabolik sendrom; depresyon ve şizofreni gibi psikiyatrik hastalıklar Klinefelter sendromuna eşlik edebilir.

Testis biyopsisi klinik olarak gerekli değildir, zira tanı genellikle periferik kan hücreleri karyotipi ile konur. Ancak, testislerin histolojik incelenmesine yönelik çalışmalarda germ hücre tükenmesi, seminifer tübül disgenезisi (hiyalinizasyon ve fibrozis) ve kronik LH uyarısı sonrası Leydig hücre hiperplazisi bildirilir. Puberte döneminde testosteron düzeylerinin yakın takibi gerekir. Hastaların önemli bir bölümü tam pubertal gelişim için testosteron desteğine ihtiyaç duyar. Ayrıca libido ve kemik mineralizasyonu için de testosteron desteğine ihtiyaç vardır. Psikolojik ve eğitim desteği de ayrıca gerekebilir.

Spontan fertilité bazı mozaik Klinefelter olguları da bildirilmiş olsa da klasik Klinefelter sendromunda fertilité umudu düşüktür. Nadiren ejakülden sperm elde edilebilir ve bu her zaman değerlendirilmelidir. Son yıllarda özellikle merkezlerde uygulanan testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE veya mikro-TESE) ile birlikte sitoplazma içine sperm enjeksiyonu (ISCI) yöntemiyle yaklaşık %50 oranında gebelik sağlanmıştır. Cinsiyet kromozom anöploidisinin yavruya geçiş riski dikkat alınmalıdır, bu nedenle preimplantasyon genetik tanı gerekir. Fertilité şansı için en önemli faktör yaştır. Testis volümü, testosteron veya inhibin B düzeyleri sonuçla uyum göstermez. Yaş arttıkça başarı şansı düşer. Bu durum Klinefelter sendromunun ana özelliği olan testis işlevinde ilerleyici bozulma kavramını destekler.

Klinefelter sendromlu erkeklerin tedavisi ve yönetimi hakkında çoğu yanıt bilinmesine rağmen henüz yanıtlanmamış sorular da vardır. Örneğin, sperm ekstraksiyonu ve saklanması için uygun zaman erken adölesan mı, genç erişkinlik mi; hangisinin başarı şansı daha yüksektir?



**Tablo 1.** Cinsiyet kromozomuna bağlı cinsiyet gelişim bozukluklarının klinik özellikleri

Hastalık	Karyotip	Gonad	İç Genital	Özellikler
Klinefelter sendromu	47,XXY ve varyantları	Hiyalinize testis (seminifer tübül disgenezi)	Erkek yapı Uterus yok	Küçük testis, azoospermi, hipogonadizm Uzun boy, uzun bacak (önükoid yapı) Öğrenme güçlüğü, davranış sorunları Obezite, meme tümörü, varisli venler
Turner sendromu	45,X ve varyantları	Disgenetik over ( <i>streak gonad</i> )	Uterus	Lenfödem, yele boyun, düşük saç çizgisi Kısa boy, kubitus valgus, skolyoz Puberte gecikmesi, primer amenore Kalp defektleri, aort koarktasyonu Böbrek ve üriner sistem anomalileri Otitis media, işitme kaybı Otoimmün tiroidit, diyabet
Miks gonadal disgenesi	45,X/46,XY varyantları	Testis veya disgenetik gonad	Değişken	Gonad tümör riskinde artış, kısa boy Turner sendromu özellikleri olabilir
Ovotestiküler CGB	46,XX/46,XY kimerizmi	Testis, over veya ovotestis	Değişken	Gonad tümör riskinde artış

Erken çocukluk ve hatta bebeklikte testosteron verilmesi davranışsal ve bilişsel sorunları iyileştirir mi? Serum LH düzeyi normal aralıkta olsa bile adölesanlara testosteron verilmeli midir? Bu konular aktif araştırma alanlarıdır ve sonuçlar gelecekte bu bireylerin tıbbi bakımını daha iyi hale getirecektir.

## B. Turner Sendromu

Turner sendromu, canlı kız bebek doğumlarında yaklaşık 1/2500 insidansı ile en sık görülen ikinci cinsiyet kromozom anöploidisidir. Klasik Turner sendromunda karyotip 45,X (monozomi X) olup olguların yaklaşık yarısında saptanır. Mozaik form (45,X/46,XX) hastaların yaklaşık dörtte birinden sorumludur. Kalan dörtte bir X kromozomunun kısa [46,X,del(Xp)] veya uzun kol kaybı [46,X,del(Xq)], izokromozom X [46,X,i(Xq)] ve ring kromozom [46,X,r(X)] gibi diğer yapısal anormalliklerine sahiptir. Karyotip Y kromozom materyali taşıyabilir, bu durum gonadoblastom riski ve hastaların yönetimi açısından önem taşır.

45,X kromozom yapısı gametogenez sırasında kromozomların ayrılması veya kaybı

sonucu oluşabilir. Zigotlardaki mitoz hataları mozaik yapıya neden olurken, gametogenezdeki mayoz bölünme sırasında X kromozom kaybı 45,X yapısına neden olur. Turner sendromlu kızların %70-80'inde X kromozomu maternal kaynaklıdır, bu da mayoz hatalarının daha çok erkek kaynaklı olduğunu ortaya koyar. Tüm zigotların %2-3 kadarının 45,X karyotipi olduğu tahmin edilir ve bunların büyük çoğunluğu abortus ile sonuçlanır. Spontan abortusların yaklaşık %7'si 45,X karyotipine sahiptir ki bu 45,X'i insanlardaki en sık kromozom anomalisi yapar.

Turner sendromunun klinik özellikleri çoğun yaş ve tanı zamanına göre hayli değişkenlik gösterir. Örneğin, ileri anne yaşı veya fetal ultrasonda ensede sıvı (*nuchal translucency*) artışı gibi nedenlerle yapılan amniyosentez veya koryon villus örnekleme ile Turner sendromunun prenatal tanısı konabilir. Yenidoğan bebeklerde el ve ayak sırtında lenfödem, ensede gevşek cilt kıvrımları, düşük saç çizgisi ve sol taraf kalp defektleri Turner sendromunu düşündürür. Çocukluk döneminde açıklanamayan büyüme geriliği ve dismorfik özellikler (tek taraflı ptozis, küçük çene, yele boyun [ptreygium coli], kalkan göğüs, ayrık meme başları, ön

kol taşıma açısının fazla olması [cubitus valgus], anormal tırnaklar) Turner tanısına işaret eder. Açıklanamayan boy kısalığı ve ergenlik gecikmesi olan her kızda Turner sendromu düşünülmelidir. Tablo 1'de Turner sendromunun klinik özellikleri özetlenmiştir.

Turner sendromlu kızların tümünde ortak görülen özellik kısa boydur. Erişkin boy toplum ortalamasından yaklaşık 20 cm kadar kısadır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ortalama erişkin boy yaklaşık 142 cm bulunmuştur. Büyüme geriliği orantsızdır; büyük gövde, geniş omuz ve kalçalarla beraber kısa boy tıknaz bir görünüm yaratır. Boyun kısa, el ve ayaklar vücuda oranla büyük görünür. Bacak mesafesi daha kısa, üst-alt segment oranı artmıştır. Dirsek bölgesindeki taşıma açısının artışından kaynaklanan kubitus valgus olguların yaklaşık yarısında gözlenir. Kemik yaşı tayini için çekilen el grafilerinde 4. metakarp kısalığı sıklıkla gözlenir. Ulna ve radius kemiklerinin distal bölgesindeki eğrilmeden kaynaklanan Madelung deformitesi daha nadir görülür. Kısa boy ve bu iskelet deformiteleri *SHOX* gen eksikliğinin sonucu olarak meydana gelir. Ayrıca hastalarda skolyoz, kifoz ve osteoporoz gelişebilir.

Klasik Turner sendromu olan kızlarda over disgenezi vardır. Gebeliğin ilk üç ayındaki embriyonal gelişim sürecinde normal germ hücre göçü ve over gelişimi olur. Fakat sonrasında hızlı bir germ hücre apoptozisi ile oosit atrezisi görülür. Prenatal ve postnatal dönemde devam eden bu süreç ilerleyici over dejenerasyonu ile sonuçlanır. Bu gonadal değişikliklerle beraber ileri çocukluk döneminde FSH ve LH düzeyleri artmaya başlar. Klasik Turner sendromlu (45,X) kızların %85-90'ında puberte başlamaz. Ancak %10-15 kadarında puberteyi başlatacak kadar estradiol üretimi olur. Mozaik ve varyant karyotipe sahip olan kızların %30-40 kadarında pubertal gelişim gözlenir. Böylece tüm Turner

sendromlu kızların yaklaşık %25'i puberteye girer; %6-9'unda menarş, %2-3'ünde düzenli menstrüel sikluslar ve nadiren spontan gebelik gözlenir. Serum AMH düzeyi over rezervini gösterir ve over yetmezlik belirteci olarak kullanılabilir. Gonadektomi genel olarak gerekli değildir. Ancak *Testis Spesifik Protein Y'ye bağlı (Testis-specific protein Y-linked-TSPY)* gen bölgesini içeren Y parçasının varlığında gonadoblastom riski artar. Gonadoblastom benign bir tümör olmasına ve bu tür hastaların sadece yaklaşık %10 kadarında görülmesine rağmen, malign transformasyon (disgerminom) olasılığı nedeniyle gonadektomi uygulanır. Turner sendromlu bir kızda hirşutizm ve klitoromegali gibi virilizasyon bulgularının ortaya çıkması disgerminom açısından uyarıcı olmalıdır.

Turner sendromuna pek çok sağlık sorunu eşlik eder. Bunlar arasında kalp defektleri (biküspit aort kapakları, aort kökü dilatasyonu, aort koarktasyonu, mitral kapak prolapsusu) renal anomaliler (pelvik veya at nalı böbrek, çift toplayıcı sistem, renal agenezi, ureteropelvik bileşke darlığı), hipertansiyon, otoimmün tiroid hastalığı, insülin direnci, bozuk glukoz toleransı, tip 2 diyabet, enflamatuvar bağırsak hastalığı, bilateral tekrarlayan otitis media, sensorinöral işitme kayıpları ve melanositik nevuslar yer alır. Turner sendromu birçok organ sisteminde hastalık riski taşıdığı için takip ve tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir.

Turner sendromlu kızların hemen hepsinde prematüre over yetmezliğine bağlı primer veya sekonder amenore olur ve bunun için hormon replasman tedavisi (HRT) gerekir. Boy kısalığı için erken çocuklukta büyüme hormonu tedavisi başlanabilmiş olan kızlarda ideal HRT başlangıç zamanı 11-12 yaş arasındadır ve bu tedavi normal menopoz zamanına dek sürdürülür. Puberteyi başlatmak, ikincil cinsiyet özelliklerini geliştirmek, uterusu büyütme ve zirve

kemik kütlesine ulaşmayı sağlamak için HRT uygulanır. Oral preparatlarda tromboemboli riski biraz daha yüksek olduğu için transdermal estradiol tercih edilebilir. Estradiol düşük dozda başlanır ve 6 ayda bir tedrici artışlarla 2-3 yıl içinde erişkin dozlara çıkarılır. Kırılma kanamaları oluştuğunda veya 2 yıldan sonra tedaviye progesteron eklenir. Ancak geç tanı konan ve erişkin boy potansiyeli kötü olan kızlarda önce büyüme hormon tedavisi başlamak ve büyüme plaklarının hızlı kapanmaması için HRT'yi 14-15 yaşa kadar geciktirmek gerekebilir.

Yeterli HRT ile gebelik için gereken uterus büyüklüğüne ulaşılabilir ve yabancı donörden alınan oosit bağıışı ile gebelik sağlanabilir. Mozaik Turner sendromlu kadınlarda FSH uyarısı ile oosit toplanması mümkün olabilir ve bu oositler in vitro fertilizasyon için dondurularak saklanabilir. Gebelik isteniyorsa, Turner sendromlu kadınlarda komplikasyon (hipertansiyon, preeklampsi, diyabet) ve düşük riski daha yüksek olduğu için bunun ileri yaşlara ertelenmemesi tavsiye edilir.

### C. Miks Gonadal Disjenezi

Mozaik 45,X/46,XY karyotipi ve varyantlarının neden olduğu klinik tablo genel olarak miks gonadal disjenezi (MGD) olarak adlandırılır. Bu karyotip çoğunlukla zigottaki mitozun anafaz gecikmesi ile meydana gelir ve genel olarak Y kromozom kaybından kaynaklandığı düşünülür. MGD'nin klasik formu 45,X/46,XY karyotipine bağlı oluşur, ancak 45,X/47,YYY ve 45,X/46,XY/47,YYY mozaik karyotipleri de bildirilmiştir.

45,X/46,XY karyotipine eşlik eden klinik fenotip çok değişkendir ve bu durumun gerçek prevalansı bilinmemektedir. Literatürde bildirilen 45,X/46,XY hasta serileri olasılıkla ileri incelemeler için sevk edilmiş en ağır olguları daha fazla oranda içerir, hâlbuki özel seçim

yapılmamış prenatal karyotip çalışmalarında 45,X/46,XY mozaikliğine sahip çocukların çoğunluğu normal erkek görünümündedir.

45,X/46,XY karyotipine eşlik eden genital fenotip normal dışıden normal erkeğe değişebilir ve arasında kuşku genetal yapının her derecesi bulunur. Gonad fenotipi de bant biçimli disgenetik testislerden normal histolojik yapıdaki testislere kadar değişim gösterir. Nadiren, over benzeri stroma ve seyrek primordiyal foliküller bulunabilir. Gonadlar testislerin iniş yolunda herhangi bir yerde yerleşebilir, ancak disgenetik gonadlar daha olasılıkla abdomen içinde ve daha iyi gelişmiş testisler inguinal kanal ve skrotum içinde yer alırlar. En ağır etkilenen olgularda Sertoli hücrelerinden AMH üretiminin bozulması nedeniyle müller yapıları bulunabilir. Gonadların gelişimi ve histolojik görünüm açısından sağ ve sol taraf arasında ve hatta tek bir gonadın içinde belirgin farklılıklar olabilir ki MGD adını buradan alır ve çoğunlukla dış genetal yapıda asimetrik bir görüntü oluşur. Bazı olgularda daha ağır etkilenen gonad tarafında hemiuterus ve fallop tüpünün varlığı müller yapılarının oluşumunda AMH'nin parakrin etkisinin rolü açısından önemli bir kanıttır.

45,X/46,XY karyotipine eşlik eden fiziksel özellikler de çok değişkendir ve gonad fenotipi ile her zaman iyi bağdaşım göstermez. Çocukların %40 kadarında Turner sendromunu andıran ilave klinik bulgular vardır. Kısa boy, düşük saç çizgisi, ensede gevşek cilt kıvrımları, kalp ve böbrek anomalileri bu ilave özellikler arasında yer alır. Bazı olgularda erişkin boy öngörüsünün düşük olması tek somatik belirti olabilir. Bu tür klinik özelliklere sahip hastaların değerlendirme ve uzun dönem izlemleri Turner sendromu gibi yapılmalıdır.

45,X/46,XY karyotipine sahip bireylerde cinsiyet tayini güç olabilir. Genetal görünüm, ürogenital anatomi, gonad malignite riski, fertilitate,

olası hormon tedavi ihtiyacı, cinsel kimlik ve psikoseksüel işlevi içeren pek çok faktör cinsiyet tayini için dikkate alınmalıdır. Dişi veya minimal androjenize genitallere sahip bebekler kız olarak yetiştirilir ve uterus olması halinde gelecekteki ovum bağıışı ile gebelik mümkün olabilir. Abdomen içindeki bant ve disgenetik gonadlar %35'e varan malignite (germ hücre tümörü) riski nedeniyle çıkarılmalıdır. Adölesan dönemde meme ve uterus gelişimini sağlamak için estradiol replasman tedavisi gerekir. Uterus varlığında tedaviye progesteron eklenmesi menstruasyonu sağlar. Ciddi boy kısalığı olanlarda, Turner sendromunda olduğu üzere, büyüme hormonu tedavisi kullanılabilir, ancak büyük olgu serilerinde tedavinin final boya etkisini gösteren çalışmalar henüz mevcut değildir.

Makul düzeyde penis gelişimi ve hipospadiyası olan bebekler erkek olarak yetiştirilir. Bebeklikte penis büyümesini artırmak için testosteron verilebilir ve hipospadiyası genellikle iki aşamalı bir işlem ile onarılır. Orşidopeksi yapılmalıdır ancak ciddi malignite riski nedeniyle indirilen testisler yakından takip edilmelidir. Skrotum içine indirilemeyen gonadlar çıkarılmalıdır. Skrotum içinde güvenceye alınabilen gonadlar palpasyon ile yakın izlenmelidir ve adölesan dönemde in situ karsinom açısından biyopsi gerekir. Düzenli testis ultrasonu mikrolitiasis gibi değişikliklerin erken yakalanmasını sağlayabilir. Puberte dönemi yeterli endojen testosteron üretimi açısından dikkatli izlenmelidir ve bazı olgularda testosteron desteğine ihtiyaç olabilir. MGD'li çoğu erkek spontan puberteye girer fakat bir kısmında, özellikle bebeklikte ürogenital cerrahi uygulanmış olanlarda, androjen yetersizliği olabilir. Erişkin boy genellikle kısa kalır ve bazı çocuklar büyüme hormon tedavisinden yarar görebilir.

Bariz kuşkulu genitalyası olan MGD'li hastalarda cinsiyet tayini ve yönetim hem ebe-

veynler hem de hekimler için özellikle güçlük arz eder. Bu grup için uzun dönem sonuçlar mevcut değildir. Kısıtlı veriler bu fenotipe sahip bebeklerin yaklaşık %60 oranında dişi olarak yetiştiğini, infertil olduklarını, uterus olmadığını, gonadektomi ve ürogenital cerrahi gerektirdiklerini destekler. Aksine erkek olarak yetiştirilenlerde çoklu hipospadiyası onarımları uygulanır, penisin korpus dokusu iyi gelişmiş olabilir, disgenetik gonadların çıkarılması gerekebilir ve erişkin boy kısa kalır. Kuşkulu genitallere sahip MGD'li her bir çocuk deneyimli multidisipliner bir ekip tarafından ayrıntılı olarak değerlendirilmeli ve yönetim bireyselleştirilmelidir. Gelecekte büyük olgu serilerinden elde edilecek uzun dönem sonuç verileri bu gruptaki MGD'li bireylerin yönetimi açısından daha iyi bir kılavuzluk sağlayacaktır.

Yukarıda tanımlanan en ağır olgulara ek olarak, 45,X/46,XY mozaik karyotipine görünüşte normal testis ile birlikte normal erkek fenotipi eşlik edebilir. Bu tür normal erkek vakaları ilk önce kemik iliği transpant donör taramalarında saptanmıştır, fakat sonraki amniyosentez çalışmaları 45,X/46,XY karyotipine sahip fetusların %90'ının normal erkek genitalya ve görünüşte normal testisler ile doğduğunu göstermiştir. Dahası periferik kandaki mozaikliğin derecesi ile gonadal ve somatik fenotip arasında sınırlı korelasyon olduğu görünür. Bu grubun uzun dönem verileri de azdır, gonad işlevi, fertilitite durumu ve tümör riski iyi bilinmemektedir. Testis tümörü veya infertilite ile başvuran erkeklerde 45,X/46,XY karyotipi nadir bir bulgu olmasına karşın, 45,X/46,XY erkek kohortunun hangi yoğunlukta takip gerektirdiğini anlamak için ayrıntılı uzun dönem çalışmalara ihtiyaç vardır. Adölesan dönemde gonad işlevlerini izlemek ve testisleri in situ karsinom açısından değerlendirmek tedbirli bir yaklaşım olacaktır, ancak en iyi yaklaşım için yeterli kanıt yoktur.

## Kaynaklar

- Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. *Pediatrics*. 2006;118:e488–500.
- Erdoğan S, Kara C, Uçaktürk A, Aydın M. Etiological classification and clinical assessment of children and adolescents with disorders of sex development. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2011;3(2):77-83.
- Lee PA, Nordenström A, Houk CP, et al. Global Disorders of Sex Development Update since 2006: Perceptions, Approach and Care. *Horm Res Paediatr*. 2016;85(3):158-80.
- Achermann JC, Hughes IA. Pediatric Disorders of Sex Development. In: Melmed S, Kronenberg HM, Larsen PR, Polonsky KS, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*, 13th Edition, Philadelphia: Elsevier, 2016: 893-963.
- Groth KA, Skakkebaek A, Høst C, et al. Clinical review: Klinefelter syndrome—a clinical update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:20-30.
- Gravholt CH, Chang S, Wallentin M, Fedder J, Moore P, Skakkebaek A. Klinefelter Syndrome: Integrating Genetics, Neuropsychology, and Endocrinology. *Endocr Rev*. 2018;39(4):389-423.
- Kanakakis GA, Nieschlag E. Klinefelter syndrome: more than hypogonadism. *Metabolism*. 2018;86:135–144.
- Zitzmann M. The role of the CAG repeat androgen receptor polymorphism in andrology. *Front Horm Res*. 2009;37:52-61.
- Aksiglaede L, Juul A. Testicular function and fertility in men with Klinefelter syndrome: a review. *Eur J Endocrinol*. 2013;168:R67-R76.
- Gies I, Unuane D, Velkeniers B, et al. Management of Klinefelter syndrome during transition. *Eur J Endocrinol*. 2014;171:R67-R77.
- Schiff JD, Palermo GD, Veeck LL, et al. Success of testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:6263–6267.
- Backeljauw P, Chernausk SD, Gravholt CH, Kruszka P. Turner Syndrome. In: Sperling MA, ed. *Pediatric Endocrinology* 5th edition, Philadelphia: Elsevier Saunders; 2020:627-660.
- Yeşilkaya E, Bereket A, Darendeliler F, et al. Turner syndrome and associated problems in Turkish children: a multicenter study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015;7(1):27-36.
- Darendeliler F, Yeşilkaya E, Bereket A, et al. Growth curves for Turkish Girls with Turner Syndrome: Results of the Turkish Turner Syndrome Study Group. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015;7(3):183-191.
- Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, et al. International Turner Syndrome Consensus Group. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(3):G1–G70.
- Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, et al. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:1810-1813.
- Klein KO, Rosenfield RL, Santen RJ, et al. Estrogen replacement in Turner syndrome: literature review and practical considerations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:1790–1803.
- Hagman A, Loft A, Wennerholm UB, et al. Obstetric and neonatal outcome after oocyte donation in 106 women with Turner syndrome: a Nordic cohort study. *Hum Reprod*. 2013;28:1598-1609.
- Hsu LY. Prenatal diagnosis of 45,X/46,XY mosaicism: a review and update. *Prenat Diagn*. 1989;9:31-48.
- Chang HJ, Clark RD, Bachman H. The phenotype of 45,X/46,XY mosaicism: an analysis of 92 prenatally diagnosed cases. *Am J Hum Genet*. 1990;46:156-167.
- Telvi L, Lebbar A, Del Pino O, et al. 45,X/46,XY mosaicism: report of 27 cases. *Pediatrics*. 1999;104:304-308.
- Tosson H, Rose SR, Gartner LA. Children with 45,X/46,XY karyotype from birth to adult height. *Horm Res Paediatr*. 2010;74:190-200.
- Lindhardt JM, Hagen CP, Rajpert-De Meyts E, et al. 45,X/46,XY mosaicism: phenotypic characteristics, growth, and reproductive function - a retrospective longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:E1540-E1549.
- Ocal G, Berberoğlu M, Sıklar Z, et al. The clinical and genetic heterogeneity of mixed gonadal dysgenesis: does "disorders of sexual development (DSD)" classification based on new Chicago consensus cover all sex chromosome DSD? *Eur J Pediatr*. 2012;171(10):1497-1502.
- Martinerie L, Morel Y, Gay CL, et al. Impaired puberty, fertility, and final stature in 45,X/46,XY mixed gonadal dysgenetic patients raised as boys. *Eur J Endocrinol*. 2012;166:687-694.
- Cools M, Pleskacova J, Stoop H, et al. Gonadal pathology and tumor risk in relation to clinical characteristics in patients with 45,X/46,XY mosaicism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:E1171-E1180.
- Farrugia MK, Sebire NJ, Achermann JC, et al. Clinical and gonadal features and early surgical management of 45,X/46,XY and 45,X/47,XYY chromosomal mosaicism presenting with genital anomalies. *Pediatr Urol*. 2013;9:139-144.

# 46,XY Cinsiyet Gelişim Bozukluğu - Testis Farklılaşma Bozuklukları

## 3

Ferda EVİN, Samim ÖZEN

### Giriş

46,XY cinsiyet gelişim bozuklukları (46,XY CGB), intrauterin yetersiz virilizasyondan kaynaklanan kuşkulu genital yapı veya tamamen dış görünümde dış genital yapı ile karşımıza çıkar. Hastaların çoğunda erkek yönündeki gonadlar tanımlanır. Ancak bazılarında gonad dokusu hiç yoktur ya da gonadal disgenezi tarzındadır. Müller ve Wolf yapıları da değişik derecelerde birlikte ve/veya ayrı olarak gözlenebilir. Virilizasyonun tamamen yokluğunda dış genital yapı normal dışı görünümde ve bu hastalar pubertede genellikle meme gelişimi olmaması ve/veya primer amenore nedeniyle hastaneye başvurulur.

### a) Komplet ve Parsiyel Gonadal Disgenezi

Bipotansiyel gonaddan fonksiyonel bir testise gelişim ya da farklılaşma bozuklukları androjen üretiminde yetersizlik ile sonuçlanan gonadal disgenezilere neden olur. Oldukça farklı olan gonadların gelişim düzeyi, androjen ve anti-Müllerian hormon (AMH) üretim seviyelerine

göre iç ve dış genital yapı şekillenir. Erkek yönünde iç ve dış genital yapıların hormonlar aracılığı ile farklılaşmasında normal yapı ve fonksiyonda Sertoli ve Leydig hücreleri gerekir. Aynı zamanda bipotansiyel gonaddan testis farklılaşmasında etkili olan genlerin eksiksiz, zamanında ve uygun dozda etki göstermeleri zorunludur. Testis gelişimindeki bozukluğun derecesine ve zamanına göre disgenetik gonadın normal testise olan benzerliği çok değişkendir. Gelişim basamaklarındaki erken dönemdeki sorunlar çoğunlukla tam gonadal disgeneziye neden olur. Gonadlar genellikle band veya disgenetik şekildedir. Aynı gonad içinde dahi farklı yapılar bir arada bulunabilir. Ağır ve erken evre bozukluklarda gonadal yapılar tamamen regrese olabilirler. Gonadal disgenizilerde gonadın gelişim kusuru şiddetine göre iç genital yapıda genellikle Wolf ve Müller kanalları değişik derece bir arada bulunur. Dış genital yapı ise normal dışı fenotopik özelliğinden kuşkulu genital yapı, virilizasyon yetersizliği olan erkek (hipospadias, mikropenis, yetersiz skrotalizasyon vs) gibi çok farklı bir görünüşte değişken olabilir.

### - Komplet 46, XY Gonadal Disgenezi (Swyer Sendromu)

Testis hiç gelişmemiştir ve gonadlar genellikle band şeklindedir. Band gonadlar daha çok fibroz doku içerir iken germ hücreleri, Sertoli hücreleri, interstisyel steroid salgılayan hücreler, tübül ve foliküller içermez.

Band gonadlarda testosteron üretimi olmadığı için dış genital yapı tamamen normal dışı fenotipindedir. Yine Sertoli hücreleri de gelişmeyeceği için AMH üretimi de olmaz. Bunların sonucu olarak Müller kanallarında gerileme olmaz ve Wolf kanalları gelişmez. İç genital yapıda uterus ve fallop tüpleri benzeri yapılar bulunur. Cinsel kimlikleri de olguların neredeyse tamamında normal kız yönündedir. Olgular gecikmiş puberte veya primer amenore nedeni ile başvurular. Nadiren meme gelişimi ve düzensiz menstrüel kanamalar olabilir. Bu durumda gonadların az da olsa fonksiyonel olmasına bağlı olabileceği gibi östrojen salgılayan bir tümör gelişimi de akla gelmelidir. Pubik kıllanmaları adrenal bez kaynaklı androjenler nedeni ile normaldir. Genellikle fallus yapıları normal

dışı şeklindedir. Fallusta büyüme gözlenenlerde kısmi gonadal disgenezi ya da testosteron salgılayan tümör düşünölmelidir.

Gonadal yetmezlik nedeni ile pubertal dönemde serum lüteinizan hormon (LH) ve follikül stimölan hormon (FSH) düzeyleri yüksek, östrojen, testosteron düzeyleri düşüktür. Sağlıklı erkek çocuklarda olması gereken normal değerler tablo 1'de verilmiş olup bu olgularda serum AMH düzeyleri ölçülemeyecek kadar düşük saptanır.

Olguların yaklaşık üçte birinde gonadal tümörler gelişir. En sık gonadoblastom saptanır. Gonadoblastomlu olguların önemli bir kısmında malign tümör olan disgerminom gelişimi bildirilmiştir. Tümör gelişimi daha çok pubertal yaşlarda bildirirse de çok erken yaşlarda da gelişen olgular vardır. Bu yüzden malignite gelişimini önlemek için tanı konulduğu anda bilateral gonadektomi yapılmalıdır. Gonadektomi sonrası pubertal dönemde öncelikle östrojen ve sonrasında östrojen/progesteron tedavisi uygulanmalıdır. Hormon yerine koyma tedavisi puberteyi sağlamak dışında metabolik etkiler ve kemik sağlığı için de gereklidir.

**Tablo 1.** Sağlıklı erkek çocuklarda AMH düzeyleri (Elisa)

	Yaş (yıl)	AMH (pmol/L) Median (%5-95)
Kordon kanı		148 (53-340)
Mini puberte	0,2-0,5	1047 (749-1930)
12 ay	0,9-1,3	1082 (395-1397)
Çocukluk dönemi	4,5-5,8	755 (395-1335)
Evre1a (prepubertal <9 yaş)	6,1-8,9	697 (321-1218)
Evre1b (prepubertal >9 yaş)	9,0-13,2	585 (297-1113)
Evre2	10,5-14,8	253 (46-1120)
Evre3	11,1-14,4	66 (22-734)
Evre4	11,7-15,8	43 (15-112)
Evre5	12,1-19,8	49 (23-128)
Erişkin	21,6-64,4	42 (13-98)

### - Parsiyel 46, XY Gonadal Disgenezi

Gonad histolojisinde ince ve gevşek bir şekilde düzenlenmiş tunika albuginea, az gelişmiş seminifer tübüller, seminifer tübüller arası geniş boşluklar, immatür Sertoli ve germ hücreleri gözlenir. Bazı durumlarda, gonadal yapı o kadar az gelişmiştir ki patolojide "farklılaşmamış gonadal doku" veya bazen hatalı olarak "over tipi stroma" olarak tariflenebilir.

Parsiyel 46,XY gonadal disgenezili olgularda Leydig hücre fonksiyonlarının bazıları korunmuş olması nedeni ile dış genital yapı genellikle kuşku genital yapı şeklindedir. İç genital yapıda ise Sertoli hücre yetersizliği nedeni ile yetersiz AMH düzeylerini yansıtan Müller kanal artıkları gözlenebilir. Salgılanan testosteron seviyelerine göre Wolf kanallarının gelişimi değişkendir. Olgular değişik derecelerde virilizasyon gösteren kuşku genital yapı ile başvururlar. Cinsel kimlik seçimleri de çok değişkendir. Kimlik kararı verilmesinde en zor gruplardan biridir. Bazı olgularda Turner sendromu stigmatları gözlenebilir. Bu olgular genellikle mozaik kromozom yapısı gösterenlerdir. Gonadlar genellikle intraabdominal yerleşimlidir. Ancak bazı olgularda inguinal kanal ya da skrotum içinde olabilirler.

Serum testosteron seviyeleri düşük, LH ve FSH düzeyleri yüksektir. İnsan koryonik gonadotropin (hCG) uyarısına testosteron yanıtı yetersizdir. Serum AMH düzeyleri Sertoli hücre fonksiyon düzeyine bağlı olarak değişken olmakla birlikte genellikle erkek birey için yaşa göre düşüktür.

Komplet gonadal disgenezilerde olduğu gibi gonadal tümör gelişme riski yüksektir. Parsiyel 46,XY gonadal disgenezili olgularda cinsiyet seçimi çok zordur. Cinsiyet seçiminde; dış genital yapının virilizasyon derecesi, gonadların fonksiyonel kapasitesi, fertilité yetisi, gona-

dal tümör gelişme riski ve kişinin cinsel kimlik tercihi gibi birçok faktör etkilidir. Kişinin kendi karar verme yeteneği gelişinceye kadar mümkün ise kalıcı ve geri dönüşümsüz cerrahi işlemler pubertal yaşlar sonrasına ertelenmelidir. Bu olguların önemli bir kısmının pubertal yaşlardan sonra cinsel kimlik değiştirdikleri bilinmemlidir. Erkek olarak yetiştirileceklerde gonadlar mümkün ise skrotuma indirilir. Ancak gonadlar disgenetik ise ve fonksiyonel değil ise çıkarılmalıdır. Gonadlar skrotuma indirilseler bile malignite riski devam eder. Hastalar malignite gelişimi açısından aralıklı fizik bakı, ultrasonografi ve tümör belirteçleri (beta-hCG, alfa fetoprotein) ile izlenmelidir. Kız cinsiyeti seçilenlerde ise gonadlar çıkarılmalı ve puberte döneminde hormon yerine koyma tedavisi başlanmalıdır.

46,XY gonadal disgenezi genetik etiyolojisi çok heterojendir ve gonadal oluşumu sürecinde yer alan herhangi bir genin kusurlarından kaynaklanabilir. 46, XY tam veya kısmi gonadal disgeneziye neden olduğu gösterilen, erken gonadal gelişim ve farklılaşmada rol oynayan sorumlu birçok gen bulunmuştur. *NR5A1*, *MAP3K1* ve *SRY*'deki varyantlar 46,XY gonadal disgenezinin en sık görülen moleküler nedenleridir. Gonadal disgenezi nedenleri tablo 2'de özetlenmiştir.

*SRY* gen varyantları, olguların yaklaşık %10-15'inden sorumludur. Parsiyel gonadal disgenezide, *SRY* varyantının sıklığı, komplet disgeneziden daha düşüktür. Bugüne kadar, *SRY* varyantlarının çoğu, ağırlıklı olarak de-novo varyantları olan "HMG box" bölgesinde bulunur. Bununla birlikte, aynı varyantı taşıyan fertil babalar ve etkilenen erkek çocuk olguları bildirilmiştir. Bu vakaların birkaçında, babanın normal ve mutant *SRY* geni için somatik mozaikliği gösterilmiştir.

*NR5A1* (Steroidojenik faktör 1 -*SF1*) geni bir çok genin transkripsiyonunu düzenleyen nükle-



**Tablo 2.** Gonadal disgeneziler**Gonadal disgenezi -tam veya kısmi formları**

*WT1* gen varyantı (Denys-Drash sendromu, Frasier sendromu)  
 Steroidojenik faktör-1 (*NR5A1/SF1*) varyantı  
*GATA4* ve *FOG2*, *CBX2* gen varyantı  
*SRY* gen varyantı  
*SOX9* gen varyantı (kampomelik displazi)  
*FGF9/FGFR2* varyantları  
 "Hedgehog" sinyal yolu defektleri (*DHH* ve *HHAT* gen varyantları)  
*DMRT1* gen varyantı  
*ATR-X* sendromu (X-geçişli alfa-talasemi ve mental gerilik ile beraber gonadal disgenezi)  
*MAP3K1* gen varyantı  
*DAX1 (NR0B1)* gen duplikasyonu  
*WNT4* gen duplikasyonu

**Gonadal agenezi****Ovotestiküler Cinsiyet Gelişim Bozuklukları**

er bir reseptördür. Gonadlar ve adrenal bez gelişim ve ayrıca steroid hormon üretiminde etkili olan önemli genlerin üzerinde rol oynar. Heterozigot varyantlar ve delesyonlar sıklıkla kısmi gonadal yetmezlik ile karakterizedir ve adrenal yetmezlik genellikle eşlik etmez. Adrenal yetmezlik daha çok homozigot ya da bileşik heterozigot varyantlarda görülür. Bunun sebebi *NR5A1* geninin gonad gelişiminde adrenal bezden daha etkin olması olabilir. Yenidoğan döneminde heterozigot *NR5A1* gen varyantları klinik ve hormonal açıdan kısmi androjen duyarsızlık sendromuna çok benzer. Ancak puberte döneminde fallik büyüme ve virilizasyon *NR5A1* gen varyantı olanlarda görülse de kısmi androjen duyarsızlık sendromunda genellikle olmaz.

Gonad ve böbrek gelişiminde rol oynayan *WT1* genindeki farklı varyantlar Denys-Drash ve Frasier sendromlarına neden olabilir. Gendeki farklı yerlerindeki varyantlar farklı klinik tablolara neden olur. Ekzon 9'daki "hotspot" bölgedeki varyantların neden olduğu Denys-Drash sendromunda XY bireylerde doğumda genital anomaliler vardır. Bu sendromda diffüz mezengial sklerozisin ile karakterli nefropati vardır. Nefropati tipik olarak hayatın ilk yılların-

da başlar ve hızla son dönem böbrek yetmezliğine ilerler. Aynı zamanda ortalama tanı koyma yaşınının 12 ay gibi oldukça erken olduğu Wilms tümör yatkınlığı beklenir.

WAGR (Wilms tümörü, aniridi, genitoüriner anormallikler ve mental gerilik) sendromu bir birleşik gen delesyon sendromudur. Genitoüriner anomaliler, renal agenezi veya at nalı böbrek, üretral atrezi, hipospadias, kriptorşidizm ve daha nadiren atipik genital yapı gözlenir. *WT1* ve bitişik genin heterozigot delesyonları bu sendromun nedenidir. *PAX6* geninin delesyonu, bu hastalarda aniridinin varlığı ile ilişkilidir. WAGR sendromlu bazı kişilerde ciddi obezite vardır ve bunun için WAGRO sinonimi önerilmiştir. WAGR sendromlu 46, XY karyotipe sahip bir hastada ve yaklaşık 10 Mb *WT1* ve *PAX6*'yı kapsayan interstisyel delesyon gösterilmiştir. Bu hastada dişi dış ve iç genital organları tanımlanmıştır. Bu sonuç, WAGR, Frasier ve Denys-Drash sendromlarında *WT1* geninin değişik bölgelerindeki varyantların klinik ve moleküler özelliklerin çıkışmasını göstermiştir.

*WT1* geni intron 9 "splice site" bölgesi varyantları Frasier sendromuna neden olur. Frasier sendromu genellikle c.1432 + 4C> T varyantı

ile ilişkilidir, ancak ekzonik varyantlar ayrıca Frasier sendromuna neden olduğu nadiren gösterilmiştir. 46,XY atipik dış genital fenotipte olgularda band gonadlar ve yüksek gonadoblastom gelişim riski ve yaşamın ikinci on yılında nefrotik sendroma ikincil böbrek yetmezliği gelişimi karakterizedir. Bununla birlikte, nefrotik sendrom nadiren yaşamın başlarında belirlenir olabilir. *WT1* varyantları nadiren nefropati ve Wilms tümörü de olmadan hipospadias ile ilişkili olabilir. Ancak bu durum nadir görülmesi nedeniyle her hipospadiaslı hastada *WT1* gen varyantlarına bakılması gerekmez. Ancak özellikle proksimal hipospadias ile birlikte genital diğer anomaliler var ise *WT1* gen varyantı araştırılmalı varyant var ise proteinüri ve Wilms tümörü gelişimi açısından olgular izlenmelidir.

*SOX9*, *ATRX*, *DMRT1* ve *GATA4* varyantları da gonadal disgenезinin diğer sendromik nedenlerine örnektir. *SOX9*'daki heterozigot varyantlar kampomelik displazi gonadal disgenезiye neden olur. *SOX9* hem kondrogenез hem de erken testis gelişiminde yer alan *SRY* geni ile ilişkili bir transkripsiyon faktörüdür. Etkilenen tüm hastaların gonadal disgenезi yoktur. Bu, DNA'ya dimer veya monomer olarak bağlanan *SOX9* proteininin, kondrogenез için zorunlu olduğu ancak gonadal gelişim için zorunlu olmadığı bir monomer işlevi ile ilgilidir. *ATR-X* sendromu, X-kromozomu üzerinde kodlanan *ATRX* genindeki varyantların neden olduğu alfa talasemi, mental retardasyon ve gonadal disgenезi ile karakterizedir. *DMRT1*, *DMRT2* ve *DMRT3* genlerini kapsayan 9p delesyonları, mental gerilik ve değişken derecelerde gonadal disgenезini içeren karmaşık bir fenotipe yol açabilir. *GATA4* ve kofaktör *FOG2*'sindeki heterozigot varyantlar, kısmi gonadal disgenезi ile beraber bazen konjenital kalp defekti ile ilişkili olan bireylerde tanımlanmıştır.

## b) Gonadal Regresyon

Gonadal regresyon (kaybolan testisler) 46,XY fetusun yetersiz virilizasyonunun en nadir etiolojik nedenlerinde biridir. Bu terim yaygın olarak, ünilateral veya daha seyrek olarak bilateral inmemiş testisleri olan, bunun dışında normal dış genital yapıda olan erkeklerde testis yokluğunu tanımlamak için kullanılır; bununla birlikte fenotip, testis fonksiyon kaybının zamanlamasına göre büyük ölçüde değişir. Testiküler regresyon, fetal cinsiyet gelişiminde çok erken meydana gelirse (Leydig hücreleri yaklaşık 8 haftalık gebelikte testosteron üretimine başlamadan önce veya hemen sonra), o zaman erkek fetusta yetersiz virilizasyon olur veya nadiren dış genital organlarda virilizasyon olmaz. Benzer şekilde, testis regresyonunun zamanlaması, iç genital organların farklılaşma şeklini belirler. Testis kaybı genellikle sporadiktir ve antenatal vasküler kazaya veya histolojik bulgular temelinde testis torsiyonuna bağlanır; bununla birlikte, ailesel vakalar tanımlanmıştır. Fenotip değişkendir. Belirsiz dış genital yapıdan normal erkek fenotipine kadar geniş bir klinik yelpaze mevcuttur. Bu olgular; pubertal dönemde sekonder cinsiyet karakterlerinin gelişimi açısından testosteron tedavisine ihtiyaç duyar.

## c) Ovotestiküler Cinsiyet Gelişim Bozukluğu

Gonadal farklılaşma, bipotansiyel gonadın testis veya yumurtalık olarak farklılaştığı embriyonik süreçtir. Tipik olarak, bu gelişimsel yollar birbirini baskılar ve antagonistik genlerin karmaşık etkileşimi tarafından yönlendirilir. Bu genlerin spatiotemporal ekspresyonundaki veya dozajındaki planlanmamış varyasyonlar, her iki yolun da aynı anda aktivasyonuna ve

dolayısıyla ovotestiküler gelişime yol açabilir. Daha önce gerçek hermafroditizm olarak adlandırılan ovotestiküler CGB, fonksiyonel over ve testis dokusunun bir bireyde ovotestis veya asimetrik olarak gelişmiş gonadlar olarak bir arada bulunduğu durumu tanımlar. Ovotestiküler cinsiyet gelişim bozukluğu olan hastalarda en sık karşılaşılan karyotip 46,XX (%60)'dir. Bunu kromozomal mozaisizmler (%33) (46,XX/46,XY; 46,XY/47,XXY; 45,X/46,XY; 46,XX/45,X; 46,XX/47,XXY) ve 46,XY (%7) karyotip izler. 47,YYY/46,XY/45,X ve 46,XderY/45,X karyotipli olgular da bildirilmiştir.

Çoğu ovotestiküler CGB vakasının moleküler etiyojisi bilinmemektedir. Asimetrik üreme sistemine sahip bireylerde cinsiyeti belirleyen genlerdeki varyantlar için mozaiklik, teşhis edilmemiş olası bir mekanizma olabilir. Ayrıca gonadal hedef genlerin kodlamayan, düzenleyici elemanlarındaki birçok değişken ve birçok yapısal varyant, şu anda kullanılan ekzom tabanlı teknolojiler veya kromozomal mikrodizilemeler tarafından tespit edilememektedir. SRY negatif ovotestiküler CGB'ye neden olan bazı gen ve mekanizmaları tablo 3'te özetlemiştir.

Ovotestiküler cinsiyet gelişim bozukluğu bir gonad testis, diğer gonad over ise lateral tip; bir gonad ovotestis, diğer gonad bir testis veya over ise unilateral tip; her iki gonad ovotestis ise bilateral tip ovotestiküler cinsiyet gelişim

bozukluğu olarak sınıflandırılmaktadır. En sık unilateral tip görülür (%55) ve % 40 olguda bir gonad ovotestis, diğer gonad over iken, %15 olguda bir gonad ovotestis, diğer gonad testistir. Bilateral tip vakaların %34'ünden sorumludur. Ovotestis sıklıkla sağ tarafta yer alır. Olguların yarısında abdominal bölgede bulunur iken kalan diğer yarısında ise inguinal, skrotal veya labial bölgede bulunur. Bilateral ovotestisli olguların yalnızca %5'inde gonadlar tam inmiştir. Dokuların over/testis oranları olgularda belirgin değişiklik gösterir.

**Klinik bulgular:** Ovotestiküler CGB'de klinik bulgular değişken olup, normal cinsiyet gelişim sürecinde var olan testiküler ve ovarian dokunun miktarı ve fonksiyonu temelinde belirlenir. 46,XX karyotipli hastalarda klinik fenotip transloke Y materyalinin uzunluğuna ve SRY'nin aktif X kromozomuna transloke olup olmadığına bağlıdır.

Doğumda kuşkulu genital yapı en sık başvuru şeklidir. Ancak klinik bulgular gecikebilir ve inguinal herniden siklik hematüriye kadar değişkenlik gösterir. Çoğu olgu pubertede başvurur. Fenotipik erkeklerde, meme gelişimi, siklik hematüri (üriner sisteme açılan fonksiyonel bir uterus varsa) veya inmemiş testis yakınmaları başvuru nedeni olabilir. Palpe edilebilen gonadı bulunmayan veya asimetrik yapıda gonadları bulunan kuşkulu genital yapı vakalar-

**Tablo 3.** SRY negatif ovotestiküler CGB'ye neden olan genler

Gen	Kalıtım	Mekanizma
SOX9	Dominant	Duplikasyon
RSPO	Resesif	Fonksiyon kaybı varyantı
SOX3	X'e bağlı	Fonksiyon kazanım varyantı
SOX10	Dominant	22q13.1 duplikasyonu
NR5A1	Dominant	'Missense' varyant
WT1	Dominant	Dördüncü 'zinc finger' etkileyen varyantlar
NR2F2	Dominant	Fonksiyon kaybı varyantı
WNT4	Resesif	Fonksiyon kaybı varyantı

da, pubertal jinekomastili veya siklik hematurili vakalarda karyotipi veya iç genital yapıyı dikkate almaksızın ayırıcı tanıda ovotestiküler cinsiyet gelişim bozukluğu düşünülmelidir.

Ovotestiküler cinsiyet gelişim bozukluğunda; dış genital yapı skorlaması, karyotip, gonad yapı ve fonksiyonu, genital yapı, Müllerien yapıların varlığı, psikolojik değerlendirme ve bireyin yaşadığı çevre cinsiyet kararında göz önünde bulundurulması gereken faktörlerdir. Hasta yakınları da karar alma süreci ve tedaviye katılmalıdır.

Bu hastalarda önerilen tedavi cinsiyet uyumsuz gonadal dokunun uzaklaştırılması ile konservatif gonadal cerrahi yapılması ve dış genital yapının yeniden oluşturulmasıdır. Laparoskopiyile abdominal boşluktaki gonadlardan bipolar ve çok yerinden "punch" biyopsi yapılması minimal invazivdir ve bu gonadal biyopsiler tanı için, histopatolojik değerlendirmeye ulaşmak için gereklidir.

Ovotestiküler cinsiyet gelişim bozukluğunda gonadal tümör insidansının 46,XX karyotipli hastalar için %4, 46,XY ve 46,XX/46,XY mozaik karyotipli hastalar için %10'a varabileceği bilinmektedir. Bu zeminde en sık görülen tümörler gonadoblastom, disgerminom/seminom, koryokarsinom ve yolk sak tümörüdür. Diğer bildirilenler ise matür teratom, karsinoid ve granüloza hücreli tümörlerdir. Skrotuma inmemiş testisin indirilmesi ve ultrasonografi ile gonad kalıntısının taranması gibi önlemlerle tümör riski en aza indirilebilir.

## Kaynaklar

1. Aksglaede L, Sørensen K, Boas M, et al. Changes in Anti-Müllerian Hormone (AMH) throughout the Life Span: A Population-Based Study of 1027 Healthy Males from Birth (Cord Blood) to the Age of 69 Years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(12):5357-5364.
2. Kyriakou A, Dessens A, Bryce J, et al. Current models of care for disorders of sex development - results from an International survey of specialist centres. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1).
3. Lee PA, Nordenström A, Houk CP, et al. Global Disorders of Sex Development Update since 2006: Perceptions, Approach and Care. *Horm Res Paediatr.* 2016;85(3):158-180.
4. Wisniewski AB, Batista RL, Costa EMF, et al. Management of 46,XY Differences/Disorders of Sex Development (DSD) Throughout Life. *Endocr Rev.* 2019;40(6):1547-1572.
5. Hiort O, Birnbaum W, Marshall L, et al. Management of disorders of sex development. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(9):520-529.
6. Bashamboo A, McElreavey K. Human sex-determination and disorders of sex-development (DSD). *Semin Cell Dev Biol.* 2015;45:77-83.
7. Ostrer H. Disorders of sex development (DSDs): An update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):1503-9.
8. Berberoğlu M, Şıklar Z. The Evaluation of Cases with Y-Chromosome Gonadal Dysgenesis: Clinical Experience over 18 Years. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2018 ;10(1):30-7.
9. Wong YS, Tam YH, Pang KKY, et al. Clinical heterogeneity in children with gonadal dysgenesis associated with non-mosaic 46,XY karyotype. *J Pediatr Urol.* 2017 ;13(5):508.e1-508.e6.
10. Breehl L, Caban O. Genetics, Gonadal Dysgenesis. *StatPearls.* 2020.
11. Kathrins M, Kolon TF. Malignancy in disorders of sex development. *Transl Androl Urol.* 2016;5(5):794-798.
12. Bashamboo A, McElreavey K. Human sex-determination and disorders of sex-development (DSD). *Semin Cell Dev Biol.* 2015;45:77-83.
13. Mendonca BB, Domenice S, Arnhold IJP, Costa EMF. 46,XY disorders of sex development (DSD). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(2):173-187.
14. Domenice S, Arnhold IJP, Costa EMF, Mendonca BB. 46,XY Disorders of Sexual Development. editors. *Endotext [Internet].* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. PMID: 25905393.
15. Lucas-Herald AK, Bashamboo A. Gonadal development. *Endocr Dev.* 2014;27:1-16.
16. Schmitt-Ney M, Thiele H, Kaltwasser P, Bardoni B, Cisternino M, Scherer G. Two novel SRY missense mutations reducing DNA binding identified in XY females and their mosaic fathers. *Am J Hum Genet.* 1995;56(4):862-869.
17. Gimelli G, Gimelli S, Dimasi N, et al. Identification and molecular modelling of a novel familial mutation in the SRY gene implicated in the pure gonadal dysgenesis. *Eur J Hum Genet.* 2007;15(1):76-80.

18. Dai Y, Fu J-F, Hong F, Xu S, Shen Z. WT1 mutation as a cause of 46 XY DSD and Wilm's tumour: a case report and literature review. *Acta Paediatr.* 2011;100(7):e39-42.
19. Ahmed SF, Bashamboo A, Lucas-Herald A, McElreavey K. Understanding the genetic aetiology in patients with XY DSD. *Br Med Bull.* 2013;106(1):67-89.
20. Wolffenbuttel KP, Hersmus R, Stoop H, et al. Gonadal dysgenesis in disorders of sex development: Diagnosis and surgical management. *J Pediatr Urol.* 2016;12(6):411-416.
21. Amor DJ. Morbid obesity and hyperphagia in the WAGR syndrome. *Clin Dysmorphol.* 2002;11(1):73-74.
22. Le Caignec C, Delnatte C, Vermeesch JR, et al. Complete sex reversal in a WAGR syndrome patient. *Am J Med Genet A.* 2007;143A(22):2692-2695.
23. Ezaki J, Hashimoto K, Asano T, et al. Gonadal tumor in Frasier syndrome: a review and classification. *Cancer Prev Res (Phila).* 2015 ;8(4):271-276.
24. Josso N, Briard ML. Embryonic testicular regression syndrome: Variable phenotypic expression in siblings. *J Pediatr.* 1980 Aug 1;97(2):200-4.
25. Özen S, Darcan Ş. 46,XY Cinsiyet Gelişim Bozuklukları. *Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet.* İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri; 2021. p. 585-614.
26. Erdeve ŞS. Cins Kromozomuna Bağlı Cinsiyet Gelişim Bozuklukları. *Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet.* İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri; 2021. p. 544-571.
27. Nistal M, Paniagua R, González-Peramato P, Reyes-Múgica M. Perspectives in Pediatric Pathology, Chapter 7. Ovotesticular DSD (True Hermaphroditism). *Pediatr Dev Pathol.* 2015 ;18(5):345-352.
28. Dutta D, Shivaprasad KS, Das RN, et al. Ovotesticular disorder of sexual development due to 47,XY/46,XY/45,X mixed gonadal dysgenesis in a phenotypic male presenting as cyclical haematuria: clinical presentation and assessment of long-term outcomes. *Andrologia.* 2014 ;46(2):191-193.
29. Zannoni GF, Vellone VG, Cordisco EL, et al. Morphology and immunophenotyping of a monolateral ovotestis in a 46,XderY/45,X mosaic individual with ambiguous genitalia. *Int J Gynecol Pathol.* 2010 ;29(1):33-38.
30. Khadiolkar KS, Budyal SR, Kasaliwal R, et al. Ovotesticular Disorder Of Sex Development: A Single-Center Experience. *Endocr Pract.* 2015;21(7):770-776.
31. Aaronson IA. True hermaphroditism. A review of 41 cases with observations on testicular histology and function. *Br J Urol.* 1985;57(6):775-779.
32. Wiersma R, Ramdial PK. The gonads of 111 South African patients with ovotesticular disorder of sex differentiation. *J Pediatr Surg.* 2009 ;44(3):556-560.
33. Wettasinghe KT, Sirisena ND, Andraweera PH, Jayasekara RW, Dissanayake VH. A case series of five Sri Lankan patients with ovotesticular disorder of sex development. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2012;21(4):69-73.
34. McDaniel EC, Nadel M, Woolverton WC. True hermaphrodite with bilaterally descended ovotestes. *J Urol.* 1968;100(1):77-81.
35. Montero M, Méndez R, Valverde D, Fernández JL, Gómez M, Ruíz C. True hermaphroditism and normal male external genitalia: a rare presentation. *Acta Paediatr.* 1999;88(8):909-911.
36. Yordam N, Alikasifoglu A, Kandemir N, Caglar M, Balci S. True hermaphroditism: clinical features, genetic variants and gonadal histology. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14(4):421-427.
37. Ouhilal S, Turco J, Nangia A, Stotland M, Manganiello PD. True hermaphroditism presenting as bilateral gynecomastia in an adolescent phenotypic male. *Fertil Steril.* 2005;83(4):1041.
38. Morel Y, Rey R, Teinturier C, et al. Aetiological diagnosis of male sex ambiguity: a collaborative study. *Eur J Pediatr.* 2002;161(1):49-59.
39. Venkataram A, Shivaswamy S, Babu R, Santhosh S. Hernia uteri inguinalis in a case of ovotesticular disorder of sexual differentiation. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2013 ;26(1):e17-19.
40. Jingde Z, Xin X, Entan G, Junhui L, Chunyu X, Xiaoyun W. Surgical treatment of hermaphroditism: experience with 25 cases. *Ann Plast Surg.* 2009;63(5):543-551.
41. Sircili MH, Denes FT, Costa EM, et al. Long-term followup of a large cohort of patients with ovotesticular disorder of sex development. *J Urol.* 2014;191(5 Suppl):1532-1536.
42. Verp MS, Simpson JL. Abnormal sexual differentiation and neoplasia. *Cancer Genet Cytogenet.* 1987;25(2):191-218.
43. Malik V, Gupta D, Gill M, Salvi AL. Seminoma in a male phenotype 46XX true hermaphrodite. *Asian J Surg.* 2007;30(1):85-87.
44. Wang D, Hu Y, He Y, Xie C, Yin R. Pure ovarian choriocarcinoma mimicking ectopic pregnancy in true hermaphroditism. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(7):850-852.
45. Nitzsche K, Kamin G, Dittert DD, Bier A, Distler W. [Fetal juvenile granulosa cell tumor with hermaphroditism versus - prenatal diagnosis, management and outcome]. *Ultraschall Med.* 2009 ;30(4):404-407.

# 46,XY Cinsiyet Gelişim Bozukluğu - Androjen Biyosentezi ve Etki Defekleri

## 4

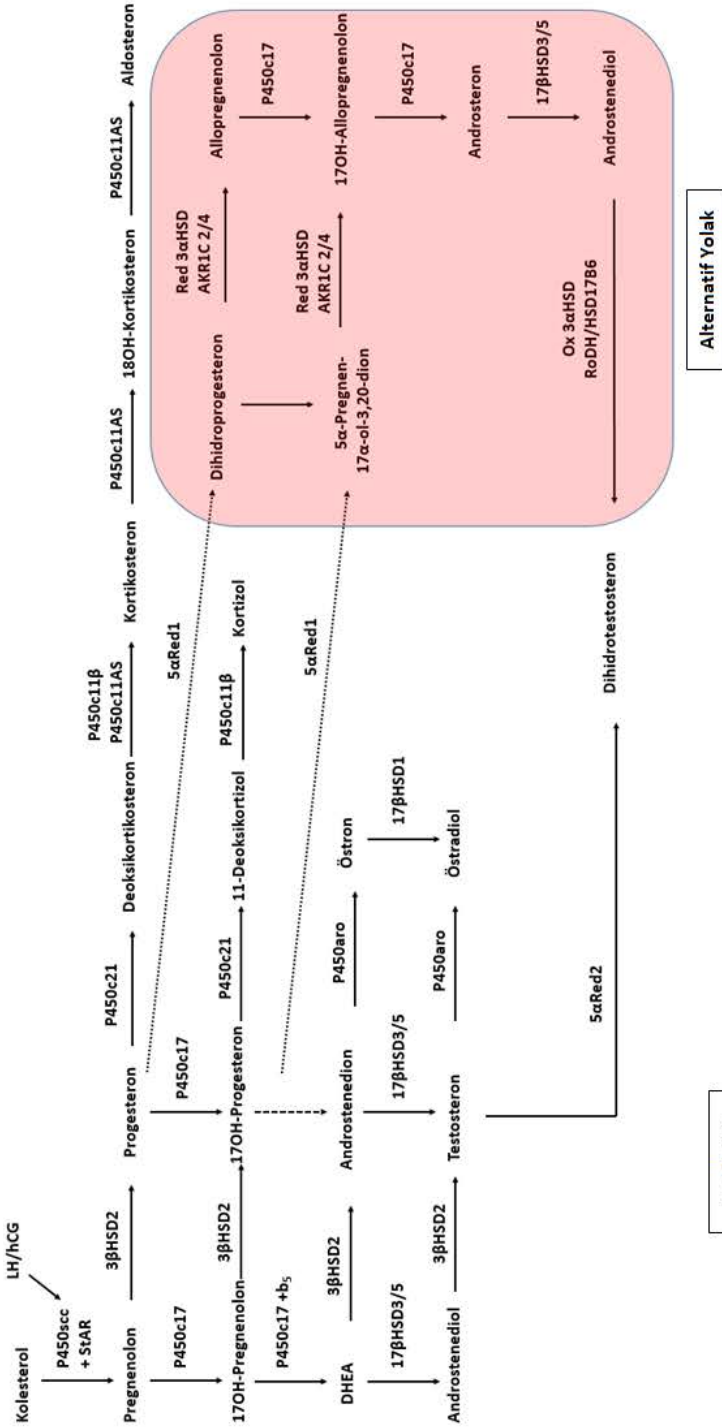
Ülkü GÜL ŞİRAZ, Mustafa KENDİRCİ

Androjenler kolesterolden sentezlenen, erkeğe özgü dış ve iç genital yapıların oluşumu, erkek tipi sekonder cinsiyet karakterlerinin gelişimi, seksüel aktivite ve spermatogenez yapımı ve devamlılığı için gerekli steroid hormonlardır. Adrenal bezlerde zona retikulariste ve gonadlarda sentezlenirler. Androjenlerin sentez basamaklarındaki defektlerde ve reseptör yanıtı ile giden durumlarda erkeklerde yetersiz virilizasyon ile karakterize cinsiyet gelişim kusurları gelişir (Şekil 1).

Şimdiye kadar kullanılan cinsiyet skorlama sistemleri (Prader ve Sinnecker Evrelemeleri) çok geniş klinik bulgularla ortaya çıkan cinsiyet gelişim bozukluklarında kromozomal cinsiyetten bağımsız olarak hastanın cinsiyetini tayin etmekte yetersizdir. Bu nedenle son zamanlar-

da eksternal maskülinizasyon skorlama sistemi gündeme gelmiş, 2020 yılında yapılan güncelleme ile standartize edilmeye çalışılmıştır. Prematür ve matür yenidoğanlarda hem 46,XX hem de 46,XY olgularda kullanılacak olan bu skorlama sistemi tablo 1'de verilmiştir.

Eksternal Genital Skorlama (EGS) sistemine göre beş anatomik bölge değerlendirilir. Tüm değerlendirmeler sonucu verilen puanlar toplanır, puan 0 ile 12 arasında değişmektedir. Toplam '0' puan alan vaka normal dişi, toplam '12' puan alan vaka normal term erkek olarak kabul edilir. Term bir bebekte EGS skoru  $>0$  ve  $\leq 10,5$  ise veya düşük doğum ağırlıklı veya preterm bebekte EGS skoru  $>0$  ve  $<10$  ise cinsiyet gelişim bozuklukları açısından değerlendirilmelidir.



**Şekil 1.** Androjen Sentezinin Klasik ve Alternatif Yolakları.

**Tablo 1.** Yeni Eksternal Genital Skorum Sistemi

	Labio Skrotal Füzyon	Genital Tübükül (mm)	Üretral Meatus	Sağ Gonad	Sol Gonad
3	Tam füzyon	>31	GT ucunda		
2,5		26-30	Koronal glandüler		
2			GT gövdesinde		
1,5	Posterior Füzyon	21-25	GT tabanında	Labioskrotal	Labioskrotal
1		10-20	Labioskrotal	İnguino-labioskrotal	İnguino-Labioskrotal
0,5				İnguinal	İnguinal
0	Füzyon yok	<10	Perineal	Nonpalpable	Nonpalpable

## I. ANDROJEN BİYOSENTEZİ DEFEKTLERİ

### 1. Androjen Sentezi Bozukluğuna Neden Olan Hastalıklar

#### a. Leydig Hücresi Hipoplazisi

Luteinize edici hormon (LH) ve insan koryonik gonadotropin (hCG) hormonlarının LHCGR geni tarafından kodlanan ortak bir reseptörünün fonksiyon kaybına yol açan mutasyonlar sonucu oluşur. Otozomal resesif olarak kalıtılır. Mutasyonun ağırlığına bağlı olarak Leydig hücreleri aplazik veya hipoplaziktir. Dolayısı ile üretilen testosteronun miktarı değişkenlik gösterir, 46,XY fetüste kısmi veya tam feminizan dış genital yapı söz konusu olur.

Intrauterin dönemin ilk haftalarından itibaren Leydig hücreleri mevcuttur, 8. haftadan sonra plasental hCG uyarısıyla olgunlaşmaya başlar. Son trimesterde hipotalamus-hipofiz aksı tam olarak devreye girer ve yükselen LH ile testosteron sentez edilir. Böylece 46,XY fetüs dış genital yapısı normal bir şekilde gelişir.

Testosteron sentezinin tamamen eksik olduğu vakalar tamamen dışı dış genital yapı ile doğarlar ve kız olarak yetiştirilirler. Sertoli hücrelerinin gelişimi normal olduğu için Anti-Müllerian Hormon (AMH) salgılanması normal, uterus ve fallop tüpleri gelişmemiştir. Skrotu-

ma inişlerinden testosteron sorumlu olduğundan testisler çoğunlukla görüntüleme ile batin içinde küçük boyutlarda tespit edilir. Ayrıca inguinal kanalda veya labioskrotal katlantılarda palpe edilebilir. Prostat, epididimis ve vas deferens gibi Wolf yapıları mevcuttur. Kısmi testosteron üretimi olan hastalarda mikropenis ve hipospadias gibi yetersiz virilizasyon bulguları vardır. Hormonal değerlendirmede, Follikül Stimüle Edici Hormon (FSH) normal veya hafif yüksek, LH ise çok yüksek konsantrasyonlarda ölçülür. Düşük testosteron düzeyleri tanıyı destekler. Ekzojen hCG ile uyarıldığında testosteron düzeyinde yeterli artış sağlanamaz.

Etkilenmiş 46,XX bireyler pubertenin başlamaması veya amenore/ oligomenore ile başvururlar.

46,XY bireylerin sosyal cinsiyet seçimi erkek yönünde olursa hipospadias onarımı ve düzeltme operasyonu yapılarak testosteron replasmanı verilmelidir. Seçim eğer dişi yönünde ise düzeltici operasyonlar sonrasında estrojen desteği verilmelidir. Bu vakalar Müllerian yapıları gelişmediği için adet göremezler.

#### b. Smith-Lemli-Opitz Sendromu

Kolesterol sentezinin son basamağını katalize eden (*DHCR7* geni tarafından kodlanan) 7-dehidrokolesterol redüktaz enzimidaki bir ku-



surdan kaynaklanan otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Kolesterol sentezlenemediği için steroid hormonlarının sentezi de olmaz ve 46, XY fetüste yetersiz virilizasyona neden olur. Mikropenis, inmemiş testis ve hipopadias gibi genital anomaliler görülür. Ayrıca bu hastalar büyüme geriliği, mental retardasyon, otizm, hipotoni, mikrosefali, mikrognati, kalkık burun delikleri, yarık damak, sindaktili ve polidaktili gibi fenotipik özellikler sergileyebilir. Bununla birlikte adrenal steroid hormonlarının da sentezi bozuktur ve strese kortizol yanıtları yetersiz olur.

Tanı, serumda 7-dehidrokolesterolün yüksekliğinin tespit edilmesi ve/veya genetik analiz ile konulur. Serum kolesterol konsantrasyonunun düşük olması bazen yol gösterici olabilir. Tedavi kolesterol yerine koyma, diyet ve suplementasyon ile sağlanmaya çalışılır.

### c. 17-Beta Hidroksisteroid Dehidrojenaz Tip 3 Eksikliği (17 Ketosteroid Redüktaz Eksikliği)

Fetal testiste hidroksisteroid dehidrojenaz 17-beta 3 (HSD)17B3 geni tarafından kodlanan androstenedionu testosterona dönüştüren son enzim olan 17-Beta Hidroksisteroid Dehidrojenaz Tip 3 eksikliği sonucu oluşur. Otozomal resesif kalıttır. Bu durum yetersiz testosteron üretimi ile sonuçlanır ve yetersiz virilize olmuş erkek fetüs dünyaya gelir.

Dış genitalya; tamamen dışı görünümünden, hipospadias, kör vajinal poş ve labioskrotal füzyon şeklinde değişken yetersiz virilizasyon özellikleri ile karşımıza çıkabilir. Testisler inguinal kanalda, labioskrotal kıvrımlarda veya batin içinde bulunur. Görüntüleme ve laparoskopi ile Wolf yapıları tespit edilebilir.

Çoğu vaka kız şeklinde yetiştirilmiştir. Bu vakalarda pubertal dönemde androstenedio-

nun, 17 beta hidroksisteroid dehidrojenazın diğer izoenzimleri ile gonad dışında testosterona dönüşümüne bağlı ses kalınlaşması, erkek tipi vücut gelişimi, hirsutizm ve kliteromegali gibi virilizasyon bulguları gelişir. Androjenlerin aromatisasyonu ile artan östrojen sayesinde meme gelişimi olabilir. hCG stimülasyonu sonrası ölçülen androstenedion / testosteron oranının 0,8 üzerinde olması tanıyı kuvvetle destekler.

Kesin tanı genetik analiz ile konulmalıdır. Testosteron biyosentezi bozuklukları ve androjen etki bozuklukları olan olgular, prepuberte döneminde; diğer Y kromozomu taşıyan cinsiyet gelişim bozukluğu nedenlerine kıyasla germ hücreli tümör gelişimi açısından daha düşük bir risk (%1-15) altındadır.

17-Beta Hidroksisteroid Dehidrojenaz Tip 3 eksikliği olan vakaların gonad biyopsilerinin histopatolojik incelemesinde germ hücreli tümör prevalansı %5 olarak raporlanmıştır. Sosyal cinsel kimliğin olgunlaşması bu vakalarda pubertede ya da postpubertal dönemde gerçekleşebilir. Bu nedenle Prepubertal dönemde gonadektomiden kaçınılması önerilmektedir. Orşiopeksi yapılarak, düzenli muayene, ultrasound ve gerekirse biyopsiler ile gonadlar kontrol edilmeli, hastanın seçimine uygun psikososyal destek sağlanmalıdır.

Sosyal cinsiyet yönelimine göre, dış genital yapıların onarımı yapılmalı östrojen veya testosteron replasmanı verilerek takip edilmelidir. Fertilité isteği söz konusu olursa invitro fertilizasyon gibi yardımcı üreme tekniklerinden faydalanılabilir.

### d. 5-alfa-Redüktaz Tip 2 Eksikliği

Otozomal resesif geçişli olan bu hastalık 5-alfa-redüktaz tip 2 genindeki (SRD5A2) mutasyonlara bağlı dehidrotestosteron (DHT) sente-

zindeki eksiklik sonucu gelişir. Bu gen özellikle testosteronun hedef dokularında eksprese olur ve dış genital gelişiminde rol oynar. Dolayısıyla en potent androjen olan DHT' un eksik üretimi embriyogenez sırasında dış genital yapıların yetersiz virilizasyonu ile sonuçlanır.

Klinik bulgular enzim eksikliğinin ağırlığına göre; kliteromegali, fallus, tek ürogenital açıklık, değişik derecelerde hipospadias, bifid ve shawl skrotum şeklinde ortaya çıkar. Testisler inguinal, yüksek inguinal, labioskrotal yerleşimli palpe edilebilir ve asimetric olabilir. İzole mikropenis nadir görülür, çoğunlukla hipospadias ve skrotum gelişim problemleri eşlik eder. Prostat gelişimi yetersizdir. AMH ve testosteron salgıları normal olduğundan Müller yapıları regrese olmuştur, epididim, vezika seminalis ve vas deferens gelişimi normaldir. Az gelişmiş kör bir vajen bulunabilir, ürogenital sinüs ile bağlantısı olabilir. Pubertenin başlaması ile beraber erkek yönünde yetiştirilmiş hastalarda ses kalınlaşması, kas kütlelerinde artış, gonadların aşağıya inmesi, genital pigmentasyon artışı ve penil yapıda büyüme görülür. Ejekülasyon başlar. Sakal ve bıyığın çıkmaması, erkek tipi saç dökülmesinin olmaması tipiktir.

Kız olarak yetiştirilmiş 5-alfa-redüktaz tip 2 eksikliği olan vakalarda puberte ile virilizasyonun başlaması veya amenore hastaneye ilk başvuru nedeni olabilir.

Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde tanı için bazal testosteron/DHT oranının 12, diğer dönemlerde 10'un altında olması genel kabul görmüş değerlerdir. DHT ölçümü zordur, çünkü çok düşük konsantrasyonlarda bulunur ve yüksek çapraz reaksiyon oranına sahiptir. hCG stimülasyonu ile testosteron/DHT oranına bakılması daha doğru bir yaklaşımdır. Doğru teknikler ile DHT ölçümü yapıldığında; 5-alfa-redüktaz tip 2 eksikliğinin teşhisi için testosteron/DHT oranı çoğu durumda genellikle 18'in

üzerindedir. Daha ciddi şekilde etkilenen bireylerde bu oran 30'a kadar çıkar.

Türkiye'de yakın zamanda yapılmış bir çalışmada, testosteron/DHT oranı için en iyi duyarlılığı veren kesim değerleri minipuberte için  $\geq 8.5$ , prepuberte için  $\geq 10$  ve puberte için  $\geq 17$  olarak hesaplanmıştır. Kesin tanı SRD5A2 geninin analizi ile konulur.

Fallus veya penis boyu eğer yeterli değilse düzeltme operasyonu için yüksek doz parenteral testosteron veya DHT jel verilebilir. Hipospadias onarımının ilk 2 yaş içinde yapılması önerilmektedir.

Son yıllarda tanımlanan özellikle intrauterin dönemde alternatif yoldan DHT sentezinde görevli 3-alfa Hidroksisteroid Dehidrogenaz enzimlerinin (AKR1C2 ve AKR1C4 genleri) eksikliklerinin de yetersiz virilizasyon kliniği ile presente olabileceği tespit edilmiştir.

## 2. Testosteron Üretiminin Yetersiz Olduğu Konjenital Adrenal Hiperplazi Formları

### a. 3-Beta Hidroksisteroid Dehidrogenaz Tip 2 (3 $\beta$ HSD Tip 2) Eksikliği

Bu enzim 3  $\beta$  -hidroksi 5 steroidlerini 3-keto 4 steroidlerine dönüştürür. Mineralokortikoidlerin, glukokortikoidlerin ve seks steroidlerinin biyosentezi için gereklidir. 3 $\beta$ -HSD tip 2 eksikliği otozomal resesif geçişlidir. Etkilenen erkek hastalar, mikropenis, proksimal hipospadias, bifid skrotum ve kör bir vajen poşu ile karakterize belirsiz bir dış genital yapı ile başvurur. Erişkin erkeklerde yetersiz testosteron sentezine bağlı hipogonadizm görülür. 46,XX vakalarda kliteromegali, labial füzyon, kısa anogenital mesafe gibi belirgin virilizasyon bulguları mevcuttur. Olgulara tuz kaybı eşlik edebilir veya etmeyebilir.

### **b. 17-Alfa Hidroksilaz / 17,20 Liyaz Eksikliği**

17,20 Liyaz, adrenal korteks ve gonad dokularında bulunan steroidojenik bir enzimdir. Sırasıyla dehidroepiandrosteron ve androstenedion oluşumunda görevli bu iki enzimatik basamakta eksiklik söz konusu olduğunda artmış mineralokortikoidlere bağlı gelişen hipokalemi ve hipertansiyon tipik bulgulardır. Fetal testislerde testosteron üretimi için gerekli olan 17, 20-liyaz enziminin eksikliğinde kör vajinal kese, kriptorşidizm veya hafif virilize bir dış genital yapı gelişir. Ergenlik döneminde ise aksiller ve genital kıllanma seyrek olur. Erkek iç genital organlar hipoplastik olup ergenlik döneminde jinekomasti ortaya çıkabilir. AMH salgısı normal olduğundan Müller yapılarına rastlanmaz. Etkilenmiş 46,XX hastalar da doğumda iç ve dış genital organlar normaldir, pubertede ise hipergonadotropik hipogonadizm ve amenore ile başvuru olabilir. Bu hastalar, glukokortikoid etkinliğe sahip olan kortikosteronun yüksek seviyeleri nedeni ile adrenal yetmezlik belirtileri göstermezler.

### **c. P450 Oksidoredüktaz Eksikliği**

P450 Oksidoredüktaz, steroidojenik enzimler P450c17 (17-alfa Hidroksilaz/ 17,20 Liyaz), P450c21 (21 hidroksilaz) ve P450aro (Plasental aromataz) dahil olmak üzere tüm mikrozomal P450 enzimlerine elektron bağışlayan bir flavoproteindir. Dolayısıyla hem 17-alfa hidroksilaz eksikliği hem de 21 hidroksilaz eksikliği bulguları gözlenir. 17,20 Liyaz aktivitesi azaldığı için androjenler yeterli sentezlenemez ve 46,XY vakalarda yetersiz virilizasyon gelişir.

Klinik ve laboratuvar bulgular enzimlerin etkilenme derecesine göre değişir. Bazal kortizol düzeyi genellikle normaldir. Ancak strese yanıt bozuk olabilir, mineralokortikoid eksikliği nadiren gözlenir.

### **d. Sitokrom b 5 (CYB5) Kusuru**

Sitokrom b 5, POR ve CYP17A arasındaki allosterek etkileşimi kolaylaştırarak 17,20 liyaz aktivitesini artırır. Mutasyon gelişmiş olan vakalarda 17,20 liyaz eksikliğine benzer klinik bir tablo ortaya çıkar. Klasik olarak erkek vakaların yetersiz virilizasyonu söz konusudur. Glukokortikoid ve mineralokortikoid eksikliği bildirilmemiştir. Methemoglobinemi bu vakalarda sık karşılaşılan bir bulgudur.

### **e. Lipoid Konjenital Adrenal Hiperplazi (Steroidogenik Akut Regülatör Protein Gen Mutasyonu)**

Adrenal korteks, testisler, overler ve plasenta gibi steroidojenik dokularda, kolesterolden steroid hormonlarına giden yolda ilk ve hız sınırlayıcı adım, pregnenolon üretmek üzere kolesterolün yan zincirinin bölünmesidir. Bu reaksiyon, bir mitokondriyal fosfoprotein olan steroidojenik akut düzenleyici protein (StAR) tarafından katalize edilir. Gonadal cinsiyetten bağımsız olarak fenotipik dış genital yapı veya bazen kriptorşidizmlili veya kriptorşidizmsiz hafif virilize dış genital gelişim gözlenir. Wolf yapıları gelişmemiştir. Biriken kolesterol nedeni ile adrenal korteksler genişlemiş görülür. Tuz kaybı, hiponatremi, hiperkalemi, hipovolemi ve asidoz gelişmesi ile bebeklik döneminde ölüme yol açar, ancak hastalar uygun mineralokortikoid ve glukokortikoid yerine koyma tedavileri ile erişkin döneme kadar yaşayabilirler.

### **f. P450scc Eksikliği (CYP11A1 gen mutasyonu)**

Tüm steroid hormonların öncül maddesi olan kolesterolün pregnenolona dönüşümü P450 scc (20,22 desmolaz) enzimi sayesinde gerçek-

leşir. Bu enzim hem adrenallerde hem de gonad dokularında bulunur. Klinik olarak, bu hastalar lipoid KAH'lı hastalardan ayırt edilemez, ancak lipoid KAH'daki gibi adrenal bezlerde büyüme gözlenmez. Fenotip ciddi fonksiyon kaybı ile giden mutasyonlarda prematürite, yetersiz virilizasyon ve şiddetli erken başlangıçlı adrenal yetmezlik bulguları ile karşımıza çıkar. Hafif etkilenmiş olgularda, doğumda hafif maskülinizasyon ve daha geç başlayan adrenal yetmezlik bulguları gözlenir.

## II. ANDROJEN ETKİSİ KUSURLARI

Androjen duyarsızlığı sendromları vücutta en potent androjenler olan testosteron ve dehidrotosteronun ortak kullandığı androjen reseptörlerindeki (AR) mutasyonlara bağlı virilizasyon eksikliğinin söz konusu olduğu hastalıkların genel adıdır. Testosteron Wolf yapılarının (epididimis, vas deferens, seminal veziküller ve duktus ejakulatoryus) gelişiminde ve farklılaşmasında görev alır. DHT ise ürogenital tüberkül, prostat, skrotum, üretra ve penis gibi dış genital yapıların gelişmesini sağlar. X'e bağlı geçiş gösteren bu hastalıkta AR'yi kodlayan gende veya düzenleyici proteinlerdeki fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak androjenlere direnç meydana gelir. Moleküler heterojenite klinik spektrumun çok geniş olmasına yol açmakta, aynı mutasyon değişik kişilerde farklı fenotiplere neden olmaktadır.

### a. Komplet Androjen Duyarsızlığı Sendromu (KADS)

Önceden testiküler feminizasyon olarak adlandırılan bu klinik durum 46,XY olguların tamamen dişi fenotip ile doğmasına neden olan ağır cinsiyet gelişim bozukluklarından biridir. Testisler labiumlar içinde, inguinal kanalda tek

veya iki taraflı ele gelebilir. AMH salgılanması normal olduğundan Müller yapıları regrese olmuş, kısa kör bir vajen mevcuttur. Wolf yapıları vardır, ancak mutasyonun derecesine bağlı olarak kalıntı şeklinde saptanabilir. Ayrıca mutasyonların mosaizmine bağlı olarak Müller kalıntılarına da rastlamak mümkündür.

Hormonal tanı, ergenlik çağından sonra, normal veya yüksek serum testosteron düzeylerinin ve hafif yükselmiş LH düzeylerinin gösterilmesi ile konur. FSH seviyeleri, özellikle inmemiş testisleri olan vakalarında biraz yüksek olabilir.

Olguların çoğu kız olarak yetiştirilir. Cinsel kimlik seçimi genellikle bu yönde olur. Puberte döneminde yüksek miktardaki androjenlerin aromatisasyon ile östrojene dönüşmesine bağlı olarak meme gelişimi olur. Gonadal dokuları ihtiva eden inguinal herni veya primer amenore en sık başvuru yakınmalarıdır. Aksiller ve genital kıllanma ya yoktur ya da çok azdır.

Tam ADS'da meme gelişimine katkısının olması ve gonadlardan tümör gelişme riskinin düşük (%1-2) olması nedeni ile gonadların puberteden sonra çıkarılması tercih edilebilir. Gonadektomi yapılan vakalara puberte döneminde veya sonrasında mutlaka östrojen replasmanı yapılmalıdır. Vajionoplasti veya vajinal dilatasyon gibi müdahaleler ile cinsel hayatları normal seyredebilir.

### b. Parsiyel Androjen Duyarsızlığı Sendromu (PADS)

Androjen reseptörlerindeki direncin parsiyel olduğu vakalar yenidoğan döneminde belirsiz genital yapı ile başvururlar. Hastalar hafif klitoromegalinin olduğu tamamen dişi dış genital yapıdan, mikropenis, hipospadias, labial füzyon, bifid skrotum ve kriptorşidizm gibi yetersiz virilize erkek dış genital yapıya kadar geniş bir klinik yelpaze ile dünyaya gelebilirler.

Testislerin yerleşimi intraabdominal bölgede, inguinal kanalda, labioskrotal katlantılar içinde olabilir. Leydig hücrelerinin gelişimi ve testosteron sentezi yeterlidir. Ancak spermatogenez bozuktur, prostat ve diğer Wolf yapılarının gelişimi geridir. Serum LH ve testosteron düzeyleri normalin üst sınırında veya hafif yüksek bulunur. Testosteron öncülleri testosterona göre artmazken, testosteron/DHT oranı normal popülasyondan biraz daha yüksek olabilir. Kesin tanı moleküler genetik analizler ile mümkündür.

Vakaların yarısı kadın olarak yetiştirilir. Sosyal cinsiyet seçimi genellikle aile tarafından yetiştirilmiş olan cinsiyet yönündedir. Fakat kısmi reseptör direnci olan vakalarda direncin derecesine göre intrauterin dönemde veya erken çocuklukta gelişen beyin virilizasyonu cinsiyet seçimini etkiler. Parsiyel ADS vakalarında germ hücreli tümör gelişme sıklığı %15'lere varabilmektedir. Sosyal cinsiyet yönünden karmaşa yaşayan veya erkek yönünde büyütülen vakalarda ergenliğe kadar testisler ulaşılabilir bir lokalizasyona indirilmeli ve muayene, ultrasound veya manyetik rezonans görüntüleme ile tümör gelişimi açısından yakın takip edilmelidir.

Gonadektomi yapılan ve dışı yönünde geliştirilecek olan vakalarda ergenliğin indüklemesi ve sürdürülmesi için östrojen replasmanı gereklidir. Vajina dilatasyonu veya düzeltme operasyonları gerekebilir. Spontan meme gelişimi erkek fenotipin egemen olduğu veya erkek yetiştirilen olgularda puberte ile rahatsızlık kaynağı olmaktadır. Bu olgularda daha erken gonadektomi yapılması düşünülebilir. Erkek hastalar için, ergenliği indüklemek veya ergenlik sonrası virilizasyonu artırmak için androjen desteği verilmelidir. Penis boyunu arttırmak için yüksek doz (250-500 mg 2-4 haftada bir) kas içi testosteron preparatları veya topikal DHT 6 ay süreyle denenebilir. Yüksek

doz testosteron, jinekomastiyi ağırlaştırabilir, bu nedenle aromataz inhibitörleri ile birlikte verilmesi önerilir. Yeterli penis büyümesi sağlanınca hipospadias ve bifid skrotumun onarımı yapılmalıdır. Bu vakalarda puberte sonrası dönemde testis tümörü gelişmesi riskinin artması nedeniyle gonadların çıkarılması gerektiği konusunda fikir birliği vardır.

Cinsiyet tayini yapılırken uzman ekipten oluşan bir konseyde her olgu kendi özellikleri ile ayrı değerlendirilmelidir. Aileye ayrıntılı bilgi verilmeli, seçilecek cinsiyetin ileride birey tarafından reddedilme ihtimali göz önüne alınarak geri dönüşümsüz düzeltici operasyonlar mümkün olduğunca geciktirilmelidir.

## Kaynaklar

1. Miller WL, Auchus RJ. The "backdoor pathway" of androgen synthesis in human male sexual development. *PLoS Biol.* 2019;17(4):e3000198
2. van der Straaten S, Springer A, Zecic A, et al. The External Genitalia Score (EGS): A European Multicenter Validation Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(3): dgz142.
3. Jahan S, Abul Hasanat M, Alam F, Fariduddin M, Tofail T. Leydig cell hypoplasia: a unique paradox in the diagnosis of 46,XY disorders of sex development. *AACE Clin Case Rep.* 2020 May 11; 6(3): e117-e122.
4. Habert R, Lejeune H, Saez JM. Origin, differentiation and regulation of fetal and adult Leydig cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2001;179(1-2):47-74.
5. Domenice S, Arnhold IJP, Costa EMF, Mendonca BB. 46,XY Disorders of Sexual Development. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. *Endotext.* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; May 3, 2017.
6. Yan M, Dilihumu J, Luo Y, Reyilanmu B, Shen Y, Mireguli M. Novel Compound Heterozygous Variants in the LHCGR Gene in a Genetically Male Patient with Female External Genitalia. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2019;11(2):211-217.
7. Latronico AC, Anasti J, Arnhold IJ, et al. Brief report: testicular and ovarian resistance to luteinizing hormone caused by inactivating mutations of the luteinizing hormone-receptor gene. *N Engl J Med.* 1996; 334(8): 507-512.

8. Witchel SF, Lee PA. *Ambiguous Genitalia*. Sperling; Fifth edn. New York: Elsevier, 2020 p. 123-174.
9. Jayamanne C, Sandamal S, Jayasundara K, Saranavabavanathan M, Mettananda S. Smith-Lemli-Opitz syndrome presenting as acute adrenal crisis in a child: a case report. *J Med Case Rep*. 2018; 12(1): 217.
10. Porter FD. Smith-Lemli-Opitz syndrome: pathogenesis, diagnosis, and management. *Eur J Hum Genet*. 2008 ; 16(5): 535-541.
11. Mendonca BB, Gomes NL, Costa EM, et al. 46,XY disorder of sex development (DSD) due to 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 3 deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017; 165(Pt A): 79-85.
12. Faisal Ahmed S, Iqbal A, Hughes IA. The testosterone:androstenedione ratio in male undermasculinization. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000; 53(6): 697-702.
13. Lee PA, Nordenström A, Houk CP, et al; Global DSD Update Consortium. Global disorders of sex development update since 2006: Perceptions, approach and care. *Horm Res Paediatr*. 2016; 85(3): 158-180.
14. Wilson JD, Griffin JE, Russel DW. Steroid 5 alpha-reductase 2 deficiency. *Endocr Rev* 1993; 14(5): 577-593.
15. Mendonca BB. Gender assignment in patients with disorder of sex development. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014; 21(6): 511-514.
16. Mendonca BB, Batista RL, Domenice S, et al. Steroid 5 $\alpha$ -reductase 2 deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016; 163: 206-211.
17. Abacı A, Çatlı G, Kırbıyık Ö, et al. Genotype-phenotype correlation, gonadal malignancy risk, gender preference, and testosterone/dihydrotestosterone ratio in steroid 5-alpha-reductase type 2 deficiency: a multicenter study from Turkey. *J Endocrinol Invest*. 2019; 42(4): 453-470.
18. Sircili MH, Silva FA, Costa EM, et al. Long-term surgical outcome of masculinizing genitoplasty in large cohort of patients with disorders of sex development. *J Urol*. 2010; 184(3): 1122-1127.
19. Simard J, Rheaume E, Mebarki F, et al. Molecular basis of human 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1995; 53(1-6): 127-138.
20. Pang S. Congenital adrenal hyperplasia owing to 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001; 30(1): 81-89, vi-vii.
21. Rosa S, Duff C, Meyer M, et al. P450c17 deficiency: clinical and molecular characterization of six patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):1000-1007.
22. Geller DH, Auchus RJ, Miller WL. P450c17 mutations R347H and R358Q selectively disrupt 17,20-lyase activity by disrupting interactions with P450 oxidoreductase and cytochrome b5. *Mol Endocrinol*. 1999;13(1):167-175.
23. Shackleton C, Marcos J, Arlt W, Hauffa BP. Prenatal diagnosis of P450 oxidoreductase deficiency (ORD): a disorder causing low pregnancy estriol, maternal and fetal virilization, and the Antley-Bixler syndrome phenotype. *Am J Med Genet A* 2004; 129A(2): 105-112.
24. Arlt W, Walker EA, Draper N, et al. Congenital adrenal hyperplasia caused by mutant P450 oxidoreductase and human androgen synthesis: analytical study. *Lancet*. 2004; 363(9427): 2128-2135.
25. Pandey AV, Flück CE. NADPH P450 oxidoreductase: structure, function, and pathology of diseases. *Pharmacol Ther*. 2013; 138(2): 229-254.
26. Idkowiak J, Randell T, Dhir V, et al. A missense mutation in the human cytochrome b5 gene causes 46,XY disorder of sex development due to true isolated 17,20 lyase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(3): E465-E475.
27. Miller WL. Mechanisms In Endocrinology: Rare defects in adrenal steroidogenesis. *Eur J Endocrinol*. 2018 Sep; 179(3): R125-R141.
28. Flück CE, Pandey AV. Steroidogenesis of the testis -- new genes and pathways. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2014; 75(2): 40-47.
29. Brown CJ, Goss SJ, Lubahn DB, et al. Androgen receptor locus on the human X chromosome: regional localization to Xq11-12 and description of a DNA polymorphism. *Am J Hum Genet*. 1989; 44(2): 264-269.
30. Tripathy K, Gouda K, Palai PK, Das L. Familial complete androgen insensitivity syndrome with prostatic tissue and seminal vesicles. *Arch Gynecol Obstet*. 2010; 282(5): 581-583.
31. Corbetta S, Muzza M, Avagliano L, et al. Gonadal structures in a fetus with complete androgen insensitivity syndrome and persistent Müllerian derivatives: comparison with normal fetal development. *Fertil Steril*. 2011; 95(3): 1119.e9-14.
32. Melo KF, Mendonca BB, Billerbeck AE, et al. 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*. 2003; 88(7): 3241-3250.
33. Oakes MB, Eyvazzadeh AD, Quint E, Smith YR. Complete androgen insensitivity syndrome--a review. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2008; 21: 305-310.

34. Patel V, Casey RK, Gomez-Lobo V. Timing of gonadectomy in patients with complete androgen insensitivity syndrome-current recommendations and future directions. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016; 29(4): 320-325.
35. Veiga-Junior NN, Medaets PA, Petrolis RJ, et al. Clinical and laboratorial features that may differentiate 46,XY DSD due to partial androgen insensitivity and 5 $\alpha$ -reductase type 2 deficiency. *Int J Endocrinol.* 2012; 2012: 964876.
36. Cohen-Kettenis PT. Psychosocial and psychosexual aspects of disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010; 24(2): 325-334.
37. Cassia Amaral R, Inacio M, Brito VN, et al. Quality of life in a large cohort of adult Brazilian patients with 46,XX and 46,XY disorders of sex development from a single tertiary centre. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015; 82(2): 274-279.

# 46,XY Cinsiyet Gelişim Bozukluğu - 46XY CGB Diğer Nedenler

## 5

Emre ÖZER, Fatih GÜRBÜZ

46XY Cinsiyet gelişim bozukluğu (CGB) nedenlerinin çoğu gonadların gelişimi ve cinsiyet hormon sentezini ilgilendiren genetik bozukluklardır. Ancak embriyolojik gelişim sırasındaki yapısal anomaliler de hastaların geniş bir spekturumda 46,XY CGB kliğini ile başvurmalarına neden olabilir. Aşağıda bu durumlar gözden geçirilmiştir.

### a) Hipospadias

Hipospadias, erkek üretrasının ventral yerleşimi ile sonuçlanan penis, prepisyum ve üretranın doğumsal anomalisi olup, ektopik üretral açıklık, penil eğrilik ve ventral cilt anomali bulgularının kombinasyonlarıyla klinik tanı alır. İnmemiş testisten sonra erkek çocuklarda görülen en sık cinsiyet gelişim anomalisi olan hipospadias, 200-250 erkek bebek doğumunda bir sıklıkta görülmektedir.

Hipospadiasın penil-üretral embriyonik gelişiminin duraksamasına bağlı olduğu değerlendirilmektedir. Bu gelişim; genetik (androjen ve östrojen metabolizması, büyüme faktörleri, transkripsiyon faktörleri, gonadal disgenezi-

ler, vb.), epigenetik (metilasyon farklılıkları) ve çevresel etkenlerce düzenlenmekte olup, fetomaternal hastalıklar, intravenöz fertilizasyon (IVF) gebelik, prematürite ve birçok faktörden etkilenmektedir. İntrauterin sekizinci haftada eksternal genitalya, bipotansiyel genital tüberkülden farklılaşır. Androjen bağımlı yapısal faktörler, genital tüberküle olgunlaştırır ve 17. gestasyonel haftada üretra oluşunun proksimalden distale doğru kapanmasıyla penis gelişimi tamamlanır.

Hipospadiasın sınıflandırmasında uzlaş olmamasına karşın; malformasyonun şiddetine göre: 1) Basit-Hafif, 2) Standart, 3) Ağır ve 4) Diğerleri olarak yapılan sınıflandırma kabul görmektedir.

**Basit tip**, hipospadias vakalarının yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır olup, inkomplet ve kısmi bir hipospadias, asimetrik prepisyum ve belirgin olmayan meatal anomalisi görülür. Bu hastalarda sıklıkla kör sonlanan üretra açıklığına 1-2 mm ventral uzaklıkta ektopik üretra açıklığı eşlik etmektedir. İşeme ve üreme fonksiyonlarında bozukluk yaratmadığından genellikle cerrahi düzeltme gerektirmez. Ciddi cilt asi-



metrisi olan çocuklarda klasik sünnet prosedürü uygulanamayabilir. Bu hastalarda işlem için 6-12 ay yaş aralığını beklemek önerilmektedir. **Standart hipospadias**, hipospadiasın en yaygın şeklidir, vakaların yaklaşık %65'inde görülmektedir. Penis boyu ve kalınlığı normal olup (sırasıyla >3-4 cm ve >14 mm), penis eğriliği değişkendir; prepisyum ile skrotum kaynaşmamıştır. Ektopik üretranın açıldığı yere göre alt sınıflara ayrılabilir: a) Proksimal, b)Koronal, c) Koronal sınırın hemen altı. Ektopik mea ve kör sonlanan üretra açıklığı arasında tipik olarak zardan oluşan bir bağlantı gelişir. Bu bağlantı işeme fonksiyonlarında ürodinamik bozulmalara neden olabilir. Ektopik üretral meatusun açılım yerine göre standart hipospadiasın şiddeti artmaktadır; penil şaftta hatta daha proksimalde, skrotuma açılan ektopik mealarda klinik daha da ağırlaşır.

**Ağır hipospadiasta** üretral meatus skrotuma veya perineye açılmaktadır. Prepisyum skrotumla kaynaşmış ve ciddi şaft eğriliği mevcuttur. Çoklu cerrahi düzeltme gerektiren ciddi anatomik bozukluğun olduğu bu hastalarda etiyojiye yönelik endokrinolojik ve genetik inceleme yapılması, cinsiyet gelişim bozuklukları (CGB) açısından değerlendirildikten sonra cerrahi düzeltme planlanmalıdır. Nadir görülen sınıfta yer alan **diğerleri sınıfındaki hipospadias çeşidinde**, sirküferensiyel deri sınırları doğal olmakla beraber mega-meatus ve basit tipte görülen ektopik üretral açıklık mevcuttur. Cilt doğal görünümde olduğu için genellikle sünnet ve fimozis açılması gibi ma-

nipülasyonlar esnasında tanı alan ılımlı anomalilerdir.

Hipospadiasın etyolojisi, çoğu hastada halen tam olarak gösterilememiştir. Genetik ve çevresel faktörlerin patogeneze temel risk faktörleri (İleri anne yaşı, diyabetik anne bebeği, prematürite, babada hipospadias öyküsü, doğum öncesinde sigara ve pestisitlere maruz kalma, plasental yetmezlik, fetal büyüme geriliği, İVf gebelik) olduğu düşünülmektedir. Hipospadiaslı çocukların ailelerinin en az bir üyesinde de % 4,2-20 oranında hipospadias vardır. Akraba evliliği olan ailelerde olmayanlara göre hastalık daha sık görülmektedir. Genetik geçişte paternal ve maternal geçişte ise fark gösterilememiştir.

Kriptorşidizm, hipospadiasla %10 oranında birliktelik gösterir. Hipoapadiasın şiddeti arttıkça kriptorşidizm görülme sıklığı da artmaktadır. Ağır tip hipospadiasa sahip veya hipospadiasa eşlik eden kriptorşidizmi olan vakalarda CGB açısından genetik değerlendirme yapılmalıdır. Ağır tip hipospadiaslı vakaların % 15'inde CGB olduğu bildirilmiştir (Tablo 1).

Hipospadiasın ayırıcı tanısına giren klinik durumlar kısıtlıdır. Sünnet yaralanmalarına bağlı gelişen deformitelerle klinikte sıklıkla karşılaşılmaktadır. Hipoapadias olmadan kordi varlığı ve üretral duplikasyonlar da muayene ile hipospadiastan ayrılabilir. Konjenital adrenal hiperplazi açısından plazma örnekleme yapılmalıdır. Karyotip incelemenin yanında hastalara iç genitalyayı görüntülemek için pelvik ultrason da planlanmalıdır. Ek anomaliler var-

**Tablo 1.** Hipospadias ile ilişkili genetik nedenler.

<b>Tek gen varyasyonları</b>	· AR, SRD5A2, STARD3, HSD17B3, MAMLD1/CXorf6, ESR1, ESR2, ATF3, BMP4/7, Hox-B6, Hox-A4, SOX9, FGF-8, FGF-10, WT1, STS, ZEB1, IRX5, IRX6, EYA, DGKK, BNC2, CHD11, DGKK, HAAO, LSM1, MID1, MTHFR, MYRF, PGK2, SMADIP1, CYP21A, HSD3B2, CYP11B1, CYP17A1, STAR.
<b>Sendromlar</b>	Denys-Drash, WAGR, Opitz sendromu
<b>Epigenetik</b>	AR genindeki artmış metilasyon, penis derisinde azalmış AR protein seviyeleri

lığında hipospadiasin bir sendromun parçası olabileceği düşünülmelidir.

### Tedavi:

Hipospadiasta idrar akımında staz, ayakta işemede zorluk, şiddetli penil eğrilik ve fertilitate sorunlarına yol açan sperm depolama kapasitesinde azalma gibi nedenlere bağlı cerrahi tedavi endikasyonları mevcuttur. Basit ve ılımlı standart hipospadiasta fonksiyonel kayıp beklenmiyorsa cerrahi gerekliliği yoktur. Cerrahi tedavi elektif olmakla birlikte aile görüşü de alınarak en uygun aralığın bebeğin 6-18 aylık olduğu dönemdir. Onsekiz aya kadar düzeltme ameliyatı olmuş hastaların olmayan hastalara göre vücut bütünlüğünden daha memnun olduklarını gösteren çalışmalar mevcuttur. Üretra rekonstrüksiyonunda sünnet derisi graft olarak kullanılmaktadır. İkiyüz elliden fazla teknik bildirilmiş olmakla birlikte yetersiz graft dokusu varlığında cilt, bukkal mukoza, mesane epiteli kullanılmaktadır. Son yıllarda doku mühendisliği tekniğiyle in vitro hücre kültürlerinden doku kalıplarının üretimi ve kullanımı hakkında yayınlar bildirilmiştir. Basit ve distal standart hipospadiasta tek cerrahi seans yeterli olurken, proksimal ağır hipospadiasta ise ilki üretral rekonstrüksiyon olmak üzere en az iki seans cerrahi müdahale gerekmektedir. Düzeltici operasyon yapılan hastaların % 80'inde normal cinsel fonksiyon kazanımı sağladıkları bildirilmiştir.

### b) Kriptorşidizm

Kriptorşidizm (inmemiş testis), en sık görülen erkek genitoüriner sistem anomalisi olup, testislerin skrotumda palpe edilememesi ve/veya postnatal düzeltilmiş dördüncü ayda halen skrotuma inmemiş olmasıyla tanımlanır. Tes-

tisler abdomende, inguinal kanal içinde veya hemen kanal çıkışında bulunabilir. Hastaların fertilitenin korunması ve malignite riskinden dolayı puberte öncesinde düzeltilmesi gerekmektedir. Testislerin gerçek yokluğu ise testiküler agenezi veya intrauterin testiküler kanlanmanın bozulmasıyla oluşur.

Testiküler retraksiyon, testisleri kremasterik kas yoluyla soğuk ve travmadan koruyan bir reflekstir. Muayenede testisin 1 dakika süresince elle skrotum içinde tutulduğunda; kremasterik kasın yorulması sonucu refleks yanıtının kaybolması beklenir. Bir dakika sonrasında testis skrotum içinde kalıyor, inguinal kanal içerisine dönmüyor ise retraktıl testis düşünülür. Asendan testis, erken çocukluk döneminde skrotum içinde olan ve ilerleyen dönemde inguinal kanal yönünde skrotumdan yukarı yönde çekilen testis olarak tanımlanır. Büyüyen çocukta testisi asan bağ dokusunun yeterli esneyememesi nedeniyle gelişir. Ektopik testis, inguinal kanaldan çıktıkları halde skrotum dışında yerleşim gösterir. Suprapubik, femoral, perineal bölgeler ve karşı skrotuma yerleşebilirler.

Sekizinci gestasyonel haftada Sertoli hücrelerinden anti-Mülleriyan hormon (AMH), Leydig hücrelerinden androjenlerin ve insulin-benzeri hormon 3'ün (INSL3) salgılanmaya başlamasıyla testisler abdomenden skrotuma doğru yönlendirilmeye başlar. On beşinci haftada testisler inguinal kanalın iç girişine inerler ve böylece abdominal faz tamamlanır. Son trimesterde 25-35. haftalar arasında skrotum içerisine doğru göç başlar (inguinoskrotal faz). Bu süreç hormonların, nörotransmitterlerin ve mekanik etkilerin düzenlemesiyle tamamlanır. Genitofemoral sinir kökenli Kalsitonin gen ilişkili peptit (CGRP) ve testosteron kontrolünde testislerin inguinal kanaldan skrotuma inışı gerçekleşir.

Term doğumların %1-9'unda ve preterm doğumlarının yaklaşık %30'unda inmemiş testis görülebilmektedir. İlk 3 ayda çoğu vakada testislerin skrotuma inişi tamamlanarak, 1 yaşında prevelans %1'e geriler. Erişkin dönemde asendan testis, inmemiş testisten daha sık görülmektedir.

Kriptorşidizm genel olarak izole bir bulgudur. Özellikle bilateral olduğunda endokrin, genetik ve anatomik patolojilerle daha sık birliktelik gösterir. Risk faktörleri arasında aile hikayesi, prematürite, gestasyon yaşına göre küçük doğma (SGA), prenatal endokrin bozululara maruziyet ve genetik varyasyonlar (*INSL3*) mevcuttur. *INSL3* ve *INSL3* reseptörünü kodlayan *RXFP2'nin* mutasyonları etiyojinin %1-4'ünden sorumludur. *NR5A1*'in mutasyonları da kriptorşidizm ile ilişkilendirilmiştir. Genetiğin etiolojide küçük bir paya sahip olması patogenezin heterojen ve çevresel faktörlerle ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Sekizyüz kırkdört hastayla yapılan tüm genom dizi analizinde anlamlı yeni bir aday gen gösterilememiştir.

Prune Belly sendromu, nöral tüp defektleri ve serebral palside de artmış kriptorşidizm sıklığı bildirilmiştir. Beckwith-Wiedemann, Smith-Lemli-Opitz ve Cornelia de Lange sendromu gibi genetik hastalıklarda da kriptorşidizm sıklığı artmıştır. Cinsiyet gelişim bozuklukları (ovotestiküler disgeneziler, persistan Mülleriyan kanal sendromu), azalmış androjen sekresyonu ve/veya hipogonadizm ile karakterize genetik hastalıklarda da (Prader Willi, Kallmann, Klinefelter sendromu) kriptorşidizm sıklığı artmıştır.

Muayenede gonadların yerleşimi, genital açıklıklar ve anogenital anatomi dikkatli değerlendirilmelidir. Tek taraflı inmemiş testise hipospadiasin eşlik etmesi halinde tanıda ayrıca CGB da araştırılmalıdır. Her iki testisin de palpe edilemediği vakalarda gerçek inmemiş testis,

testiküler agenezi, CGB ve konjenital adrenal hiperplazi ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Ağır virilize 21-hidroksilaz eksikliği olan 46,XX kromozoma sahip bir hastada skrotal ve aerolar hiperpigmentasyon cilt bulgusu olarak görülebilir. Hipoplazik genitalyaya eşlik edecek orta hat anomalileri, büyüme hormonu eksikliği, hipogonadotropik hipogonadizm gibi pitüiter hastalıkların bulgusu olabilir. Testislerin yerleşim farklılıkları (abdominal/inguinal/skrotal) ve skrotal asimetri, miks gonadal disgenezilerde görülebilir. Tek taraflı inmemiş testiste kliniğe hipospadias eşlik etmiyorsa ayırıcı tanıda gerçek inmemiş testis, testiküler agenezi ve ektopik testis de düşünülmelidir. Sendromik bir hastalığın parçası olabilecek ek anomaliler açısından da dikkatli olunmalıdır.

Laboratuvarda kan elektrolitleri, kan şekeri, hipofiz hormon seviyeleri, kortizol, surrealin son ve ara steroid ürün seviyeleri, androjen seviyeleri, AMH ve inhibin düzeyleri değerlendirilir. İç genitalyayı görüntülemek için pelvik ultrason planlanmalı ve karyotip analizi yapılmalıdır. Hipogonadotropik hipogonadizm ve büyüme hormonu eksikliği gibi santral etiyojilerde hipofiz ve corpus callosumu değerlendirmek için kraniyal mayetik rezonans görüntüleme (MRI) yapılmalıdır. Gerekli durumlarda ayırıcı tanıya yönelik ikinci basamak testler (gonadotropin salgılatıcı hormon (LHRH) ve human koryo gonadotropik hormon (hCG) testi) yapılabilir. Bilateral inmemiş testiste normal gonadotropin seviyeleri ve ölçülebilen AMH seviyeleri testis varlığını işaret eder ve cerrahi eksplorasyonu gerektirir. hCG testinde artmış gonadotropin seviyelerine eşlik eden AMH yokluğu, düşük testosteron seviyeleri testiküler ageneziyi düşündürür. Cinsiyet gelişim bozukluğu düşünülen hastalarda mülleriyan kalıntılar ve gonadal yapı abdominal MRI ile değerlendirilebilir. Etiyolojiye yöne-

lik tek gen panelleri ve tüm genom dizi analizi de kullanılmaktadır.

İnmemiş testislerin çoğu hayatın ilk dört ayında kendiliğinden skrotuma iner, sonrasında bu durum daha nadirdir. İzlemede tek taraflı inmemiş testisin gelişiminin geri kaldığı ve bir yaşından önce tedavi ile hacimsel büyümeyi yakalamayı sağlayabileceği bildirilmiştir.

**c)** Cerrahi tedavinin (orşiopeksi) amacı, canlılığını koruyan inmemiş testisi skrotuma sabitlemek ve canlılığını yitiren testiküler dokuların çıkartılmasıdır. Cerrahi tek tedavi tercihi olup ideali (spermatozoid olgunlaşması ve olası fertilité sorunlarına karşı) ilk 4 aydan sonra mümkünse ilk yıl içerisinde uygulanmasıdır. Orşiopeksi ile vakaların %96'sında başarı elde edilebilirken, %1,8 oranında testiküler atrofi de bildirilmiştir. Asendan testis vakalarında cerrahi, tanıdan sonraki 6 ay içerisinde planlanmalıdır. Hormon tedavisinin başarısıyla ilgili farklı yayınlar mevcut olup, genel olarak kriptorşidizm tedavisinde hormonal tedavinin yeri olmadığı kabul edilmektedir. Orşiopeksi ile ayrıca inguinal herni, testiküler torsiyon ve testiküler malignite görülme riskinde azalma görülür.

### **d) Persistan Müllerian Kanal Sendromu**

Normal erkek cinsiyet farklılaşmasında testis tarafından eksprese edilen testosteron ve AMH sorumludur. Fetal Leydig hücreleri tarafından üretilen testosteron, wolffian kanallarının gelişimi ve dış genital organların virilizasyonunu sağlar. Transformin growth faktör-beta (TGF- $\beta$ ) ailesinin bir üyesi olan ve fetal Sertoli hücreleri tarafından sentezlenen AMH, uterus, fallop tüpleri ve üst vajinaya farklılaşacak olan fetal müllerian kanallarının gerilemesinden sorumludur.

Persistan müllerian kanal sendromunda (PMDS), 46,XY bireylerde testosteron normal olarak üretilir ve metabolize edilir ancak, AMH ya salgılanmaz ya da inaktiftir. Dış virilizasyon tamamlanmıştır, ancak AMH eksikliği nedeniyle müllerian yapılar gerilemez, testisler ve wolffian kanallarla birlikte bulunur. PMDS hastası external genital görünüm tamamen erkektir, üretra penisin ucunda açılır (hipospadias yoktur).

Vakaların %90'ında bu duruma AMH veya AMH reseptör tip 2 (AMHR2) genlerinin mutasyonları neden olmaktadır. PMDS insidansı tam olarak bilinmemektedir. Literatürde 250'den fazla vaka tanımlanmış olup, otozomal resesif kalıtıma sahip, çok nadir görülen bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Serum AMH konsantrasyonları, hastalığın moleküler nedenine bağlıdır. Puberte öncesi çok düşük veya saptanamayan AMH konsantrasyonları, bir AMH gen mutasyonunu düşündürürken, yaşa göre normal AMH konsantrasyonları ise AMHR2 gen mutasyonlarını akla getirir. AMH veya AMHR2 mutasyonları, PMDS vakalarının yaklaşık %90'ından sorumludur. Geri kalan vakaların etiyojisi henüz aydınlatılmamış olup, 'idiyopatik' olarak tanımlanmışlardır. İlk AMH gen mutasyonu 1990'da Ekson 5'te bir stop mutasyonu olarak tanımlanmış olup, o zamandan beri, toplamda 81 ailede 65 farklı patojenik AMH aleli bildirilmiştir. İlk AMHR gen mutasyonu ise 1995 yılında tanımlanmış olup, şimdiye kadar toplamda 79 ailede yaklaşık 64 farklı alelde mutasyon bildirilmiştir.

Tek bir mutasyona uğramış aleline sahip heterozigot erkekler, homozigot kadınlardaki gibi fenotipik olarak normaldir. Homozigot mutasyona sahip 46,XY hastalar doğumda genellikle inguinal herni ile ilişkili tek veya çift taraflı kriptorşidizm mevcut olmasına rağmen normalde virilize olup, erkek cinsiyeti olarak

tanımlanırlar. Çocuklarda müllerian kalıntılarının varlığı genellikle inguinal herni ve/veya kriptorşidizm nedeniyle operasyon sırasında fark edilir. Fenotipik özellikler genotip ile ilişkili olmayabilir ve aynı ailedeki kardeşler arasında bile farklılık gösterebilmektedir.

AMH veya AMHRII gen mutasyonları olan hastalar arasında anatomik olarak anlamlı bir fark yoktur. Hastaların yarısından fazlası bilateral kriptorşidizm, %20'si unilateral kriptorşidizm ve kontralateral fıtık birlikteliği, geri kalanı ise transvers testiküler ektopi ile başvurur. Buna karşılık, karakteristik transvers testis ektopisi, "idiyopatik" PMDS'li hastalarda gözlenmemiştir. Hernia uteri inguinalis olarak tanımlanan durum; kontralateral inguinal herni ile unilateral kriptorşidizm birlikteliğidir. Bazen de her iki testis müllerian yapılarla birlikte aynı hemiskrotuma iner. Transvers testiküler ektopi olarak bilinen bu durum PMDS'ye çok spesifik tir.

PMDS'deki testis kanserinin yetişkinlikte teşhis edilen vakalarda basit kriptorşidizm riskindeki kadar (yaklaşık %18) olduğu, aslında insidansının yaklaşık %33 gibi çok daha yüksek bir oranda görüldüğü bildirilmiştir. Seminomlar en sık görülenler tip olmakla birlikte, mikst germ hücreli tümörler, koryokarsinomlar, gonadoblastomlar veya yolk sac tümörleri de bildirilmiştir. Testisin yanlış yerleşmesinin PMDS'de malign dejenerasyon için tek bir faktör olmayabileceği, erken orşiopeksinin testis dejenerasyonuna karşı mutlaka koruma sağlayamayabileceği düşünülmektedir. Müllerian yapıların malign dejenerasyonu çok daha az sıklıkta görülür.

PMDS tedavisi, PMDS'nin iki ana komplikasyonu olan malign dejenerasyon ve infertiliteyi önlemek amacıyla kriptorşidizmin düzeltilmesinden oluşur. PMDS tanısında şüphe olmasında koşuluyla testis biyopsisi gereksizdir. Ço-

cuklarda testis histolojisi genellikle normaldir; yetişkinlerde, seminifer tübüller fibrozis, germ hücrelerinin yokluğu ve kalınlaşmış bir bazal membran gösterir. Testisler yüksek karın pozisyonunda ise kısa kordon, testis inişi için bir başka engeldir ancak bu zorluk PMDS'ye özgü değildir. İnfertilite, PMDS'nin en sık görülen komplikasyonudur. Ancak nadir de olsa fertilitte de mümkündür.

### e) Mikropenis

Mikropenis, gerili penis boyu (PGB) yaşa göre -2 standart sapmanın altında olması olarak tanımlanır. Kuzey Amerika'da insidansı 1.5/10.000 olarak bildirilmiştir. Penis boyu, pubik ramus ve glansın üst kısmı arasındaki mesafenin penis dorsal yüzü boyunca penis non-erekte durumda iken gerilmesi ile ölçülür. Term XY kromozoma sahip bir erkek bebekte tipik olarak normal penis boyu  $\geq 2,5$  cm ve penis orta shaft çapı  $\geq 0,9$  cm'dir. Değerlendirme çocuğun gestasyonel haftasına uygun eğrilere göre yapılmalıdır. Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda farklı değerler bildirilmiştir. İrklara göre değişiklik göstermektedir. Japonya ve Avrupa'da PGB 25 mm ve Hindistan'da ise 24 mm -2,5 SDS olarak bulunmuştur. Ülkemizde yapılan bir çalışmada 249 term bebekte penis boyu ortalama  $32 \pm 5,51$  mm olarak ölçülmüştür. Ayrıca aynı çalışmada 336 preterm bebeğin gestasyonel haftalarına göre penis gerim boyları da bildirilmiştir. Suprapubik yağ dokusu içerisine 'gömülü penis' sıklıkla mikropenis öntanısı ile kliniklere referedilmektedir. Sünnet ve cerrahi işlemlere ikincil gelişen cilt skarları, fazla eksize edilmiş cilt (trapped penis) ve anatomik bir varyasyon olan "skrotal web" de görsel olarak mikropenis ile karıştırılabilir. Fizik muayenede ramus pubisten başlanarak palpasyonla değerlendirilecek shaft yapısı ve dikkatli yapılacak bir ölçümü

ile penis boyu değerlendirilmelidir.

Penis gelişimi çok basamaklı kompleks bir süreç olup, androjenler temel belirleyiciler olmasına karşın androjen dışı moleküler yollar da sürecin basamaklarında belirleyici rol alırlar. Genital tüberkülün gelişiminde Fibroblast büyüme faktörü (FGF), Wingless-related integration site (Wnt) ve Sonic hedgehog sinyal (SHH) genleri mezenkimi androjen uyarısına hazırlamada ve genital tomurcuğun oluşumunda görev alırlar. Wnt/ $\beta$ -katenin sinyalizasyonu hücre çoğalması, farklılaşması ve göçünde görev alır. Dickkopf-related protein-2 (DKK2); Wnt/ $\beta$ -katenin yolağını antagonize ederken Androgen reseptörünü (AR) negatif olarak regüle edilmektedir. Dokuzuncu haftada bipotansiyel olan gonadal tüberkülda testosteron ve dihidrotosteronun AR üzerindeki etkileriyle üretral plak kanalize olmaya başlar. Plasental hCG etkisiyle 8-18. gestasyonel haftalar arasında fetal testisten salgılanan testosteron ile penis 0,5 mm'den 8 mm'ye kadar gelişir. Doğuma kadar sürede ek olarak 2 cm uzama daha gerçekleşir. Büyüme hormonu ve IGF-1'in de penil büyümede görev aldığı hipotezi bildirilmiştir.

Genetik, endokrin ve çevresel pek çok faktörün mikropenis ile ilişkisi gösterilmiştir:

- Hipogonadotropik hipogonadizm ve hipergonadotropik hipogonadizm
- Androjen sentez bozuklukları ve androjen duyarsızlıkları: 5-alfa-redüktaz eksikliği, parsiyel androjen duyarsızlığı, 3-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği, 17-beta hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği, 17,20-liyaz eksikliği (17-alfahidroksilaz eksikliği ile birlikte veya değil)
- Sendromlar: Prader-Willi, Bardet-Biedle, Charge, Silver Russel, Rud, Down, Klinefelter sendromu ve X kromozom anöploidleri

- Gonadal gelişim bozuklukları: cinsiyet kromozom mozaizmleri, parsiyel gonadal disgenezi
- Konjenital anorşi, Penil agenezi
- Büyüme hormonu (BH) eksikliği
- Gebelikte antifungal ilaç kullanımı, Endokrin bozucular
- Nonspesifik 46 XY CGB veya idiyopatik mikropenis

Mikropenis altta yatan bir hastalığın bulgusu olabilir. Beraberinde testislerin palpasyonu, genital açıklıklar ve anogenital anatomi de dikkatlice değerlendirilmelidir. Skrotal hiperpigmentasyon konjenital adrenal hiperplazilerde cilt bulgusu olarak görülebilir. Testisler skrotumda palpe edilse dahi 46,XY mikropenis yapabilecek nadir konjenital adrenal hiperplaziler akılda bulundurulmalıdır. Hipoplazik genitalyaya eşlik edecek orta hat anomalileri büyüme hormonu eksikliği, hipogonadotropik hipogonadizm gibi pitüiter hastalıkların bulgusu olabilir. Kloaka kapanma kusurlarına gastrointestinal anomaliler de eşlik edebilir. Testislerin abdominal/inguinal/skrotal gibi yerleşim farklılıkları ve skrotal asimetrisinin varlığı, miks gonadal disgenezilerin fizik muayene bulgusu olabilir. Konjenital anorşi (testiküler regresyon/vanishing testis sendromu), PMKS ve izole kriptorşidizmde testisler palpe edilemez. Sendromik bir hastalığın parçası olabilecek ek anomaliler açısından da muayenede dikkatli olunmalıdır.

Laboratuvarda kan elektrolitleri, kan şekeri, hipofiz hormon seviyeleri, kortizol, surrenalin son ve ara steroid ürün seviyeleri, androjen seviyeleri, AMH ve inhibin çalıştırılmalıdır. Androjen seviyeleri için ilk 48 saat sonrası dönem ve mini puberte açısından da postnatal 1-3 aylık dönem önemlidir. İç genitalyayı görüntülemek için pelvik ultrason incelemesi yapılmalı, ayrıca

karyotip değerlendirilmelidir. Hipogonadotropik hipogonadizm ve BHeksikliği gibi santral etiyojilerde beyin orta hat ve hipofiz açısından kraniyal görüntüleme yapılabilir. Gerekli durumlarda ayırıcı tanıya yönelik ikinci basamak değerlendirmeler (LHRH ve hCG testi) yapılabilir. Etiyolojiye yönelik tek gen panelleri ve tüm genom analizi tanıda kullanılmaktadır.

Mikropenise sahip hastalarda tedavi etiyojiiye yönelik olmalıdır, yeterli penis uzunluğun sağlanması temel hedeftir.

- Testosteron tedavisi: İntramuskuler (im) veya topikal olarak uygulanabilir. Erken dönemde im testosteronun kısa süreli uygulamaları ile ilgili yayınlar mevcut olsa da, kabul görmüş bir protokol bulunmamaktadır.
- Topikal Dehidrotetosteron jel tedavisi özellikle parsiyel androjen duyarsızlığı ve 5-alfa redüktaz eksikliği olan hastalarda etkilidir.
- Konjenital hipogonadotropik hipogonadizmde fizyolojiyi taklit eden Gonadotropin tedavi (hCG ve FSH+LH) rejimleri kullanılmaktadır.

## f) Kloakal anomaliler

Kloaka anomalisi, fetal gelişim kusuruna bağlı olarak genitoüriner ve gastrointestinal kanalların perineye ortak bir kanalla açılmasıyla karakterize, kas-iskelet ve nörolojik sistemleri etkileyen kompleks bir anatomik hastalıktır. Kloaka anomalileri anorektal anomalilerin %10'unu oluşturmaktadır. Sıklığı 1/25.000-50.000 olarak bildirilmiştir. Gelişen intrauterin görüntüleme teknikleri ve sonlandırılan gebelik sayısındaki artış, gerçek sayısının düşük bulunmasına neden olabilir. Sınıflandırma, hastalığın şiddetini de belirleyecek ortak kanalın seviyesi ve uzunluğuna göre yapılmaktadır. Yüksek yerleşimli

varyantlarda kliniğe spinal anomalilerin eşlik etme sıklığı artmaktadır.

Embriyonik hayatın dördüncü haftasında hindgut ve allantolis, kloakal tüpü oluşturmakta yedinci haftanın sonunda bu ortak kanaldan anorektal kanal ve ürogenital sinüs gelişmektedir. Kloaka anomalilerinin genetik etiyojisi henüz açıklanamamakla birlikte fare çalışmaları SHH genleri ve Dickkopf WNT sinyal yolağı inhibitörü-1 (DKK-1) geninin etiyojide rolü bildirilmiştir. VACTERL (vertebral anomaliler, anal atrezi, kardiyak malformasyonlar, trakea-özafageal fistül, renal anomaliler ve ekstremitte anomalileri) ilişkili durumun üçüncü embriyonik haftadaki gasturilizasyon dönemine ait defektler sonucu geliştiği düşünülse de, kloaka anomalileri de bu grup içerisinde sınıflandırılır. Anorektal malformasyonlu bir çocuğun kardeşinde de görülme olasılığı %1'dir. Literatürde maternal obezite, maternal fertilitiye yönelik tedavi ve perikonseptif radyasyon maruziyeti gibi çeşitli risk faktörleri bildirilmiştir.

Kloaka anomalilerinde üriner sistem malformasyonu ve vajinal kanal obstrüksiyonuna bağlı idrar ve mukus retansiyonu sıklığı artmaktadır. Hidronefroz ve hidrokolpos gibi müdahale gerektirecek patolojileri doğum sonrası araştırmak, defektin anatomisini göstermek ve tedavi planı yapabilmek için sistoskopi, vajinoskopi, kloakagram, MRI, rotasyonel floroskopi gibi yöntemler kullanılır.

Tedavide amaç anorektal, ürolojik ve jinekolojik fonksiyonların korunmasıdır. Gastrointestinal, üriner ve genital sisteme yönelik yaşam boyu sonuçları olacak cerrahi işlemler; tecrübeli bir merkezde yapılmalıdır. Total ürogenital mobilizasyon, posterior sagittal anorektal-vajino-üretroplastisi ve rekonstrüktif vajinoplastisi cerrahi müdahale seçenekleridir. Üriner-fekal kontinansın korunması ve vajenin pasajının sağlanması tedavi başarısını belirle-

mektedir. Ortak kanalın uzunluğu ve üretranın ortak kanal ile mesane arasındaki uzunluğu (>1,5 cm) cerrahi tercihini ve başarısı etkiler. Rektumun pozisyonu, laparoskopi veya posterior sagittal cerrahi kararında belirleyici olur.

- 3 cm'den kısa ortak kanala sahip malformasyonlarda cerrahi: Ortak kanalın uzunluğu malformasyonun ağırlığı ile doğru orantılıdır. Perineye daha yakın ürogenital ve gastrointestinal kanalların varlığı ameliyat başarısını artırır. Genellikle posterior sagittal anorektal-vajino-üretoplasti işlemi uygulanır.
- 3 cm'den uzun ortak kanala sahip malformasyonlarda cerrahi: Ürogenital kanallar perineye daha uzak ve yüksekte yerleşimli oldukları için dokuları gerek yapılacak cerrahi sonrasında iskemi, nöral hasar ve stenoz gibi komplikasyonların riski daha fazladır. Ameliyat başarısını belirleyen temel sorun ürogenital kanalın perineye sabitlenebilecek uzunlukta olup olmamasıdır. İntraoperatif ürogenital kanalın kısa olduğu görüldüğünde vajen genitoüriner kanaldan ayrılarak kanalın üretranın devamı olarak perineye fiksasyonu yapılır. Üretranın 1.5 cm'den uzun olması cerrahi başarıyı artırır.
- Vajen cerrahisi: Bazı ağır vakalarda işlem öncesinde yeterli vajen dokusunun olmaması veya cerrahiye bağlı vajen dokusunda kayıp yaşanması nedeniyle intestinal dokular gibi vajen dışı dokulardan "neovajen" yapılır. İşlemin puberte öncesinde yapılması önerilmektedir.

Uzun dönem tedavi sonuçları değerlendirildiğinde; fekal inkontinans yaşam kalitesi üzerinde oldukça belirleyicidir. Hastaların

%33'ünde fekal inkontinans görülmektedir. Üriner inkontinans, hastaların %9-41'inde çeşitli düzeylerde bildirilmiş, hastaların %46'sında ise spontan miksiyon sağlandığı bildirmiştir. Erişkin döneme geçildikçe hastaların jinekolojik sorunları da ön plana çıkmaya başlar. Hastaların %32-62'sinde normal menstrüel siklus görülürken, %15-38'inde menstrüel kanalda obstrüksiyon olduğu bildirilmiştir. Hastaların %56'sında vajinal striktür ve septa nedeniyle düzeltici vajinoplasti ihtiyacı olabilmektedir. Erişkin dönemde çocuk sahibi olan vaka bildirimleri mevcut olup, bu vakalarda maternal mortalite bildirilmemiştir.

## Kaynaklar

1. Baskin LS, Ebbers MB. Hypospadias: anatomy, etiology, and technique. *J Pediatr Surg.* 2006; 41(3): 463-472.
2. Baskin LS, Himes K, Colborn T. Hypospadias and endocrine disruption: is there a connection? *Environ Health Perspect.* 2001; 109(11): 1175-1183.
3. 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): 1573-1576.
4. Bouty A, Ayers KL, Pask A, Heloury Y, Sinclair AH. The Genetic and Environmental Factors Underlying Hypospadias. *Sex Dev.* 2015; 9(5): 239-259.
5. Piñeyro-Ruiz C, Serrano H, Pérez-Brayfield MR, Jorge JC. New frontiers on the molecular underpinnings of hypospadias according to severity. *Arab J Urol.* 2020; 18(4): 257-266.
6. Li Y, Sinclair A, Cao M, et al. Canalization of the urethral plate precedes fusion of the urethral folds during male penile urethral development: the double zipper hypothesis. *J Urol.* 2015; 193(4): 1353-1359.
7. Shen J, Overland M, Sinclair A, et al. Complex epithelial remodeling underlie the fusion event in early fetal development of the human penile urethra. *Differentiation.* 2016; 92(4): 169-182.
8. Baskin L. What Is Hypospadias? *Clin Pediatr (Phila).* 2017; 56(5): 409-418.
9. Liu X, Liu G, Shen J, et al. Human glans and preputial development. *Differentiation.* 2018; 103: 86-99.



10. Bush NC, DaJusta D, Snodgrass WT. Glans penis width in patients with hypospadias compared to healthy controls. *J Pediatr Urol.* 2013; 9(6 Pt B): 1188-1191.
11. Duckett JW, Keating MA. Technical challenge of the megameatus intact prepuce hypospadias variant: the pyramid procedure. *J Urol.* 1989; 141(6): 1407-1409.
12. Brouwers MM, Feitz WF, Roelofs LA, Kiemeney LA, de Gier RP, Roeleveld N. Risk factors for hypospadias. *Eur J Pediatr.* 2007; 166(7): 671-678.
13. Chang J, Wang S, Zheng Z. Etiology of Hypospadias: A Comparative Review of Genetic Factors and Developmental Processes Between Human and Animal Models. *Res Rep Urol.* 2020; 12: 673-686.
14. Schnack TH, Zdravkovic S, Myrup C, et al. Familial aggregation of hypospadias: a cohort study. *Am J Epidemiol.* 2008; 167(3): 251-256.
15. Ollivier M, Paris F, Philibert P, et al. Family History is Underestimated in Children with Isolated Hypospadias: A French Multicenter Report of 88 Families. *J Urol.* 2018; 200(4): 890-894.
16. Sekaran P, O'Toole S, Flett M, Cascio S. Increased occurrence of disorders of sex development, prematurity and intrauterine growth restriction in children with proximal hypospadias associated with undescended testes. *J Urol.* 2013; 189(5): 1892-1896.
17. Johnson EK, Jacobson DL, Finlayson C, et al. Proximal Hypospadias-Isolated Genital Condition or Marker of More? *J Urol.* 2020; 204(2): 345-352.
18. de Kemp V, de Graaf P, Fledderus JO, Ruud Bosch JL, de Kort LM. Tissue engineering for human urethral reconstruction: systematic review of recent literature. *PLoS One.* 2015; 10(2): e0118653.
19. Riedmiller H, Androulakakis P, Beurton D, Kocvara R, Gerharz E. EAU guidelines on paediatric urology. *Eur Urol.* 2001; 40(5): 589-599.
20. Dodds PR, Batter SJ, Shield DE, Serels SR, Garafalo FA, Maloney PK. Adaptation of adults to uncorrected hypospadias. *Urology.* 2008; 71(4): 682-685.
21. Rynja SP, de Jong TP, Bosch JL, de Kort LM. Functional, cosmetic and psychosexual results in adult men who underwent hypospadias correction in childhood. *J Pediatr Urol.* 2011; 7(5): 504-515.
22. Qiao L, Tasian GE, Zhang H, et al. Androgen receptor is overexpressed in boys with severe hypospadias, and ZEB1 regulates androgen receptor expression in human foreskin cells. *Pediatr Res.* 2012; 71(4 Pt 1): 393-398.
23. Kalfa N, Liu B, Klein O, et al. Mutations of CXorf6 are associated with a range of severities of hypospadias. *Eur J Endocrinol.* 2008; 159(4): 453-458.
24. Kalfa N, Liu B, Klein O, Wang MH, Cao M, Baskin LS. Genomic variants of ATF3 in patients with hypospadias. *J Urol.* 2008; 180(5): 2183-2188.
25. Choudhry S, Deshpande A, Qiao L, Beckman K, Sen S, Baskin LS. Genome-wide DNA methylation profiling of CpG islands in hypospadias. *J Urol.* 2012; 188(4 Suppl): 1450-1455.
26. Joodi M, Amerizadeh F, Hassanian SM, et al. The genetic factors contributing to hypospadias and their clinical utility in its diagnosis. *J Cell Physiol.* 2019; 234(5): 5519-5523.
27. Kolon TF, Herndon CD, Baker LA, et al. Evaluation and treatment of cryptorchidism: AUA guideline. *J Urol.* 2014; 192(2): 337-345.
28. Pirgon Ö, Dündar BN. Vanishing testes: a literature review. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2012; 4(3): 116-120.
29. Mayr J, Rune GM, Holas A, Schimpl G, Schmidt B, Haberlik A. Ascent of the testis in children. *Eur J Pediatr.* 1995; 154(11): 893-895.
30. Doğruyol H, Balkan E. Perineal ectopic testis. *Br J Urol.* 1992; 69(5): 547.
31. Wensing CJ. The embryology of testicular descent. *Horm Res.* 1988; 30(4-5): 144-152.
32. Hutson JM, Li R, Southwell BR, Newgreen D, Cousinery M. Regulation of testicular descent. *Pediatr Surg Int.* 2015; 31(4): 317-325.
33. Shenker NS, Huynh J, Farmer PJ, Hutson JM. A new role for androgen in testicular descent: permitting gubernacular cell proliferation in response to the neuropeptide, calcitonin gene-related peptide. *J Pediatr Surg.* 2006; 41(2): 407-412.
34. Barthold JS, González R. The epidemiology of congenital cryptorchidism, testicular ascent and orchiopexy. *J Urol.* 2003; 170(6 Pt 1): 2396-2401.
35. Hack WW, Meijer RW, Van Der Voort-Doedens LM, Bos SD, De Kok ME. Previous testicular position in boys referred for an undescended testis: further explanation of the late orchidopexy enigma? *BJU Int.* 2003; 92(3): 293-296.
36. Wagner-Mahler K, Kurzenne JY, Delattre I, et al. Prospective study on the prevalence and associated risk factors of cryptorchidism in 6246 newborn boys from Nice area, France. *Int J Androl.* 2011; 34(5 Pt 2): e499-510.
37. Ferlin A, Zuccarello D, Garolla A, et al. Mutations in INSL3 and RXFP2 genes in cryptorchid boys. *Ann N Y Acad Sci.* 2009; 1160: 213-214.

38. Gurney JK, McGlynn KA, Stanley J, et al. Risk factors for cryptorchidism. *Nature Reviews Urology*. 2017; 14(9): 534-548.
39. Ferlin A, Rocca MS, Vinanzi C, Ghezzi M, Di Nisio A, Foresta C. Mutational screening of NR5A1 gene encoding steroidogenic factor 1 in cryptorchidism and male factor infertility and functional analysis of seven undescribed mutations. *Fertil Steril*. 2015; 104(1): 163-169.
40. Barthold JS, Wang Y, Kolon TF, et al. Pathway analysis supports association of nonsyndromic cryptorchidism with genetic loci linked to cytoskeleton-dependent functions. *Hum Reprod*. 2015; 30(10): 2439-2451.
41. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E. Anal atresia, vertebral, genital, and urinary tract anomalies: a primary polytopic developmental field defect identified through an epidemiological analysis of associations. *Am J Med Genet*. 2000; 95(2): 169-173.
42. Foresta C, Zuccarello D, Garolla A, Ferlin A. Role of hormones, genes, and environment in human cryptorchidism. *Endocr Rev*. 2008; 29(5): 560-580.
43. Pillai SB, Besner GE. Pediatric testicular problems. *Pediatr Clin North Am*. 1998; 45(4): 813-830.
44. Virtanen HE, Bjerknes R, Cortes D, et al. Cryptorchidism: classification, prevalence and long-term consequences. *Acta Paediatr*. 2007; 96(5): 611-616.
45. Adan L, Couto-Silva AC, Trivin C, Metz C, Brauner R. Congenital gonadotropin deficiency in boys: management during childhood. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004; 17(2): 149-155.
46. Bressani N, di Natale B, Pellini C, Triulzi F, Scotti G, Chiumello G. Evidence of morphological and functional abnormalities in the hypothalamus of growth-hormone-deficient children: a combined magnetic resonance imaging and endocrine study. *Horm Res*. 1990; 34(5-6): 189-192.
47. Byers HM, Fossum M, Wu HY. How geneticists think about Differences/Disorders of Sexual Development (DSD): A conversation. *J Pediatr Urol*. 2020; 16(6): 760-767.
48. Dutta P, Bhansali A, Singh P, Rajput R, Khandelwal N, Bhadada S. Congenital hypopituitarism: clinico-radiological correlation. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2009; 22(10): 921-928.
49. Kollin C, Granholm T, Nordenskjöld A, Ritzén EM. Growth of spontaneously descended and surgically treated testes during early childhood. *Pediatrics*. 2013; 131(4): e1174-1180.
50. Penson DF, KS, Jules A. Evaluation and treatment of cryptorchidism. *Comparative Effectiveness*. December 2012.; Review No. 88.
51. Radmayr C, Dogan HS, Hoebeke P, et al. Management of undescended testes: European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology Guidelines. *J Pediatr Urol*. 2016; 12(6): 335-343.
52. Huff DS, Hadziselimovic F, Snyder HM, 3rd, Blythe B, Duckett JW. Histologic maldevelopment of unilaterally cryptorchid testes and their descended partners. *Eur J Pediatr*. 1993; 152 Suppl 2: S11-14.
53. Tasian GE, Hittelman AB, Kim GE, DiSandro MJ, Baskin LS. Age at orchiopexy and testis palpability predict germ and Leydig cell loss: clinical predictors of adverse histological features of cryptorchidism. *J Urol*. 2009; 182(2): 704-709.
54. Feldman KW, Smith DW. Fetal phallic growth and penile standards for newborn male infants. *J Pediatr*. 1975; 86(3): 395-398.
55. Boas M, Boisen KA, Virtanen HE, et al. Postnatal penile length and growth rate correlate to serum testosterone levels: a longitudinal study of 1962 normal boys. *Eur J Endocrinol*. 2006; 154(1): 125-129.
56. Matsuo N, Ishii T, Takayama JI, Miwa M, Hasegawa T. Reference standard of penile size and prevalence of buried penis in Japanese newborn male infants. *Endocr J*. 2014; 61(9): 849-853.
57. Singal AK, Jain VG. Maternal and infant characteristics influencing the anogenital distance and penile length in newborns. *Andrologia*. 2016; 48(6): 708-713.
58. Halil H, Oğuz ŞS. Establishment of normative data for stretched penile length in Turkish pre-term and term newborns. *Turk J Pediatr*. 2017; 59(3): 269-273.
59. Aslan TB, Gurbuz F, Temiz F, Yuksel B, Topaloglu AK. Etiological evaluation of patients presenting with isolated micropenis to an academic health care center. *Indian J Pediatr*. 2014; 81(8): 775-779.
60. Husmann DA. Micropenis: an animal model and its human correlates. *Adv Exp Med Biol*. 2002; 511: 41-54.
61. Cohn MJ. Development of the external genitalia: conserved and divergent mechanisms of appendage patterning. *Dev Dyn*. 2011; 240(5): 1108-1115.
62. Miyagawa S, Satoh Y, Haraguchi R, et al. Genetic interactions of the androgen and Wnt/beta-catenin pathways for the masculinization of external genitalia. *Mol Endocrinol*. 2009; 23(6): 871-880.
63. Metzger E, Wissmann M, Yin N, et al. LSD1 de-

- methylates repressive histone marks to promote androgen-receptor-dependent transcription. *Nature*. 2005; 437(7057): 436-439.
64. Baskin L, Cao M, Sinclair A, et al. Androgen and estrogen receptor expression in the developing human penis and clitoris. *Differentiation*. 2020; 111: 41-59.
  65. Cunha GR, Liu G, Sinclair A, et al. Androgen-independent events in penile development in humans and animals. *Differentiation*. 2020; 111: 98-114.
  66. Stancampiano MR, Suzuki K, O'Toole S, Russo G, Yamada G, Faisal Ahmed S. Congenital Micropenis: Etiology And Management. *J Endocr Soc*. 2022; 6(2): bvab172.
  67. Wiygul J, Palmer LS. Micropenis. *ScientificWorldJournal*. 2011; 11: 1462-1469.
  68. Silveira LF, Latronico AC. Approach to the patient with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(5): 1781-1788.
  69. Arisaka O, Hoshi M, Kanazawa S, et al. Systemic effects of transdermal testosterone for the treatment of micropallus in children. *Pediatr Int*. 2001; 43(2): 134-136.
  70. Bin-Abbas B, Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL. Congenital hypogonadotropic hypogonadism and micropenis: effect of testosterone treatment on adult penile size why sex reversal is not indicated. *J Pediatr*. 1999; 134(5): 579-583.
  71. Borsellino A, Spagnoli A, Vallasciani S, Martini L, Ferro F. Surgical approach to concealed penis: technical refinements and outcome. *Urology*. 2007; 69(6): 1195-1198.
  72. Grumbach MM. A window of opportunity: the diagnosis of gonadotropin deficiency in the male infant. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(5): 3122-3127.
  73. Ishii T, Hayashi M, Suwanai A, Amano N, Hasegawa T. The effect of intramuscular testosterone enanthate treatment on stretched penile length in prepubertal boys with hypospadias. *Urology*. 2010; 76(1): 97-100.
  74. Zenaty D, Dijoud F, Morel Y, et al. Bilateral anorchia in infancy: occurrence of micropenis and the effect of testosterone treatment. *J Pediatr*. 2006; 149(5): 687-691.
  75. Charmandari E, Dattani MT, Perry LA, Hindmarsh PC, Brook CG. Kinetics and effect of percutaneous administration of dihydrotestosterone in children. *Horm Res*. 2001; 56(5-6): 177-181.
  76. Sasaki G, Ishii T, Hori N, et al. Effects of pre- and post-pubertal dihydrotestosterone treatment on penile length in 5 $\alpha$ -reductase type 2 deficiency. *Endocr J*. 2019; 66(9): 837-842.
  77. Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism--pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2015; 11(9): 547-564.
  78. de Santa Barbara P, Moniot B, Poulat F, Berta P. Expression and subcellular localization of SF-1, SOX9, WT1, and AMH proteins during early human testicular development. *Dev Dyn*. 2000; 217(3): 293-298.
  79. Park SY, Meeks JJ, Raverot G, et al. Nuclear receptors Sf1 and Dax1 function cooperatively to mediate somatic cell differentiation during testis development. *Development*. 2005; 132(10): 2415-2423.
  80. Cate RL, Mattaliano RJ, Hession C, et al. Isolation of the bovine and human genes for Müllerian inhibiting substance and expression of the human gene in animal cells. *Cell*. 1986; 45(5): 685-698.
  81. Josso N, Cate RL, Picard JY. The persistent müllerian duct syndrome. *New York: Genetic Steroid Disorders*; 2013. p. 265-278
  82. Picard JY, Cate RL, Racine C, Josso N. The Persistent Müllerian Duct Syndrome: An Update Based Upon a Personal Experience of 157 Cases. *Sex Dev*. 2017; 11(3): 109-125.
  83. Picard JY, Josso N. Persistent Müllerian duct syndrome: an update. *Reprod Fertil Dev*. 2019; 31(7): 1240-1245.
  84. Royer P, Pellerin D, Habib R, Vermeil G, Rodriguez-Soriano J. Le pseudohermaphrodisme masculin interne a` organes gé'nitaux externes masculins normaux. *Ann. Pediatr*. 1961; 37: 143-149.
  85. Elias-Assad G, Elias M, Kanety H, Pressman A, Tenenbaum-Rakover Y. Persistent Müllerian Duct Syndrome Caused by a Novel Mutation of an Anti-Müllerian Hormone Receptor Gene: Case Presentation and Literature Review. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2016; 13(4): 731-740.
  86. Farikullah J, Ehtisham S, Nappo S, Patel L, Henayake S. Persistent Müllerian duct syndrome: lessons learned from managing a series of eight patients over a 10-year period and review of literature regarding malignant risk from the Müllerian remnants. *BJU Int*. 2012; 110(11 Pt C): E1084-1079.
  87. Knebelmann B, Guerrier D, Legeai L, Kahn A, Josso N, Picard JY. A nonsense mutation in the last exon of the anti-Müllerian hormone gene is responsible for the persistent Müllerian duct syndrome in three brothers. *Horm. Res*. 1990; 33: 11-12.

88. Altincik A, Karaca F, Onay H. Persistent Müllerian duct syndrome: A novel mutation in the Anti-Müllerian Hormone gene. *Hormones (Athens)*. 2017; 16(2): 205-208.
89. Çakır AD, Turan H, Onay H, et al. A Novel Mutation of AMHR2 In Two Siblings with Persistent Müllerian Duct Syndrome. *Sex Dev*. 2017; 11(5-6): 289-292.
90. Orós-Millán ME, Muñoz-Calvo MT, Nishi MY, Bilharinho Mendonca B, Argente J. [Persistent Müllerian duct syndrome due to a mutation in the anti-Müllerian hormone receptor gene (AMHR2)]. *An Pediatr (Barc)*. 2017; 86(2): 94-95.
91. Ren X, Wu D, Gong C. Persistent Müllerian duct syndrome: A case report and review. *Exp Ther Med*. 2017; 14(6): 5779-5784.
92. Unal E, Yıldırım R, Tekin S, Demir V, Onay H, Haspolat YK. A Novel Mutation of AMHR2 in Two Siblings with Persistent Müllerian Duct Syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018; 10(4): 387-390.
93. Imbeaud S, Faure E, Lamarre I, et al. Insensitivity to anti-müllerian hormone due to a mutation in the human anti-müllerian hormone receptor. *Nat Genet*. 1995; 11(4): 382-388.
94. Miller A, Hong MK, Hutson JM. The broad ligament: a review of its anatomy and development in different species and hormonal environments. *Clin Anat*. 2004; 17(3): 244-251.
95. Abduljabbar M, Taheini K, Picard JY, Cate RL, Josso N. Mutations of the AMH type II receptor in two extended families with persistent Müllerian duct syndrome: lack of phenotype/genotype correlation. *Horm Res Paediatr*. 2012; 77(5): 291-297.
96. Nalbantoğlu Ö, Demir K, Korkmaz HA, et al. A novel mutation of AMH in three siblings with persistent Mullerian duct syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015; 28(11-12): 1379-1382.
97. Williams JC, Merguerian PA, Schned AR, Amdur RJ. Bilateral testicular carcinoma in situ in persistent müllerian duct syndrome: a case report and literature review. *Urology*. 1994; 44(4): 595-598.
98. Manassero F, Cuttano MG, Morelli G, Salinitri G, Spurio M, Selli C. Mixed germ cell tumor after bilateral orchidopexy in persistent Müllerian duct syndrome with transverse testicular ectopia. *Urol Int*. 2004; 73(1): 81-83.
99. Matzuk MM, Finegold MJ, Mishina Y, Bradley A, Behringer RR. Synergistic effects of inhibins and müllerian-inhibiting substance on testicular tumorigenesis. *Mol Endocrinol*. 1995; 9(10): 1337-1345.
100. Smith-Harrison LI, Patel MS, Smith RP, Schenkman NS. Persistent Müllerian duct structures presenting as hematuria in an adult: Case report of robotic surgical removal and review of the literature. *Urol Ann*. 2015; 7(4): 544-546.
101. Mouli K, McCarthy P, Ray P, Ray V, Rosenthal IM. Persistent müllerian duct syndrome in a man with transverse testicular ectopia. *J Urol*. 1988; 139(2): 373-375.
102. Thomas DFM. The embryology of persistent cloaca and urogenital sinus malformations. *Asian J Androl*. 2020; 22(2): 124-128.
103. Warne SA, Hiorns MP, Curry J, Mushtaq I. Understanding cloacal anomalies. *Arch Dis Child*. 2011; 96(11): 1072-1076.
104. Levitt MA, Peña A. Cloacal malformations: lessons learned from 490 cases. *Semin Pediatr Surg*. 2010; 19(2): 128-138.
105. Huang YC, Chen F, Li X. Clarification of mammalian cloacal morphogenesis using high-resolution episcopic microscopy. *Dev Biol*. 2016; 409(1): 106-113.
106. Seifert AW, Harfe BD, Cohn MJ. Cell lineage analysis demonstrates an endodermal origin of the distal urethra and perineum. *Dev Biol*. 2008; 318(1): 143-152.
107. Solomon BD. The etiology of VACTERL association: Current knowledge and hypotheses. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2018; 178(4): 440-446.
108. Falcone RA, Jr., Levitt MA, Peña A, Bates M. Increased heritability of certain types of anorectal malformations. *J Pediatr Surg*. 2007; 42(1): 124-127.
109. Rink RC, Herndon CD, Cain MP, et al. Upper and lower urinary tract outcome after surgical repair of cloacal malformations: a three-decade experience. *BJU Int*. 2005; 96(1): 131-134.
110. Levitt MA, Peña A. Pitfalls in the management of newborn cloacas. *Pediatr Surg Int*. 2005; 21(4): 264-269.
111. Patel MN, Racadio JM, Levitt MA, Bischoff A, Racadio JM, Peña A. Complex cloacal malformations: use of rotational fluoroscopy and 3-D reconstruction in diagnosis and surgical planning. *Pediatric Radiology*. 2012; 42(3): 355-363.
112. Wood RJ, Levitt MA. Anorectal Malformations. *Clin Colon Rectal Surg*. 2018; 31(2): 61-70.
113. Versteegh HP, van Rooij IA, Levitt MA, Sloots CE, Wijnen RM, de Blaauw I. Long-term follow-up of functional outcome in patients with a cloacal malformation: a systematic review. *J Pediatr Surg*. 2013; 48(11): 2343-2350.
114. Peña A, Devries PA. Posterior sagittal anorectoplasty: important technical considerations and new applications. *J Pediatr Surg*. 1982; 17(6): 796-811.

115. Versteegh HP, Gardner DS, Scriven L, et al. Reconsidering Diagnosis, Treatment, and Postoperative Care in Children with Cloacal Malformations. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2021; 34(6): 773-779.
116. Rintala RJ. Congenital cloaca: Long-term follow-up results with emphasis on outcomes beyond childhood. *Semin Pediatr Surg.* 2016; 25(2): 112-116.
117. Versteegh HP, Sloots CE, Wolffenbuttel KP, et al. Urogenital function after cloacal reconstruction, two techniques evaluated. *J Pediatr Urol.* 2014; 10(6): 1160-1164.
118. Couchman A, Creighton SM, Wood D. Adolescent and adult outcomes in women following childhood vaginal reconstruction for cloacal anomaly. *J Urol.* 2015; 193(5 Suppl): 1819-1822.
119. Salvi N, Arthur I. A case of successful pregnancy outcome in a patient born with cloacal malformation. *J Obstet Gynaecol.* 2008; 28(3): 343-345.

# 46,XX Cinsiyet Gelişim Bozukluğu- Gonadal (Ovarian) Gelişim Bozuklukları

## 6

Zeynep ŞIKLAR

### A. GONADAL (OVARIAN) GELİŞİM BOZUKLUKLARI

#### A) OVOTESTİKÜLER CGB

Ovotestiküler Cinsiyet Gelişim Bozukluğu (OT-CGB), bir bireyde “iyi gelişmiş seminifer tubulus ile testis dokusunun” ve “primordial follikül içeren over dokusunun” aynı anda bulunması ile karakterize, nadir görülen bir bozukluktur. Eskiden kullanılan gerçek hermafrodit terimi 2006 yılında yerini OT-CGB terimine bırakmıştır. İnsidansı 100 000 canlı doğumda 1 olup, olgular tüm CGB içinde %3-10'luk bir kısmı oluşturur. Ülkemizden yapılan ve 95 adet 46,XX CGB olguyu içeren bir çalışmada, sadece 1 olguda OT-CGB saptanmıştır (Resim 1).

Coğrafi dağılım olarak en sık Afrika'da görülür. Son on yılda Asya'dan daha sık olgu bildirilmektedir. Bildirilen olgular temel alındığında, sıklık Afrika'da 100 milyonda 17, Avrupa'da 15.3, Asya'da 1.2 olgu şeklindedir.

Olgular geniş bir klinik, anatomik, hormonal ve genetik spektrum içinde dağıldığından kesin tanı için, aynı bireyde hem over hem de



**Resim 1.** Ovotestiküler CGB olan bir olgunun dış genital yapısının görünümü.

testis dokusunun histolojik olarak gösterilmesi gerekmektedir.

46,XX karyotipi OT-CGB olgularının %65-90'ının oluşturur. Karyotip dağılımı coğrafi farklılık gösterebilmektedir. Afrika, Avrupa, Kuzey Amerika ve Çin de en sık görülen karyotip 46,XX iken, Japonya'da en sık 46,XY karyotip bildirilmiştir. OT-CGB olgularında 46,XX ve 46,XY karyotipi dışında daha az sıklıkta 45,X/46,XY mozaizmi ve 46,XX/46,XY kimerizmi görülür.

Olguların çoğu süt çocukluğu döneminde kuşku- atipik genital yapı ile kliniklere başvurur. Adolesan dönemde inguinal herni, jinekoma- masti, siklik hematüri, karında kitle bulguları ile veya nadir olarak puberte gecikmesi ile başvuru- rabilirler. Klinikte fenotip, hafif hipospadias ve kriptorşidizmlı erkekden kliteromegali ve labial füzyonlu kıza uzanan bir spektrumda görülebi- lir. 46, XX OT-CGB olgularında fenotipi belirle- yen testis dokusunun işlevidir.

Gonadlar karın içinde, skrotal ya da in- gual yerleşimli olabilir. Over ve testis yapısı gonadlarda farklı kombinasyonlarda buluna- bilmektedir. Bir gonad over, diğeri testis olabi- leceği gibi, over ve testis dokusu aynı gonadda (ovotestis) tek veya iki taraflı olarak yer alabilir. Bir gonad ovotestis olduğunda karşı taraftaki gonad testis veya over özelliğinde de olabilir. "Bilateral tip" her iki tarafta ovotestis varlığını, "lateral tip" bir tarafta over, diğer tarafta testis varlığını; "unilateral tip" tek tarafta ovotestis, diğer tarafta over veya testis varlığını tanımlar. Bilateral ovotestis %70 oranıyla en sık görülen formdur. Ovotestis ve bant gonad birlikteliği ise sadece %1.2 olguda belirtilmiştir. Histopa- tolojik olarak ovotestis yapısı "karışık (santralde stroma ile over ve testis dokusu karışık), kom- partman (üst pol over, alt pol testis ve over do- kusu ile çevrelenmiş) ve bipolar (demarkasyon hattı ile ayrılmış olan testis ve over dokusunun polar yerleşimi) olmak üzere üç farklı şekilde olabilir.

Over dokusu iyi gelişmiş olan olguların %50'sinde menstrüel sikluslar gözlenebilmek- tedir. Testis dokusu gelişimi ve fonksiyonları ise yetersiz olabilir. Overden salgılanan steroidle- rin gonadotropinleri baskılaması ile tubuler atrofi, Leydig hücre hiperplazisi, yetersiz germ hücre gelişimi ve sklerozise; sonuçta testis do- kusunda infertiliteye yol açtığı öne sürülmek- tedir.

İç genital yapılar genellikle dış genital yapı virilizasyonu ile uyumludur. Daha az virilize olanlarda Müller yapılar görülebilir. Olguların bir kısmında uterus (tam gelişmiş veya hipop- lastik özellikte) görülebilmektedir.

Halen 46,XX OT-CGB olgularında testis gelişiminin nedeni tam olarak ortaya konula- mamıştır. 46,XX OT-CGB'nin %10- 20'si SRY'nin X kromozomuna transloke olması ile açıklan- maktadır. Ayrıca paternal mayoz sırasında X ve Y kromozomlarının anormal rekombinasyonu da nedenlerden biri olabilir. SRY negatif olan 46,XX OT-CGB olgularında testis farklılaşma- sında rol alan genlerin aşırı ekspresyonu, over gelişimini uyararak anti testis genlerin ekspres- yonundaki yetersizlik testis dokusunun gelişimi- ne yol açabilir.

SOX (SRY-ilişkili HMG box) protein ailesi iyi korunmuş yüksek-mobiliteli grup (HMG) doma- inini içeren bir grup transkripsiyon faktörüdür. SOX9 gonadın testis yönünde gelişimi için ge- rekli olan ve Sertoli hücre farklılaşmasında gö- rev alan bir gen dir. Gonad gelişiminde SRY'den sonraki basamakta yer almaktadır. Testis belir- leyici genlerin aktivasyonunu sağlarken, over belirleyici genleri baskılar. SRY negatif olan 46,XX OT-CGB bireylerde testis gelişimine yol açan nedenlerden birisi SOX9 gibi otozomal genlerin aşırı ekspresyonu veya ekstra dozda olmasıdır. SOX9 ayrıca Sertoli hücre farklılaş- masını da uyarır. SOX9 geninin, distal arttırıcı (enhancer) bölgesinin, düzenleyici RevSex bölgesinin veya SOX9'u içeren 17q kromozom bölgesinin duplikasyonları 46,XX OT-CGB'nin nadir nedenlerdendir. SOX9'un aşırı ekspresyo- nu ile SRY'den bağımsız aktivasyonuna neden olur ve testis dokusu farklılaşmasına neden ol- maktadır.

SOX9 gen mutasyonları dışında NR5A1, WNT4, SOX3, SOX5, RSPO1, WT1 genlerindeki değişiklikler testis yapımını uyararak veya over

dokusunu inhibe ederek 46,XX OT-DSD'ye yol açabilir.

Yakın zamanda 46,XX OT-CGB ile NR5A1 geni tarafından kodlanan Steroidojenik Faktör-1 (SF-1) arasındaki ilişki bildirilmiştir. NR5A1 genindeki mutasyonlar 46,XX OT-CGB'ye yol açabilir. Sonuçta intrauterin dönemde overlerin gelişimi sırasında Wnt/ $\beta$ -katenin yolağının yetersiz işlev görmesi ve testis genlerinin baskılanamaması söz konusudur.  $\beta$ -kateninin işlevinin azalması ile NR0B1 geni ekspresyonunda azalma, testis gelişiminde rol alan SOX9 ve diğer genlerin ekspresyonunda artış olmaktadır.

Aynı mutasyonu taşıyanlarda, hatta aile içinde etkilenmemiş mutasyon taşıyıcılarında, 46,XX OT- CGB ve T-CGB spektrumuna uzanan farklı bireylerin varlığı, aynı defektin farklı fenotipe yol açtığını göstermektedir. Bu durum NR5A1 geninin inkomplet penetransı ile açıklanmaktadır.

Günümüzde NR2F2 genindeki mutasyonlar veya NR2F2 genini içeren delesyonlar ile bağlantılı olarak da 46,XX OT-CGB gelişebileceği gösterilmiştir. NR2F2 geni erken gonadal embriyogenezde eksprese olan bir gen olup, mutasyonlarında kardiyak anomali ve bleferofimozis de görülebilir.

SRY negatif 46,XX OT-CGB'nin bir diğer nedeni SOX10 genidir. Bu geni içeren 22q13 kromozom bölgesindeki parsiyel duplikasyonlar XX OT-CGB nedeni olabilmektedir.

Laboratuvar verileri bireylerdeki baskın gonadın işleviyle ilişkili olarak farklılık gösterir.

Testosteron ve anti müllerian hormon (AMH) değerleri normal erkek ile dişi cinsiyeti referans aralıklarında değişkendir. Estradiol ve testosteron düzeyleri over ve testis dokusunun fonksiyon durumu ile ilişkilidir.

Testis dokusunun fonksiyonunu belirlemek için yapılan hCG uyarı testine testosteron yanıtı da Y kromozom varlığından bağımsızdır.

Olguların yetiştirileceği cinsiyetin seçimi hassasiyetle yapılmalıdır. Çok disiplinli yaklaşım ve yakın izlem gerektirir. Yetiştirileceği cinsiyete göre düzeltici operasyonların yapılması, psikiyatrik izlem ve gerekli hormonal replasman tedavilerinin yapılması uzmanlık gerektiren konulardır. Cinsiyet seçimi bazı olgularda uzun zaman almakta olup, izlem sonuçları konusunda veriler kısıtlıdır. Cerrahi düzeltme işlemleri seçilen cinsiyete yönelik planlanır. Uygun olmayan gonadların ve iç genital yapıların çıkarılması, genitoplasti gibi farklı girişimleri içerir. Gonadların korunması ve mümkünse testis-over dokusunun ayrılması önerilir. Özellikle erkenden geri dönüşümsüz düzeltici operasyonların yapılmasından kaçınılmalıdır. Bir araştırmada OT-CGB tanısı alan olguların uzun süreli izleminde, %11 olguda cinsiyet karmaşası (gender disfori) görülebildiği bildirilmiştir. 46,XX karyotipe sahip olgular bu oranın çoğunu oluşturmaktadırlar.

Cinsiyet seçimi her olgu için bireysel olmalı ve çok disiplinli bir ekip tarafından değerlendirilerek, yeterli bir zaman diliminde verilmelidir. Bireyin üreme fonksiyonunu etkileyebilecek geri dönüşümsüz cerrahi işlemler için acele edilmemeli, ayrıntılı değerlendirmelerin yapılması ve olgunun izlenmesi sürdürülmelidir. Erkek yetiştirilen olgularda düzeltici cerrahi özellikle hipospadiyas onarımı üzerine yoğunlaşır. Üretral striktür, fistül, rekurrent korde, meatal stenoz, erektil disfonksiyon gibi cerrahi komplikasyonlar açısından dikkatli olunması gereklidir.

Uzun süreli izlem konusunda da yeterli veri yoktur. Spontan puberte gonad işlevleri ile bağlantılı olarak ortaya çıkar. Erkek yetişen olgularda testis dokusu zamanla disgenetik olacağından, ileri dönemlerde testosteron replasmanı gerektirecektir. Ayrıca semifer tubüllerde hiyalinizasyon ve yetersiz germ hücre



gelişimi olduğundan infertilite görülebilir. Erkek yetiştirilme kararı alınan olgularda puberte döneminden önce over dokusu çıkarılmalıdır.

Dişi yetişenlerde pubertal progresyon izlenmelidir. Over dokusu yeterli olan 46,XX OT-CGB olgularında spontan puberte ve normal fertilitate gözlenebilir.

OT-CGB olgularında over dokusu genellikle normalken, testis dokusu sıklıkla disgenetik olduğundan gonadal tümör gelişim riski açısından yıllık ultrason (US) kontrolü, şüpheli olgularda manyetik rezonans görüntüleme (MRI), serum tümör belirteçleri ve gerekirse biyopsi yapılmalıdır. Malignite riski %2.6-4.6 olarak bildirilmiştir. Bu olgularda "disgerminom, gonadolastom, seminom, ve yolk kesesi tümörleri" gelişimi bildirilmiştir. 46,XX OT-CGB olgularında Y kromozomu olmadığından malignite riski daha düşüktür. Ancak SRY varsa disgerminoma riski açısından dikkatli olunmalıdır.

## B) TESTİKÜLER CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUKLARI

46,XX Testiküler (T) CGB ilk kez 1964 yılında tanımlanan, 1:20 000 doğumda bir görülen, nadir bir sorundur. Klinik bulgular normal erkek fenotipinden, çeşitli derecede kuşkulu genital yapıya uzanan bir spektrum içinde değişkendir. Çoğu olgu adolesan döneminden sonra infertilite nedeniyle araştırılırken tanı almaktadır. Daha az sıklıkta olgular puberte sırasında küçük testis ve boy kısalığı ile başvurabilir. 46,XX T-CGB olgularının boyları, aynı yaştaki 46, XX kızların boyları ile benzerdir. Prepubertal dönemde testis hacimleri diğer erkek çocuklarına benzerdir ve bu dönemde testis hacminden özellikle Sertoli hücreleri sorumludur. Puberte ile germ hücre artışı ile testis hacminin artması birlikte gider. T-CGB olgularında germ hücrelerde azalma, buna bağlı testis hacmin-

de azalma, sonrasında da azospermi görülür. Testis dokusunun işlevi yetersiz ise farklı derecelerde kuşkulu genital yapı oluşur. SRY negatif olgularda kuşkulu genital yapı ve jinekomastinin belirgin olabileceği vurgulanmıştır.

Her iki gonad testis yapısındadır ve over dokusuna rastlanmaz. 46,XX T-CGB olgularında puberte sonrası normal penis yapısı ve pubik kıllanma gözlenirken, %80'inde testisler küçüktür. Testis dokusu disgenetik özelliktedir. Sıklıkla testis dokusunun işlevi ile ilişkili olarak gonadotropinler yüksek, testosteron düzeyi, inhibin B ve AMH düzeyleri düşüktür. Kesin tanı gonadın histolojik yapısının gösterilmesi ile yapılmaktadır.

T-CGB gelişimine neden olan en önemli etyolojik faktör, olguların %90'ında görülen, testisi belirleyen SRY geninin X kromozomu üzerine transloke olmasıdır. 46,XX SRY negatif olgularda testis dokusunun gelişimi ve dış genital yapıların virilize olmasına yol açan moleküler nedenler henüz tam olarak ortaya çıkarılamamıştır.

OT-CGB gelişimine neden olan genetik sorunlar T-CGB gelişimine de yol açabilmektedir. SOX9 17. kromozomun q24.3 bölgesinde kodlanmakta olup, testis, kondrosit, safra kesesi gibi dokularda SRY'nin uyarısıyla eksprese edilir. Sertoli hücrelerine özgü değişim ve testis farklılaşmasında önemli bir rolü vardır. Haplo yetersizliği kampomelik displazi ile giden 46,XY CGB'na yol açarken, aşırı ekspresyonu 46,XX bireylerde gonadın testis yönünde farklılaşmasını uyarır. Bazı XX T-CGB olgularında SOX9 genini içeren 17q24.3 kromozom bölgesindeki mikrodüplikasyon veya Xq17.1 bölgesinin duplikasyonu saptanmıştır.

SOX3 Xq27.1'de yerleşmiş olan tek eksonlu bir gendir. Normal testis farklılaşması için gerekli olmasa da XX olgularda aşırı ekspresyonu gonadın testis yönünde gelişimine neden olur.

SOX3, SRY gibi SF1 ile birlikte SOX9 ekspresyonunu sağlar.

SOX10 geni, SOX9 genine yakın 22q13.1 bölgesinde kodlanır. Normal gonad gelişimi sırasındaki işlevsel rolü tam olarak bilinmemektedir. Yetersizliğinin diğer genler tarafından kompanse edilebildiği belirtilmektedir. SRY negatif XX olgularda 22.kromozomdaki duplikasyonların over disgenezi ve testis gelişimine yol açtığı görülmüştür.

NR2F2 geni "chicken ovalbumin upstream promoter transkripsiyon faktör" (COUP-TF2)'yi kodlar. COUP-TF2 insanda over gelişimini uyaran, testis gelişimini baskılayan cinsiyet belirleyici faktörlerdendir. Nadiren NR2F2 genindeki mutasyonlar 46,XX T-CGB nedeni olabilir.

Testis gelişimini baskılayan WNT4, Follistatin, RSPO1 genleri dişilerde yüksek düzeyde eksprese olur. NR0B1 geni (DAX1'i kodlayan) Xp21.1 kromozomu dozaj duyarlı cinsiyet değişimi (dosage-sensitive sex (DSS) reversal) bölgesinde yer alır. Testis baskılayıcı özelliğe sahiptir. NR0B1 gen duplikasyonları da erkek dişi değişimine neden olabilir.

Normalde 46, XX bireylerde, SRY yokluğunda çeşitli overe özgü "WNT4/RSPO1'nun birlikte  $\beta$ -katenin üzerine etkili olması; ayrıca "FOXL2'yi içeren yolak ve RUNX1'i içeren yolak" gibi yolaklar aktif olmalıdır.

WNT4 geni RSPO1 ile birlikte  $\beta$ -katenin'in fosforilasyonu ve degradasyonunu sağlar. Böylece artan  $\beta$ -katenin SOX9'u antagonize eder. Ayrıca DAX1 ekspresyonunu arttırarak SF1'i ve steroidogenik enzimlerin üretimini baskılar. Heterozigot fonksiyon kaybı mutasyonları Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKHS) sendromuna neden olurken, gendeki her iki kopyanın inaktive olması SERKAL sendromuna yol açar. SERKAL sendromu 46,XX olgularda T-CGB veya OT-CGB'ye yol açan kuşkulu genital yapı, böbrek agenezisi,

adrenal hipoplazi, akciğer ve kalp anomalileri ile giden bir bozukluktur.

RSPO1, R-spondin ailesinden, 1p34.3 bölgesinde kodlanan katenin stabilizasyonunda yer alan ve over gelişiminde aktif rol oynayan önemli bir gendir. Rspo-1 geni imha edilmiş XX farelerde gonad morfolojisi disgenetik gonattan ovotestise uzanan değişken yapıdadır. İnsanda RSPO-1 mutasyonun sahip 46,XX olgularda ek olarak palmoplantear hiperkeratoz ve skuamoz hücreli karsinom, korneal opasite, işitme kaybı, tırnak distrofileri bildirilmiştir.

FOXL2 insanda 3q22.3 bölgesinde kodlanan bir transkripsiyon faktörüdür. Over farklılaşmasının en erken dönemlerinde rol almaktadır. Mutasyonlarında T-CGB gelişimi beklenir.

WT1 genindeki farklı varyantların WAGR (Wilms tümörü, aniridi, genitoüriner anomaliler, mental retardasyon), Frasier ve Denys-Drash sendromlarına yol açtığı bilinmektedir. Farklı olarak 46,XX, SRY negatif ve testis dokusuna sahip 78 olgudan oluşan bir seride (hem T-CGB hem OT-CGB olan) 7 olguda WT1 geninde patojenik varyant saptanmıştır. WT1 genindeki bu değişikliklerin XX bireyde  $\beta$ -katenin geninin stabilizasyonunu etkileyerek over gelişiminin olmaması ve testis dokusunun gelişimine yol açtığı düşünülmektedir.

İzlem her CGB olgusunda olduğu gibi bireysel özellikler dikkate alınarak, çok disiplinli olmalıdır. Erkek yetişen 46,XX T-CGB olgularında testis disgenetik olduğundan testosteron eksikliğinin yerine konulması gerekecektir.

### C) 46,XX GONADAL DİSGENEZİ

46,XX karyotipine sahip olgularda gonadal disgenezi, sıklıkla dişi fenotipindeki olgularda ikincil cinsiyet özelliklerinin ortaya çıkmaması ve primer amenore ile karşımıza çıkar. Puberte bulguları görülmeyen XX-GD'li olguların tanısı

sıklıkla gecikir. Bir araştırmada ortalama tanı yaşının 19.5 (14-28) yaş olduğu bildirilmiştir. Over dokusu tam disgenetik olabileceği gibi, kısmi disgenezi özelliği gösterebilir. 46,XX tam gonadal disgenezide gonadlar bant şeklindedir ve işlev gören over dokusu yoktur. Müller yapılar hipoplazik olup sıklıkla eşlik eden anomaliler bulunmaz.

Klinik tablo bant gonaddan primer amenoreye neden olan kısmi over disgenezisine bağlı olarak değişken olabilir. Olgular dışı görünümünde olup, sıklıkla adolesan dönemde pubertenin başlamaması ile bulgu verirler. İkincil cinsiyet özellikleri ortaya çıkmaz. Uterus infantil boyutta, gonadlar sıklıkla disgenetik bant şeklindedir. Meme gelişimi olmaz. Adrenal androjen aktivitesinin göstergesi olarak pubik ve aksiller kıllanma görülebilir. Boy normal, bazı olguda uzundur. Boyun daha uzun olması, yetersiz gonadal steroid salınımına bağlı olarak, epifizlerin daha geç kapanması nedeniyledir.

Olguların bir kısmı kalıtsal olup kardeşler arasında fenotipik değişiklikler olabilir. 46,XX GD olgularında sıklıkla fenotipik anomaliler eşlik etmez. Nadiren bazı olgular serebellar ataksi veya sensörinöral işitme kaybı ile birlikte olabilir.

Perrault sendromu 46,XX GD'ler içinde yer alan, sensörinöral işitme kaybı ile birlikte görülen otozomal resesif geçişli nadir bir sendromdur. Overler tamamen bant şeklinde veya erken over yetmezliğine yol açacak özellikte, yetersiz olabilir. Bazı olgularda nörolojik bulgular (gelişimsel gecikme, entelektüel yetersizlik, serebellar ataksi, motor ve duysal periferik nöropati) da görülebilir. Perrault sendromuna neden olan beş farklı gen belirlenmiştir. Mutasyonların özelliğine göre tip 1 (HSD17B4), tip 2 (HARS2), tip 3 (CLPP), tip 4 (LARS2) ve tip 5 (C10orf2) olmak üzere beş alt tipi tanımlanmıştır.

46,XX GD'li bazı olgular mikrosefali, araknodaktili, epibulbar dermoid, kısa boy, metabolik asidoz, blefarophimosiz-pitoz-epikantus, Malouf sendromu (dilate kardiyomyopati, mental retardasyon, blefaroptozis), ve limb-mammary sendrom (ektrodaktili, ektodermal displazi, yarı dudak/damak) gibi çoklu malformasyonlar ile birlikteliği olabilir.

Genetik neden olguların çoğunda bilinmemektedir. XX GD'ye neden olan mutant genler farklı ekspresyon gösterebilmekte ve bazı olgularda sporadik "prematür over yetmezliği"ne neden olabilmektedir. Pek çok aday gen çalışılmakla birlikte henüz tüm olgulardaki altta yatan mekanizmalar tam olarak ortaya konulamamıştır. Over gelişiminde rol alan genlerdeki sorunlar disgeneziye yol açabilir. Bazı olgularda WNT4, RSPO1 ve  $\beta$ -katenin genlerindeki defektler, SOX9 duplikasyonu, FOXL2 veya nükleoporin-107 mutasyonları görülebilir. Bazı olgularda X'e bağlı genler olan Bone morfojenetik protein 15 (BMP15), frajil X mental retardasyon 1 (FMR1) ve FMR2 genlerindeki sorunlar, X kromozomundaki kırıklar over gelişimini etkileyebilmekte ve XX GD'ye neden olabilmektedir. 46,XX GD'nin çok nadir nedenleri LH reseptör geni ve FSH reseptör geni mutasyonlarıdır. FSHR mutasyonu ile overde folliküler olgunlaşma yetersiz kalır.

Olguların laboratuvar tetkikleri hipergonadotropik hipogonadizm (yüksek LH ve FSH, düşük estradiol) ile uyumlu olup AMH düzeyinde düşüklük saptanır. Karyotip analizi, US, gereken olgularda MR ile overler ve iç genital yapıların gösterilmesi tanıya yardımcıdır.

Disgenetik gonadlarda tümör gelişimi Y kromozom varlığına bağlı olarak arttığından, 46,XX gonadal disgenezili olgularda beklenen bir durum değildir.

Tedavi düşük doz estrogen ile puberte indüksiyonunun başlatılmasına dayanır. Hor-

mon replasmanı iki yıl içinde tam doza çıkarılır. Hormon replasman tedavisi ile normal meme ve uterus gelişimi sağlansa da pubik kıllanma yetersiz kalabilir. Pubik kıllanmanın yetersiz olmasının mekanizması tam bilinmemektedir. XX GD'li olgularda osteoporoz gelişme riski östrojen replasmanı ile azalır.

## Kaynaklar

- Ganie Y, Aldous C, Balakrishna Y, Wiersma R. The Spectrum of Ovotesticular Disorders of Sex Development in South Africa: A Single-Centre Experience. *Horm Res Paediatr.* 2017;87(5):307-314.
- Mao Y, Chen S, Wang R, Wang X, Qin D, Tang Y. Evaluation and treatment for ovotesticular disorder of sex development (OT-DSD) - experience based on a Chinese series. *BMC Urol.* 2017;17(1):21.
- Scarpa MG, Lesma A, Di Grazia M, Rigamonti W. Ovotesticular differences of sex development: male or female? Case series. *Ital J Pediatr.* 2019;45(1):66.
- Qian Z, Grand K, Freedman A, et al. Whole genome sequencing identifies a cryptic SOX9 regulatory element duplication underlying a case of 46,XX ovotesticular difference of sexual development. *Am J Med Genet A.* 2021;185(9):2782-2788.
- Öcal G, Berberoğlu M, Sıklar Z, et al. Clinical review of 95 patients with 46,XX disorders of sex development based on the new Chicago classification. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2015;28(1):6-11.
- Kim HI, Lee I, Kim SH, Lee YS, Han SW, Yun BH. Ovotesticular Disorder of Sex Development in Korean Children: A Single-Center Analysis over a 30-Year Period. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2021;34(5):626-630.
- Lambert S, Peycelon M, Samara-Boustani D, et al. SRY-negative 46,XX testicular/ovotesticular DSD: Long-term outcomes and early blockade of gonadotropic axis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021;94(4):667-676.
- Mengen E, Kayhan G, Kocaay P, Uçaktürk SA. A Duplication Upstream of SOX9 Associated with SRY-Negative 46,XX Ovotesticular Disorder of Sex Development: A Case Report. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2020;12(3):308-314.
- Carvalho G, Malinverni AM, Moysés-Oliveira M, et al. The Natural History of a Man With Ovotesticular 46,XX DSD Caused by a Novel 3-Mb 15q26.2 Deletion Containing NR2F2 Gene. *J Endocr Soc.* 2019;3(11):2107-2113.
- López-Hernández B, Méndez JP, Coral-Vázquez RM, et al. Duplication of SOX9 associated with 46,XX ovotesticular disorder of sex development. *Reprod Biomed Online.* 2018;37(1):107-112.
- Swartz JM, Ciarlo R, Guo MH, et al. A 46,XX Ovotesticular Disorder of Sex Development Likely Caused by a Steroidogenic Factor-1 (NR5A1) Variant. *Horm Res Paediatr.* 2017;87(3):191-195.
- Baetens D, Stoop H, Peelman F, et al. NR5A1 is a novel disease gene for 46,XX testicular and ovotesticular disorders of sex development. *Genet Med.* 2017;19(4):367-376.
- Kim YM, Oh A, Kim KS, Yoo HW, Choi JH. Pubertal outcomes and sex of rearing of patients with ovotesticular disorder of sex development and mixed gonadal dysgenesis. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2019;24(4):231-236.
- Gretser S, Welte MN, Roos F, Köllermann J. Leydig Cell Tumor in a Patient with 46,XX Disorder of Sex Development (DSD), Ovotesticular: A Case Report and a Review of the Literature. *Case Rep Pathol.* 2021;2021:5552305.
- Wu QY, Li N, Li WW, et al. Clinical, molecular and cytogenetic analysis of 46, XX testicular disorder of sex development with SRY-positive. *BMC Urol.* 2014;14:70.
- Grinspon RP, Rey RA. Disorders of Sex Development with Testicular Differentiation in SRY-Negative 46,XX Individuals: Clinical and Genetic Aspects. *Sex Dev.* 2016;10(1):1-11.
- Bashamboo A, Eozenou C, Jorgensen A, et al. Loss of Function of the Nuclear Receptor NR2F2, Encoding COUP-TF2, Causes Testis Development and Cardiac Defects in 46,XX Children. *Am J Hum Genet.* 2018;102(3):487-493.
- Dangle P, Touzon MS, Reyes-Múgica M, et al. Female-to-male sex reversal associated with unique Xp21.2 deletion disrupting genomic regulatory architecture of the dosage-sensitive sex reversal region. *J Med Genet.* 2017;54(10):705-709.
- Eozenou C, Gonen N, Touzon MS, et al. Testis formation in XX individuals resulting from novel pathogenic variants in Wilms' tumor 1 (WT1) gene. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(24):13680-13688.
- Délot EC, Vilain EJ. Nonsyndromic 46,XX Testicular Disorders of Sex Development. 2003 Oct 30 [updated 2015 May 7]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews* [sup>®</sup>].

- sup> [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020.
21. Huang H, Wang CQ, Tian QJ. Clinical features and management of 33 patients with 46,XX pure gonadal dysgenesis. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(12):995-998.
  22. Ladjouze A, Donaldson M. Primary gonadal failure. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(3):101295.
  23. Cox L, Liu JH. Primary ovarian insufficiency: an update. *Int J Womens Health*. 2014;6:235-43.
  24. Dursun F, Mohamoud HS, Karim N, Naeem M, Jelani M, Kırmızıbekmez H. A Novel Missense Mutation in the CLPP Gene Causing Perrault Syndrome Type 3 in a Turkish Family. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2016;8(4):472-477.
  25. Bramble MS, Goldstein EH, Lipson A, et al. A novel follicle-stimulating hormone receptor mutation causing primary ovarian failure: a fertility application of whole exome sequencing. *Hum Reprod*. 2016;31(4):905-14.

# 46,XX Cinsiyet Gelişim Bozukluğu

- Androjen Fazlalığı
- Fetal Nedenler

# 7

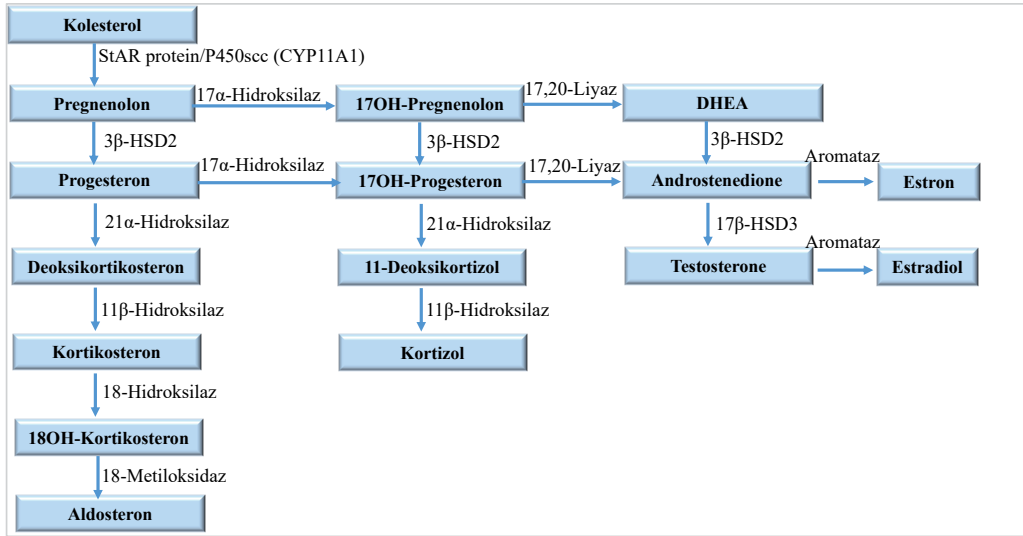
Buşra GÜRPINAR TOSUN, Tuba SEVEN MENEVŞE, Tülay GÜRAN

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) adrenal steroidogenezde görevli enzimlerden birinin eksikliği sonucu gelişen, otozomal resesif kalımlı bir hastalık grubudur. İlk kez 1865 yılında Napoli’li anatomist De Crecchio tarafından dişi cinsiyet gelişim bozukluğu gösteren bir vakada tanımlanmıştır. Toplumda görülme sıklığı 1/10.000-1/15.000 civarındadır. Zamanında tedavi edilmediğinde ciddi mortalite ve morbiditesi bulunmaktadır. İlk olarak 1950’de kortizolün keşfi ile bu vakalar tedavi edilmiş ve hastalığın seyri belirgin düzelme izlenmiştir. Günümüzde bu tedaviye rağmen normal büyüme ve puberte sağlanmasında güçlükler yaşanmaktadır.

Matür adrenal korteks anatomik, histolojik, enzimatik özellikleri açısından 3 kısımdan oluşur: en dıştan içe doğru; zona glomerulosa, fasikulata, retikularis. Zona glomerulosa mineralokortikoidlerin (aldosteron), zona fa-

sikulata glukokortikoidlerin (kortizol) ve zona retikularis adrenal cinsiyet steroidlerinin (dehidroepiandrosteron-DHEA, dehidroepiandrosteron sülfat-DHEA-S ve androstenedion-4AS) temel üretim yeridir. Adrenokortikal steroidlerin salınımı hipotalamo-hipofiz-adrenal (HPA) aksın uyarıcı ve inhibe edici mekanizmaları arasındaki denge ile kontrol edilir. Kortizol negatif geri bildirim ile HPA aksını baskılar. Kortizol sentezinde gerekli enzimlerden birinin etkisinde azalma, eksiklik varlığında adrenokortikotropik hormon (ACTH) artar. Artan ACTH adrenal korteksi uyarak hiperplaziye, enzim blokundan önceki ön maddelerin ve yetersiz enzime bağımlı olmayan diğer adrenal steroidlerin aşırı artışına neden olur (**Şekil 1**).

Kortizol eksikliğine çoğunlukla mineralokortikoid eksikliği de eşlik etmekte ve hastaların çoğunda bu iki hormonun eksikliğine bağlı



**Şekil 1:** Adrenal Steroid Hormonların Sentezi

Kısaltmalar: STAR= Steroidojenik akut düzenleyici protein, CYP11A1= Sitokrom P450, aile 11, alt aile A, polipeptid 1, 3β-HSD2= 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği, DHEA= Dehidroepiandrosteron, 17OH-Pregnenolon=17-hidroksipregnenolon, 17OH-Progesteron=17-hidroksiprogesteron

klirik ve laboratuvar bulguları görülmektedir. KAH olguları virilizan/yetersiz virilize, tuz kaybı olan/olmayan veya hipertansiyon ile giden vakalar şeklinde karşımıza çıkar. Enzim eksikliğinin derecesine göre belirtileri, ortaya çıkış zamanı ve klinik tablo değişken olabilir. Kortizol eksikliği hipofizde ACTH salınımının uyarı ve artan ACTH düzeyi adrenal bezde hiperplazi ve birlikte salınan melanin stimule edici hormon (MSH) etkisiyle de meme başında ve skrotumda hiperpigmentasyon oluşmaktadır. Ayrıca androjenlerin aşırı yapımı ile giden durumlarda kız cinsiyette doğumda virilizasyon ve her iki cinsiyette erken puberte görülür. Enzim kusurlarının adrenal ve gonadal olduğu durumlarda ise erkeklerde yetersiz maskülinizasyon ve her iki cinsiyette pubertal gelişim yetersizliği görülür. Konjenital adrenal hiperp-

lazinin klinik ve laboratuvar özellikleri **tablo 1'** de gösterilmiştir.

Konjenital adrenal hiperplazinin en sık görülen formu 21α-hidroksilaz (21α-OH) eksikliğidir ve tüm olguların yaklaşık %90'ını oluşturur. Bunun dışında daha az sıklıkta görülen KAH formları 11β-hidroksilaz (11β-OH), 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz (3β-HSD), 17α-hidroksilaz/17,20 liyaz eksikliği, konjenital lipoid adrenal hiperplazi (StAR: steroidojenik akut düzenleyici protein eksikliği), P450 yan zincir kırıcı enzim (P450scc) ve sitokrom P450 oksidoredüktaz (POR) eksikliğidir. Her bir enzim eksikliği steroidogeneizde farklı noktalarda blokaj yaparak etkilenen olgularda değişik klinik ve laboratuvar bulgularına yol açarlar. Bu enzim eksiklerinin yol açtığı hormon bozuklukları **tablo 2'**de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Konjenital Adrenal Hiperplazinin Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Hastalık	Gen/ Kromozom	Klinik	Laboratuvar Bulguları	Tedavi	
<b>21-OHE</b>	<b>Klasik form</b>	CYP21A2 6p21.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kortizol eksikliği</li> <li>Erken başlangıçlı tuz kaybı krizi</li> <li>Kızlarda ambigus genitalya</li> <li>Her iki cinsiyette pre- ve postnatal virilizasyon</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ACTH↑</li> <li>Bazal ve ACTH uyarılı Kortizol↓, 17-hidroksiprogesteron↑, 21 deoksikortizol↑, testosteron↑, 4AS↑</li> <li>Hiponatremi, hiperkalemi</li> <li>PRA↑</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Glukokortikoid (hidrokortizon) ve mineralokortikoid replasmanı</li> <li>Tuz replasmanı</li> <li>Kızlarda genitoplasti</li> </ul>
	<b>Non-klasik form</b>	CYP21A2 6p21.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Her iki cinsiyette premature adrenarş</li> <li>Kadınlarda menstruel düzensizlik, hirsütizm, akne, infertilite</li> <li>Erkeklerde asemptomatik de olabilir</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ACTH normal</li> <li>Bazal ve ACTH uyarılı Kortizol normal, 17-hidroksiprogesteron↑, 21 deoksikortizol↑, testosteron↑, 4AS↑</li> <li>Serum elektrolitleri normal</li> <li>PRA normal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Semptomatik olgularda glukokortikoid replasmanı</li> </ul>
<b>11β-OHE</b>	CYP11B1 8q24.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kızlarda ambigus genitalya</li> <li>Her iki cinsiyette pre- ve postnatal virilizasyon</li> <li>Hipertansiyon</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ACTH↑</li> <li>Bazal ve ACTH uyarılı Kortizol↓, 11-deoksikortizol↑, Deoksikortikosteron↑, testosteron↑, 4AS↑</li> <li>Hipokalemi, metabolik alkaloz</li> <li>PRA↓</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Glukokortikoid replasmanı</li> <li>Antihipertansif tedavi</li> <li>Kızlarda genitoplasti</li> </ul>	
<b>3β-HSDE</b>	HSD3B2 1p12	<p><u>Klasik form:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Erken başlangıçlı tuz kaybı krizi</li> <li>Her iki cinsiyette ambigus genitalya</li> </ul> <p><u>Non-klasik form:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Her iki cinsiyette premature adrenarş</li> <li>Menstruel düzensizlik, hirsütizm, akne, infertilite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ACTH↑</li> <li>Bazal ve ACTH uyarılı Kortizol↓, Δ5 steroidler (pregnenolon, 17-hidroksipregnenolon, DHEA)↑, Δ4 steroidler (progesteron, 17-hidroksiprogesteron, 4AS)↓, testosteron↓</li> <li>Hiponatremi, hiperkalemi</li> <li>PRA↑</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Glukokortikoid ve mineralokortikoid replasmanı</li> <li>Tuz replasmanı</li> <li>Genitoplasti</li> <li>Pubertede uygun sex steroid tedavisi</li> </ul>	
<b>17 -hidroksilaz/ 17,20 liyaz eksikliği</b>	CYP17A1 10q24.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Erkeklerde ambigus genitalya</li> <li>Her iki cinsiyette seksüel infantilizm</li> <li>Hipertansiyon</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ACTH↑</li> <li>Bazal ve ACTH uyarılı Kortizol↓, kortikosteron↑, deoksikortikosteron↑, 17-hidroksiprogesteron↓, 17-hidroksipregnenolon↓, 4AS↓, testosteron↓, östrojenler↓</li> <li>Hipokalemi, metabolik alkaloz</li> <li>PRA↓</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Glukokortikoid replasmanı</li> <li>Antihipertansif tedavi</li> <li>Erkeklerde genitoplasti</li> <li>Pubertede uygun sex steroid tedavisi</li> </ul>	
<b>P450 oksidoredüktaz enzim eksikliği</b>	POR 7q11.2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Her iki cinsiyette ambigus genitalya</li> <li>Gebelik dönemi maternal virilizasyon</li> <li>Yenidoğan dönemi hafif tuz kaybı</li> <li>± Kraniosinostoz, iskelet anomalileri (Antley-Bixler sendromu)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ACTH↑</li> <li>Kortizol↓</li> <li>DHEA↓, 4AS↓</li> <li>Progesteron↑, pregnenolon↑, 17-hidroksiprogesteron↑</li> <li>Pubertede androjenler ve östrojenler↓</li> <li>Antenatal androjenler↑</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Glukokortikoid ve mineralokortikoid replasmanı</li> <li>Genitoplasti</li> <li>Pubertede uygun sex steroid tedavisi</li> </ul>	

(Devam ediyor)



**Tablo 1.** Konjenital Adrenal Hiperplazinin Klinik ve Laboratuvar Özellikler-Devamı

Hastalık	Gen/ Kromozom	Klinik	Laboratuvar Bulguları	Tedavi
<b>Konjenital lipoid adrenal hiperplazi (StAR; steroidojenik akut düzenleyici protein eksikliği)</b>	STAR 8p11.2	<p><b>Klasik form:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Erken başlangıçlı tuz kaybı krizi</li> <li>Dış genitalya</li> </ul> <p>46,XY: dişi ya da ambigus genitalya</p> <p>46,XX: normal</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Yetersiz pubertal gelişim</li> <li>Adrenal bez genellikle görünümde büyük</li> </ul> <p><b>Non-klasik form:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Semptom başlangıç yaşı değişken</li> <li>Normal (46,XY ve 46,XX) veya ambigus genitalya (46,XY)</li> <li>Değişken şiddette adrenal yetersizlik</li> <li>Kızlarda yetersiz pubertal gelişim, anovulatuvar siklus, infertilite, prematür ovaryan yetmezlik</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ACTH↑</li> <li>Bazal ve ACTH uyarılı Kortizol↓, tüm steroid hormonlar ve prekürsörleri↓</li> <li>Hiponatremi, hiperkalemi</li> <li>PRA↑, Aldosteron↓</li> <li>FSH↑, LH↑ (Her iki cinsiyette minipuberte ve pubertede)</li> <li>Erkeklerde HCG stimülasyon testine azalmış/yok testosteron yanıtı</li> <li>Estrodiol↓</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Glukokortikoid ve mineralokortikoid replasmanı</li> <li>Tuz replasmanı</li> <li>Erkeklerde genitoplasti</li> <li>Pubertede uygun sex steroid tedavisi</li> </ul>
<b>Kolesterol yan zincir kırıcı enzim (P450scc) eksikliği</b>	CYP11A1 15q23-q24	<p><b>Klasik form:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Erken başlangıçlı tuz kaybı krizi</li> <li>Dış genitalya</li> </ul> <p>46,XY: dişi ya da ambigus genitalya</p> <p>46,XX: normal</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Yetersiz pubertal gelişim</li> <li>Adrenal bez genellikle görünümde küçük</li> </ul> <p><b>Non-klasik form:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Semptom başlangıç yaşı değişken</li> <li>Normal (46,XY ve 46,XX) veya ambigus genitalya (46,XY)</li> <li>Değişken şiddette adrenal yetersizlik</li> <li>Kızlarda yetersiz pubertal gelişim, anovulatuvar siklus, infertilite, prematür ovaryan yetmezlik</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ACTH↑</li> <li>Bazal ve ACTH uyarılı Kortizol↓, tüm steroid hormonlar ve prekürsörleri↓</li> <li>Hiponatremi, hiperkalemi</li> <li>PRA↑, Aldosteron↓</li> <li>FSH↑, LH↑ (Her iki cinsiyette minipuberte ve pubertede)</li> <li>Erkeklerde HCG stimülasyon testine azalmış/yok testosteron yanıtı</li> <li>Estrodiol↓</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Glukokortikoid ve mineralokortikoid replasmanı</li> <li>Tuz replasmanı</li> <li>Erkeklerde genitoplasti</li> <li>Pubertede uygun sex steroid tedavisi</li> </ul>

Kısaltmalar: 21-OHE= 21-hidroksilaz eksikliği, 11β-OHE= 11β-hidroksilaz eksikliği, 3β-HSDE= 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği, CYP21A2= Sitokrom P450, aile 21, alt aile A, polipeptid 2, CYP11B1= Sitokrom P450, aile 11, alt aile B, polipeptid 1, CYP17A1= Sitokrom P450, aile 17, alt aile A, polipeptid 1, POR= Sitokrom P450, oksidoredüktaz, HSD3B2= 3-beta hidroksisteroid dehidrojenaz, STAR= Steroidojenik akut düzenleyici protein, CYP11A1= Sitokrom P450, aile 11, alt aile A, polipeptid 1, ACTH=Adrenokortikotropik hormon, PRA=Plazma renin aktivitesi, 4AS = Androstenedion, FSH= Folikül uyarıcı hormon, LH= Luteinize edici hormon, DHEA= Dehidroepiandrosteron

**Tablo 2.** Steroidogenik Enzim Eksiklerinde Ayırt Edici Klinik Özellikler

Enzim	Cinsiyet Gelişim Bozukluğu	Etkilenen Organ	Eksik Hormon	Artmış Hormon
CYP21A2	46,XX	Adrenal	Mineralokortikoid, glukokortikoid	Sex steroidleri
CYP11B1	46,XX	Adrenal	Glukokortikoid	Mineralokortikoid, sex steroidleri
CYP17A1	46,XY	Adrenal, gonadal	Glukokortikoid, sex steroidleri	Mineralokortikoid
HSD3B2	46,XY; 46,XX	Adrenal, gonadal	Glukokortikoid, mineralokortikoid, sex steroidleri	
POR	46,XY; 46,XX	Adrenal, gonadal, karaciğer	Glukokortikoid, sex steroidleri	Mineralokortikoid
StAR	46,XY	Adrenal, gonadal	Glukokortikoid, mineralokortikoid, sex steroidleri	
CYP11A1	46,XY	Adrenal, gonadal	Glukokortikoid, mineralokortikoid, sex steroidleri	
CYP11A2	-	Adrenal	Mineralokortikoid	

### 21 $\alpha$ -hidroksilaz eksikliği (21-OHE)

KAH nedenleri arasında en sık görülen enzim eksikliği (%90) olup insidansı 1/15.000-1/20.000 arasındadır.

**Klasik tuz kaybı ile giden tip:** Klasik vakaların %75'i tuz kaybı ile giden tiptir. Enzim aktivitesi %1'den az olup kortizol ve mineralokortikoid eksikliği birlikte görülür. Her iki cinsiyette ağır tuz kaybı, ayrıca kızlarda androjen prekürsörlerinin artışına bağlı ambigüus genitalya erkeklerde ise makrogenitalya görülmektedir.

**Klasik basit virilizan tip:** Klasik vakaların %25'i basit virilizan tiptir. Enzim aktivitesi %1-5 arasında olup mineralokortikoid eksikliği belirgin değildir sadece stres durumlarında bulgu verir. Ancak androjen prekürsörlerinin artışına bağlı kızlarda değişen seviyelerde virilizasyon görülmektedir. Erkeklerde sadece hiperpig-

mentasyon veya eşlik eden makrogenitalya görülmektedir.

**Non-klasik tip:** Enzim aktivitesi %5-10 arasında olup klinik bulgular androjen prekürsörlerinin artışına bağlı her iki cinsiyette prematüre adrenarş, kızlarda hiperandrojenizm ve polikistik over sendromu şeklinde görülmektedir. Erkeklerde asemptomatik de olabilmektedir.

21-hidroksilaz eksikliği en sık görülen otozomal resesif hastalıklardan biridir. Bu enzim eksikliğinin geni *CYP21A2*, 6. kromozomun kısa kolu (6p21.1) üzerinde HLA lokusunun ortasında fonksiyonel olmayan ve protein kodlamayan psödogeni (*CYP21A1P*) ile birlikte bulunur. Bu iki gen %98 oranında benzerlik gösterir ve mutasyonların %90'ı bu iki gen arasındaki rekombinasyonlardan oluşmaktadır. Bugüne kadar tanımlanmış *CYP21A2* mutasyonlarının %20'sinde; mayoz bölünme sırasında eşit olmayan crossing-over görülürken %70'inde *CYP21A1P*'nin

CYP21A2'ye transferi nedeniyle oluşur. Hastalık şiddeti, etkilenen birey tarafından taşınan mutasyonlarla ilişkilidir; örneğin, klasik tuz kaybı olan hastalar genellikle her iki alelde enzimatik aktiviteyi tamamen yok eden mutasyonlar taşır. Genetik olarak tanı konması aileye genetik danışma verme ve sonraki gebelikte olası hastalıkta erken tedavi şansı sunmaktadır.

## TANI

Yenidoğan döneminde ambigü genitalya, erkek bebekte skrotal hiperpigmentasyon ve tuz kaybı belirtileri KAH tanısını akla getirmelidir. Adrenal kriz genellikle yaşamın 2. haftasından sonra ortaya çıkmaktadır. Kusma, ishal ve dehidratasyon gibi klinik bulgulara hiponatremi, hiperpotasemi ve hipoglisemi gibi laboratuvar bulguları eşlik etmektedir.

Konjenital adrenal hiperplazi ön tanılı tuz kaybı olan hastada en sık neden olan 21 $\alpha$ -OH eksikliği enzimin öncü steroidi olan 17-hidroksiprogesteron düzeyinde yükseklik ile tanı konulmakta ve ayrıca yenidoğan taraması için de bu prekürsör kullanılmaktadır. Yenidoğan döneminde tuz kaybı kliniği ile başvuru klasik form 3 $\beta$ -HSD, StAR ve P450scc enzim eksikliklerinde de görülmektedir. 3 $\beta$ -HSD eksikliğinde enzimin öncü steroidleri olan  $\Delta$ 5-steroidlerde artış ve  $\Delta$ 4-steroidlerde düşüklük gözlenir. StAR ve P450scc enzim eksikliklerinde ise tüm adrenal steroid hormonlarda düşüklük beklenmektedir. Bu enzimlerin non-klasik formlarında tanı daha geç yaşlarda ve değişken kliniklerle olmaktadır (**Tablo 1**).

Kız ve erkeklerde prematüre adrenarş, hiperandrojenizme bağlı akne, kızlarda virilizasyon, polikistik over sendromu, menstruel düzensizlik ve hirsütizm kliniğinde 21-OH, 3 $\beta$ -HSD ve 11 $\beta$ -OH eksikliğinin non-klasik tipleri ön planda araştırılmalıdır.

Tüm androjen fazlalığı ile giden KAH tiplerinde 17- hidroksiprogesteron yüksekliği gözlenmektedir. Özellikle 3 $\beta$ -HSD ve 11 $\beta$ -OH eksikliklerinde 21-OH eksikliği mutlaka ekarte edilmelidir.

Serum elektrolit ve hormon düzeyleri yanısıra pelvis ultrasonografisi (uterus varlığı araştırmak), karyotip analizi, ultrasonografi ile adrenal bezlerin değerlendirilmesi (adrenal bezlerin büyüklüğü, serebriform patern varlığı) tanıda yardımcıdır.

Konjenital adrenal hiperplazi şüphe edilen olgularda sabah saat 08.00'den önce yapılan 17- hidroksiprogesteron ölçümü tarama için kullanılır. Gerekli vakalarda diğer adrenal steroid öncülleri çalışılır ve şüpheli hastalarda ACTH uyarı testi kullanılmaktadır. Test öncesi hastanın aldığı tüm steroid tedaviler kesilmelidir. (Hidrokortizon 12-24 saat önce, prednizolon ve metilprednizolon en az 3 gün önce) Gerekli vakalarda görüntüleme, kesin tanı için ise genotipleme yapılmalıdır.

## YENİDOĞAN KAH TARAMALARI:

Uygulaması tüm dünyada giderek yaygınlaşan tarama programlarında özellikle tuz kaybı ile giden vakaların, tuz kaybı olmayan erkekler ve yanlışlıkla erkek cinsiyeti verilen ağır virilizasyonu olan (Prader evre 4-5) dişi yenidoğanlara erken tanı konulması hedeflenmiştir. Tanıda gecikme, tuz kaybının yaşamı tehdit edici etkisinin görülmesine, birçok vakanın tanı konulmadan kaybedilmesine, öğrenme güçlüğü, davranış sorunları gibi olası uzun dönem yan etkilerine ve aileye geç genetik danışmanlık verilmesi ile doğacak diğer çocukların da aynı sorunları taşımasına neden olmaktadır.

Tarama testleri izotopik (RIA) ve izotopik olmayan (Delphia sistemi) doğrudan bağlanma yöntemi ile yapılmaktadır. En yaygın kullanı-

lan, en ucuz teknik filtre kağıtlarına emdirilen kan örneklerinde RIA yöntemiyle 17-hidroksiprogesteron düzeyinin bakılmasıdır. Diğer yöntemler; 24 saatlik veya rastgele alınan idrar örneğinde çeşitli metabolitlerin (örneğin 17-hidroksiprogesteron metaboliti pregnanetriol, 21-deoksikortizol metaboliti pregnanetriolon gibi) gaz kromatografi/kütle spektrometri ile tayinidir.

İdeal örnek alma zamanı doğumu takiben 48-72 saatlerdir. Alınan örnekler 24 saat, en fazla 48 saat içinde çalışılmalıdır. Çalışılan metoda göre normal dağılımda farklar görülmektedir. Delfia fluoroimmünassay metodunda saptanan 17-hidroksiprogesteron düzeylerinin RIA kitlerinin (Diagnostic Products) sonuçlarına göre daha yüksek olduğu belirtilmektedir. Delphiada kan örneğinden doğrudan 17-hidroksiprogesteron ölçüldüğü halde, RIA kitlerinde sonuçlar ekstraksiyon sonrası elde edilmektedir. Dünyada çoğu merkezde 17-hidroksiprogesteron düzeyleri Delfia ile çalışılır ve diğer steroid metabolitlerle çapraz reaksiyon verdiğinden yüksek oranda yalancı pozitiflik söz konusudur.

17-hidroksiprogesteron tayini ile yalancı pozitifliğin diğer nedenleri; hastalıklar, böbrek işlev bozukluğu, prematüre, düşük doğum ağırlığıdır. Virilizasyon gösteren diğer KAH tiplerinde yanlışlıkla 21-OH eksikliği tanısı konabilir. Streste 17-hidroksiprogesteron ile çapraz reaksiyon gösteren 17-hidroksipregnenolon düzeyi artar. Kanın alınma zamanı, bebeğin gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı sonuçları etkilemektedir. Prematüre bebeklerde 11 $\beta$ -hidroksilaz enzim aktivitesinde fizyolojik gecikme 17-hidroksiprogesteron düzeylerinde geçici yükselmeye neden olur. 3 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaz aktivitesi maternal östrodiol etkisiyle yenidoğanda düşüktür, dolayısı ile 17-hidroksipregnenolon yenidoğanda yüksek bulunur. 17-hid-

roksipregnenolon sentezi arttığında periferik enzimlerin (tip 1 3  $\beta$ -HSD) normal etkisiyle kan 17-hidroksiprogesteron düzeyi artar.

Akciğer olgunlaşması için anne veya bebeğe verilen deksametazon yalancı negatif sonuçlara neden olabilir. Ancak kan örneği doğumu takiben 48 saat sonra alınmışsa, anenin aldığı steroidin sonucu etkilemeyeceği belirtilmektedir. Şüpheli durumlarda analizler tekrarlanmalıdır. Çapraz reaksiyon ve özgünlük problemleri likid kromatografi-tandem kütle spektrometri (LC-MS/MS) yöntemleri ile azaltılabilir. KAH tanısında altın standart ACTH (0.125-0.25 mg IV) uyarı testidir. Ayırıcı tanıyı hızlandırmak için in situ hibridizasyon (FISH) ile Y kromozomu analizi yapılabilir. Müller yapılarının araştırılması açısından hızla pelvis ultrasonografisi değerlendirilmelidir. Klasik KAH olgularında mutlaka aileye genetik test önerilmelidir.

## PRENATAL TANI VE TEDAVİ:

Prenatal tanı ve tedavi yöntemleri birçok araştırmacı tarafından hala deneysel kabul edilmektedir. Bebekte kuşku genetal yapı gelişiminin önlenmesi amacıyla KAH'lı çocuğu olan gebelerde uygulanır. Adrenal hormonların salgılanması ve genetal gelişim ilk 3 ay içinde başladığından tanı örnekleri bu dönemde alınır. Gebeliğin 9-11. haftalarında koryonik villüs örneğinden veya gebeliğin 15-18. haftalarında amniyosentez ile karyotip ve CYP21A1 genotipi araştırılır. Koryonik villüs örnekleme ve amniyosentez cinsiyet belirlemede kesin yöntemler olmakla birlikte düşük riski taşıdığından, gebeliğin 6-7. haftalarında anne plazmasından elde edilen invaziv olmayan, fetal DNA izolasyonu da yapılabilir.

Riskli vakalarda gebelik saptanmasıyla (ideali 7-9. haftadan önce) anneye 20  $\mu$ g/kg/gün

(maksimum 1,5 mg/gün; 2-3 dozda) deksametazon tedavisi verilir. Doz gebelik öncesi ağırlığa göre ayarlanır. Deksametazon plasenta yoluyla fetusa geçerek ACTH ve adrenal androjen salgılanmasını baskılar. Karyotip 46,XY ya da 46,XX ve genetik analize göre sağlıklı ise tedavi kesilir.

Tedavinin yan etkileri arasında annede aşırı kilo alımı, ödem, hipertansiyon, Cushingoid yüz görünümü, deride çatlamlar, glukoz intoleransı sayılabilir. Gebelikte tedavi alan bebeklerde ise doğum ağırlıkları, motor ve bilişsel gelişimleri tedavi almayanlar ile benzer bulunmuş, doğumsal malformasyon riskinde artış izlenmemiş.

## TEDAVİ

Tedavide amaç uygun dozda hidrokortizon ile adrenal kriz gelişmesini engellemek, artmış androjen üretimini baskılamak ve yaşa uygun normal büyümeyi ve pubertal gelişmeyi sağlamaktır. Hayatın ilk 6 ayı enfeksiyon, aşı...vb nedenleriyle adrenal krize bağlı mortalitenin yüksek olduğu bir dönemdir. Bu dönemde normal büyüme-gelişme takibi için hastaların 6 hafta aralıklar ile sonrasında ise 3-4 ay aralıklarla değerlendirilmesi önerilir. Hidrokortizon tedavi dozu artmış androjen düzeylerini de baskılayabilmek için suprafizyolojik dozlarda (10-15 mg/m<sup>2</sup>/gün) verilmektedir. Ancak eksikliğin yerine konulması ve androjenlerin baskılanması sırasında denge çok önemlidir. Aşırı tedavi ve buna bağlı sorunlar (iyatrojenik Cushing sendromu, osteoporoz, kalp-damar hastalık riskinde artış) ve yetersiz tedavi buna bağlı sorunlar (hiperandrojenemi, ileri kemik yaşı ve kısa yetişkin boy hedefi, testiküler rest tümör (TART), akut adrenal kriz riskinde artış) açısından yakın takip edilmesi gerekmektedir. TART, KAH tanılı erkeklerde ACTH yüksekliğine bağlı testislerde mevcut olan

ektopik adrenal doku kalıntısının büyümesidir. Özellikle 10 yaşından sonra sıklığı artmaktadır ve infertiliteye neden olabilmektedir.

Tedavide çocuklarda büyüme baskılayıcı etkisi en az olan hidrokortizon kullanılmaktadır. Diğer sistemik steroid formları büyüme gelişme üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle tercih edilmemektedir. Diğer sistemik steroidler ve hidrokortizona eşdeğer dozları tablo 3'de verilmiştir. Toplam hidrokortizon dozu 3-4 doza bölünerek sirkadiyen ritme benzer bir şekilde uygulanmalıdır. Sabah dozu yüksek tutulmalı ve mümkün olan en erken (sabah 05:00-06:00) saatte verilmelidir.

Mineralokortikoid eksikliği için oral fludrokortizon vücut kitle indeksinden bağımsız olarak 0.1 mg/gün dozunda verilir. Erken süt çocukluğu döneminde renal tubüllerde fizyolojik olarak mineralokortikoid direnci bulunduğu için bu dönemde daha yüksek dozlarda (0.15-0.3 mg/gün) ihtiyaç olabilir. Bir yaş altında anne sütünde sodyum düzeyi düşük olduğu için tedaviye oral sodyum klorid eklenmelidir.

Tüm KAH olgularında özellikle kuşkulu genital yapıya sahip olanlarda medikal ve cerrahi tedavinin yanı sıra aileye ve çocuğa psikolojik destek verilmelidir.

## Stres Durumlarında Tedavi

Konjenital adrenal hiperplazili olgularda stres durumlarında (yüksek ateş, akut gastroenterit, travmalar ve minör ve majör cerrahi işlemler gibi) steroid yanıtı yeterli değildir. Bu durumlar için aile önceden eğitilmeli hidrokortizon dozunun artırılması öğretilmelidir.

Emosyonel stres, egzersiz, aşı, ateşsiz hastalık gibi durumlarda doz artırılmasına gerek yoktur.

Yüksek ateş (>38.5°C), hafif bulantı/kusma, hafif ishal, küçük cerrahi işlemlerde (<1 saat, lo-

**Tablo 3.** Sistemik Steroid Formları ve Eşdeğerlikleri

Steroid	Anti-Enflamatuar Etki	Büyüme Baskılayıcı Etki	Tuz Tutucu Etki	Plazma Yarı Ömrü (dakika)	Biyolojik Yarı Ömrü (saat)
Kortizol (hidrokortizon)	1.0	1	1	80-120	8
Kortizon asetat (oral)	0.8	0.8	0.8	80-120	8
Kortizon asetat (im)	0.8	1.3	0.8	-	18
Prednizon	3.5-4.0	5	0.8	200	16-36
Prednizolon	4		0.8	120-300	16-36
Metil prednizolon	5	7.5	0.5	-	-
Betametazon	25-30	-	0	130-330	-
Deksametazon	30	80	0	1500-300	36-54
9 $\alpha$ -Fludrokortizon	15	-	200	-	-
Aldosteron	0.3	-	200-1000	-	-

kal anestezi ile), lokal diş tedavileri sırasında ve tanısal girişimlerde (endoskopi, kolonoskopi) hidrokortizon dozu 2-3 katına (25-50 mg/m<sup>2</sup>/gün po veya iv) çıkarılmalıdır, fludrokortizon dozunun artırılması genellikle gerekmez. Hastanın kliniği düzelince idame aldığı hidrokortizon dozuna direk geçilir, azaltma yapılması gerekmez.

Pnömoni, kemik kırığı, anestezi ile diş işlemleri gibi orta düzeyde stress durumlarında infüzyon ya da 4 bölünmüş dozda iv hidrokortizon 50-75 mg/m<sup>2</sup>/gün eş değeri tedaviye çıkılır ve işlem sonrası 1-2 günde azaltılarak idame aldığı doza geçilir.

Büyük cerrahi, travma ve ağır hastalık durumlarında ise acil olarak iv hidrokortizon bolusu verilmeli ve 6 saat aralıklarla tekrar edilmelidir ve sonraki günlerde kademeli olarak azaltılmalıdır. Akut kriz sırasında iv sodyum

klorür ve glukoz içeren sıvı tedavisi verilmeli ve yakın vital bulgu takibi yapılmalıdır. Adrenal kriz, kritik hastalık veya büyük cerrahi durumlarında intravenöz hidrokortizon tedavisi **tablo 4**'te ve cerrahi girişimlerde önerilen stres hidrokortizon dozu klinik yaklaşımları **tablo 5 ve 6**'da verilmiştir. İntraoperatif dönemde hastalarda anestetik maddelerin yan etkisi (bulantı, kusma), cerrahi stres ve ağrıya bağlı olarak uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salınımı gelişmesi sonucu hiponatremi riski artmaktadır. Hastaların perioperatif hidrasyonunda sodyum içeriği izotonik (Na: 154 mEq/L) özellikte olmalıdır. Ayrıca adrenal yetmezlik olgularında hipoglisemi riskinin yüksek olması nedeni ile sıvının sodyum içeriği korunmak şartı ile %5 dekstroz ilavesi yapılmalıdır. Takipte hiperkloremi açısından dikkatli olunmalıdır.

**Tablo 4.** Adrenal Kriz, Kritik Hastalık veya Büyük Cerrahi Durumlarında İntravenöz Hidrokortizon Tedavisi

Yaş	Bolus	İdame
≤ 3 yaş	25 mg iv	25-30 mg iv/gün
>3 yaş ve <12	50 mg iv	50-60 mg iv/gün
≥12 yaş	100 mg iv	100 mg iv/gün
Erişkin	100 mg iv	100-200 mg iv/gün

**Tablo 5.** Cerrahi Girişimlerde Hidrokortizon Dozu

<p><b>Küçük Cerrahi (Sistoskopi v. s.)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Operasyon öncesi hidrokortizon IV 2 mg/kg puşe edilir,</li> <li>Operasyon 4 saat aşarsa aynı dozda tekrar edilir</li> <li>Postoperatif dönemde oral sıvı tolere edilinceye kadar IV hidrokortizon (2 mg/kg/4 saat) rejimine 4 saat aralıklarla devam edilir</li> </ul>
<p><b>Büyük Cerrahi (Genitoplasti v. s.)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Operasyon öncesi hidrokortizon IV 2 mg/kg puşe edilir,</li> <li>Operasyon 4 saat aşarsa aynı dozda tekrar edilir</li> <li>Postoperatif dönemde oral sıvı tolere edilinceye kadar IV hidrokortizon (2 mg/kg/4 saat) rejimine 4 saat aralıklarla devam edilir</li> <li>Hidrokortizon dozuna postoperatif 24. saatten sonra normal aldığı dozun iki katı olarak devam edilir.</li> <li>Postoperatif dönemde iyileşme sürecinin yavaş olacağı öngörülüyorsa, IV sürekli hidrokortizon infüzyonu düşünülebilir.</li> <li>Stres durumunun ortadan kalkması ile normal aldığı hidrokortizon dozuna düşülür ve fludrokortizon da tedavi eklenir</li> </ul>

**Tablo 6.** Cerrahi Girişimlerde Hidrokortizon Dozu

<b>Cerrahi stres</b>	<b>Önerilen hidrokortizon dozu</b>
<p><b>Minimal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;1 saatten kısa süren lokal anestezi gerektiren işlemler (rutin diş bakımı, cilt biyopsisi vb.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Normalde kullandığı hidrokortizon dozuna (15-20 mg/m<sup>2</sup> /gün) devam edilir</li> </ul>
<p><b>Küçük cerrahi müdahaleler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>İngüinal herni operasyonu</li> <li>Kolonoskopi</li> <li>Lokal anestezi altında 1 saatten uzun süren diş problemleri (çoklu çekim, peridental cerrahi)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>İşlem öncesi 20-25 mg/m<sup>2</sup> /doz hidrokortizon intravenöz verilir, işlem sonrası normal doza geçilir.</li> <li>İşlem yapılacağı gün hidrokortizon dozu 2 katına çıkarılır (hidrokortizon 20-30 mg/m<sup>2</sup> /gün).</li> <li>Sonraki gün kullandığı normal doza devam edilir.</li> </ul>
<p><b>Orta cerrahi müdahaleler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Açık kolesistektomi</li> <li>Segmental kolon rezeksiyonu</li> <li>Alt ekstremitte cerrahisi</li> <li>Abdominal histerektomi</li> <li>Ortez işlemleri</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>İntravenöz hidrokortizon 25 mg/m<sup>2</sup> puşe edilir.</li> <li>Takiben, 50-75 mg/m<sup>2</sup> /gün hidrokortizon 8 saat aralıklarla parenteral verilir.</li> <li>Komplikasyon olmayan olgularda doz azaltılarak idame doza 1-2 günde geçilir.</li> </ul>
<p><b>Ağır cerrahi müdahaleler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kardiyotorasik cerrahi</li> <li>Whipple ameliyatı</li> <li>Özofagogastrektomi</li> <li>Karaciğer rezeksiyonu</li> <li>Hipofizer adenektomi (cerrahisi)</li> <li>Genel anestezi altında diş işlemleri</li> <li>Ağır kafa travmaları</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>İntravenöz hidrokortizon 50 mg/m<sup>2</sup> /doz puşe edilir,</li> <li>Takiben, 100 mg/m<sup>2</sup> /gün hidrokortizon üç doza bölünerek paranteral verilir.</li> <li>Komplikasyon olmayan olgularda doz azaltılarak idame doza 2-3 günde geçilir.</li> </ul>
<p><b>Kritik hastalıklarda/yoğun bakımda</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Büyük travmalar</li> <li>Yaşamı tehdit eden komplikasyonlar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>İntravenöz hidrokortizon 50-100 mg/m<sup>2</sup> /doz puşe edilir,</li> <li>Takiben, 100-150 mg/m<sup>2</sup> /gün hidrokortizon dört doza bölünerek paranteral verilir.</li> <li>Komplikasyon olmayan olgularda doz azaltılarak idame doza 3-5 günde geçilir.</li> </ul>

## Kaynaklar

- Miller WL. A brief history of adrenal research: Steroidogenesis - The soul of the adrenal. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;37:5–14.
- Miller WL. Molecular biology of steroid hormone synthesis. *Endocr Rev.* 1988;9:295–318.
- Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349: 776-788. (D III)
- Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(9):4048-4053.
- Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):364-389.
- Kirkgoz T, Guran T. Primary adrenal insufficiency in children: Diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(4):397-424.
- Husebye ES, Pearce SH, Krone NP, Kämpe O. Adrenal insufficiency. *Lancet.* 2021;397(10274):613-29.
- Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(11):4043-4088.
- Malikova J, Flück CE. Novel insight into etiology, diagnosis and management of primary adrenal insufficiency. *Horm Res Paediatr.* 2014;82(3):145-57.
- Güran T. Latest Insights on the Etiology and Management of Primary Adrenal Insufficiency in Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2017;9(Suppl 2):9-22.
- Erichsen MM, Løvås K, Skinningsrud B, et al. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(12):4882-4890.
- Wijaya M, Huamei M, Jun Z, et al. Etiology of primary adrenal insufficiency in children: a 29-year single-center experience. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019;32(6):615-622.
- Capalbo D, Moracas C, Cappa M, et al. Primary Adrenal Insufficiency in Childhood: Data From a Large Nationwide Cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(3):762-773.
- Working Group on Neonatal Screening of the European Society for Paediatric Endocrinology. Procedure for neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Horm Res.* 2001;55(4):201-205.
- Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE, Ritzén EM, Sippell WG, Speiser PW. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Horm Res.* 2002;58(4):188-195.
- Homma K, Hasegawa T, Takeshita E, et al. Elevated urine pregnanetriolone definitively establishes the diagnosis of classical 21-hydroxylase deficiency in term and preterm neonates. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(12):6087-6091.
- Guran T, Kara C, Yildiz M, et al. Revisiting Classical 3 $\beta$ -hydroxysteroid Dehydrogenase 2 Deficiency: Lessons from 31 Pediatric Cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3).
- Yildiz M, Isik E, Abali ZY, et al. Clinical and Hormonal Profiles Correlate With Molecular Characteristics in Patients With 11 $\beta$ -Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(9):e3714-e24.
- Kandemir N, Yordam N. Congenital adrenal hyperplasia in Turkey: a review of 273 patients. *Acta Paediatr.* 1997;86:22–25.
- Bas F, Toksoy G, Ergun-Longmire B, et al. Prevalence, clinical characteristics and long-term outcomes of classical 11 $\beta$ -hydroxylase deficiency (11BOHD) in Turkish population and novel mutations in CYP11B1 gene. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;181:88–97.
- El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet.* 2017;390(10108):2194-2210.
- Güran T, Tezel B, Çakır M, et al. Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia in Turkey: Outcomes of Extended Pilot Study in 241,083 Infants. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2020;12(3):287-294.
- Witchel SF. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: beyond 17-hydroxyprogesterone concentrations. *J Pediatr (Rio J).* 2019;95(3):257-9.
- Miller WL. Congenital Adrenal Hyperplasia: Time to Replace 17OHP with 21-Deoxycortisol. *Horm Res Paediatr.* 2019;91(6):416-20
- Rushworth RL, Torpy DJ, Falhammar H. Adrenal Crisis. *N Engl J Med.* 2019;381(9):852-61.
- Rushworth RL, Torpy DJ, Stratakis CA, Falhammar H. Adrenal Crises in Children: Perspectives and Research Directions. *Horm Res Paediatr.* 2018;89(5):341-51.



27. Kinnett K, Noritz G. The PJ Nicholoff Steroid Protocol for Duchenne and Becker Muscular Dystrophy and Adrenal Suppression. PLoS Curr. 2017;9.
28. Webb EA, Krone N. Current and novel approaches to children and young people with congenital adrenal hyperplasia and adrenal insufficiency. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2015;29(3):449-468.

# 46,XX Cinsiyet Gelişim Bozukluğu

## - Androjen Fazlalığı

## - Fetoplasental Nedenler

# 8

Firdevs BAŞ

### - SİTOKROM P450 OKSİDOREDÜKTAZ (POR) EKSİKLİĞİ

Sitokrom P450 oksidoredüktaz (POR), tüm mikrozomal sitokrom P450 enzimlere; [17 $\alpha$  hidroksilaz /17,20 liyaz (CYP17A1), 21-hidroksilaz (CYP21A2), aromataz (CYP19A1) ve hepatik enzim lanosterol 14 $\alpha$ -demetilaza (CYP51A1)] elektron sağlayan tek flavoproteindir. P450 sitokrom enzimlerden (CYP) bazıları karaciğerde ilaçların ve ksenobiyotiklerin metabolize edilmelerinde, retinoik asit homeostazisinde (CYP26) görev alır. POR eksikliği nadir bir konjenital adrenal hiperplazi (KAH) nedeni olup, adrenal kortekste 21 hidroksilaz, 17 $\alpha$ -hidroksilaz/17,20 liyaz ve aromataz enzimlerinin parsiyel eksiklikleri ile ortaya çıkar ve bulguları bu enzim eksiklerinin kombinasyonu ile ilişkilidir.

İlk kez 1985 yılında Peterson ve arkadaşları tarafından cinsiyet gelişim bozukluğu (CGB) olan erkek bebekte kısmi CYP21A2 ve CYP17A1 enzim eksikliklerinin birlikte bulunduğu ve araştırmacılar tarafından mikst oksidaz hastalığı olarak tanımlanan, POR eksikliğine sahip olan vaka bildirilmiştir. 21-hidroksilaz eksikliği (21-OHE) veya 17-hidroksilaz (17-OHE) eksikliği ile karıştırılabilen olgularda CYP21A2 ve CYP17A1 genlerinde mutasyon gösterilememiştir. Sendromik bazı bulguların eşlik ettiği, POR enzim aktivitesinde azalmanın da belirlendiği Antley-Bixler sendromu (ABS) ilk kez 1975 yılında tanımlanmıştır. Bu sendroma kız ve erkek çocuklarda CGB yanında kraniyosinostoz, brakifali, yüzde hipoplazi, koanal stenoz veya atrezi, humeroradyal sinostoz, ulnada eğilme

gibi çeşitli iskelet anomalileri, kalp ve böbrek malformasyonları gibi anomalilerin eşlik ettiği gözlenmiştir.

Adrenal ve gonadal steroid hormon sentezinde görevli üç ayrı enzim (CYP17A1, CYP19A1 ve CYP21A2) aktivitesinde kısmi azalmanın olduğu POR eksikliği; kesin olarak ilk kez 2004 yılında farklı araştırmacılar tarafından bildirilmiştir.

### Klinik bulgular

POR eksikliğinin klinik bulguları geniş bir yelpazede değişkenlik gösterir. Yakın zamanlarda moleküler analiz ile POR eksikliği doğrulanan, iki ayrı meta-analizde (Burkhard ve ark., 2017; 25 çalışma ve 130 vaka, Dean ve ark., 2020, 30 çalışma, 24 ayrı ulus ve 90 vaka) klinik özellikler ve genetik analiz sonuçları, fenotip-genotip ilişkisi bildirilmiştir. Kısmi CYP21A2 (21-hidroksilaz), CYP17A1 (17- $\alpha$  hidroksilaz) ve CYP19A1 (aromataz) enzim eksiklikleri, adrenal ve gonadal steroid sentezinin bozulmasından sorumludur. Klinik bulgular bu enzim eksikliklerinin derecesi ile ilişkilidir. Çok hafif POR eksikliği vakalarında bulgular geç ortaya çıkabilir. Adrenal steroid sentezi **Şekil 1**'de gösterilmiştir.

Moleküler tanı ile doğrulanmış POR eksikliği belirlenen, hem erkek (46, XY) hem de kızlarda (46, XX) yaklaşık %75 oranında CGB ortaya çıkmaktadır. CYP21A2 enzim eksikliği kızlarda virilizasyona (kliteromegali, labial füzyon, hipoplastik labialar), CYP17A1 enzim eksikliği ise erkeklerde yetersiz maskülinizasyona (mikropenis, inmemiş testis, vb) neden olmaktadır. Plasentada CYP19A1 aktivitesinde azalma, dişi fetusun ve annenin virilizasyonu-na neden olur. Kızlar intrauterin aşırı androjen maruz kalmaya bağlı olarak kuşkulu genital

yapı ile doğar, doğumdan sonra virilizasyon ilerleyici özellik göstermez. POR geninde hastalık nedeni olan bazı patojenik varyantlar hem kızlarda hem de erkeklerde CGB'ye yol açmayabilir, bebekler normal dış genital yapı ile doğabilir.

Her iki cinste de glukokortikoid (GK) eksikliği ve mineralokortikoid (MK) fazlalığı ortaya çıkabilir. Krone ve ark. tarafından adrenokortikotropik hormon (ACTH) uyarı testi yapılan POR eksikliği vakalarının %43'ünde ağır (kalıcı GK yerine koyma tedavisi gereken), %40'ında kısmi (yalnızca stres durumunda GK yerine koyma tedavisi gereken) ve %10'unda ise GK tedavisine gerek olmadığı bildirilmiştir.

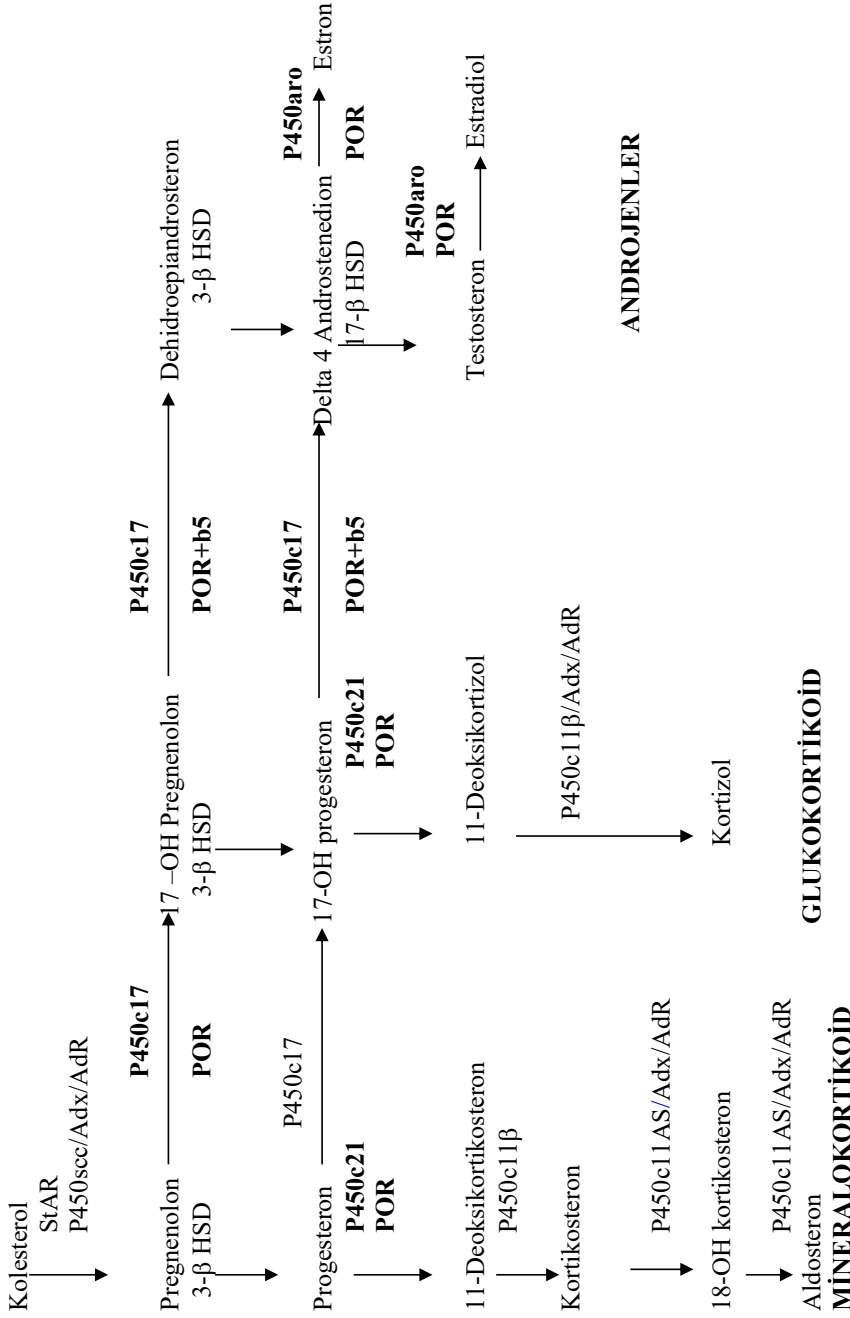
CYP17A1 enzimi eksikliğine bağlı olarak MK fazlalığı ve hafif derecede hipertansiyon ortaya çıkabilir. Hipertansiyon özellikle çocukluk çağının geç döneminde veya genç erişkinlikte bulgu verebilir.

POR eksikliğinde puberte bozuklukları ve infertilite bildirilmektedir. Bazı hafif POR eksikliği vakalarına infertilite nedeni ile tetkik yapılır iken, tanı konduğu bildirilmektedir.

Kızlar primer amenore, büyük ovarian kistler, bazı erkek vakalar ise puberte gecikmesi nedeni ile başvurabilmektedir. Erkek çocuklarda pubertenin geç başladığı, fakat ilerlediği bildirilmiştir. Spermatogenez yetersizliği nedeni ile testis biyopsisi yapılan bir erkek vakada POR eksikliği gösterilmiştir.

POR eksikliği olan fetüs nedeni ile CYP19A1 enzim eksikliğine bağlı olarak, annede gebelik sırasında hirsutizm, burun ve dudaklarda irileşme, ses kalınlaşması, akne gibi virilizasyon bulguları ortaya çıkabilir.

Moleküler analiz ile POR eksikliği tanısı doğrulanmış vakaların yaklaşık %85'inde ABS iskelet bulguları bildirilmektedir. Sterol sentezinde görevli CYP enzim aktivitelerinin bozulması ile



**Şekil 1. Adrenal steroid hormonların sentezi**

HSD :Hidroksisteroid dehidrogenaz, P450scc: 20,22 desmolaz, Adx:Adrenodoksin, AdR: Adrenodoksin redüktaz, P450c17: 17α hidroksilaz/17,20 liyaz eksikliği, P450c21: 21 hidroksilaz, P450c11β: 11-β hidroksilaz, P450c11AS: Aldosteron sentaz, **POR: P450 oksidoredüktaz**, P450aro: Aromataz

eklemlerde, kafa sütürlerinde retinoik asit birikimi olmakta, sütürlerin erken kapanmasına neden olmakta, ABS fenotipi ortaya çıkmaktadır. El bileğinde ankiloz ve radiohumeral sinostoz el bileğinde fleksiyon kontraktürüne, yalnız başına ankiloz ise el bileğinde ekstansiyon kısıtlılığına yol açar. Uzun kemiklerde özellikle femurda eğrilik, ellerde kamptodaktili, eklem kontraktürleri, araknodaktili, pes ekinovarus ve fırlak topuk deformitesi gözlenebilir. Vertebra ve kosta anomalileri, hipoplastik skapula, skolyoz, ulnar deviasyon, metakarp kısalıkları, metakarp epifizlerinde düzleşme, kubitus valgus, dar toraks ve pelvis vb iskelet anomalileri bildirilmiştir. Kraniosinostoz genellikle ağır olup, frontal bossing, geniş ön fontanel, ağır midfasiyal hipoplazi, koanal atrezi veya stenoz, burun kökü çöküklüğü, küçük ağız, yüksek damak, dar kulak kanalı ve düşük yerleşimli olan displastik kulaklar vb diğer kraniofasiyal anomaliler eşlik edebilmektedir. POR eksikliği olan ABS'de iskelet bulguları puanlanarak ağırlık derecesi belirlenebilmektedir. Hidrosefalisi olan vakalara ventriküloperitoneal şant konulması gerekebilir. POR eksikliği olan sendromik vakalara iskelet ve kraniofasiyal anomaliler dışında üriner sistem anomalileri (tek taraflı böbrek agenezisi, vezikoüreteral reflü), gastro-intestinal bulgular (ciddi gastroözofagial reflü, kabızlık, ön yerleşimli anüs vb), çift umbilikal kord, Arnold-Chiari malformasyonu ve frontal kapiller hemanjiyom gibi başka sistem bulguları eşlik edebilir.

POR eksikliği vakalarında bilişsel işlevler ve nöromotor gelişim ile ilgili bilgiler kısıtlı olup, iletim tipi işitme kaybı, uzun hastane yatışları nedeni ile ince motor, konuşma ve dil gelişiminin geri kalabileceği bildirilmektedir.

POR eksikliği vakalarında karaciğerde ksenobiyotik ve ilaç metabolizmasında önemli rolleri olan CYP (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19,

CYP2D6 ve CYP3A4) enzim aktivitelerinde de bozukluk ortaya çıkmaktadır. Bu vakalarda ilaç metabolizmasında da değişikliklerin olabileceği bilinmelidir.

## Tanı

### *Hormonal tetkikler*

Bazal serum ACTH düzeyi normal veya yüksek, kortizol düzeyi normal veya düşük, ACTH uyarı testinde kortizol yanıtı genellikle düşük bulunur. CYP21A2 ve CYP17A1 enzim eksikliklerine uygun olarak adrenal öncüllerde bozukluk saptanır. Pregnenolon, 17-OH pregnenolon, progesteron ve 17-OH progesteron düzeyi hem bazal hem de ACTH uyarısına yanıt olarak yüksek bulunur. Serum dehidroepiandrosteron (DHEA), DHEA-sülfat ve androstenedion düzeyleri, hem bazal hem de ACTH uyarısı ile normal veya düşük bulunur. Androjen düzeyleri, hem bazal hem de ACTH ve human koryonik gonadotropin (HCG) uyarısı ile düşük bulunur. İdrarda gaz kütle kromatografisi (GC-MS) ile steroid profilinde POR eksikliğindeki enzim aktivitelerinde azalmaya uygun olarak bozukluk saptanması ile tanı konur. İdrarda pregnenolon metaboliti pregnenediol, progesteron metaboliti pregnanediol düzeyleri artar. İdrarda CYP17A1 (5 $\alpha$ -tetrahidrokortikosteron, tetrakortikosteron ve 11-dehidro) ve CYP21A2 (17 $\alpha$ -hidroksipregnenolon, pregnantriol ve pregnanetriolon) enzim eksikliklerine bağlı olarak idrar metabolitleri yükselir. Likid kromatografi-kütle spektrometrisi de (LC-MS/MS) tanıda yardımcı olur.

Fetal dönemde arka kapı yolağı aktivasyonu ile 17-OH progesteron yerine 5 $\alpha$ -pregnane-3 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -diol-20-one kullanılarak androjen yapımı artar. Yenidoğan döneminde de testosteron ve androjen metabolitleri yüksek olabilir, sonra

androjen düzeyleri düşmeye başlar ve 2 aylıktan itibaren düşük bulunur. Gebelikte annenin virilizasyonu için POR eksikliği zorunlu olmayıp, fetusun CYP19A1 enzim eksikliğine benzer şekilde bulgular ortaya çıkar. Fakat CYP19A1 enzim eksikliği tanısı için kullanılan 16-hidroksiandrosteron artışı, POR eksikliğinde gözlenmez. Gebelikte annenin serumunda konjüge olmayan estriol (E3) düzeyi düşük bulunur, idrarda E3 atılımında azalma belirlenir.

### Genetik analiz

POR eksikliği otozomal resesif geçiş gösterir. *POR* geni 7. kromozomun uzun kolu (7q11.2) üzerinde, 32.9 kb büyüklüğündedir, 15 ekzon içerir ve 681 aminoasitten oluşan POR proteinini kodlar. POR geninde nokta mutasyonu, delesyon, çerçeve kayması ve kırılma bölgesinde inaktive edici mutasyonlar POR eksikliğine yol açabilmektedir. Hastalığa neden olan mutasyonlar gende belirli bölgelerde olmayıp genin herhangi bir yerinde bulunabilmektedir. POR eksikliğinde genotip-fenotip ilişkisi komplekstir. Kardeşlerdeki aynı mutasyon bile farklı fenotipik özelliklere yol açabilmektedir. Tam olarak bir korelasyon olmamasına karşın, adrenal yetersizlik, CGB, maternal virilizasyon ve iskelet bulguları mutasyon tiplerine göre bazı farklılıklar gösterebilmektedir. Günümüze kadar 60'dan fazla patojenik varyant bildirilmiş olup, en yaygın mutasyon; Avrupalılarda p.Ala287Pro, Japonlarda ise p.Arg457His olarak bildirilmektedir. Türk hastalarda ise p.399\_E401del, yakın zamanda iki kardeşle dismorfik yüz görünümü, hafif iskelet bulguları, adrenal yetersizlik ile bir kız ve bir erkek kardeşle yeni bir mutasyon (p.Ile310\_Ser313delinsThr) tanımlanmıştır. Kız kardeşle kuşku genital yapı mevcut iken, erkek kardeşle dış genital yapının normal olduğu gözlenmiştir.

ABS'nin iki klinik formu vardır: POR eksikliğinin olduğu ve otozomal resesif taşınan formunda POR geninde mutasyonlar saptanır ve kuşku genital anomali ile birlikte. Diğer formu otozomal dominant kalıtılır. *FGFR2* (fibroblast growth factor receptor 2)'de mutasyonlar saptanır ve dış genital anomali eşlik etmemektedir. *FGFR2* mutasyonları ile dış genital anomali arasında ilişki bulunamamıştır.

GK eksikliği derecesi ile genotip ilişkisi incelendiğinde homozigot ya da birleşik yanlış anlamlı mutasyon tipleri ile birleşik; bir allede yanlış anlamlı diğer allede ağır gen fonksiyonunun kaybına yol açan delesyon, kırılma, anlamsız mutasyonlardan birini taşıyanlar karşılaştırıldığında ACTH uyarısına zirve kortizol yanıtı açısından anlamlı farklılık bulunamamıştır. Homozigot p.Arg457His mutasyonuna sahip vakaların diğer yanlış anlamlı mutasyona sahip vakalara göre zirve kortizol yanıtı anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur.

Doksan vakadan oluşan seride maternal virilizasyon oranı yaklaşık %21 olarak bildirilmektedir. Maternal virilizasyon bir veya her iki allelinde p.Arg457His mutasyonu taşıyan vakalarda daha yüksek bulunmuştur. Homozigot p.Arg457His mutasyonu taşıyanlarda bu oran %67'ye kadar çıkmaktadır. Homozigot p.Ala287Pro mutasyonuna sahip vakalarda %22, diğer yanlış anlamlı/anlamsız veya tam fonksiyon kaybına yol açan birleşik heterozigot vakalarda %22 olarak bildirilmiştir.

Kuşku genital yapı ile genotip arasında da korelasyon olduğu bildirilmiştir. Homozigot p.Arg457His veya p.Ala287Pro mutasyonları 46, XX bireylerde CGB'ye neden olur iken, 46, XY bireylerde daha az sıklıkta maskülinizasyon yetersizliğine neden olur. p.Ala287Pro mutasyonu belirlenen vakalarda aromataz aktivitesinin normal olduğu, 17- $\alpha$  hidroksilaz aktivitesinin %40 ve 17-20 liyaz aktivitesinin %21

civarında bulunduğu, kızlarda virilizasyona arka yolak fetal androjen üretiminin yol açtığı, annede gebelikte virilizasyon oluşmadığı bildirilmiştir. p.Arg457His mutasyonuna sahip vakalarda 17- $\alpha$  hidroksilaz (%3), 17-20 liyaz (%0) ve aromataz (%1) aktivitesinin çok düşük olduğu gösterilmiştir.

Ağır iskelet bozuklukları ile hastalığın gidişi arasında ise fenotip-genotip korelasyonu olduğu gözlemlenmiştir. İskelet bozukluklarından, bir P450 enzimi olan ve kolesterol sentezinde rolü olan lanosterol 14 $\alpha$ -demetilaz (CYP51)'da inaktive edici mutasyonların ortaya çıkmasının katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir. Homozigot p.Arg457His mutasyonu daha hafif iskelet anomalilerine yol açar iken, birleşik heterozigot p.Arg457His ve ağır fonksiyon kaybına yol açan patojenik varyant birlikte daha ağır iskelet anomalisine neden olmaktadır.

### **Diğer tetkikler**

Kraniyosinostoz, hidrosefali, koanal stenoz vb kraniyofasiyal anomaliler için kraniyal görüntüleme (bilgisayarlı tomografi veya MRI) yapılır. Kemik deformitelerini göstermek için uzun kemik grafileri çekilir. Konjenital kalp anomalileri için ekokardiyografi, üriner sistem anomalisi aramak için üriner sistem, iç genital yapı özelliklerini belirlemek ve ergen kızlarda ayrıca büyük over kistlerini göstermek için pelvik ultrasonografi yapılır.

### **Ayırıcı tanı**

POR eksikliği izole 21-hidroksilaz eksikliğine veya 17 $\alpha$ -hidroksilaz/17-20 liyaz eksikliğine bağlı KAH tipleri ile karışır. Ayrıca 11 $\beta$ -hidroksilaz eksikliği (GK eksikliği ve MK fazlalığı, hipertansiyon, 46, XX bireylerde kuşku genital yapı) ve 3 $\beta$ -hidroksisteroid dehidro-

genaz eksikliği (GK eksikliği ve 46, XY ve daha az sık olarak 46, XX bireylerde kuşku genital yapı) ayırıcı tanıya girmektedir. LC-MS/MS ile steroid profili ve genetik analiz ayırıcı tanıya yardımcı olur. Günümüzde LC-MS/MS ile tanı koyma ve tedavinin takibini yapmanın klinik önemine dikkat çekilmekte ve halen bu alanda araştırmalara devam edilmektedir.

Otozomal kalıtılan kraniyosinostoz sendromları; Pfeiffer ve Crouzon sendromları, Apert sendromu, Muenke sendromu ve Saethre sendromu ayırıcı tanıya girmektedir. Sitokrom P450 26B1 eksikliği; ABS'dakine benzer iskelet anomalilerine yol açar. Tanatoforik displazi, Shrintzen-Goldberg sendromu, Bent-kemik displazileri, osteogenesis imperfekta gibi iskelet anomalileri ile karakterize hastalıklar ile de ayırıcı tanı yapılmalıdır.

Gebeliğin erken dönemlerinde annenin ağızdan yüksek doz flukonazol almasının teratojenik olduğu ve bebekte ABS benzeri fenotipe yol açtığı bildirilmiştir.

### **Tedavi**

Endokrinoloji, klinik genetik, beyin cerrahisi, otolaringoloji, üroloji, kardiyoloji vb birçok disiplin birlikte çalışarak POR eksikliği vakalarının yönetilmesinde görev alır.

GK eksikliği olan vakalarda glukokortikoid yerine koyma tedavisi uygulanır.

Kızlarda dış genital yapı ameliyat ile düzeltilmelidir. Vajinal hipoplazi nedeni ile vajinal rekonstrüksiyon uygulanır. Puberte döneminde estrogen replasmanı başlanır. Karaciğerde estrogen ve GK metabolizmasını sağlayan CYP3A4 enzimi de etkilenmiş olabileceğinden estrogen ve GK'lerin hepatik klirensi azalır ve dolaşımda düzeyleri artar. Bu neden ile estrogen tedavisi için dermal estrogen ("patch") uygulaması tercih edilir.

Erkeklerde mikropenis için androjen tedavisi ve ergenlik döneminde cins steroidi yerine koyma tedavisi başlanması önerilir.

Büyük over kistleri spontan rüptüre olarak, akut batına, over torsiyonuna yol açabilir. Bu kistler estrogen tedavisi ile küçülebilir.

Kraniyosinostoz nedeni ile cerrahi tedavi ile sütürlerin açılması gerekebilir. Hidrosefali nedeni ile ventriküloperitoneal şanta ihtiyaç olabilir. Hava yolu darlıkları uygun zamanda düzeltilinceye kadar endotrakeal entübasyona ihtiyaç duyulabilir, trakeostomi açılabilir. Eklem kontraktürleri ve el bileği sinostozu için fizik tedavi uygulanır.

## Prenatal tanı

Anne idrarında steroid metabolitleri analizi ile (GC-MS) androsteron düzeyi yüksekliği ve estriol düzeyi düşüklüğü ile birlikte epiallopregnanediol düzeyinin artışının gösterilmesi gereklidir. Ayrıca ABS vakalarında antenatal ultrasonografi yardımıyla ağır malformasyonlar gösterilebilir ve tanıda yardımcı olur. Moleküler analiz ile de tanı doğrulanabilir.

Ailede etkilenmiş bireye moleküler genetik analiz yapılmış ve hastalık nedeni patojenik varyantlar belirlenmiş ise preimplantasyon genetik tanı uygulanabilir.

Gebeliğin erken döneminde prenatal tanı olanakları ile bebeğin etkilendiği belirlenir ise aileye gebeliğin sonlandırılması önerilebilir.

## - PLASENTAL-FETAL AROMATAZ EKSİKLİĞİ

Sitokrom P450 enzimlerinden aromataz enzimi; plasenta, gonad, beyin, karaciğer ve yağ doku gibi birçok dokuda eksprese edilen ve androjenlerden estrogenlerin sentezini sağlayan bir enzimdir. Aromataz enzimi geni

(*CYP19A1*); 15q21.1 üzerinde yer almakta olup, 9 ekzonlu, yaklaşık 35 kb büyüklüğündedir. Plasental-fetal aromataz eksikliği nadir görülür ve otozomal resesif kalıttır, *CYP19A1* geninde inaktive edici mutasyonlar enzim eksikliğine yol açar. Son yıllarda preeklampsi ve plasental iskemi gibi durumlarda da plasental aromataz ekspresyonu ve işlevinde azalma olduğu gösterilmiştir.

Anne ve fetus adrenal bezinde üretilen dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S); 3 β-hidrosterid dehidrogenaz (HSD) ve 17β-HSD enzimi etkisiyle androstenedion, testesteron ve 16-hidroksi DHEA-S'e (16OH DHEA-S) dönüştürülür. Aromataz enzimi ile bu 3 öncülünden sırası ile estron, estradiol ve estriol üretilir. Aromataz enzimi eksikliğinde estrogenlere dönüşüm olamayıp, androjenler artar, hem anne hem de kız bebek virilize olur. Aromataz eksikliği olan kız bebeklerde normal kızlara göre yaşamın ilk 2 yılında hem bazal hem de GnRH uyarılı FSH düzeylerinin daha yüksek, estradiol ve estron düzeylerinin ise daha düşük olduğu bildirilmektedir. Gonadotropin düzeyleri, özellikle FSH düzeyi yükselmesi uzun süreli olur ise androjenlerin artışı ve estrogen eksikliği ile GnRH puls jeneratörü geriye dönüşsüz olarak etkilenmektedir. Estrogen düzeyi düşük ve geri bildirim mekanizması işlemediği için FSH uyarısı ile overlerde androjen artışı ve kist gelişimi, multistik over görünümü ortaya çıkabilir. Son yıllarda gonadotropin düzeyleri normal, overlerde büyük kistler bulunmayan, maternal virilizasyonu olmayan, overleri hipoplastik olan bazı vakalar bildirilmiştir.

Erkeklerde fetal ve yenidoğan döneminde, puberte öncesi dönemde testislerde aromataz aktivitesinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Enzim eksikliği olan erkek bebekte postnatal ilk 2 hafta testosteron ve androstenedion yüksek bulunmakta ve sonra normal sınırlara ilk ayda



düşmektedir. İnhibin B düzeyi normal sınırlar içinde saptanmaktadır. Fetal ve yenidoğan testislerinde lokal estojen yokluğu erişkin testis gelişim ve fonksiyonunu etkileyebileceği ileri sürülmektedir.

## Klinik bulgular

Plasental aromataz eksikliğinde androjenlerin artışı ile gebeliğin ikinci yarısında annede hirsutizm, ses kalınlaşması, akne, klitoris büyümesi gibi virilizasyon bulguları ortaya çıkar. Bu bulgular kadın doğum uzmanı için aromataz eksikliği açısından uyarıcı olmaktadır. Doğum sonrası annedeki hiperandrojenemi bulguları gerilemeye başlar ve kaybolur. Bebek zamanında ve normal doğum ağırlığı ile doğar. Kız bebekler ağır virilize olur, kuşuklu genital yapı ile dünyaya gelir. Erkek bebeklerde dış genital yapı normal bulunur. Kız bebeklerde overler büyük ve multipl kistler içerebilir. Doğumdan sonra kız bebekte ilk aylarda androjenler yüksek saptanır iken, sonra bazı vakalarda hızla düşüp, normal sınırlara inebilmektedir. Ergenlik döneminde adolesan kızlar, puberte gecikmesi, hipergonadotropik hipogonadizm, over kistleri, primer amenore, hiperandrojenemi (hirsutizm, akne, kliteromegali vb) bulguları ile başvurabilir. Enzim eksikliği olan erkeklerin hepsinde erişkin dönemde uzun boy, değişen derecelerde hafif testis hipofonksiyonu bildirilmektedir.

Psikoseksüel çalışmalarda, fetal dönemde kız bebeklerde artmış olan androjenlerin beyin üzerine etkileri ile cinsel davranış ve kimliğin etkilendiği belirtilmektedir. 46, XX bireylerin çoğunun kız kimliğinde yetiştirildiği, az sayıdaki vakanın ise erkek kimliğinde yetiştirilerek, erkek yönünde düzeltici ameliyatlar (salpingo-ooforektomi, histerektomi, mastektomi) uygulandığı bildirilmektedir. Prenatal androjenlere

mazuriyet ve estrojen eksikliği, sosyo-kültürel etkiler cinsel kimlik seçimini etkilemektedir.

Estrojenler kemik mineralizasyonunda ve kemik kitlesinin artırılmasında önemli role sahiptir. Estrojen eksikliği, özellikle puberte öncesi dönemde, iskelet olgunlaşmasını geciktirmekte, estrojen tedavisi ile kemik yaşında ilerleme olmaktadır. Kemik mineral yoğunluğu düşük bulunmakta ve puberte öncesinde düşük doz estrojen tedavisine gereksinim olabilmektedir. Enzim eksikliği kısmi ise kemik mineral yoğunluğu normal bulunabilmektedir.

Aromataz eksikliği olan erkeklerde insülin direnci, lipid bozuklukları ve metabolik sendrom tariflenmiş olup, estrojen tedavisi ile düzelme olduğu bildirilmiştir. Kızlarda ise karbonhidrat metabolizması, lipid profili ile estrojen eksikliği arasında ilişki henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bir kız ergende estrojen tedavisi ile düzelen hafif lipid bozukluğu, prepubertal bir kız çocukta ise hiperandrojenemi ve FSH yüksekliği ile birlikte insülin direnci ve glukoz intoleransı, erkence başlayan puberte bulguları bildirilmiştir. GnRHa analog tedavi uygulanıp, gonadotropin düzeyleri ve androjen düzeyleri düşürülmüş, ancak insülin direnci için hem estrojen hem de metformin tedavisine yanıt alınamamıştır. Bu durum, kızlarda aromataz eksikliğindeki metabolik bozuklukların geri dönüşümsüz olabileceğini akla getirmiştir. Kızlarda androjen fazlalığı ve estrojen azlığının insülin duyarlılığı programını daha intraüterin hayattan itibaren değiştirdiği ileri sürülmüştür.

## Tanı

Gebelikte serum androstenedion, testosteron ve dihidrotestosteron (DHT) gibi androjenlerin çok yüksek bulunmasına karşın, serum estriol düzeylerinin düşük bulunması tanıda yol göstericidir. Ayrıca dondurulmuş plasental doku-

dan aromataz aktivitesi bakılarak tanı doğrulanabilmektedir. 46, XX bebekte kuşkulu genital yapı nedeni ile konjenital adrenal hiperplazi (KAH) ayırıcı tanıda yer alır. Fakat annenin gebelikte virilize olması ile KAH vakalarından ayırt edilir.

Günümüze kadar *CYP19A1* geninde yanlış anlamlı, anlamsız, küçük delesyon ve insersiyonlar, kırılma yeri, büyük intragenik delesyon gibi 30'dan fazla hastalığa yol açan patojenik varyant bildirilmiştir. Bu mutasyonların çoğunun ekzon 5 ve ekzon 9'da lokalize olduğu gözlenmiştir.

## Tedavi

Estrojen eksikliği etkilerini azaltmak için puberte öncesi dönemden itibaren estrojen yerine koyma tedavisi önerilmektedir. Bu konuda henüz tam bir fikir birliği ve rehberler yoktur. Prepubertal dönemde düşük dozda, pubertal dönemde ise giderek doz artırılarak tam doz estrojen ve sonrasında beraberinde progesteron ilave edilerek menarşın sağlanması, siklik estrojen-progesteron tedavisine devam edilmesi önerilmektedir. Büyük over kistleri estrojen tedavisi ile gerileyebilmekte ve over torsiyonu engellenebilmektedir.

46, XX ve kız yetiştirilen bireylerin dış genital bölgesinin dişi olarak düzeltilir. 46, XX ve erkek yetiştirilen çocuklarda ise erkek yönünde düzeltici cerrahi girişimler uygulanır. Aile ve çocuğa psikososyal destek verilir. Erkek ve kızlarda fertilité ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır. Erkeklerde sperm analizinde oligospermi ve sperm motilitesinde bozukluk, kadınlarda genital rekonstrüksiyonun fertilitéyi etkilediği gözlenmiştir.

Aromataz eksikliğinin yol açtığı metabolik bozukluklar erkeklerde düşük doz estrojen tedavisine yanıt vermesine karşın, kızlarda yeterli yanıt alınamamaktadır.

## Kaynaklar

1. Scott RR, Miller WL. Genetic and clinical features of p450 oxidoreductase deficiency. *Horm Res.* 2008;69(5):266-275.
2. Miller WL. Steroidogenic electron-transfer factors and their diseases. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2021; 26(3):138-148.
3. Idkowiak J, Cragun D, Hopkin RJ, Arlt W. Cytochrome P450 Oxidoreductase Deficiency. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2017, p.1-23
4. Burkhard FZ, Parween S, Udhane SS, Flück CE, Pandey AV. P450 Oxidoreductase deficiency: Analysis of mutations and polymorphisms. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;165(Pt A):38-50.
5. Miller WL. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Rare defects in adrenal steroidogenesis. *Eur J Endocrinol.* 2018; 179(3):R125-R141.
6. Reisch N, Taylor AE, Nogueira EF, et al. Alternative pathway androgen biosynthesis and human fetal female virilization. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(44):22294-22299.
7. Pandey AV, Flück CE. NADPH P450 oxidoreductase: structure, function, and pathology of diseases. *Pharmacol Ther.* 2013;138(2):229-254.
8. Krone N, Reisch N, Idkowiak J, et al. Genotype-phenotype analysis in congenital adrenal hyperplasia due to P450 oxidoreductase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(2):E257-267.
9. Marsh CA, Auchus RJ. Fertility in patients with genetic deficiencies of cytochrome P450c17 (CYP17A1): combined 17-hydroxylase/17,20-lyase deficiency and isolated 17,20-lyase deficiency. *Fertil Steril.* 2014; 101(2):317-322.
10. Dean B, Chrisp GL, Quartararo M, et al. P450 Oxidoreductase Deficiency: A Systematic Review and Meta-analysis of Genotypes, Phenotypes, and Their Relationships. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(3):dgz255.
11. Miller WL, Huang N, Agrawal V, Giacomini KM. Genetic variation in human P450 oxidoreductase. *Mol Cell Endocrinol.* 2009; 300(1-2):180-184.
12. Flück CE, Mallet D, Hofer G, et al. Deletion of P399\_E401 in NADPH cytochrome P450 oxidoreductase results in partial mixed oxidase deficiency. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011; 412(4):572-577.
13. Sahakitrungruang T. Clinical and molecular review of atypical congenital adrenal hyperplasia. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;20(1):1-7.

14. Pandey AV, Sproll P. Pharmacogenomics of human P450 oxidoreductase. *Front Pharmacol.* 2014;5:103.
15. Unal E, Demiral M, Yıldırım R, Taş FF, Ceylaner S, Özbek MN. Cytochrome P450 oxidoreductase deficiency caused by a novel mutation in the POR gene in two siblings: case report and literature review. *Hormones (Athens).* 2021; 20(2):293-298.
16. Li Z, Liang Y, Du C, et al. Clinical applications of genetic analysis and liquid chromatography tandem-mass spectrometry in rare types of congenital adrenal hyperplasia. *BMC Endocr Disord.* 2021;21(1):237.
17. Reisch N, Idkowiak J, Hughes BA, et al. Prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia caused by P450 oxidoreductase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(3):E528-536.
18. Fukami M, Ogata T. Congenital disorders of estrogen biosynthesis and action. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021 Sep 13:101580.
19. Kaňová N, Bičíková M. Hyperandrogenic states in pregnancy. *Physiol Res.* 2011;60(2):243-252.
20. Hakim C, Padmanabhan V, Vyas AK. Gestational Hyperandrogenism in Developmental Programming. *Endocrinology.* 2017;158(2):199-212.
21. Jones ME, Boon WC, McInnes K, Maffei L, Carani C, Simpson ER. Recognizing rare disorders: aromatase deficiency. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3(5):414-421.
22. Belgorosky A, Guercio G, Pepe C, Saraco N, Rivarola MA. Genetic and clinical spectrum of aromatase deficiency in infancy, childhood and adolescence. *Horm Res.* 2009;72(6):321-330.
23. Perez-Sepulveda A, Monteiro LJ, Dobierzewska A, et al. Placental Aromatase Is Deficient in Placental Ischemia and Preeclampsia. *PLoS One.* 2015;10(10):e0139682.
24. Berkane N, Liere P, Lefevre G, et al. Abnormal steroidogenesis and aromatase activity in pre-eclampsia. *Placenta.* 2018;69:40-49.
25. Baronio F, Ortolano R, Menabò S, et al. 46, XX DSD due to Androgen Excess in Monogenic Disorders of Steroidogenesis: Genetic, Biochemical, and Clinical Features. *Int J Mol Sci.* 2019 ;20(18):4605.
26. Acar S, Erbaş IM, Paketçi A, et al. A novel compound heterozygous variant in CYP19A1 resulting in aromatase deficiency with normal ovarian tissue. *Turk J Pediatr.* 2020;62(5):826-830.
27. Özen S, Atik T, Korkmaz Ö, et al. Aromatase Deficiency in Two Siblings with 46,XX Karyotype Raised as Different Genders: A Novel Mutation (p.R115X) in the CYP19A1 Gene. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2020;12(1):109-112.
28. Dursun F, Ceylaner S. A Novel Homozygous CYP19A1 Gene Mutation: Aromatase Deficiency Mimicking Congenital Adrenal Hyperplasia in an Infant without Obvious Maternal Virilisation. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2019;11(2):196-201.
29. Akçurum S, Türkkahraman D, Kim WY, Durmaz E, Shin JG, Lee SJ. A Novel Null Mutation in P450 Aromatase Gene (CYP19A1) Associated with Development of Hypoplastic Ovaries in Humans. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2016;8(2):205-210.
30. Guercio G, Di Palma MI, Pepe C, et al. Metformin, estrogen replacement therapy and gonadotropin inhibition fail to improve insulin sensitivity in a girl with aromatase deficiency. *Horm Res.* 2009;72(6):370-376.

# 46,XX Cinsiyet Gelişim Bozukluğu - Androjen Fazlalığı - Maternal Nedenler

## 9

Şükran POYRAZOĞLU

Luteomalar, teka lutein kistleri, granuloza hücreli tümörler, stromal hipertekozis, Sertoli-leydig hücreli tümörler ve Krukenberg tümörleri gebelikte steroid üreten over tümörlerdir ve maternal virilizasyona neden olurlar.

### LUTEOMA

Maternal virilizasyon en sık iyi huylu luteomalar ve teka lutein kistleri ile gelişmektedir. Luteoma nonneoplastik hiperplastik over tümörüdür ve adneksiyel kitleler içindeki oranı yaklaşık %0.7 olarak bildirilmektedir ancak sıklığının bildirilenden daha fazla olduğu düşünülmektedir. Genellikle sezaryan veya postpartum tüp ligasyonu sırasında insidental olarak saptanmaktadır. Gebelik luteoması mikroskopik boyutlardan 20 cm' e kadar değişebilen boyutta solid nodüller şeklindedir. Hastaların yaklaşık 1/3'ünde iki taraflıdır ve yaklaşık

yarısında da multinodüler olarak izlenmektedir. Luteoma genellikle gebelik sonrası geriler ve spontan olarak gerilediğinden genellikle tedavi gerekmemektedir. Diğer gebeliklerde tekrarlama beklenmemekle birlikte nadir olarak sonraki gebelikte de gelişebilmektedir. Luteomalar maternal ve fetal virilizasyona neden olabilmekte ve maternal hirsutizm ve virilizasyon ile gebelik döneminde karşımıza çıkabilmektedir. Luteoma oluşumundaki en önemli uyaran insan koriyonik gonadotropin (hCG)'dir ve hCG uyarısına bağlı luteinize stromal hücrelerin proliferasyonu sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Plasental hCG overde teka hücrelerinden androjen yapımını başlatmaktadır. Luteomalı gebelerde serum testosteron, androstenedion, dihidrotestosteron ve idrar 17-ketosteroid düzeyi artmaktadır. Doğumdan sonra 24 saat sürecinde annede dihidroepiandrosteronsülfat (DHEAS), testosteron

ve androsteron düzeyleri yüksek bulunmuştur, östradiol düzeyi ise 24 saat içinde doğum öncesi dönemdeki düzeye düşmektedir bu da plasental aromataz enzim aktivitesinin etkinliğini göstermektedir. Fetal virilizasyon için annede hiperandrojenemi gerekli olmasına karşın, tek başına yeterli olmadığı ve plasental androjen yıkımı gibi diğer faktörlerinde rol oynadığı belirtilmektedir. Yüksek androstenedion plasental aromataz enzimi ve 17-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz enzimi tarafından testosteron ve östrona dönüştürülmektedir. Luteoma %25-30 oranında hormonal olarak aktiftir ve annede virilizasyon gelişir, ancak fetusun virilizasyonu kordon kanındaki androjen düzeyi ile ilgilidir. Aromataz enziminin kapasitesini aşan düzeyde androjen üretimi olursa fetal virilizasyon gelişmektedir. Annedeki hiperandrojenemiden fetusun korunmasında en önemli etken plasental aromataz aktivitesidir. Annede yüksek düzeyde bulunan testosteronun östrona aromatisasyonu yeterli olmazsa fetüsta virilizasyon gelişmektedir. Virilize annelerden doğan bebeklerde farklı derecelerde virilizasyona rastlanmaktadır. Fetüsün virilizasyon derecesi gebelik evresine ve androjenlere mağruz kalma süresine bağlıdır. Genellikle gebelik luteomasına bağlı fetal virilizasyonda olgular prader evre 1-3 olarak değerlendirilmektedir. Nadiren prader evre 5 olgu bildirilmiştir. Gebelikte overde solid kitlesi olan ve biyokimyasal hiperandrojenemi saptanan hastalarda, 46,XX fetus virilizasyon açısından değerlendirilmelidir. Şayet hiperandrojenemi gebelik sonrası düzeliyorsa hastalarda ön planda gebelik lutoması düşünülmelidir.

### TEKA-LUTEİN KİSTLERİ

Gebe kadınların yaklaşık %1-2'sinde adneksiyal kitle saptanmaktadır. Bunların büyük

çoğunluğu korpus luteum kistleri, teka lutein kistleri gibi fonksiyonel kistlerden oluşmaktadır. Fonksiyonel over kistleri çoğunlukla gebeliğin ilk trimesterinde saptanır ve genellikle spontan olarak 16. gebelik haftasına kadar gerilemektedir. Akut bir komplikasyon gelişmedikçe müdahale edilmesine gerek yoktur. Ayırıcı tanıda benign kistik teratomlar, seröz kistadenomlar, paraovaryen kistler, müsinöz kistadenomlar, endometriyomalar ve malign tümörler düşünülmelidir. Teka lutein kistleride luteomalar gibi gebelerin yaklaşık %30'unda hirsutizm ve virilizasyona yol açmaktadır. Luteomaya benzer şekilde bu gebelerde de serum testosteron, androstenedion, dihidrotestosteron ve idrar 17-ketosteroid düzeyi artmaktadır. Bu gebelerin 46,XX fetuslarında da virilizasyon gelişebilmektedir.

### TÜMÖRLER

Over ve adrenal kaynaklı tümörler yüksek androjen düzeylerine ve bunun sonucu olarak da klinik tablonun hızlı ilerlemesine ve hızlı gelişen virilizasyon bulgularına yol açmaktadırlar.

### PRİMER OVER TÜMÖRLERİ

Over tümörlerinin yaklaşık %5'i androjen salgılayan tümörlerdir. Klinik belirti ve bulguları genellikle yaşamın ileri dönemlerinde hızlı bir şekilde ortaya çıkar. Virilizan over tümörleri içerisinde de en sık Sertoli-Leydig hücre tümörleri yer almaktadır. Brenner tümörleri, lipoid hücre tümörleri, granuloza hücreli tümör, dermoid kistler ve müsinöz ve seröz kistik adenokarsinomlar da overin diğer virilizasyona neden olan tümörleridir.

Sertoli-Leydig hücre tümörü (Arrhenoblastoma): Sertoli-Leydig hücre tümörü overin seks-kord stromal tümör grubundadır. Solid

over tümörlerinin yaklaşık %1' ini oluşturmaktadır ve androjen üretirler. Gebelikle birlikte bu tümörlerin görülme oranı çok düşüktür ve gebelikte %69-87 oranında virilizasyona neden olmaktadır. Sertoli-Leydig hücre tümörü yaşamın ikinci ve üçüncü dekadlarında daha sık gözlenmektedirler. Genellikle tek taraflı görülürler. Erkek tipi kellik, ses kalınlaşması, memelerde küçülme, kas kitlesinde artış, kliteromegali klinik bulgular arasındadır. Hormonal olarak aktif tümörler 46,XX fetüste virilizasyona yol açmaktadır. Hormonal olarak aktif olmayan tümörü olan hastalardan doğan 46,XX bebeklerde dış genital yapı normaldir.

## SEKONDER OVER TÜMÖRLERİ

Vücudun diğer organlarında gelişen tümörlerin overlere metastaz yapmasına çok seyrek olarak rastlanmaktadır. Krukenberg tümörü mide- bağırsak sistemi tümörlerinin overe metastazına ikincil gelişen tümörlerdir ve tüm over kanserleri arasında %1-2 oranında görülmektedir. Gastrointestinal sistemden kaynaklanana Krukenberg tümörü dışında, daha az sıklıkla meme, safra kesesi, kolon, appendiks ve pankreas tümörleri de overe metastaz yapabilmektedir. Krukenberg tümörleri solid ve %80 her iki overde de bulunur. Gebelik sırasında saptanan Krukenberg tümürlü gebelerin tümünde hirsutizm ve virilizasyon gelişmektedir ve 46,XX fetüsta da virilizasyon oluşmaktadır.. Gebelerde özellikle plazma testosteron ve androstenedion düzeylerinde önemli düzeylerde artış (50-200 kat) olurken, DHEAS ve dihidrotestosteron düzeylerinde ise hafif miktarlarda artış saptanmaktadır.

## ADRENAL KAYNAKLI HİPERANDROJENEMİ NEDELERİ

Adrenokortikal adenom ve karsinomlar: Gebelik sırasında annede adrenokortikal tümörün varlığı hem anne, hem de 46,XX fetüste virilizasyona yol açmaktadır. Adrenal adenomlar, adrenal bezin benign tümörleridir. Adrenal bezin en sık görülen kitle lezyonlarından olup görüntülemelerde sıklıkla rastlantısal olarak tespit edilmektedirler. Adrenal adenomlar, bezin korteks adı verilen dış tabakasından kaynaklanırlar ve epitelyum hücrelerinden köken alırlar. Genellikle küçüktürler; nadiren boyutları 4 cm'yi geçebilmektedir. Eğer adrenal adenom hormon üretiyorsa fonksiyonel (hormonal aktif) adenom, hormon üretimi yoksa fonksiyonsuz adenom olarak adlandırılmaktadır. Adrenal adenomların %85'i fonksiyonsuzdur. Hormonal aktif adenomlarda gebelerde hirsutizm ve virilizasyon yaparken 46,XX fetüsta da virilizasyona yol açmaktadır.

Primer adrenokortikal karsinom nadir, genellikle kötü prognozlu ve yüksek derecede malign bir tümördür. Adrenokortikal karsinom nadir bir tümördür, insidansı yaklaşık olarak milyonda 1-2 civarındadır. Vakaların çoğu 30-50 yaş arası ortaya çıkmaktadır. Bu nadir karsinom kadınlarda daha sıktır. Adrenokortikal karsinomlar çoğunlukla sporadiktir. Etyolojisi belli olmamakla birlikte bazı vakalarda adrenal tümörogenез için önemli bir faktör olan tümör baskılayıcı genlerde mutasyon olduğu ve herediter kanser sendromlarıyla birliktelik gösterdiği saptanmıştır. Li-Fraumeni sendromu, Beckwith-Wiedemann sendromu, multiple endokrin neoplazi (MEN) tip 1 bu sendromlardandır. Adrenokortikal karsinom sıklıkla hızla gelişen Cushing sendromu ve virilizasyon bulguları ile ortaya çıkmaktadır. Gebelikte çoğunlukla düşüklere yol açmaktadır. Histokimyasal

çalışmalarda adrenokortikal karsinomlarda hCG ve luteinizan hormon reseptörlerinin ekspresyonlarının arttığı gösterilmiştir. Gebelikte artan hCG'ye yanıt olarak adrenal tümör hücrelerinde başta DHEAS olmak üzere aşırı androjen artışı 46,XX fetüste virilizasyona yol açmaktadır.

## İLAÇLAR

### ANDROJENLER VE PROGESTERON TÜREVLERİ

Gebelikte kullanılan progesteronlar, androjenler ve östrojenler 46,XX fetüste virilizasyona neden olmaktadır. Özellikle gebeliğin 8-12. haftaları arasında androjenlere mağruz kalmak labioskrotal yapışıklık, ürogenital açıklık, veya klitoris hipertrofisine neden olmaktadır. Ancak androjenik etkiye 12. gebelik haftasından sonra maruz kalınması yalnızca klitoris hipertrofisine neden olur. 46,XX fetüste maskülinizasyon yaptığı bilinen en önemli androjen 17-alfa- etiniltestosteron türevi olan danazol'dür. Düşük tehdidi nedeniyle oral progesteron olarak 17-alfa-etiniltestosteron alan gebelerin fetüslerinde virilizasyon bildirilmiştir. Çoğu gebe kadına progesteron 10. gebelik haftasından önce başlanmış ve genelde gebeliğin 4-6. haftalarında kullanılmıştır. Progestin, düşük tehdidi için geçmişte kullanılan noretindron ve etisteron 46,XX fetüslerde virilizasyona neden olmaktadır. Stilbestrol ve metabolitleri 3-beta- hidroksisteroid dehidrogenaz enzimini inhibe ederek 46,XX fetüste virilizasyona neden olmaktadır. Doğal olmayan androjen ve progesteronların kullanımına bağlı 46,XX fetüslerde virilizasyona neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca organoklorinpestisidler, poliklorin bifeniller, alkilpolietoksilatların östrojenik ve antiandrojenik etkileri vardır ve maternal

ve fetal virilizasyona neden olduğu bilinmektedir.

## Kaynaklar

1. Ugaki H, Enomoto T, Tokugawa Y, Kimura T. Luteoma induced fetal virilization. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009;35:991-993.
2. Wang YC, Su HY, Liu JY, Chang FW, Chen CH. Maternal and female fetal virilisation caused by pregnancy luteoma. *Fertil Steril.* 2005;84:509-511.
3. Mazza V, Monte Di L, Ceccarelli PL, et al. Prenatal diagnosis of female pseudohermaphroditism associated with bilateral luteoma of pregnancy. *Hum Reprod.* 2002;17:821-824.
4. Sherard GB, Hodson CA, Williams HJ, et al. Adnexal masses and pregnancy: A 12 year experience. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:358-363.
5. Naqvi M, Kaimal A. Adnexal masses in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2015; 58:93-101.
6. Goh W, Bohrer J, Zalud I. Management of the adnexal mass in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2014; 26:49-53.
7. Webb KE, Sakhel K, Chauhan SP, et al. Adnexal mass during pregnancy: a review. *Am J Perinatol.* 2015; 32:1010-1016.
8. Hoover K, Jenkins TR. Evaluation and management of adnexal mass in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 205:97-102.
9. Baser E, Erkilinc S, Esin S, et al. Adnexal masses encountered during cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet.* 2013; 123:124-126.
10. Fazzari C, Fedele F, Pizzi G, Crisafulli C. Krukenberg tumour of the ovary: A case report with light microscopy, immunohistochemistry and electron microscopy study. *Anticancer Res.* 2008;28:1417-1420.
11. Al-Agha O, Nicastrì A. An in-depth look at Krukenberg tumor. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130:1725-1730.
12. Kakushima N, Kamoshida T, Hirai S, et al. Early gastric cancer with Krukenberg tumor and review of cases of intramucosal gastric cancers with Krukenberg tumor. *J Gastroenterol.* 2003;38:1176-1180.
13. Duenas-Garcia OF, Diaz-Sotomayor M, Chana C. Bilateral ovarian krukenberg tumor in a full-term pregnancy. *ISRN Obstet Gynecol.* 2011;2011:620380.
14. Baser E, Erkilinc S, Esin S, et al. Adnexal masses encountered during cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet.* 2013;123(2):124- 126.

15. Nawa A, Obata N, Kikkawa F, et al. Prognostic factors of patients with yolk sac tumors of the ovary. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(6):1182-1188.
16. Testa AC, Licameli A, Di Legge A, et al. Color Doppler sonographic features of a Krukenberg tumor in pregnancy. *J Ultrasound Med.* 2009;28(5): 695-698.
17. Stojnic J, Stefanovic A, Jeremic K, Kadija S, Jevtovic M, Jeremic J. Krukenberg tumor of gastric origin in pregnancy with dismal outcome. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2011;32(3):356- 358.
18. Kirk JM, Perry LA, Shand WR, Kirby RS, Besser GM, Savage MO. Female pseudohermaproditism due to a maternal adrenocortical tumor. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70:1280-1284.
19. Nava FA, Soto M, Temponi A, Lanes R, Alvarez Z. Female pseudohermaphroditism with fallic urethra in the offspring of a mother with an adrenal tumor. *J Pediatric Endocrinol Metab.* 2004;17:1571-1574.
20. Simpson JL, Kaufman RH. Fetal effects of estrogens, progestogens, and diethylstilbestrol. London: Churchill Livingstone In:Fraser IS(ed), Estrogens and progestogens in Clinical Practice (3rd ed); 1998.p.533-553
21. Brunskill P. The effect of fetal exposure to danazol *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99(3):212-215.
22. Lasser KE, Allen PD, Woolhandler SJ, Himmelsstein DU, Wolfe SM, Bor DH. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. *JAMA* 2002;287:2215-2250.





# 46,XX Cinsiyet Gelişim Bozukluğu - Diğer Sebepler

# 10

Beray SELVER EKLIÖĞLU, Mehmet Emre ATABEK

46XX Cinsiyet gelişim bozukluğunda sık görülen genetik sebeplerin yanı sıra aşağıda sıralandığı gibi gelişimsel defektlere bağlı yapısal anomaliler de görülür.

## **A) Sendromik birliktelik (Kloakal anomaliler)**

Persistan kloaka (PK) ve kloakal ekstrofi (KE) kloakal malformasyon spektrumunun bir parçasıdır. Persistan kloaka özellikle kadınlarda, KE her iki cinsiyette de görülür. PK üretra, vajina ve rektumun kloakada dar ortak bir kanala açıldığı, perinede tek bir açıklık ile karakterizedir.

Kloaka ekstrofisi, ciddi multisistem tutulumu olan konjenital bir malformasyondur. Genitoüriner, gastrointestinal, muskuloskeletal ve nörolojik sistemi etkileyen bozukluklarla karakterizedir. OEIS kompleks (omfaloşel, ekstrofi, imperfore anüs, spinal disrafizm) olarak da adlandırılmaktadır. Görülme sıklığı 1/100000'den daha azdır, kadınlarda daha fazla görülmektedir.

Genetik ve çevresel faktörlerin birlikte patogeneze rol aldığı düşünülmektedir. Y kromo-

zomu ve 9. kromozomun uzun kolunda denge-siz translokasyon, 9q34.1-qter delesyonu ile sonuçlanmaktadır. Bunun yanı sıra embriyonik mezoderm gelişiminde rol alan homeobox genlerinde (HLXB9 ve HOX ailesi gibi) mutasyon da sorumlu tutulmaktadır. Monozigotik ikizlerde bildirilmiş olması genetik bağlantıyı desteklemektedir.

Kloakal malformasyonlar embriyonik ano-rektal ve ürogenital kanalların 6-7. gestasyon haftalarında ayrılamaması sonucu ortaya çıkar. Kloakal membranın mezenşimal tabakasının büyümesinin yetersiz olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Kloakal membranda erken rüptür oluşmaktadır. Ürektal septum oluşmadan oluşursa KE gelişmekte, daha sonra rüptür gelişirse mesane ekstrofisi veya epispi-dias gelişmektedir.

Prenatal tanı konulması sık değildir. Prenatal görüntüleme kadında hastada kistik pelvik yapı, hidrokolpos görülebilir. İlave sorunlar da tanıyı destekler.

Postnatal bulgular ile tanı konulur. Omfaloşel, mesane ekstrofisi, bağırsak bölümleri, imperfore anüs ve spinal disrafizm klasik bul-

gularıdır. Hastaların %40'ında abdominal muayenede alt abdomende hidrokolposa bağlı kitlerle gözlenebilir. Bölünmüş mesane, mesanenin ince bağırsağa açılması, kalın bağırsakta kör sonlanma görülebilir. Vesikointestinal, üreterointestinal veya üreteralintestinal fistüller gözlenebilir.

Kadın hastalarda hem iç hem dış genitalya etkilenir. Kompleks müllerian anomallikler sıktır. Müllerian kanal füzyonunda yetersizlik değişik derecelerde uterus duplikasyon anomalilerine, vajinal duplikasyon, vajinal atrezi gibi sorunlara yol açmaktadır. Komplet ayrışma, fallus veya klitoral yarığın yokluğu, bölünmüş labia, rudimenter vulva görülebilmektedir. Klitorisin arkasında tek perineal açıklık mevcuttur. Üretra ve himen ilişkisinin iyi değerlendirilmesi gerekir. Kloakal malformasyonlarda üretra himen içerisindedir veya anterior himen yoktur. Üretra himenin distalinde ise kloaka dışlanabilir. Küçük ve kısa labia minora ve klitoral başlık mevcuttur. Erkek hastalarda bölünmüş skrotum, atrofik bölünmüş penis, penil agenezi, düz penis ve hipospadias, inmemiş testis ve bilateral inguinal herni gözlenebilmektedir.

Kloaka anomalisi ile diğer cinsiyet gelişim bozukluğu yapan sebepler fizik muayene ile iyi ayırt edilmelidir. Literatürde kuşkulu genitalya tanılı kloaka anomalisi olan bir vakanın genişlemiş fallus olduğu ancak dikkatli bakıldığında cilt katlantısı olduğu bildirilmiştir. Posterior kloaka olan bir vakanın psödohermafrodit olarak hipertrofik klitorise sahip olduğu rapor edilmiş ve labial dokunun palpe edilmediği cilt katlantısı olduğu bildirilmiştir. Kloaka anomalisinin olduğu bazı hastaların dış genitalya görünümü konjenital adrenal hiperplazi ile benzerlik göstermektedir.

Kloaka anomalilerinin yönetimi doğumdan hemen sonra başlamaktadır. Vertebral, anorektal, kardiak, trakeaözefageyal fistül, renal

ve uzuv anomalileri (VACTERL) ilişkisi olabilir. Yapısal ve fonksiyonel ürolojik anomallikler vakaların %90'ına yakınında gözlenir. Spinal problemler özellikle tethere kord gözlenebilir. Kolostomi veya hidrokolpos drenajı gerekebilir.

Ayırıcı tanısında rektovajinal fistül, rektovestibüler fistül, fistülsüz imperfore anüs gibi anorektal malformasyonlar düşünülmeli ve fizik muayene ile ayırıcı tanı yapılmalıdır.

Kloaka ekstrofisi cinsel farklılaşma bozukluğu olmadığı için 46 XY karyotipe sahip hastalarda fonksiyonel testis dokusu bulunmakta ve beyin virilizasyonu gelişmektedir. Genel olarak 46 XY karyotipe sahip hastalarda erkek cinsel kimlik desteklenirse de ciddi fallus yetmezliği ve rekonstrüktif cerrahinin başarısı göz önünde bulundurulmalıdır.

Genitoüriner organlar için anorektoplastiye ilaveten rekonstrüktif cerrahi gereklidir.

## B) Müller agenezi (MURCS)

Müllerian malformasyonlar paramезonefrik kanalların gelişimi sırasında ürogenital sinüse bağlantıları esnasında orta hatta bu yapıların birleşmemesinden kaynaklanan anomalilerdir. Asemptomatik hafif bozukluklardan ciddi formlara kadar değişken olabilir. En ciddi formları vajinal agenezis, uterin agenezis, vajinal obstrüksiyon ve Mayer-Rokitansky- Küster-Hauser Sendromudur (MRKS). Aynı mezodermal kökenden oldukları için paramезonefrik anomaliler renal anomaliler ile ilişkili olabilir. Tek taraflı renal agenezi sık görülen anomalidir. Overler embriyolojik olarak ayrı geliştiği için, normal yapı ve fonksiyondadır ancak farklı lokalizasyonda yerleşebilir.

Kadın genital sistemin konjenital malformasyonları embriyogenezin aşamalarında sorun olduğunda ortaya çıkar. Etiyolojisi iyi bilinmemektedir. HOXA13, HOXA10 gibi gen mu-

tasyonları ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Gebelikte dietilstilbestrol ve talidomid gibi ajanların da sorumlu olduğu bildirilmektedir. Erken gestasyon haftalarındaki gelişim basamaklarında oluşan anomaliler daha ağırdır.

Müllerian anomaliler ile ilişkili olarak birçok sınıflama yapılmıştır. Sıklıkla kullanılanlar 'American Fertility Society' (AFS) ve 'The European Society of Human Reproduction and Embryology' (ESHRE) ve "European Society of Gynaecological Endoscopy (ESGE) 'ye ait olanlardır.

En ağır formu MRKS oluşturur. Mullerian kanalların gelişim aşamalarının erken döneminde sorun oluşur. 46 XX karyotipe sahip sekonder seks karakterlerinin gelişimi yaşına uygun olan kadınlarda ciddi uterus hipoplazisi veya agenezisi, üst 2/3 vajinanın yokluğu ile karakterizedir. Vajinanın alt 1/3'ünün derinliği nadiren 2 cm üzerindedir. 1/4000-5000 kadında görülür. Nadir olsa da hipogonadizmden sonra primer amenorenin en sık ikinci nedeni olduğu kabul edilmektedir. Primer amenoreli hastaların %16'sında görülür. Hastalar çoğunlukla primer amenore, disparoni, siklik karın ağrısı, cinsel ilişkide sorun şikayetiyle başvururlar.

Tipik formu (izole uterovajinal agenezi) ve atipik formu (böbrek, iskelet, işitme ve kalp malformasyonları) vardır.

Mayer-Rokitansky- Küster-Hauser Sendromu tip 2 renal ve vertebral problemlerle birlikte gösterir. Simetrik veya asimetrik uterus hipoplazisi, tek ya da çift taraflı tubal hipoplazi veya aplazi görülebilmektedir. Müllerian kanal aplazisi, renal agenezi, servikotorasik somid displazi vardır ve MURCS sendromu olarak adlandırılır. Renal problemler içerisinde pelvik böbrek, dupleks böbrek, at nalı böbrek de yer almaktadır. Iskelet sorunları çoğunlukla aksiyal olup hastaların %10-40'ında görülmektedir. Sıklığı az da olsa yüz ve ekstremitte anomalileri olabilir. Kardiak sorunlar (<%5) ve sensorinöral

ve iletim tipi işitme sorunları, kulak malformasyonları da eşlik edebilir. Nadiren MRKHS vertebral defekt, anal atrezi, kardiyak defekt, trakeoözefageyal fistül/ özefageyal atrezi, renal defekt, uzuv defekti ile karakterize VACTERL ile ilişkilendirilebilir. GRES sendromu; genital, renal ve kulak anormalliklerini içerir, 1/50000 sıklıkta görülür. Değişken derecelerdeki kardiyak ve işitme sorunları daha az görülür.

Uterus agenezisi iki şekilde görülür. Sıklıkla tip 1 MRKHS'de iki aplastik uterus tomurcuğu pelvik yan duvarda müllerian yapıdan köken alır veya sıklıkla tip 2'de bir veya iki müllerian kanalın yokluğu görülür (ipsilateral böbrek malformasyonu ile birlikte). İki uterus tomurcuğu orta hatta fibröz bir bant da oluşturabilir. Uterin kalıntılar hastaların %48-95'inde bildirilmiş ve aktif endometrium varlığına bağlı siklik karın ağrısı ile ilişkilendirilmiştir. Bu hastalarda kriptomenoreye bağlı hematometra gelişebilmektedir, endometriozis de gözlenebilmektedir.

Müllerian agenezi tespit edilen hastalar sistemik olarak mutlaka değerlendirilmelidir.

Genital ve jinekolojik muayene tanıda önemlidir. Hastalar normal büyüme ve pubertal gelişim ve dış genitalyaya sahiptir. Serviks olmayan küçük kör sonlanan vajina görülebilir. Uygun radyolojik görüntüleme yöntemleri ile tanı desteklenir.

Endokrinolojik değerlendirme ve karyotip belirlemenin, 46 XY androjen insensitivite sendromu, 46 XY 17 hidroksilaz eksikliği gibi diğer nedenlerden ayırıcı tanısı için yapılması gerekir. MRKHS hastaları çoğunlukla 46XX karyotiptedir ve normal kadın hormon profiline sahiptir.

Karyotip anormallikleri, duplikasyon, delesyon, WNT4, WNT9 genlerinde mutasyonlar da bildirilmiştir. WNT4 mutasyonunda müllerian agenezi, klinik virilizasyon/hiperandrojenemi

görülebilmektedir ancak bu durum MRKHS'den farklıdır.

Müllerian agenezi bazen gonadal disgenezi olan hastalarda da yanlışlıkla rapor edilebilmektedir. Bu hastalarda hormon replasman tedavisi ile uterus gelişimi sağlanabilmektedir.

Başlangıç laboratuvar tetkiklerinde FSH, LH, estradiol, total testosteron istenmelidir. Radyolojik olarak başlangıçta transabdominal, translabial veya transrektal iki veya üç boyutlu ultrasonografi yapılmalıdır. MRI inceleme ile müllerian agenezili hastaların %90'ında rudimenter müllerian yapılar tespit edilebilir. Eşlik edebilecek sistemik anomaliler için renal ultrasonografi, omurga direkt grafisi, işitme testi, kardiyak muayene gibi değerlendirmeler yapılmalıdır.

Bazı müllerian malformasyonlar uygun cerrahi teknik ile düzelebilmektedir.

### C) Uterus anomalileri (MODY 5)

Hepatosit nükleer faktör 1 beta (HNF1B) homeodomain- containing transkripsiyon faktör ailesinin bir üyesidir. 17. kromozomda HNF1B geni tarafından kodlanır. Heterozigot mutasyonları renal malformasyonların en sık genetik nedenidir. %50'si de nova mutasyon olsa da otozomal dominant kalıtılır.

HNF1B ile ilişkili hastalık ilk kez Japon bir ailede MODY 5 olarak tanımlanmıştır. Etkilenen tüm aile üyelerinin diyabete bağlı olmayan renal hastalıklarının olduğu tespit edilmiş, farklı ailelerde de renal kist olduğu görülmüş ve hastalık renal kist diyabet sendromu olarak adlandırılmıştır.

Pankreası etkileyerek erken başlangıçlı diyabet, ekzokrin disfonksiyon, pankreas agenezisine sebep olur. Erkeklerde genitelyada nadiren etkilenme olur; inmemiş testis, hipospadias, epididim kisti, vas deferens agenezi ile ilişkilidir.

HNF1B, gelişen kadın genitelyasında müllerian kanalda, olgun endometrium ve fallop tüplerinde yüksek ekspresyon gösterir. Bu sebeple mutasyonu taşıyan kadınlarda abnormal genitelya görülür.

Kadınlarda müllerian kanalların inkomplet füzyonuna bağlı bikornat uterus, uterus didelphis, double vajina, vajinal hipoplazi ve uterus yokluğu görülmektedir. Mayer Rokitansky Küster Hauser Sendromu ile de 17q12 mikrodelesyonu ve yeniden düzenlenmesi ile ilişkili olarak birliktelik gösterebilir.

Karaciğer bozuklukları (neonatal kolestaz, karaciğer enzimlerinde artış) ve diğer sistemler ile ilgili sorunlar görülebilmektedir. Hastalık pankreatik, renal, genital, karaciğer, intestinal ve nörolojik anormallikleri içermekte izole olabileceği gibi multisistem tutulumu ile de görülebilmektedir. Hastalık spektrumu izole MODY veya böbrek tutulumundan multiorgan tutulumuna kadar değişmektedir.

### D) Vajinal atrezi

Vajina anomalileri, diğer genital organ anomalileri ile birlikte veya üriner anomaliler başta olmak üzere diğer organ anomalileri ile birlikte görülebilmektedir. Konjenital vajinal atrezi sıklıkla MRKHS'de görülür. Bunun yanı sıra androjen insensitivite sendromunda da görülmektedir. Üriner ve gastrointestinal sistemi etkileyen durumlarda, kloakal ve anorektal anomalilerde de görülmektedir. Kulak anomalileri ve işitme kaybı görülebilmektedir. İskelet anomalisi görülen sendromlarla Holt-Oram sendromu, Velo-Kardiyo-Fasiyal sendrom ve Klippel Feil sendromu vajinal atrezi ile ilişkili olarak bildirilmiştir.

Vajinanın gelişimi parametonefrik kanallardan müllerian yapıların gelişmesi ve ürogenital sinüsün müllerian yapılarla füzyonu ile olur.

Yirminci gestasyon haftasında kanalizasyon tamamlanır ve vajinal plak oluşumu başlar. Vajinanın üst 4/5'i müllerian kökenlidir ve alt 1/5'i ürogenital sinüsten köken alır. Üst 1/3 vajinanın epiteli uterovajinal primordiumdan, alt 2/3 'ü ürogenital sinüsten kaynaklanır ve himen endodermal membranın bulgusudur. Vajinal atrezi imperfore himen, transvers vajinal septum ile karışabilmektedir.

Vajinal anomalilerde primer amenore, siklik pelvik veya abdominal ağrı, cinsel ilişkide zorluk, vajinanın şişkinliğine bağlı sırt ağrısı, ağırlı defekasyon, idrar yapma güçlüğü görülebilmektedir.

Tanıda vajinanın muayenesi önemlidir. Üst genital yapıları ve üriner sistemi değerlendirmek için pelvik ve renal ultrasonografi yapılır.

Tedavinin zamanlaması altta yatan sebebe bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Tedavi yaklaşımında çoğunlukla vajinal dilatasyon önerilmektedir. Fonksiyonel vajina oluşturmak için kullanılan yöntemler açısından fikir birliği yoktur.

## E) Labial Adezyon

Labial adezyon labia minoranın parsiyel ya da komplet füzyonudur. Görülme sıklığı %0,6-3'tür. En çok 1-23 ay olmak üzere sıklıkla 3 ay-6 yaş arası prepubertal çocuklarda görülür. Doğumda bulunmaz; hipoöstrojenize labial cildin mikro travmalar sonrası reepitelizasyonuna bağlı geliştiği düşünülmektedir. Risk faktörleri, kötü hijyen, diaper rash, bebek bezi kullanımı, vulvovajinal enfeksiyonlar, antibiyotik kullanımı, kandida vulvovajiniti (özellikle kötü kontrollü diabetes mellitus hastalarında), genital travma, vulvanın kronik irritasyonudur. Rastlantısal olarak da saptanabilir. İdrar yolu enfeksiyonu, idrar retansiyonu, bozulmuş idrar akışı, işeme sonrası damlama, ağrı, kaşıntı görülebilmektedir.

Kesin sebebi bilinmemektedir. Lokal inflamasyon, vulva irritasyonu ve hipoöstrojenizmin sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

Tanısı, vulvayı çevreleyen ince transparan membranın klinik olarak görülmesi ile konulur. Böylelikle imperfore himen ve diğer genital anomalilerden ayrımı yapılabilir. Adezyonun şiddetine göre klinik sınıflaması mevcuttur ve takip ve tedavide yol gösterici olabilmektedir.

Tip 1 Labial adezyon (%48) füzyon dokusu translusen ve ince, labial katlantılar ayrılabilir; tip 2'de (%20) füzyon dokusu kalın, himen ve diğer vestibuler dokuların refleksi görülemiyor; tip 3'de (%24) füzyon dokusu kalın, vulvar bileşenler görülemiyor, himen hafifçe labia minoraya yapışmış; tip 4'de (%8) füzyon alanı sağ veya sol kenara lateralize, orta hatta değil, labia minora diğer tarafın iç yüzeyine yapışmıştır.

Labial adezyon zamanla kendiliğinden girelebilmektedir. Semptomatik vakalarda tedavi düşünülebilir. Konservatif medikal tedaviler (topikal östrojen, lokal betametazon uygulaması) kullanılabilir. Manuel ayırma ve lizis, cerrahi tedavi de vakanın şiddetine göre uygulanabilmektedir.

## Kaynaklar

1. Kubota M, Osuga Y, Kato K, et.al. Treatment guidelines for persistent cloaca, cloacal exstrophy, and Mayer-Rokitansky-Küster-Häuser syndrome for the appropriate transitional care of patients. Surg Today. 2019;49(12):985-1002.
2. Phillips TM. Spectrum of cloacal exstrophy. Semin Pediatr Surg. 2011;20(2):113-118
3. [https://www.uptodate.com/contents/body-stalk-anomaly-and-cloacal-exstrophy?search=body%20stalk%20anomaly&source=search\\_result&selectedTitle=1](https://www.uptodate.com/contents/body-stalk-anomaly-and-cloacal-exstrophy?search=body%20stalk%20anomaly&source=search_result&selectedTitle=1)
4. Suson KD, Preece J, Di Carlo HN, Baradaran N, Gearhart JP. Complexities of Müllerian Anatomy in 46XX Cloacal Exstrophy Patients. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2016;29(5):424-428.
5. Bischoff A, Trecartin A, Alaniz V, Hecht S, Wilcox DT, Peña A. A cloacal anomaly is not a di-

- sorder of sex development. *Pediatr Surg Int*. 2019;35(9):985-987.
6. Halleran DR, Wood RJ. Cloacal Malformations. 2021 Aug 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 30969552.
  7. Committee on Adolescent Health Care. ACOG Committee Opinion No. 728: Müllerian Agene-sis: Diagnosis, Management, And Treatment. *Obstet Gynecol*. 2018;131(1):e35-e42.
  8. Passos IMPE, Britto RL. Diagnosis and treatment of müllerian malformations. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2020;59(2):183-188.
  9. Herlin MK, Petersen MB, Brännström M. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: a comprehensive update. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):214.
  10. Choussein S, Nasioudis D, Schizas D, et.al. Mülle-rian dysgenesis:a critical review of the literature. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;295(6):1369-1381.
  11. Clissold RL, Hamilton AJ, Hattersley AT, et.al. HNF1B-associated renal and extra-renal disease-an expanding clinical spectrum. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(2):102-12.
  12. Bockenbauer D, Jaureguierry G. HNF1B-associated clinical phenotypes: the kidney and beyond. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(5):707-714.
  13. Edmonds DK. Management of vaginal agenesis. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2013;25(5):382-387.
  14. Kimberley N, Hutson JM, Southwell BR, et.al. Vagi-nal agenesis, the hymen, and associated anomali-es. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2012;25(1):54-58.
  15. Nakhil RS, Creighton SM. Management of va-ginal agenesis. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2012; 25(6):352-357.
  16. Huseynov M, Hakalmaz AE. Labial Adhesion: New Classification and Treatment Protocol. *J Pe-diatr Adolesc Gynecol*. 2020;33(4):343-348.
  17. Dowlut-McElroy T, Higgins J, Williams KB, Strick-land JL. Treatment of Prepubertal Labial Adhe-sions: A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2019;32(3):259-263.
  18. Bacon JL, Romano ME, Quint EH. Clinical Recom-mendation: Labial Adhesions. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015;28(5):405-409. 19-Rahman Dhaiban MA, Chaudhary MA. Manual separation of labial synechia: A cost-effective method in prepuber-tal girls. *Afr J Paediatr Surg*. 2021;18(3):139-142.

# Cinsiyet Gelişim Bozukluğu Olan Olgularda Gonadal Tümör Gelişimi

# 11

E. Nazlı GÖNÇ

Cinsiyet gelişim bozuklukları (CGB) geniş bir yelpazede yer alan, bireyin intrauterin dönemden itibaren etkilendiği bir grup hastalıktan oluşur. Etiyolojiye göre değişmekle birlikte, doğumdan sonra ilk haftalarda yaşamı tehdit eden adrenal yetmezlik riski, cinsiyet kararları, ameliyatlar, uzun süreli hormon tedavileri ve ileri dönemde cinsel disfonksiyonlar ve fertilité sorunları hem hastaların ve ailelerin hem de doktorların en sık karşı karşıya kaldığı problemlerdir. CGB olgularını bekleyen bir başka problem de gonadal tümör riskidir.

CGB olgularında gonadal tümör gelişme riski normal topluma göre yüksektir. Bu tümörler genellikle testis veya disgenetik gonad dokusundan gelişen *germ hücreli tümörlerdir*. Daha nadir olarak benign veya malign karakterde diğer gonadal tümörler de bildirilmiştir. Bunlar *seks kord stromal tümörler* (granuloza hücreli tümör, Sertoli-Leydig hücreli tümör, Sertoli hücre nodülleri), *epitelyal tümörler*, mü-

*sinöz kistadenomlar* ve *Müllerian kistler* olup izole halde veya germ hücreli tümörler ile birlikte bulunabilirler. CGB olgularında tümör prevalansı hastalığın doğal sürecini etkileyen iç ve dış faktörler nedeni ile kesin değildir. Bu hastalarda gonadektomi sıklıkla cinsiyet kararı verdikten hemen sonra veya özellikle pubertede hastanın yetiştirildiği cinsiyete karşı hormon salgılanması durumunda veya gonadın herni kesesi içinde inkarsere olması gibi acil cerrahi endikasyonlarda erken dönemde uygulandığı için gonadal tümör gelişme riski ve prevalansı ile ilgili kesin bilgilere sahip değiliz. Ancak karyotipinde Y kromozomu taşıyan CGB olgularında, özellikle gonadal disgenezilerde tümör riskinin en yüksek olduğu bilinmektedir.

## Germ hücreli tümörler

Germ hücreli tümörler her yaş grubunda görülebilmekle birlikte sıklıkla gençlerin hasta-



lıdır; sadece gonadlarda değil gonad dışı bölgelerde de yerleşir. Çocuklarda ve yaşlılarda görülen, ve gonad dışı yerleşen germ hücreli tümörlerin etioloji ve patogenezi gonadal germ hücreli tümörlerden farklıdır. Adölesan ve genç erişkinlerde, gonadlara yerleşen germ hücreli tümörler genellikle malign özellikler taşır ve metastaz yapmaya meyillidir.

Germ hücreler pluripotent özelliktedir, bu nedenle germ hücreli tümörler sadece germ hücrelerden oluşmayabilir, diğer embriyonal katmanların hücrelerini de içerebilir. Sadece germ hücrelerden oluşan tümörler testiküler dokularda yerleşmişse *seminom*, overlerde yerleşmişse *disgerminom* adını alır. Diğer embriyonal katmanların katılımı ile oluşan tümörler ise *seminom dışı (nonseminom)* olarak adlandırılırlar. Seminom dışı tümörlerin 4 tipi vardır: *teratom*, *embriyonal karsinom*, *yumurtalık kesesi (yolk sac) tümörü* ve *koryokarsinom*. Seminom ve seminom dışı tümörlerin birlikte görüldüğü tümörler mikst tümörler olarak adlandırılır.

Hem seminom hem de seminom dışı tümörler invaziv tümörler olup başlangıçları *in situ* neoplastik hücrelerdir. Germ hücreli tümörlerin premalign lezyonları *germ hücreli neoplazi in situ* (germ cell neoplasia *in situ*-GCNIS) ve *gonadoblastomlardır*. GCNIS terimi ilk kez 2016 yılında ürolojik tümörlerin WHO sınıflamasında kullanılmıştır; histolojik olarak seminifer tübüller içinde bulunan gelişimi durmuş ve olgun spermatogonyaya dönüşmemiş fetal gonositlerden oluşur. GCNIS özellikle testiküler germ hücreli tümörlerin öncülüdür; fetal yaşamda gelişimsel bozukluğu olan testis dokusundan kaynaklandığı ve doğumdan itibaren var olduğu hipotezi öne sürülmektedir; bu lezyonların %50'si beş yıl içinde, hemen hepsi de genç erişkin yaşa kadar (ortalama 20-35yaş)

malign hale döner. Ayrıca GCNIS lezyonları invaziv tümörlerin etrafında da bulunabilir, hatta karşı testiste dahi görülme olasılığı %5'dir. Her ne kadar doğumdan itibaren var olabileceği öne sürülse de genellikle prepubertal erkek çocuklarda nadir bildirilmiştir, ancak erken dönemde gonadektomi veya cerrahi eksplorasyon sırasında gonad biyopsisi yapılan CGB olgularında rastlantısal olarak görülebilmektedir. Genellikle puberte ve puberteden sonra görülme sıklığı artar.

Gonadoblastomlar da farklılaşmamış gonadal dokulardan köken alır, over gelişimi sırasında germ hücrelerin mitozun profaz aşamasını tamamlayamaması nedeni ile primordial foliküllerde duraklama sonucu geliştiği düşünülmektedir. Gonadoblastomlar overlerden veya farklılaşmamış, fibrotik (streak) gonadlardan köken aldığı için disgenetik gonadı olan CGB olgularında görülür. Genellikle kadınlarda, daha nadir olarak da erkeklerde rastlanır. Gonadoblastomlar da yenidoğan bir bebeğin gonadlarında görülebileceği gibi zamanla da oluşabilir. Malign tümörlerin öncülüdür ve yaklaşık %50'si malign tümöre dönüşür. GCNIS ve gonadoblastom over veya testis kaynaklı somatik hücrelerle çevrilmiş immatür hücrelerden oluşur; histolojik olarak birbirlerinden ayrılması zordur. Ayrıca GCNIS ve gonadoblastom lezyonlarını histolojik olarak, postnatal 6-12 aya kadar gonosit farklılaşmasında gecikme olan olgulardan ayırmak mümkün olmayabilir. Bu nedenle özellikle germ hücreli tümör şüphesi ile gonad biyopsisi alınacaksa patolojik değerlendirmenin doğru yapılabilmesi için bir yaşı beklemek uygun olacaktır. Ancak tanı koymakta da gecikmek önemlidir çünkü her iki lezyon da tedavi edilmediği takdirde yıllar içinde invaziv germ hücreli tümöre dönüşür.

## Germ hücreli tümör gelişimi için risk faktörleri

Germ hücreli tümörler, embriyonik yaşamda germ hücre oluşumu, göçü, bipotansiyel gonad gelişimi ve over/testise dönüşüm sürecinde oluşan genetik veya epigenetik bozukluklar sonucu ortaya çıkar. Bu gelişimsel süreçteki sorunlar nedeni ile germ hücre kayıpları olur. Germ hücre tümör riski, yaşayan germ hücre miktarına bağlıdır. Germ hücreler yaşamaya devam ederse tümör gelişme riski yüksektir, ancak tüm germ hücrelerin kaybına neden olacak bir durum söz konusu ise tümör riski de azalmaktadır.

Germ hücreli tümör gelişimi için yaş da önemli bir risk faktörüdür. Germ hücreli tümörler fetal germ hücrelerden (gonosit-testiküler, oogonia-overyen) köken alır, çocukluk çağlarında genellikle sessiz kalır, puberte sırasında veya puberteden sonra, özellikle genç erişkinlerde aşikâr hale gelir.

Germ hücreli tümör gelişme riski CGB etiyojisine göre de değişmektedir. Y kromozomu taşıyan CGB olgularında, özellikle disgenetik gonadlarda risk çok artar. Y kromozomunun sentromerine yakın yerleşen gonadoblastom bölgesi (gonadoblastoma region of Y chromosome-GBY) germ hücreli tümörler ile ilişkili bulunmuştur. Bu bölgede yer alan *Testis Spesifik Protein Y'ye bağlı (Testis-specific protein Y-linked-TSPY)* geninin tümör gelişiminden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Ancak tümör gelişiminden sorumlu tek genin *TSPY* olmadığı da açıktır. Bu geni taşımayan 46, XX kadınlarda da over kaynaklı invaziv germ hücreli tümörler gelişebileceği gösterilmiştir. Ayrıca bir başka kanıt da *TSPY* taşıyan her gonadal disgenezi olgusunda tümör gelişmemektedir. *TSPY*-pozitif *WT1* mutasyonu olan gonadal disgenezilerde tümör gelişme riski %100 değil, yaklaşık %50 dir. *SRY*'nin alt yollarında yer alan ve Sertoli

hücrelerinin gelişimini sağlayarak testis gelişiminde görevli olan *SOX9* geninin ekspresyonunun azalması da gonadal germ hücre tümörlerin gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Genel olarak gonadal disgenezilerde tümör gelişme riski %12-40'dır. Bu oranı yaşam boyu risk olarak kabul etmek doğru değildir çünkü genellikle CGB hastalarında gonadektomi tümör dışı nedenlerle genç erişkin yaşa kadar uygulanmaktadır. Ayrıca testisleri intraabdominal yerleşmiş parsiyel androjen dirençleri ve anöploid kromozom yapısı taşıyan CGB bireylerde (Y materyali taşıyan 45,X veya 45X/46XY) de germ hücreli tümör gelişme riski yüksektir. Komplet androjen direnci, Y materyali taşımayan Turner sendromları ve iyi farklılaşmış over ve testis dokusu olan ovotestiküler sendrom olgularında ise germ hücreli tümör riski düşüktür.

Gonadal germ hücreli tümörlerin kriptorşidizmde ve fertilitesi düşük erkeklerde de normal toplumdaki daha fazla görüldüğü bilinmektedir. İnmemiş testiste testiküler kanser için rölatif risk 2.75-8 olarak bulunmuştur. Bu durum germ hücreli tümörlerin spermatogenez aşamalarında defekti olan testis dokularından da köken alabileceğini göstermektedir.

Hormonal faktörlerin de CGB olgularında gonadal germ hücreli tümörler ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Östrojen, testosteron veya anti-androjen etkili maddelere maruziyetin tümör riskini etkilediği ile ilgili indirekt veriler vardır. Özellikle intrauterin dönemde belli bir zaman diliminde olan hormonal değişikliklerin gonadal hücrelerin gelişimi için önemli olabileceği savunulmaktadır. İntrauterin yaşamda testosteron gonosit maturasyonundan sorumludur. Zenci erkeklerde gonadal germ hücreli tümörler daha nadir olup bu ırkta testosteron düzeylerinin daha yüksek olması ile ilişkilendirilmiştir. Beyaz ırkta ise tümör riskinin östrojen yüksekliği nedeni ile artmış olabilece-

ği öne sürülmektedir. İntrauterin yaşamda düşük androjen düzeyi/etkisi nedeni ile yetersiz virilizasyonu olan CGB olgularının puberteden itibaren endojen veya eksojen testosterona maruz kalması ile öncül lezyonların invaziv tümörlere dönüştüğü düşünülmektedir. Bu nedenle testosteron düzeyi çok düşük olan veya komplet androjen direnci gibi testosteron etkisi olmayan CGB olgularında germ hücreli tümör riski de daha azdır.

### Cinsiyet Gelişim Bozukluğu olgularında etiyolojiye göre gonadal tümör riski

CGB olgularının tanı, izlem ve tıbbi bakımında iyileşme sağlanabilmesi amacı ile 2006 yılında

uluslararası bir konferansın sonuç bildirisini yayımlanmıştır. Bu bildiri ile CGB olgularında yeni bir tanısall sınıflandırmanın yanı sıra, tanıya göre germ hücreli tümör riskini belirleyen bir basamaklandırma da oluşturulmuştur. Daha sonra çıkan yayınlardan elde edilen veriler ile hastalıkların tümör prevalanslarında değişiklik olmakla birlikte basamaklandırma günümüzde de hala geçerliliğini korumaktadır (Tablo 1).

Son yıllarda olgu sayıları büyük çalışmalar ile CGB olgularının gonadal tümör prevalansları ve özellikleri bildirilmiştir. Bu çalışmalardan ilki Morin ve arkadaşlarının 1951-2017 yılları arasındaki yayınlardan çıkardığı gonadal cerrahi geçiren CGB olgularının sonuçlarını içeren derlemesidir. Bu çalışmada ortanca yaşı 17 olan 2037 olgunun gonadları histolojik olarak değerlendirildi-

**Tablo 1.** CGB olgularında germ hücreli tümör riski

Risk grubu	CGB	Malignansi riski (%)		Önerilen uygulama
		Looijenga 2007	Pyle 2017	
<b>Yüksek risk</b>	Gonadal disgenez (+Y) <sup>a</sup> (non-skrotal gonad)	15-35	12-40	Gonadektomi <sup>b</sup>
	Parsiyel androjen direnci (non-skrotal gonad)	50	15	Gonadektomi <sup>b</sup>
	WT1 mutasyonları			
	Frasier sendromu Denys-Drash sendromu	60 40	60 40	Gonadektomi <sup>b</sup> Gonadektomi <sup>b</sup>
<b>Orta risk</b>	Turner (+Y)	12		Gonadektomi <sup>b</sup>
	17 β-hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği <sup>d</sup>	28		İzlem gerekirse biyopsi
	Gonadal disgenez (+Y) (skrotal gonad)	?		Biyopsi <sup>c</sup>
	Parsiyel androjen direnci (skrotal gonad)	?		Biyopsi <sup>c</sup>
<b>Düşük risk</b>	Komplet androjen direnci	2	0,8	Biyopsi <sup>c</sup>
	Ovotestiküler CGB	3	2,6	Testis eksizyonu?
	Turner (-Y)	1		İzleme gerek yok
<b>Riski olmayan?</b>	5a redüktaz eksikliği	0		?
	Leydig hücre hipoplazisi	0		?

<sup>a</sup> Gonadal disgenezler (46XY, 45X/46XY, komplet veya parsiyel), GBY veya TSPY (+) olan

<sup>b</sup> Tanı anında

<sup>c</sup> Pubertede

<sup>d</sup> Yeterli veri yok

rilmiş, %40'ında tümör saptanmış ve bu tümörlerin %19'unun GCNIS, %21'inin germ hücreli tümör, %0,4'ünün ise germ hücre dışı tümörlerden oluştuğu gösterilmiştir. Bu olgulardan 15 yaşından küçük, orta/yüksek riskli tümör riski taşıyan CGB olgularında malign lezyonlar çok nadir olup premalign lezyonlar daha sık bulunmuştur. Ancak 15-20 yaş arası germ hücreli tümör sıklığında hızlı bir artış gösterilmiştir. Bu nedenle 15 yaş altı olgularda gonadal cerrahilerin ertelenebileceği sonucuna varılmıştır.

İkinci çalışma Slowikowska-Hilczler ve arkadaşlarının Avrupa merkezli (DSD-Life study) 16 yaş üstü 1040 CGB olguyu değerlendirme raporudur. Bu çalışmada gonadal cerrahi geçiren tüm CGB olgularının %12'sinde, 46,XY CGB olgularının ise %14'ünde germ hücreli neoplaziler (germ hücreli tümör, GCNIS veya gonadoblastom) saptanmıştır. Olgular etiyojiji göre değerlendirildiğinde en yüksek riske sahip olan 46,XY gonadal disgenezilerde tümör oranı %26 (komplet gonadal disgenezlerde %33, parsiyel gonadal disgenezlerde %24), mikst gonadal disgenezilerde ise %8'dir. Oo-testiküler sendromu olan dört olgunun birinde GCNIS bulunmuş, androjen biyosentez defektleri, 5 $\alpha$  redüktaz eksikliği, XX erkek, 46,XX CGB, Klinefelter ve Turner sendromunda tümör saptanmamıştır. Germ hücreli tümör gösterilen en küçük olgu mikst gonadal disgenezi olup 13 yaşında bir çocuktur. Biri komplet androjen direnci, biri Klinefelter sendromlu olmak üzere 2 olguda (2/220; %1,4) seks kord stromal tümör gösterilmiştir. 18 yaş altında malign tümör olmayıp sadece tümör öncülleri saptanmıştır.

## Gonadal disgenezi olgularında gonadal tümörler

Gonadal disgenezi etiyojisinde altta yatan farklı ve karmaşık pek çok faktör rol oynar. Bu

nedenle hastalığın bulguları ve seyri de çok değişkendir; kız fenotipi olan 46,XY CGB olgularından sadece infertilite ile kendini gösteren *testiküler disgenez sendromlarına* (TDS) kadar giden geniş bir yelpazede yer alır. Bu duruma gonad gelişim ve germ hücre fonksiyonlarında rol oynayan gen defektlerinin yanı sıra çevresel faktörlerin de katkısı bulunmaktadır. Genetik defektler hastalıkların çoğunluğunda asıl nedeni oluştursa da çevresel faktörlerin de fenotipteki değişiklikleri etkilediği düşünülmektedir. Genom boyu ilişki çalışmalarında (genom-wide association studies-GWAS), testiküler kanserler ile gonad gelişim ve germ hücre fonksiyonlarında rol oynayan genler arasında yakın ilişki saptanmıştır. 46, XY CGB ve TDS olgularında tümör patogenezi benzerdir. Germ hücreli tümör patogenezinde, germ hücrelerin erken dönemdeki pluripotent özelliğini susturacak sinyallerin yetersiz olması sonucu hücre farklılaşması/olgunlaşmasındaki bozukluklar rol oynar.

Disgenetik gonadlar içinde farklılaşmamış (undifferentiated) gonadal yapılar bulunur. Bu farklılaşmamış dokular yukarıda açıklanan matürasyonu geciken germ hücreleri içerir ve OCT4 eksprese eder. OCT4, matürasyonu gecikmiş germ hücrelerini gösteren önemli bir belirteçtir. Disgenetik gonadlardaki immatür germ hücre varlığı, germ hücreli tümörler ve öncül lezyonlar için risk oluşturur. Y kromozom materyali taşıyan gonadal disgenezi olgularında germ hücreli tümör gelişme riski en yüksektir; özellikle gonadoblastom bölgesi veya *TSPY* taşıyan bir genetik materyal varlığında tümör riskinde ciddi artış olur. Germ hücre kaybı ne kadar fazla, ve ne kadar erken, yaşayan germ hücre ne kadar az ise tümör riski o kadar azalmaktadır. Disgenetik gonadlarda gelişmiş testiküler doku varlığında tümör riski artmaktadır. Testiküler disgenezi olgularında

disgenezi ne kadar hafifse malignansi riski o kadar yüksek bulunmuştur. Germ hücre kaybı çok belirgin olan 45,X Turner olguları ve pre-matür overyen yetmezliklerde tümör riski de daha düşüktür. 46, XY komplet gonadal disgenezilerde, bilateral fibrotik (streak) gonadlarda dahi yaşayan germ hücreler bulunduğu için germ hücreli tümör riski %75'lere kadar çıkmaktadır. Germ hücreli tümör gelişmesi için bir başka risk hormonal fonksiyonlar ve gonadların androjene yanıtıdır. Ayrıca tümörün gelişmesi için yaş faktörü de çok önemlidir. Çocukluk döneminde aşikâr tümörler çok nadir iken adölesan ve genç erişkin dönemde risk 10 kat artar. Gonadlardaki in situ tümörlerin pitüiter ve gonadal hormonlara maruz kalması sonucu malign ve invaziv hale geldiği hipotezi öne sürülmektedir. Gonadal disgenezilerde gonadlar genellikle intraabdominal yerleştiği için tümör riski de artmaktadır. CGB olmasa dahi inmemiş testislerde tümör riski skrotal yerleşimli gonadlara göre daha yüksektir.

Huang ve arkadaşları 90 komplet gonadal disgenezi olgusunun 21'inde (%23) germ hücreli tümör saptamış olup bunların 8'i gonadoblastom, 6'sı disgerminom, 5'i seminom, biri yumurta kesesi tümörü ve biri koryokarsinomdur; bu grupta seks kord stromal tümör gösterilmemiştir. 20 yaş altı ve üstü malignansi hızları benzer bulunmuştur. Jiang ve ark ise 67 komplet gonadal disgenezi olgusunda benzer bir oranla (%22,4'ünde) gonadal tümör göstermiştir. Seks kord stromal tümör bu grupta da tanımlanmamış olup %60'ı malign germ hücreli tümör, %40'ı öncül lezyon olarak rapor edilmiştir.

Mikst gonadal disgenezi olgularında (45,X/46,XY) da tümör riski yüksektir. Huang ve arkadaşları 59 mikst gonadal disgenezi olgusunda 5 (%8) germ hücreli tümör rapor

etmiştir, 2'si gonadoblastom, 3'ü seminomdur, olguların %80'i 20 yaş altındadır. Jiang ve arkadaşları germ hücreli tümör hızını %10,9 olarak bulmuştur. Poyrazoğlu ve arkadaşları genital anomalisi olan 24 45,X/46,XY olgusunda 2 (%8,3) premalign/malign tümör göstermiştir. Aynı çalışmada tamamen kız dış genital yapıya sahip 14 45,X/46,XY olgunun %7,1'inde gonadoblastom belirlenmiştir. Yedi yaşında dahi tümör saptanan olgular vardır. Bir başka çalışmada genital anomalisi olan mikst gonadal disgenezi olgularında gonadal tümör sıklığının anomalisi olmayanlara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (%16 ya karşı %5).

Turner sendromunda Y kromozom materyali var olmadığı takdirde gonadal tümör gelişme riski ihmal edilebilecek kadar düşüktür; kısmi veya bütün olarak Y kromozom varlığında ise risk artmaktadır. Özellikle Y kromozomunun *TSPY* taşıyan kısmının varlığında risk %12-%40'lara çıkmaktadır. Premalign veya malign germ hücreli tümör gösterilen Turner sendromlu olgular genellikle 13-24 yaş aralığında olup diğer CGB olgularında olduğu gibi puberteden sonra riskin arttığına dikkat çekilmektedir. 46,XX gonadal disgenezi olguları da Turner sendromuna benzer olarak Y kromozomunun *TSPY* içeren bölgesini taşııyorsa germ hücreli tümör riski artmamaktadır. Bu nedenle bu olgularda tanıda Y kromozomunun araştırılması önerilir.

### Androjen direnci sendromlarında gonadal tümörler

Androjen direnci sendromları androjen reseptörlerinde fonksiyon kaybı mutasyonları sonucu gelişir. Androjen direnci olan olgularda tümör riski, androjen duyarsızlığı derecesi ile ters orantılıdır. Komplet androjen direnci

olan olgularda germ hücre kaybı daha küçük yaşta ve daha fazla olduğu için germ hücreli tümörün köken alabileceği hücre sayısı azdır. Bu olgularda prepubertal dönemde tümör sıklığı %0,8-2 iken erişkin yaşta %15'e çıkar. Slowikowska-Hilczler ve arkadaşları 32 komplet androjen direnci olan olguların birinde (%3) 19 yaşında gonadoblastom, bir olguda da (%3) Sertoli hücreli tümör saptamıştır. Bir başka retrospektif çalışmada gonadektomi yapılan 133 komplet androjen direnci olan olgunun %13,5'unda benign lezyon, %6,7'sinde premalign/malign gonadal tümör tespit edilmiştir. Premalign lezyonların %78'i GCNIS, %11'i seks kord stromal tümör, %11'i ise seminomdur. Huang ve arkadaşları ise 79 komplet androjen direncinde %15 oranında tümör saptamış, bunların %33'ünün malign olduğunu bildirmiştir. Barros ve arkadaşları toplam 456 komplet androjen direncinin değerlendirildiği sistematik derlemede %6,14'ünde premalign lezyon, %1,3'ünde malign lezyon rapor etmiştir. Malign tümörlerin tümü, premalign lezyonların da %82'si 12 yaş üzerindedir. Uluslararası bir anket çalışması ile 22 merkezin komplet androjen direnci ile ilgili verileri değerlendirildiğinde, gonadal tümör sıklığının %0-10 arasında değiştiği bildirilmektedir.

Parsiyel androjen direncinde gonadlarda yaşayan germ hücre sayısı daha fazla olduğu için gonadal tümör riski daha yüksektir. Huang ve arkadaşları parsiyel androjen direncinde prevalansı %8 olarak bulmuştur; bunların 2'si gonadoblastom, biri Sertoli hücreli tümördür. Bu çalışmalarda androjen direnci olgularının tamamında malign tümörler 20 yaş üzerindedir ve 20 yaş üzerinde malignansi hızı %44'lere çıkmaktadır. Bu yüksek malignansi oranlarının aksine androjen direncilerinde düşük tümör sıklığı gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Son yıllarda yayımlanan bir

çalışmada yaşları ortalama 18 olan 35 komplet androjen direnci olgusunda sadece bir Leydig hücreli tümör saptandığı, 5 parsiyel androjen direnci olgusunda ise tümör gösterilmediği bildirilmiştir.

## Gonadal germ hücreli tümörlerde prognoz

Testiküler ve overyen germ hücreli tümörlerde prognoz genellikle iyidir. Bu tümörlerde tedavi cerrahi ve ileri evrede olanlarda radyoterapi ve platin içerikli kemoterapidir. Germ hücreli tümörler tedavide çok iyi yanıt verirler ve sağkalım yüksektir. Ancak germ hücreli tümörlerde sağkalım oranları CGB olgularında daha düşüktür. Tedaviden sonra gonadal disfonksiyona bağlı infertilite ve hipogonadizm beklenen sonuçlardır. Ayrıca germ hücreli tümör tedavisinden sonra kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik sendrom gelişme riskinde artış gösterilmiştir.

## Gonadektomi kararı ve izlem

Gonadektominin hangi CGB olgusunda öncelikli düşünülmesi gerektiğini gösteren bir basamaklandırma sistemi olmakla birlikte, işlemin kişiselleştirilmesi çok önemlidir. Henüz genetik etiyolojiye göre basamaklandırma ve tedavi önerileri bulunmamaktadır. Daha çok gonadın yapısı, işlevi ve yerleşimi, hastanın yaşı, *TSPY* varlığı, dış ve iç genitalyanın özellikleri gibi faktörler dikkate alınarak gonadektomi kararı verilmektedir (Tablo 2). CGB izleminde deneysel bir endokrinolog (hastanın yaş grubuna göre pediatrik veya erişkin), cerrahi ekip (ürolog veya çocuk cerrahı), psikiyatrist/psikolog, genetik uzmanı ve gerektiğinde onkolog katılımı ile hasta ve ailesi bilgilendirilerek karar ve onam alınmalıdır.

**Tablo 2.** CGB'de etiyolojiye göre germ hücreli tümör riski için klinik yönetim.

	Erkek	Kız	Kesinleşmemiş cinsiyet
<b>Gonadal disgenezi</b> · <b>45,X/46,XY</b> · <b>46,XY</b>	Orşidopeksi ile birlikte biyopsi Hastanın kendi muayenesi Yıllık usg (postpubertal dönem) Biyopsi · Prepubertal (orşidopeksi ile) · Post-pubertal · GCNIS/gonadoblastom ise gonadektomi (RT?) Ambigus genitalya varsa gonadektomi ertelenebilir Gamet kriyoprezervasyonu?	Tanıda bilateral gonadektomi Gamet kriyoprezervasyonu?	Bilateral biyopsi · Ambigus genitalya varsa gonadektomi ertelenebilir · Ambigus genitalya yoksa cinsiyet kimliği gelişene kadar gonadektomi beklenebilir Yoğun psikolojik danışma ve izlem Gamet kriyoprezervasyonu?
<b>Yetersiz virilizasyon 46,XY</b> · <b>Parsiyel androjen direnci</b> · <b>Komplet androjen direnci</b> · <b>T biyosentez bozuklukları</b>	Orşidopeksi ile birlikte biyopsi Hastanın kendi muayenesi Yıllık usg (post-pubertal dönem) Biyopsi · Prepubertal (orşidopeksi ile) · Post-pubertal (bilateral) · GCNIS/gonadoblastom ise gonadektomi (RT?) Biyopsi tekrarı 10 yıl sonra Gonadektomi (jinekoma mastiyi önlemek için ve testis fonksiyonel değil ise) Gamet kriyoprezervasyonu?	Parsiyel androjen direnci ve T biyosentez bozuklukları · Prepubertal gonadektomi · Gamet kriyoprezervasyonu? Komplet androjen direnci · Postpubertal gonadektomi veya izlem (MR ile?) · Gamet kriyoprezervasyonu?	Parsiyel androjen direnci ve T biyosentez bozuklukları · Bilateral biyopsi · Gonadektomi kararı kesin değil · Yoğun psikolojik destek ve izlem · Gamet kriyoprezervasyonu?

Kısaltmalar: Usg: ultrasonografi; GCNIS: germ hücreli neoplazi in situ; RT: radyoterapi; T: testosteron

Germ hücreli tümör gelişme riski yüksek bireylerde erken dönemde profilaktik gonadektomi yapılmadığı takdirde iyi ve dikkatli bir izlem gerekir. İzlemede fizik muayene, radyolojik görüntüleme, tümör belirteçlerinin ölçümü ve gonadal biyopsi tümör taraması amacı ile kullanılır (Tablo 2). Tümör saptamak üzere ayda bir CGB olgularının gonad palpasyonu ile kendi muayenelerini yapmaları önerilmekle birlikte bu işlemin duyarlılığı ve başarı oranı düşüktür. Çoğu olguda gonadların palpe edile-

memesi, premalign lezyonların palpasyon ile anlaşılabilmesi ve hastanın kendi muayenesini yapmadaki uyum problemleri nedeni ile tanınması tartışmalıdır. Tümör taramasında özellikle intraabdominal gonadların görüntülenmesinde radyolojik tetkikler yetersiz kalabilmektedir. Disgenetik gonadları belirlemede ultrasonografi, intraabdominal gonadların yerleşimini göstermede ise kontrastlı magnetik rezonans (MR) görüntüleme daha hassastır. Ancak her iki görüntüleme tetkikinin de özellikle

pre malign lezyonları belirlemede duyarlılığı düşüktür. Y kromozom taşıyan gonadal disgenезi olgularında malign tümörlerin hiçbirine MR'la, %90'ına da ultrasonografi ile tanı konamamıştır. Bu nedenle gonadların, skrotal veya inguinal gibi daha iyi izlenebileceği bölgelere cerrahi olarak yerleştirilmesi önerilmektedir. Bu işlem hem olgunun kendi muayenesini, doktorun incelemelerini yapabilmesini hem de görüntüleme ve biyopsinin daha kolay ve etkin olmasını sağlayacaktır.

Gonadal tümörlerin taranmasında serolojik olarak tümör belirteçleri de kullanılabilir. Tümör taramasında kullanılan belirteçler laktat dehidrogenaz (LDH), alfa fetoprotein (AFP) ve beta human koryonik gonadotropindir ( $\beta$ -HCG). Ancak her gonadal tümörde bu belirteçlerin yüksek olmayabileceği dikkate alınmalıdır. Bu konuda son yıllardaki en önemli gelişme, germ hücreli tümörlerin taranmasında kanda mikroRNA (miRNA-miR) ölçümüdür. GCNIS ve invaziv testiküler germ hücreli tümörlerin miRNA ekspres ettikleri, tümör varlığında yüksek olan değerlerin tümörün çıkarılmasından sonra normale düştüğü gösterilmiştir. Özellikle miRNA-371a-3p düzeyinin tanı için sensitivite ve spesifitesinin hem seminom hem de seminom dışı tümörlerde çok yüksek olduğu belirtilmektedir. miRNA düzeylerinin hastalık seyrinde de kullanılabilmesi, rekürrens ve relapsları öngörebileceği bildirilmektedir.

Germ hücreli tümörler ve öncül lezyonlar gonad içinde dağınık yerleşebilir, bu nedenle gonad biyopsilerinin tanısal olabilmesi için histolojik inceleme yanında immünohistokimyasal çalışmalar da kullanılır. Germ hücreli tümörlerin köken aldığı gonositlerde (primordial germ hücrelerinde) ekspres olan faktörlerin varlığı immünohistokimyasal olarak değerlendirilir. Bu faktörler başta OCT3/4 olmak üzere PLAP, c-KIT, TSPY, KITLG, SOX9, FOXL2 ve VASA'dır ve tümör

belirteci olarak kullanılırlar. Ancak bu belirteçlerin güvenilirliğinin yüksek olmadığı ve tümör gösteremeyebileceği bilinmelidir. Yaşamın ilk yılında veya stroması normal geliştiği halde germ hücre farklılaşmasında gecikme olabilecek bazı varyant durumlarında da germ hücrelerin immatüritesini gösteren belirteçlerin pozitif olabileceği bilinmektedir. Ayrıca CGB olgularında gonadlarda gonosit varlığı uzun süre devam ettiği için puberteden önce yapılan biyopsilerde gonosit ve in situ hücreleri ayırmak zor olabilmektedir. Biyopsi materyallerinde büyük nükleus, kaba kromatin yapısı, anöploidi ve immünohistokimyasal olarak proteinlerin gösterilmesi GCNIS tanısı için yüksek duyarlılık ve özgüllükte olmadığı için hastaları izlerken fizik muayenenin yanı sıra ultrasonografik değerlendirme ve puberteden sonra biyopsi tekerrarı gerekir.

## Kaynaklar

1. Cools M, Drop SL, Wolffenbuttel KP, Oosterhuis JW, Looijenga LH. Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. *Endocr Rev.* 2006;27:468-484.
2. Jørgensen A, Lindhardt Johansen M, Juul A, Skakkebaek NE, Main KM, Rajpert-De Meyts E. Pathogenesis of germ cell neoplasia in testicular dysgenesis and disorders of sex development. *Semin Cell Dev Biol.* 2015;45:124-137.
3. Morin J, Peard L, Saltzman AF. Gonadal malignancy in patients with differences of sex development. *Transl Androl Urol.* 2020 ;9:2408-2415.
4. Lau Y, Chou P, Iezzoni J, Alonzo J, Komuves L. Expression of a candidate gene for the gonadoblastoma locus in gonadoblastoma and testicular seminoma. *Cytogenet Cell Genet* 2000; 91:160-164.
5. Pyle LC, Nathanson KL. A practical guide for evaluating gonadal germ cell tumor predisposition in differences of sex development. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017 ;175:304-314.
6. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol* 2016;70:93-105.



7. Looijenga LH, Hersmus R, de Leeuw BH, et al. Gonadal tumours and DSD. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24:291-310.
8. Cools M, Looijenga LHJ, Wolffenbuttel KP, T'Sjoen G. Managing the Risk of Germ Cell Tumorigenesis in Disorders of Sex Development Patients. *Endocrine development.* 2014;27:185-196.
9. Lau Y-FC, Li Y, Kido T. Gonadoblastoma locus and the TSPY gene on the human Y chromosome. *Birth Defects Res Part C Embryo Today Rev.* 2009;87:114-122.
10. Hersmus R, de Leeuw BH, Stoop H, et al. A novel SRY missense mutation affecting nuclear import in a 46,XY female patient with bilateral gonadoblastoma. *Eur J Hum Genet.* 2009;17:1642-1649.
11. Wood HM, Elder JS. Cryptorchidism and testicular cancer: separating fact from fiction. *J Urol.* 2009;181:452-461.
12. Henderson BE, Bernstein L, Ross RK et al. The early in utero oestrogen and testosterone environment of blacks and whites: potential effects on male offspring. *British Journal of Cancer* 1988; 57(2): 216-218.
13. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA; International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. Consensus statement on management of intersex disorders. *International Consensus Conference on Intersex. Pediatrics.* 2006 Aug;118(2):e488-500.
14. Looijenga LH, Hersmus R, Oosterhuis JW, Cools M, Drop SL, Wolffenbuttel KP. Tumor risk in disorders of sex development (DSD). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007;21(3):480-495.
15. Morin J, Peard L, Vanadurongvan T, Walker J, Dönmez Mİ, Saltzman AF. Oncologic outcomes of pre-malignant and invasive germ cell tumors in patients with differences in sex development - A systematic review. *J Pediatr Urol.* 2020 ;16:576-582.
16. Slowikowska-Hilczler J, Szarras-Czapnik M, Duranteau L, et al; dsd-LIFE group. Risk of gonadal neoplasia in patients with disorders/differences of sex development. *Cancer Epidemiol.* 2020 ;69:101800.
17. Litchfield K, Shipley J, Turnbull C. Common variants identified in genome-wide association studies of testicular germ cell tumour: an update, biological insights and clinical application. *Andrology.* 2015;3(1):34-46.
18. Roth LM, Cheng L. Gonadoblastoma: origin and outcome. *Hum Pathol.* 2020;100:47-53.
19. Chemes HE, Venara M, Del Rey G, et al. Is a CIS phenotype apparent in children with Disorders of Sex Development? Milder testicular dysgenesis is associated with a higher risk of malignancy. *Andrology* 2015 ;3:59-69.
20. Freriks K, Timmers HJ, Netea-Maier RT, et al. Buccal cell FISH and blood PCR-Y detect high rates of X chromosomal mosaicism and Y chromosomal derivatives in patients with Turner syndrome. *Eur J Med Genet* 2013; 56:497-501.
21. Michala L, Goswami D, Creighton SM, Conway GS. Swyer syndrome: presentation and outcomes. *BJOG.* 2008;115(6):737-741.
22. Zielinska D, Zajaczek S, Rzepka-Gorska I. Tumors of dysgenetic gonads in Swyer syndrome. *J Pediatr Surg* 2007;42:1721-1724.
23. Slowikowska-Hilczler J, Szarras-Czapnik M, Wolski J, et al. The Risk of Neoplasm Associated with Dysgenetic Testes in Pre- and Pubertal/adult Patients. *Folia Histochem Cytobiol.* 2015;53:218-226.
24. Kathrins M, Kolon TF. Malignancy in disorders of sex development. *Transl Androl Urol* 2016 ; 5:794-798.
25. Huang H, Wang C, Tian Q. Gonadal tumour risk in 292 phenotypic female patients with disorders of sex development containing Y chromosome or Y-derived sequence. *Clin Endocrinol.* 2017 ;86:621-627.
26. Jiang JF, Xue W, Deng Y, Tian QJ, Sun AJ. Gonadal malignancy in 202 female patients with disorders of sex development containing Y-chromosome material. *Gynecol Endocrinol* 2016;32(4):338-341.
27. Poyrazoglu S, Bas F, Karaman B, Yildiz M, Basaran S, Darendeliler F. Growth and relationship of phenotypic characteristics with gonadal pathology and tumour risk in patients with 45, X/46, XY mosaicism. *Clin Endocrinol* 2021;94:973-979.
28. Ljubicic ML, Jørgensen A, Acerini C, et al. Clinical but Not Histological Outcomes in Males With 45,X/46,XY Mosaicism Vary Depending on Reason for Diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:4366-4381.
29. Deans R, Creighton SM, Liao L-M, Conway GS. Timing of gonadectomy in adult women with complete androgen insensitivity syndrome (CAIS): patient preferences and clinical evidence. *Clin Endocrinol* 2012;76:894-898.
30. Chaudhry S, Tadokoro-Cuccaro R, Hannema SE, Acerini CL, Hughes IA. Frequency of gonadal tumours in complete androgen insensitivity syndrome (CAIS): A retrospective case-series analysis. *J Pediatr Urol* 2017;13:498.e1-498.e6.
31. Barros BA, Oliveira LR, Surur CRC, Barros-Filho

- AA, Maciel-Guerra AT, Guerra-Junior G. Complete androgen insensitivity syndrome and risk of gonadal malignancy: systematic review. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2021;26:19-23.
32. Tack LJW, Maris E, Looijenga LHJ, et al. Management of Gonads in Adults with Androgen Insensitivity: An International Survey. *Horm Res Paediatr*. 2018;90:236-246.
  33. Ouyang Y, Tan S, Yu Y, Luo B, Yin W, Luo L. Gonadal tumor and malignancy in 118 patients with disorders of sex development with Y chromosome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021. Online ahead of print.
  34. Lee PA, Nordenström A, Houk CP, et al; Global DSD Update Consortium. Global Disorders of Sex Development Update since 2006: Perceptions, Approach and Care. *Horm Res Paediatr* 2016;85:158-180.
  35. van der Zwan YG, Biermann K, Wolffenbuttel KP, Cools M, Looijenga LH. Gonadal maldevelopment as risk factor for germ cell cancer: towards a clinical decision model. *Eur Urol* 2015;67:692-701.
  36. Ebert KM, Hewitt GD, Indyk JA, et al. Normal pelvic ultrasound or MRI does not rule out neoplasm in patients with gonadal dysgenesis and Y chromosome material. *J Pediatr Urol* 2018;14:154.e1-154.e6.
  37. Pressley RH, Muntz HG, Falkenberry S, et al. Serum lactic dehydrogenase as a tumor marker in dysgerminoma. *Gynecol Oncol* 1992;44:281-283.
  38. Dieckmann KP, Radtke A, Spiekermann M, et al. Serum Levels of MicroRNA miR-371a-3p: A Sensitive and Specific New Biomarker for Germ Cell Tumours. *Eur Urol* 2017;71:213-220.
  39. van Agthoven T, Looijenga LHJ. Accurate primary germ cell cancer diagnosis using serum based microRNA detection (ampTSMiR test). *Oncotarget* 2016;8:58037-58049.
  40. Leão R, Albersen M, Looijenga LHJ, et al. Circulating MicroRNAs, the Next-Generation Serum Biomarkers in Testicular Germ Cell Tumours: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2021;80:456-466.
  41. Rosas Plaza X, van Agthoven T, Meijer C, et al. miR-371a-3p, miR-373-3p and miR-367-3p as Serum Biomarkers in Metastatic Testicular Germ Cell Cancers Before, During and After Chemotherapy. *Cells*. 2019;8:1221.
  42. Looijenga LHJ, Kao CS, Idrees MT. Predicting Gonadal Germ Cell Cancer in People with Disorders of Sex Development; Insights from Developmental Biology. *Int J Mol Sci* 2019;20:5017.
  43. Spoor JA, Oosterhuis JW, Hersmus R, et al. Histological Assessment of Gonads in DSD: Relevance for Clinical Management. *Sex Dev*. 2018;12:106-122.



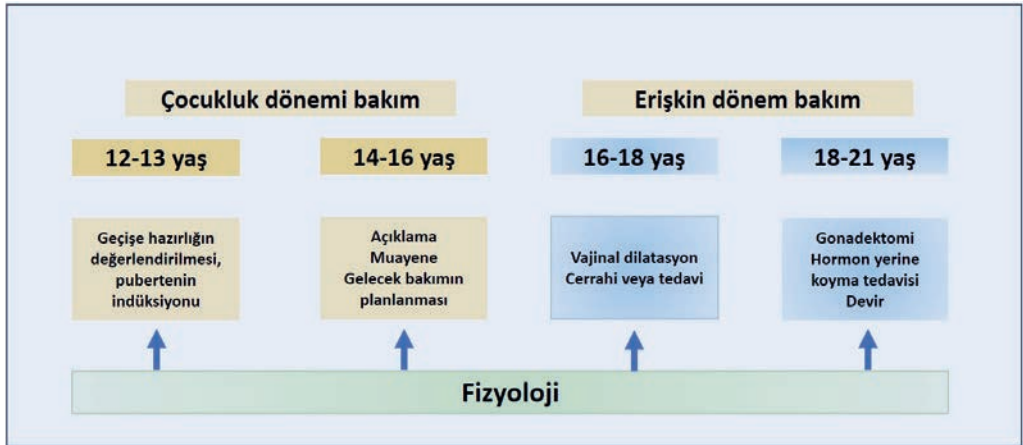
# Cinsiyet Gelişim Bozukluklarında Çocukluktan Erişkinliğe Geçiş

# 12

Ayhan ABACI, Gönül ÇATLI

Cinsiyet gelişim bozukluğunda (CGB) erişkinliğe geçiş uygun hastalarda 12-13 yaşında başlanması önerilmektedir. Hastalar, 14 -15 yaşına ulaştığında birkaç yıl süren takipli bir geçiş planı uygulanmalıdır. Amerika Birleşik

Devletlerin'de (ABD) geçiş süreci 18-21 yaş aralığında tamamlanmaktadır (**Şekil 1**). CGB tanısı alan olgularda çocukluktan erişkinliğe geçiş multidisipliner, bütünsel ve hasta merkezli yaklaşım ile yürütülmelidir.



**Şekil 1.** Cinsiyet gelişim bozukluğunda geçişin aşamaları

Başarılı bir geçiş için beş faktör öne sürmüştür.

1. Geçiş süreci geçişin planlandığı tarihten bir yıl önce başlatılmalı
2. Olgunun erişkin kliniğine geçiş için hazır olup olmama durumu değerlendirilmeli
3. Hasta ve ailelere rehberlik ve eğitim hizmet olanakları sağlanmalı
4. Mevcut çevrimiçi kaynakların kullanılması ile ilgili eğitimler verilmeli
5. Çocuk ve erişkin klinikler arasında iletişimin devamlılığı sağlanmalı

## Genital inceleme ve düzeltici ameliyatların zamanı

CGB'de, yetiştirilecek cinsiyet ile uyumlu dış genital yapı ile ilgili düzeltici operasyonlar ve cinsiyet ile uyumlu olmayan iç genital yapıları çıkarmak cerrahi müdahalenin amacı olmalıdır. Kozmetik ve fonksiyonel amaçlı yapılacak olan cerrahi düzeltme operasyonları esnasında genital duyarlılığa zarar verici etkisi olmamalıdır. Hastalar, ortalama iki yaş civarında cinsel kimliklerinin farkına varmaları nedeni ile düzeltici operasyonlar iki yaşından önce CGB konusunda deneyimli cerrahlar tarafından yapılmalıdır.

## Kız cinsiyette yetiştirilecek 46 XY CGB olgularında;

### I- Kliteroplasti Zamanı;

- ❖ Ağır kliteromegali varlığında, **kliteroplastinin**, klitorisin duyarlılığını sağlayan nöronal yapıyı koruyacak şekilde postnatal 2-6. ayda yapılması önerilmektedir. Hafif kliteromegali olgularında, medikal komplikasyonlar gelişmedikçe kliteroplastinin ileri

yaşlara ötelenmesi önerilmektedir. Klitoris hacmini azaltacak cerrahi girişimler, klitoris duyarlılığında azalma, skar ve kist gibi komplikasyonların gelişimine neden olabilmektedir.

## II- Vajinoplasti ve vajinal dilatasyon zamanı;

- ❖ Vajinoplasti, onam verecek yaşa (puberte ve genç erişkin) gelmiş, postoperatif vajinoplasti sonrası (2. haftadan itibaren) stenoza gelişimini önlemek veya erişkin döneme ulaşmış vajen hipoplazisi olan olgulara önerilmektedir. Cinsel olarak aktif bir yaşa geldiğinde bu olgulara genital inceleme yapılmalıdır. Vajende darlık veya kısa vajene bağlı olarak partnerler arasında hoşnutsuzluk durumunda ilk tercih olarak vajinal dilatörlerin kullanılması, ikinci tercih olarak vajen uzatıcı operasyon (neovajen) seçenekleri sunulabilir. Adolesan ve kadınlarda vajinal dilatasyonun başarısı %43-95'dir. Vajinal dilatasyon ortalama 5-6 aylık (2-19 ay) bir süreç gerektirmektedir. Seksüel partneri olan 18 yaş üzeri kadınlarda vajinal dilatasyonun başarısı yüksek saptanmıştır. Vajinoplasti, dilatörlerin başarısız olduğu veya vajen yapısının iyi gelişmediği durumlarda önerilmektedir. Vajinoplastinin tipi, tanıya, genital anatomiye, daha önce geçirilmiş operasyon öyküsüne ve cerrahin deneyimine bağlıdır.

## Erkek cinsiyette yetiştirilecek 46 XY CGB olgularında;

Kordi düzeltilmesi, skrotum düzeltici operasyonlar, vajinal poşun rezeksiyonu, proksimal ve distal ureteroplasti (hipospadias onarıcı cerrahi) ve inmemiş testis ameliyatları yapılabilir. Pe-

rineal hipospadias açısından yapılacak düzeltici ameliyatlara birkaç seans gerektirebilir. Bu düzeltici operasyonların 6-18 ay arasında yapılması önerilmektedir. Erişkin dönemde uretral fistül ve darlık yıllar sonra gelişebilir. Erkek cinsiyet yönünde yetiştirilmesine karar verilen 46, XY CGB bireylerde gonadal malignite riski nedeniyle gonad mümkün olan en kısa sürede skrotuma indirilmelidir.

### Gonadal Malignite Riski Nedir? Ne Zaman Gonadektomi Düşünülmelidir?

CGB tanısı alan ve karyotipinde Y kromozomu taşıyan olgularda germ hücreli tümör riski yüksektir. CGB'de tanılara göre gonadal malignite riskleri ve gonadektomi zamanları **Tablo 1**'de özetlenmiştir. CGB'de gonadektomi kararı ve zamanı; tanıya, yetiştirilen cinsiyete, gonadın

lokalisasyonuna ve Y kromozom varlığına göre değişkenlik göstermektedir;

#### ❖ Kız cinsiyette yetiştirilecek olan CGB olgularında,

- o Karyotipinde Y kromozomu taşıyan hastalarda malignite riskinin yüksekliği nedeni ile tanı anında veya en kısa zamanda gonadektomi yapılmasını gerekir. Bunun tek istisnası tam androjen duyarlılık sendromu olup spontan meme gelişimi ve kemik sağlığının korunması için gonadektominin 18-19 yaşına kadar ötelenebileceği belirtilmektedir.
- o Gonadektomi yaptırmak istemeyen olgularda gonadal malignite gelişimini öngörmek için güvenilir bir laboratuvar belirteç ve görüntüleme yöntemi yoktur. Bu tür hastalarda en güvenilir yöntem belirli ara-lıklarla laparoskopik biyopsidir.

**Tablo 1.** CGB'de germ hücreli tümör gelişim riski ve gonadektomi zamanı

Risk grubu	CGB bozukluğu	Risk	Öneri
<b>Yüksek</b>	Gonadal disgenezi <sup>a</sup> , (Y+), intra abdominal testis	%15-50	Gonadektomi (tanı anında)
	Frasier Sendromu (Y+)	%60	Gonadektomi (tanı anında)
	Deny-Drash Sendromu (Y+)	%40	Gonadektomi (tanı anında)
	Kısmi ADS (non-skrotal gonad)	Prepubertal %15 Pubertal %50	Gonadektomi (kız cinsiyet, prepubertal) Erkek cinsiyette yakın izlem
<b>Orta</b>	Turner sendromu (Y+)	%15-33	Gonadektomi (tanı anında)
	17-β HSD tip 3 eksikliği	%5-28	Gonadektomi (kız), Erkek ise izlem
	Kısmi ADS (skrotal gonad)	Bilinmiyor	Biyopsi <sup>a</sup>
<b>Düşük</b>	Tam ADS Sendromu	Prepubertal %0,8-2 Puberte ve postpubertal %30	Biyopsi <sup>a</sup> ve Gonadektomi (>18-19 yaş)
	Ovotestiküler CGB	%2,6-3	Testis dokusu çıkarılmalı
<b>Bilinmiyor</b>	5α-redüktaz tip 2 eksikliği	?	Bilinmiyor
	Leydig hücre hipoplazisi	?	Bilinmiyor

<sup>a</sup>Pubertede biyopsi OCT3/4 immünohistokimya ile boyama (en az 30 seminifer tübül değerlendirilmeli)

ADS: Androjen Duyarsızlık Sendromu; CGB: Cinsiyet Gelişim Bozukluğu; HSD: HidroksiSteroid Dehidrogenaz

- o Erişkin yaşa ulaşmasına karşın, gonadektomi yaptırmak istemeyen hastalardan bilgilendirilmiş yazılı onam alınmalıdır.
- o Erişkin dönemde östrojen yerine koyma tedavisi verilmeli, düzeltici operasyonlar (vajinoplasti, kliteroplasti?) açısından yönlendirilmeli, psikiyatrik destek sağlanmalıdır.

### ❖ Erkek cinsiyette yetiştirilecek olan CGB olgularında,

- o Gonad fibrotik (*streak*) ise malignite riski nedeni ile çıkarılmalı, disgenetik ise kısmen fonksiyonel olması nedeniyle intraabdominal veya inguinal pozisyonda olan gonad skrotuma indirilerek klinik ve radyolojik olarak takibi yapılmalıdır.
- o Gonadın skrotuma indirilmiş olması malignite riskini azaltmaz, sadece palpasyon ile izlemine kolaylaştırır.
- o Disgenetik testis nedeni ile orşiopeksi yapılan hastalarda testis muayenesi öğretilmelidir. Her ay kendi kendini muayene etmeli, altı ayda bir fizik muayene ve yıllık USG ile değerlendirilmelidir.
- o Gonadal biyopsi zamanlaması ile ilgili net bir uzlaşma olmamasına karşın, şüpheli olgularda gonad biyopsisi yapılmalıdır. Fenotipik olarak normal erkek görünümde olan ve testisler bilateral skrotumda olan kısmi gonadal disgenetik olgulara rutin olarak gonad biyopsisi yapılması önerilmezken (fizik muayene bulgusu önemli), yeterli virilize olmayan erkek olarak yetiştirilme kararı verilen ve inmemiş testisleri olan olgularda tanı anında ve postpubertal dönemde gonadal biyopsi önerilmektedir (zayıf öneri).
- o Erişkin dönemde testosteron yerine koyma tedavisi verilmeli, fertilitte potansiyeli açısından hastalar değerlendirilmeli, gerekiyorsa düzeltici operasyonlar açısından ilgili

cerrahi kliniklere yönlendirilmeli ve psikiyatrik destek sağlanmalıdır.

- ❖ **5- $\alpha$  redüktaz tip2 enzim eksikliği olgularında,** gonadal tümör gelişim oranı net değildir. Abacı ve ark. tarafından derlenen çok merkezli ulusal bir çalışmada SRD5A2 olgularının hiçbirinde (n=85) malignite rapor edilmiştir. Gonadektomi zamanı tartışmalıdır (kız cinsiyette yetiştirme kararı verilse dahi). Kız cinsiyette yetiştirilme kararı verilen olgularda pubertal dönemde virilizasyonun önüne geçilmesi amacıyla prepubertal dönemde gonadektomi kararı verilebilir. Bu olguların, adolesan ve genç erişkin dönemde erkek cinsiyeti tercih etme oranının yüksekliği (%60) nedeniyle erken dönemde gonadektomi kararı dikkatli verilmeli ve mümkünse olguyu kendisinin karar vereceği yaşa kadar beklenmesi önerilmektedir.

## Fertilite Olasılıkları

CGB hastalarında fertilitte durumu multidisipliner bir yaklaşım çerçevesinde değerlendirilmelidir. Hastanın fertilitte potansiyeli, genotipe uygun cinsiyette yetiştirilmesine, gonadların durumuna, fertilizasyon açısından üreme organlarının (Mullerian yapılar, vajina, uterus, penis, v.s) anatomik yapısına ve geçirilmiş cerrahi işlemlere bağlı olarak değişkendir.

## 46, XY CGB ve Fertilitte Potansiyeli

- **46, XY CGB tanısı alan ve kız cinsiyette yetiştirilme kararı verilen olgularda;**
- ❖ **Androjen sentez ve etki bozuklukları (tam veya kısmi androjen duyarsızlık sendromu, 5- $\alpha$  redüktaz tip 2 enzim eksikliği, 17-beta HSD tip 3 enzim eksikliği, v.s);** Bu olguların uterus ve fallopian ya-

pıları testislerinden (sertoli hücre) sentezlenen anti-müllerian hormon etkisi sonucu gelişmemektedir. Bunun yanı sıra, androjen duyarsızlık sendromu ve 17-beta HSD tip 3 enzim eksikliği tanısı alan hastalarda gonadal malignite gelişim riski nedeniyle erken gonadektomi kararı bu olguların fertil olma olasılıklarını düşürmektedir.

❖ **Tam gonadal disgenezi;** 46, XY tam gonadal disgenezi tanılı olguların dış genital fenotipleri tamamen kız görünümünde olup, uterus ve fallopian yapılar gelişmiştir (hipoplazik), overler bilateral fibrotik band yapısındadır. Bu olgular gonad yapısında oosit barındırmazlar, bu nedenle tümü infertilidir. Bunun yanı sıra malignite riskinin yüksek olması (%30) nedeniyle erken dönemde profilaktik gonadektomi fertilitate olasılıklarını tamamen ortadan kaldırmaktadır. Bu hastaların uterus yapısının normal olması nedeniyle donör yumurtası veya embriyosu ile gebelikleri söz konusu olabilmektedir.

❖ **Kısmi gonadal disgenezi;** bu hastalarda gebelik ihtimali düşük olsa da disgenetik overde oosit varlığına ve uterusun gelişim derecesine bağlı olarak müdahaleli veya spontan gebelik söz konusu olabilmektedir.

• **46, XY CGB tanısı alan ve erkek cinsiyete yetiştirilme kararı verilen olgularda;**

❖ **Androjen sentez ve etki bozuklukları (kısmi androjen duyarsızlık sendromu, 5-alfa redüktaz tip 2 enzim eksikliği, 17-beta HSD tip 3 enzim eksikliği, v.s);** bu olgularda spontan fertilitate potansiyeli düşüktür, yardımcı üreme tekniklerine [invitro fertilizasyon (IVF), testiküler sperm ayrıştırma, intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu] gereksinim duymaktadırlar. CGB tanısı alan

ve erkek cinsiyette yetiştirilen bu olgularda fertilitate durumu intratestiküler testosteronun konsantrasyonuna, inmemiş testis varlığına, fallusun geçirilmiş operasyonlarına (hipospadias onarım öyküsü), penisin boyutuna, prostat ve wolfian yapıların gelişim derecesine (epididimis, vaz deferens) bağlı olarak değişkendir. İntratestiküler testosteron konsantrasyonu yetersiz olan bu olgularda germ hücreleri mayoz aşamasını nadiren aşar ve olgunlaşmasını tamamlayamaz. Bu hastalarda, IVF ve invitrositoplazmik sperm enjeksiyonu ile bildirilmiş gebelikler rapor edilmiştir.

**17-beta HSD Tip 3 eksikliği olgularında;** intratestiküler testosteron konsantrasyonunun düşük olması nedeniyle spermatogenezis azalmıştır ve çoğunlukla azospermiktirler.

**5-alfa redüktaz tip 2 eksikliği olgularında;** testosteronun DHT dönüşüm defekti nedeniyle penis boyutları küçük (mikropenis, mikrofallus) ve hipospadias nedeniyle geçirilen operasyonlar penis fonksiyonunu bozmaktadır. Ayrıca, 5-alfa redüktaz tip 2 eksikliği olgularında prostat fonksiyonun yetersizliği nedeniyle yüksek olan semen vizkozitesi fertilitate potansiyelini düşürmektedir. Bunun yanı sıra, literatürde 5-alfa redüktaz tip 2 eksikliği tanısı alan ve erkek olarak yetiştirilen olgularda IVF yöntemleri ile çocuk sahibi olma oranları yüksek olarak raporlanmaktadır.

**Kısmi Androjen Duyarsızlık Sendromu olgularında;** Bu olguların klinik bulguları heterojendir ve sıklıkla erkek olarak yetiştirilir. Erkek yetiştirilen olgularda sıklıkla ağır hipospadias, inmemiş testis ve yeterince gelişmemiş wolfian yapılar mevcut olup, fertilitate olasılıkları düşüktür. Uzun süre yüksek doz testosteron tedavisi sonrası intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu uygulanan ve fertilitate bildirilen olgu raporlanmıştır.



tır. Bunun yanı sıra, ılımlı androjen duyarsızlık sendromu olgularında fertilitenin korunduğu saptanmıştır. Kısmi androjen duyarsızlık sendromu tanısı alan ve erkek olarak yetiştirilen olgularda fertilitite oranı %28,5 (4/14) olarak saptanmıştır. Kısmi androjen duyarsızlık sendromu olgularında aromataz inhibitörleri, klomifen sitrat veya tamoksifen gibi östrojen reseptör blokörleri ile spermatogenez potansiyellerinin artırılabilmesi ile ilgili yayınlar mevcuttur.

**Kısmi gonadal disgenesi;** bu olgularda spermatogenezis yetersizdir ve olguların çoğu infertildir. Bunun yanı sıra bu olgularda testisler indirilse de artmış germ hücre tümör riskleri mevcuttur. Literatürde SF1 ve MAP3K1 mutasyonlarına bağlı kısmi gonadal disgenesi tanı almış olup fertilitite bildirilen olgu raporları mevcuttur.

**LH reseptör defekti;** Leydig hücre hipoplazisi nadir bir durumdur. LH-hCG reseptörünün inaktive edici mutasyonu sonucu gözlenir. Tam veya kısmi formları mevcuttur. Kısmi olgular sıklıkla erkek fenotipinde doğarlar. Mikropenis ve hipospadias eşlik edebilir. Bu hastalar sıklıkla oligospermik ve infertildir. Literatürde iki erkek olguda başarılı sperm ayırıştırma yapılmıştır.

## 46, XX CGB ve Fertilitite Potansiyeli

· **46, XX CGB tanısı alan ve erkek cinsiyette yetiştirilen olgularda** (SRY(+), KAH, SOX9 duplikasyonu) fertilitite potansiyeli tanıya göre değişkendir.

❖ KAH tanısı alan ve erkek olarak yetiştirilme kararı verilen olgulara pubertal dönemde sıklık hematuri (vajina-uretral fistül mevcut ise) ve jinekomastinin önüne geçilmesi için erken dönemde gonadektomi yapılmış olması nedeniyle infertildirler. Bu olgularda erkek yetiştirilme kararı verilse de gonadektomi kararı öncesi fertilitenin korunması

konusunda ebeveynler bilgilendirilmelidir. KAH tanısı alıp (karyotipi 46, XX) erkek cinsiyette yetiştirilme kararı verilen olgularda gonadektomi kararının olgunun kendisinin karar vereceği yaşa kadar ötelenmesi ve bu zamana kadar pubertesinin GnRH analogları ile baskılanması önerilmektedir.

❖ 46, XX SRY(+) olgular, Klinefelter sendromunun (KS) özelliklerini taşırlar, testisler atrofik ve azospermiktirler.

· **46, XX CGB tanısı alan ve kız yetiştirilen olgularda** spontan fertilitite mullerian (mullerian agenezi/hipoplazi, vajinal atrezi, uterus anomalisi) ve overlerin gelişim derecesine (46, XX gonadal disgenesi, ovotestiküler CGB) göre değişkendir. Mayer Rokitansky Kuster Hauser sendromunda (MRKHS) uterus ve vajenin üst bölümü hipoplazik ve agenezik olması nedeniyle fertilitite söz konusu değildir. Bu olgular ancak overlerin uyarılması sonucu elde olunan oositler invitro ortamda sperm enjeksiyonu sonucu elde olunan zigotun bir taşıyıcı anne adayının uterusuna transfer edilmesi varlığında çocuk sahibi olabilirler.

## Cinsiyet Kromozom Bozukluğunda Fertilitite Potansiyeli

Fertilitite potansiyeli tanıya göre değişkenlik göstermektedir.

❖ **Klinefelter sendromu (47, XXY):** Klinefelter sendromlu olgular prepubertal dönemde ancak %10 tanı almaktadır. Olguların çoğu infertilitite nedeniyle erişkin dönemde tanı almaktadır. Olguların %90'nında seminifer tübül dejenerasyonu nedeniyle azospermik, %10'nuda oligospermiktirler. Mozaik olmayan olguların %92-96'sı infertil iken, mozaik olguların %74,4 infertildir. Adolesan dönemde normal ejakulatta

sperm saptama olasılığı %0-5'dir. Yardımcı üreme teknikleri ile sağlıklı sperm (testiküler sperm ayrıştırma ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu) elde etme oranı %28-78 ve canlı doğum başarısı %50 olarak bildirilmektedir. Testiküler sperm ayrıştırma yöntemi ile 25-29 yaş arasında spermatozoa elde etme başarısı %81 iken, 40-44 yaşlarında bu oran %22'lere düşmektedir. Testiküler sperm ayrıştırma için ideal dönem 16-30 yaş aralığıdır (%40-70 başarı). Başarı oranının düşüklüğü (<%20) nedeni ile 16 yaştan önce testiküler sperm ayrıştırma yapılması önerilmemektedir. Klinefelter sendromu tanısı alan olgulara gerekmedikçe testosteron tedavisinin başlanılmaması veya başlanılacaksa düşük dozda başlanması, testiküler sperm ayrıştırma öncesi testosteron tedavisinin de altı ay önceden kesilmesi gerekmektedir.

- ❖ **Karma gonadal disgenezi (45X/46XY):** Bu olgularda bir gonad fibrotik bant şeklinde gelişirken, karşı gonad disgenetik testistir. Olgular çoğunlukla infertildir. Fibrotik gonaddan malignite gelişim riski nedeniyle (%10-15) gonadın profilaktik olarak çıkarılması önerilmektedir. Bu olguların disgenetik gonadlarında germ hücrelerinin varlığı nedeniyle deneysel çalışmalarda germ hücrelerin saklanması ile ilgili klinik çalışmalar yürütülmektedir.
- ❖ **Ovotestiküler CGB:** bir gonadın over, bir gonadın testis; bir gonadın over, bir gonadın ovotestis; her iki gonadın ovotestis yapısında olduğu nadir (<%10) görülen bir durumdur. Genital fenotip oldukça heterojendir ve gonadın fonksiyonuna bağlıdır. Bu olgularda doğurganlığın korunması ile ilgili bilgiler sınırlıdır ve gonadektomi kararı öncesinde bu durum hasta ile konuşulmalıdır. Kız cinsiyette yetiştirilen olgularda spontan

veya müdahale edilmiş üreme teknolojisi sonucu fertilité potansiyelleri mevcuttur. Erkek cinsiyette yetiştirilen olgulara çoğu infertil iken, nadiren testiküler sperm ayrıştırma yöntemi ve in-vitro intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu sonucu çocuk sahibi olabilmektedirler.

## Cinsiyet Tercihleri

Tanı, tanı yaşı, karyotip, dış genital yapının görünümü (dominant fenotip), yetiştirilen cinsiyet, gonadın yapısı, gonadın fertilité potansiyeli, etnik ve kültürel farklılıklar, androjenlerin santral sinir sistemine etkisi (prenatal androjen maruziyeti) ve pubertal dönemde virilizasyon (enzim aktivitesi veya izoenzim varlığı) cinsiyet tercihinde önemli faktörlerdir.

## 46, XY CGB'de Cinsiyet Tercihi

**17-beta HSD tip 3, 5-alfa redüktaz tip 2 enzim eksikliği ve kısmi androjen duyarsızlık sendromu;** Erken infant dönemde tanı alan olgularda yetersiz virilizasyon olsa dahi öncelikli olarak cinsiyet tercihi erkek yönünde olmalıdır.

**17-beta HSD tip 3 enzim eksikliği tanısı alan olgularda,** yetersiz virilizasyon olsa dahi cinsiyet tercihi erkek yönünde olmalıdır. Prepubertal dönemde erken gonadektomi yapılan olgular kız cinsiyette yetiştirilmelidir. Geç tanı alan ve kız cinsiyette yetiştirilen olgularda pubertal ve genç erişkin dönemde gonadektomi öncesi cinsel kimlik değerlendirmesi gereklidir. Kız cinsiyetten erkek cinsiyete geçiş erken erişkin dönemde %39-64 olarak raporlanmıştır. Erkek cinsiyette yetiştirilen olgularda ileri yaşlarda cinsiyet tercihlerinde yenidoğan dönemindeki fenotipten bağımsız olarak değişim

raporlanmamıştır. Erken dönemde gonadektomi olan ve kız cinsiyette yetiştirilen olgularda ise kız cinsiyet durumundan memnun oldukları ve erkek cinsiyet tercihlerinin düşük olduğu gözlenmiştir.

• **5-alfa redüktaz tip 2 enzim eksikliğinde;** yetersiz virilize olan olgularda bile öncelik erkek cinsiyet tercihi yönünde olmalıdır. Kız olarak yetiştirilen olgular adolesan veya erişkin dönemde %12-63'si (ortalama %60) erkek cinsiyeti tercih etmektedir. Bu olgularda gonadal malignite ile ilgili bildirilmiş rapor olmaması nedeniyle erken gonadektomi yapılmamalıdır. Kız cinsiyette yetiştirilmesine karar verilen ve erken dönemde gonadektomi yapılmış olgularda cinsiyet tercih değişimlerinin geç dönemde düşük olduğu bildirilmektedir. Bu olgular, gonadektomi öncesi puberte ve genç erişkin dönemde çok iyi değerlendirilmelidir.

• **Tam ve kısmi androjen duyarsızlık sendromu:** tam androjen duyarsızlık sendromu olgularında cinsiyet tercihi kız yönünde olup, ileri yaşlarda cinsiyet karmaşası gözlenmemektedir. Kısmi androjen duyarsızlık sendromu olgularının pubertal dönemde cinsiyet yönelimleri ile ilgili fazla veri yoktur. İnfant dönemde kuşkulu genital yapı ile doğan olgularda cinsiyet tercihinin karar vermeden önce 3 ay süre ile 25 mg/ay intramusküler (im) testosterona veya topikal dihidrotestosterona fallus yanıtı değerlendirilmelidir. Fallus yanıtı iyi olan olgularda erkek cinsiyet tercihi yapılabilir. Erişkin dönemde olguların %25 yetiştirilen cinsiyetten memnun olmadıkları saptanmıştır. Son yıllarda kısmi ADS olguların erkek yönünde yetiştirilmesi tercih edilmektedir. Kısmi ADS tanısı alan olgularda puberte ve geç erişkin dönemde cinsel kimlik karmaşası sık gözlenmektedir.

• **Tam veya kısmi gonadal disgenezi:** Tam gonadal disgenezi olgularında iç ve dış yapı tamamen dişi özelliklerdedir. Gonadlar fibrotik band şeklinde olup gonadal tümör gelişim riskinin yüksekliği nedeniyle erken gonadektomi yapılmalı ve tam gonadal disgenezi tanısı alan olgular dişi cinsiyette yetiştirilmelidirler. Kısmi gonadal disgeneziler değişken dış fenotipik özelliklere sahiptir ve sıklıkla erkek fenotipe yakındır (penoskrotal hipospadias, mikropenis, mikrofallus, inmemiş testis, v.b). Bu olgular sıklıkla erkek cinsiyette yetiştirilmektedir. Ancak, bu olgularında erişkin dönemde %25'nin yetiştirildikleri cinsiyetten memnun olmadıkları saptanmıştır.

## 46, XX CGB'de Cinsiyet Tercihi

• **46, XX virilizan konjenital adrenal hiperplazi:** %90-93'ü kız cinsiyette yetiştirilir. İç genital yapıları kız cinsiyettedir ve fertilitite olasılıkları mevcuttur. Belirgin virilize (prader 4-5) olan ve geç tanı alan olgularda dikkatli değerlendirmelerden sonra erkek cinsiyet tercih edilebilir. 46, XX erkek cinsiyette yetiştirilen KAH olgularının yaşamının ilerleyen dönemlerinde %12,1'nin kız cinsiyeti tercih ettikleri saptanmıştır. 46, XX erkek cinsiyette yetiştirilen ağır virilize olgularda sıklıkla cinsiyet karmaşasının geç dönemde gözlenmediği bildirilmektedir. Buna karşın, erkek cinsiyette yetiştirilen bu olgularda pubertal dönemde gonad kaynaklı jinekomastrinin ve siklik hematürinin gözlenmemesi için erken dönemde gonadektomi önerilmesine karşın, olgularda gonadektomi kararının hastanın onam verecek yaşa kadar beklenmesi, bu sürece kadar pubertesinin baskılanması önerilmektedir.

• **46, XX ovotestiküler DSD (%60);** Olguların %90 kuşkulu genital yapı ile doğmaktadır. Cinsiyet seçimi iç ve dış genital yapının

durumuna, gonadın fertilité potansiyeline, genetik yapıya ve hCG'ye testosteron yanıtına göre karar verilmelidir. Erkek cinsiyet tercih eden olguların cinsiyetlerinden ve seksüel yaşamlarından daha memnun oldukları rapor edilmiştir.

• **46, XX (SRY+):** Bu olgular erkek cinsiyette yetiştirilir.

### Cinsiyet Kromozom Bozukluğuna Bağlı CGB'de Cinsiyet Tercihi

- **Turner Sendromu:** Cinsiyet karmaşası yaşanmamakta. Kız cinsiyette yetiştirilmektedir.
- **Klinefelter Sendromu:** Cinsiyet karmaşası yaşanmamakta. Erkek cinsiyette yetiştirilmektedir.
- **Karma gonadal disgenезi:** Cinsiyet tercihi gelişen gonadın fonksiyonu ile ilişkilidir. Genel olarak olguların büyük çoğunluğu (%56) erkek cinsiyette yetiştirilmektedir. Erkek cinsiyette yetiştirilme kararı verilen ve disgenetik gonadı skrotuma indirilen olgularda malignite olasılığına karşın belirli periyotlarla testis biyopsisi yapılması önerilmektedir.

### Pubertal İndüksiyon Protokolü

#### Erkek:

CGB tanısı alan olgularda pubertal indüksiyon zamanı ile ilgili klinik çalışmalar yapılmamıştır. Yetiştirilecek cinsiyet kararı erkek yönünde verilen olgularda ortalama puberteye giriş yaşında (>12 yaş) testosteron tedavisine başlanabilir. Hipogonadizm bulguları başladığında (enerji azlığı, libido azlığı, impotans, abdominal adiposite vs) veya LH düzeyini artmaya başlaması ve testosteron düzeyinin normal-alt sınıra düşmesi (T.Testosteron<346 ng/dL, 12 nmol/L) durumunda tedaviye testosteron eklenebilir.

Düşük doz testosteron ile pubertal indüksiyon tedavisine başlanmalı ve kademeli olarak doz artırılmalıdır. KS olgularda kısmi androjen duyarlılığı nedeniyle yüksek dozda testosteron tedavisi önerilmektedirler. Hipogonadizm olgularında testosteron indüksiyon protokolü **Tablo 2**'de özetlenmiştir.

### 46, XY, Erkek olarak yetiştirilen, gonadektomi yapılmayan olgularda:

- Kısmi ADS, 5-alfa redüktaz tip 2 eksikliğinde her zaman parantral testosteron tedavisine gereksinim olmazken, 17-beta HSD tip 3 enzim eksikliğinde androstenodionun testosterona dönüşüm kusurunun ağırlığı nedeni ile sıklıkla testosteron tedavisine gereksinim vardır (gereksinim olmayan olgu raporu bildirilmiştir).

### 46, XX CGB (SRY+, SOX9dup, KAH) tanısı alan ve erkek olarak yetiştirilen

- 46, XX erkek olarak yetiştirilen olgularda testosteron tedavisi pubertal yaşta mutlaka gereklidir.
- 46, XX KAH tanısı alan ve erkek olarak yetiştirilen olgularda hidrokortizon/fludrokortizon tedavisine ilaveten fizyolojik puberte yaşında testosteron tedavisi başlanmalıdır.

Pubertal dönemde (>12 yaş) jinekomasti ve mikropenis varlığında, kısmi ADS olgularında yüksek dozda IM testosteron (200-500 mg testosteron cypionate/hafta) veya transdermal DHT (0,3 mg/kg %2,5 androstanolon jel,4 ay) tedavisi önerilmektedir.

5-alfa redüktaz tip 2 enzim eksikliğinde pubertal dönemde (temin edilebiliyorsa) transdermal DHT jel kullanmak daha etkin bir tedavi seçeneğidir.

**Tablo 2.** Erkek cinsiyette pubertal indüksiyon protokolü.

Testosteron enanthate veya cypionate (IM)	25-50 mg/ay	6-12 ay
	100 mg/ay	6-12 ay
	100 mg/3 hafta	6 ay
	150 mg/3 hafta	6 ay
	150 mg/2 hafta	6 ay
	200 mg/2 hafta	6 ay
	250 mg/2 hafta	6 ay
	250 mg/10-14 günde	Sürekli

**Kız:****46,XY CGB tanısı alan ve kız olarak yetiştirilen (kısmi veya tam ADS, 5-alfa redüktaz tip 2, 17-beta HSD tip 3 eksikliği) ve gonadektomi yapılan olgularda:**

- Östrojene 11-12 yaşta düşük dozda başlanmalı ve ortalama 2-3 yılda erişkin doza çıkılmalıdır (prepubertal veya infant dönemde gonadektomi yapılmış ise). Tam ADS tanısı almış olgularda iyilik halinin idamesi için testosteron tedavisi de önerilmektedir.
- Erişkin dönemde, uterus olmaması nedeniyle progesteron eklenmeksizin sadece östrojen kullanılması yeterlidir.

**46, XX CGB tanısı alan ve kız olarak yetiştirilen (46, XX gonadal disgenezi)**

- Kız olgulara uygulanan pubertal indüksiyon protokolü uygulanır.
- Uterus gelişim anomalisi yok ise östrojen tedavisinin 15-25 günlerinde tedaviye progesteron eklenir.

**Oral veya Transdermal östrojen**

Kız cinsiyette pubertal indüksiyon ve idamede kullanılan östrojenler **Tablo 3'**de özetlenmiştir. İlk tercih transdermal östrojendir. Transdermal östrojenin kullanım ve hazırlanış protokolü

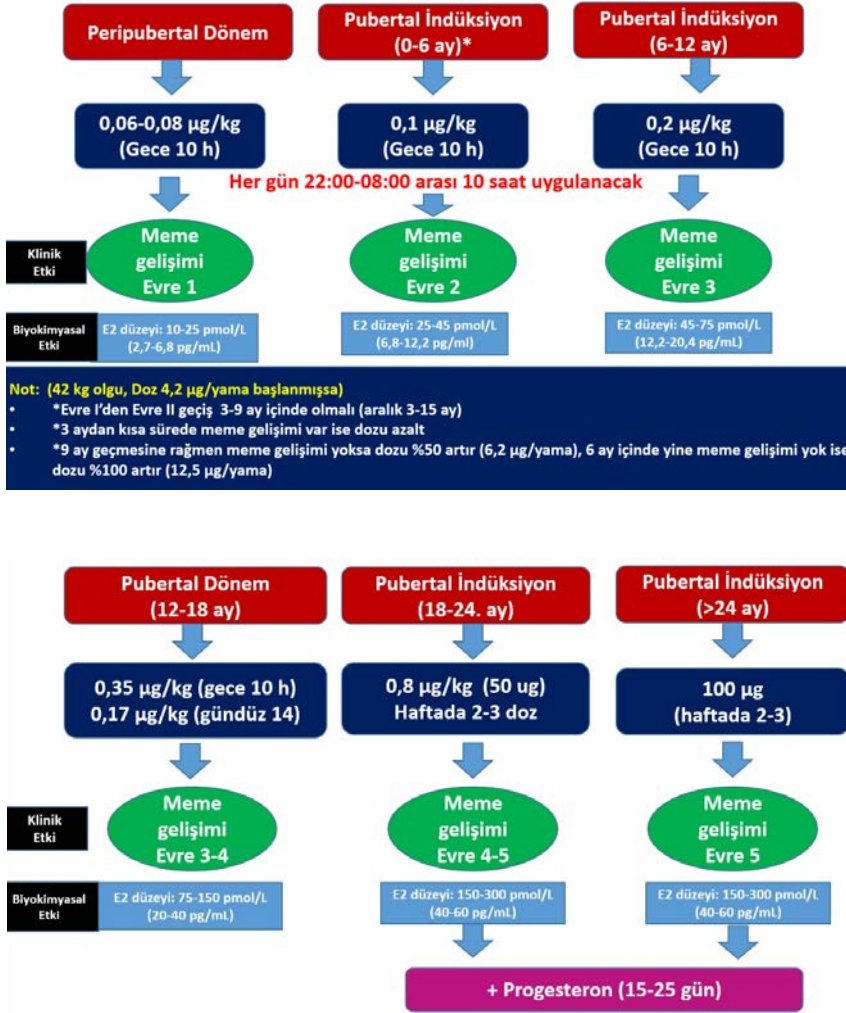
**Şekil 2 ve 3'**de gösterilmiştir. Oral tercih edilecekse ilk seçene 17β-östrodiol (serum düzeyi ölçülebilmekte), ikinci tercih konjuge östrojen olmalıdır. Dozlar 3-6 ay veya 6-12 ay aralarla yavaş yavaş artırılmalıdır. 100 µg transdermal 17β-estradiol= 2 mg oral 17β-östradiol = 1,25 mg oral konjuge östrojen= 20 µg oral etinil östradiol eş değerdir.

**Progesteron tedavisi**

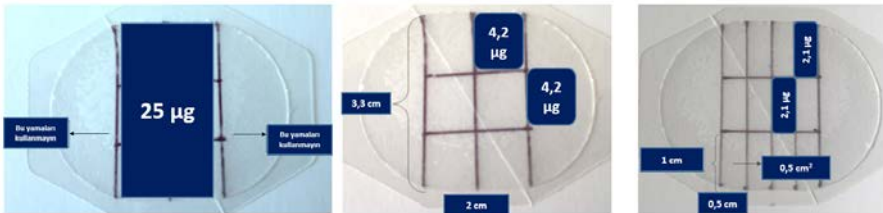
- Östrojen tedavisinin 2-3 yıllık kullanım sonucunda pubertal süreç Tanner Evre 3-4'e ulaşmış veya 12-24 aylık östrojen tedavisinden sonra ilk vaginal kanama (çekilme kanaması) başlamış ise progesteron tedaviye eklenmelidir.
- Progesteron dozu, östrojen tedavisine ilave olarak her ay 7-14 gün süre ile 5-10 mg/gün medroksiprogesteron asetat veya mikronize progesterondur (Progestan 200 1x1, Progestan 2x100).
- Erken dönemde eklenen progesteron meme gelişimini baskılaması, "tubuler meme" olarak adlandırılan şekil bozukluklarına neden olması ve yeterli uterus gelişimini engellemesi nedeniyle önerilmemektedir.
- Oral kontraseptifler pubertal indüksiyon amacı ile kullanılmamalıdır. Ancak, uzun dönem tedavi için östrojen ve progesteron içeren oral kontraseptif ilaçlara geçiş yapılabilir.

**Tablo 3.** Pubertal indüksiyonda kullanılan östrojenler ve dozları

• Transdermal 17β-estradiol	– Climera 50 patch, 6,25 µg/10 saat (veya 0,08-0,12 µg/kg)	İlk 6 ay Meme Evre 2
	– Her gece 1/8 gluteal bölge, (10 saat kalacak, Akşam 20:00-08:00)	
	– İstenen E <sub>2</sub> düzeyi 25-45 pmol/L	
	– Climera 50 patch, 12,5 µg/10 saat (veya 0,2 ug/kg)	İkinci 6 ay (6-12. Ay) Meme Evre 3
	– Her gece 1/4, gluteal bölge, 10 saat kalacak, Akşam 20:00-08:00)	
– İstenen E <sub>2</sub> düzeyi 45-75 pmol/L		
– Climera 50 patch, 25 µg/12 saat gece + 12,5 µg/12 saat gündüz (veya 0,35 µg/kg gece + 0,17 µg/kg gündüz)	Üçüncü 6 ay (12-18 ay) Meme Evre 3-4	
– Her gece 1/2 gluteal bölge (10-12 saat kalacak) + gündüz 1/4 gluteal bölge (10-12 saat kalacak)		
– İstenen E <sub>2</sub> düzeyi 75-150 pmol/L		
– Climera 50 patch haftada 2-3 kez 1 patch, 50 µg/2-3gün kalacak (veya 0,8 µg/kg, haftada 2-3 kez)	Dördüncü 6 (18-24 ay) Meme Evre 4-5	
– Gluteal bölgeye yapıştırılacak,		
– Bu bölgede 2-3 gün kalacak (patch 2-3 günde bir değişecek)		
– İstenen E <sub>2</sub> düzeyi 150-300 pmol/L		
+ Siklusun 15-25 günleri arasında 5-10 gün süre ile progesteron 5-10 mg (2x5 mg Tarlusal) veya microionosed progesteron (Progestan 200 1x1, Progestan 2x100)		
• 100 µg/2-3 gün kalacak (hafta 2-3 kez)	Beşinci 6 (24 - ... ay, Meme Evre 5	
– Climera 100 patch haftada 2-3 kez 1 patch, 100 µg/2-3 gün kalacak		
– Gluteal bölgeye yapıştırılacak,		
– Bu bölgede 2-3 gün kalacak (patch 2-3 günde bir değişecek)		
– + Siklusun 15-25 günleri arasında 5-10 gün süre ile progesteron 5-10 mg (2x5 mg Tarlusal) veya microionosed progesteron (Progestan 200 1x1, Progestan 2x100)		
• Oral 17β-östradiol veya östrodiol valereat	• 5 µg/kg/gün veya 0,5 mg/gün aşırı	6-12 ay
	• 10 µg/kg/gün veya 0,5 mg/gün	6-12 ay
	• 15 µg/kg/gün veya 1 mg/gün	6-12 ay
	• 20 µg/kg/gün veya 2 mg/gün	Sürekli
• Oral konjuge östrojen	• 0,375 mg/günaşırı	6-12 ay
	• 0,375 mg/gün	6-12 ay
	• 0,625 mg/gün	6-12 ay
	• 0,9 mg /gün	6-12 ay
	• 1,25 veya 2,5 mg/gün	Sürekli
• Oral etinil östradiol	• 25 ng/kg/gün veya 2,5 ug/gün	5-8 yaş, prepubertal
	• 50 ng/kg/gün veya 5 ug/gün	8-12 yaş, peripubertal
	• 100 ng/kg/gün veya 10 ug/gün	6-12 ay
	• 200 ng/kg/gün veya 15 ug/gün	6-12 ay
	• 400 ng/kg/gün veya 20 ug/gün	Sürekli
	• 800 ng/kg/gün veya 30 ug/gün	6-12 ay



Şekil 2. Transdermal Östrojen-Progesteron Protokolü



12,5 cm<sup>2</sup> Climara patch 50 µg Östrodiol sağlar (3,8 mg estrodiol)

Şekil 3. Pubertal indüksiyon amacı ile kullanılacak transdermal östrojen yamasının kesim şekli

## Adolesan ve genç erişkin dönemde dikkat edilmesi gereken durumlar

### Urogenital Sorunlar

**Kız cinsiyette:** Vajinal stenoz, kliteroplasti nedeniyle cinsel aktiviteden memnuniyetsizlik, idrar kaçırma, infertilite.

**Erkek cinsiyette:** Mikropenis, penis anormallikleri (kurvatur bozukluğu), cinsel aktiviteden memnuniyetsizlik, uretral fistül, üretral darlık, retrograd ejakülasyon, yüksek semen vizkozitesi, infertilite.

### Kemik Mineral Yoğunluğu:

Tam androjen duyarsızlık sendromunda, kemik yoğunluğunun azaldığı saptanmıştır. Bu olgularda, erken gonadektomi olan kadınlarda kemik mineral yoğunluğunun ve kırık riskinin artığına dair bir kanıt yoktur.

### Öneri;

- Tam androjen duyarsızlık sendromu tanısı alan olgulara tanı anında (ergenlik dönemi) ve tanıyı takiben iki yıl aralarla kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesi önerilmektedir.
- Klinefelter sendromlu olgularda da osteoporoz ve kırık riski 8 kat yüksektir, tanı anında ve pubertal dönemden itibaren iki yıl aralarla kemik mineral yoğunluğu değerlendirilmelidir.

### Jinekomasti ve Tümör Riski

Kısmi androjen duyarsızlık sendromu olgularında jinekomasti oranı yüksek iken, 17-beta HSD olgularında %6 olarak raporlanmıştır. 5-alfa redüktaz olgularında jinekomasti nadiren bildirilmektedir.

- Tam androjen duyarsızlık sendromu olan bir olguda fibroadenom dışında meme kanseri bildirilmemiştir.
- Kısmi androjen duyarsızlık sendromunda puberte ve erişkin dönemde göreceli testosteron eksikliği ve duyarsızlığı nedeni ile jinekomasti gelişebilir. Aromataz enzim inhibitörleri veya östrojen reseptör blokörleri meme volümünü azaltmak için kullanılabilir. Tedaviye yanıt alınmayan olgularda mamoplasti gerekebilir. Kısmi androjen duyarsızlık sendromu olgularında meme kanser riski düşüktür.
- Klinefelter sendromu olgularında jinekomasti görülme sıklığı yüksektir (%88). Meme kanseri sıklığı ise genel popülasyona göre 20-30 kat daha yüksektir. Erişkin dönemde meme kanseri açısından klinik izlem gerektirir.
- Klinefelter sendromunda genel popülasyona göre ekstragonadal germ hücreli tümör riski de 18,8 kat yüksektir. En sık gözlemlendiği lokalizasyon mediasten bölgesidir. 19 yaş altında görülme sıklığı %3 olup, sıklıkla erişkin dönemde (15-30 yaşlarında) gözlenir. Prevalansı %1'dir. Açıklanamayan solunum sıkıntısı ve erken puberte şüphesinde mediastinal yerleşimli germ hücreli tümör akla gelmelidir.

### Otoimmün Hastalıklar

- Klinefelter sendromunda otoimmün hastalık (Sistemik lupus eritematozis, Sjörgeren, Romatoid artrit, Otoimmün tiroitid, v.s) riski genel popülasyona göre 14 kat artmıştır.

Bu nedenle, yıllık olarak tiroid hormonlarının izlemi önerilmektedir.

- Klinefelter sendromunda, akciğer kanseri, non-hodgkin lenfoma, prostat ve testis kanser riski de yüksektir.



## Metabolik Sendrom

- Klinefelter sendromu olgularında obezite riski yüksek ve metabolik sendrom prevalansı %10'dur. Bu nedenle, adolesan ve erişkin dönemde 3 ay aralarla izlenmelidir.

## Psikolojik Destek

- Psikiyatrik destek çocukluk döneminde başlamalı ve erişkin dönemde de devam etmelidir. Kız cinsiyet benimsenen olgularda vajinal dilatasyon yöntemi-duygusal olarak ciddi travmaya ve strese neden olabilir. Bu nedenle, bu olguların, cinsel aktivite ve cinsel kimlik geliştirme konularındaki kaygılarını ve endişeleri giderilmelidir. Bu olguların gonad yapıları ve karyotipleri ile ilgili bilgilendirmenin ortalama 15 yaş civarında dikkatli ve yaşa uygun bir şekilde yapılması gerekir. Testis varlığı, uterus yokluğu, infertilite ve cinsel işlev konusunda hastaya ve ebeveynlere bilgi verilmelidir. Ebeveynler, mevcut durumdan dolayı suçluluk duygusu ve çocukları tarafından reddedilme endişesi yaşayabilirler.
- **Erkek olarak yetiştirilen olgular** penis boyutlarının küçüklüğünden ve geçirilen düzeltici operasyonlardan dolayı memnun olmayabilirler.
- **Kız olarak yetiştirilen olgular** vajenin kısalığından, geçirilen operasyon skarlarından ve klitoral uyarılmamadan hoşnutsuz olabilirler. Kız cinsiyette yetiştirilen olguların cinsel yaşamlarında erkek olarak yetiştirilenlere göre daha mutsuz oldukları saptanmıştır.

## Kaynaklar

1. Crouch NS, Creighton SM. Transition of care for adolescents with disorders of sex development. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10:436-442.
2. Hullmann SE, Chalmers LJ, Wisniewski AB. Transition from pediatric to adult care for adolescents and young adults with a disorder of sex development. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2012;25:155-157.
3. Moshiri M, Chapman T, Fehner PY, et al. Evaluation and management of disorders of sex development: multidisciplinary approach to a complex diagnosis. *Radiographics.* 2012;32:1599-1618.
4. Domenice S, Arnhold JJP, Costa EMF, Mendonca BB. 46,XY Disorders of Sexual Development. [Updated 2017 May 3]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279170/>
5. Kim KS, Kim J. Disorders of sex development. *Korean J Urol.* 2012;53:1-8.
6. Amies Oelschlagel AM, Muscarella M, Gomez-Lobo V. Transition to Adult Care in Persons With Disorders of Sexual Development: The Role of the Gynecologist. *Obstet Gynecol.* 2015;126:845-849.
7. Cheon CK. Practical approach to steroid 5 $\alpha$ -reductase type 2 deficiency. *Eur J Pediatr.* 2011;170:1-8.
8. Kosti K, Athanasiadis L, Goulis DG. Long-term consequences of androgen insensitivity syndrome. *Maturitas.* 2019;127:51-54.
9. Edmonds DK, Rose GL, Lipton MG, Quek J. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: a review of 245 consecutive cases managed by a multidisciplinary approach with vaginal dilators. *Fertil Steril.* 2012;97:686-690.
10. Auchus RJ, Quint EH. Adolescents with Disorders of Sex Development (DSD)--Lost in Transition? *Horm Metab Res.* 2015;47:367-374.
11. Abaci A, Catli G, Anik A, Bober E. Epidemiology, classification and management of undescended testes: does medication have value in its treatment? *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013;5:65-72.
12. Ergun-Longmire B, Vinci G, Alonso L, Matthew S, Tansil S, Lin-Su K, et al. Clinical, hormonal and cytogenetic evaluation of 46,XX males and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18:739-48.
13. Abaci A, Catli G, Berberoglu M. Gonadal malignancy risk and prophylactic gonadectomy in disorders of sexual development. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28:1019-27.
14. Hughes IA, Werner R, Bunch T, Hiort O. Androgen insensitivity syndrome. *Semin Reprod Med.* 2012;30:432-42.
15. George MM, New MI, Ten S, Sultan C, Bhangoo A. The clinical and molecular heterogeneity of

- 17betaHSD-3 enzyme deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2010;74:229-40.
16. McCann-Crosby B, Mansouri R, Dietrich JE, McCullough LB, Sutton VR, Austin EG, et al. State of the art review in gonadal dysgenesis: challenges in diagnosis and management. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2014;2014:4.
  17. Abaci A, Catli G, Kirbiyik O, et al. Genotype-phenotype correlation, gonadal malignancy risk, gender preference, and testosterone/dihydrotestosterone ratio in steroid 5-alpha-reductase type 2 deficiency: a multicenter study from Turkey. *J Endocrinol Invest.* 2019;42:453-470.
  18. Guercio G, Costanzo M, Grinspon RP, Rey RA. Fertility Issues in Disorders of Sex Development. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44:867-881.
  19. Kalra R, Cameron M, Stern C. Female fertility preservation in DSD. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;101289.
  20. Gomez-Lobo V, Amies Oelschlager AM, North American Society for P, Adolescent G. Disorders of Sexual Development in Adult Women. *Obstet Gynecol.* 2016;128:1162-1173.
  21. Brannstrom M, Johannesson L, Bokstrom H, et al. Livebirth after uterus transplantation. *Lancet.* 2015;385:607-616.
  22. Mendonca BB, Costa EM, Belgorosky A, Rivarola MA, Domenice S. 46,XY DSD due to impaired androgen production. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24:243-262.
  23. Auchus RJ, Miller WL. Defects in androgen biosynthesis causing 46,XY disorders of sexual development. *Semin Reprod Med.* 2012;30:417-426.
  24. Nordenskjold A, Ivarsson SA. Molecular characterization of 5 alpha-reductase type 2 deficiency and fertility in a Swedish family. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3236-3238.
  25. Tordjman KM, Yaron M, Berkovitz A, Botchan A, Sultan C, Lumbroso S. Fertility after high-dose testosterone and intracytoplasmic sperm injection in a patient with androgen insensitivity syndrome with a previously unreported androgen receptor mutation. *Andrologia.* 2014;46:703-706.
  26. Hiort O, Holterhus PM. Androgen insensitivity and male infertility. *Int J Androl.* 2003;26:16-20.
  27. Gooren L. Improvement of spermatogenesis after treatment with the antiestrogen tamoxifen in a man with the incomplete androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;68:1207-1210.
  28. Sircili MH, e Silva FA, Costa EM, et al. Long-term surgical outcome of masculinizing genitoplasty in large cohort of patients with disorders of sex development. *J Urol.* 2010;184:1122-1127.
  29. Bakircioglu ME, Tulay P, Findikli N, Erzik B, Gul-tomruk M, Bahceci M. Successful testicular sperm recovery and IVF treatment in a man with Leydig cell hypoplasia. *J Assist Reprod Genet.* 2014;31:817-821.
  30. Houk CP, Lee PA. Approach to assigning gender in 46,XX congenital adrenal hyperplasia with male external genitalia: replacing dogmatism with pragmatism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4501-4508.
  31. Mouriquand PD, Gorduzo DB, Gay CL, et al. Surgery in disorders of sex development (DSD) with a gender issue: If (why), when, and how? *J Pediatr Urol.* 2016;12:139-149.
  32. Anik A, Catli G, Abaci A, Bober E. 46,XX male disorder of sexual development: a case report. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013;5:258-260.
  33. Rives N, Rives A, Rondonino C, Castanet M, Cuny A, Sibert L. Fertility Preservation in Klinefelter Syndrome Patients during the Transition Period. *Endocr Dev.* 2018;33:149-157.
  34. Hawksworth DJ, Szafran AA, Jordan PW, Dobs AS, Herati AS. Infertility in Patients With Klinefelter Syndrome: Optimal Timing for Sperm and Testicular Tissue Cryopreservation. *Rev Urol.* 2018;20:56-62.
  35. Franik S, Hoeijmakers Y, D'Hauwers K, et al. Klinefelter syndrome and fertility: sperm preservation should not be offered to children with Klinefelter syndrome. *Hum Reprod.* 2016;31:1952-1959.
  36. Schultz BA, Roberts S, Rodgers A, Ataya K. Pregnancy in true hermaphrodites and all male offspring to date. *Obstet Gynecol.* 2009;113:534-536.
  37. Hiort O, Birnbaum W, Marshall L, et al. Management of disorders of sex development. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10:520-529.
  38. Ocal G. Current concepts in disorders of sexual development. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2011;3:105-114.
  39. Meyer-Bahlburg HF, Baratz Dalke K, Berenbaum SA, Cohen-Kettenis PT, Hines M, Schober JM. Gender Assignment, Reassignment and Outcome in Disorders of Sex Development: Update of the 2005 Consensus Conference. *Horm Res Paediatr.* 2016;85:112-118.
  40. Dessens AB, Slijper FM, Drop SL. Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Sex Behav.* 2005;34:389-397.
  41. Mao Y, Chen S, Wang R, Wang X, Qin D, Tang Y. Evaluation and treatment for ovotesticular disorder of sex development (OT-DSD) - experience based on a Chinese series. *BMC Urol.* 2017;17:21.

42. Kosteria I, Kanaka-Gantenbein C. Turner Syndrome: transition from childhood to adolescence. *Metabolism*. 2018;86:145-153.
43. Bonomi M, Rochira V, Pasquali D, et al. Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *J Endocrinol Invest*. 2017;40:123-134.
44. Chang S, Skakkebaek A, Gravholt CH. Klinefelter Syndrome and medical treatment: hypogonadism and beyond. *Hormones (Athens)*. 2015;14:531-548.
45. Nonomura N, Nakamura M, Namiki M, et al. Mixed gonadal dysgenesis: case reports and a review of 65 Japanese cases. *Arch Androl*. 1991;26:15-19.
46. Rohatgi M, Gupta DK, Menon PS, Verma IC, Mathur M. Mixed gonadal dysgenesis and dysgenetic male pseudohermaphroditism—a critical analysis. *Indian J Pediatr*. 1992;59:487-500.
47. Ladjouze A, Donaldson M. Primary gonadal failure. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;101295.
48. Gies I, Unuane D, Velkeniers B, De Schepper J. Management of Klinefelter syndrome during transition. *Eur J Endocrinol*. 2014;171:R67-77.
49. Pozo J, Argente J. Ascertainment and treatment of delayed puberty. *Horm Res*. 2003;60:35-48.
50. Hughes IA, Davies JD, Bunch TI, Pasterski V, Mastroyannopoulou K, MacDougall J. Androgen insensitivity syndrome. *Lancet*. 2012;380:1419-1428.
51. Guerrero-Fernandez J, Azcona San Julian C, Barreiro Conde J, et al. [Management guidelines for disorders / different sex development (DSD)]. *An Pediatr (Barc)*. 2018;89:315 e1- e19.
52. Lee PA, Houk CP. Review of Outcome Information in 46,XX Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia Assigned/Reared Male: What Does It Say about Gender Assignment? *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010;982025.
53. Batista RL, Costa EMF, Rodrigues AS, et al. Androgen insensitivity syndrome: a review. *Arch Endocrinol Metab*. 2018;62:227-235.
54. Klein KO, Phillips SA. Review of Hormone Replacement Therapy in Girls and Adolescents with Hypogonadism. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2019;32:460-468.
55. Ankarberg-Lindgren C, Kristrom B, Norjavaara E. Physiological estrogen replacement therapy for puberty induction in girls: a clinical observational study. *Horm Res Paediatr*. 2014;81:239-244.
56. Lanciotti L, Cofini M, Leonardi A, Bertozzi M, Penta L, Esposito S. Different Clinical Presentations and Management in Complete Androgen Insensitivity Syndrome (CAIS). *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16.
57. Matthews D, Bath L, Hogler W, Mason A, Smyth A, Skae M. Hormone supplementation for pubertal induction in girls. *Arch Dis Child*. 2017;102:975-980.
58. Cakir ED, Saglam H, Eren E, Ozgur T, Tarim OF. Retrospective evaluation of pubertal development and linear growth of girls with Turner Syndrome treated with oral and transdermal estrogen. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28:1219-1226.
59. Norjavaara E, Ankarberg-Lindgren C, Kristrom B. Sex Steroid Replacement Therapy in Female Hypogonadism from Childhood to Young Adulthood. *Endocr Dev*. 2016;29:198-213.
60. Costagliola M, Atiyeh B, Rampillon F. Tuberous breast: revised classification and a new hypothesis for its development. *Aesthetic Plast Surg*. 2013;37:896-903.
61. Shiraishi K, Matsuyama H. Klinefelter syndrome: From pediatrics to geriatrics. *Reprod Med Biol*. 2019;18:140-150.
62. Imperato-McGinley J. 5alpha-reductase-2 deficiency and complete androgen insensitivity: lessons from nature. *Adv Exp Med Biol*. 2002;511:121-131.
63. Lucas-Herald A, Bertelloni S, Juul A, et al. The Long-Term Outcome of Boys With Partial Androgen Insensitivity Syndrome and a Mutation in the Androgen Receptor Gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:3959-3967.
64. Kocyigit C, Saritas S, Catli G, Onay H, Dundar BN. A Novel Mutation in Human Androgen Receptor Gene Causing Partial Androgen Insensitivity Syndrome in a Patient Presenting with Gynecomastia at Puberty. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2016;8:232-235.
65. Hellmann P, Christiansen P, Johannsen TH, Main KM, Duno M, Juul A. Male patients with partial androgen insensitivity syndrome: a longitudinal follow-up of growth, reproductive hormones and the development of gynaecomastia. *Arch Dis Child*. 2012;97:403-409.
66. Saito R, Yamamoto Y, Goto M, et al. Tamoxifen treatment for pubertal gynecomastia in two siblings with partial androgen insensitivity syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2014;81:211-216.
67. Mongan NP, Tadokoro-Cuccaro R, Bunch T, Hughes IA. Androgen insensitivity syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29:569-580.
68. Bearrely P, Oates R. Recent advances in managing and understanding Klinefelter syndrome. *F1000Res*. 2019;28;8:F1000
69. Groth KA, Skakkebaek A, Host C, Gravholt CH, Bojesen A. Clinical review: Klinefelter syndrome—a clinical update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:20-30.

KISIM 2

# GENETİK ve EMRİYOLOJİ



# Gonadal Gelişim, Cinsiyet Farklılaşma Bozukluğunun Moleküler Temeli

# 13

Hilal AKALIN, Munis DUNDAR

Gonad gelişimi, başlangıçtaki bipotansiyel gonadın bir testis veya yumurtalığa farklılaşmasına izin vermek için birkaç faktörün birbirini desteklediği veya baskıladığı karmaşık bir dizi genetik olayı içerir. Memelilerde fetal cinsiyet gelişimi üç ardışık adım içerir. İlki, fertilizasyon ile başlayan kromozomal cinsiyetin belirlendiği ve bipotansiyel gonadın olduğu basamak ikincisi bipotansiyel gonadın, gonadal hormonlarla testis veya yumurtalık yönünde geliştiği gonadal cinsiyetin belirlendiği basamak, üçüncü basamak ise gonad (cinsiyet) farklılaşması basamağıdır. Bu basamakta farklılaşmış gonadlardan salgılanan hormonlar ile iç ve dış genital yapılar gelişir. İç ve dış genital organlar, spesifik testiküler hormonların varlığında erkek yolunu veya yokluğunda kadın yolunu izleyecektir fetal testisin varlığı üreme yolunun farklılaşmasında belirleyici bir rol oynadığından, erken fetal gelişim sırasında gonadın farklılaş-

masını belirtmek için “cinsiyet belirleme” terimi kullanılmıştır.

Gonadal primordiumun bipotansiyel doğası, cinsiyet gelişim genlerini etkileyen mutasyonların cinsiyetin tersine çevrilmesiyle sonuçlanabileceği anlamına gelir. Bu genlerdeki mutasyonlar gonadal gelişimi bozabilir ve atipik kromozomal, gonadal veya anatomik cinsiyetle sonuçlanan konjenital durumlar olarak tanımlanan cinsiyet gelişimi bozukluklarına (CGB) yol açabilir.

## **Bipotansiyel Gonad, Gonadal Kabartı**

İnsanlarda embriyonik yaşamın 6. haftasına kadar gonadlarda cinsel farklılık gözlenmez. XX veya XY bireylerinin farklılaşmamış gonadları, görünüşte aynıdır ve yumurtalıklar veya testisler oluşturabilir. Bu nedenle bu döneme

gonadal gelişimin bipotansiyel aşaması denilmektedir.

Ürogenital kabartılar, üriner ve genital sistemlerin ve adrenal korteksin ortak öncüleridir. İnsanda, kraniyal mezonefronun ventral yüzünde döllenen sonraki 4. haftada gelişirler ve sölomik epitel ile kaplanmış ara mezoderm tarafından oluşturulurlar. Her ürogenital kabartı 5. haftada idrar ve adreno-gonadal kabartı olmak üzere ikiye ayrılır. Adreno gonadal kabartı, gonadların ve adrenal korteksin ortak öncüsüdür. Gonadal kabartı bipotansiyeldir ve yumurtalık veya testise dönüşebilir. Embriyonel dönemde ilk olarak mezoderm tabakasından ürogenital kabartı gelişmektedir. Ürogenital kabartı ilk ayın sonuna doğru bipotansiyel gonadı oluşturur. Tüm embriyolar erken gestasyonda hem paramezonefrik (Müller kanalları) hemde mezonefrik (Wolf kanalları) kanallara sahiptir. Eğer bipotansiyel gonaddan testis gelişirse sertoli hücreleri tarafından salınan bir glikoprotein olan Anti-Mülleriyan hormon, müller kanalları üzerindeki reseptörüne bağlanarak buradan gelişecek olan yapıların baskılanmasına neden olur. Testiküler Leyding hücreleri tarafından salınan testosteron Wolf kanalları üzerinde bulunan androjen reseptörlerine bağlanarak epididim ve seminal veziküllerin gelişimini indükler. Testosteron, dihidrotestosterona indirgenerek androjen reseptörleri üzerinden dış genitalyanın maskülinizasyonunun sağlar. Kadın üreme sisteminin gelişimi pasif bir süreç gibi gözükse de, bu gelişimi de sıkı genetik kontrol altında olduğu gösterilmiştir.

Ürogenital kabartının oluşum basamağında ortaya çıkan defektler genellikle bu kabartının oluşumunda ve gelişiminde rol oynayan özellikle *NR5A1 (SF-1)*, *WT1*, *PAX2*, *EMX2* ve *LHX9* gibi genlerle ilişkilidir. Bu genler dışında büyük homeobox gen ailesine ait diğer transkripsiyon faktörleride ürogenital kabartıların

oluşumunda etkilidir (Tablo 1). Özellikle Stero-idojenik Faktör 1 (*SF-1*) *NR5A1* ve *WT1* genleri erken embriyonel dönemde birçok yolakta görev alan hayati genlerdir. Yapılan fare deneyleri bu iki genin yokluğunda ürogenital katlantı oluşumunun baskılandığını göstermiştir. *LHX9* ve *EMX2* genleri ile ilgili bugüne kadar insanda tanımlanmış bir hastalık bulunmamıştır. Bu da, bu genlere ait defektlerin hayatla bağdaşmayacak kadar ağır anomalilere yol açabileceği şeklinde yorumlanabilir. *Stero-idojenik Faktör 1 (SF-1, NR5A1)* geni hipotalamo hipofizer-gonadal aks gelişiminden sorumlu bir nükleer reseptördür. Bununla birlikte, başka bir LIM homeobox geni olan *LHX9, Sf1*'i düzenlemek için *Wt1* ile etkileşime girerek sadece gonadal kabartının somatik hücrelerinin proliferasyonu için gerekli görünmektedir. *LHX9* ekspresyonu hem XX hem de XY farklılaşmamış gonadlarda artar ve ardından Sertoli ve granuloza hücreleri farklılaştıkça azalır. Hem XX hem de XY embriyolarında gonadal primordiumda hücre proliferasyonunda birkaç başka faktör rol oynar. Örneğin, bozulmuş *Insr*, *Igf1r* ve *Insr* ile fare nakavt modellerinde insülin/insülin benzeri büyüme faktörü ailesinin sinyal yolunun bozulması, hem XX hem de XY embriyolarında adreno -gonadal kabartıların boyutunda önemli bir azalmaya yol açar. Ayrıca *Tcf21* nakavtına sahip farelerde, gonadlar hem XX hem de XY fetüslerinde ciddi şekilde hipoplastiktir. *GATA4* ve homeoproteinler *SIX1* ve *SIX4*, gonadal öncü hücrelerin erken proliferasyonu ve *FOG2* ve *SF1* düzenli SRY ekspresyonu için de gereklidir. Son olarak, gonadlarda somatik hücre proliferasyonunu indüklemek için doza bağımlı bir şekilde *NRG1* de gereklidir. Erkekte hücre proliferasyonu, dişi erken gelişen gonaddan daha önemli olduğu için, gonadal hücre proliferasyonunun değişmesiyle birlikte XY embriyolarında cin-

**Tablo 1.** Erken Gonadal Kabartı Gelişiminde Yer Alan Genetik Faktörler

GEN ADI	İFADE	İŞLEV
ATRX (Alfa-talasemi/mental retardasyon sendromu, Helicase 2, X-Linked) ( Xq21.1)	Yaygın	Nükleotid eksizyon onarımı ve transkripsiyonun başlatılması
CITED2 (CBP/p300-interacting transactivator, with glu/asp-rich c-terminal domain, 2) 6q24.1	Yaygın	Adrenogonadal primordium-da SF1 ekspresyonunu düzenleyen WT1 kofaktörü
EMX2 (homolog of empty spiracles homeobox gene 2) 10q26.11	Ürogenital sistemin telensefalon ve epitel bileşenleri	Neokorteksin realizasyonu ve mezenşimin indüksiyonu
GATA4 (GATA bağlayıcı protein 4) 8p23.1	Yaygın	Söloomik epitel kalınlaşmasının düzenlenmesi
INSR (İnsülin reseptörü) 19p13.2 IGF1R (İnsülin büyüme faktörü 1 reseptörü) 15q26.3 INSRR (İnsülin reseptörü ile ilgili reseptör) 1q23.1	Yaygın	Metabolik, hücre proliferasyonu
JMJD1A veya KDM3A (Lysine-Specific Demethylase 3A ) 2p11.2	Testis, yumurtalık, böbrek, akciğer, kalp, beyin, karaciğer, iskelet kası, pankreas ve dalak	Demetilazlar histon H3 (kromatin konformasyonunun modifikasyonu ile epigenetik düzenleme)
LHX1 (LIM homeobox geni 1) 17q12	İlkel çizgi, prekordal ve orta mezoderm, beyin, timus, bademcik	Baş, nöral ve lenfoid dokular ile ürogenital yapıların farklılaşması ve gelişimi
LHX9 (LIM homeobox geni 9) 1q31.3	Merkezi sinir sistemi, ön ayak ve arka bacak mezenşimi ve ürogenital sistem	Gonadal primordiada SF1 aktivasyonu
NR5A1 (Nuclear receptor subfamily 5, group A, member 1) veya SF1: Steroidojenik faktör 1 veya AD4BP : Adrenal 4 binding protein veya FTZF1 : (Fushi tarazu factor homolog 1) 9q33.3	Gonadal sırtlar, adrenal bez primordia, hipotalamus ve hipofiz	Ara mezodermin stabilizasyonu ve birkaç genin (StAR, steroid hidroksilazlar, aromataz, AMH, DAX1 ve diğerleri) transkripsiyonel regülasyonu
NRG1 (Neuregulin 1) 8p12	Somatik gonadal hücrelerin progenitörleri de dahil olmak üzere yaygın	Gonadlarda progenitör hücre proliferasyonu
NUMB 14q24.2-q24.3 ve NUMBL 19q13.2	Söloomik epitel de dahil olmak üzere yaygın	Söloomik epitelde hücrelerin asimetrik bölünmesine aracılık eden NOTCH sinyalini antagonize eder
PAX2 (Paired box gene 2) 10q24.31	Mezonefroz,metanefroz, adrenaller, omurilik, arka beyin ve optik ve otik veziküller	WT1 ekspresyonunun ve mezenkimden epitele geçişin düzenlenmesi
SIX1 / SIX 4 (Sine oculis homeobox 1 ve 4) 14q23.1	Ürogenital sırt türevleri	Gonadal öncü hücre çoğalmasının ve Fog2 ve Sf1'in düzenlenmesi
TCF21 (Transkripsiyon faktörü 21, veya POD1 Podocyte-expressed 1:) 6q23.2	Gelişmekte olan gastrointestinal, genitoüriner ve solunum sistemlerinin epiteli	Temel sarmal-döngü-sarmal transkripsiyon faktörü
WT1 (Wilms tümörü ile ilişkili gen 1) 11p13	Ürogenital sırt türevleri	Transkripsiyonel ve transkripsiyon sonrası düzenleme kapasitesine sahip DNA ve RNA bağlayıcı protein

(Ref: Rodolfo Rey,2020)



siyetin tersine çevrilmesi sıklıkla gözlenir. Bunun, *SRY* eksprese eden Sertoli öncesi hücrelerin sayısındaki azalmadan kaynaklandığı ve bunun da testiküler farklılaşmayı tetiklemek için yetersiz olan çok düşük *SRY* ekspresyonu seviyelerine yol açtığı öne sürülmüştür. Gonadal kabartının ara mezodermden farklılaşması, yeterli *WT1* ve *SF1* seviyelerinin ekspresyonunu gerektirir. *WT1*'in gonadal ve böbrek gelişimindeki rolünün ilk göstergesi, ürogenital çukurluktaki ekspresyon paterni olmasıdır. Gonadal farklılaşma sırasında, *WT1*, sölomik epitelde ve daha sonra Sertoli ve granüloza hücrelerinde eksprese edilir. *WT1* nakavtlı farelerde ne böbrekler ne de gonadlar gelişmez. İnsanlarda, *WT1* genindeki mutasyonlar, ürogenital kabartı gelişimini tamamen engellemez, ancak nefroblastoma (Wilms tümörü) ve/veya glomerüler diffüz mezangial skleroz nedeniyle nefrotik sendrom ile ilişkili gonadal disjenezi ile sonuçlanabilir.

*Ad4BP* veya *FTZF1 (NR5A1)* olarak da bilinen ve başlangıçta steroid hidroksilazların düzenleyicisi olarak tanımlanan *SF1*, hipotalamus, hipofiz, gonadlar ve adrenal bezlerde eksprese edilen nadir bir nükleer reseptördür. *SF1* geninin nakavt olduğu farelerde, ara mezoderm stabilize olmaz ve gonadal ve adrenal primordia kısa sürede dejenere olur. *SF1* ayrıca spesifik gonad bozulması ile ilişkili olduğu gibi spermatogenez, Leydig hücre fonksiyonu, yumurtalık folikül gelişimi ve ovulasyonda da önemli bir rol oynar. Genin tekrarlayan bir heterozigot p.Arg92Trp varyantı, XX bireyde testis gelişimi ile ilişkilidir. *WT1*, *CITED2* ve *LHX9* ile etkileşime girerek, gonadal gelişim kaskadının yukarısında *SF1* ekspresyonunu düzenler.

İnsanlarda, *SF1* mutasyonlarından kaynaklanan fenotip, *Sf1* nakavt farelerinkiyle tam olarak eşleşmez: klinik spektrum, ciddi ve kısmi testiküler disjenezi, anorşidizm ve hatta

normal virilize bireylerde erkek kısırlılığını içerir; Adrenal yetmezlik her zaman mevcut değildir. İlk olarak 46,XY CGB olgusunda heterozigot mutasyon tanımlanmıştır. Bu olguda aynı zamanda adrenal yetmezlik de bulunmaktadır. 46,XY CGB olgularında yapılan çalışmalarda adrenal yetmezliğin her zaman tabloya eşlik etmediği görülmüştür. 46,XX kadında, primer over yetmezliği olan hastalarda *SF1* mutasyonları tanımlanmıştır.

## Cinsiyet Belirleme

Fetal cinsiyet farklılaşması deneyleri göstermiştir ki testislerin varlığı, iç ve dış genital organların cinsel olarak dimorfik kaderini belirler. Kromozomal yapılarından bağımsız olarak, gonadal primordia testislere farklılaştığında, tüm iç ve dış genital organlar erkek yolunu izleyerek gelişir. Testis olmadığında, cinsel organ kadın yönünde gelişir.

## Testis Gelişimi

Sertoli hücreleri tarafından salgılanan AMH, Leydig hücreleri tarafından salgılanan androjenler ve insülin benzeri faktör-3'ün etkisini içeren cinsiyet farklılaşması testis gelişimi, olarak bilinir. Erkek farklılaşması 2 aşamalı bir süreçtir.

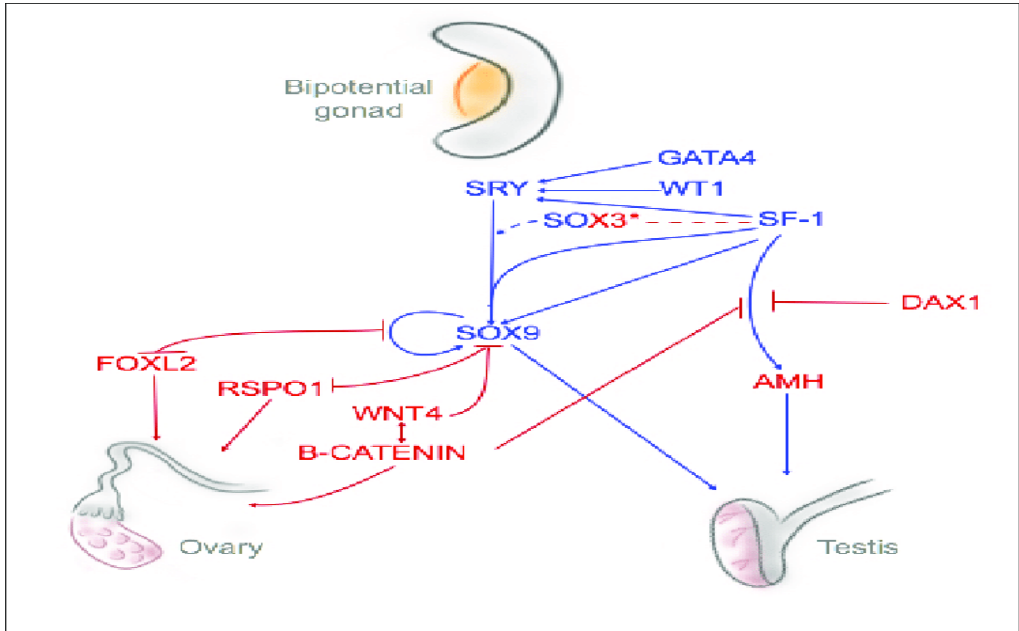
- 1) Çeşitli transkripsiyon faktörleri yoluyla ilkel gonaddan testis oluşumu
- 2) fetüs tarafından salgılanan hormonların etkisiyle iç ve dış genital organların farklılaşmasıdır.

Testis gelişiminde *SRY*, *SOX9*, *FGF9*, *DMRT1*, *SF1*, *WT1* ve *DAX1* genleri başta olmak üzere birçok gen görev almaktadır. Bunlardan en önemlisi bipotansiyel gonaddan testis gelişiminde etkili olan *SRY* (*Sex Determining Region Y*) genidir. Yani testis gelişimini yönlendiren

transkripsiyon faktörü Sry(Y kromozomunun cinsiyet belirleyici bölgesi) dir. *SRY*'nin, Sertoli hücrelerinin farklılaşmasını indükleyerek ve testislerde morfojenik değişiklikler başlatarak testis belirlenmesini başlattığı bilinir. Bipotansiyel gonaddan testis ya da over gelişimi, postkonsepsiyonel 6. haftanın sonunda gerçekleşir ve *SRY* ekspresyonunun bunda rolü büyüktür. *SRY* sadece presertoli hücrelerde çok kısa bir süre eksprese olur. *SRY* ekspresyonu 41. günde pik yapar ve ardından ani bir düşüşe geçer. *SRY* ekspresyonu erkek yönde gelişim için tek başına yeterli değildir ve direkt olarak testisi etkilemez. Bunu *SOX9* geni üzerinden yapar. Translasyondan sonra, *SRY* proteini çekirdeğe geçer ve Sertoli hücrelerinin farklılaşmasına, çoğalmasına ve testisin tübüler organizasyonuna müdahale etmek için *SOX9*'un güçlendirici bölgesine bağlanır (şekil 1,2) DNA bağlanma alanında lokalize olan *SRY* geninde tespit edilen patojenik varyantların çoğu *SRY* gen fonksiyonunun kaybına, erkekten kadına cinsel geri dönüşe veya yumurtalık ve testis dokularının bir arada bulunmasına neden olur. *SRY*'nin X kromozomu ya da otozom kromozomlarından birisi üzerine translokasyonu ise CGB'nin önemli bir kısmını oluşturur.

*SRY*'nin gen hedefleri *SOX9*, *CBLN4* ve *ER71/ETV2*'dir; en önemli hedef gen *SOX9* dur. *SOX9* (*SRY* related HGM-box gene 9) geni, *SRY* ile aynı grupta yer almaktadır ve gelişimsel genlerden bir tanesidir. *SRY* ekspresyonu ile birlikte eş zamanlı olarak Sertoli hücrelerinde *SOX9* ekspresyonu başlar. *SOX9* ekspresyonu erken testis gelişimi için hayati öneme sahiptir. *SRY*'nin başlattığı sürecin esas yürütücüsü *SOX9* genidir. *SOX9*'un aktivasyonu, *SRY* ve SF-1 proteinlerinin *TESCO* bölgesi (Testis Specific Enhancer of *SOX9* Core Element) üzerindeki ortak etkisi ile üretilir. *SOX9* genindeki bozukluklar-

dan heterozigot fonksiyon kaybı mutasyonları 46,XY CGB ve kampomelik displaziye neden olurken, genin duplikasyonları XX CGB ile ilişkilidir. Ayrıca *SOX3* ektopik ekspresyonu, *SRY* olmadan da *SOX9*' u uyararak XX CGB' na neden olabilir. Bu yolaktaki bir başka önemli gen de *FGF9* (Fibroblast Growth Factor 9) genidir. Bu gen, Sertoli hücrelerini uyararak *SOX9* ekspresyon seviyesinin artmasına sebep olur. Bir diğer fonksiyonu da *WNT4* ekspresyonunu baskılayarak over gelişimini engellemesidir. *SOX9* ekspresyonunun belirli seviyede tutulması için alternatif yolda yer alan ve *FGF9*'a gibi etki eden bir diğer gen de *PGD2* (Prostaglandin D2) genidir. Bugüne kadar *PGD2* geninin, insanlarda CGB ile ilişkili bir defekti tanımlanmamıştır. Erken testis farklılaşması basamaklarında görevli ve geç sex determinasyonundan sorumlu olan *DMRT1* (Doublesex and mab-3 related transcription factor 1) geni de testis gelişiminde rol oynayan genlerdendir. 9p24 bölgesinin delesyonları *DMRT1* genini de içerdiği için XY, CGB ile sonuçlanmaktadır. Bu genin kadınlarda ekspresyonunun bulunmadığı ve farelerde de over spesifik genlerin aktif represörü olduğu gösterilmiştir. Hem testis hem de over gelişimi için gerekli olan, X (p21.3) kromozomu üzerinde bulunan *DAX1* (*NROB1*) geni, fonksiyonu ve görevi en karışık olan genlerden biridir. Bu gen adrenal bez, gonadlar, hipotalamus ve hipofizden eksprese olur. Ekspresyon fetal hayatta başlar, kadında devam ederken erkekte düşüş gösterir. İlerleyen dönemde erkekte dozaj etkili anti-testis etkisi ortaya çıkar. Bu etkisini *SRY*, *SF1* ve *SOX9* antagonistliği ile gösterir(şekil1). Bu nedenle *DAX1* kopya sayısı artışı XY CGB' na neden olmaktadır. Gendeki inaktive edici mutasyonlar da çoğunlukla erkeklerin etkilendiği X' e bağlı konjenital adrenal hipoplaziye neden olmaktadır.



**Şekil 1.** Gonadal gelişimde önerilen gen düzenleme şeması. Testis gelişimi ile ilgili genler (mavi) ve yumurtalık gelişimi ile ilgili genler (kırmızı). Oklar mutlaka doğrudan eylemler anlamına gelmez. (ref: Mary García-Acero 2019)

İnsanlarda embriyonik yaşamın 6. haftasına kadar gonadlarda cinsel farklılık gözlenmez. XY gonadlarında \*SOX3, SRY gibi davranarak erkek gonad gelişiminde rol oynayabilir. SOX9 ekspresyonu daha sonra bu genin TESCO bölgesine bağlanan SRY ve SF-1 tarafından yukarı regüle edilir. SOX9, testis oluşumu için gerekli olan genlerin ekspresyonunu düzenler, ayrıca RSPO1 ve FOXL2 gibi yumurtalık genlerinin ekspresyonunu da baskılar. XX gonadlarda \*SOX3, SOX9'un inhibisyonu yoluyla dişi gonad gelişiminde rol oynayabilir. RSPO1, FOXL2, WNT4 ve  $\beta$ -katenin genleri de dişiye özgü bir şekilde eksprese edilir, yumurtalık gelişimini destekler ve SOX9 ekspresyonunu baskılayarak testis farklılaşmasını önler.

Ayrıca, Testiküler farklılaşma ile ilgili diğer genler arasında yer alan SOX ailesine ait olan SOX3 geni, yapı ve fonksiyon olarak SRY genine

benzer (%67 nükleotid özdeşliği ve intron yokluğu), transaktivasyon aktivitesine sahiptir ve testis farklılaşması için SF-1 ile sinerjistik olarak çalışır (şekil 1). Kanıtlara rağmen, SOX3'ün cinsel belirlemedeki rolü hala belirsizdir ve mevcut bilgiler sadece hayvan modellerine dayanmaktadır. Erkek farelerde, SOX3'ün, seminifer tübüllerin normal oluşumu ve Sertoli hücrelerinin normal işlevi için gerekli olduğu bulunmuştur; SOX3 eksikliğinde testis histolojisinde anormallikler gözlenmiştir.

### Yumurtalık Gelişimi

Dişi farklılaşması, germ hücreleri SRY'nin yokluğunda mayozla girdiğinde meydana gelir bu durumda RSPO1, WNT4, CTNNB1( $\beta$ -katenin) ve FOXL2 gibi sinyal faktörlerinin ekspresyonu ile birlikte SOX9 ekspresyonunun kritik bir eş-

ğe ulaşamamasıyla sonuçlanır. Öncü hücreleri granüloza hücrelerine farklılaştırarak ve testis oluşumunu antagonize ederek yumurtalık oluşumuna yol açar. XX gonadlarda, *WNT4* ve *RSPO1* sinyal faktörleri, *SOX9* ekspresyonunu baskılayan ve *WNT4*'e bağlı genlerin transkripsiyonunu düzenleyen *CTNNB1* transkripsiyon faktörü ekspresyonunu destekler ve stabilize eder. Böylece, *WNT4*'ün varlığı, *SOX9* ekspresyonuna müdahale ederek baskılar ve böylece erkek yolunu antagonize eder (şekil 1). *SF-1* hem bipotansiyel gonad oluşumu sırasında testislerin farklılaşması için temel oluşturur hem de yumurtalık fonksiyonunun korunmasında da rolü vardır. *SOX9*, *SF-1* ve *WT1* genlerinin tek bir kopyasının ekspresyonu ve ayrıca *DAX1* ve *WNT4* genlerinin duplikasyonu 46,XY gonadal disgenезi ile sonuçlanır. *SOX9* veya *SOX3* genlerinin duplikasyonu CGB 'da 46,XX testikülere yol açabilir.

### Cinsiyet Farklılığında Büyüme faktörlerinin etkisi

Farede yapılan moleküler genetik çalışmalar, cinsel kanalların oluşumu için gerekli olan büyüme faktörlerinin tanımlanmasına katkıda bulunmuştur. Wolffian kanalları, Müllerian kanallarının uzaması için gerekli olduğundan, Wolffian gelişimi için gerekli büyüme faktörlerinin yokluğu, başlı başına Müllerian kanallarının kısılmasına neden olacaktır. *LIM1*, *EMX2*, *HOXA13*, *PAX2*, *PAX8* ve *VANGL2* gibi birçok büyüme faktörü diğer organlar ve cinsiyet gelişiminde için gereklidir. Buna rağmen, *Wnt* ailesinin bir alt kümesi olan *WNT4A* ve *WNT7A*'nın rolü üreme organları ile sınırlıdır. *WNT4*, Müllerian kanallarının ilk oluşumu için her iki cinsiyette de gereklidir. *WNT4*, kızlarda hiperandrojenizm ile ilişkili bulunmuş. *AMHR2* ekspresyonu için gereklidir. *WNT4* yokluğunda Dachsung gen ailesinin üye-

leri, *DACH 1* ve 2, *LIM1* ve *WNT7* ekspresyonunu düzenleyerek erkek fetüslerde Müllerian kanallarının gerilemesine engel olur.

### İç ve dış Genital Organların Gelişmesi

Dış genital organların erken modellenmesini, doku katmanları oluşumunu ve mezenkimal/epitelyal dokular arasındaki etkileşimi bir dizi sinyal molekülü düzenler. Diferansiye gonadlar oluşuktan sonra son basamak iç ve dış genital organların gelişmesi ve uygun seks steroidlerinin salgılanmasıdır. Doğru vajinal gelişim, *Wnt*, *Pax* ve *Vangl2* genlerini gerektirir. Vajinal anormallikler müllerian kanalda eksprese edilen sinyal molekülü olan *WNT7A* genindeki delesyonlardan kaynaklanır. Vajinal açıklık *PAX8* tarafından düzenlenir *SOX9* ve *FGF10*'un her ikisi de erken prostat tomurcuğu farklılaşmasında rol oynar. *SFRP1* ve 2 gubernakulum gelişimi ve testis inişi için gereklidir. Leydig hücrelerinden salınan testosteron ve Sertoli hücrelerinden salınan Anti Müllerian Hormon (AMH) erkek yönde gelişim için en önemli iki faktördür. Testosteron kolesterolden meydana gelen bir moleküldür. Kolesterol üretiminin son basamağı olan *DHCR7* geni, 7-dehidrokolesterol redüktaz enziminin yapımından sorumludur. Bu nedenle *DHCR7*(7-dehydrocholesterol reductase) genindeki mutasyonlar CGB ile sonuçlanmaktadır.

### Kaynaklar

1. Rajini Sreenivasan, Brittany Croft, Andrew Sinclair. Encyclopedia of Endocrine Diseases (Second Edition). Vol. 5, 2019, Pages 454-467
2. Rodolfo Rey, Nathalie Josso, Chrystèle Racine. Sexual Differentiation. Endotext 2020
3. Nef S, Stevant I, Greenfield A. Characterizing the bipotential mammalian gonad. Curr Top Dev Biol. 2019;134:167-194.

4. Birk OS, Casiano DE, Wassif CA, Cogliati T, Zhao L, Zhao Y, Grinberg A, Huang S, Kreidberg JA, Parker KL, Porter FD, Westphal H. The LIM homeobox gene *Lhx9* is essential for mouse gonad formation. *Nature*. 2000;403:909–913.
5. Wilhelm D, Englert C. The Wilms tumor suppressor WT1 regulates early gonad development by activation of *Sf1*. *Genes Dev*. 2002;16:1839–185
6. Pitetti JL, Calvel P, Romero Y, Conne B, Truong V, Papaioannou MD, Schaad O, Docquier M, Herrera PL, Wilhelm D, Nef S. Insulin and IGF1 Receptors Are Essential for XX and XY Gonadal Differentiation and Adrenal Development in Mice. *PLoS Genet*. 2013;9:e1003160.
7. Hu YC, Okumura LM, Page DC. *Gata4* is required for formation of the genital ridge in mice. *PLoS Genet*. 2013;9:e1003629.
8. Lin YT, Barske L, DeFalco T, Capel B. *Numb* regulates somatic cell lineage commitment during early gonadogenesis in mice. *Development*. 2017;144:1607–1618.
9. Gregoire EP, Stevant I, Chassot AA, Martin L, Lachambre S, Mondin M, de Rooij DG, Nef S, Chaboissier MC. *NRG1* signalling regulates the establishment of Sertoli cell stock in the mouse testis. *Mol Cell Endocrinol*. 2018;478:17–31.
10. Sekido R, Lovell-Badge R. Genetic control of testis development. *Sex Dev*. 2013;7:21–32.
11. Royer-Pokora B, Beier M, Henzler M, Alam R, Schumacher V, Weirich A, Huff V. Twenty-four new cases of WT1 germline mutations and review of the literature: Genotype/phenotype correlations for Wilms tumor development. *Am. J. Med. Genet. A*. 2004;127A:249–257.
12. Köhler B, Biebermann H, Friedsam V, Gellermann J, Maier RF, Pohl M, Wieacker P, Hiort O, Grüters A, Krude H. Analysis of the Wilms' tumor suppressor gene (*WT1*) in patients 46,XY disorders of sex development. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2011;96:E1131–1136. [
13. Suntharalingham JP, Buonocore F, Duncan AJ, Achermann JC. *DAX-1 (NR0B1)* and steroidogenic factor-1 (*SF-1, NR5A1*) in human disease. Best practice & research. *Clinical endocrinology & metabolism*. 2015;29:607–619.
14. Dündar M, Onay H. *Tıbbi Genetik ve Klinik Uygulamalar, Endokrin Hastalıklar ve Genetik*. Cilt 2, Bölüm 40, sy 1031-1039 M grup Matbaacılık Kayseri, 2016
15. García-Acero M, Moreno O, Suárez F, Rojas A. Disorders of Sexual Development: Current Status and Progress in the Diagnostic Approach. *Curr Urol* 2019;13:169–178
16. Mittag J, Winterhager E, Bauer K, Grummer R. Congenital hypothyroid female *Pax8*-deficient mice are infertile despite thyroid hormone replacement therapy. *Endocrinology*. 2007;148:719–725.
17. Thomsen MK, Butler CM, Shen MM, Swain A. *Sox9* is required for prostate development. *Dev. Biol*. 2008;316:302–311.

# Cinsiyet Gelişim Bozukluğu Olan Hastalarda Genetik Danışmanlık

# 14

Hande KULAK ABAY, Munis DUNDAR

Cinsiyet gelişim bozuklukları (CGB), özellikle birinci trimester döneminde aksaklık olması sonucunda ortaya çıkan bir durumdur. Fenotipik cinsiyet, genetik ve fizyolojik olaylar silsilesi sonucunda iç ve dış genital organların farklılaşması ile oluşur.

Doğumda belirsiz genital görölme insidansının 1:4,500-1:5,500 olduğu tahmin edilmektedir. Kriptorşidizm ve hipospadias dahil tüm genital konjenital anomaliler değerlendirildiğinde ise insidans 1:200-1:300'dir. 46,XY bireylerde CGB insidansı 20,000 doğumda 1 ve 46,XX bireylerde CGB'nin (özellikle konjenital adrenal hiperplazi kaynaklı) insidansı, bölgelere bağlı farklılık göstermekle birlikte 14,000-15,000 canlı doğumda 1'dir.

## CGB'nin sınıflandırılması

CGB, 2006'da Chicago Consensus'ta kromozomal, gonadal ve anatomik cinsiyet gelişim bozuklukları olarak sınıflara ayrıldı (Tablo 1).

## Cinsel farklılaşma embriyolojisi

Kromozomal cinsiyet gonadal cinsiyeti, gonadal cinsiyet fenotipik cinsiyeti belirler. Gonad tipi, iç kanalların (müllerian ve wolffian kanalları) farklılaşmasını veya gerilemesini sağlayarak fenotipik cinsiyeti belirler.

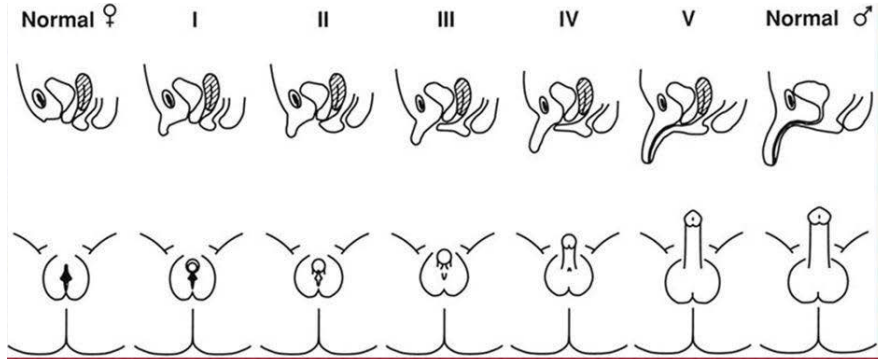
**Gonadal farklılaşma:** İntrauterin dönemin ikinci ayında, Y kromozomunun kısa kolunda (p) bulunan genetik bilgi, farklılaşmamış gonadların testis yönünde evrilmesini sağlar. Y kromozomundaki Cinsiyet Belirleyici Bölge (The Sex Determining Region on the Y chromosome-SRY), Y kromozomunun p11.3 üzerinde bulunur ve 35 kilo baz çifti uzunluğundadır. Bu bölge olmadığında veya değişikliğe uğradığında gonadlar over yönünde gelişir. SRY geni, SOX9 genini indükleyerek sertoli hücrelerinin farklılaşmasını ve erkek cinsiyet gelişimini sağlayarak bu mekanizmada en önemli ikinci gen olarak yerini alır. Sertoli hücrelerinin

**Tablo 1.** Klinik Sınıflandırma ve CGB 'nin Nedenleri

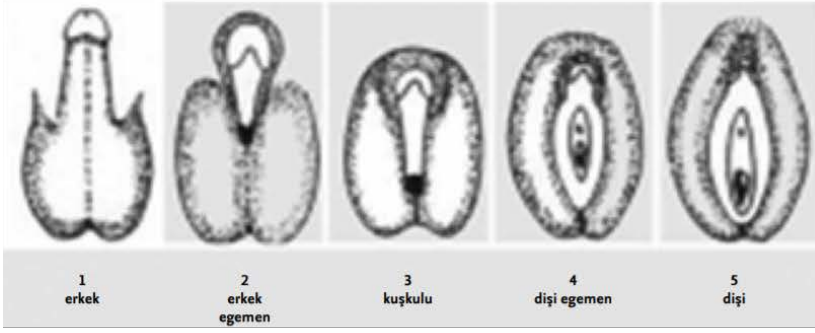
Cinsiyet Kromozomu CGB	45,X 47,XXY 45,X/46XY 46,XX/46XY	Turner sendromu ve varyantları Klinefelter sendromu ve varyantları
46, XY CGB	Gonadal gelişim bozuklukları	Komplet veya parsiyel gonadal disgenezi Ovotestiküler bozukluk Testis regresyonu
	Androjen sentezi veya etkisindeki kusurlar	Smith-Lemni-Opitz sendromu LH reseptör bozuklukları 17 alfa hidroksilaz/17,20-liyaz eksikliği 3 Beta hidroksisteroid dehidrogenaz 2 eksikliği P450 oksidoredüktaz yetersizliği 17 Beta hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği 5alfa redüktaz 2 eksikliği
	Diğer nedenler	Erkek genital gelişimin sendromik birliktelikleri (Kloakal anomaliler, Robinow, Aarskog, el-ayak-genital, popliteal pterijum) Kalıcı Müllerien kanal sendromu Vanishing testis sendromu İzole hipospadias Konjenital hipogonadotropik hipogonadizm Çevresel etkiler
46, XX CGB	Gonadal gelişim bozuklukları	Gonadal disgenezi Ovotestiküler bozukluk Testiküler bozukluk
	Androjen fazlalığı (fetal, fetoplasental ve maternal)	<u>1. Fetal</u> 3 Beta Hidroksiterod dehidrogenaz eksikliği 21 Hidroksilaz eksikliği 11 beta hidroksilaz eksikliği P450 Oksidoredüktaz (POR) Glikokortikoid reseptör bozuklukları <u>2. Fetoplasental</u> Oksidoredüktaz eksikliği Aromataz eksikliği <u>3. Maternal</u> Androjenik ilaçlar Maternal virilize tümörler (örnek, luteomalar)
	Diğer bozukluklar (Anatomik ve sendromik)	Sendromik birliktelikler (Kloakal anomaliler) Müllerien agenezi/hipoplazi Vajinal atrezi (McKusick-Kaufman) Uterin anormallikler (MODY5) Labial yapışıklıklar

farklılaşması ile gelişen testis iki kompartmana ayrılır. Bir kısım, Sertoli hücreleri ile çevrili ve peritübüler miyoid hücreler tarafından kaplanmış germ hücrelerinin kümeleri olan testis kordlarından oluşur. Bir kısım, Leydig hücrelerini ve testis damar sistemini içeren testis in-

terstisyumudur. *SOX9* genindeki mutasyonlar, 46XY genotipli belirsiz veya dışı dış genitalya görülen otozomal dominant kromozomal displaziden sorumludur. Hastalarda dış genitalya Prader evreleme sistemi ve dış maskülinizasyon skoruna göre değerlendirilir.



Şekil 1. Prader skorlama sistemleri



Şekil 2. Sinnecker skorlama sistemleri

Cinsiyet farklılaşmasının ikinci aşaması, iç ve dış genital gelişim ve olgunlaşmaya rehberlik eden farklılaşmış gonad tarafından belirli hormonların ve diğer faktörlerin salgılanması ile gerçekleşir.

Başlangıçta Wolffian kanalı ve Müllerian kanalının ikisi de gelişir. Fetal Leydig hücreleri tarafından salgılanan testosteron, Wolffian kanalından epididim, vas deferens, ejakülatör kanal ve seminal vezikül gelişimini tetikler. Testisten salgılanan başka bir hormon olan insülin benzeri faktör 3 (INSL3) ise testisin perinefrik konumundan skrotuma inmesinde etkilidir. Testisin inişi genellikle 32. gebelik haftasında tamamlanır. Sertoli hücreleri, Müllerian kanal-

larının gerilemesine neden olan Anti-Müllerian Hormonu (AMH) salgılar.

Dişi fetüste SRY yokluğunda, overe özgü transkripsiyon faktörleri, Forkhead transkripsiyon faktörü 2 (FOXL2), Wingless tip MMTV entegrasyon sitesi ailesi, 4 (WNT4), R-spondin 1 (RSPO1) ve aktive edilmiş  $\beta$ -katenin yolu, overe farklılaşmayı sağlar. Testosteron ve dihidrotestosteron (DHT) yokluğunda dış genital yapılar klitoris, vajina ve labiumlara dönüşür.

Periferik dokularda testosteron DHT'ye dönüştürülür. DHT, korpus spongiosum ve penil üretrayı oluşturmak için üretral kıvrımların füzyonunu düzenler. DHT genital tüberkülün penisin corpora cavernosa'sına doğru gelişme-



sini ve skrotumu oluşturmak için labioskrotal kıvrımların birleşmesini destekler. DHT'nin eksikliği veya direnci, virilizasyon yetersizliğine neden olur.

Erkek cinsel gelişiminde etkili olan genlerin kaybı veya değişimi virilizasyonu tamamlanmamış veya dişi fenotipli karyotipi 46, XY olan bireylere neden olur. Normal cinsel gelişim için iyi dengelenmiş bir hormonal ortam gereklidir. Wolffian kanallarını stabilize etmek için testosteron, Müllerial kanallarının gerilemesi için anti-Müllerial faktörlerin salgılanması gereklidir.

### Cinsiyet Gelişim Bozukluklarının Genetiği

Genetik testler CGB şüphesi olan hastaların değerlendirilmesinde önemli bir rol oynar. Genetik etiolojinin belirlenmesi hastanın fenotipik özellikleri, sonraki gebelikler için aileye risk oranını ve tıbbi yönetim hakkında görüş verir.

Periferik kandan karyotip analizi, X ve Y kromozomları, dengeli kromozomal yeniden düzenlemeler ve büyük yapısal yeniden düzenlemeler hakkında bilgi sağlayabilir. FISH yöntemi kültür tanısını doğrulamak, mozaklık durumunu göstermek, SRY geninin lokalizasyonunu saptamak, kromozomal yeniden düzenlemele-ri göstermek için uygulanabilir.

Array CGH ve SNP mikroarray submikroskopik gen varyasyonlarını tespit etmek için çalışılabilir. CGH, Cinsiyet Gelişim Bozuklukları ile ilişkili yeni aday genleri tanımlayabilir. CGB'lere yönelik CGH, aynı anda birden fazla geni sorgulayabilir, bu durum tanı sürecini hızlandırır ve mali yükü azaltır.

Tüm ekzom dizileme (WES), tüm genom dizilimi (WGS) gibi yeni nesil dizileme (NGS) tekniklerinin kullanımı, aynı anda binlerce genin çalışılmasına olanak verir. Ancak bu teknikler büyük kopya sayısı varyantlarını, tekrarlayan

dizileri, anöploidi veya epigenetik değişiklikleri saptayamaz.

Kromozomal yeniden düzenlemeler (translokasyonlar, inversiyonlar, duplikasyonlar ve delesyonlar) kromatin yapısını değiştirebilir ve gen düzenleyici elementlerle uzaysal-zamansal ilişkileri değiştirebilir. Örneğin, *SOX9* genine yakın kodlanmayan bölgedeki değişiklikler, kampomelik displazi ile ilişkili XY sex reversal ve XX sex reversal bozukluklarına neden olur.

WES ve WGS, birçok hastalığın moleküler temelini belirlemek için kullanılan önemli yöntemlerdir. Bununla birlikte, bu testler, CGB dışındaki genetik varyantları tespit edebilir. Bu nedenle, bu çalışmalardan önce danışmanlık ve bilgilendirilmiş onam alınması gerekir. Ebeveynler ve hastalar, önemli tıbbi etki potansiyeli olan tesadüfi bulguların olabileceği konusunda bilgilendirilmelidir. NGS'nin diğer bir dezavantajı ise yeni bulunan, önemi bulunmayan varyantların birikimi ve bunların yorumlanmasındaki zorluklardır.

### Cinsiyet Gelişim Bozukluğu Olan Hastaya Yaklaşım

CGB'li bebekler ve ergenler için optimal yönetim için deneyimli, multidisipliner bir ekip gereklidir. Bu ekip endokrinologlar, ürologlar, cerrahlar, jinekologları, genetikçiler, pediatrik radyologlar, neonatologlar, pediatrik hemşireleri ve davranış sağlığı uzmanlarından oluşmalıdır.

Gebelik süresi, aile öyküsü ve fizik muayene ayrıntılı şekilde incelenmelidir. Hastanın yetiştirilecek cinsiyeti ile ilgili hastanın ebeveynlerinin görüşleri, onların anlayış düzeyleri, kültür/dini bakış açıları ve gelenekleri göz önüne alınmalıdır.

Bebeğin diğer anomaliler için sistemik muayenesinin yapılması gerekir. Dış genital

organlar dikkatlice incelenmelidir; ele gelen gonadların varlığı, genital pigmentasyon ve labioskrotal füzyon, penis uzunluğu ve çapı, üretral meatusun yeri ve perineal açıklıkların sayısı, posterior labial füzyonun varlığı ve anogenital oran. Kızlar için, fallus tabanından posterior forşete kadar olan mesafe, fallus tabanından anüse olan mesafenin yaklaşık 2/3'ü kadar olmalıdır.

Bebeğin öyküsü ve fizik muayenesi laboratuvar incelemelerinin gidişatını yönlendirebilir. Dış genital organların incelemesinde palpe edilemeyen gonadlarla birlikte virilizasyon olması, hastanın konjenital adrenal hiperplazili dişi olduğuna dair bir ön tanı oluşturur. Simetrik dişi dış genital organ ve labiyal kitle, tam androjen duyarsızlığı sendromu olasılığını düşündürür. Asimetrik dış genital, gonadal disgenezi ve ovotestiküler bozukluk ile ilişkilendirilebilir.

## Birinci basamak tanı testleri:

### 1. Karyotip analizi (periferik kan)

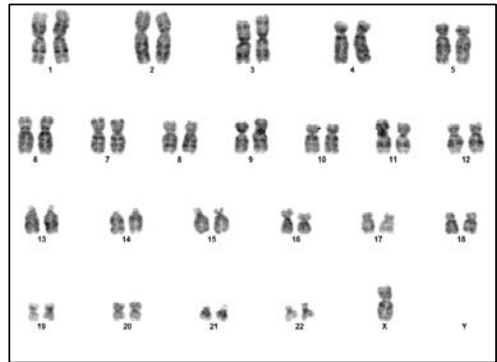
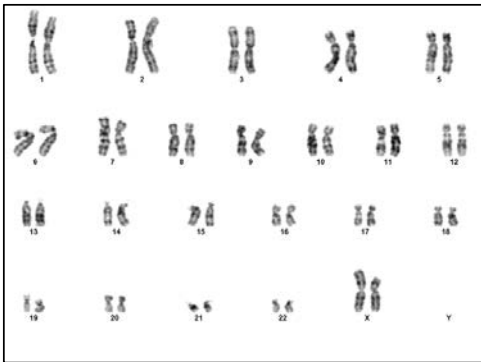
Cinsiyet Kromozomu CGB'leri açısından mutlaka yapılması gerekli birinci basamak tanı testi karyotip analizidir. Cinsiyet kromozomlarının

sayı ve yapı anomalilerinin gösterilmesinde, hastaların takip ve tedavisinde yol göstericidir.

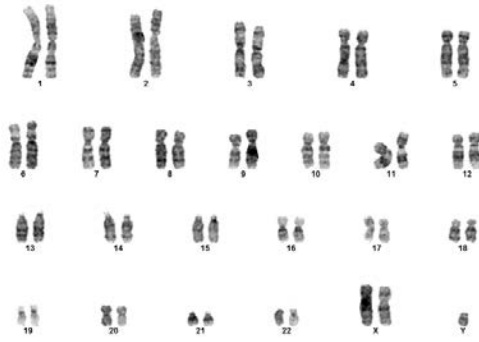
Turner sendromu (TS), anöploid veya X kromozomlarının yapısal yeniden düzenlemeleri (izokromozom X, kısmi delesyonlar ve ring X kromozomu) olan hastalardaki fenotipi tarifler. TS'nin insidansı 2500 canlı doğumda 1'dir.

TS'li hastalar düşük doğum ağırlığı, boyun kısalığı, el ve ayaklarda lenfödem nedeniyle yenidoğan döneminde tanı alabilir. Diğer tipik bulgular boy kısalığı ve gecikmiş pubertedir. Epikantal kıvrımlar, aşağı eğimli palpebral fissürler, düşük yerleşimli kulaklar, mikrognati, ayırık meme başı, kardiyak anomaliler ve at nalı böbrek de bulunabilir. Kardiyak anomalilerden en sık aort koarktasyonu, biküspit aort kapağı ve aort darlığı görülür.

TS şüphesi varsa kromozom analizinde en az 20 metafaz alını incelenmelidir. Mozaiklik durumundan şüpheleniliyorsa FISH (Floresan in situ hibridizasyon) yapılabilir, ek metafaz alanlarına bakılabilir. Y kromozomu bulunan hastalarda virilizasyon gelişebileceği, gonadoblastom ve disgerminom için artmış riske sahip olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Klinefelter sendromu 47, XXY karyotipi ile karakterize, görülme sıklığı yaklaşık 500 erkekte 1



**Resim 1.** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı arşivinden (a) izokromozom X ve (b) 45,X karyotipli hastaların metafaz görüntüleri



**Resim 2.** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı arşivinden 47,XXY karyotipli bir hastanın metafaz görüntüsü

olan ve etkilenen erkek çocuklarda normal dış genital gelişim görülen bir durumdur. Hastalarda uzun boy, küçük testisler, gecikmiş puberte, infertilite ve jinekomasti bulunabilir. Klinefelter sendromlu bireyler disleksi, davranış bozuklukları ve öğrenme güçlüğü gösterirler.

## 2. Doğumdan 48 saat sonra hormon değerlendirmesi

17-Hidroksiprogesteron. 46, XX CGB 'nin en sık nedeni olan 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH taraması için kullanılabilir.

Daha az yaygın KAH formları için Dehidroepiandrosteron (DHEA), progesteron ve 17-hidroksipregnenolon ve 11-deoksikortizol seviyelerine bakılmalıdır.

Testosteron, folikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinize edici hormon (LH), 46, XY CGB 'li hastalarda bazal serum testosteron ve öncüllerinin ölçülmesi, yaşamın ilk yılında, doğumdan sonraki 36 saat içinde ve doğumdan sonraki 15 ve 90. günler arasında mini-puberte sırasında testlerin yapılması yararlıdır.

Panhipopitüitarizm ve adrenal steroidogenezi etkileyen enzimatik bozuklukların teşhisi

için bazal kortizol ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) bakılmalıdır.

Serum AMH ve/veya inhibin B düzeylerinin ölçümü Sertoli hücre fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılır.

Prekürsör metabolitlerin idrar konsantrasyonlarının ve potansiyel kusurlu enzimin steroid ürünlerinin oranı, kandaki seviyelerin ölçümüne kıyasla daha spesifik ve hassas bir yöntem olarak seçilebilir.

## 3. Abdomen ultrasonu

Gonadların, uterusun ve vajinanın varlığını değerlendirmesinde kullanılması gereken bir yöntemdir.

İkinci basamak tanı testleri etiyoloji belirsiz kaldığında veya şüpheli CGB vakalarında daha fazla detaylı inceleme yapılmak için kullanılır. Beta-insan koryonik gonadotropin ( $\beta$ -hCG) simülasyon testi, ACTH uyarı testi, genitogram, retrograd üetrogram veya sistoskopi/vajinoskopi, Manyetik rezonans görüntüleme, gonadal biyopsi, moleküler genetik testler bu grupta değerlendirilir.

Tüm değerlendirmelerin tamamlanmasının ardından bu bilgiler ebeveynlerle paylaşılmalıdır. Ebeveynler ve bebekleri arasındaki bağı teşvik etmek için olumlu ve iyimser olunmalıdır. Hastayı yetiştirme cinsiyeti, tıbbi yönetim planları, genetik test sonuçları, nüks riskleri ve takip planları tartışılmalıdır. Hasta ergen veya genç yetişkin ise, karşılaşılabileceği tıbbi durumlar ve doğurganlık potansiyelleri, hasta veya ebeveynlerine açık bir şekilde belirtilmelidir.

Bazı CGB'lerde gonadal kanser riskinde yakınlaşma vardır. Miks gonadal disgenezi ve kısmi androjen duyarsızlığı olanlarda bu risk artışı görülür. Gonadektominin zamanlaması neoplazi gelişme riskine, yetiştirmenin cinsiyetine ve gonadın işlevselliğine bağlıdır. Dış

**Tablo 2.** CGB 'li bireylerde cinsiyet ataması için öneriler.

CGB	Önerilen cinsiyet	Açıklama
<b>Cinsiyet kromozomu CGB</b>		
45,X veya Turner sendromu	Dişi	
47,XXY	Erkek	
45,X/46,XY veya mikst gonadal disgenezi	Dişi / erkek	
46,XX/46,XY veya ovotestiküler CGB veya kimerizm	Dişi / erkek	
<b>46,XX CGB</b>		
21-hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH	Dişi	Kadın cinsiyette karar verildiği zaman disfori görülme oranı düşüktür. Bazı durumlarda aşırı virilizasyon nedeni ile erkek cinsiyet düşünülsede, erken müdahale ile dişi yönde gelişim daha uygun olacaktır.
46,XX ovotestiküler CGB	Dişi / erkek	Bu hastalarda her iki iç genital organlar bulunur. Afrika'da daha yaygındır. Kültürel faktörler, bu hastaların çoğunun erkek cinsiyette yetiştirilmesine neden olsa da Afrika dışındaki ülkeler kadın cinsiyeti yönünde gelişimi önermektedir.
46,XX testis CGB'si	Erkek	
<b>46,XY CGB</b>		
Tam androjen duyarsızlık sendromu (CAIS)	Dişi	Bu hastalarda dişi psikoseksüel gelişim görülür. Disfori çok nadirdir. Dış genital bölgeye müdahale gerekmez. Gonadektomi öyküsü varsa ergenlik döneminde hormon replasman tedavisi almalıdırlar. Tam androjen duyarsızlığında testosteron replasmanı etkisiz kalır.
Komple gonadal disgenezi (Swyer sendromu)	Dişi	Bu hastalarda dişi psikoseksüel gelişim görülür. Tüp bebek yöntemi ve hormon tedavisi ile gebe kalabilirler. Gonadlarda malignite gelişme riski yüksek olmasından dolayı gonadektomi yapılmalıdır. Dış genital bölgeye müdahale gerekmez.
17-β-Hidroksisteroid dehidrojenaz eksikliği	Erkek	Hastalar kendilerini daha çok erkek hissederler. Ergenlik döneminde gonadlar varsa virilizasyon oluşur. Şimdiye kadar bildirilmiş doğurganlık vakası yoktur. Germ hücreli tümör riski orta derecededir.
5-α-Redüktaz eksikliği	Erkek	Hastalar kendilerini daha çok erkek hissederler. Ergenlik döneminde eğer gonadlar varsa virilizasyon yaşarlar. Fertildirler. Düşük riskte malignite gelişir.
Leydig hücre hipoplazisi (LH reseptöründe bozukluk)	Dişi	Psikoseksüel sonuçlarla ilgili çok az veri vardır. Literatürde doğurganlık vakası bildirilmemiştir. Germ hücreli tümör gelişme riski hakkında görüş yoktur. Eğer dişi cinsiyete karar verilmişse, puberte öncesi gonadektomi yapıldığı takdirde genitoplasti gerekli değildir. Erkek cinsiyete karar verilmişse, ameliyat ve hormon tedavisi gerekir.
Kısmi formlar (kısmi androjen duyarsızlığı (PAIS), Androjen sentezinde kısmi kusurlar (5αR ve 17β-HSD-3), LH reseptörünün kısmi işlev bozukluğu Kısmi gonadal disgenezi	5αR ve 17β-HSD-3'ün kısmi kusuru durumunda erkek. Diğer tüm durumlarda, erkek veya dişi	%23 oranında bireylerde karar verilen cinsiyette memnuniyetsizlik saptanmıştır. Bu hastalarda cinsiyet disforisi hakkında az sayıda uzun süreli çalışma vardır. Çoğu bireyde, doğurganlık mümkün değildir. PAIS'li bireylerde testisler alınmazsa doğurganlık görülebilir. Kısmi gonadal disgenezi olanlarda, eğer uterus yeterince gelişmişse, tüp bebek yöntemi ile çocuk sahibi olabilirler. Testisler çıkarılmazsa, germ hücreli tümörlerin gelişme riskinin orta düzeydedir.

olarak yetiştirilecek bireylerin genitoplasti sırasında çıkarılması önerilmektedir. Erkekler için orşiopeksi ve adölesan dönem sonrası biyopsi önerilir. Çizgili gonadlar mümkün olduğunca erken çıkarılmalıdır.

Prognoz genellikle iyidir. Hastalık önemli ölçüde psikososyal disforilere neden olur. Ek olarak, ilişkili tıbbi ve cerrahi durumlar da genel prognozu etkiler.

En ciddi komplikasyon, KAH hastalarında neonatal tuz kaybına bağlı olarak ortaya çıkar. Erken tanı neonatal morbidite ve mortaliteyi önlemek için çok önemlidir. Disgenetik gonadları olan bireyler, özellikle karyotip analizlerinde Y kromozomu olanlar gonadal tümör gelişme riski altındadır. Medikal tedavi ve cerrahi uygulamaları cinsel işlevsellik ve doğurganlık hakkında yeterince tatmin edici sonuçlar veremeyebilir.

## Kaynaklar

1. Cetinkaya M, Ozen S, Uslu S, Gonc N, Acunas B, Akinci A, et al. Diagnostic and therapeutic approach in newborns with ambiguous genitalia with disorder of sex development: consensus report of Turkish Neonatal and Pediatric Endocrinology and Diabetes Societies. *Turk Pediatri Ars.* 2018;53(Suppl 1):S198-S208.
2. Houk CP, Lee PA. Consensus statement on terminology and management: disorders of sex development. *Sex Dev.* 2008;2(4-5):172-80.
3. Sax L. How common is intersex? a response to Anne Fausto-Sterling. *J Sex Res.* 2002;39(3):174-8.
4. Nordenvall AS, Frisen L, Nordenstrom A, Lichtenstein P, Nordenskjold A. Population based nationwide study of hypospadias in Sweden, 1973 to 2009: incidence and risk factors. *J Urol.* 2014;191(3):783-9.
5. Pang SY, Wallace MA, Hofman L, Thuline HC, Dorche C, Lyon IC, et al. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics.* 1988;81(6):866-74.
6. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA, International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine S, the European Society for Paediatric E. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. *Pediatrics.* 2006;118(2):e488-500.
7. Witchel SF. Disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;48:90-102.
8. Freire AV, Grinspon RP, Rey RA. Importance of Serum Testicular Protein Hormone Measurement in the Assessment of Disorders of Sex Development. *Sex Dev.* 2018;12:30-40.
9. Kulle A, Krone N, Holterhus PM, et al. Steroid hormone analysis in diagnosis and treatment of DSD: position paper of EU COST Action BM 1303 'DSDnet'. *Eur J Endocrinol.* 2017;176:P1-P9.
10. Bertelloni S, Russo G, Baroncelli GI. Human Chorionic Gonadotropin Test: Old Uncertainties, New Perspectives, and Value in 46,XY Disorders of Sex Development. *Sex Dev.* 2018;12:41-9.
11. Croft B, Ohnesorg T, Sinclair AH. The Role of Copy Number Variants in Disorders of Sex Development. *Sex Dev.* 2018;12:19-29.
12. Lee PA, Houk CP, Husmann DA. Should male gender assignment be considered in the markedly virilized patient With 46,XX and congenital adrenal hyperplasia? *J Urol.* 2010;184:1786-92.
13. Houk CP, Lee PA. Approach to assigning gender in 46,XX congenital adrenal hyperplasia with male external genitalia: replacing dogmatism with pragmatism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4501-8.
14. Krob G, Braun A, Kuhnle U. True hermaphroditism: geographical distribution, clinical findings, chromosomes and gonadal histology. *Eur J Pediatr.* 1994;153:2-10.
15. Wisniewski AB, Migeon CJ, Meyer-Bahlburg HF, et al. Complete androgen insensitivity syndrome: long-term medical, surgical, and psychosexual outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2664-9.
16. Hines M, Ahmed SF, Hughes IA. Psychological outcomes and gender-related development in complete androgen insensitivity syndrome. *Arch Sex Behav.* 2003;32:93-101.
17. Koopman P, Gubbay J, Vivian N, Goodfellow P, Lovell-Badge R. Male development of chromosomally female mice transgenic for *Sry*. *Nature.* 1991;351(6322):117-21.
18. Mehmood KT, Rentea RM. Ambiguous Genitalia And Disorders of Sexual Differentiation. *StatPearls.* Treasure Island (FL)2021.
19. Jost A, Vigier B, Prepin J, Perchellet JP. Studies on sex differentiation in mammals. *Recent Prog Horm Res.* 1973;29:1-41.
20. Riley WJ, Rosenbloom AL. Clitoral size in infancy. *J Pediatr.* 1980;96(5):918-9.
21. Feldman KW, Smith DW. Fetal phallic growth and penile standards for newborn male infants. *J Pediatr.* 1975;86(3):395-8.

22. Achermann JC, Ito M, Ito M, Hindmarsh PC, Jame-son JL. A mutation in the gene encoding steroido-genic factor-1 causes XY sex reversal and adrenal failure in humans. *Nat Genet.* 1999;22(2):125-6.
23. Davidoff F, Federman DD. Mixed gonadal dysgene-sis. *Pediatrics.* 1973;52(5):725-42.
24. New MI, Lorenzen F, Lerner AJ, Kohn B, Ober-field SE, Pollack MS, et al. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57(2):320-6.
25. Witchel SF, Azziz R. Congenital adrenal hyperpla-sia. *Journal of pediatric and adolescent gynecolo-gy.* 2011;24(3):116-26.
26. Pearce M, DeMartino L, McMahon R, Hamel R, Ma-loney B, Stansfield DM, et al. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in New York Sta-te. *Mol Genet Metab Rep.* 2016;7:1-7.
27. Jaaskelainen M, Prunskaitė-Hyyryläinen R, Naillat F, Parviainen H, Anttonen M, Heikinheimo M, et al. WNT4 is expressed in human fetal and adult ovaries and its signaling contributes to ovarian cell sur-vival. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;317(1-2):106-11.
28. Ren Y, Suzuki H, Jagarlamudi K, Golnoski K, McGu-ire M, Lopes R, et al. Lhx8 regulates primordial fol-licle activation and postnatal folliculogenesis. *BMC Biol.* 2015;13:39.
29. Desai S, Wood-Trageser M, Matic J, Chipkin J, Jiang H, Bachelot A, et al. MCM8 and MCM9 Nucleotide Variants in Women With Primary Ovarian Insuffici-ency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(2):576-82.
30. Katari S, Wood-Trageser SA, Jiang H, Kalynchuk E, Muzumdar R, Yatsenko SA, et al. Novel Inactivating Mutation of the FSH Receptor in Two Siblings of In-dian Origin With Premature Ovarian Failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(6):2154-7.
31. Yatsenko SA, Witchel SF. Genetic approach to am-biguous genitalia and disorders of sex develop-ment: What clinicians need to know. *Semin Perina-tol.* 2017;41(4):232-43.
32. Loke J, Pearlman A, Radi O, Zuffardi O, Giussani U, Pallotta R, et al. Mutations in MAP3K1 tilt the bal-ance from SOX9/FGF9 to WNT/beta-catenin signa-ling. *Hum Mol Genet.* 2014;23(4):1073-83.
33. Mendonca BB, Gomes NL, Costa EM, Inacio M, Martin RM, Nishi MY, et al. 46,XY disorder of sex development (DSD) due to 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 3 deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;165(Pt A):79-85.
34. Mendonca BB, Batista RL, Domenice S, Costa EM, Arnhold JJ, Russell DW, et al. Steroid 5alpha-re-ductase 2 deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;163:206-11.
35. Fluck CE, Meyer-Boni M, Pandey AV, Kempna P, Mil-ler WL, Schoenle EJ, et al. Why boys will be boys: two pathways of fetal testicular androgen biosyn-thesis are needed for male sexual differentiation. *Am J Hum Genet.* 2011;89(2):201-18.
36. Mongan NP, Tadokoro-Cuccaro R, Bunch T, Hughes IA. Androgen insensitivity syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29(4):569-80.
37. Nielsen J, Wohler M. Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. *Hum Genet.* 1991;87(1):81-3.
38. Davis S, Howell S, Wilson R, Tanda T, Ross J, Zeitler P, et al. Advances in the Interdisciplinary Care of Children with Klinefelter Syndrome. *Adv Pediatr.* 2016;63(1):15-46.
39. Grinspon RP, Rey RA. Disorders of Sex Deve-lopment with Testicular Differentiation in SRY-Negative 46,XX Individuals: Clinical and Genetic Aspects. *Sex Dev.* 2016;10(1):1-11.
40. Swartz JM, Ciarlo R, Guo MH, Abrha A, Weaver B, Diamond DA, et al. A 46,XX Ovotesticular Disorder of Sex Development Likely Caused by a Steroido-genic Factor-1 (NR5A1) Variant. *Horm Res Paediatr.* 2017;87(3):191-5.
41. Dangle P, Touzon MS, Reyes-Mugica M, Witchel SF, Rajkovic A, Schneck FX, et al. Female-to-male sex reversal associated with unique Xp21.2 deletion disrupting genomic regulatory architecture of the dosage-sensitive sex reversal region. *J Med Genet.* 2017;54(10):705-9.
42. Picard JY, Cate RL, Racine C, Josso N. The Persis-tent Mullerian Duct Syndrome: An Update Based Upon a Personal Experience of 157 Cases. *Sex Dev.* 2017;11(3):109-25.
43. Dreisler E, Stampe Sorensen S. Mullerian duct ano-malies diagnosed by saline contrast sonohysterog-raphy: prevalence in a general population. *Fertil Steril.* 2014;102(2):525-9.
44. Tas E, Sebastian J, Madan-Khetarpal S, Sweet P, Yatsenko AN, Pollock N, et al. Familial deletion of the HOXA gene cluster associated with Hand-Foot-Genital syndrome and phenotypic variability. *Am J Med Genet A.* 2017;173(1):221-4.
45. Tannour-Louet M, Han S, Corbett ST, Louet JF, Yatsenko S, Meyers L, et al. Identification of de novo copy number variants associated with hu-man disorders of sexual development. *PLoS One.* 2010;5(10):e15392.
46. Vetro A, Dehghani MR, Kraoua L, Giorda R, Beri S, Cardarelli L, et al. Testis development in the absen-ce of SRY: chromosomal rearrangements at SOX9 and SOX3. *Eur J Hum Genet.* 2015;23(8):1025-32.
47. Wilson JD, Rivarola MA, Mendonca BB, Warne GL, Josso N, Drop SL, et al. Advice on the management of ambiguous genitalia to a young endocrinologist from experienced clinicians. *Semin Reprod Med.* 2012;30(5):339-50.

48. Zainuddin AA, Mahdy ZA. The Islamic Perspectives of Gender-Related Issues in the Management of Patients With Disorders of Sex Development. *Arch Sex Behav.* 2017;46(2):353-60.
49. Mazen I, Amin H, Kamel A, El Ruby M, Bignon-Topalovic J, Bashamboo A, et al. Homozygous Mutation of the FGFR1 Gene Associated with Congenital Heart Disease and 46,XY Disorder of Sex Development. *Sex Dev.* 2016;10(1):16-22.
50. Thankamony A, Ong KK, Dunger DB, Acerini CL, Hughes IA. Anogenital distance from birth to 2 years: a population study. *Environ Health Perspect.* 2009;117(11):1786-90.

# İnsan Genital Kanalının Embriyolojik Gelişimi

# 15

Halime TOZAK YILDIZ

Embriyo genotipi (46,XX veya 46,XY) fertilizasyon aşamasında belli olmuştur. 1.-6.haftalar arasında embriyo henüz cinsel olarak farklılaşmamış durumdadır. Cinsiyet farklanması otozomal olarak çok sayıda genin rol aldığı karışık bir süreçtir. Nötr durumdaki embriyoda cinsel (seksüel) dimorfizm 7. haftada başlar ve 20. haftaya kadar devam eder.

Cinsel gelişimin belirlenmesinde 4 major komponent bulunur; genetik cinsiyet, gonadal cinsiyet, duktal cinsiyet ve dış genital cinsiyet. Doğumda görülen dış genital yapılanma hem

cinsiyet rolü hem kanuni cinsiyet için temel teşkil eder. Ergenlik dönemi ve sonrasında testis ve over hormonları, sekonder cinsiyet karakterlerini uyarır. Böylece hem psikoseksüel kimliğin oluşması hem de erişkin üreme yeteneklerinin kazanılması sağlanır.

## 1. Genetik cinsiyet

Cinsel dimorfizmin gelişiminde rol oynayan SRY geni (sex-determining region on Y)'dir. SRY geni Y kromozomu kısa kolu (Yp 11.3) üzerinde

**Tablo 1.** Dişi ve erkekte cinsel farklılaşmayı etkileyen belirleyici faktörler (1)

Belirleyici faktörler			
	Dişi Gelişim	Erkek Gelişim	Ayırt edici ölçütler
<b>Genetik cinsiyet</b>	Homogametik (XX)	Heterogametik (XY)	Karyotip
<b>Gonadal cinsiyet</b>	Oositler	Y-bağımlı testis belirleyici faktör (TBF)	Histoloji
<b>İç Genital kanallar</b>	Doğal gelişim	Antimüllerian hormon, testosteron	Ultrasonografi
<b>Dış genital yapı</b>	Doğal gelişim	Dihidrotestosteron, testosteron	Klinik inceleme
<b>Cinsiyet kişilik</b>	Psikososyal faktörler	Psikososyal faktörler, testosteron	Gözlem
<b>Ergenlik</b>	Östradiol	Testosteron	Hormon analizi



psödootozomal bölgenin hemen yanında yer alır. Bu genin protein ürünü cinsiyet organlarının gelişimini belirleyen genleri harekete geçiren bir transkripsiyon faktörüdür. SRY proteini testis belirleyici faktördür (TBF). Bu faktörün yokluğunda fetüste genel primordia dışı olmaya eğilimlidir. Bu faktör gonadal farklanmayı doğrudan etkiler.

## 2. Gonadal Cinsiyet

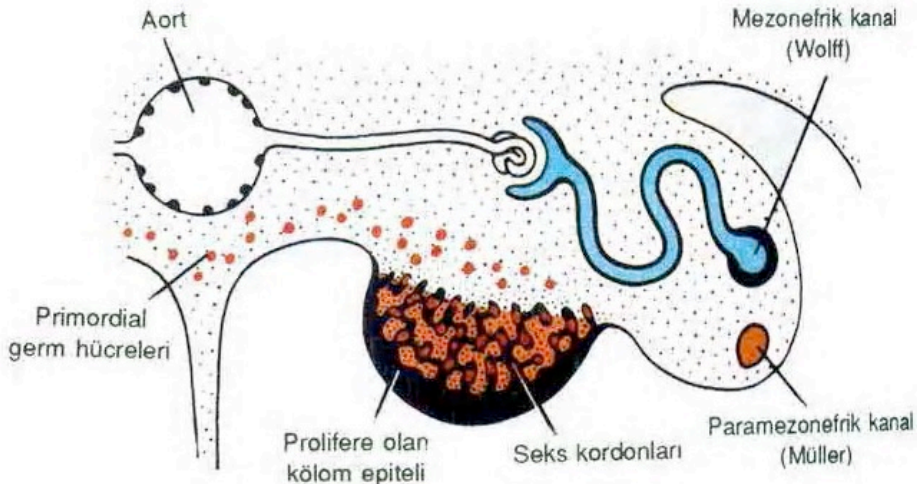
Gonadlar embriyonal dönemde üç kaynaktan köken alırlar; posterior abdominal duvarı döşeyen mezotel, hemen altında yer alan intermediate mezoderm (embriyonik bağ dokusu) ve primordiyal germ hücreleri. Gonad taslakları her iki cinstede aynı anatomik pozisyonda ve biçimde bulunur.

Embriyoda 4. haftada intermediate mezoderm dorsal vücut duvarı boyunca bir proliferasyon ile ürogenital kabartıyı oluşturur. Ürogenital kabartının bir kısmı lateralde üriner sistemin nefrojenik kordonlarını oluştururken, bir kısmı ise mezonefrozun medialinde, üze-

rindeki sölomik epitelin proliferasyonu ile belirginleşerek gonadal/genital şişkinlikleri oluşturur. Gelişimin 6. haftasına kadar bu gonadal şişkinlikler içerisinde germ hücreleri yoktur.

Primordiyal germ hücrelerinin embriyoda ortaya çıkışı 21.gün civarındadır. Primordiyal germ hücreleri epiblasttan köken alır ve yolk kesesinin allantoise yakın duvarında endoderm hücreleri arasına göç ederler (Şekil 1). 5. haftada Hindgut mezenterinin dorsali boyunca ameboid hareketle gonadal şişkinliklere ulaşır. 6. haftada primitif gonadlara germ hücrelerin indüksiyonu ile gonadal cinsiyet gelişimi başlar. Bu hücrelerin migrasyonunda ortaya çıkan hatalar (gonada yerleşememe) gonadal agenezis (agonadizm) ile sonuçlanır.

Primordiyal germ hücreleri primitif gonadlara ulaşmadan önce proliferen sölom epiteli mezenkimal blastem içerisinde düzensiz kordonlar oluşturur. Bu kordonlara primordiyal germ kordonları adı verilir. Henüz bipotent durumda olan gonadlara germ hücrelerinin ulaşması ile gonadlarda farklılaşma dönemine girilir.



Şekil 1. Primordiyal germ hücrelerinin gonadal şişkinliklere göçü. (2)

## Testislerin Gelişimi

Embriyonun genetik olarak erkek olması durumunda primordiyal germ hücreleri XY genotipi içerir. Y kromozomu kısa kolunda testis farklılaşması için gerekli olan TBF'yi kodlayan SRY genini taşır. TBF'nin ortamdaki varlığı primitif germ kordonlarının çoğalması ve medullanın iç kesimlerine doğru ilerleyerek medullar kordonların oluşmasını sağlar. Yüzey epiteli ile kordonlar arasında fibröz bir bağ dokusunun oluşumu ile bağlantı kesilir. Bu bağ dokusu daha sonra testisin kapsülü olan tunica albugineayı oluşturacaktır.

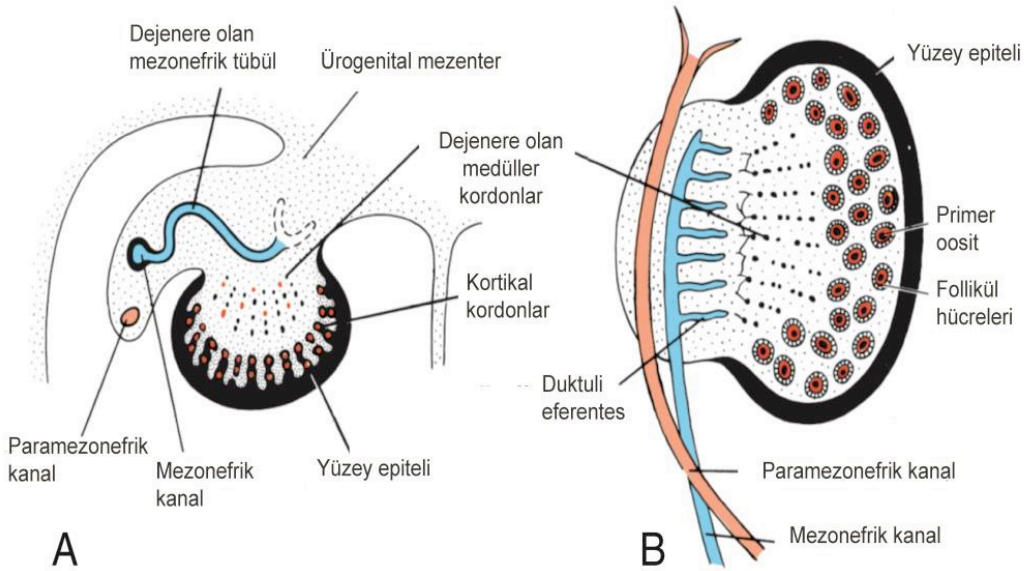
Medullar kordonlar 6.-7. haftada tubulus seminiferi contortusların (TSC) ilk taslağını oluşturur. Fetal hayat boyunca hatta yenidoğanda TSC'ların lümenleri pek görülmez. Solid halde kalan kordonların içi pubertada boşalarak seminifer tübüllere kanalize olur. TSC'ların içlerinde epitel hücreleri ve göç etmiş primordiyal germ hücreleri bulunur. Epitel hücrelerinden sertoli hücreleri, germ hücrelerinden ise spermatogoniumlar gelişecektir. Germ hücreleri TSC'ların içlerinde mitotik bölünmeye uğrar, fakat dışının tersine erkekte mayoz bölünme pubertadan önce başlamaz. Sertoli hücreleri 8. haftada antimüllerian hormon (AMH) sentezlemeye başlar ve böylece genital kanalın erkek yönde şekillenmesi sağlanır. Bu hormon müllerian inhibing faktör (MIF) olarak ta isimlendirilir. 4. ayda testis kordonları (medullar kordonlar) at nalı şeklini alır ve uç kısımları organın hilusuna doğru uzanarak rete testisi oluşturur. Rete testisin bir ucu TSC'lar ile birleşirken diğer ucu mezonefrik kanala bağlantı kurar. Pubertada kanalize olan seminifer tübüller rete testis tübülleriyle birleşir ve duktuli efferenteslere açılırlar. Duktuli efferentesler mezonefrik sistemin geride kalmış boşaltım tübülleridir.

Testis kordonları arasında bulunan intersitijel dokunun mezenkimal hücrelerinden köken alan Leydig hücreleri yaklaşık 8. haftada ortaya çıkar ve sonraki haftalarda testosteron üretimi başlar. Testosteron üretimi ile testisler artık genital kanal ve dış genital organ farklılaşmasını etkileyecek duruma gelmiştir. Testisler geliştikleri yerde abdomende kalmayıp pelvise doğru iner, oradan da skrotuma göç ederler. Aslında bu iniş üst abdominal bölgenin oranatsız şekilde büyümesinin bir sonucudur. 3. aydan sonra testis inişi gerçek bir migrasyon şeklinde yoluna devam eder ve karın boşluğundan çıkıp skrotuma inmesi 7-9. ayı bulur. Bu iniş sürecinde gubernakulum testis denilen fibröz ligaman yapı testislerin inguinal kanaldan geçerek skrotuma inişine rehberlik yapar. Testislerin karın boşluğunda veya inguinal kanalda takılıp kalması kriptorşizm olarak adlandırılır.

## Overlerin Gelişimi

Anne karnında primitif canlı dişidir. Primitif gonadlara 6. haftada XX kromozomlu germ hücrelerinin indüksiyonu ile ortamdaki TBF yokluğu (SRY geni) gonadların 8. haftada over yönünde farklılaşmasına sebep olur. Primitif gonadlarda mezenkimal blastem içinde oluşmuş olan primitif germ kordonları yapılarını değiştirerek düzensiz hücre kümeleri oluştururlar. Primordial germ hücreleri içeren bu hücre kümeleri daha çok overlerin medullar bölgesine doğru uzanır ve burada birbirleri ile ağzlaşıp rete ovarii'yi oluşturur. Sonrasında bu yapılar dejenere olup ortadan kalkar, yerine bağ dokusu ve damarlar içeren over medullası meydana gelir.

Dişi gonadlarda yüzey epiteli erkek gonadlardan farklı olarak prolifer olmaya devam eder ve 7. haftada sekonder germ kordonlarını oluşturur (Şekil 2A). Bu arada gonad yüzeyinde



**Şekil 2.** Overin embriyolojik gelişimi. **A.** Gelişimin 7. haftası, **B.** Gelişimin 5. ayında over ve genital kanalların embriyolojik gelişimi (2)

de ince bir tunica albuginea şekillenmiştir. Sekonder germ kordonları organın korteksinde yer alır ve 4. ayda her biri bir veya daha fazla sayıda primordiyal germ hücrelerini çevreleyen izole hücre gruplarına dönüşür. Primordiyal germ hücreleri zamanla oogonyumlara dönüşürken, onları çevreleyen hücreler de foliküler hücreler olarak isimlendirilir. Bu hücreler daha sonra primer oosite farklı hücreleri saran primordiyal folikülleri oluşturur (Şekil 2B).

Overlerde testislere göre göreceli bir iniş söz konusudur. Üst abdominal bölgenin orantısız büyümesi testislerde olduğu gibi overleri de pelvise doğru alçaltır. Bu harekete dişide de gubernakulumun katkısı olduğu düşünülmektedir. Gubernakulum dişide yine fibröz bir ligaman şeklinde overlerin medial kutbundan uterusu kadar ovaryan ligamanı, labia majorların içine doğru uzanarak uterusun yuvarlak ligamanını oluşturur.

### 3. Duktal Cinsiyet

Genital kanallar açısından bakıldığında erkek ve dişi embriyolarda ilk dönemde 2 çift genital kanal vardır; mezonefrik kanallar ve paramezonefrik kanallar. Erkek duktal sistemi mezonefrik (Wolfian) kanaldan gelişirken dişi duktal sistemi de paramezonefrik (Müllerian) kanaldan gelişir. Paramezonefrik kanal ürogenital kabartının yan yüzünün mezodermal bir invajasyonu şeklinde belirir. Kranial kısımları mezonefrik kanala paralel seyrederek kaudale doğru ilerlerken mezonefrik kanalı önden çaprazlar, kaudal kısımları ise uterovajinal primordiyumu oluşturmak için orta çizgide birleşir. Bu süreçte henüz genital kanallar farklılaşmamış evrededir (Şekil 3A, B).

Duktal cinsiyet ve diş genital cinsiyetin gelişimi intrauterin dönemde fetüsten salınan hormonların etkisi altındadır. 8. haftada eğer

ortamda sertoli hücreleri faaliyeti ile AMH var ise o zaman paramezonefrik kanalın kranial kısmı ve uterovajinal primordiyumun gerilemeye başladığı görülür. Böylece farklılaşma başlar.

## Erkeklerde Genital Kanallar

Mezonefrik kanallar 4.hafta civarında erkeklerde ve dişide aslında boşaltım sisteminin bir parçası olarak gelişir. Bu kanallar metanefrik böbreğin oluşumunda oldukça kritik bir rol oynar. Mezonefrik kanaldan kloakaya giriş yerinde ureter tomurcuğunun gelişimi ve metanefrik doku içerisine penetrasyonu ile kalıcı böbreğin oluşumu sağlanır.

Mezonefrik kanal gerilerken epigenital tübüller adı verilen birkaç boşaltım kanalı rete testis kordonları ile bağlantı kurarak sonunda ductuli efferentesleri oluşturur (Şekil 3E). Ductuli efferenteslerin aşağı doğru uzayarak kıvrıntılı bir hal alması ile epididim oluşur. Epididimin devamında seminal vezikül tomurcuğuna kadar devam eden duktal yapı kalın bir kas kılıfı ile çevrilir ve duktus deferens adını alır. Kanalın seminal vezikül tomurcuğundan sonraki parçası duktus ejakulatoryus olarak isimlendirilir. Mezonefrik kanalın en kranial kısımdaki parçası apendiks epididim, testisin kaudal kısmındaki boşaltım kanalları ise paradidimis olarak isimlendirilir ve ergin erkeklerde iz kalıntıları şeklinde bulunabilir (Şekil 3F).

Mezonefrik kanalın farklılaşmasında en önemli faktör testosteron hormonudur. 8. haftada Leydig hücrelerinin formasyonu ve 10.haftadan itibaren düzenli salgılanmaya başlayan testosteron hormonu hedef doku hücreleri üzerindeki yüksek affiniteli reseptör proteine bağlanarak dokuya spesifik gen üretimini sağlar. Böylece mezonefrik kanal erkek genital duktusları şeklinde farklılaşır.

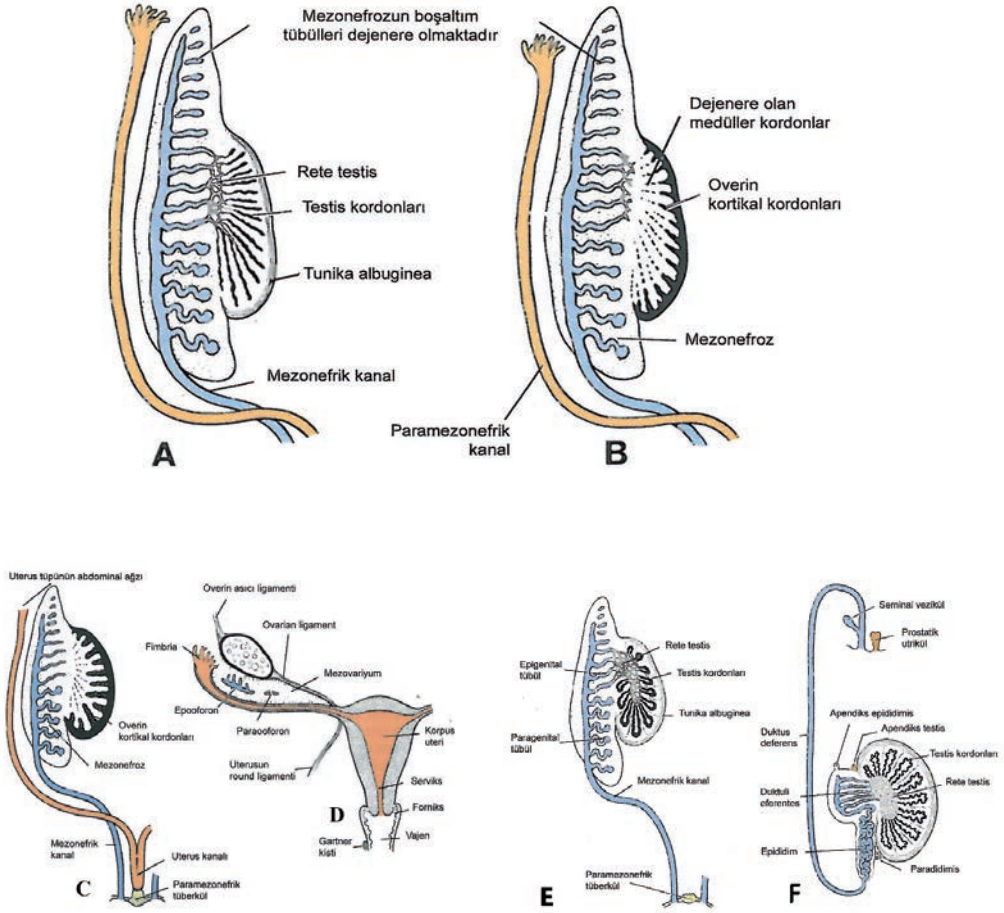
## Dişide Genital Kanallar

Dişilerde paramezonefrik kanal ileri gelişim gösterir. AMH salınımının olmaması mezonefrik kanalın gerilemesine sebep olur. Paramezonefrik kanal ürogenital kabartının yüzeyindeki epitelin mezodermal bir invajinasyonu şeklinde ortaya çıkar. Kanal kranial uçtan karın boşluğu içine huni şeklinde bir yapı ile açılır. Başlangıçta kanallar 3 kısımda incelenir:

- 1- Karın boşluğuna açılan kranial vertikal parça
- 2- Mezonefrik kanalları çaprazlayan horizontal parça
- 3- Karşı taraftaki eşi ile birleşen kaudal vertikal kısım (Şekil 3C).

Overlerin aşağı inişi ile birlikte kanalların ilk iki (2/3'lik) kısmı tuba uterina'ları oluşturur. Kaudal parçalar (1/3'lik son kısım) ise orta hatta kaynaşarak uterovajinal taslağı (uterus kanalı) oluşturur (Şekil 3D). Kanallar orta hatta kaynaşması ile eş zamanlı olarak iki peritoneal katlantı da birleşir. Pelvis duvarına kadar uzanan bu peritoneal katlantılar broad ligamenti olarak isimlendirilir. Bu ligamentin üst kısmında uterinal tüpler, arka kısmında overler yer alır.

Uterovajinal taslak; uterus, serviks ve vajinanın 1/3'lik üst kısmını oluşturur. Paramezonefrik kanalın en kaudalindeki solid ucun kloakal membrana değmesi ile sinovajinal bulbus gelişimi uyarılır. Buradaki hücreler hızlıca çoğalarak vajinal plağı oluşturur. Vajinal plak başlangıçta kapalıdır, 5.ayda vajinal plak buradaki endodermal epitel hücrelerinin yok olması ile kanalize olur ve vajinanın 2/3'lik alt kısmını oluşturur. Vajina bir zar tarafından ürogenital sinüsten ayrılır. Zar ürogenital sinüs epitel ve ince bir vajinal hücre tabakasından meydana gelmiş himen zarıdır. Perinatal dönemde



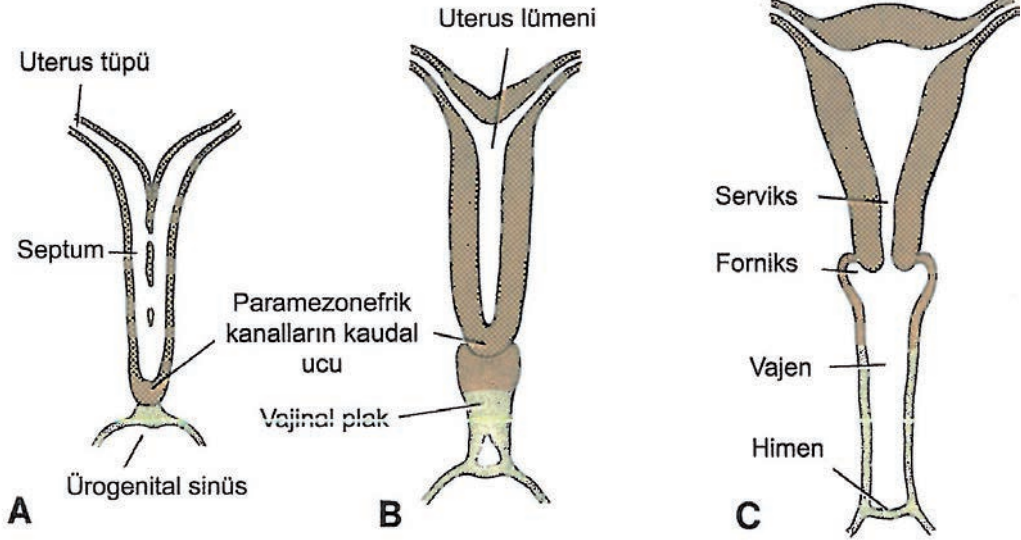
**Şekil 3.** Gelişimin 6. haftasında, **A.** Erkek, **B.** Dişide genital kanalların şematik çizimi. **C.** 2. ayın sonunda dişi genital kanalın şekillenmesi **D.** Overlerin inişi sonrasında genital kanallar. **E.** 4. ayda erkek gerileyen mezonefrik sistem. **F.** Testislerin inişi sonrası genital kanallar. (2)

himen üzerinde küçük yırtılma ve açılmalarla ince müköz bir membran haline gelir (Şekil 4).

#### 4. Dış Genital Cinsiyet

Dış genital organlar gelişimin 6-7. haftasına kadar bir farklılaşma göstermezler. 3. haftada farklılaşmamış evrede mezenşim hücreleri klokal membran çevresinde çoğalarak klokal katlantılar oluşur, bunlar daha sonra belirgin-

leşerek ürogenital katlantılara dönüşür. Ürogenital katlantının kenar kısımları genital şişliği (labioskrotal kabartıyı) oluştururken ön kısmın gelişimi ile de genital tüberkül (fallus) meydana gelir. 6. haftada klokal membran ventralde ürogenital ve dorsalda anal membrana bölünür. Bu iki membran bir hafta sonra yırtılır; anüs ve ürogenital sinüs oluşur. Dişi fetüslerde üretra ve vajina vajina vestibulumuna açılır. Testislerden salınan testosteron hormonunun 5 alfa



**Şekil 4.** Uterus ve vajinanın gelişimi **A.** 9. haftada uterus septumununun kaybolması **B.** 3. ayın sonunda vajinal plak **C.** Yenidoğanda serviks, vajen ve forniksler (2).

redüktaz enzimi ile dihidrotestosteron hormonuna dönüşmesi dış genitalerin erkek yönünde farklılaşmasına neden olur. Eğer androjen etkisi yoksa dişi yönünde farklılaşma olur. 12. haftada dış genital organların gelişimi cinsiyetin farkedilebilir olmasını sağlar.

### Erkeklerde Dış Genital Cinsiyet

Gelişmekte olan testislerden salınan androjenler genital tüberkülün uzayıp genişleyerek penise şekillenmesini sağlar. Bu uzama ile ürogenital (üretral) katlantılar öne doğru ventralde birleşir, spongioz üretrayı ve ürogenital oluğun lateral kısmını oluştururlar. Ürogenital zarın yırtılmasından sonra bu oluk uzayan genital tüberkülün kaudal kısmına kadar gelir fakat en uç noktasına (glans penis) ulaşmaz. Endodermal kökenli epitel oluğun dibinde kalınlaşarak üretral plağı yapar. Üçüncü ayın sonunda ürogenital katlantılar bu üretral plak önünde bir-

leşerek sonrasında üretranın penis içerisindeki kısmını (penil üretra) oluştururlar. İlk zaman bu kanal penis ucuna kadar ulaşamaz, kör bir uç şeklinde sonlanır. Dördüncü ay civarında penisin proksimal ucunda çoğalan ektodermal hücreler kapalı glans ucundan içe doğru penetre olarak üretra kanalını uzatan bir epitelyal kordon oluştururlar. Daha sonra bu kordon yapı kanalize olarak üretra dış deliğini (eksternal ürethral meatus) oluşturur.

Erkeklerde genital şişkinlikler başlangıçta inguinal bölgededir. Gelişim ilerledikçe kaudal yöne doğru göç ederek her şişlik kendi yarım skrotumunu oluşturur. Daha sonra bunlar orta hatta birleşerek skrotum kesesini oluştururlar. Birleşme bölgesi (skrotal septum) erişkinde belirgindir.

### Dışide Dış Genital Cinsiyet

Dışide üçüncü aya kadar dış genital taslaklar pek fazla gelişmezler. Üçüncü aydan itibaren

plasenta ve fetal ovaryumlardan salgılanmaya başlayan östrojen tarafından uyarılan genital tüberkül klitorise dönüşür. Erkeklerde olduğu gibi dışide ürogenital katlantılar birleşmez (posterior bölge hariç), ürogenital oluk olarak açık kalır. Birleşemeyen ürogenital katlantı kısımları labia minörü oluşturur. Katlantıların kenar kısımlarındaki genital şişkinlikler ise labia majörü oluşturur. Ürogenital oluk böylece dışı açık kalıp vestibulum vajinayı yapar.

## Kaynaklar

1. Couch RM., Winter JSD. Sexual differentiation. In: Feling P., Frohman LA (eds). Endocrinology Metabolism, 4th ed. McGraw-Hill companies;2001 p.779-817
2. Sadler TW. Langman's medical embryology. Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 273-289.
3. Yakan B, Özdamar S. Endokrin Sistem, Ürogenital Sistem Histoloji-Embriyolojisi. E.Ü.T.F Yayınları No:44; 2002. sf.83-96.
4. Forest MG., Quigley CA. Diagnosis and treatment of disorders of sexual development. genetic basis of sex determination and differentiation. In: Groot LJD., Jameson JL., Burger HG., Odel WD (eds). Endocrinology, 4th ed. Elsevier Saunders; 2001. p.1885-2001
5. Bivason-Laubert A. Control of sex development. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab., 2010; p:163-186.
6. Carlson B. Human Embryology and Developmental Biology E-Book: Online Access. Elsevier; 2012; pp.128-140.
7. Jaffe RB. Disorder of sexual development. In: Yen SSC., Jaffe RB., Barbieri RL (eds). Reproductive Endocrinology, 4th ed. Elsevier Saunders; 1999. pp. 363-38
8. Moore KL, Persaud TVN. The developing human: clinically oriented embryology. 7th ed., Saunders, 2008: 158-185.
9. Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH. Larsen's Human Embryology E-Book. Elsevier Health Sciences; 2014.
10. Astsha P A, Krishan K. Embryology, sexual development. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2020. PMID: 32491533, Bookshelf ID: NBK557601.
11. Acherman J.C, Jameson J.I. Disorder of sexual development. Chicago; Harrison's Endocrinology; 2010. pp. 144-155.
12. Embryologie Humaine. <http://www.embryology.ch/> (erişim tarihi: 07.08.2021)
13. Dudek RW. Kadın üreme sistemi. BRS Embriyoloji.Çev.Ed. İrez T, Erkan M. İstanbul Tıp Kitapevi;2016. sf.169-179
14. Dudek RW. Erkek üreme sistemi. BRS Embriyoloji.Çev.Ed. İrez T, Erkan M. İstanbul Tıp Kitapevi;2016. sf.180-189.
15. Hatipoğlu N. Kuşuklu genitalya gösteren yenidoğanın değerlendirilmesi. Yenidoğan dönemi endokrin hastalıkları (Ed. Selim Kurtoğlu). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi 2011; s. 363-85

# Cinsiyet Gelişim Bozukluğunda Anormal Embriyoloji

# 16

Halime TOZAK YILDIZ

Cinsiyet dimorfizminin gelişiminde; bipotansiyel gonadlara primordiyal germ hücrelerinin migrasyonu ile ilk histolojik farklılaşma başlar. Primordiyal germ hücreleri fertilizasyon sonrasında “kromozom cinsiyet” i netleşmiş hücrelerdir. Gonadlar germ hücrelerindeki mevcut kromozomun tetiklediği moleküler süreçler sonucunda testis veya over yönünde farklıdır. Böylece “gonadal cinsiyet” belirlenir. “SRY” geni bu aşamanın en önemli faktörüdür (Şekil 1). Fenotipik cinsiyet ise farklı gonadların salgıladığı hormonların etkisi ile internal kanalların değişimi ve dış genital yapının şekillenmesi sonucu ortaya çıkar. Hormonların yanı sıra; hormonların sentez ve salınımında rol alan enzimler, hormon reseptörleri ve büyüme faktörleri bu kompleks süreçte oldukça önemli rol oynar.

Cinsiyet gelişim bozuklukları (CGB) özellikle ilk trimesterde kromozom yapısında, gonadlar veya anatomik yapıda ortaya çıkabilecek aksaklıklar neticesinde ortaya çıkar. Kromozomal ya da tek genlerde oluşan mutasyonların

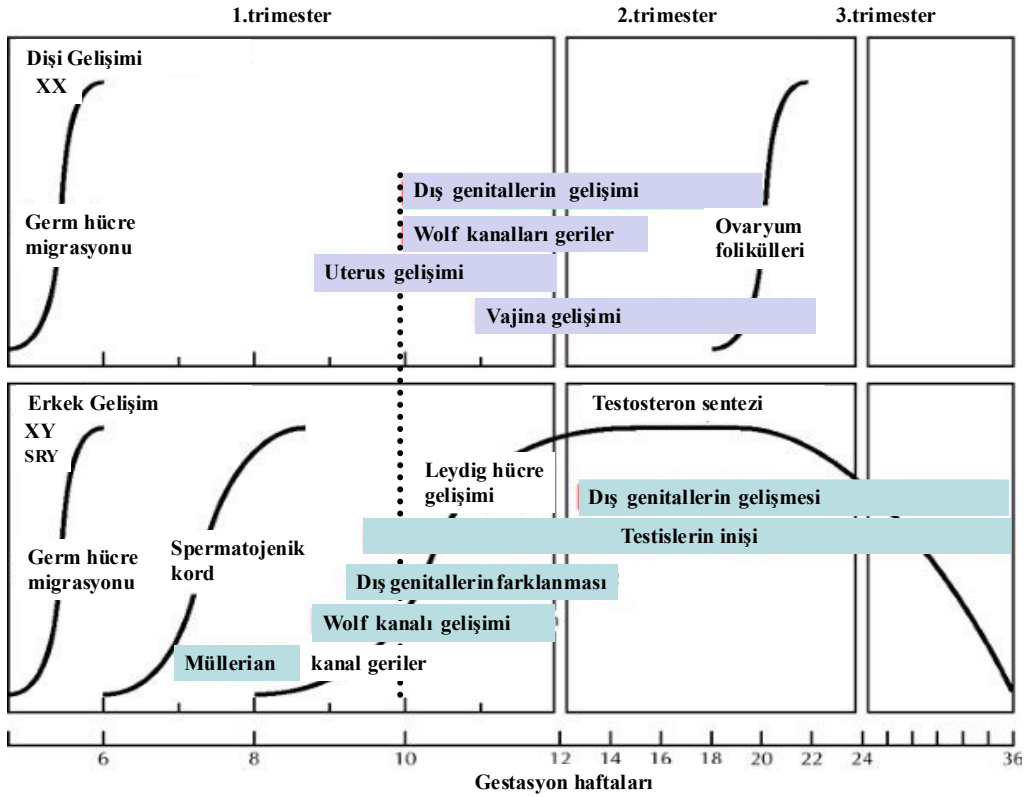
yol açtığı kromozomal cinsiyet ile uyumsuz gonad ve/veya anatomik cinsiyet gelişim sorunları “Cinsiyet gelişim bozuklukları” (CGB, DSD: Disorders of Sexual Development) olarak tanımlanır ve geniş bir spektrumda heterojen bir gruba oluşturur.

CGB'nın sınıflaması normal ve anormal cinsiyet gelişim mekanizmalarının anlaşılması ile reform düzeyinde bir değişim geçirmiştir. CGB'nın pek çok farklı sınıflandırma ile incelenmesi mümkündür. Ana hatları ile sınıflamak gerekirse cinsiyet karışıklığına neden olan dört grup CGB vardır:

## 1. Gonadal Disjenezis 45, XO ve varyantları

Kromozom sayılarındaki sayısal ve yapısal anomaliler gonadal farklılaşmayı etkiler. Cinsiyet kromozomlarındaki anomaliler her zaman gonadal disjenezi ile sonuçlanmaktadır. Gonadal disjenezide gonadlar intrauterin dönemde yapısal olarak gelişim göstermiştir. Fakat fonk-





**Şekil 1.** İntrauterin dönemde genital organların gelişim haftaları

siyonel olarak görevini yapamamaktadır. Histolojik olarak hyalinize fibröz dokular şeklinde gözlenirler. Gonadal disgenezili olgunun fenotipi dişidir. Hastalarda primer amenore gözlenir ve gonadotropin düzeyleri serumda yüksektir. Sekonder cinsiyet karakterleri infantildir.

### Turner Sendromu 45, XO ve varyantları

Turner sendromu yaşla bağdaşan bilinen tek monozomidir, cinsiyet kromozom anomalilerinin en ağır formu olarak gözlenir. X kromozomlarından birinin yokluğu (45, XO), yapısal anormalliği (izokromozom Xq, halka X veya

Xp delesyonu; 46, XX) veya mozaisizme (45, X / 46, XX) bağlı gelişen saf gonadal disgenezidir. Hastaların yarısı monozomi (45, XO) karyotipe sahiptir. Gametogenez esnasında mitozdaki bir hata veya ayrılmama X kromozom kaybı ile sonuçlanmaktadır. Oogenezde meydana gelen bu hata nedeni ile döllenmiş ovum hiç cinsiyet kromozomu içermemektedir. Karyotipteki X kromozomu sperm yolu ile babadan gelmektedir. İnaktif X bar cisimciği bu bireylerde olmadığı için nötrofillerde drumstick (bar cisimciği) yoktur. Dişi fenotipe sahiptir. Turner sendromlu fetüslerde intrauterin 18. haftada normal sayıda bulunan germ hücrelerinde ani bir sayı azalışı meydana gelir. Germ hücrelerindeki bu

hızlı apoptozis folikülogenezde önemli ölçüde bağ dokusunda artışa sebebiyet vererek "streak gonad" (gelişmemiş kalıntı gonad) oluşumuna sebep olur. Primer gonadal yetmezlik nedeni ile erken çocukluk dönemi ve ergenlik dönemi başında folikül stimulan hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH) değerleri, FSH ve LH geri bildirimi olmadığı için yüksektir. Hipergonadotropik hipogonadizm görülür. Diğer iç genital organlar normaldir.

Konjenital anomaliler gonadal disgenезiye bağlı östrojen eksikliği, sekonder cinsiyet karakterleri gelişim eksikliği, primer amenore ve infertilitedir. Bu anomaliler X kromozomunun uzun kol delesyonları (Xq) ile ilişkilidir. Kısa boy, ağ boyun, kalkan göğüs, renal malformasyonlar, kardiyak anomaliler ve çeşitli somatik anomaliler de X kromozomunun kısa kolu (Xp) yokluğunda görülür. Boy kısalığının sebebi Xp üzerinde pseudootozomal bölgede yer alan SHOX geninin delesyonudur. Östrojen ve progesteron replasman tedavileri ile menstrual / anovuluar siklusları düzenlenebilir ve sekonder cinsiyet karakterlerinin gelişimi desteklenebilir. Yine yardımcı üreme teknikleri ile hastalar gebe kalabilirler.

### **Klinefelter Sendromu 47, XXY ve varyantları**

1/2000 insidans ile en sık görülen majör cinsiyet kromozomu anomalisi Klinefelter sendromudur. Burada oogeneziste birinci veya ikinci bölünme esnasında XX kromozomlarında bir ayrılma bozukluğu olmuş ve bu şekilde XX kromozumlu bir ovum Y kromozumlu bir sperm tarafından döllenince embriyonun karyotipi XXY olarak sonuçlanmıştır. Ekstra mevcut olan X kromozomu paternal kaynaklı da olabilmektedir. Maternal kaynaklı ekstra X kromozomu varlığında anne yaşının etkisi vurgulanmakta-

dır. Y kromozomunun varlığı gonadal gelişimin testis yönünde olmasına sebep olmuştur. Testis gelişimi ile birlikte medullar kordonlar 7.hafta civarında TSC'lara dönüşür ve 8. haftada sertoli hücreleri AMH sentezlemeye başlar. Yine 8. haftada testisin mezenşimal dokusu içinde ortaya çıkan leydig hücreleri bu haftadan itibaren testosteron üretir ve 12.haftada testosteron düzeyi en yüksek düzeye çıkar. AMH müllerian (paramezonefrik) kanalın regresyonuna neden olur, testosteron da wolf (mezonefrik) kanalın erkek genital duktus şeklinde farklanmasını ve dış genitalerin erkek yönde gelişmesini sağlar (Şekil1). Fetal yaşamda özgün bir bulgusu yoktur. Doğumda morfolojik olarak bebek erkektir. Pubertadan sonra XX kromozomu etkisi ile sekonder cinsiyet karakterleri dişi yönde bir değişime uğrar. Bukkal mukoza örneği ve nötrofillerde bar cisimciği gözlenir. X sayısının daha fazla arttığı vakalarda daha abartılı fenotipik özellikler gözlenir, bar cisimciği sayısı artar, klinik ağırlaşır (48XXXY, 49XXXXY).

Primer testiküler yetersizlik nedeni ile erişkinlerde testisler küçük ve serttir. Histolojik olarak seminifer tübüller hyalinize olmuş (seminifer tübüler disgenезis) ve leydig hücreleri belli bölgelerde kümeleşmiş ve sayıları azalmıştır. Testosteron seviyesi azalmış gonadotropin seviyesi ise artmıştır. Hipergonadotropik hipogonadizm görülür. Östrojen seviyesindeki artış jinekoma-tiye sebep olur. Azalmış androjen miktarı azospermi, seyrek kılınma, kas dokusunun zayıf gelişimine ve genellikle infertiliteye sebep olur. Germ hücre tümörleri, osteoporoz ve meme kanseri riskleri artmıştır. Mozaik formlarında klinik değişkendir ve nadiren fertil olabilirler.

### **Saf Gonadal Disgenезi 46, XY**

Karyotipi 46, XY olan bireylerin Y kromozomunda yapısal anomali mevcuttur. Gonadal

disgenezili bireyin fenotipi dışıdır (Swyer Sendromu). Streak gonadlar mevcuttur, ilerleyen yaş ile birlikte disgenetik testislerde malignansi riski artacağı için (gonadoblastom, yolk sac tümör, disgerminom) testislerin çıkarılması önerilir. Y kromozomundaki anomali testis gelişimini olumsuz etkiler, testosteron ve AMH salınımının olmaması iç ve dış genitalerin dışı yönde gelişmesine sebep olur. Testosteron yokluğunda, wolf kanalları spontan regrese olur. 5-dihidrotestosteron yokluğunda ise, genital kabartı, ürogenital sinus ve genital kıvrım klitoris, labium majus, labium minus ve vajinanın 2/3 alt kısmına gelişir. İnfantil fallop tüpleri ve uterus mevcuttur. Primer amonere şikayeti ile başvuran hastanın dışardan hormon replasman tedavisi ile menstrual siklusları düzenlenebilir, sekonder cinsiyet özelliklerinin gelişmesi sağlanabilir ve oosit donasyonu ile gebe kalabilir.

### Saf Gonadal Disgenezi 46, XX

Karyotipi 46, XX olan saf gonadal disgenezili hastalar Turner Sendromu ile yakın ilişkilidir. X'lerden birinde görülen yapısal anomali (delesyon, inversiyon, translokasyon) streak gonad oluşumuna sebep olur. İç ve dış genital organları normaldir. Fenotip dışıdır. Androjen hormonların olmaması wolf kanalın yok olması, müllerian kanalın gelişimi ve dış genitalerin dışı yönde farklılaşmasını sağlar. Streak gonadlar nedeni ile seksüel olarak infanttıdır, ve serum gonadotropin düzeyleri yüksektir. Genital organlar hipoplazik gözlenir. Bu bireylerin boyları normal olduğu için ikinci X kromozomunun uzun kolunda (Xq) defekt olduğu söylenebilir. Primer amenore gözlenir ve hormon replasman tedavisi ile menstrual siklus düzenlenebilir. Genellikle XX gonadal disgeneziye nörosen-sorial sağırılık eşlik eder (Perrault Sendromu).

### Mix Gonadal Disgenezi

Mix gonadal disgenezi (MGD) en sık görülen ikinci CGB'dur. Sıklıkla 45,XO/ 46,XY mozaik karyotipli hastalarda histolojik olarak bir tarafta disgenetik testis diğer tarafta streak gonad varlığı ile karakterizedir. MGD aynı zamanda atipik veya asimetric gonadal disgenezi olarak da adlandırılır. Streak gonad yapısının bulunduğu tarafta çeşitli düzeylerde yetersiz androjen üretimine bağlı olarak müllerian kanal yapıları mevcuttur. Ayrıca bu tarafta fallop tüpleri ve kısmi olarak gelişmiş bir uterus gelişir. Karşı taraftaki disgenetik testisin aktivitesine bağlı olarak Müller kanalın baskılanması kısmi veya tam olabilir. Wolf kanal yapısı gelişimi gözlenir. Disgenetik testiste seminifer tübüllerin yapısal bozukluğu ve germ hücrelerinin yokluğu dikkati çekicidir. Bu durum hastada infertiliteye sebep olmaktadır. Disgenetik gonadlar malignite açısından risklidir. Gonadoblastom en sık görülen tümördür. Streak gonadlarda ise genellikle disgerminom ve seminom gelişebileceği için bilateral gonadektomi yapılması önerilir.

Neonatal dönemde MGD ambiguus genitalin ikinci en yaygın (konjenital adrenal hiperplaziden sonra) nedenidir ve ayırıcı tanıda önemlidir. Doğumda şüpheli dış genital yapı genellikle asimetrictir. Hastaların büyük çoğunluğunda fallik büyümenin çeşitli dereceleri, labioskrotal katlantılar ve palpe edilebilen bir testis bulunur. Testisler defektiftir, fakat klitoris hipertrofi edecek kadar testosteron salgılamıştır. MGD'lerde ambiguus genitaler sık görülen klinik formları dışında pek çok farklı fenotipik çeşitlilik gösterebilirler. Bu hastalarda dış genital yapının düzeltilmesi yönünde rekonstrüktif cerrahi yöntemler uygulanabilir.

## 2- Gerçek Hermafroditizm (Ovotestiküler Cinsiyet Gelişim Bozukluğu)

Hastaların yaklaşık %60-65'i 46,XX karyotipine sahiptir. 46,XY ve daha nadir olarak ta mozaik veya kimerik 46,XX/ 46,XY karyotipi tespit edilmiştir. İç genital organların organizasyonuna bakıldığında 3 farklı durumdan bahsedilebilir: Lateral tip gerçek hermafroditizmde (GH) bir tarafta over diğer tarafta testis gözlenir. Bilateral GH'de her iki gonadın da ovotestis şeklinde olduğu gözlenmiştir. Unilateral formunda ise bir gonad ovotestis diğeri ise ovaryum veya testis şeklinde gelişmiştir.

Her gonad kendi tarafından sorumludur ve hormon salınımları ile kendi tarafının iç genitallerini yönlendirir. Dış genital organlar testiküler dokunun işlev derecesine göre değişiklik gösterir. Testisin bulunduğu tarafta ductus deferens ve ductus epididimis, overin bulunduğu tarafta tuba uterina saptanır. Gonad ovotestis ise, her iki tip iç genital yapılar birlikte bulunabilir. Ovotestisin ovarian kısmı genellikle normaldir. Testis kısmı tipik olarak disgenetiktir. Uterus vakaların çoğunda vardır ve genellikle iyi gelişmiştir, normal boyut ve biçimdedir. Lateral tip GH'de, over bulunan tarafta "uterus unicornus" görülebilir. Bu durum testisten salgılanan AMH'un o taraftaki lokal etkisi ile Müllerian kanalın gelişmemesine bağlı ortaya çıkmıştır. Over dokusu genelde normaldir, normal lokalizasyonda ve genelde soldadır, testis veya ovotestis oluşumu ise testis iniş yolunda herhangi bir lokalizasyonda olabilir. Testis disgenetiktir, testiküler dokuda spermatogonia bulunmaz. İnmemiş gonad ve inguinal herni sıkça görülür. Inguinal herni içerisinde gonad ve uterus bulunabilir. Ovotestislerin en az yarısı karın içinde yer alır, diğerleri de inguinal kanala ile labioskrotal kıvrım olarak adlandırılacak

skrotum benzeri yapı arasında bir yerde kalır. Ovotestiste over/testis oranı önemlidir. Testis dokusunun büyüklüğü ile doğru orantılı bir iniş gerçekleşir.

Fenotip gonadlarda üretilen androjen miktarına bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Androjenik etki maskülenize özellikle karakterizedir. Dış genitaller genelde değişik derecelerde ambigustur ve labioskrotal kabarıklık gözlenir. Bireylerin %75'i erkek olarak yetiştirilir. Gonadların işlevselliği, iç genital ve dış genital organların fonksiyonları açısından değerlendirilerek cinsiyet tayin edilmesi önem arz eder. Diğer gelişim bozukluklarından farklı olarak uygun kanal yapısı ve gonada sahip bireyler dişi olarak yetiştirilebilir ve fertilitate şansları vardır. Bu durumda tüm testiküler ve wolfian yapıların çıkarılması süreci olumlu etkiler.

## 3- 46,XX Cinsiyet Gelişim Bozukluğu (Dişi Psödohermafroditizm)

Psödohermafrodit bireylerde genotipik cinsiyet, karşı cinse benzeyen fenotipik görünüm ile maskelenmiştir. 46,XX karyotipli bireylerde normal over ve müllerian yapıları (uterus, serviks, üst vajina) olmasına rağmen (dişi fenotipi gelişmesi beklenirken) genellikle hormonal bozukluklar sonucu virilize dış genital yapılar gelişir. Virilizasyon derecesi embriyonik gelişimde maruz kalınan androjenin etki süresi, zamanı ve miktarına bağlı olarak değişiklik gösterir. 8-12. haftada yükselen androjen miktarı dış genitallerin direk erkek yönde gelişmesine sebep olur. 18-20. haftada meydana gelen androjenizasyon ise kısmi virilizasyona sebep olur. Basit hipertrofik klitoris, fallus veya penil üretra oluşumuna kadar geniş bir spektrumda ambigus genital yapı gözlenebilir. Bu fenotipik CGB'nun en sık nedeni konjenital adrenal hiperplazidir (KAH).

KAH kortizol sentez basamaklarından sorumlu 5 enzimden birinin fonksiyon bozukluğundan kaynaklanır (Şekil 2). KAH'de genelde adrenal kortizol salgılama düzeyleri düşmüştür, fetal dönemde plasantanın kortizolü hızlı temizlemesi ile şiddeti artan kortizol eksikliği adenokortikotropik hormonun (ACTH) artışına ve dolayısı ile adrenokortikal hiperplaziye sebep olur. Otozomal resesif geçişli bu androgenital sendromda sürrenal enzim defekti nedeni ile fetal adrenal kortekste anormal steroid üretimi gerçekleşir. İntrauterinal dönemde adrenal bezlerin zona retikularis tabakasından aşırı miktarlarda salgılanan androjenlerin etkisi ile dış genital organlar erkek yönde gelişir. KAH vakalarının en sık nedeni 21-hidroksilaz (CYP21) enzim eksikliği ile oluşan adrenal hiperplazidir.

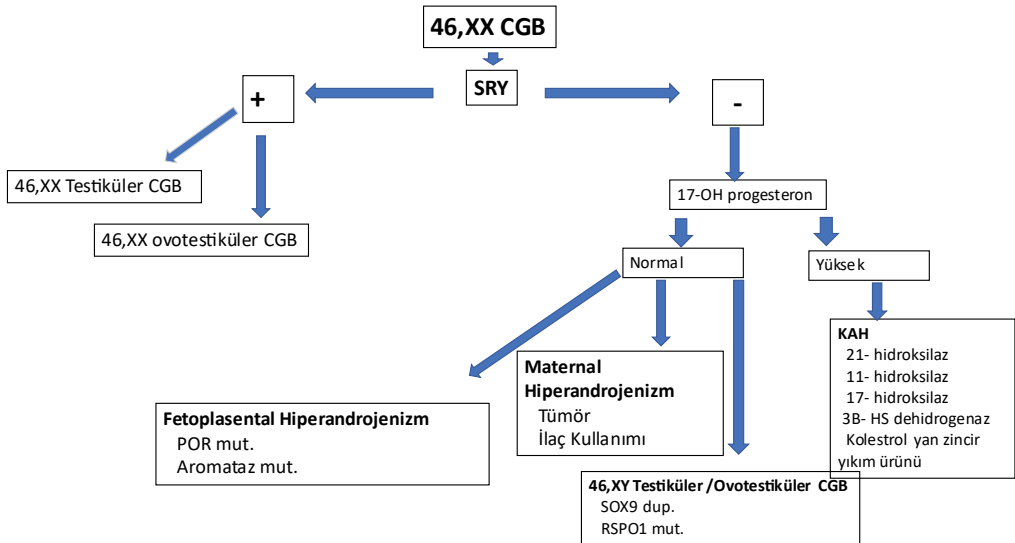
Pek çok vakada antenatal dönemde KAH farkedilebilir, erken maternal tedavi ile masküler fenotip hafifletilebilir. Hatta prenatal tedavinin etkinliği üzerine yapılan çalışmalarda yenidoğanda maskülinizasyonun olmaması tam bir başarı olarak kabul edilmiştir (Migeon, 1990;

Pang ve ark., 1992; speiser ve ark., 1992). Postnatal dönemde mineralokortikoidler ile müdahale edilmeyen KAH virilizasyona devam eder. Ek olarak 2-4 yaşında hızlı büyüme, kaslı vücut görünümü, ses kalınlaşması, pubik kıllanma, 10 yaşında epifiz kapanması ve buna bağlı kısa boy gözlenir. Puberta dönemine geçemezler, meme gelişimi gözlenmez. Tedavisinin yapılması durumunda normal hamilelik ve doğum için en uygun otozomal kalıtsal cinsiyet bozukluğudur.

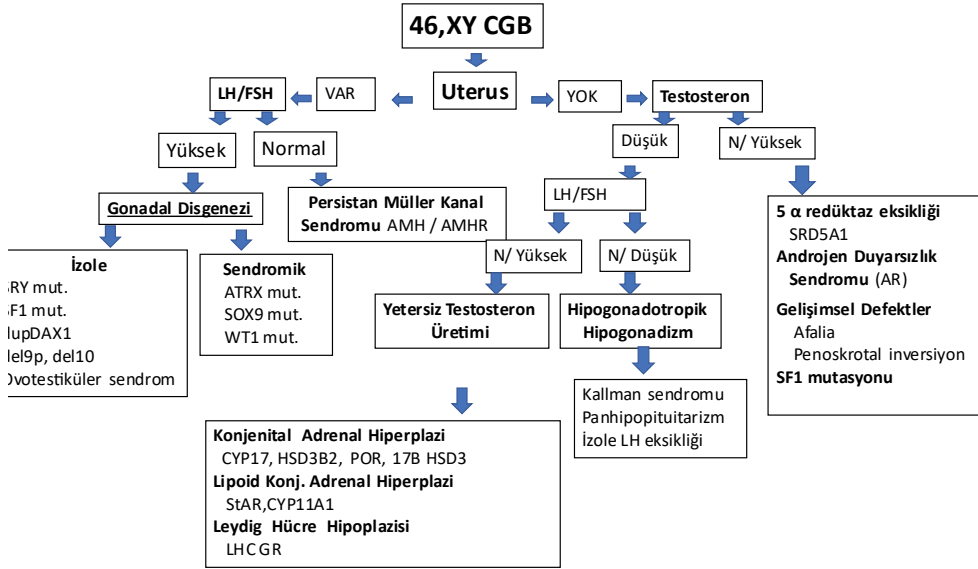
KAH dışındaki nedenler ile annenin androjene maruz kalması da ambigu genitalia sebebidir. Over tümörleri, adrenal tümörler, progesteron ajan veya androjen alımı dışı fetüs üzerine virilize etki yapmaktadır.

#### 4- 46,XY Cinsiyet Gelişim Bozukluğu (Erkek Psödohermafroditizm)

46, XY karyotipli bireylerde iç ve dış genitalerin değişken düzeylerde feminize olduğu heterojen bir gruptur. Temel neden fetüsün



Şekil 2. 46,XX CGB'na yaklaşım (10)



## Şel

androjenlere yetersiz maruziyetidir. Androjen yetersizliği erkek genital yapı gelişimini olumsuz etkiler. Androjenik etkinin yetersizliği üç başlıkla temellendirilebilir; 1-Leydig hücre aplazisi/hipoplazisi, 2- Testosteron sentez bozuklukları, 3- Androjen reseptörlerinin defektif olması. Genellikle testisler normaldir. Fakat sonra gelişen yapılar testosteron salınım düzeyi, zamanı ve hedef dokunun yetersiz yanıtına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Yetersiz virilizasyon dış genital yapıda tamamı ile dışı görünümünden psödovajinal perineoskrotal hipospadiasa kadar değişen bir tablo çizebilir. Ayrıca sertoli hücrelerinden salgılanan AMH üretimindeki eksiklik ya da reseptör mutasyonları da morfogeneze olumsuz katkı sağlayabilmektedir. AMH eksikliği müllerian regresyonu engeller ve müllerian yapılar gelişir. Testisler karın içinde karşılaştıkları mekanik engel nedeni ile kriptorşidik kalırlar. Persistan Müllerian Kanal Sendromu (PMDS) olarak isimlendirilen bu durum AMH sentezinde rol oynayan veya

AMH reseptörünü kodlayan gendeki defekt nedeni ile otozomal resesif geçişli bir kalıtsal sendrom olarak ortaya çıkar.

8.haftada testislerde leydig hücre farklılaşmasının hCG ve LH'a duyarsızlığına bağlı yetersizliği, bozulmuş testosteron sentezi ile sonuçlanır. Sertoli hücre farklılaşması normaldir ve AMH salınımı ile müllerian yapılar regrese olur. Dışı fenotipli bireyler yanında hipoplazik vakalarda mikropenisli bireyler de gözlenir. Tipik olarak testisler inguinal kanalda kalmış veya labiada palpe edilebilir durumdadır. 2.kromozomun kısa kolundaki LH reseptör genlerindeki mutasyonlar ile leydig hücre hipoplazili hastalar arasında sadece erkeklerde otozomal resesif geçişli bir korelasyon tespit edilmiştir (Lee ve ark. 1982). Yetersiz testosteron salınımı sekunder cinsiyet karakterlerinin gelişimini engeller ve dışı yönde gelişim eğilimi olur. Dış genitaler dışı yönde gelişmişse kör bir vajen mevcuttur.

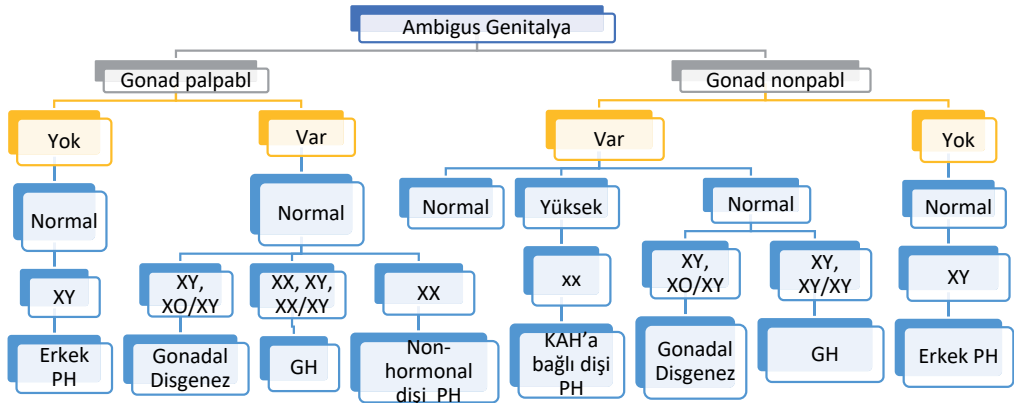
Testislerde bozulmuş testosteron sentez kusuru ile ilgili beş enzim defekti vardır. Bunlar

kolesterolün testosterona dönüşümünde gereklidir ve defektleri erkek fetüste yetersiz virilizasyon ile sonuçlanır. Testosteron sentez defekti ile doğan erkek vakalarda iki taraflı testis mevcuttur. Fakat Wolf kanal sisteminin gelişimi tam değildir (bazen testisler var, gerisi yok). AMH salınımı normal olduğu için Müllerian kanallar kaybolur. Bu vakalarda infertilite kaçınılmazdır, yetersiz testosteron üretimi androjenik etkiyi önemsiz hale getirdiği için cinsiyet seçiminde genellikle dış genital yapıların gelişimine yönelik tercih yapılır.

46,XY CGB'unda bilateral normal testisler ve testosteron üretimine rağmen androjen bağlayıcı reseptörlerindeki defekt, androjen duyarsızlığı sendromu (ADS) olarak karşımıza çıkmaktadır. Androjenin hedefindeki organlar testosteron ve onun redükte ürünü olan DHT'a androjen bağlayıcı reseptörler üzerinden yanıt verir. X kromozomu üzerinde bulunan androjen reseptörü kodlayan gendeki defekt nedeni ile testosteronun algılanamaması sonucu Wolfian yapılar gelişmemiştir ve prostat yoktur. AMH varlığında müllerian yapılar gerilemiştir. Tam bir duyarsızlık söz konusu ise dış genitaler

dışı yönde gelişim göstermiştir, testisler abdomendedir, serviks yoktur ve vajen kör sonlanır. Pubertada primer amenore ve aksiyal/pubertal kıllanma olmaması nedeni ile başvuran hastalarda pubertal dönemde meme gelişimi normaldir. Androjenlerden periferde östrojen dönüşümü fazla olduğu için sekonder cinsiyet karakterleri bir miktar gelişir. Androjeni beyindeki androjen reseptörleri de algılamadığı için dışı kimliğinde kalmayı tercih edebilirler. Pubertal gelişim tamamlandıktan sonra maligniteyi engellemek adına gonadektomi önerilir. Parsiyel duyarsızlık durumunda ise yetersiz fetal maskülinizasyon nedeni ile erkek fenotipinde ambigus genitalya (mikrofalluslu erkek fenotipi, perineoskrotal veya penil hipospadias, bifid skrotum, izole azospermi) gözlenir.

46,XY CGB'unda testosteronun DHT'a dönüşümünü sağlayan 5 $\alpha$ -redüktaz enzimidaki defekt yine fetüste androjenik etkinin yetersiz kalmasına sebep olur. Otozomal resesif geçiş gösterir. Testosteron miktarı normal olduğu için Wolfian yapılar normal gelişir, prostat küçüktür. DHT intrauterin dönemde dış genitallerin gelişiminde kritik öneme sahip olduğu için



**Şekil 4.** Ambigus genitalya'da gonad ve karyotip temel alınarak yapılan sınıflandırma (Campbell 3626)

yokluğunda gelişim dışı yönde farklanır. Vakalarda ambigu genitalia gözlenir. Fertilizasyon özellikle intrauterin dönemde yapılacak inseminasyon ile mümkündür. Testosteronun beynindeki androjenik reseptörler tarafından alınması nedeni ile bireyin erkek cinsiyet seçimi yapmak istemesi olasıdır. Dışı cinsiyette puberta gelişimi ile birlikte virilizasyon başlamadan önce gonadektoni yapılması ve östrojen/progesteron tedavisi başlaması sekonder cinsiyet karakterlerinin gelişimi açısından önemlidir.

## Kaynaklar

- Arnold AP. A general theory of sexual differentiation. *J Neurosci Res.* 2017; 95: 291-300.
- Rey R, Josso N, Racine C. Sexual Differentiation. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2016.
- Warne GL, Raza J. Disorders of sex development (DSDs), their presentation and management in different cultures. *Rev Endocr Metab Disord.* 2008; 9: 227-236.
- Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. *Thompson & Thompson Genetics in Medicine E-Book.* Elsevier Health Sciences; 2015.
- Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA. Consensus statement on management of intersex disorders. *Pediatrics.* 2006; 118(2): 488-500.
- Romao RL, Salle JL, Wherrett DK. Update on the management of disorders of sex development. *Pediatr Clin North Am.* 2012; 59: 853-69.
- Wolff DJ, Van Dyke DL, Powell CM. Laboratory guideline for Turner syndrome. *Genet Med.* 2010; 12: 52-55.
- Barros BA, Moraes SG, Coeli FB, et al. OCT4 immunohistochemistry may be necessary to identify the real risk of gonadal tumors in patients with Turner syndrome and Y chromosome sequences. *Hum Reprod.* 2011; 26: 3450-3455.
- Walsh PC. Campbell Üroloji. In: Yaman Ö, çeviri editörü. 10. Baskı.4. Cilt. Ankara: Güneş Kitabevi; 2014. sf.3597-3628.
- Dündar M., Tıbbi Genetik ve Klinik Uygulamaları. 1. Baskı. 2. Cilt. Kayseri; 2016. sf.1015-1021.
- Couch RM., Winter JSD. Sexual differentiation. In: Feling P., Frohman LA (eds). *Endocrinology Metabolism*, 4th ed. McGraw-Hill companies; 2001 p.779-817
- Forest MG., Quigley CA. Diagnosis and treatment of Disorders of Sexual Development. Genetic basis of Sex Determination and Differentiation in: Groot LJD., Jameson JL., Burger HG., Odel WD (eds). *Endocrinology*, 4th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders; 2001. p.1885 -2001
- Delot E. C, Vilain E. Disorder of sexual development. Philadelphia: *Reproductive Endocrinology*; 2019. p. 365-393
- Acherman J.C, Jameson J.I. Disorder of sexual development. Chicago; *Harrison's Endocrinology*; 2010. p. 144-155.
- Doğan HS, Tekgöl S. Seksüel gelişim bozuklukları. *Temel Üroloji*; 4.Baskı. Güneş Tıp Kitabevi. Ankara, 2011.sf.451-455.
- Sadler TW. Langman's medical embryology. *Lippincott Williams & Wilkins*; 2011. p. 273-289.
- Hoffman BL, Schorge CO, Scheffer JI et al. *Williams Obstetrik.* Çev. Ed. Yıldırım G. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2016:481,503.
- Khanna K, Sharma S, Gupta DK. A Clinical Approach to Diagnosis of Ambiguous Genitalia. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2019; 24(3):162-169.
- Carrillo AA., Berkovitz GD. (2003): Disorder of Sexual Differentiation.in: Lifshitz F. (eds). *Pediatric Endocrinology*, 4th ed. Marcel Dekker AG, Switzerland, pp. 319-340
- Lifshitz F. (ed.) *Pediatric endocrinology.* Vol. 2. Growth, adrenal, sexual, thyroid, calcium, and fluid balance disorders; 2007. P.195-390.
- Migeon CJ. Comments about the need for prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 70: 836-837.
- Pang S, Clark AT, Freeman LC, et al. Maternal side effects of prenatal dexamethasone therapy for fetal congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.*1992; 75: 249-253
- Speiser PW, Dupont J, Zhu D, et al. Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Invest.* 1992; 90: 584-595.
- Lee PA, Rock JA, Brown TR et al. Leydig cell hypofunction resulting in male pseudohermaphroditism. *Fertility and Sterility.* 1982; 37(5): p.675-679.





KISIM 3

# RADYOLOJİ



# Cinsiyet Gelişim Bozukluklarında Radyolojik Değerlendirme

# 17

Turgut Tursem TOKMAK

Cinsiyet gelişim bozuklukları (CGB), ambigu genitalyaya olarak isimlendirilen atipik kromozomal, gonadal ve anatomik anormallikler ile karakterize kongenital bir grup hastalığı tanımlar. Canlı doğumların %1-2 sinde görüldüğü tahmin edilmektedir. Bu vakaların sadece %0,1-0,2'si cerrahi düzeltmeyi gerektirir. Cinsiyet gelişim bozukluklarının değerlendirilmesinde klinik muayene ve genetik incelemelere ek olarak radyolojik değerlendirme önemli bir yere sahiptir. Tanı ve tedavileri klinik, radyolojik ve genetik bulguların değerlendirildiği pediatrik endokrinolog, pediatrik ürolog, pediatrik radyolog, genetik uzmanı ve psikolog katılımıyla oluşan multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. CGB gonadal histolojik özelliklerine göre, kadın psödohermafroditizm (iki overli 46 XX), erkek psödohermafroditizm (iki testisli 46 XY), gerçek hermafroditizm (iki over ve iki testis mevcuttur, ovotestiküler CGB) ve miks tip (tek testis ve streak gonad) veya pür gonadal disgenезi (bilateral streak gonad) olmak üzere dört kategoriye ayrılır (**Tablo 1**).

Radyolojik incelemeye aile üyelerinin birinden ve klinik ekipten alınan detaylı klinik

öyküyle başlanmalıdır. CGB'de radyolojik görüntüleme iç genital organların ve ürogenital yapıların değerlendirilmesinde önemli rol oynar. Ultrasonografi özellikle prenatal dönemde ve yenidoğan döneminde olmak üzere CGB'de sıklıkla tercih edilen radyolojik tetkiktir. Ultrasonografi dışında genitogram ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleri kullanılmaktadır. Bilgisayarlı tomografi, MRG yapılamayan ve ultrasonografinin yeterli olmadığı durumlarda kullanılabilir. Yenidoğan döneminde CGB'li olgularda ilk yapılması önerilen tetkikler ultrasonografi ve floroskopi-genitografidir.

## 1. Ultrasonografi

Özellikle yenidoğan döneminde olmak üzere ilk tercih edilmesi gereken radyolojik incelemedir. Radyasyon içermemesi, tekrarlanabilir olması, kolay ve hızlı olması, maliyetinin düşük olması ve sedasyon gerektirmemesi avantajlarıdır. Normal anatomik yapıların değerlendirilmesi ve lokalizasyonunun tespitinde faydalıdır. Mesane, uterus ve adrenal bezler, böbrekler

**Tablo 1.** CGB' nin gonadal histolojik özelliklere göre sınıflandırılması

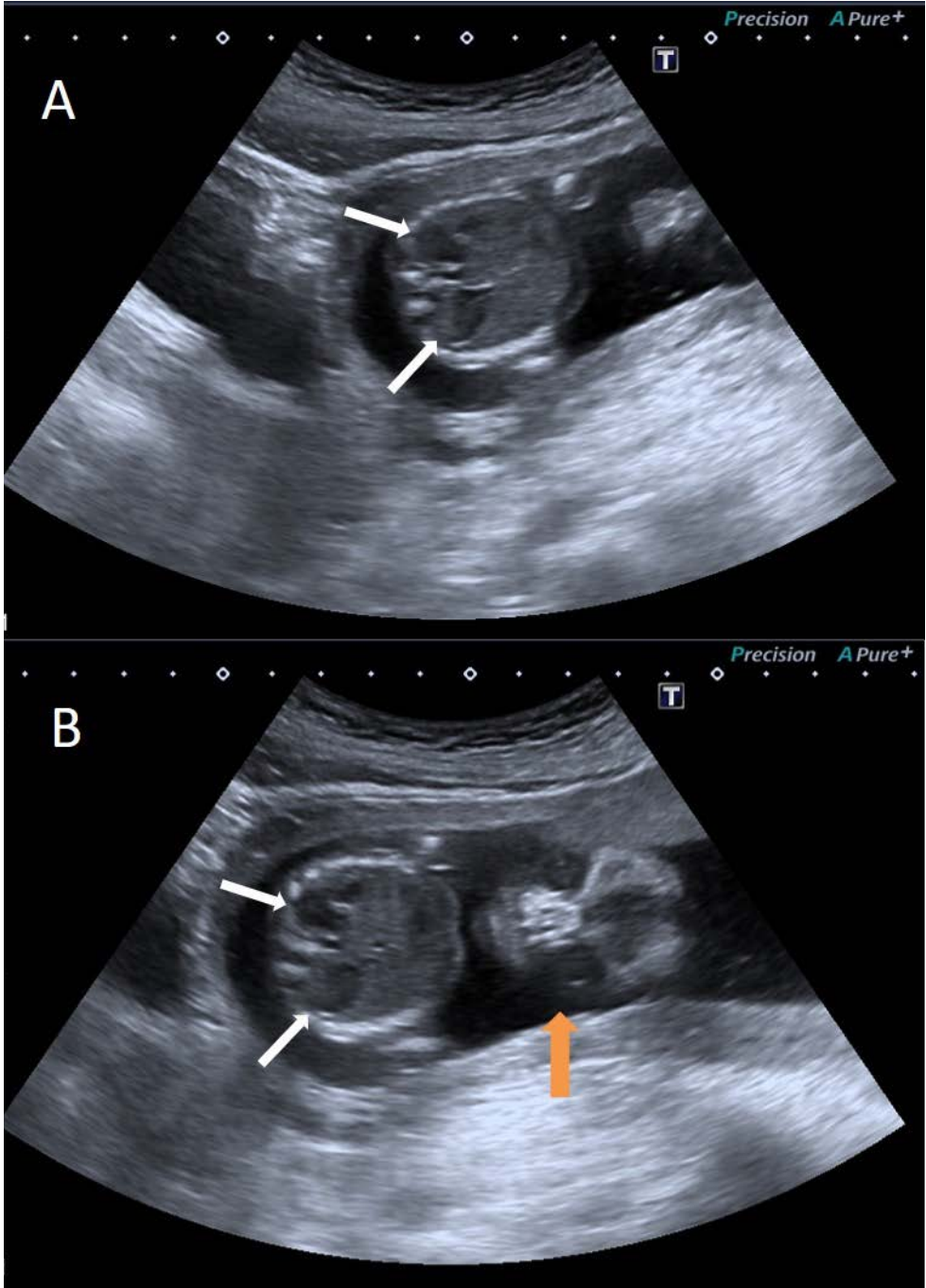
	Gonadal histolojik özellikler	Karyotip	Uterin Serviks
Kadın psödohermafroditizm Androjen maruziyeti ve Kongenital adrenal hiperplazi	Normal overler	46 XX	Var
Erkek psödohermafroditizm Androjen reseptör defekti Testesteron sentezinde azlık Dihidro testesteron eksikliği Erkek hipospadias	İki testisli Normal veya hafif etkilenmiş testisler	46 XY	Yok
Gerçek hermafroditizm	İki testisli, iki overli	(%50-80) 46XX (%10-30) Mozaik patern (%10-15) 46XY	Var
Gonadal disjenezi	Gonadal disjenezi  Miks tip gonadal disjenezi 46 XO/XY  Pür XY gonadal disjenezi 46XY  XY gonadal agenezi 46 XY	Testis ve atrofik gonad  Bilateral atrofik gonad veya bilateral disgenetik testis	Var veya yok

değerlendirilmelidir. Testis ve overlerin varlığı ve lokalizasyonları değerlendirilir. Perineal ve ingiunal bölgeler de incelenmelidir.

Ultrasonografik inceleme prenatal dönemde de yapılabilmektedir. Amerikan Ultrasonografi Enstitüsü ve Ultrason Radyoloji uzmanları topluluğu fetal genital değerlendirmeyi ikiz gebelikler varlığında veya tıbbi gereklilik halinde önermektedir. Ancak birçok obstetrik ultrason incelemesinde fetal genitalyanın rutin değerlendirildiği bilinmektedir. Fetal genitalya uygulayıcının tecrübesine bağlı olarak gestasyonun 14. haftasında görülebilir. Gestasyonun 20. haftasından sonra fetal genitalya tam olarak değerlendirilebilmektedir. Tipik erkek veya kadın genitalya saptanmaması CGB için kuşkuyla karşılanmalıdır. Tespit haftasına ve ultrasonografi bulgularına göre ilerleyen haftalarda tetkik tekrarı yapılmalıdır. Oligohidramniyos varlığında CBG

değerlendirilmesinde alternatif olarak fetal MR de kullanılabilir.

Dış genital yapıların dışında diğer pelvik organlar, böbrekler ve sürrenal bezler de kuşku vakalarda değerlendirilmelidir (**Resim 1**). Yenidoğan döneminde ve infantlarda 9-13 Mhz yüzeysel problemlerin kullanılması yüksek çözünürlüklü ideal görüntüler sağlar. Ultrasonografi jelinin ısıtılması ve hareketi azaltmak için sarı kullanılması incelemeyi kolaylaştırır. Uterus varlığı veya yokluğu ve boyutları değerlendirilmelidir. Yenidoğan döneminde uterus ortalama uzunluğu  $3,2 \pm 0,5$  cm, ortalama genişliği 1,4 cm ve volümü 3cc olmalıdır. Endometrium ince bir çizgi şeklinde izlenebilir. Serviks uzunluğu ve genişliği fundusun iki katı kadar izlenir. Geç infantil dönemde serviks /fundus 1:1 oranında izlenir. İlk hafta uterin kavitede sıvı görülmesi normal kabul edilebilir. Overler ve uterus maternal hormonlara bağlı belirgin olduğu için



**Resim 1.** 22 haftalık fetusta her iki sürrenal bezde kongenital adrenal hiperplaziye bağlı belirginleşme ve paravertebral alanda hipoekoik sürrenal bezler izlenmektedir.(Beyaz oklar) Aynı zamanda koronal planda fetal yüz izlenmektedir.(Turuncu ok)

geç infantil döneme göre kolaylıkla seçilebilir. Over volümleri ortalama 1 cc olup yenidoğan döneminde follikül kistleri izlenebilir.

Testislerin varlığı böbrek düzeylerinden skrotum veya labia düzeylerine kadar araştırılmalıdır. Testisler homojen solid ekojenitede olup düzgün konturlüdürler ve kist içermezler. Yeni doğan döneminde normal testisler 0,7-1 cc volümden ölçülmelidir. İntraabdominal testisleri tespit etmek intestinal ve abdominal yapılar nedeniyle güçtür.

Perineal ultrasonografi üretra tespitinde önemlidir. Mesanenin boş veya fazla dolu olması pelvik yapıların görüntülenmesinde yarılgılara yol açabilir.

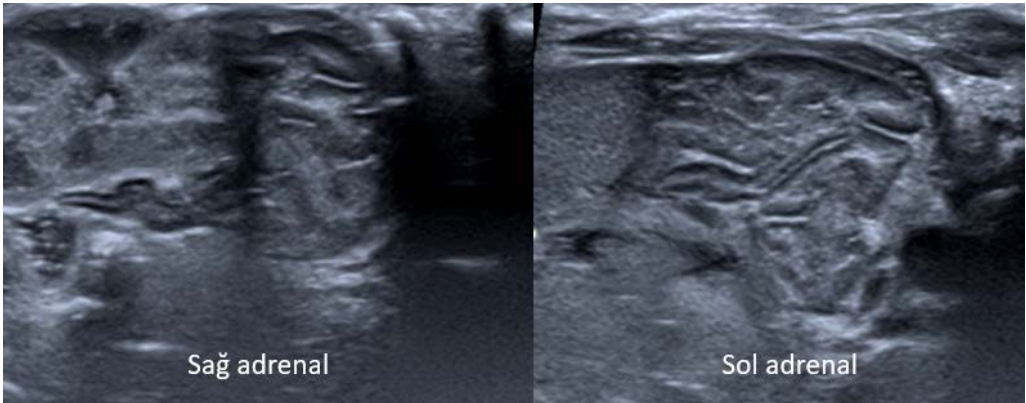
### Kongenital Adrenal Hiperplazi Ultrasonografi Bulguları

Yenidoğan döneminde adrenal bezler lineer 9-12 Mhz prob ile kolaylıkla görülebilir. Genelikle ters Y şeklinde izlenirler. Santralinde medullayı temsil eden ince ekojen çizgi izlenirken periferinde hipoekoik adrenal korteks izlenir. Adrenal kruzların uzunluğu 20 mm'den fazla ve genişliği 4 mm ve üzerinde ise kongenital

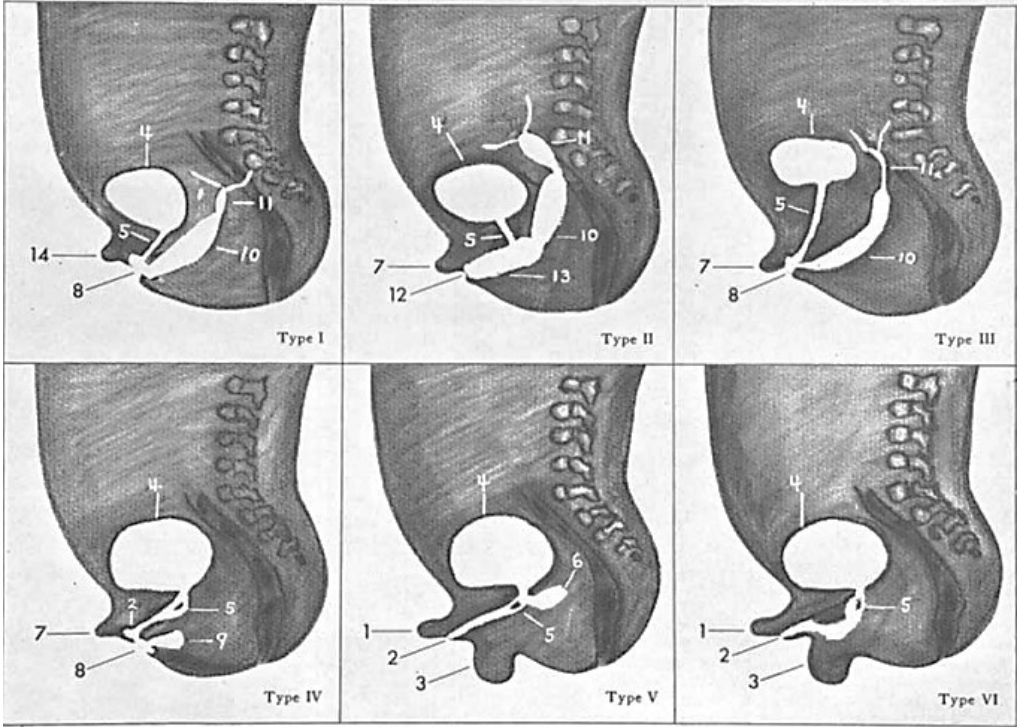
adrenal hiperplazi için tanısaldır. Ancak adrenal bez uzunluğu normal olsa da genişliğin 4 mm üzerinde olması, lobüle kontür özelliği (serebriform patern) ve noktalı ekojen medulla (stippled ekojenite) bulunması adrenal hiperplazi açısından anlamlıdır. Kongenital hiperplazi tanısı alan olgularda her iki over ve uterus izlenmelidir (**Resim 2**).

## 2. Floroskopi-Genitografi

Alt genitoüriner traktın görüntülenmesi olası cerrahi prosedür açısından gereklidir. Genitogram perineye açılan orifislere steril kateterler yerleştirilerek dilüe edilmiş kontrast madde verilerek elde olunur. Optimal değerlendirme lateral pozisyonda 90 derece uyluk fleksiyonu yaptırılarak elde edilir. Üretraya kateter yerleştirilir ve dilüe non-iyonik kontrast madde ile mesane doldurulur. Mesane çevresi değerlendirilir. Olası fistüller, müllerian kanal ve wolfian kanal artığı, veziko-üreteral reflü varlığı değerlendirilmelidir. Tüm perineal orifisler değerlendirilmelidir. Vajina varlığı, boyutu ve servikal indentasyonun varlığı değerlendirilmelidir. Ürogenital konfluens varlığında; konfluensin



**Resim 2.** Kongenital adrenal hiperplazisi olan bir haftalık yenidoğanın abdomen ultrasonorafi incelemesi sağ ve sol sürrenalde karakteristik serebriform patern izleniyor.



**Resim 3.** Shopfner kriterlerine göre şematik görüntüler (1964).

uzunluğu ölçülmelidir, perine ve üretra ile ilişkisi değerlendirilmelidir. Virilizasyon derecesi horizontal üretra ve vertikal üretra oranına göre değerlendirilir. Normal erkek bireylerde bu oran 3:2 dir. Verumontanum varlığı değerlendirilmelidir. Değerlendirmede Shopfner kriterleri kullanılır (**Resim 3,4,5**).

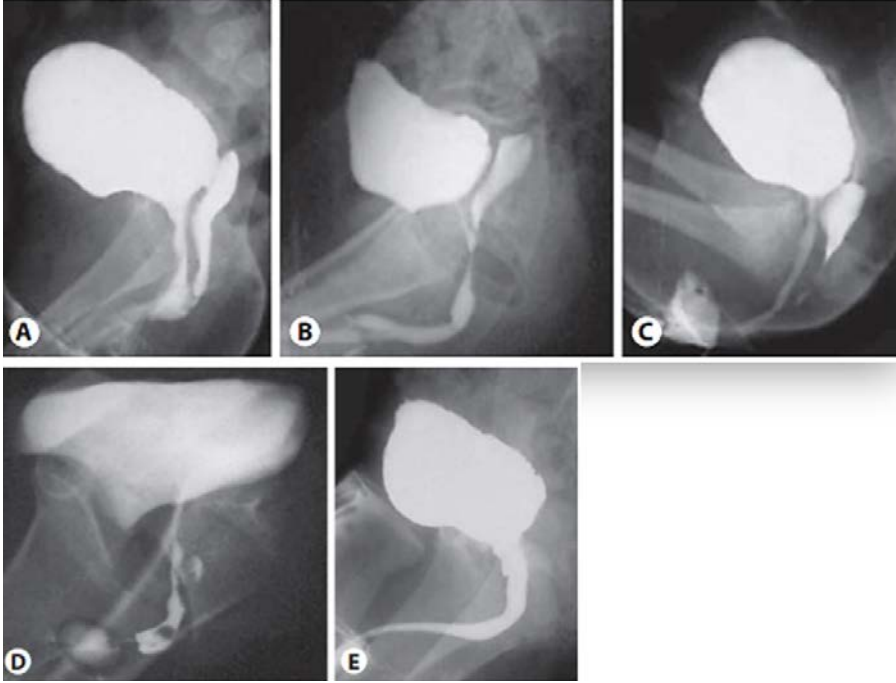
### 3. Magnetik Rezonans Görüntüleme

Yüksek kontrast doku çözünürlüğü nedeniyle pelvik ve intra abdominal yapıların değerlendirilmesinde sıklıkla başvuru radyolojik tetkiktir. İyonizan radyasyon içermemesi ve kontrast çözünürlüğünün yüksek olması bilgisayarlı tomografiye üstünlüğüdür. Uterus varlığı veya yokluğunu %95 sensivite ile tespit edebilir (**Resim 6,7,8,9**). Endometrial kalınlık

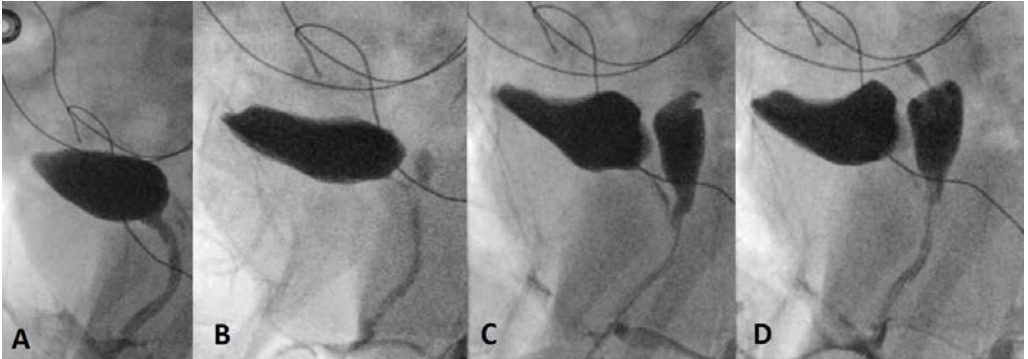
doğru bir şekilde değerlendirilebilir. Vajinal obstrüksiyon, overler ve olası intraabdominal testis varlığı MR ile ultrasonografiye göre daha doğru değerlendirilebilir. Her iki testis ve immatür kist içermeyen overler T1A görüntülerde ara sinyalde T2A görüntülerde hiperintens izlenir. Gonadların çevresinde hipointens rim görülmesi lenf nodlarından ayırımında önemli bir bulgudur. Difüzyon ağırlıklı görüntüler intraabdominal testis varlığının değerlendirilmesinde diğer MRG sekanslarına göre daha duyarlıdır. Hidrometrokolpos MRG ile kolaylıkla tanınabilir. MR çekim protokolleri merkezlere göre farklılık gösterebilmektedir. Genel olarak aşağıda belirtilen koiller, planlar ve sekansların kullanımı tanıda faydalıdır.

1. Faz sıralı veya yüzeyel koiller kullanılarak en iyi çözünürlük elde edilir.

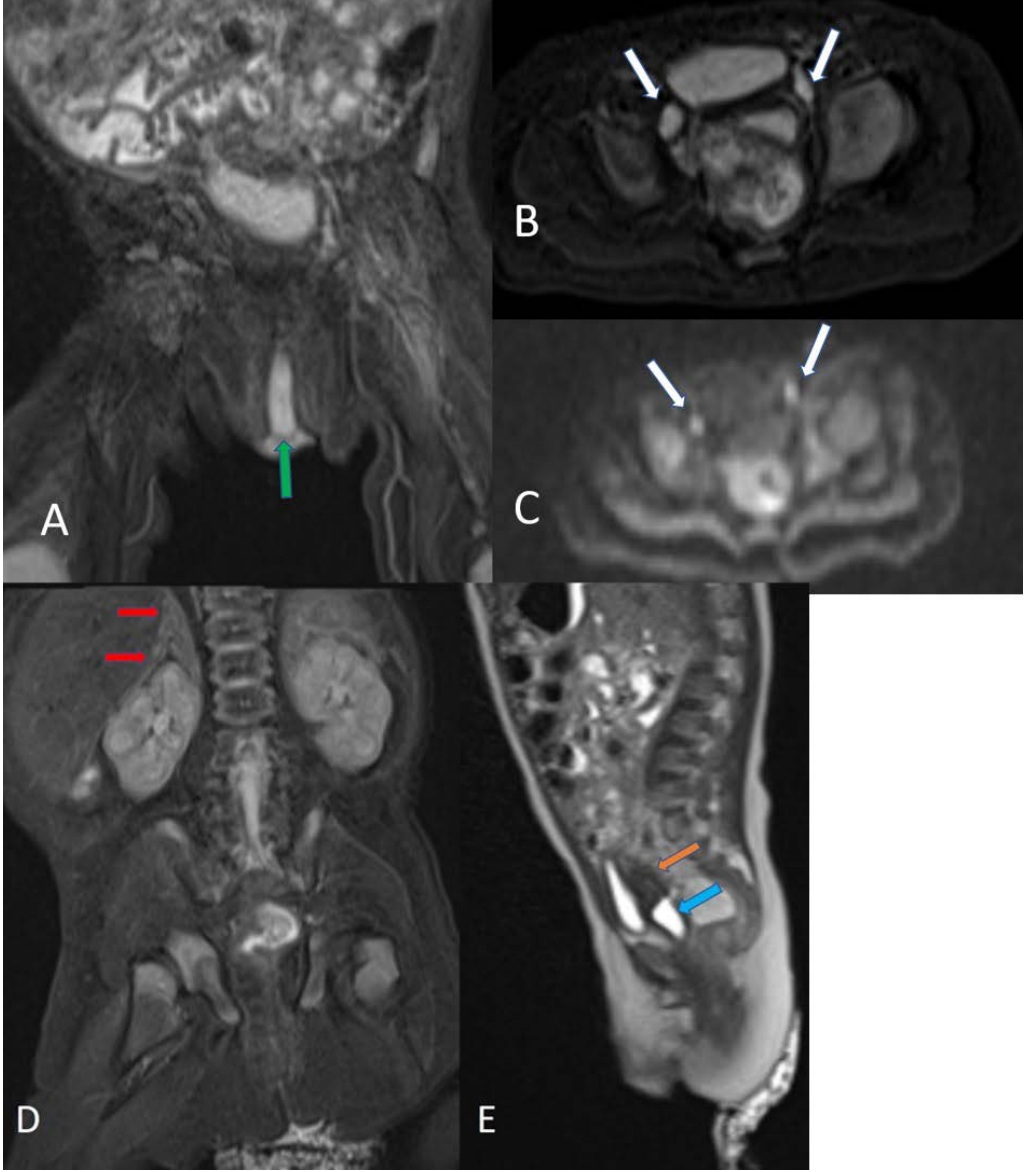




**Resim 4.** Shopfner kriterlerine göre genitografik görüntüler (1964). (A) Shopfner tip I (pelviste 2 açıklık, kadın vajinası). (B) Shopfner tip II (perineumda sadece 1 açıklık = ürogenital sinüs, kısa vajina). (C) Shopfner tip III (perineumda sadece 1 açıklık = ürogenital sinüs, uzun vajina). (D) Shopfner tip V (perine veya peniste sadece 1 açıklık – vajina olmadan üretral meatus hipospadik ancak prostatik utrikül mevcut). (E) Shopfner tip VI (perine veya peniste sadece 1 açıklık – normal erkek üretral meatus veya normal erkek üretralı hipospadik). Shopfner tip IV ürografisi gösterilmemiştir; perineumda sadece 1 açıklık = hipoplastik vajinaya sahip ürogenital sinüs).

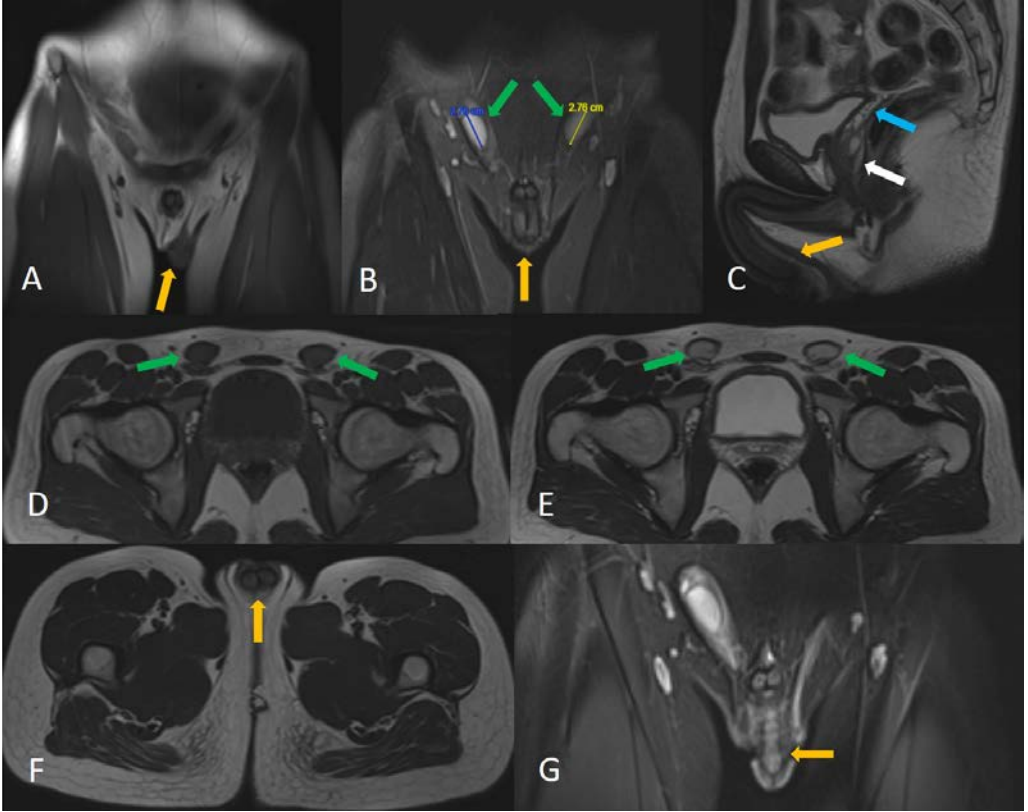


**Resim 5.** Sinugram seri görüntülerinde; mesanenin (a) ilk dolumu, az miktarda kontrastın ürogenital sinüse yeni girdiği (b) izleniyor. Daha sonraki görüntülerde; bir vajinal boşluğun dolduğu (c) ve ardından kontrastın uterusun endometriyal boşluğuna geçtiği (d) görülmektedir.

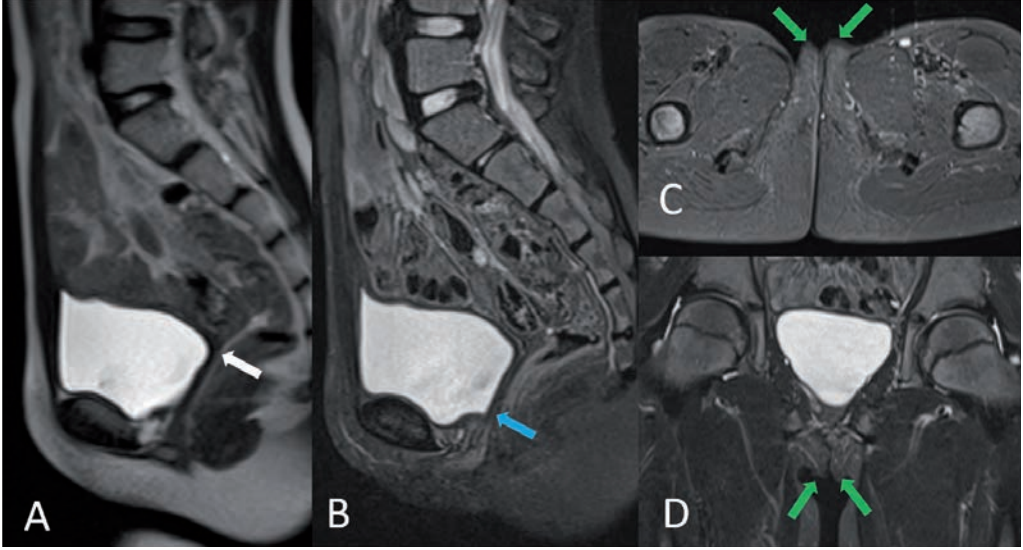


**Resim 6.** Kromozom analizi 46XX olan 20 günlük yenidoğan olguda dış genital muayenede bifid skrotum mevcuttu. Testisler palpe edilemedi ve 2 cm fallus izlendi. MRG incelemede; Koronal yağ baskılı T2A görüntüde fallus ve bifid skrotum izleniyor (A), Aksiyal T2A yağ baskılı ve difüzyon ağırlıklı görüntülerde adneksiyal alanlarda hiperintens overler izleniyor (B,C), Koronal T2A yağ baskılı görüntüde Her iki sürrenalde kongenital adrenal hiperplazi ile uyumlu belirgin serebriform pattern izleniyor (D), sagittal T2A görüntüde uterus (turuncu ok), ve vajende hiperintens sıvı izleniyor (mavi ok) (E).

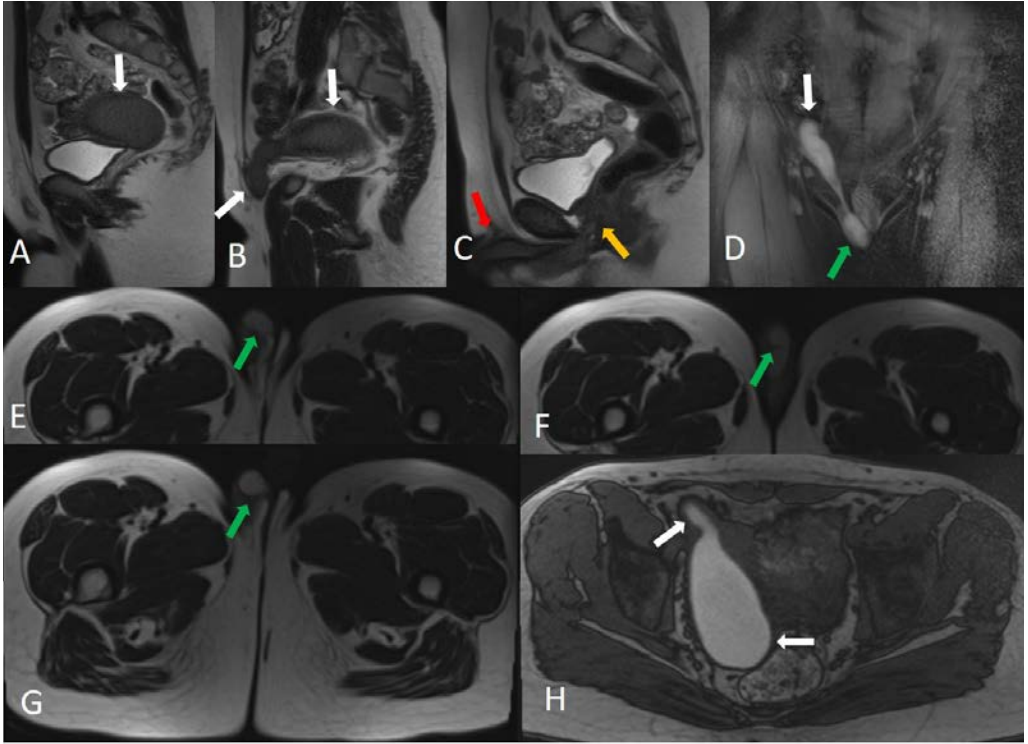
2. Sagittal FSE T2A görüntüler uterus, vajina, rektum ve mesaneyi değerlendirilmede oldukça faydalıdır.
3. Koronal T1A ve T2A görüntüler böbreklerin ve overlerin değerlendirilmesinde gereklidir.
4. Aksiyal T2A görüntüler alt uterin segment, serviks ve overlerin değerlendirilmesinde faydalıdır. Vajina en iyi aksiyal T2A görüntülerde izlenir.
5. Difüzyon ağırlıklı görüntüler intraabdominal testis varlığının değerlendirilmesinde oldukça faydalıdır.



**Resim 7.** 18 yaşında kromozom analizi 46 XY olan fenotipi kadın olguda; Koronal ve aksiyal T1A, koronal T2A yağ baskılı, T2A sagittal görüntülerde penil doku perineye füzyone izleniyor (A,B,C,F,G) (Turuncu oklar). Koronal yağ baskılı T2A, aksiyal T1A ve T2A görüntülerde her iki ingiunal kanalda hipointens rimi seçilen inmemiş atrofik testisler izleniyor (B,D,E) (Yeşil oklar), Sagittal T2A görüntüde prostat ve seminal veziküller izleniyor (C) (Beyaz ve mavi ok). Fizik muayenede tek ürogenital açıklık izlendi.



**Resim 8.** Fizik muayenede çift ürogenital açıklığı olan kromozom analizi 46 XY olan 14 yaşında olgunun pelvik MRG görüntülerinde; Sagittal T2A görüntüde uterus ve serviks izlenmiyor (A), Sagittal yağ baskılı T2A görüntüde hipoplazik vajen izleniyor (B), Aksiyal yağ baskılı T2A görüntüde dış genital yapıların labia formunda ve dış genital ile uyumlu olduğu görünüyor (C,D). Testis ve over dokusu saptanmadı.



**Resim 9.** 15 yaşında karyotip analizi 46 XX CGB'si olan olgunun T2A sagittal görüntülerinde (A,B,C), koronal T2A yağ baskılı görüntü(D), aksiyal T2A görüntülerde(E,F,G), aksiyal T1A görüntüde(H); Sağ ingiunal kanala uzanan yoğun içerikli sıvı ile distandü müllerian kanal artığı (Beyaz oklar) izlenmektedir, Vajen izlenmiyor (turuncu ok). Penoklital çıkıntı mevcut (Kırmızı ok). Müllerian kanal artığının ingiunal kanala uzandığı sağ labial katlantıda birbiri ile füzyone iki adet ovotestiküler doku izlenmektedir (Yeşil oklar).

Yenidoğan döneminde östrojen stimülasyonuna bağlı vajinal epitel ve endometrium T2A görüntülerde belirgin olup hiperintens izlenir. Uterin fundus serviksine göre daha geniş izlenirken 4-6 hafta sonra prepubertal (Serviks fundusa göre daha geniş olup ön-arka çap 2:1 oranındadır) formda izlenir.

Sonuç olarak; cinsiyet gelişim bozukluklarının değerlendirilmesinde yeterli klinik bulgular ve genetik bulgular varlığında radyolojik görüntüleme doğru tanıya ulaşmada ve gerekli durumlarda cerrahiyi planlamada vazgeçilmezdir.

## KAYNAKLAR

1. Hutson, John M., Garry L. Warne, and Sonia R. Grover, eds. *Disorders of sex development: an integrated approach to management*. Berlin: Springer Science & Business Media, 2012.
2. Guerra-Junior, G., Andrade, K. C., Barcelos, I. H., & Maciel-Guerra, A. T. *Imaging techniques in the diagnostic journey of disorders of sex development*. *Sexual Development*, 2018;12(1-3), 95-99.
3. Al Jurayyan, N. A., Al-Jurayyan, R. N., Mohamed, S. H., Babiker, A. M., & Al Otaibi, H. M. *Radiological imaging of disorders of sex development (DSD)*. *Sudanese journal of paediatrics*, 2013; 13(2), 10.
4. American Institute of Ultrasound in Medicine. *AIUM practice guideline for the performance of obstetric ultrasound examinations*. *J Ultrasound Med* 2010;29(1):157-166. 9.
5. Pinette MG, Wax JR, Blackstone J, Cartin A. Normal growth and development of fetal external genitalia demonstrated by sonography. *J Clin Ultrasound* 2003;31(9):465-472.
6. Cohen HL, Shapiro MA, Mandel FS, Shapiro ML: Normal ovaries in neonates and infants: a sonographic study of 77 patients 1 day to 24 months old. *Am J Roentgenol* 1993;160:583-586.
7. Avni EF, Rypens F, Smet MH, Galetty E. Sonographic demonstration of congenital adrenal hyperplasia in the neonate: the cerebriform pattern. *Pediatr Radiol* 1993;23(2):88-90
8. Shopfner, C. E.. *Genitography in intersexual states*. *Radiology*, 1964;82(4), 664-674.
9. Kanemoto K, Hayashi Y, Kojima Y, Maruyama T, Ito M, Kohri K. Accuracy of ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of nonpalpable testis. *Int J Urol* 2005;12(7):668-672.
10. Gambino, John, et al. "Congenital disorders of sexual differentiation: MR findings." *AJR*. 1992;158 (2) 363-367.
11. Chavhan G. B., Parra D. A., Oudjhane K., Miller S. F., Babyn P. S., & Salle F. L. P. *Imaging of ambiguous genitalia: Classification and diagnostic approach*. *Radiographics*. 2008; 28:1891-1904
12. Kantarci, M., Doganay, S., Yalcin, A., Aksoy, Y., Yilmaz-Cankaya, B., & Salman, B. Diagnostic performance of diffusion-weighted MRI in the detection of nonpalpable undescended testes: comparison with conventional MRI and surgical findings. *AJR*. 2010;195(4), 268-273.
13. Moshiri, M., Chapman, T., Fechner, P. Y., Dubinsky, T. J., Shnorhavorian, M., Osman S. Et al. *Evaluation and management of disorders of sex development: multidisciplinary approach to a complex diagnosis*. *Radiographics*, 2012;32(6), 1599-1618.
14. Eapen, A., Chandramohan, A., Simon, B., Putta, T., John, R., & Kekre, A. *Imaging evaluation of disorders of sex development*. *Journal of Gastrointestinal and Abdominal Radiology*, 2020;3(02), 181-192.
15. AlJurayyan, N. *Imaging of disorder of sex development*. *Annals of Saudi Medicine*, 2013;33(4), 363-367.
16. Mansour, S. M., Hamed, S. T., Adel, L., Kamal, R. M., & Ahmed, D. M. *Does MRI add to ultrasound in the assessment of disorders of sex development?*. *European Journal of Radiology*, 2012;81(9), 2403-2410.
17. Choi, H. K., Cho, K. S., Lee, H. W., & Kim, K. S. *MR imaging of intersexuality*. *Radiographics*, 2018;18(1), 83-96.



KISIM 4

# CERRAHİ





# Cinsiyet Gelişim Bozukluğunda Cerrahi Değerlendirme ve Laparoskopi

# 18

Deniz DEMİRCİ, Numan BAYDİLLİ

Cinsiyet gelişim bozuklukları (CGB), İnter-seks Bozukluklarının Yönetimine İlişkin Uzlaşma Bildirgesi'nde (Consensus Statement on Management of Intersex Disorders) cinsiyet gelişim basamaklarının birindeki aksaklık sonucu gelişen, kromozom yapısı, gonadlar ya da anatomik yapının birbiriyle uyumsuz olduğu durumlar olarak 2006 yılında tanımlanmıştır (1). CGB en az 50 farklı genital farklılaşma anomalisi ile karakterize klinik bir durum olduğu için, tam olarak sıklığını ölçmek zordur ve yaklaşık olarak 1:4500-5500 canlı doğum olduğu tahmin edilmektedir (2). CGB şüphesi olan bir yeni doğanın ilk değerlendirilmesinde, öncelikle yaşamı tehdit eden bir klinik durumun olup olmadığı belirlenmeli, daha sonrasında mümkün olan en hızlı şekilde kromozom analizi, ilişkili gonad hormon düzeyleri ve altta yatan etiyojolojiye yönelik tetkiklerin sistematik bir şekilde yapıl-

ması gerekir. CGB hastalarında yaşamın ilk yılları, cinsel kimlik gelişim bozukluğu, hormonal bozukluklar, psikososyal farklılıklar gibi pek çok sorunu içinde barındırdığı, yaşamın ilerleyen yıllarında ise gonadal tümör riski, doğurganlık ve cinsel işlev bozuklukları gibi soruları içinde bulundurduğu için **tıbbi, sosyal ve adli bir acil** olarak ele alınması gerekmektedir.

CGB'nun bu karmaşık durumu göz önüne alındığında, hastalığın en doğru yönetimi için ilgili endokrinoloji, üroloji, psikoloji/psikiyatri, cerrahi, radyoloji, genetik ve neonatoloji alanlarında deneyimli bir multidisipliner pediatrik alt uzman ekibin olması gerekmektedir. Ayrıca olguların devam eden yaşam sürecinde jinekoloji, adli tıp ve tıbbi etik uzmanları ile ailelerin rahatça ulaşabilecekleri ve her türlü konuda yardım alabileceği bir sosyal hizmet personelinin sürece dahil olması önemlidir (3).

## 1. Fizik muayene

CGB olan bebeklerin doğum sonrası ilk muayenesi son derece önemlidir, çünkü aileler bebeğin klinik durumunu ve cinsiyetini merak etmektedirler. Bazı olgular doğumdan hemen sonra kolaylıkla tanınabilse de bazı olgularda tanı çocukluk ya da ergenlik dönemine kadar gecikebilmektedir. Özellikle 46, XX CGB gösteren olguların kuşkulu dış genital yapıdan, tamamen erkek görünümüne veya 46, XY CGB gösteren olguların ise kuşkulu dış genital yapıdan tamamen dişi görünümde gözlemlenebileceği bilinmeli ve aile bilgilendirilmelidir.

Belirgin olarak erkek veya dişi bir genital yapının izlemediği yeni doğanlarda CGB durumundan şüphelenilmelidir. CGB şüphesi olan olgu ile ilk karşılaşan çocuk uzmanının muayenesi oldukça önemlidir. Belirgin olmayan erkek genital yapı; sıklıkla iki taraflı inmemiş testis varlığında, ciddi hipospadias, mikropenis, bifid skrotum gözleendiğinde ya da hipospadiasın eşlik ettiği inmemiş testis olgularını ifade etmektedir. Belirgin olmayan dişi genital yapı ise; klitoral hipertrofi, posterior labial füzyon ile inguinal/labial kitle ile karakterize durumlardır (4).

Genital ya da meme başı bölgesindeki hiperpigmentasyon konjenital adrenal hiperplazi (KAH) için uyarıcı olabilir. Muayenede özellikle kan basıncı ölçülmelidir. Ancak, normal ailesel bir varyant da olabileceği için, hiperpigmentasyonu olan olgularda postnatal dördüncü günde serum 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) düzeyine bakılmalıdır. Genital sistem muayenesinde **gonadlar, labioskrotal katlantılar, fallus ve ürogenital açıklıklar** dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. İlk olarak labioskrotal katlantılar ya da skrotumda gonadların varlığı, sonrasında inspeksiyon ve palpasyon ile dış genital yapıların asimetri, maskülinizasyon ve labioskrotal gonad durumları, şişlik var-

lığı, labioskrotal katlantıların pigmentasyonu, füzyon ve kırışıklık durumu değerlendirilmelidir. Ayrıca, dişi dış genital yapıya sahip yeni doğanlarda palpasyon ile herni olup olmadığı araştırılmalıdır. Palpe edilen gonad muhtemel testis olsa da nadiren **ovo-testis** olabileceği de akılda tutulmalıdır. Kızlarda normal fenotip var olsa bile kasık muayenesi son derece önemlidir. Fizik muayene, görüntüleme yöntemleri ve kromozom analizine göre tanısal akış şeması Şekil 1'de gösterilmiştir (5).

## 2. CGB olan olgularda cerrahi değerlendirme, endoskopi ve laparoskopi

CGB olan olgularda cerrahi açıdan kullanılması önerilen bir terminoloji vardır. Bu terminolojide dişi için **klitoris**, erkek için **penis** olarak adlandırılan genital yapıya **fallus**; dişi için **labia**, erkek için **skrotum** olarak adlandırılan genital yapıya **kıvrımlar**, dişi için **over**, erkek için **testis** olarak adlandırılan genital yapıya **gonadlar**, dişi için **vajen ve üretra**, erkek için **üretra** olarak adlandırılan genital yapıya da **ürogenital sinüs** adı verilir.

Endoskopi ve laparoskopi, CGB olan belirli olgularda minimal invaziv bir cerrahi değerlendirme araçlarıdır. Bu şekilde anatomik bulguların ayrıntılı dokümantasyonu ile tanı ve cerrahi yönetimi iyileştirebilir. Benzer tanıları olan hastalar arasında daha kolay karşılaştırmalara izin vermek ve bulguların tutarlı bir şekilde raporlanmasını sağlamak için Wunsch ve arkadaşları anatomik bulguların standart bir kaydının yapılmasını önermişlerdir (6).

### (1) Endoskopi

Endoskopi (sisto-üretroskopi, vajinoskopi) 1,5-2,5 mm çapındaki ışıklı ve kameralı bir cihaz

ile ürogenital sinüsün görüntülenmesidir. Bu şekilde gözle net görülemeyen genital tübüler yapılar irrigasyon sıvısının da oluşturduğu genişletici etki ve kamera ile büyütülmüş görüntünün de etkisi ile anatomik yapıların daha net değerlendirilmiş olur. Sıklıkla genel anestezi altında yapılması tercih edilir. Vajinal açıklığın elle muayene sırasında gösterilemediği durumlarda, üretral cerrahi (kompleks hipospadias) planlanan olgularda, vajinoplasti öncesi KAH'lı olgularda endoskopi yapılması gerekir.

Endoskopide ürogenital sinüse açılan, küçük mukozal kıvrımların olduğu himen (kızlık zarı) görülmesi vajenin bir göstergesidir. Bu kıvrımlar endoskopi sırasında kullanılan irrigasyon sıvısı ile titreyen deniz yosunlarını andırır. Vajenin açıklığı her zaman bu kıvrımların ortasındadır. Buradan gönderilecek bir 5 Fr bir üreter kateteri ile üretra ve vajenin ortak kanalı, vajen uzunluğu ölçülebilir ayrıca kontrast madde verilerek de vajenin diğer organlar ile ilişkisi ve hacmi daha net ortaya konabilir. Kompleks hipospadias cerrahileri öncesi yapılan endoskopi ile utrikul kistlerinin ve duktus deferensin görüntülenebildiği prostat bölgesi değerlendirilmiş olur. Endoskopi ayrıca ameliyat sonrası gelişebilecek üretra darlıkları ve üretra divertiküllerinin tespitinde de önemli rol oynar (7).

## (2) Laparoskopi

Laparoskopi, genel anestezi altında göbek deliğine yerleştirilen yaklaşık 5 mm çapında bir video-kamera ile karın içi organların görüntülenmesi sağlayan minimal invaziv bir cerrahi teknik bir işlemdir. Bu şekilde karın içi gonad yapıları ve cinsiyet kanalları (fallop tüpleri ve duktus deferensler) kolayca görüntülenebilmektedir. Laparoskopi ile gonadlardan biyopsi alınabilir, gonadlar çıkarılabilir veya mobilize edilebilir. Laparoskopi ayrıca ingüinal kanalla-

**Tablo 1.** Laparoskopik görüntülenme veya biyopsi gerektiren klinik durumlar

1.	Karın içi anatominin görüntüleme yöntemleri ile net tanı verilemeyen şüpheli olduğu olgular
2.	İnmemiş testis tanısı ve tedavisi
3.	Parsiyel, komplet veya mikst gonadal disgenezis olgularında
4.	Androjen insensivitesi
5.	Ovo-testiküler CGB
6.	Y kromozomunu içeren displastik gonadlardan biyopsi alınması veya çıkarılması gereken durumlar

rın herni açısından değerlendirilmesini sağlar. Gonadların küçük ve mobil olmalarından ve müllerien kalıntılarının küçük ve diğer organlara yapışık olmalarından dolayı MR gibi görüntüleme yöntemleri birçok CGB olgusunda yetersiz kalabilir. Laparoskopi bu gibi karın içi cinsiyet organların net görüntülenmediği durumlarda cerrahlara yeterli bilgi sunabilir. Laparoskopi endikasyonları Tablo 1 de özetlenmiştir (7).

Çocukluk döneminde fizik muayenede, laparoskopide ve sistoskopi sırasında karşılaşılan bazı klinik durumların muhtemel CGB ile ilgili olduğu durumları Tablo 2'de özetlenmiştir.

## (3) Gonadal biyopsi ve histoloji

Gonadal biyopsi ve histoloji gonadal farklılaşmanın derecesini, kalan germ hücrelerinin sayısını ve potansiyel gonadal fonksiyonunu netleştirir ve gonadal germ hücreli kanser riskini tanımlar (8). Tanının net olmadığı durumlarda, gonadların çıkarılıp çıkarılmayacağına karar vermeden önce gonadal biyopsi önerilir. Bu prosedürler ayrıca gonadal histolojiyi genetik verilerle ilişkilendirmeye yardımcı olur. Bir çalışma, yuvarlak veya oval şekilli sertoli hücreli seminifer tübüllerin ve sitoplazmik lipid birikimli Leydig hücrelerinin boyut ve sayısının azalmasının neden olduğu hipoplastik testisle-

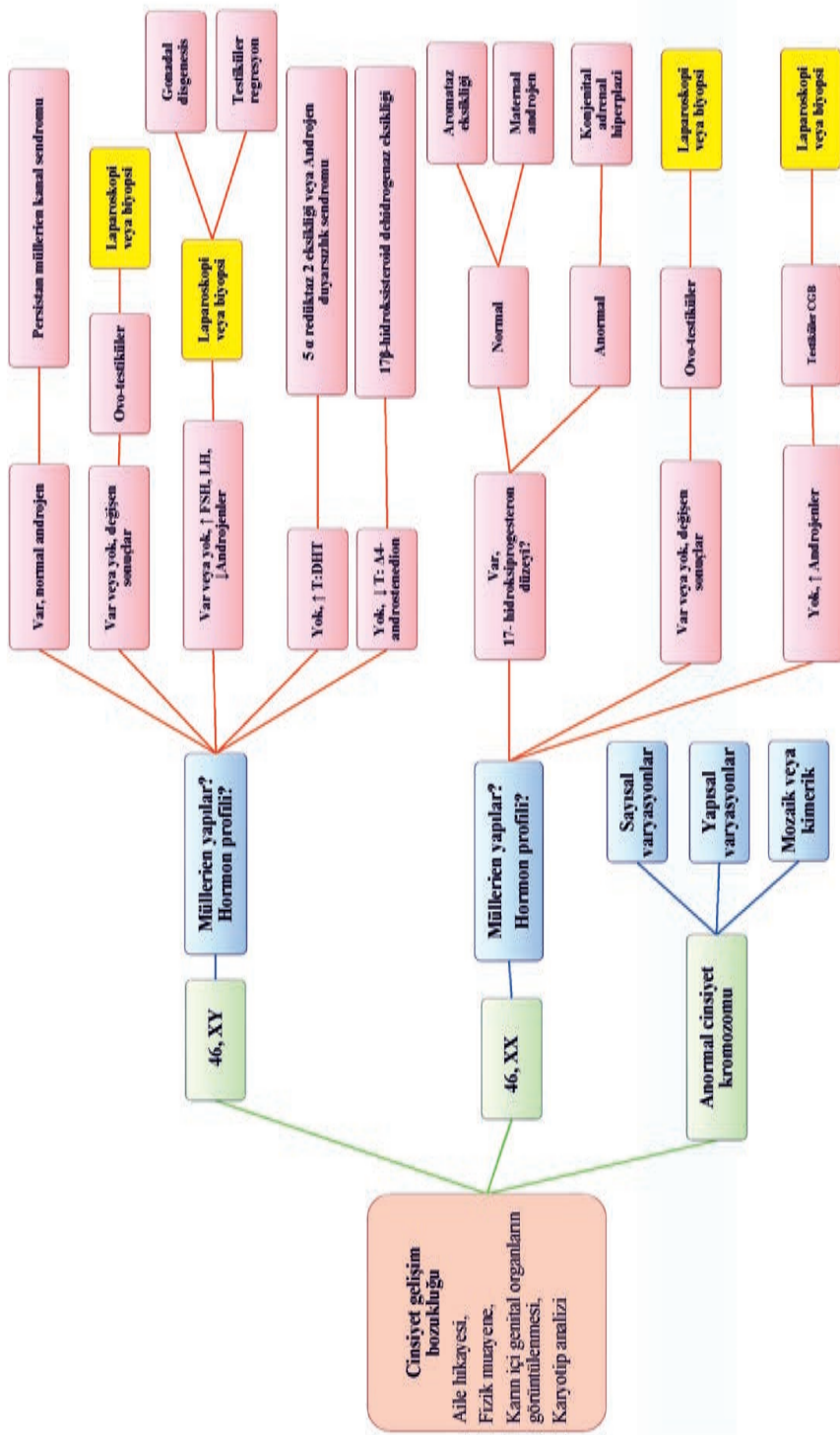
**Tablo 2.** Klinik şikâyetlere göre muhtemel CGB durumları

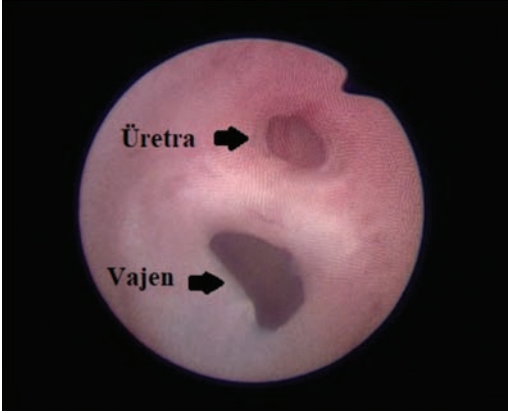
Klinik şikâyet	Muhtemel CGB
<b>1. İnguinal herni</b>	
· Kız- testis içeren herni	Komplet androjen suyuarsızlığı sendromu, Gonadal disgenesis
· Erkek- ovo-testis içeren herni	Ovo-tetiküler CGB
· Erkek- uterus içeren herni	Persistan müllerian kanal sendromu
· Erkek vas deferens yok	Kistik fibrosis/Rokitansky sequeance
<b>2. İnmemiş testis</b>	
· Uterus ile testisin beraber olması	Persistan müllerian kanal sendromu
· Ovo-testis	Ovo-tetiküler CGB
· Streak gonad±fallop tüpü	Mikst gonadal disgenesis, Gonadal Disgenesis
<b>3. Laparoskopi</b>	
· Atipik/overlerin olmaması	Gonadal Disgenesis, Turner sendromu
· Uterus / fallop tüpleri olmaması	Rokitansky sequeance, Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) sendromu
<b>4. Hipospadias</b>	
· Testislerin yokluğu ve atipik olması	Ovo-tetiküler CGB, Mikst gonadal disgenesis,
<b>5. Sistoskopi</b>	
· Posterior üretrada kavite olması	46, XY CGB ile kaybolmamış Mülleriyan kalıntıları

rin, NR5A1'deki mutasyonlarla ilişkili olduğunu göstermiştir (9).

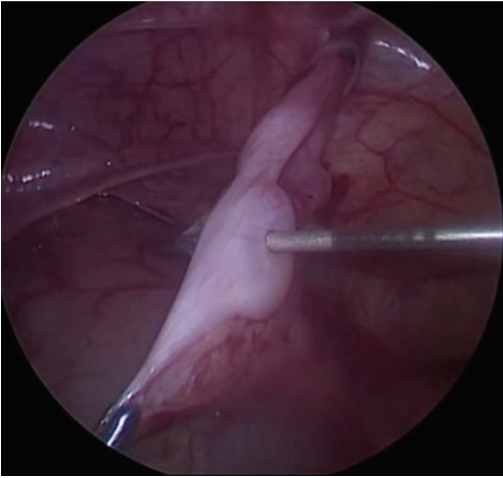
45, X/46,XY veya 46,XY CGB olan prepubertal hastalarda biyopsi veya gonadektomi öncesi dikkate alınması gereken faktörler arasında atanan cinsiyet, gonadal germ hücreli kanser riski ve gonadal morfoloji, gonadın pozisyonu ve rezidüel fonksiyonu bulunmaktadır (10). Komplet androjen duyarsızlığı sendromu olan hastalarda, gonad çıkarılması gonadın spontan olarak puberteye izin verdiğinden ve gonadal germ hücreli kanser riskinin düşük olduğundan dolayı ergenliğe kadar ertelenebilir (11).

Gonadal disgenezi vakalarında spesifik bir tanı koymak için biyopsi önerilir. Disgenetik gonadlar genellikle küçüktür ve makroskopik olarak sarı-kahverengi lekelere sahiplerse, genellikle ektopik seminifer tübüleri temsil ettikleri için biyopsiye dahil edilmelidirler. XY gonadal disgenezi olan hastalar için gonadal biyopsi için gözden geçirilmiş öneriler getirilmiştir. Ancak, tümör riskinin değerlendirilmesi için gonadal biyopsi yalnızca uzman değerlendirmesi temelinde yapıldığında güvenilirdir (12).

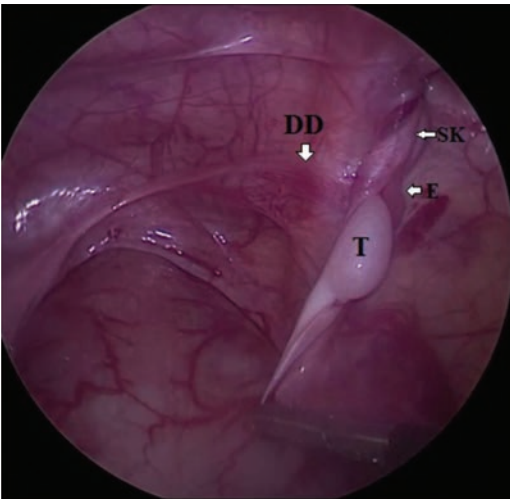




**Resim 1.** Konjenital adrenal hiperplazili bir olguda yapılan sistoskopide üstte üretranın, altta ise vajenin görüntüsü (Erciyes Üniversitesi Çocuk Üroloji Bilim Dalı Arşivi).



**Resim 2.** 1 yaş erkek bebek, penoskrotal hipospadias, gonadlar skrotumda palpe edilemedi, kromozom analizi 46, XY gelen hastanın laparoskopik testiküler biyopsi görüntüsü (Erciyes Üniversitesi Çocuk Üroloji Bilim Dalı Arşivi).



**Resim 3.** Sağ inmemiş testis laparoskopi görüntüsü. DD: Duktus deferens; SK: Spermatik kord; E: Epididim (Erciyes Üniversitesi Çocuk Üroloji Bilim Dalı Arşivi).

## Kaynaklar

1. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA; International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. *Pediatrics*. 2006 Aug;118(2):e488-500. doi: 10.1542/peds.2006-0738. PMID: 16882788.
2. Sax L. How common is intersex? A response to Anne Fausto-Sterling. *J Sex Res*. 2002 Aug;39(3):174-8. doi: 10.1080/00224490209552139. PMID: 12476264.
3. Romao RL, Salle JL, Wherrett DK. Update on the management of disorders of sex development. *Pediatr Clin North Am*. 2012 Aug;59(4):853-69. doi: 10.1016/j.pcl.2012.05.020. PMID: 22857833.
4. Wherrett DK. Approach to the Infant with a Suspected Disorder of Sex Development. *Pediatr Clin North Am*. 2015 Aug;62(4):983-99. doi: 10.1016/j.pcl.2015.04.011. Epub 2015 May 23. PMID: 26210628.
5. León NY, Reyes AP, Harley VR. A clinical algorithm to diagnose differences of sex development. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Jul;7(7):560-574. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30339-5. Epub 2019 Feb 22. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Mar 7; PMID: 30803928.
6. Wünsch L. Checklist for the structural description of the deep phenotype in disorders of sexual development. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:816365. doi: 10.1155/2012/816365. Epub 2012 Feb 15. PMID: 22536235; PMCID: PMC3320020.
7. Tafazzoli K, Wünsch L, Bouteleux M, Lindert J, Schulz T, Birnbaum W, Marshall L, Hiort O, Tüshaus L. Endoscopy and Laparoscopy in Disorders of Sex Development. *Sex Dev*. 2018;12(1-3):100-105. doi: 10.1159/000486871. Epub 2018 Feb 8. PMID: 29414828.
8. Thyen U, Lanz K, Holterhus PM, Hiort O. Epidemiology and initial management of ambiguous genitalia at birth in Germany. *Horm Res*. 2006;66(4):195-203. doi: 10.1159/000094782. Epub 2006 Jul 27. PMID: 16877870.
9. Nishina-Uchida N, Fukuzawa R, Numakura C, Suwanai AS, Hasegawa T, Hasegawa Y. Characteristic testicular histology is useful for the identification of NR5A1 gene mutations in prepubertal 46,XY patients. *Horm Res Paediatr*. 2013;80(2):119-28. doi: 10.1159/000353763. Epub 2013 Aug 21. PMID: 23969951.
10. Wolffenbuttel KP, Hersmus R, Stoop H, Biermann K, Hoebeke P, Cools M, Looijenga LH. Gonadal dysgenesis in disorders of sex development: Diagnosis and surgical management. *J Pediatr Urol*. 2016 Dec;12(6):411-416. doi: 10.1016/j.jpuro.2016.08.015. Epub 2016 Oct 8. PMID: 27769830.
11. van der Zwan YG, Biermann K, Wolffenbuttel KP, Cools M, Looijenga LH. Gonadal maldevelopment as risk factor for germ cell cancer: towards a clinical decision model. *Eur Urol*. 2015 Apr;67(4):692-701. doi: 10.1016/j.eururo.2014.07.011. Epub 2014 Sep 18. PMID: 25240975.
12. Abacı A, Çatlı G, Berberoğlu M. Gonadal malignancy risk and prophylactic gonadectomy in disorders of sexual development. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015 Sep;28(9-10):1019-27. doi: 10.1515/jpem-2014-0522. PMID: 25879315.





# İnfant, Çocuk ve Adolesanlarda Cerrahi Tedavi

# 19

Gökhan DEMİRTAŞ, Süleyman TAGCI, Hüseyin TUĞRUL TİRYAKİ

Cinsiyet gelişim bozuklukları (CGB) doğumsal, kromozomal, gonadal veya anatomik atipik cinsiyet gelişimini içerir(1). Genellikle yenidoğan döneminde dış genital organların, kesin bir cinsiyet tanımı yapılmasına olanak sağlamayan yapıda olması ile tanınır (Resim1). Puberte, yenidoğan döneminden sonra ikinci sıklıkla, özellikle belirgin maskulinizasyonun ortaya çıkması ile hastalığın fark edildiği dönemdir (Resim 2). Konjenital adrenal hiperplazi (KAH)

ve miks gonadal disgenezisli olgular şüpheli genityalya ile başvuran hastaların yarısından fazlasını oluşturur (2).

Cinsiyet gelişim bozuklukları olan olgular farklı klinik bulgular ile karşımıza çıkan etyolojileri, genetik değerlendirmeleri, anatomik değerlendirmeleri farklı olan hastalıklar grubudur. Bu tür hastalarda fenotipik, genotipik, anatomik, fertilizasyon yetenekleri, biyokimyasal ve psikiyatrik değerlendirmeleri ile bü-



**Resim 1.** Yenidoğan dönemin şüpheli genital görünümlü olgu



**Resim 2.** Adolösan dönemde amonere nedeni ile başvuran DSD olgusu

tüncül bir yaklaşımla kişiye özel tedavi planlanması yapılır. Kişiye özel yapılan tedavi planında eksik olan enzimlerin ürünlerinin yerine koyma tedavisi yanında cerrahi girişimleri içerir.

Bu cerrahi girişimleri

- 1) Kliteroplasti ya da hipospadias onarımı gibi genital tüberkül cerrahisi;
- 2) Vajen, uterus gibi müllerian yapıların cerrahisi, vajinal kaviteyi perineye açışlaştırmak, vajinal substisyonlar ya da müllerian artıkların eksizyonu;
- 3) Gonadların cerrahisi orşiopeksi gonadektomi ya da biyopsi;
- 4) Perineoplasti olarak dört ana başlıkta toplamak mümkündür (3).

CGB olan olgularda düzeltici cerrahi girişimlerin amacı şüpheli genital görüntüden hastayı kurtarmak ve belirlenen cinsiyete ait görüntüyü sağlamak, idrar yolunda obstrüksiyonu ve enfeksiyonu önlemek, seksüel ve üreme potansiyelini sağlamak, seksüel fonksiyon için maksimum anatomik yapıyı oluşturmaktır. Cerrahi düzeltme işlemleri gonadlar, dış genital yapılar ve ürogenital sinus yapılarını kapsar. Genel olarak rekonstrüktif cerrahi kararı aile ve mümkünse hastanın kendisi ile birlikte alınmalıdır. Bu süreçte hastanın tedavisi ile ilgili bölümlerin de katılması sağlanmalıdır. Ailelerin kozmetik sonuçlardan daha ziyade fonksiyonel sonuçlar üzerinde bilgilendirilmesi doğru olacaktır. Ayrıca aile ve hastaların özellikle penis rekonstrüksiyon ile ilgili gerçekçi olmayan beklenti içine sokulmalarını gereklidir.

Cinsiyet tespiti esnasında hastanın fenotipi, dış genitalyanın görüntüsü, cerrahi seçenekler, gelecekte hormonal yerine koyma tedavisi gereksinimi, fertilitate potansiyeli, sosyo-kültürel durumu ve ailenin yaklaşımı, beyin gelişim esnasında yüksek seviyede testosterona maruz kalıp kalmadığı gibi faktörler değerlendirilir.

Temel yaklaşım prensibi olarak virilize kız olgularda feminizan genitoplasti ile kliterovajinoplasti yapılırken, undervirilize erkeklerde tipik olarak bulunan hipospadias üretroplastisi ile düzeltilir.

Nadiren bazı olgularda kesin tanı konamaz bu durumda intraabdominal olan gonadlardan açık yada laparoskopik biyopsi alınması gerekir. Bazı olgularda ise ayırıcı tanı gonadın histolojik değerlendirmesine bağlıdır. Gonadları karın içerisinde bulunan, karyotip ve serum çalışmaları ile tanısı kesinleştirilemeyen olgularda gonad biopsisi ile ovotestis varlığı, streak gonad yada disgenetik testis tanısı konulur.

#### • 46 XX CGB

- Konjenital Adrenal Hiperplazi; Bu olgular genellikle kız olarak yetiştirilir. Fertilitate korunmuştur. Hidrokortizon yerine koyma tedavisi uygulanır. Cerrahi tedavi dış genitalerin düzeltilmesi için gerekir. Bu olgulara feminizan genitoplasti olarak kliteroplasti ve vajinoplasti uygulanır.

#### • 46 XY CGB

- Testosteron biosentez defektleri; erkek olarak yetiştirilir. Fertilitate korunmuştur. Bazılarına yerine koyma tedavileri gerekir. Hipospadiaslı olanlara üretroplastisi yapılır. Pubertede testosteron replasmanı yapılması gerekir.
- 5-alfa-redüktaz eksikliği; erkek olarak yetiştirilir. Fertilitate korunmuştur. Hipospadias onarımı gerekebilir. Tipik olarak testosteron replasmanı gerekmez.
- Parsiyel androjen rezistansı; Çoğu hasta erkek olarak yetiştirilir. Bazı olgularda adelosanda virilizasyon yetersiz olduğundan kız olarak yetiştirilir. Eğer erkek olarak yetiştirilirse erken dönemde hi-

- pospadias onarımı önerilir. Pubertede testosteron tedavisi gerekir. Eğer kız olarak yetiştirilme kararı alınmışsa erken vajinoplasti önerilir. Bu olgulara puberte öncesi virilizasyonu önlemek ve malign dönüşümü engellemek için gonadektomi yapılır. Pubertede östrojen replasmanı gerekir.
- Komplet androjen insensitivite sendromu (CAIS); 1/40000 görülen X kromozomundaki androjen reseptör geninin mutasyonu ile görülür. Genetik olarak erkek olan bu çocuklar androjen reseptörleri olmadığından, genital organ ve sekonder seks karakterleri açısından fenotip olarak kızdır. Pubik ve aksiller kıllanma yoktur ve derin olmayan bir vajen mevcuttur. İç genital organlarında Müllarian yapı türevleri mevcut değildir. Testisler, genellikle inguinal kanal içinde yerleşmiştir. Tanı, sıklıkla kız fenotipli yenidoğanlarda inguinal herni kesesi içinde yer alan testisin tespiti ile konulur. Primer amenoresi olan, pubik kıllanması olmayan ve inguinal hernisi olan kız çocuklarında testiküler feminizasyon tanısı akla getirilmeli ve ameliyatta fitik kesesi içindeki gonadlardan biopsi yapılmalıdır. Dişi cinsiyette yetiştirilen olgularda gonadektomi geçmiş yıllarda bebeklik döneminde yapılırken artık periferde testosteronun östrojene çevrilmesi ve bunun etkilerinden yararlanabilmek amacı ile prepubertal dönemde yapılması önerilmektedir. Kısa vajenleri için Frank (dilatasyon) vajinoplasti öncelikle denenmelidir. Yeterli vajen derinliği sağlanamaz ise (genellikle 5-6 cm'lik derinlik kabul edilebilir) vajinal replasman uygulamaları gündeme getirilir.

- Gonadal disgenezis; Cinsiyet belirlenmesi fertiliteşansı ve genital görüntüye göre belirlenir. Fallus boyu, pubertede testis fonksiyonunun nasıl olacağı değerlendirilir. Eğer kız yapılacaksa erken vajinoplasti önerilir. Puberte öncesi gonadektomi yapılır. Pubertede östrojen verilir. Eğer erkek yapılacaksa erken dönemde hipospadias onarımı yapılır, pubertede testosteron verilir.
- 45 X/ 46 XY mixed gonadal disgenezis; bu hastalarda cinsiyetin belirlenmesi daha kompleks bir işlemdir. Fertilite belirlenen seks ile ilgilidir. Fertilitenin olabileceği cinsiyeti seçmek daha iyi bir seçenektir. Genital görüntü, fallus büyüklüğü, testis fonksiyonu ve gonad gelişimi cinsiyet belirlemede diğer dikkat edilecek faktörlerdir. Gonadda malignensi gelişme ihtimali Y kromozomu içeren disgenetik gonadlarda ve intra-abdominal testiste yüksektir. Eğer erkek cinsiyeti seçilirse hipospadias onarımı yapılır. Streak over çıkarılır. Pubertede serbest testosteron düzeyi düşük gelirse yerine koyma tedavisi yapılır. Kız cinsiyeti seçilirse erken vajinoplasti, kliteroplasti yapılır. Malignensi açısından ve virilizasyonu önlemek için erken gonadektomi yapılır. Pubertede sekonder seks karakterlerinin gelişimi için östrojen desteğine başlanır. Bazı hastalarda müllarian yapılar için siklik progesteron tedavisi ile menstürasyon oluşturulur (4-8).

### Laparotomi veya Laparoskopji

Genetik olarak kız olan bir fetusta, androjenik etki dış genital organlarda maskülinizasyona neden olurken, Müllarian sistemden gelişen iç

genital organlarda herhangi bir değişikliğe yol açmaz. Bu nedenle, adrenogenital sendrom veya maternal hormon alımı gibi nedenlerin saptandığı olgularda iç genitalerin incelenmesi için laparotomi yapılmasına gerek yoktur. Bu incelemenin üretrovaginografi ve ultrasonografi ile yapılması yeterlidir.

Ovotestiküler CGB, 46XX testiküler CGB, 46XY komplet gonadal disgenezis gibi cinsiyet gelişim bozukluğu olan olguların birbirinden kesin olarak ayırt edilmesi için laparotomi/laparoskopi ile iç genital organların gözden geçirilmesi ve gonad biyopsisi yapılması gerekir. Ovotestiküler CGB olgularının gonadları genellikle normal over veya testistir. Ancak bu hastaların, bir gonadı testis diğeri over veya ovotestis olabilir. Ovotestiste testis gonadın merkezindedir (santral); over ise testisin çevresinde (polar) yerleşmiştir. 45,X/46,XY miks gonadal disgenezisde ise, streak over mevcuttur. Histolojik olarak, streak overde aşırı fibrozis ve progresif follikul dejenerasyonu veya immatür seminifer tubuluslarla karakterize disgenetik bir testis görünümü vardır. 46XY komplet gonadal disgenezis'te ise, gonad disgenetik testis halindedir.

## FEMİNİZAN GENİTOPLASTİ

Belirsiz cinsiyetli olgular tüm incelemeleri vakit kaybedilmeden tamamlandıktan sonra Çocuk Psikiyatrisi, Çocuk Endokrinolojisi, Tıbbi Genetik ve Çocuk Ürolojisi/Cerrahisi uzmanlarından oluşan bir kurul tarafından değerlendirilmelidir. Aileninde onayı ile kurul çocuğun cinsiyetine karar vererek tedavi planını yapmalıdır. Cerrahi tedavi seçimlerinde belli prensipler olsada her olguyu kendi içerisinde değerlendirerek en uygun girişim belirlenmeye çalışılır. Tedavi planındaki en önemli nokta çocuğun hangi cinsiyete dönüştürüleceğine karar verilmesidir.

Çocuğun cinsiyetinin belirlenmesinde genetik, anatomik ve fonksiyonel beklentilerin yanında psikolojik değerlendirmesinde önemli yeri vardır (9, 10).

Konjenital adrenal hiperplazili olgularda dışardan verilecek hormonlarla metabolik faaliyetlerin normal bir şekilde devamı sağlanır. Bu biyokimyasal düzenlemelerin yanında, ilk bir yaş içinde çocuğun ileride taşıyacağı seks belirlenmelidir. Tanı kesinlik kazanmadan, cerrahi girişimler için acele edilmemelidir. KAH'lı 46XX olgular değerlendirildiğinde hastaların %89,7'i, ebeveynlerin ise %100'ü ilk bir yaş içerisinde feminizan genitoplasti işlemlerinin yapılması yönünde düşüncelerini bildirmişlerdir (11). 46XX CGB'lu çocuklar, virilizasyonun derecesi ne olursa olsun mutlaka kız olarak büyütülmelidir. Yenidoğan döneminde ne kadar virilize olurlarsa olsunlar, genetik olarak kız olan bebekler kız olarak yetiştirilmeli ve en kısa zamanda dış genital organ rekonstruksiyonu yapılmalıdır. Ancak geç başvuran olgularda psikiyatrik değerlendirme sonrası virilizasyon ileri derecede ise erkek yönünde gelişime karar verilebilir. Çocuk yanlış cinsiyette büyütülmüş olsa bile ileri yaşlarda özellikle cinsel kimliğin büyük oranda tamamlandığı 3 yaşından sonra cinsiyet değişikliği yapılmasından kaçınılmalıdır. KAH nedeni ile 46XX CGB olan ve erkek olarak büyütülerek geç başvuran olgular, tüm değerlendirmeler yapıldıktan sonra özellikle psikiyatri incelemesinde tamamen erkek cinsiyeti özelliklerini gösterdiği belirlenince erkek cinsiyeti yönünde büyütülmelerine karar verilerek Müllarian yapısı (over, tuba, uterus ve vajen) cerrahi olarak çıkarılır. Bu tür olguların uzun dönem izlemlerinde erkek olarak seksüel fonksiyonlarının yeterli olduğu görülmüştür (12, 13).

Genetik olarak erkek olan 46XY CGB'da hangi cinsiyetle büyütüleceklerine ise, fallusun büyüklüğüne bakılarak karar verilir. Karyotipi XY

olsa bile, yetersiz bir fallusa sahip bir bebeğin erkek olarak yetiştirilmesi ileride önemli sorunlara neden olur. Miadında doğmuş bir bebeğin dorsal yüzden yapılan ölçümle ortalama penis boyu 3,5+0,4 cm, çapı da 1-1,5 cm arasındadır. Fallusun boyutları 2x0,9 cm'den küçükse yapılacak rekonstruksiyonla penisin fonksiyonel olup olmayacağından endişe edilmelidir. Karar verilemediği durumlarda androjenli pomad ya da intramuskuler uygulanan testosteron uyarısına fallusun yanıtı değerlendirilip belirgin bir yanıt yok ise dişi, yanıt yeterli bulunursa erkek cinsiyetinde yetiştirme kararı alınır. 46XY CGB nedeni inkomplet reseptör fonksiyonlarına bağlıysa, bu çocukların da kız olarak yetiştirilmeleri gerekir. Çünkü bu hastalara puberte döneminde sekonder seks karakterlerinin gelişmesi için verilecek testosteronun da hiçbir yararı olmaz.

46XY CGB 'lu çocuklar, kız olarak büyütülmüş oldukları takdirde, erken dönemde genital organ rekonstruksiyonu için, kliteroplasti, labioskrotal plasti ve gonadektomi uygulaması gerekir. Bu hastalara vajinoplasti daha sonra yapılır.

Turner sendromu veya testiküler feminizasyondaki gibi tüm dış genitalerin kız tipinde olduğu olgularda, çocuk kız olarak yetiştirilmelidir. Bu olgularda ailenin çocuğun kız olduğu konusunda endişesi olmadığından genellikle bir sorunla karşılaşmaz.

Ovotestiküler CGB olan hastaların tanısı yenidoğan veya bebeklik döneminde koyulduğu takdirde, fallusları küçük olanların kız olarak büyütülmesi çok önemlidir. Bu hastalarda zamanı geldiğinde laparotomi ile gonad biopsisi yapılır ve testiküler dokular çıkarılır. Tüm müllerian yapılar korunarak kliteroplasti yapılır, çocuk büyüdükten sonra da vajinoplasti yapılır. Fallus büyüklüğü ve yapısı daha sonra yapılacak rekonstruksiyonla fonksiyonel bir penis ya-

pılmasına imkan veremekteyse, tüm ovarian ve müllerian yapılar çıkarılır. Gerçek hermafroditli olgulardan erkek yönünde yetiştirilenlerde penoskrotal hipospadias onarımları yapılır.

Mikst gonadal disgenezisi olan hastaların daha çok kız olarak büyütülmeleri ve daha sonraki bir dönemde kliteroplasti ve vajinoplasti ile genital organ rekonstruksiyonlarının yapılması arzu edilir. Ancak, fenotipleri erkeğe daha yakın olanların fallusları yeterli büyüklükteyse erkek olarak yetiştirilebilir. Bu grup çocuklarda da müllerian yapılar ve streak gonadlar çıkarılır ve hipospadias onarımı yapılır. Mikst gonadal disgenezis nedeni ile dişi yapılan olgulara kolovajinoplasti uygulaması yapılırken fallusları erkeğe dönüşmeye uygun olan olgulara ise hipospadias onarımı uygulanır.

Cinsiyet gelişim bozukluğu olan olgularda günümüzde en önemli tartışma feminizan genitoplasti ameliyatlarının ne zaman yapılması gerektiği üzerine olmaktadır (14, 15). Erken dönemde yapılan operasyonlarda östrojenin etkisi ile skarın az olacağı, aile anksiyetesinin ortadan kaldırılacağı ve çocuğun kendi cinsiyetini erken dönemde kabulleneceği tezi varsayılır. Pek çok otör, infant döneminde anneden gelen östrojenlerin etkisi altında iken tek seanslı onarımları tercih ederlerken uzun dönem sonuçları (özellikle vajinal stenoz ile ilgili sorunlar) nedeni ile adölesan döneminde revizyon uygulamaları gerektiği görülmektedir. Cerrahinin zamanlaması ile ilgili olarak yapılan ankette cerrahların 48/61'i ilk iki yaş içerisinde girişimi önerirken 28 cerrah ilk girişimde feminizan genitoplastinin tüm komponentlerini tamamlamayı önermektedir. Sadece 4 katılımcı geç cerrahi önerdiklerini belirtmektedirler (16). Diğer bir çalışmada ise KAH'lı olguların ancak yarısına erken vajinoplasti yapıldığı belirtilmektedir (17). Badawy ve ark. çalışmasında 2 yaşından önce opere edilen KAH'lı olgularda sonuçların

daha iyi olduğu belirtilirken erken dönemde (2 yaş öncesi) anatominin cerrahi girişim için daha iyi olduğu ifade edilmektedir (18). KAH'li olguların erken dönemde ameliyatlarının problem olmadığı vurgulanmaktadır (11).

Pubertede yapılacak olan feminizan genitoplasti işlemlerinin infant döneminde yapılanlara göre daha zor ve daha çok kanamalı olduğu gerçeğide göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak literatürde yapılan tüm geç dönemde girişim yapılması önerilerine rağmen kliteroplasti ve vajinoplastinin sıklıkla iki yaş öncesinde gerçekleştirildiği de görülmektedir (17).

Kliniğimizde yapılan bir çalışmada KAH sonrası feminizan genitoplasti uygulaması yapılan adölesan yaşa gelen olgularımız normal popülasyonla karşılaştırıldığında cinsel kimlik yada yönelim olarak farkın olmadığı belirlendi (19). Olgularımızın normal popülasyona göre daha depresif oldukları, bunundışı genital organlarının kozmetik görüntüsü ile ilintili olduğu görüldü (19).

Yukarıda belirtilen genel prensipler ışığında tüm olgular ayrı ayrı değerlendirilerek sorunun ana hatları ortaya konulur. Sistovajinografi (Resim 3) yada sistovajinoskopi ile ürogenital sinüs, vajen açıklığının üretraya açılış yerine göre alçak ya da yüksek tip olarak sınıflandırılır. Sadece kliteromegali ile seyreden ve vajen gelişimi normal olan olgular olabileceği gibi vajenin üretraya oldukça yukarıdan açılması ile uzun bir ürogenital sinüse sahip olgularda olabilir. Anatomik yapının sağlıklı olarak belirlenmesi tercih edilecek cerrahi girişimlerin seçimini etkiler.

Kliniğimizde 2000-2020 yılları arasında toplam 136 CGB olan olgu cerrahi tedaviye alınırken, bunların %60'ını feminizan genitoplasti uyguladığımız KAH'li olgular oluşturmaktadır. CGB nedeni ile feminizan genitoplasti planlanan KAH'li olgularımıza infant döneminde tek

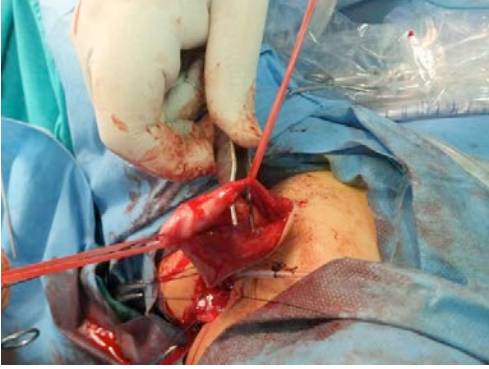


**Resim 3.** Sistovajinografi görüntüsü

seansta klitero-vajino-vulvoplasti işlemi genellikle tercih ettiğimiz girişimdir.

### **Kliteroplasti**

Klitoris erişkin dönemde orgazm olmadaki rolünün belirlenmesi ile cerrahların dikkati bu organa çevrilmiştir. Daha önceleri klitoris ampute edilerek plasti yapılırken artık sinirler ve damarları korunarak redüksiyon kliteroplastisi yapılmaktadır. Klitoris rezeksiyon ameliyatları ağrılı ereksiyona neden olduğu için günümüzde artık kullanılmamaktadır. Klitoris çok büyük değilse mümkün olduğu kadar ameliyat edilmekten kaçınılmalıdır. Dorsal yüzde sinir ve damar paketi askıya alınarak redüksiyon kliteroplasti gerçekleştirilir. Kavernoöz dokular pubis kemiğine kadar takip edilerek ikiye ayrıldıkları bifurkasyon hizasında eksize edilmelidirler (resim 4). Klitoris glansı sinirlerin bulunmadığı ventralde eksize edilerek plasti tamamlanır.



**Resim 4.** Klitoris damar sinir paketinin izolasyonu

Daha güvenli bir teknik olarak subtunikal yolla Kogan'ın lateral kavernotomileri yapılarak dorsalde bulunan sinirlere ve damarlara hiç dokunulmadan da kliteroplasti gerçekleştirilebilir. Böylelikle glansın hem duyusu hem de dolaşımı korunmuş olur (20-22). Hastaların uzun dönem takiplerinde hormonal kontrollerinin yetersiz olması yada yerine koyma tedavilerini aksatmaları halinde klitorise ait dokularda tekrar büyüme ve ağırlı ereksiyon gözlenebilir. 83 olgulu KAH'lı serimizde iki olguda re-kliterektomi uygulaması yapılması gerekmiştir.

## Labioplasti

KAH'lı pek çok kız olguda labioskrotal şişlik normal labia majoradan anterior yerleşimlidir. Ayrıca değişik derecede skrotal rugolar içerir. Klitoris gövdesini saran deriler flep şeklinde minör vulva yapılmak üzere hazırlanır. Öncelikle üretral plate'in her iki yanında vajen açıklığının bulunduğu yere kadar uzanacak şekilde minör vulva plasti gerçekleştirilir. Skrotalize görünümdeki cilt kısımları eksize edilerek anterior yerleşimden daha posteriora çekilecek uygun genişlikte flep oluşturularak labia majorisler oluşturulur. Labia majoris ve minoris vajen giri-

şinin her iki yanında uzanmasına ve anterolateral yerleşimli olmamasına dikkat edilir.

## Vajinoplasti

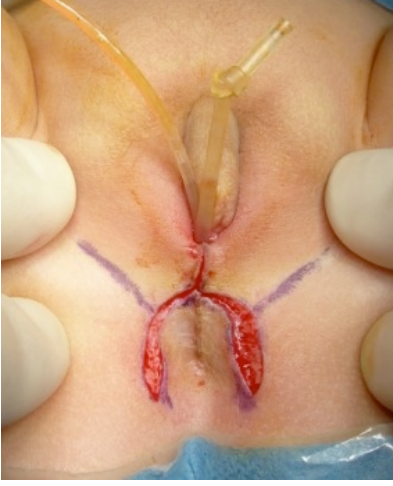
Vajinoplasti uygulamalarının dörtana tekniği vardır; cut back vajinoplasti, vajinal replasman (deri/barsak), posterior deri flebi ve pull through teknikleri.

Cut back vajinoplasti uygulaması sorunun çok hafif olduğu, labial füzyon şeklinde anomalisi olan ve vajenin açılım yerinin normal olduğu olgularda uygulanır. Vajinal replasman uygulamaları ise genellikle vajinal atrezili olgularda uygulanan tekniklerdir. Özellikle KAH'lı olgularda posterior deri flepleri ve pull through teknikleri tercih edilen uygulamalardır. Yapılan sistovajinoskopide kısa bir ürogenital sinus saptanırsa posterior flep (ters U) vajinoplasti prosedürü tercih edilir. Bu hastalarda öncelikle vajinoskopi ile vajen içerisine bir fogarty balon kateteri yerleştirilerek perinede ters U flepi yapılıp vajen arka duvarına dikişlerle tutturularak vajinoplasti işlemi yapılabilir (Resim 5,6,7,8,9).



**Resim 5.** KAH olguda ters U flebi





**Resim 6.** Ters U flebi insizyonu

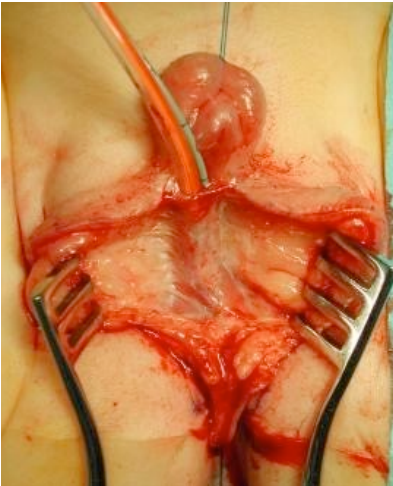


**Resim 8.** Vajen ve üretra açıklığının parsiyel ürogenital sinüs mobilizasyonu sonrası perineye ağızlaştırılması

Bu tekniğin handikapları ise stenozun çok görülmesi ve erişkin döneminde perineden çevrilen flepte kıllanmanın oluşmasıdır.

Ürogenital sinüsün uzunluğu tercih edilen cerrahi tekniği belirlemede önemlidir. Ürogenital sinüs 0,5-2 cm uzunluğunda ise parsiyel ürogenital sinüs mobilizasyonu, 2,5-3,5 cm arasında ise total ürogenital sinüs mobilizasyonu,

4 cm ve üzerinde ise diğer pull-through teknikleri önerilir (23-25). Çok uzun ürogenital sinüsü olan olgularda vajen ürogenital sinüsten ayrılıp serbestleştirilerek perineye indirilir. Passerini yönteminde ise vajen mukokutanöz plate'den hazırlanan silindirik fleplere dikilir.



**Resim 7.** Ürogenital sinüsün ortaya konması



**Resim 9.** Kliterovajino vulva plasti işleminin tamamlanmış hali

Kliniğimizde feminizan genitoplasti prosedürlerini uyguladığımız 83 KAH'lı olgumuzu değerlendirdiğimizde hiçbir olgumuzda fleplerle vajinoplasti işlemine gerek duymadık. Tüm olgulara ters U flebi+parsiyel/total ürogenital sinüs mobilizasyonu yapılırsa kontinans açısından sorun olmayacak şekilde vajen ve üretra ayrı ayrı perineye ağızlaştırılabilir. Ürogenital sinüs uzunluğu ile yapılacak operasyonun belirlenmesi şeklindeki yaklaşım soru işareti taşımaktadır. Ürogenital sinüsün uzunluğunun nasıl ölçüleceği belirsiz olup vajinal açılımın tamamının eksternal sfinkterin distalinde yer alması nedeni ile tüm hastalara ürogenital sinüs mobilizasyonu planlanarak opere edilmesi en doğru seçenektir. Total ürogenital mobilizasyon ürogenital sinüsün çepeçevre serbetleştirilerek üretranın ve vajenin perineye ağızlaştırılmasıdır. Uzun dönem sonuçları değerlendirildiğinde total ürogenital mobilizasyonda kontinansla ilgili sorunlara işaret eden çalışmalar mevcuttur. Ancak bizim klinik deneyimimizde total ürogenital sinüs mobilizasyonu yaptığımız hastalarımızda kontinansla ilgili bir sorunla karşılaşılma. Literatürde de kontinansla ilgili problem olmadığını işaret eden benzer yayınlar mevcuttur (26). Ürogenital sinüs mukozası perinenin vajen girişini ve üretral plate'in oluşturulmasında kullanılır. Anterior / Posterior sagittal transanorektal ya da pararektal yaklaşımlar ile de ürogenital sinüse ulaşıp vajinoplasti gerçekleştirilebilir (27-32).

Vajinal replasman; McIndoe deri greftleri ile yada barsak kullanılarak genellikle sigmoidden yapılan vajenler ile sağlanır. Hidrokolpos bulgusu sonrası tanı konulan vajinal atrezili olgularda dilate vajenin 1/3 distal kısmı perineal diseksiyon ve uterusdan geçirilen bir kılavuz yardımı ile normal anatomik lokalizasyonuna ağızlaştırılarak vajinoplasti tamamlanır.

## Sonuçlar:

Genel olarak kabul gören yaklaşım, (1) bu tür olguların multidisipliner yaklaşımın yapılabileceği bir merkezde tedavi olmasıdır (33). Tüm olguların belirli aralıklarla izlenmesi, kozmetik ve fonksiyonel açıdan değerlendirilmesi gerekir. Özellikle KAH'lı olgularda endokrin tedavinin yetersiz olması klitorisde hiperplaziye neden olarak reoperasyon gerektirebilir. Çeşitli serilerde bu oran %40 civarındadır. İzlemde diğer önemli bir nokta vajenin genişliğidir. Uzun dönem izlemlerinde %30 ile %100 arasında stenoz nedeni ile revajinoplasti gerektiği görülmektedir. Vajinal stenozun önüne geçmek için düzenli olarak dilatasyonlar yapılabilir. Hegar dilatörler ile yapılacak dilatasyon uygulamalarının kız çocukları için oldukça travmatik işlemler olduğu unutulmamalıdır. Günümüzde vajinal dilatasyon programlarından tamamen vazgeçilmiştir. Diğer önemli nokta ise puberteye giren olgularda hormonların etkisi ile labial yağ dokusunun konfigürasyonu değiştiği için daha önce iyi olarak değerlendirilen kozmetik görüntünün bozulmasıdır. Feminizan genitoplasti uygulanan tüm olguların puberte döneminde kozmetik ve fonksiyonel yönden tekrar gözden geçirilmeleri gereklidir. Özellikle menstruasyon görmeyen olgularda anatomik bir tıkanıklığın olmadığı gösterilmelidir. Vajen girişinde darlık saptanan hastalarda V-Y plasti gibi ya da re-vajinoplasti uygulamaları ile vajen koitusa ve menstruasyona uygun hale getirilmelidir. Hastaların cinsel organlarının kozmetik görüntülerinide önemseydiği, kozmetik olarak düşük skor alan olguların depresif bulunduğu gerçeğinde göz önünde tutularak girişimler kozmetik olarak daha kabul edilebilir bir genital görüntü sağlanması yönünde gerçekleştirilmelidir.

(2) CAIS olgularda gonadların konservatif olarak tedavi edilmesi (34, 35); (3) çocukluk

çağında vajinal dilatasyondan kaçınılması, (4) asemptomatik müllerian artıkların çocukluk çağında çıkartılmaması (36); (5) biyopsi ile konfirme edilen streak gonadların çıkarılması (37); (6) 46 XY kloakal ekstrofilili olguların erkek olarak yetiştirilmeleri (38, 39) şeklindedir.

Ülkemizde erişkin yaşa gelen feminizan genitoplasti yapılmış olguların cinsel yaşamları ile ilgili veriler yoktur. Ancak özellikle Batı dünyasından gelen verilerde cinsel yaşamlarının çoğunda yeterli olmadığı, pek çoğunun koitusa bile giremediğini görmekteyiz. Günümüzde cerrahi tekniklerin gelişmesi, fizyolojinin ve anatominin daha iyi bilinmesi ve geçmiş deneyimlerden öğrenilenler ile çok daha iyi sonuçlara ulaşmamız mümkün görülmektedir.

## MASKÜLİZAN GENİTOPLASTİ

CGB olan ve erkek yapılmasına karar verilen olgularda sıklıkla uygulanan cerrahi girişimler; gonadlardan biopsi alınması, orşiopeksi yapılması, gonadektomi yapılması, müllerian yapıların eksizyonu (histerektomi, ooferektomi, vajinektomi, müllerian artik eksizyonu) ve hipospadias onarımı ile falloplasti işlemlerini içerir. CGB olgularda yapılacak gonad biopsisinin karpuz dilimi şeklinde alınması önerilir, böylelikle ovo-testis değerlendirmesinin doğru şekilde yapılması sağlanır. Persistan müllerian kanal sendromlu olgularda persistan yapıların eksizyonu için çok ısrarcı olmaya gerek yoktur. Bu yapılardan malignensi gelişmediği için sadece tanı için biopside yeterli olacaktır. Tamamı çıkarılmaya çalışıldığında eksternal üretral sfinkteri zedelemek, vas deferenslere hasar vermek mümkündür. Bu olgularda spermatik kordun nereye açıldığı iyi takip edilmelidir. Anatomiyeye tamamen hakim olunduktan sonra eksizyon gerçekleştirilmesi gerekir.

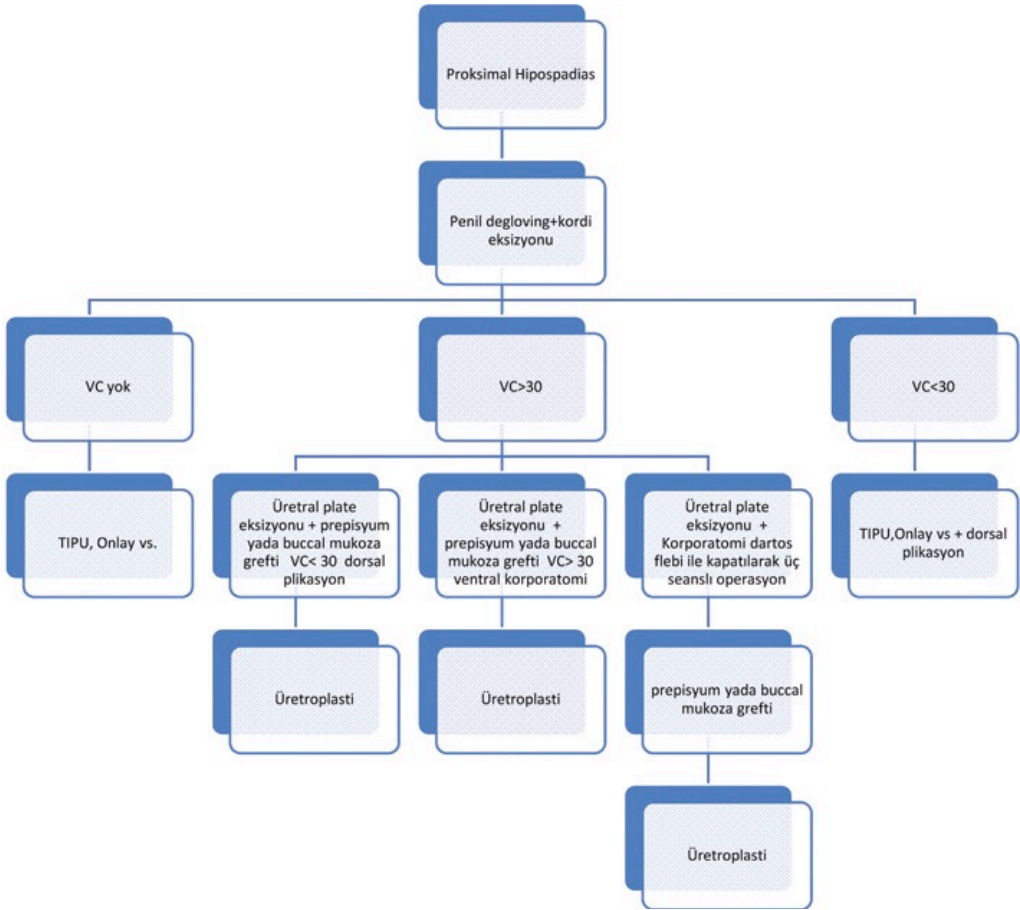
CGB olan olgularda genellikle proksimal hipospadias ve çok ciddi kordi tesbit edilir. Hipospadias onarımı penisin tam düzleşmesi, meatusun glansın ucuna taşınması, simetrik konikal glans oluşturulması, uygun çapta neöüretra yapılması ve kozmetik olarak uygun görünüşte bir deri ile penisin sarılmasını içerir (40). Ameliyat öncesi değerlendirmede testosteron kullanımı konusunda değişik görüşler olsada yapılan meta analiz ile kullanılması yönünde eğilim artmaktadır. Hatta yanıt vermeyen olgularda artan dozlarda kullanılarak penisin büyütülmesi sağlanabilir (41, 42).

Proksimal hipospadias onarımında bir döneme damgasını vuran Denis Browne'nın aşamalı onarımı yada Duckett'in transvers ada flebi ile tek seanslı onarımı gibi tarihteki yerlerini alan pek çok teknik vardır (43, 44). Tübülerize prepisyum flebi komplikasyonu %38, Koyanagi onarımı komplikasyonu %32, Byars flebi ile iki seanslı onarım komplikasyonu ise %22-100 olarak bildirilmektedir (45-48). Tek seanslı yada evreli bu onarımlar hem komplikasyon oranının fazla olması hem de kozmetik sonuçların yetersiz olması nedeni ile giderek terk edilmişlerdir.

Güncel hipospadias tedavisinde primer proksimal hipospadias onarımının en iyi yolu üretral plate'in transekte edilerek penisin düzleştirilmesi ile gerçekleşir. Üretral plate eksizyonu sonrası prepisyum yada dudak mukozasından yapılan serbest greft uygulaması sonrası üretroplasti işlemi tamamlanır.

Günümüzde kabul gören yaklaşımda proksimal hipospadiaslı olgularda kordi varlığı ve kordinin derecesi seçilecek olan onarım tekniğini belirlemede en önemli unsurlardır (Şekil 1). Tüm hipospadiaslı olgularda işleme penisin deglove edilerek artifisyel ereksiyon testi ile kordi varlığının belirlenmesi ile başlanır.

Kordinin belirlenmesi ve penil eğriliğin tam derecesinin doğru olarak belirlenmesi en



**Şekil 1.** Proksimal hipospadiaslı olgular için tedavi algoritması

önemli noktadır. Pratik uygulamada pek çok cerrahın penil eğriliği göz kararı belirlemesi yüksek oranda kordi rekürrensi ve fistül oluşumunun ana nedenidir. Önerilen mutlaka gonyometre ile penisteki eğriliğin tam olarak belirlenerek hasta için uygun girişimin seçilmesidir. Cerrah ventral kurvaturün saptanmadığı olgularda distal hipospadias için önerilen ve üretral plate'in korunduğu girişimlerden deneyimli olduğu birini gerçekleştirir. Kordinin 30 dereceden daha az olduğu olgularda üretral plate'in korunarak tek aşamalı (TIPU, Onlay vs.) bir gi-

rişim yapılarak, varsa kordinin dorsal plikasyon ile düzeltilmesine çalışılır. Dorsal plikasyon işlemi için literatürde genellikle Nesbitt, Baskin ya da orta hatta yapılan vertikal insizyonun transvers dikilmesi tarzı düzeltme işlemi önerilmektedir (49, 50).

Kordinin 30 dereceden fazla ölçüldüğü olgularda ise üretral plate'in ve kordiyeye neden olan yapıların eksizyonu ile düz bir penis elde edilmeye çalışılır. Kordi düzeltilmesi başarılı olursa tercihen sünnet derisinden ya da dudak mukozasından serbest greft alınarak peniste

hazırlanan alana serilerek 6 ay sonra üretrayı oluşturmak için iki seanslı bir girişim yapılır. Bazı olgularda üretral plate'in eksizyonu ile kordi eksizyonuna rağmen eğrilik düzelmez. Bu tür olgularda kurvatürün varlığı uygunsuz farklı gelişen kavernoöz cisimlere bağlı olduğu için kordi eksizyonu ile kurvatür düzeltilemez ve penis ventraline yapılacak korporatomi insizyonları ya da dorsal plikasyon uygulamaları ile kordi düzeltilmeye çalışılır. Otuz dereceden büyük kordisi olan olgularda yapılan dorsal plikasyon işlemlerinde nüksün yüksek oranda olacağı ve penis boyu kısa kaldığı için önerilmemektedir.

Korporatomi işleminde ise tam eğriliğin olduğu yeri içeren üç derin insizyon yapan ve proksimal üretrayı tamamen serbestleştirerek tekrar gelebileceği en uç noktaya sabitleyenler (böylelikle serbest greft gereken alanın azaltılması sağlanır) olduğu gibi yüzeyel multiple insizyonlar ile kurvatürü düzeltmeyi tarif edenlerde vardır (51, 52). Proksimal üretranın bulber üretraya kadar diseke edilerek tekrar ulaştığı en distal noktaya taşıma işlemine bazı otörler üretranın dolaşımının bozulacağı ve striktür gelişme ihtimali olduğu için karşı çıkarlar. Korporotomi insizyonu sonrası yine prepisyum ya da dudak mukozasından alınan greft penis shaftına serilerek ikinci seansa onarımın tamamlanması bırakılır. Ancak bu olguların bir kısmında korporatomi insizyonları üzerine gelen greft alanlarının striktüre olması direkt kavernoöz cisim üzerine greft uygulamasının iyi bir iyileşme sağlamayacağı düşüncesiyle penis shaftı dartos flebi ile kaplanarak 6 ay sonra prepisyum ya da dudak mukozası grefti ile ikinci seansı ve biraltı ay sonra da üretoplastinin tamamlanması, yani üç seanslı bir uygulamaya geçilmesi önerilmektedir. Aşamalı operasyonlarda tüm girişimler mutlaka artifisyal ereksiyon testi yapılarak kordi varlığı değerlendirilerek başlanmalıdır.

Persistan kordi varlığının fistül gelişmesinin en önemli nedeni olduğu unutulmamalıdır. Ventral uzatma tek bir insizyon ve greftleme ile ya da üç transvers insizyon ile greft yapılmadan yapılır. Üç transvers insizyon ise saat 4-8 arasında yine maksimum eğriliğin olduğu yerden yapılır, ilk insizyonun 4 mm altından ve üstünden diğer insizyonlar yapılır (51). Diğer bir yöntem ise saat 3 ile 9 arasında uzanan ventral yüzeyel multiple insizyonlar ile kurvatürün düzeltilmesidir (52). Bazı otörler ise korporatomi insizyonlarının açık bırakılarak üzerlerine greft yerleştirilmesine karşı gerekerek insizyondaki açıklığı greft yada flep ile yama yaptıktan sonra aşamalı onarıma devam etmeyi tercih etmektedir. Tek insizyon saat 3 ile 9 arasında maksimum eğriliğin olduğu yerden yapılır. Oluşturulan açıklık genişletilecek deri grefti ya da tercihen tunica vaginalis flebi ile kapatılır. Bu tür uygulamaları seçenler arasında en popüler olan girişim tunica vaginalis flebi ile korporatomi açıklığına yama yapılmasıdır (53).

Proksimal hipospadiaslı bazı olgulara büyük prostatik utrikul eşlik edebilir. Prostatik utrikul ancak semptomatik ise eksizyonu önerilir (54).

Proksimal hipospadias onarımı sonrası komplikasyon oranları cerrahi tekniklerdeki tüm gelişmelere rağmen halen ister evreli ister tek aşamalı onarım yapılsın yüksektir (47, 55). Özellikle üretra-kutanöz fistülün kordi rekürrensine bağlı olarak geliştiği, komplikasyonların onarımında akıldan çıkarılmamalıdır. Bu tür seyrek karşılaşılan anomalilerin deneyimi yüksek merkezlerde tedavilerinin yapılması da diğer bir önemli noktadır.

CGB olup erkek cinsiyette yetiştirilmeye karar verilen olgularda penil rekonstrüksiyon sonuçları ile ilgili olarak geçkeci olmak gereklidir. Gerek penis boyu gerekse ereksiyon kabiliyeti

için bu olgularda beklenti yüksek olmamalıdır. Yenidoğan döneminde testosteron uyarı testi sonrası erkek yapılmasına karar verdiğimiz olguların nerede ise tamamı puberte penis boyu kısalığı yakınması ile karşımıza çıkmaktadır.

## PERSİSTAN MÜLLERIAN KANAL SENDROMU

Fetal testisin MIF yapamamasına, yapsa bile geç bir dönemde salgılamasına veya MIF'e karşı bir cevapsızlığın olmasına bağlı olarak ortaya çıkanbu anomalide, androjen sentezinde bozukluk olmadığından, dış genital organlar yeterli şekilde maskulinize olmuştur. Ancak, MIF yokluğu veya etkisizliği nedeniyle, Mullerian kanal artıkları karın içinde kalmıştır, Bu kalıntılarla (rudimenter uterus, fallop tüpleri) inguinal herni ameliyatları sırasında tesadüfen herni kesesi içinde karşılaşılabılır. Hastalar dış genital organlar açısından normal gelişim göstermiş erkeklerdir. Pubertal gelişim ve fertilitate normaldir. Teşhis genellikle, inguinal herni veya inmemiş testis ameliyatları sırasında koyulur (56). Bu hastalarda testisin kros ektopisinde gözlenebilir. Rudimenter müllerian yapıardan malignensi gelişme riski olmadığından hepsinin alınmasına çalışmasına gerek yoktur. Kros ektopili testis aynı taraftan skrotuma indirilip kontralaterale yerleştirilir. Bu olgularda müllerian kanal artıklarının eksizyonu sırasında eksternal üretral sfinktere ve vas deferense zarar verilmemeye çalışılır.

## Kaynaklar

- Hughes IA, Nihoul-Fekete C, Thomas B, Cohen-Kettenis PT. Consequences of the ESPE/LWPES guidelines for diagnosis and treatment of disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007;21(3):351-65. Epub 2007/09/19. doi: 10.1016/j.beem.2007.06.003. PubMed PMID: 17875484.
- Thyen U, Lanz K, Holterhus PM, Hiort O. Epidemiology and initial management of ambiguous genitalia at birth in Germany. *Horm Res.* 2006;66(4):195-203. Epub 2006/08/01. doi: 10.1159/000094782. PubMed PMID: 16877870.
- Vidal I, Gorduza DB, Haraux E, Gay CL, Chatelain P, Nicolino M, et al. Surgical options in disorders of sex development (dsd) with ambiguous genitalia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24(2):311-24. Epub 2010/06/15. doi: 10.1016/j.beem.2009.10.004. PubMed PMID: 20541154.
- Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA, International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine S, the European Society for Paediatric E. Consensus statement on management of intersex disorders. *International Consensus Conference on Intersex. Pediatrics.* 2006;118(2):e488-500. Epub 2006/08/03. doi: 10.1542/peds.2006-0738. PubMed PMID: 16882788.
- Gorduza DB, Quigley CA, Caldamone AA, Mouriquand PDE. Surgery of Anomalies of Gonadal and Genital Development in the "Post-Truth Era". *Urol Clin North Am.* 2018;45(4):659-69. Epub 2018/10/15. doi: 10.1016/j.ucl.2018.06.012. PubMed PMID: 30316319.
- Nicolino M, Bendelac N, Jay N, Forest MG, David M. Clinical and biological assessments of the undervirilized male. *BJU Int.* 2004;93 Suppl 3:20-5. Epub 2004/04/17. doi: 10.1111/j.1464-410X.2004.04705.x. PubMed PMID: 15086438.
- Byne W. Developmental endocrine influences on gender identity: implications for management of disorders of sex development. *Mt Sinai J Med.* 2006;73(7):950-9. Epub 2007/01/02. PubMed PMID: 17195880.
- Ismail-Pratt IS, Bikoo M, Liao LM, Conway GS, Creighton SM. Normalization of the vagina by dilator treatment alone in Complete Androgen Insensitivity Syndrome and Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser Syndrome. *Hum Reprod.* 2007;22(7):2020-4. Epub 2007/04/24. doi: 10.1093/humrep/dem074. PubMed PMID: 17449508.
- Callens N, Van Kuyk M, van Kuppenveld JH, Drop SLS, Cohen-Kettenis PT, Dessens AB, et al. Recalled and current gender role behavior, gender identity and sexual orientation in adults with Disorders/Differences of Sex Development. *Horm Behav.* 2016;86:8-20. Epub 2016/10/25. doi: 10.1016/j.jyhbeh.2016.08.008. PubMed PMID: 27576114.
- Gondim R, Teles F, Barroso U, Jr. Sexual orientation of 46, XX patients with congenital adre-

- nal hyperplasia: a descriptive review. *J Pediatr Urol.* 2018;14(6):486-93. Epub 2018/10/17. doi: 10.1016/j.jpuro.2018.08.004. PubMed PMID: 30322770.
11. Binet A, Lardy H, Geslin D, Francois-Fiquet C, Poli-Merol ML. Should we question early feminizing genitoplasty for patients with congenital adrenal hyperplasia and XX karyotype? *J Pediatr Surg.* 2016;51(3):465-8. Epub 2015/11/27. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.10.004. PubMed PMID: 26607969.
  12. Khattab A, Yau M, Qamar A, Gangishetti P, Barchen A, Al-Malki S, et al. Long term outcomes in 46, XX adult patients with congenital adrenal hyperplasia reared as males. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;165(Pt A):12-7. Epub 2016/04/30. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.03.033. PubMed PMID: 27125449.
  13. Apostolos RAC, Cangucu-Campinho AK, Lago R, Costa ACS, Oliveira LMB, Toralles MB, et al. Gender Identity and Sexual Function in 46,XX Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia Raised as Males. *Arch Sex Behav.* 2018;47(8):2491-6. Epub 2018/10/07. doi: 10.1007/s10508-018-1299-z. PubMed PMID: 30291599.
  14. Eckoldt-Wolke F. Timing of surgery for feminizing genitoplasty in patients suffering from congenital adrenal hyperplasia. *Endocr Dev.* 2014;27:203-9. Epub 2014/09/24. doi: 10.1159/000363664. PubMed PMID: 25247657.
  15. Mouriquand PD, Gorduzo DB, Gay CL, Meyer-Bahlburg HF, Baker K, Baskin LS, et al. Surgery in disorders of sex development (DSD) with a gender issue: If (why), when, and how? *J Pediatr Urol.* 2016;12(3):139-49. Epub 2016/05/03. doi: 10.1016/j.jpuro.2016.04.001. PubMed PMID: 27132944.
  16. Yankovic F, Cherian A, Steven L, Mathur A, Cuckow P. Current practice in feminizing surgery for congenital adrenal hyperplasia; a specialist survey. *J Pediatr Urol.* 2013;9(6 Pt B):1103-7. Epub 2013/05/23. doi: 10.1016/j.jpuro.2013.03.013. PubMed PMID: 23693144.
  17. Sturm RM, Durbin-Johnson B, Kurzrock EA. Congenital adrenal hyperplasia: current surgical management at academic medical centers in the United States. *J Urol.* 2015;193(5 Suppl):1796-801. Epub 2015/03/31. doi: 10.1016/j.juro.2014.11.008. PubMed PMID: 25817160; PubMed Central PMCID: PMC45005187.
  18. Elsayed S, Badawy H, Khater D, Abdelfattah M, Omar M. Congenital adrenal hyperplasia: Does repair after two years of age have a worse outcome? *J Pediatr Urol.* 2020;16(4):424 e1- e6. Epub 2020/07/28. doi: 10.1016/j.jpuro.2020.06.010. PubMed PMID: 32712187.
  19. Oner O, Aycan Z, Tiryaki T, Soy D, Cetinkaya E, Kibar E. Variables related to behavioral and emotional problems and gender typed behaviors in female patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009;22(2):143-51. Epub 2009/05/20. doi: 10.1515/jpem.2009.22.2.143. PubMed PMID: 19449671.
  20. Crouch NS, Liao LM, Woodhouse CR, Conway GS, Creighton SM. Sexual function and genital sensitivity following feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia. *J Urol.* 2008;179(2):634-8. Epub 2007/12/18. doi: 10.1016/j.juro.2007.09.079. PubMed PMID: 18082214.
  21. O'Connell HE, Sanjeevan KV, Hutson JM. Anatomy of the clitoris. *J Urol.* 2005;174(4 Pt 1):1189-95. Epub 2005/09/08. doi: 10.1097/01.ju.0000173639.38898.cd. PubMed PMID: 16145367.
  22. Kogan SJ, Smey P, Levitt SB. Subtunical total reduction clitoroplasty: a safe modification of existing techniques. *J Urol.* 1983;130(4):746-8. Epub 1983/10/01. doi: 10.1016/s0022-5347(17)51436-6. PubMed PMID: 6887407.
  23. Ludwikowski B, Oesch Hayward I, Gonzalez R. Total urogenital sinus mobilization: expanded applications. *BJU Int.* 1999;83(7):820-2. Epub 1999/06/15. doi: 10.1046/j.1464-410x.1999.00995.x. PubMed PMID: 10368205.
  24. Tugtepe H, Thomas DT, Turan S, Cizmecioglu F, Hatun S, Bereket A, et al. Does common channel length affect surgical choice in female congenital adrenal hyperplasia patients? *J Pediatr Urol.* 2014;10(5):948-54. Epub 2014/04/08. doi: 10.1016/j.jpuro.2014.02.012. PubMed PMID: 24703836.
  25. Salle JL, Lorenzo AJ, Jesus LE, Leslie B, AlSaid A, Macedo FN, et al. Surgical treatment of high urogenital sinuses using the anterior sagittal transrectal approach: a useful strategy to optimize exposure and outcomes. *J Urol.* 2012;187(3):1024-31. Epub 2012/01/24. doi: 10.1016/j.juro.2011.10.162. PubMed PMID: 22264452.
  26. Jesus VM, Buriti F, Lessa R, Toralles MB, Oliveira LB, Barroso U, Jr. Total urogenital sinus mobilization for ambiguous genitalia. *J Pediatr Surg.* 2018;53(4):808-12. Epub 2017/09/18. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2017.08.014. PubMed PMID: 28917585.
  27. Passerini-Glazel G. A new 1-stage procedure for clitorovaginoplasty in severely masculinized female pseudohermaphrodites. *J Urol.* 1989;142(2 Pt 2):565-8; discussion 72. Epub 1989/08/01. doi:

- 10.1016/s0022-5347(17)38817-1. PubMed PMID: 2746778.
28. Fortunoff S, Lattimer JK, Edson M. Vaginoplasty Technique for Female Pseudohermaphrodites. *Surg Gynecol Obstet.* 1964;118:545-8. Epub 1964/03/01. PubMed PMID: 14133087.
  29. Fliegner JR. A simple surgical cure for congenital absence of the vagina. *Aust N Z J Surg.* 1986;56(6):505-8. Epub 1986/06/01. doi: 10.1111/j.1445-2197.1986.tb02364.x. PubMed PMID: 3460563.
  30. Pena A, Filmer B, Bonilla E, Mendez M, Stolar C. Transanorectal approach for the treatment of urogenital sinus: preliminary report. *J Pediatr Surg.* 1992;27(6):681-5. Epub 1992/06/01. doi: 10.1016/s0022-3468(05)80090-9. PubMed PMID: 1501022.
  31. Pena A. Total urogenital mobilization--an easier way to repair cloacas. *J Pediatr Surg.* 1997;32(2):263-7; discussion 7-8. Epub 1997/02/01. doi: 10.1016/s0022-3468(97)90191-3. PubMed PMID: 9044134.
  32. Di Benedetto V, Gioviale M, Bagnara V, Cacciaguerra S, Di Benedetto A. The anterior sagittal transanorectal approach: a modified approach to 1-stage clitoral vaginoplasty in severely masculinized female pseudohermaphrodites--preliminary results. *J Urol.* 1997;157(1):330-2. Epub 1997/01/01. PubMed PMID: 8976291.
  33. Ahmed SF, Achermann JC, Arlt W, Balen AH, Conway G, Edwards ZL, et al. UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75(1):12-26. Epub 2011/04/28. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04076.x. PubMed PMID: 21521344; PubMed Central PMCID: PMC3132446.
  34. Nakhil RS, Hall-Craggs M, Freeman A, Kirkham A, Conway GS, Arora R, et al. Evaluation of retained testes in adolescent girls and women with complete androgen insensitivity syndrome. *Radiology.* 2013;268(1):153-60. Epub 2013/03/28. doi: 10.1148/radiol.13121068. PubMed PMID: 23533290.
  35. Gluia CB. Androgen receptor defects: syndromes of androgen insensitivity. In: Gearhart J RR, Mouriquand P, editor. *Disorders of sex development: endocrine aspects.* 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p. 472-3.
  36. Josso N, Belville C, di Clemente N, Picard JY. AMH and AMH receptor defects in persistent Mullerian duct syndrome. *Hum Reprod Update.* 2005;11(4):351-6. Epub 2005/05/10. doi: 10.1093/humupd/dmi014. PubMed PMID: 15878900.
  37. van der Zwan YG, Biermann K, Wolffenbuttel KP, Cools M, Looijenga LH. Gonadal maldevelopment as risk factor for germ cell cancer: towards a clinical decision model. *Eur Urol.* 2015;67(4):692-701. Epub 2014/09/23. doi: 10.1016/j.eururo.2014.07.011. PubMed PMID: 25240975.
  38. Meyer-Bahlburg HF. Gender identity outcome in female-raised 46,XY persons with penile agenesis, cloacal exstrophy of the bladder, or penile ablation. *Arch Sex Behav.* 2005;34(4):423-38. Epub 2005/07/13. doi: 10.1007/s10508-005-4342-9. PubMed PMID: 16010465.
  39. Diamond DA, Burns JP, Huang L, Rosoklija I, Retik AB. Gender assignment for newborns with 46XY cloacal exstrophy: a 6-year followup survey of pediatric urologists. *J Urol.* 2011;186(4 Suppl):1642-8. Epub 2011/08/25. doi: 10.1016/j.juro.2011.03.101. PubMed PMID: 21862059.
  40. Baskin LS, Ebberts MB. Hypospadias: anatomy, etiology, and technique. *J Pediatr Surg.* 2006;41(3):463-72. Epub 2006/03/07. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2005.11.059. PubMed PMID: 16516617.
  41. Chua ME, Gnech M, Ming JM, Silangcruz JM, Sanger S, Lopes RI, et al. Preoperative hormonal stimulation effect on hypospadias repair complications: Meta-analysis of observational versus randomized controlled studies. *J Pediatr Urol.* 2017;13(5):470-80. Epub 2017/09/25. doi: 10.1016/j.jpuro.2017.06.019. PubMed PMID: 28939350.
  42. Snodgrass WT, Villanueva C, Granberg C, Bush NC. Objective use of testosterone reveals androgen insensitivity in patients with proximal hypospadias. *J Pediatr Urol.* 2014;10(1):118-22. Epub 2013/08/22. doi: 10.1016/j.jpuro.2013.07.006. PubMed PMID: 23962431.
  43. Tiryaki T. Combination of tubularized island flap and ventral skin flap techniques in single-stage correction of severe proximal hypospadias. *Urol Int.* 2010;84(3):269-74. Epub 2010/04/15. doi: 10.1159/000288227. PubMed PMID: 20389154.
  44. Tiryaki T. Denis Browne ve Belt-Fuqua Onarımları. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Surg-Special Topics.* 2017;7:242-4.
  45. Castagnetti M, El-Ghoneimi A. Surgical management of primary severe hypospadias in children: systematic 20-year review. *J Urol.* 2010;184(4):1469-74. Epub 2010/08/24. doi: 10.1016/j.juro.2010.06.044. PubMed PMID: 20727541.
  46. Snodgrass W, Bush N. Surgery for Primary Proximal Hypospadias with Ventral Curvature >30 degrees. *Curr Urol Rep.* 2015;16(10):69. Epub 2015/08/10. doi: 10.1007/s11934-015-0543-5. PubMed PMID: 26255068.



47. Tiryaki HT. Ciddi Proksimal Hipospadias Nedeni ile Opere Edilen Olgularda Uzun Dönem İzlemede Neler Değişti? Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi. 2017;11(1):1-4.
48. Snodgrass W, Bush NC. Persistent or recurrent ventral curvature after failed proximal hypospadias repair. *J Pediatr Urol.* 2019;15(4):344 e1- e6. Epub 2019/05/10. doi: 10.1016/j.jpuro.2019.03.028. PubMed PMID: 31068257.
49. Weber BA, Braga LH, Patel P, Pippi Salle JL, Bagli DJ, Khoury AE, et al. Impact of penile degloving and proximal ventral dissection on curvature correction in children with proximal hypospadias. *Can Urol Assoc J.* 2014;8(11-12):424-7. Epub 2015/01/02. doi: 10.5489/caaj.2337. PubMed PMID: 25553156; PubMed Central PMCID: PMC4277522.
50. Moscardi PRM, Gosalbez R, Castellan MA. Management of High-Grade Penile Curvature Associated With Hypospadias in Children. *Front Pediatr.* 2017;5:189. Epub 2017/09/21. doi: 10.3389/fped.2017.00189. PubMed PMID: 28929092; PubMed Central PMCID: PMC5591333.
51. Snodgrass W, Bush N. Staged Tubularized Autograft Repair for Primary Proximal Hypospadias with 30-Degree or Greater Ventral Curvature. *J Urol.* 2017;198(3):680-6. Epub 2017/04/13. doi: 10.1016/j.juro.2017.04.019. PubMed PMID: 28400187.
52. Romao RLP, Pippi Salle JL. Update on the surgical approach for reconstruction of the male genitalia. *Semin Perinatol.* 2017;41(4):218-26. Epub 2017/05/10. doi: 10.1053/j.semperi.2017.03.015. PubMed PMID: 28478087.
53. Braga LH, Pippi Salle JL, Dave S, Bagli DJ, Lorenzo AJ, Khoury AE. Outcome analysis of severe chordee correction using tunica vaginalis as a flap in boys with proximal hypospadias. *J Urol.* 2007;178(4 Pt 2):1693-7; discussion 7. Epub 2007/08/21. doi: 10.1016/j.juro.2007.03.166. PubMed PMID: 17707021.
54. Wang W, Wang Y, Zhu D, Yan P, Dong B, Zhou H. The prostatic utricle cyst with huge calculus and hypospadias: A case report and a review of the literature. *Can Urol Assoc J.* 2015;9(5-6):E345-8. Epub 2015/06/02. doi: 10.5489/caaj.2381. PubMed PMID: 26029314; PubMed Central PMCID: PMC4439243.
55. Long CJ, Chu DI, Tenney RW, Morris AR, Weiss DA, Shukla AR, et al. Intermediate-Term Followup of Proximal Hypospadias Repair Reveals High Complication Rate. *J Urol.* 2017;197(3 Pt 2):852-8. Epub 2016/11/15. doi: 10.1016/j.juro.2016.11.054. PubMed PMID: 27840122; PubMed Central PMCID: PMC462455.
56. Tiryaki T, Hucumenoglu S, Atayurt H. Transverse testicular ectopia associated with persistent Mullerian duct syndrome. A case report. *Urol Int.* 2005;74(2):190-2. Epub 2005/03/10. doi: 10.1159/000083295. PubMed PMID: 15756076.

# Erişkin Dönem Falloplasti

# 20

Numan BAYDİLLİ, Ateş KADIOĞLU

Penisin temel görevleri; cinsel birleşme için gerekli ereksiyonu oluşturmak, ayakta idrar akışını sağlamak ve semeni vajen posterior forniksine transfer etmektir. **Falloplasti**, penisin yeniden oluşturulması ve/veya rekonstrüksiyonu olarak tanımlanan cerrahi bir prosedürdür. Bu prosedür; **penisin oluşturulması, penis içinden geçen üretranın uzatılması ve glans olarak adlandırılan penis ucunun şekillendirilmesi** gibi çeşitli farklı prosedürleri içerisinde barındıran çok aşamalı bir ameliyattır.

Cinsiyet gelişim bozukluğu (CGB) cinsiyet gelişim basamaklarının birindeki aksaklık sonucu gelişen, kromozom yapısı, gonadlar ya da anatomik yapının birbiriyle uyumsuz olduğu durumlar olarak tanımlanmıştır. Çocukluk döneminde tanı alamamış ve erişkin döneme gelmiş hastalara tatmin edici ve fonksiyonel bir genital yapının kazandırılması önemlidir. Falloplasti bu amaçla yapılan cerrahi prosedürleri kapsamaktadır.

Falloplastinin tarihçesine baktığımızda, total penil rekonstrüksiyon için ilk girişimler 1936'da Bogoras tarafından yapılmıştır (1). Pe-

nis içinde yeni bir üretra oluşturmak için "**tüp içinde tüp**" konsepti ilk olarak 1948'de Gilles tarafından tanımlanmıştır (2). Sonraki yıllarda mikro cerrahi tekniklerin de gelişmesi, daha güvenilir, duyuşal ve minimal kıl taşıyan serbest doku fleplerinin uygulanmasını mümkün kılmıştır. Chang ve Hwang tarafından radial ön-kol serbest flep ile ilk başarılı mikrocerrahi falloplasti 1984 yılında tanımlanmış ve bu yöntem penil rekonstrüksiyon için altın standart olarak kabul edilmiştir (3). Falloplasti endikasyonları Tablo 1'de özetlenmiştir.

**Tablo 1.** Falloplasti endikasyonları

Konjenital anomaliler (CGB)
• Penil agenezi
• İdiyopatik micropenis
• 46, XY CGB
• Mesane veya kloakal extrofi
Genital travmalar
• Yaralanmalar
• Cerrahi ampütasyonlar (penil kanser)
Cinsiyet değişiklikleri

## Cerrahi Yöntemler

Cerrahi yöntemlerde, klitorisin korunduğu **insizyon-greft** ve **Metaidoplasti** prosedürleri ile işlev göremeyecek penisin yeniden oluşturulduğu **Falloplasti** operasyonları bulunmaktadır. **Metaidoplasti** klitoral hipertrofinin fazla olduğu olgularda uygulanır. Vajina ve labia minör epitelinden yeni üretra oluşturularak ve asıcı bağları kesilerek serbestleştirilen klitoris uzatılır ve üretra ile birleştirilir. Bu şekilde elde edilen neofallus; ayakta miksiyon ve normal fallus gibi görünme fonksiyonlarını yerine getirmekle birlikte, kendiliğinden erekte olabilen bir dokudur. Bununla birlikte 5-7 cm uzunlukta ve eğimlidir. Teoride tek aşamalı bir prosedür olmasına rağmen, pratikte birden fazla operasyon gerekir, ayakta işeme garanti edilemez ve penetratif ilişki pek mümkün olmaz (4, 5). İdeal falloplasti prosedürü ile temel olarak amaçlanan hususlar kısaca; kozmetik olarak kabul edilebilir, ayakta idrar yapmaya elverişli, taktik uyarısı olan, cinsel ilişkiye yetecek sertliğe sahip bir penis oluşturmaktır. Ayrıca, genital rekonstrüksiyon yapılarak normal bir skrotum yapısı oluşturulmalı ve donör alanda fonksiyonel kayıp veya şekil bozukluğu olmaksızın tekrarlanabilir olmalıdır. Genel olarak, bugüne kadar bu ideal hedeflerin hepsinin karşılanamayacağı kabul edilmektedir (6). Falloplasti için kullanılan cerrahi yöntemler Tablo 2'de özetlenmiştir (7).

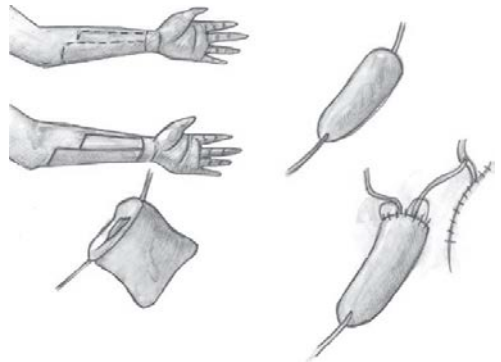
**Maskülenizasyon prosedürlerin aşamaları;** reproduktif organ ve dokuların çıkarılması (histerektomi +/- ooferektomi, kolpektomi/kolpopexis), perineal maskülenizasyon (perineal üretra, skrotoplasti, perineoplasti), fallusun oluşturulması (penis shaftı, neoüretra, glanuloplasti) ve implantların yerleştirilmesi (testiküler implantlar ve erektil implantlar) olarak sıralanabilir (8).

**Tablo 2.** Fallus rekonstrüksiyonunda kullanılan cerrahi yöntemler

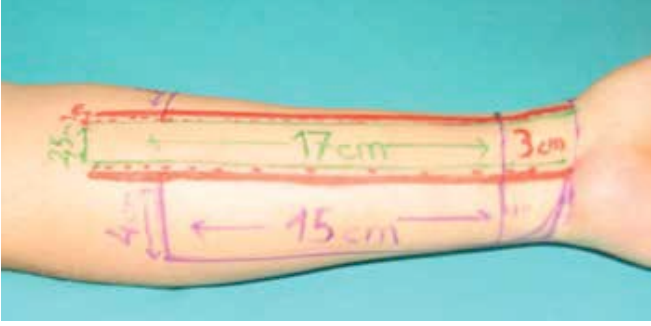
• Latissimus dorsi flep
• Abdominal flep
• Infraumbilikal flep
• Skrotal flep
• İnguinal flep
• Uyluk Flep
• Myokutanöz grasilis flep
• Serbest mikrocerrahi üst kol flep
• <b>Serbest mikrocerrahi ön kol flep (Radial veya Ulnar)</b>

## Serbest radial ön kol flebi

Radial önkol flep yayınlanmış tüm falloplastilerin %90'ına kadarında kullanılır ve evrensel olarak penil rekonstrüksiyon için en iyi flep olarak kabul edilir (9). Radial arterin ön kolda beslediği cilt, lateral ve medial antebrakial kutanöz sinir tarafından innerve edilir. Bölgenin venöz dolaşımı, radial arterin komitan venleri ve sefalik ven tarafından sağlanır. Penis rekonstrüksiyonunda ön kol cildinin tamamına yakını veya tamamı bahsedilen vasküler ve nöral yapılar ile kaldırılarak tüp içinde tüp olacak şekilde katlanır (Şekil 1) (10). Flep içinde üretilen bir flep



**Şekil 1.** Radial ön kol flebi hazırlanışı (10)



**Resim 1.** Flebin hastanın on kolundan planlanması (18)

ile glans oluşturulur. İç taraftaki boru üretrayı oluşturur. Bu borunun içine oral mukozaya veya vajinadan alınan greftler yerleştirilebilir. Duruma göre bu işlem flep koldan ayrılmadan ilk



**Resim 2.** Radial ön kol flebinin ameliyat sırasındaki görünümü (6).

seansta yapılıp patent bir üretra elde edildiğinden emin olduktan sonra ikinci bir ameliyat ile transfer yapılır. Flebin donör alanı kısmi veya tam kalınlıklı deri grefti ile örtülür (9). Transfer edilen flebin damarları bölgedeki damarlara anastomoz edilir. Sinirleri ise ilioinguinal sinir ve dorsal klitoral sinire koapte edilir (Resim 1, 2). Sinirlerin iyileşmesi ve protektif duyunun gelmesi 6-12 ay sürer. Duyu gelmeden önce, tatuj veya mikropigmentasyon gibi ağırlı uygulamalar mümkünse ameliyattan sonra 2-3. aylarda yapılır. Ereksiyon sağlamak amacıyla penil protezin yerleştirilmesi protektif duyunun sağlanmasından sonra, genellikle 12 aydan sonra yapılır (11-13). Radial ön kol flebi, normal görü-



**Resim 3.** Postoepratif görünüm (18)

**Tablo 3.** Komplikasyonlar

<b>1. Flep ilişkili komplikasyonlar</b>
– Anastomoz revizyonu gerektiren ek cerrahi girişim 36/316 (%11,3)
– Flep nekrozu: 3/316 (%0,9)
– Marjinal parsiyel flep nekrozu: 23/316 (%7,2)
<b>2. Ürolojik komplikasyonlar</b>
– Üretral fistül 53/316 (%16,7)
– Üretral darlık 20/316 (%6)
– Üretroplastisi gerektiren üretral fistül ve/veya üretral darlık 54/316 (%17)
<b>3. Penil protez ile ilgili komplikasyonlar</b>
– Revizyon gerektiren cerrahi girişimler 59/143 (%41)
– Cinsel ilişkiye girememe: 29/143 (%20)
<b>4. Diğer</b>
– Pulmoner emboli 3/316 (%0,9)
– Ön kolun tekrar greftlemesi 9/316 (%2,8)
– Sinir kompresyonları 2/316 (%0,6)
– İngüinal veya genital yara iyileşmesindeki sorunlar 33/316 (%10,4)

nen bir penis oluşturmak için oldukça güvenilir bir tekniktir. Ayakta miksiyon yapabilmeye ve cinsel tatmine olanak sağlar. Penil protez yerleştirilmesi için yeterli dokunun ve protektif duyunun bulunması avantajları arasındadır (11). Yedi yıllık takiplerde günlük yaşamda kısıtlamaya sebep olmadığı, ağrısız olduğu, skarın güzel olduğu iddia edilse de (14), skarın kötü olduğu, radial arter ve venlerin kaybına sebep olduğu ve donör alanın deri grefti ile onarılması dezavantajlar arasında sayılır (15). Üretra stenozu veya fistülü gibi üretral komplikasyonlar ve flebin total veya parsiyel nekrozu gibi flep komplikasyonları da görülebilir (16). 2011 yılında Doornaert ve arkadaşları tarafından yapılan tek merkez 316 vakalık en geniş seride karşılaşılan komplikasyonlar Tablo 3'te özetlenmiştir (6). Donör alan ve neofallusun görünümün iyileştirilmesi için minimal invaziv teknikler arasında yağ grefti uygulaması, lazer uygulamaları, mikropigmentasyon bulunur (5, 12).

Geniş vaka serileri olan klinik çalışmalar, radial önkol falloplastisinin, normal görünümü bir penisin inşası için genellikle 2 aşamada çok güvenilir bir teknik olduğunu göstermiştir (6, 9). Bu da hastanın her zaman ayakta dururken işemesine ve çoğu durumda da cinsel tatmin yaşamasına izin verir. Bu tekniğin ana dezavantajları, oldukça yüksek sayıda erken dönemde fistül, önkoldaki skar izi ve uzun dönem ürolojik komplikasyonlardır (6). Mümkün olan en iyi teknik sonuçları elde etmek için plastik cerrah ve ürolog arasında yapılandırılmış çok disiplinli bir iş birliğinin mutlak bir gereklilik olduğunu ve bu konuda deneyimli merkezler tarafından daha az komplikasyonlarla bu prosedürlerin uygulanabileceği unutulmamalıdır.

## Kaynaklar

1. Bogoras N: Uber die volle plastische Wiederherstellung eines zum Koitus fähigen Penis (Penisplastica totalis). Zentralbl Chir 1936; 22: 1271-1276.
2. Gilles HD, Harrison RJ. Congenital absence of the penis. Br J Plast Surg 1948; 1: 8
3. Chang T, Hwang W: Forearm flap in one-stage reconstruction of the penis. Plast Reconstr Surg 1984; 74: 251-258.
4. Hage JJ. Metaidioioplasty: an alternative phalloplasty technique in transsexuals. Plast Reconstr Surg 1996; 97:1617.
5. Berkoz O, Akalin BE, Kozanoglu E. Gender assignment surgery. J Ist Faculty Med 2021;84(Suppl.1): 26-30.
6. Doornaert M, Hoebeke P, Ceulemans P, T'Sjoen G, Heylens G, Monstrey S. Penile reconstruction with the radial forearm flap: an update. Handchir Mikrochir Plast Chir. 2011 Aug;43(4):208-14.
7. Monstrey S, Hoebeke P, Dont M et al. Radial forearm phalloplasty: a review of 81 cases. Europ J Plast Surg 2005; 28: 206 – 212
8. Danker S, Esmonde N, Berli JU. "Staging" in Phalloplasty. Urol Clin North Am. 2019 Nov;46(4):581-590.
9. Sarıkaya S, Ralph DJ. Mystery and realities of phalloplasty: a systematic review. Turk J Urol 2017; 43: 229-36
10. Callens N, Hoebeke P. Phalloplasty: A panacea for 46, XY disorder of sex development condi-

- tions with penile deficiency? *Endocr Dev.* 2014; 27:222-33.
11. Çerkeş N, Kadioğlu A, Usta M, Köksal T, Kaplancan T, Tellaloğlu S. Radial Ön Kol Flebi ile Falloplasti; *Türk Üroloji Dergisi* 1997; 23: 199-207.
  12. Monstrey S, Hoebeke P, Selvaggi G, et al. Penile reconstruction: is the radial forearm flap really the standard technique? *Plast Reconstr Surg* 2009; 124:510-8.
  13. Manero I, Labanca T, Trivino JM. Aesthetic Refinements after Radial Free Flap Phalloplasty: Optimizing the Donor Site and the Phallus. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2017;5: e1611.
  14. Monstrey SJ, Ceulemans P, Hoebeke P. Sex Reassignment Surgery in the Female-to-Male Transsexual. *Semin Plast Surg* 2011; 25:229-44.
  15. Van Caenegem E, Verhaeghe E, Taes Y, et al. Long-term evaluation of donor-site morbidity after radial forearm flap phalloplasty for transsexual men. *J Sex Med* 2013; 10:164451.
  16. Akoz T, Kargi, E. Phalloplasty in a female-to-male transsexual using a double-pedicle composite groin flap. *Ann Plast Surg* 2002; 48:423-27; discussion 427.
  17. Selvaggi G, Dhejne C, Landen M, Elander A. The 2011 WPATH Standards of Care and Penile Reconstruction in Female-to-Male Transsexual Individuals. *Adv Urol* 2012; 2012:581712.
  18. Dinçer ve Onuk. Mikropeniste Falloplasti ve Penil Protez. *JAREM* 2015; 5: 35-8



# Cinsiyet Gelişim Bozuklukları Cerrahisinde Sık Görülen Komplikasyonlar

# 21

Bilge KARABULUT, Derya YAYLA

## **MASKULİNİZAN GENİTOPLASTİ SONRASI KOMPLİKASYONLAR**

Orta ve şiddetli genital atipi olan hastalarda maskulinizan genitoplasti için cerrahi karar üretral meanın lokalizasyonu, penil kurvaturun veya kordinin derecesi, penisin boyutu, derinin kalitesi, skrotumun gelişimi ve gonadların yeri gibi faktörlere bağlıdır.

Yapılacak maskulinizan genitoplastisinin amaçları ise ortoplasti, üretroplastisi, falloplastisi ve orşiopeksi ile daha tipik uzun vadeli üriner, cinsel ve üreme fonksiyonlarının sağlanmasıdır (1).

Cinsel gelişim bozuklukluğu (CGB) olan erkeklerde penil kordili, gelişimi geri penis ve penoskrotal transpozisyonun olduğu proksimal hipospadiasa sıklıkla rastlanır. Bu yüzden mas-

kulinizan genitoplastide en temel operasyon hipospadias onarımıdır.

## **HİPOSPADİAS CERRAHİSİ KOMPLİKASYONLARI**

### **Erken Komplikasyonlar**

Kanama, hematoma, kateter tıkanması, mesane spazmı, idrar yolu enfeksiyonu ve deri nekrozudur.

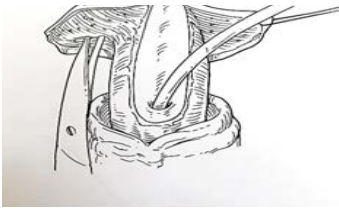
### **Geç Komplikasyonlar**

Üretrokutanöz fistül (%7-25), striktür/stenoz (%5-15), glans veya üretroplastide açılma, meatal retraksiyon, kozmetik sorunlar, Balanitis xerotica obliterans (BXO), rekürren kurvatur, ve üretral divertiküldür.



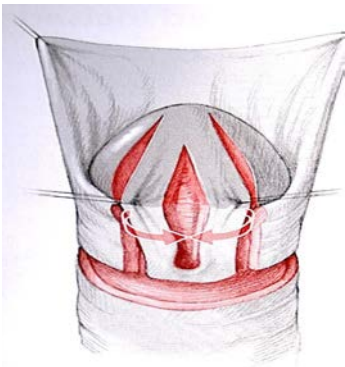
## Tubularized İncised Plate (TİP)'de Komplikasyonları Azaltmak İçin Öneriler

TİP'de yeterli glans kanatlarının diseksiyonu glansın açılmasını önlemektedir. Bu diseksiyon gergin olmayan neoüretranın da açılmasını önler.



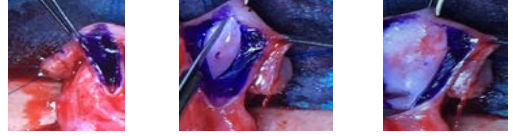
**Resim 1.** TİP onarımında glans kanat diseksiyonu (Hinman Jr, Baskin. *Hinman's Atlas of pediatric urologic surgery* 2009)

TİP onarımında ayrıca üretral plate'in derin insizyonu da üretral striktürü önlemektedir.



**Resim 2.** TİP onarımında üretral plate insizyon (Snodgrass W. *In hypospadias surgery. An illustrated guide*, Hadidi, Azmy. 2009)

Üretral plate kavernöz cisimlere kadar insize edilmez ise üretral darlık oluşumu sık görülür.



**Resim 3.** Üretral plate boyandıktan sonra derin insizyonu

Corporaya yakın üretral plate insizyonu striktür oranını azaltır. Bu insizyonunu da çok distale uzatmamak gerekir.



**Resim 4.** TİP ameliyatında glans onarımı

Üretradan sütür geçilmeden glans yanaştırılmalıdır.

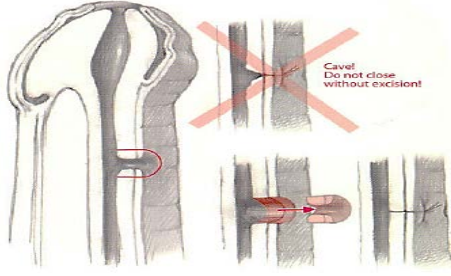
Neoütretrada fistül oranını azaltmak için glans diseksiyonu sonrası neoütretrayı Dartos veya tunika vajinalis flebi ile örtmek faydalı olabilir. Tek tabaka üretroplasti yapılmamalıdır.

Glanüloplasti tek sütür ile yapılmamalı ve sütürleri epitelten geçirmemek gerekir.

## FİSTÜL ONARIMI

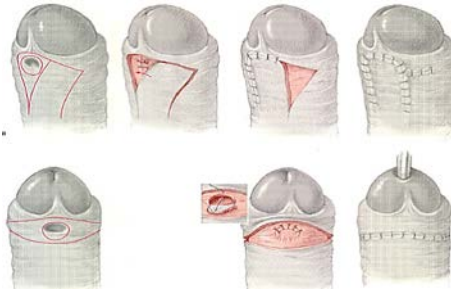
Neoüretral tabakaya kadar derin diseksiyon yapılmalıdır.

Fistül onarımında fistül traktının çıkarılması nüksü azaltmaktadır.



**Resim 5.** Fistül traktının çıkarılması (Hadidi AT in *In hypospadias surgery. An illustrated guide, Hadidi, Azmy. 2005*)

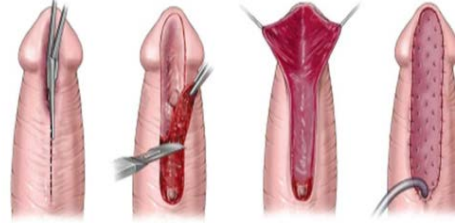
Stentli-stentsiz Racquet veya sliding flep ile fistül üzeri tabaka onarılabilir



**Resim 6.** Racquet ve sliding flep ile fistül onarımı (Hadidi AT in *In hypospadias surgery. An illustrated guide, Hadidi, Azmy. 2005*)

Fistül nüksünü önlemek için distal darlığın onarılması gerekir. Hipospadias operasyonu sonrası üretral darlık; In lay dorsal greft, On lay

prepüsyal flep ve bukkal mukozal greft ile onarılabilir. İki aşamalı bukkal greft ile üretral striktür onarımı yapılabilir.



**Resim 7.** Greft ile üretral striktür onarımı

TİP onarımı sonrası ilk 1-7 yılda %60 oranında üroflow anormaldir. Ancak puberte sonrası bu oran %10'un altına düşer. Düzeltme spontan olur (2).

### Balanitis Xerotica Obliterans

Etkilenmiş ve dolaşımı bozulmuş tüm dokuları eksize edip greftlemek gerekir.



**Resim 8.** BXO'lu peniste doku diseksiyonu

## Üretral Divertikül

Distal obstrüksiyon araştırıldıktan sonra fazlalık olan neoüretral doku çıkarılıp kalan doku retübülerize edilip dartos veya tunika vajinalis flebi ile örtülmelidir.



**Resim 9.** Üretral divertikül onarımı

Hipospadias cerrahisinde cerrahın bildirdiği sonuçların ötesinde hasta ve ebeveyn memnuniyet sonuçları raporları, başarıyı belirlemek için önemli bir ölçüm aracı haline gelmiştir (1,3). Ciddi genital atipisi olan erkek çocuklarında tek aşamalı hipospadias operasyon sonuçları ile iki aşamalı operasyonlar karşılaştırıldığında tek aşamalılarda komplikasyon oranı daha yüksektir ancak kozmetik sonuçları benzerdir (1).

Erken yaşta cerrahi rekonstrüksiyon yapılan hastalarda daha az cerrahi komplikasyon ve daha iyi psikososyal sonuçlar bildirilmiştir (4). Yetişkin cerrahisinde çocuklara göre daha yüksek komplikasyon oranı bildirilmiştir (5). Hipospadias cerrahisi için zamanlama tipik olarak 18 aydır (6).

Üretroplasti onarımında yaşın artması ile komplikasyon oranının arttığını gösteren çalışmalar olduğu gibi (7,8), yaş grupları arası komplikasyon farkı tespit etmeyip üretral meanın lokalizasyonuna göre (proksimal> midpenil> distal) ve re-operasyona göre (re-operasyon> primer onarım) artan komplikasyon oranları tespit eden çalışmalar da mevcuttur (9,10). CGB

olan hastalar daha çok proksimal hipospadias ve küçük penisleri olduğu için bu hastaların büyümesini bekleme veya androjen ile penil büyümeyi indüklemek için tercih edilen bir yaklaşım olabilir.

Hipospadias onarımı sonrası en yaygın komplikasyon ürokutanöz fistül ve glans ayrılmasıdır (11,12). Uzun süreli takip ile komplikasyon oranının artması ve ilk onarımdan zaman geçtikçe komplikasyon gelişme riskinin zamanla arttığı gösterilmiştir (13). Erişkinliğe gelen ve çocukken hipospadias operasyonu geçiren hastalar tarafından bildirilen sonuçlara göre cinsel tatmin ve cinsel aktiviteye başlama yaşı kontrol grubu ile benzerdir (14).

## Adjuvan Hormon Uyarımı

Ameliyat öncesi hormon uyarımı glans çapını ve penis boyunu arttırmaktadır. TİP operasyon öncesi 3 ay süre ile günlük lokal dihidrotestosteron (DHT) uygulanan ve uygulanmayan hastaları karşılaştıran bir çalışmada DHT kullanılan grupta uretroplasti komplikasyonlarını daha az tespit edilmiştir (15). Midpenil proksimal hipospadiasta 2 mg/kg i.m. testosteron (2-3 enjeksiyon) uygulayan başka bir çalışmada ise penis boyutunda ve glansda büyüme tespit edilmiş ancak komplikasyon oranında da artış tespit edilmiştir (16).

## Postoperatif Antibiyotik

TİP operasyonu yapıp 8 gün üretral stent ile takipli 101 hasta, oral cephalixin alan ve antibiyotik tedavisi almayan gruplara ayrılıp karşılaştırılmıştır. Üretroplasti başarısında bir fark olmamakla beraber antibiyotik almayan grupta ateşli idrar yolu enfeksiyonu daha fazla görülmüştür (antibiyotiksiz grupta İYE 12/49 iken antibiyotikli grupta 3/52 imiş) (17).

## Üriner Diversiyon

Çalışmalarda hipospadias onarımı sonrası üriner diversiyon yapılan ve yapılmayan hastalar arası komplikasyon açısından fark bulunmamasıyla beraber üriner diversiyon yapılmayan grupta dizüri, üriner retansiyon ve ekstrasvazasyon daha fazla görülmüştür (17).

**Pansuman:** Hipospadias yapılan hastalarda postoperatif pansuman yapılanlar ile yapılmayanlar arası komplikasyon açısından fark tespit edilmemiştir (18,19).

## Üretral Fistül

Subepitelyal uretroplasinin dartos flebi ile örtülmesinin fistül oranını azalttığına dair yaygın inanişaya rağmen çok az kanıt vardır. Snodgrass proksimal TIP onarımında fistülleri azaltmak, neoüretrayı örtmek için dartos flap yerine tunika vajinalis flebi önermiştir.

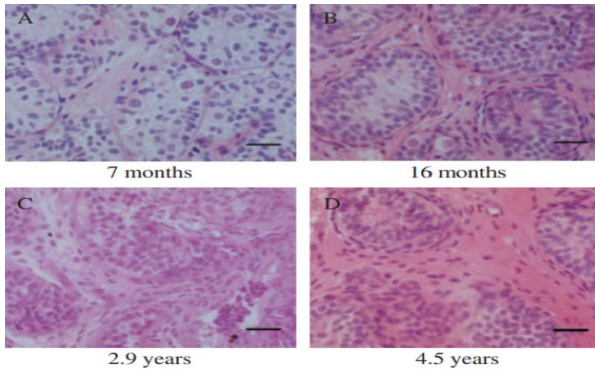
Başarılı fistül onarımı için ilk önce distal obstrüksiyonun (meatas stenoz/ striktür), divertikül, persistant kordinin ekarte edilmesi gerekir. Azalan memnuniyet cerrahi komplikasyonlarla ilişkilidir. O yüzden hasta ve aileleri cerrahi tercih ettiklerinde komplikasyonu en az olan prosedürler tercih edilmelidir. Daha az cerrahi komplikasyonlar ve iyileştirilmiş hasta eğitimi

DSD bakımı olarak hastanın cinsel organlarını algılamasını iyileştirir (20,21). Rekonstrüksiyon için kullanılan daha çağdaş teknikler daha iyi sonuçlara yol açabilir, ancak çok merkezli ileriye dönük veriler eksiktir ve karşılaştırılabilir analiz için uzun vadeli takip gerekmektedir (1).

## Orşiopeksi

CGB olan çocuklarda yapılan bir çalışmada orşiopeksi sonrası testislerde %20 oranında yeniden yukarı çıkım görülmüştür. Bu oran non-palpabl testislerde yapılan orşiopeksi sonrası rekurrent inmemiş testis ile uyumludur (22). Bu hastalarda inmemiş testis operasyonunun 1 yaş öncesi yapılması önemlidir. Önceki çalışmalar, 3 yaşında orşiopeksi uygulanan erkek çocukların testislerinin, dokuzuncu ayda orşiopeksi uygulanan erkek çocukların inmemiş testislerine kıyasla daha kötü büyüme eğrisine sahip olduğunu göstermiştir (23). Düzeltilmemiş inmemiş testisler, devam eden germ ve Leyding hücre kaybı için yüksek risk altındadır (24).

Bir yaşından sonra kriptorşik testisli erkek çocuklarda doğurganlık indeksi (tübül başına spermatogonia sayısı) düşer ve cerrahi onarımı daha çok zamanla duyarlı hale getirir. Testisin daha çok inmemiş halde bekleme süresi, daha yüksek germ hücre kaybı ve yetişkin kısırlığı oranlarıyla ilişkilidir (25,26,27,75).



**Resim 10.** Yaşın büyümesi ile (A-D) tek taraflı inmemiş testiste germ hücre sayısının dramatik olarak azaldığını ve fibrozis'in arttığını gösteren histolojik bulgular (HE boyama X400)

İnmemiş testiste azalan fertilitenin spesifik etiyojisi muhtemelen germ hücre tükenmesi ve/veya kusurlu germ hücre olgunlaşması, Leydig hücrelerinin kaybı ve/veya testis fibrozisinde bir artış ile ilişkilidir (27,28). Ayrıca tedavi edilmemiş kriptorşidizmin statik bir konjenital malformasyon değil, germ hücre kaybının arttığı ilerleyici bir hastalık olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (29). Gonadektomi, malignite gelişme riski yüksek olduğunda önerilir. Bu durum genetik bir Y bileşeninin streak gonad ile beraber mevcut olduğu durumda geçerlidir (30).

## FEMİNİZAN GENİTOPLASTİ CERRAHİSİ SONRASI KOMPLİKASYONLAR

CGB olan ve feminizan genitoplasti yapılan hastalara başlıca klitoroplasti, labioplasti ve vajinoplasti olmak üzere 3 cerrahi işlem uygulanır.

Feminizan genitoplastinin başlıca uzun dönem komplikasyonları klitoral/genital hassasiyetin azalması, vajinal striktür ve/veya kötü kozmetik görüntü sonucu cinsel işlev üzerine olumsuz etkilerdir. Bu komplikasyonların yetişkin dönemde etkilerinin daha belirgin olmasından dolayı son dönemlerde feminizan genitoplastinin çocukluk çağında yapılmaması gerektiği bildirilmeye başlanmıştır (31). Hatta hastanın kendi onayının olması gerektiği bildirilmektedir. Bu yüzden adolesan dönemi sonrası bu ameliyatlar yapılmalı ve ondan önceki müdahalelerin mutilasyon ve çocuk istismarına gireceği şeklinde görüşler hakim olmaktadır (32). Çocuklara bu yaşa kadar gereken medikal ve psikosyal destek verilerek çoğu komplikasyonların önüne geçilebilmektedir.

## Klitoroplasti

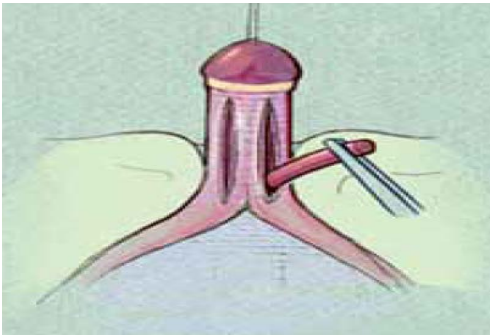
Feminizan genitoplastide klitoroplastinin amacı fazlaca maskülinize olmuş eksternal genitale sahip (örn. Prader 4/5) hastada klitorisin hassasiyetini koruyarak boyutunu küçültmektir. Büyük klitoris olan hastalarda klitoral amputasyon yerine ilk klitoroplasti sonuçları 1960'larda raporlanmıştır (32). 1980'lerin başında Mollard (33) ve Kogan'ın (34) tarif ettiği modern klitoroplastide esas hedef dorsal nörovasküler yapıyı korumaktır. İnsan fetusu kadavralarında bu bölgenin sinir lifi ağını ayrıntılı çalışan araştırmalar bu konuyu daha da desteklemiştir (35). Tüm klitoris cerrahisi ameliyatlarının sinir hasarı yapma ve hassasiyeti azaltma riski vardır. Ayrıca klitoris boyununun ölçülmesinde halen tam bir konsensüs olmaması ve ülkelere göre ameliyat kararının değişmesi yanında erken dönem yapılan klitoroplasti komplikasyonların çok olması nedeniyle bu ameliyatların adolesan sonrasına bırakılması ve medikal tedavinin esas olarak desteklenmesi şeklinde görüşler hakim olmaktadır (31).



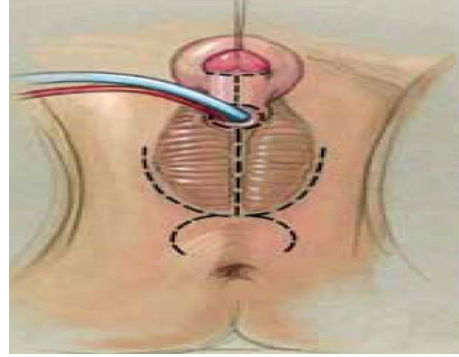
**Resim 11.** KAH'a bağlı klitoral hipertrofi ve labial füzyon

Komplikasyonları önlemek için klitoroplastinin kritik aşamaları aşağıda anlatılan şekilde yapılmalıdır:

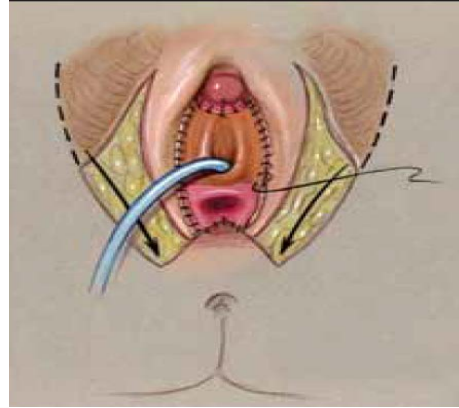
- Klitoral degloving işlemi hipospadiasta yapılan penil degloving'e benzemelidir. Doğru diseksiyon planı sinirleri tahrip etmemek için travmatik olmayacak şekilde dartos ile buck's fasiası arası olmalıdır. Klitoris ventralinde glans klitoris ve üretral meatus arası uzanan 1.5-2 cm uzunluğundaki mukozal şerit korunmalıdır.
- Dorsal klitoral derinin uzunlamasına ayrılması ile elde edilen flap labium minör rekonstrüksiyonu için kullanılmalıdır (labioplasti).
- Buck's fasiası saat 5 ve 7 hizasından longitudinal olarak insize edilip, korporal yapılar üzeri tunika albuginea'dan çepeçevre ayrılmalıdır. Birçok yazar dorsal nörovasküler yapıya hasar vermemek için bu hareketin mümkün olduğu kadar ventralden yapılmasını önerir (36,37,38). Nörovasküler yapı uygun şekilde korunmaz ise ameliyat sonrası iskemi ve glans nekrozuna, klitoral hassasiyet kaybına sebep olur.



**Resim 12.** Hipertrofik klitoriste ventral korpotomi ile spongios erektil doku diseksiyonu (36)

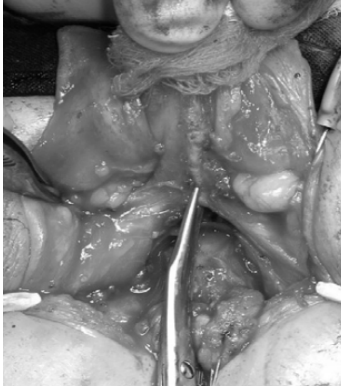


**Resim 13.** Feminizan genitoplastide önerilen omega şekilli perineal cilt flebi (36)

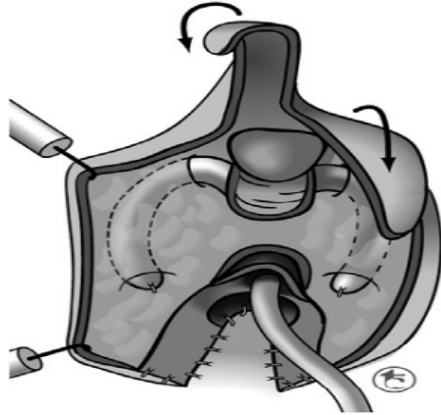
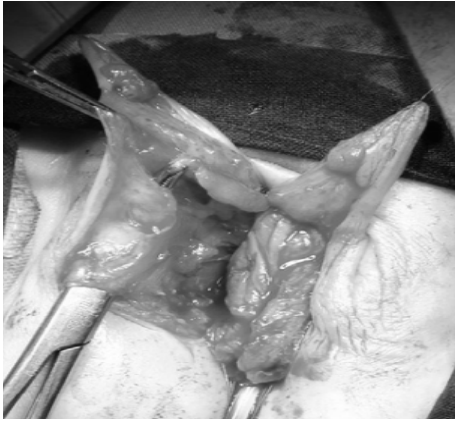


**Resim 14.** Bölünmüş fallik deriden labium minör ve labium majus için Y-V plasti yapılması (36)

- Korporal yapılar krural seviyeye kadar disekte edilmeli, bu aşamada cerrah korporaların diseksiyonuna veya korunmasına karar vermemelidir. Eğer saklanmasına karar veriliyorsa birbirinden dikkatlice ayrılıp labial poşlar içine yerleştirilmeli (39).
- Glans klitoris üretral meanın 1.5-2 cm üzerine, pubik periosta tespit edilmelidir.



**Resim 15.** Bifurkasyonda başlayarak orta hatta iki hemikorporanın birbirinden ayrılması (39)



**Resim 16.** Hemikospusların lateral ve aşağı döndürülerek labium majus içine gömülmesi (39)

### Erken Komplikasyonlar

Hematom ile ödem sık görülen ve uzun vade soruna yol açmayan erken komplikasyonlardır. Hematom oluşması postoperatif ilk 24-48 saat baskılı pansuman ile takip edilmesi durumunda önlenir. Postoperatif erken dönemde mesane boşaltımı için sonda ile takip önerilir. Klitoroplastinin en kötü komplikasyonu glans'ın parsiyel veya total nekrozu ile beraber olan iskemidir. Bu nadir bir komplikasyon ol-

makla beraber feminizan genitoplastide %2-3 oranında görülmektedir (40,41). Glans nekrozu dorsal nörovasküler ağın yanlış diseksiyonu sonucu meydana gelir. Uygun diseksiyon tekniği ile hiçbir vakada klitoral kayıp olmadığını gösteren yayınlar vardır (42,43). Yang ve ark, sinir koruyucu ventral klitoroplasti yaptıkları 49 hastaya kapiller perfüzyon testi yapmışlar ve hep-sinde normal perfüzyon tespit etmişlerdir (43). Bazen morarmanın olduğu ve kendiliğinden düzelen venöz konjesyon nekroz ile karışabilir.

Klitoroplasti komplikasyonlarından birisi de klitoris yeniden büyümesi ve ağırlı ereksiyona neden olmasıdır. Bu durum re-klitoroplasti ile düzeltilebilir.

## Geç komplikasyonlar

### Cinsel fonksiyon kaybı

Klitoroplastide en önemli husus klitoral hassasiyettir. Klitoris cinsel olgunlaşmadan önce bir fonksiyonunun olmaması dolayısı ile bazı otörler klitoroplastinin çocuğun olgunlaşım konu ile ilgili kararı kendi verene kadar ertelenmesini önermişlerdir. Ancak fazlaca virilize hastayı ameliyat etmemek özellikle konu ile ilgili psikososyal yardım almayan çocuk ve aile üzerinde bir yük oluşturabilir. Feminizan genitoplastinin zamanlaması halen tartışma konusudur (44).

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) sebebi ile bebek iken ameliyat olan 6 erişkin üzerinde yapılan bir çalışmada, ısı, titreşim ve hafif dokunma ile klitoral hassasiyette bakılmış ve hepsinde hassasiyet anormal olarak tespit edilmiştir (45). Klitoroplasti cinsel tatmini de olumsuz yönde etkileyebilir (46,47,48). Ancak bu çalışmalarda yer alan hastalara bu ameliyatlara 20-30 yıl önce yapılmıştır ve büyük olasılıkla modern klitoroplasti yöntemi de uygulanmamıştır. Fagerholm ve arkadaşları, 1980'den sonra feminizan genitoplasti olan 24 hasta üzerinde yaptıkları çalışma da geç cinsellik dışında cinsel fonksiyon ve tatmin konusunda bu hastalar ile kontrol grubunu benzer bulmuşlardır (49). Son olarak yapılan bir çalışmada ise null genotip taşıyan KAH hastalarının (21-OH eksikliğinin en ağır tipi) cerrahi olsunlar, olmasınlar zayıf cinsel gelişim gösterdiklerini tespit edilmiştir (48,50). Klitoral hassasiyetin ölçüldüğü çalışmalar zor ve yanıltıcı olabilir. İngiltere bazlı bir çalışmada

KAH'lı 16 yaş üstü 6 hasta üzerinde yapılan ısı ve vibrasyon problemleri klitoral hassasiyet çalışmasında 6 hastanın 5'inde vibrasyon ve sıcak hassasiyeti anormal bulunurken ve soğuk uyarısı hepsinde anormal bulunmuştur (45). Tersi sonuçlar sunan yayınlarda vardır. Bu çalışmaların eksikliği klitoroplasti tipinin belli olmaması, gerçek seksi yansıtmaması ve hastalık tiplerinin farklı olması gibi nedenlerdir (31). Bu hastalarda uzun süre takip, danışmanlık, psikososyal yardım önemlidir.

### Kozmetik sonuçlar

Bazı otörler feminan "normal" görünüm ve dış genital yapıların arasındaki mesafe konusunda cerrahlara rehberlik edecek referanslar geliştirmeye çalışırken (51), bazıları da dış genital anormallik olmaksızın feminal genital boyutlarında geniş bir varyasyon olduğunu göstermiştir (52). Bu yüzden klitoroplasti için kabul edilebilir kozmetik sonuç tarif etmek zordur. Creighton ve arkadaşları, 1979-1995 arası genitoplasti olan 44 hastayı incelemişler ve %41 oranında tekrar cerrahi gerektiren kötü genital kozmetik sonuç oranı rapor etmişlerdir (53). Kozmetik sonucu etkileyen bir diğer faktör hastanın medikal tedavisinin uygun yapıyor olmasıdır. Çünkü yetersiz medikal tedavi tekrarlayan klitoromegaliye sebep olabilir. Fizikoseksüel sonuçlar yetişkin KAH'lı hastalarda azalmış seksüel aktivite ve orgazm göstermiştir. Ayrıca bu sonuçlar AIS'li hastalarda normal bulunmuştur. Bu yüzden seks hayatındaki bu aksamaların cerrahiden daha çok hastalığın kendisiyle alakalı olduğu yorumu yapılmıştır (54, 55).

### Labioplasti

Labioplastinin komplikasyonu daha çok kozmetiktir, ancak labia'nın fonksiyonel rolü hafi-



fe alınmamalıdır, çünkü labia minora derisinin prepubertal kızlarda yüksek derecede innerve olduğu gösterilmiştir (56) ve klitorisın üzerini örten genital bölge derisinin cinsel uyarılmada önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir (57).

Labioplastinin erken komplikasyonu genelde postoperatif erken dönemde, mesane sondası ve baskılı pansuman ile önlenebilen, ödem ve hematomdan oluşan minör komplikasyonlardır. Nadiren enfeksiyon ve insizyon açılması görülebilir. Nadir de olsa dikkatli cerrahi teknik ile yapılmadığı takdirde kliteroplasti için tarif edilen iskemi ve venöz konjesyon da görülebilir. Labia minör fallus'u örten deriden hazırlanan fleplerden ve labia majör skrotal deriden Y-V plasti ile oluşturulur. Nadiren insizyon hattında açılma olabilir, bu komplikasyonda tekrar sütürlenerek iyi kozmetik sonuçlar elde edilebilir.

Geç komplikasyonlar eksternal genital görünümle ilgili olarak hastanın labial dokusunu yetersiz veya gereğinden fazla olarak algılaması ile ilgilidir.

## Vajinoplasti

Feminizan genitoplastide vajinoplasti çok önemlidir çünkü ciddi komplikasyon durumunda cinsel aktivite ve tatmini engelleyebilir o yüzden feminizan genitoplastide merkezi bir rolü vardır. Başarılı bir vajinoplasti için ilk adım, vajina boyutunu ve ürogenital sinüsün (UGS), üretra ile anatomik ilişkisini belirleyen, UGS'ün kapsamlı bir radyolojik (genitogram) ve endoskopik değerlendirmesinin yapılmasıdır.

Şu ölçümler önemlidir:

- UGS uzunluğu, perineal derideki meandan UGS'deki vajinal girişe olan mesafe
- Uretro-vajinal bileşkenin mesane boyuna uzaklığı

- Vajenin uzunluğu, sıvı ile şişirildiğinde UGS deki ağız ile tepesi arası mesafe

Yüksek vajina veya kısa UGS tarifi konusunda fikir birliği yoktur ancak bazı raporlar, bebeklerde  $\leq 3$  cm ortak bir kanal uzunluğu yüksek ve alçak bir vajinal açıklık arasındaki ayırım olacağını öne sürmektedir (58). Diğer otörler uretranın uzunluğunun ortak kanal uzunluğundan daha önemli olduğunu söylemektedirler (59,60). Ameliyat öncesi topikal östrojen kullanımı vajinayı daha sağlam hale getirebilir ve pull-through vajinoplasti sırasında daha iyi traksiyon ve diseksiyona izin verebilir.

Vajinoplastinin zamanlaması tartışmalıdır (44). Bazı otörler, bebeklik yıllarında ameliyat olan hastalarda ergenlikten sonra yeniden müdahale gerektiren yüksek vajinal darlık insidansı göstermişlerdir (48,53,61). Ergenlik sonrası yeniden müdahaleler genellikle introitoplastiler ve ardından dilatasyonlar şeklinde vajinanın, koitus ve menstrüasyonun gerçekleşmesine izin verecek çapa getiren minör girişimlerdir. Bebeklik döneminde yapılan vajinoplasti sonrası minör darlığa müdahalede, vajinoplasti ve kliteroplasti aynı anda yapılmadığında distal vajinanın rekonstrüksiyonu için doku elde etmenin zorluğu akılda tutulmalıdır.

Vajinoplastinin en önemli komplikasyonu menstruasyona ve koitusa izin vermeyen vajinal darlığın gelişmesidir.

Diğer komplikasyonlar daha çok kullanılan operasyon tekniği ile ilgilidir:

- Flap vajinoplasti- Fortunoff ve Passerini-Glazel
- Ürogenital sinüs mobilizasyonu- Total (TUM) veya Parsiel (PUM)
- Vajinal pull-through - anterior perineal veya transrektal yaklaşım (ASTRA)

## Flap Vajinoplasti

Flap tekniğinde vajen ile perine arası boşluğu doldurmak için perineal cilt flebi kullanılır. Fortunoff flebi 1964'te tanımlanmıştır ve bir flep olarak kaldırılan ve vajinanın arka duvarına dikilen perinede ters U şeklinde bir kesiden oluşur (62). Darlıklar dışında, ergenlikten sonra vajinada kıl büyümesine de yol açabilir. Passerini-Glazel tekniğinde vajen UGS'den ayrılır, UGS'un mukokutanöz plate'i tubulerize edilip vajene anastomoz edilir (42).

## Urogenital Sinüs Mobilizasyonu

Son yirmi yılda, vajinoplastilerin cerrahi onarımına total ve kısmi ürogenital sinüs (sırasıyla TUM, PUM) mobilizasyonu eklenmiştir. Bunlar, vajinanın üretradan zor ayrılmasını ve olası komplikasyonlarını (üretrovajinal fistül) önlemeyi amaçlayan, Pena tarafından tanımlanan kloakal onarımlara yönelik cerrahi yaklaşımın teknik varyasyonlarıdır (58,63). UGS mobilizasyonu genellikle düşük vajinalı (UGS ortak kanalı < 3 cm) hastalarda Fortunoff flebi ile birlikte yapılır ve takip hala sınırlı olmasına rağmen (en iyi ihtimalle 3-5 yıl), total ürogenital mobilizasyon (TUM) ve kısmi ürogenital mobilizasyon (PUM), tek başına fleplerden daha iyi sonuçlar veriyor gibi görünmektedir (64,65,66). Çünkü bu tekniğin uygulandığı çoğu hastada takipte vajinal açıklık normaldir. PUM, anterior diseksiyonun pubo-üretal ligamentler seviyesinde durduğu ve TUM'dan farklı olarak bu ligamanların kesilmediği TUM'un konservatif bir varyasyonu olarak tasarlanmıştır (65,67). Bunun teorik avantajı, mesane boynundaki istenmeyen traksiyona bağlı üriner kontinans mekanizmasının bozulmasını sınırlamaktır. Bir çalışmada, bir çocukta PUM sonrası sıkışma-inkontinans bildirilmiş (64) ancak iki teknik arasında üriner

kontinans açısından yakın zamanda yapılan bir karşılaştırmada, 4 yıllık takipten sonra iki teknik arasında fark gösterilememiştir (68). Diğer kısa vadeli komplikasyonlar açısından, vajinal arka duvarda diseksiyon rektal yaralanmaya yol açabilir ve postpubertal kızlarda ürogenital mobilizasyon prosedürleri, UGS'nin spongiosum dokusuna yanlılıkla giriş (çoğunlukla önlenemeyen) üzerine önemli miktarda kanama nedeni olabilir. Ek olarak, yukarıda bahsedildiği gibi, yüksek UGS için tek başına mobilizasyon yapmaya çalışmak sıklıkla hipospadik üretra ile sonuçlanabilir.

## Vajinal pull-through

Yüksek UGS için feminizan genitoplastide en zor işlem vajinayı üretradan ayırmaktır. Yüksek UGS'lerde vajinal pull-through yapılabilir. Bu prosedürde vajen UGS'den ayrılır ve perineye mobilize edilir.UGS üretra olarak kullanılır, bu teknik başlangıçta anterior perineal yaklaşım olarak tanımlanmıştır (69) ancak çevre dokuya zarar verme ve fistül riski mevcuttur. Posterior sagittal yaklaşımın kullanılması görselliği artırır, vajinanın ayrılmasını kolaylaştırır ve anorektal malformasyonların cerrahi tedavisi için yapılabilecek çok benzer şekilde, vajinanın lateral olarak diseksiyonu ile pull-through için uzunluk kazanılmasını sağlar (70).

Son yıllarda, anterior sagittal transrektal yaklaşım da (ASTRA olarak da bilinir) tanıtıldı (71). Bu teknikte hasta yüzüstü pozisyondayken sadece rektumun ön duvarı boylamasına açılarak yüksek vajinanın üretradan ayrılması ve perineye mobilize edilmesi, kolostomi veya ileri bağırsak temizliği yapılmadan, ameliyat eden cerrah için daha görsel ve ergonomik olması sağlanmıştır.

Kimi otörler hasta prone pozisyonda olduğu sürece vajinal pull-through işleminin

rektum açılmadan gerçekleştirilebileceğini öne sürmüştür (59). Cerrahi açıdan, ASTRA yaklaşımını kullanan bir vajinal pull-through teorik olarak flep vajinoplastisinden çok daha karışık bir işlemdir ve potansiyel olarak perineal sepsis, rektal ayrılma/stenoz, üretro-vajinal fistül, fekal/üriner inkontinans gibi daha fazla komplikasyonla ilişkilidir; bununla birlikte, şimdiye kadar komplikasyonlar son derece nadir olmuştur. ASTRA yaklaşımı kullanılarak vajinal pull-through uygulanan ve ortalama yaşı 2,3 olan 23 çocuktan oluşan bir seride, sadece bir hasta da perineal enfeksiyon gelişmiştir ve diverjan kolostomi ile tedavi edilip onarım üzerine olumsuz etkisi saptanmamıştır. Hastalarda ortalama 3.4 yıllık takipte fekal veya üriner inkontinans sorunu görülmemiş ve üretrovajinal fistül gelişmemiştir. Bu grupta 15 hasta anestezi altında muayene edilmiş üretral ve vajinal meaları ayrı olarak izlenmiştir (60). ASTRA yaklaşımının sunduğu ileri girişim olanağı ve prone pozisyonuna rağmen bebeklerde vajen diseksiyonu ve mobilizasyonu zor olabilir. Bu yaş grubunda ameliyattan 4 hafta önce genital bölgeye topikal östrojen uygulanması dokuların dayanıklılığını artırır ve postoperatif striktürü azaltmıştır.

İleri vajinal darlıklar bu popülasyonda tedavisi en zor komplikasyonlardan biridir ve cerrahi yaklaşım daralmış segmentin uzunluğuna ve/veya konumuna bağlıdır. Darlık kısa ise ve esnek ise dilatasyon ile tedavi edilebilir. Vajinal darlıklar hastaların 3'te birinde görülürken bu darlıkların %13-66 hastanın kendi başına yapacağı dilatasyonlarla ve %43-75 vaginal girişim plastisi ile düzeltilebilmektedir (31). Nüks olgularında veya dilatasyona yanıt vermeyen fibrozisin olduğu vakalarda, saat 3 ve 9 pozisyonundan insize edilip bu alanlar tam kat bukkal mukoza greftleri ile kapatılarak tedavi edilebilir. Uzun segment darlıkların tedavisi tartışmalı bir

konudur. Bebeklik dönemindeki prosedürleri takiben belirgin vajinal hipoplazi veya az miktarda vajinal doku kalması ve tam obliterasyon durumlarında, menstrüel sıvının boşalmasını sağlamak için erken ergenlik döneminde vajinal rekonstrüksiyon endike olabilir. Başka bir seçenek de mens kanamasının hormonal tedavi ile bloke edilmesi ve hasta psikolojik olarak hazır olana kadar işlemin ertelenmesi olabilir. Ameliyat sonrası dilatasyonların mümkün olmadığı durumlarda sigmoid kolon veya ileum ile neovajina yapımı düşünülebilir. Bu tür neovajinalar, özellikle rekonstrüksiyonda aşırı uzun bir bağırsak segmenti kullanıldığında, kolit geliştirilmenin yanı sıra fekülen bağırsak mukus üretme dezavantajlarına sahiptir. Son yıllarda, vajinal rekonstrüksiyon için bukkal mukoza greftlerinin kullanımı tarif edilmiştir (72,73,74). Greftler genellikle yanaklardan alınıp vajinoplasti bölgesini kapatmak için kullanılır. Ön sonuçlar cesaret vericidir, ancak iyimser ilk izlenimi doğrulamak için uzun vadeli takip gerekmektedir. Dilatasyonlar, bukkal vajinoplastiler sonrası için gereklidir; bu nedenle cerrah, hastanın bu tür tavsiyelere uyacağından emin olmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Long CJ, Van Batavia J, Wisniewski AB, Aston CE, Baskin L, Cheng EY, Lakshmanan Y, Meyer T, Kropp B, Palmer B, Nokoff NJ, Paradis A, VnderBrink B, Scott Reyes KJ, Yerkes E, Poppas DP, Mullins LL, Kolon TF. Post-operative complications following masculinizing genitoplasty in moderate to severe genital atypia: results from a multicenter, observational prospective cohort study. *J Pediatr Urol.* 2021 Jun;17(3):379-386. doi: 10.1016/j.jpuro.2021.02.006. Epub 2021 Feb 19. PMID: 33726972.
2. Andersson M, Doroszkiwicz M, Arfwidsson C, Abrahamsson K, Sillén U, Holmdahl G. Normalized Urinary Flow at Puberty after Tubularized Incised Plate Urethroplasty for Hypospadias in Childhood. *J Urol.* 2015 Nov;194(5):1407-13. doi:

- 10.1016/j.juro.2015.06.072. Epub 2015 Jun 15. PMID: 26087380.
3. Çocuk Cerrahisi Dergisi 30(Ek sayı 2):141-145, 2016 doi:10.5222/JTAPS.2016.141 Cinsel gelişim sorunları: Küçük hastalar, büyük kararlar Hüseyin Özbey İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı, İstanbul.
  4. Perlmutter AE, Morabito R, Tarry WF. Impact of patient age on distal hypospadias repair: a surgical perspective. *Urology* 2006; 68:648e51.
  5. Hensle TW, Tennenbaum SY, Reiley EA, Pollard J. Hypospadias repair in adults: adventures and misadventures. *J Urol* 2001; 165:77e9.
  6. Schultz JR, Klykylo WM, Wacksman J. Timing of elective hypospadias repair in children. *Pediatrics* 1983; 71:342e51.
  7. Korvald C, Stubberud K. High odds for freedom from early complications after tubularized incised-plate urethroplasty in 1-year-old versus 5-year-old boys. *J Pediatr Urol.* 2008 Dec;4(6):452-6. doi: 10.1016/j.jpuro.2008.07.001. Epub 2008 Aug 26. PMID: 18753012.
  8. Eassa W, Jednak R, Capolicchio JP, Brzezinski A, El-Sherbiny M. Risk factors for re-operation following tubularized incised plate urethroplasty: a comprehensive analysis. *Urology.* 2011 Mar;77(3):716-20. doi: 10.1016/j.urol.2010.07.467. Epub 2010 Oct 23. PMID: 20970827.
  9. Bush NC, Holzer M, Zhang S, Snodgrass W.J Age does not impact risk for urethroplasty complications after tubularized incised plate repair of hypospadias in prepubertal boys. *Pediatr Urol.* 2013 Jun;9(3):252-6. doi: 10.1016/j.jpuro.2012.03.014. Epub 2012 Apr 26. PMID: 22542204 Review.
  10. Bush N, Snodgrass W. Age and pubertal status are not independent risk factors for urethral complications following hypospadias repair. AUA annual meeting; May 19-23, 2012; Atlanta, GA: AUA, 2012.
  11. Ferro F, Zaccara A, Spagnoli A, Lucchetti MC, Capitanucci ML, Villa M. Skin graft for 2-stage treatment of severe hypospadias: back to the future? *J Urol.* 2002 Oct;168(4 Pt 2):1730-3; discussion 1733. doi: 10.1097/01.ju.0000028496.35756.8b. PMID: 12352346.
  12. Powell CR, Mcaleer I, Alagiri M, Kaplan GW. Comparison of flaps versus grafts in proximal hypospadias surgery. *J Urol.* 2000 Apr;163(4):1286-8; discussion 1288-9. PMID: 10737530.
  13. Korvald C, Stubberud K. High odds for freedom from early complications after tubularized incised-plate urethroplasty in 1-year-old versus 5-year-old boys. *J Pediatr Urol.* 2008 Dec;4(6):452-6. doi: 10.1016/j.jpuro.2008.07.001. Epub 2008 Aug 26. PMID: 18753012.
  14. Hayashi Y, Kojima Y, Nakane A, Maruyama T, Tozawa K, Kohri K. A strategy for repairing moderately severe hypospadias using onlay urethroplasty versus onlay-tube-onlay urethroplasty. *Urology.* 2003 May;61(5):1019-22; discussion 1022. doi: 10.1016/s0090-4295(03)00014-1. PMID: 12736028.
  15. Kaya C, Bektic J, Radmayr C, Schwentner C, Bartsch G, Oswald J. The efficacy of dihydrotestosterone transdermal gel before primary hypospadias surgery: a prospective, controlled, randomized study. *J Urol.* 2008 Feb;179(2):684-8. doi: 10.1016/j.juro.2007.09.098. Epub 2007 Dec 20. PMID: 18082206.
  16. Bush NC, DaJusta D, Snodgrass WT. Glans penis width in patients with hypospadias compared to healthy controls. *J Pediatr Urol.* 2013 Dec;9(6 Pt B):1188-91. doi: 10.1016/j.jpuro.2013.05.004. Epub 2013 Jun 12. PMID: 23768835.
  17. El-Sherbiny MT. Tubularized incised plate repair of distal hypospadias in toilet-trained children: should a stent be left? *BJU Int.* 2003 Dec;92(9):1003-5. doi: 10.1111/j.1464-410x.2003.04513.x. PMID: 14632864.
  18. Van Savage JG, Palanca LG, Slaughenhaupt BL. A prospective randomized trial of dressings versus no dressings for hypospadias repair. *J Urol.* 2000 Sep;164(3 Pt 2):981-3. doi: 10.1097/00005392-200009020-00015. PMID: 10958722.
  19. McLorie G, Joyner B, Herz D, McCallum J, Bagli D, Merguerian P, Khoury A. A prospective randomized clinical trial to evaluate methods of postoperative care of hypospadias. *J Urol.* 2001 May;165(5):1669-72. PMID: 11342952.
  20. Ortvist L, Andersson M, Strandqvist A, Nordenstrom A, Frisen L, Holmdahl G, et al. Psychosocial outcome in adult men born with hypospadias. *J Pediatr Urol* 2017; 13:79 e1ee7.
  21. Ortvist L, Fossum M, Andersson M, Nordenstrom A, Frisen L, Holmdahl G, et al. Long-term followup of men born with hypospadias: urological and cosmetic results. *J Urol* 2015;193: 975e81.
  22. Kirsch AJ, Escala J, Duckett JW, Smith GH, Zderic SA, Canning D A, et al. Surgical management of the nonpalpable testis: the Children's Hospital of Philadelphia experience. *J Urol* 1998; 159:1340e3.
  23. Kollin C, Granholm T, Nordenskjold A, Ritzen EM. Growth of spontaneously descended and surgically treated testes during early childhood. *Pediatrics* 2013; 131: e1174e80.

24. Tasian GE, Hittelman AB, Kim GE, DiSandro MJ, Baskin LS. Age at orchiopexy and testis palpability predict germ and Leydig cell loss: clinical predictors of adverse histological features of cryptorchidism. *J Urol* 2009; 182:704e9.
25. Park KH, Lee JH, Han JJ, Lee SD, Song SY. Histological evidences suggest recommending orchiopexy within the first year of life for children with unilateral inguinal cryptorchid testis. *Int J Urol* 2007; 14:616e21.
26. McAleer IM, Packer MG, Kaplan GW, Scherz HC, Krous HF, Billman GF. Fertility index analysis in cryptorchidism. *J Urol* 1995; 153:1255e8.
27. Cortes D, Thorup JM, Visfeldt J. Cryptorchidism: aspects of fertility and neoplasms. A study including data of 1,335 consecutive boys who underwent testicular biopsy simultaneously with surgery for cryptorchidism. *Horm Res* 2001;55: 21e7.
28. Hadziselimovic F, Herzog B. Importance of early postnatal germ cell maturation for fertility of cryptorchid males. *Horm Res* 2001; 55:6e10.
29. Hadziselimovic F, Herzog B, Buser M. Development of cryptorchid testes. *Eur J Pediatr* 1987;146(Suppl 2): S8e12.
30. Coyle D, Kutasy B, Han Suyin K, Antao B, Lynch SA, McDermott MB, et al. Gonadoblastoma in patients with 45,X/46,XY mosaicism: a 16-year experience. *J Pediatr Urol* 2016; 12:283 e1ee7.
31. Jesus LE. Feminizing genitoplasties: Where are we now? *J Pediatr Urol*. 2018 Oct;14(5):407-415. doi: 10.1016/j.jpuro.2018.03.020. Epub 2018 Apr 26. PMID: 29793846.
32. Lattimer JK. Relocation and recession of the enlarged clitoris with preservation of the glans: an alternative to amputation. *J Urol*. 1961 Jul; 86:113-6. doi: 10.1016/s0022-5347(17)65118-8. PMID: 13759396.
33. Mollard P, Juskiwenski S, Sarkissian J. Clitoroplasty in intersex: a new technique. *Br J Urol*. 1981 Aug;53(4):371-3. doi: 10.1111/j.1464-410x.1981.tb03200.x. PMID: 7260551.
34. Kogan SJ, Smey P, Levitt SB. Subtunical total reduction clitoroplasty: a safe modification of existing techniques. *J Urol*. 1983 Oct;130(4):746-8. doi: 10.1016/s0022-5347(17)51436-6. PMID: 6887407.
35. Baskin LS, Erol A, Li YW, Liu WH, Kurzrock E, Cunha GR. Anatomical studies of the human clitoris. *J Urol*. 1999 Sep;162(3 Pt 2):1015-20. doi: 10.1097/00005392-199909000-00014. PMID: 10458423.
36. Leslie JA, Cain MP, Rink RC. Feminizing genital reconstruction in congenital adrenal hyperplasia. *Indian J Urol*. 2009 Jan;25(1):17-26. doi: 10.4103/0970-1591.45532. PMID: 19468424; PMCID: PMC2684317.
37. Poppas DP. Clitoroplasty in congenital adrenal hyperplasia: description of technique. *Adv Exp Med Biol*. 2011; 707:49-50. doi: 10.1007/978-1-4419-8002-1\_11. PMID: 21691953.
38. Poppas DP, Hochsztein AA, Baergen RN, Loyd E, Chen J, Felsen D. Nerve sparing ventral clitoroplasty preserves dorsal nerves in congenital adrenal hyperplasia. *J Urol*. 2007 Oct;178(4 Pt 2):1802-6; discussion 1806. doi: 10.1016/j.juro.2007.03.186. Epub 2007 Aug 17. PMID: 17707008.
39. Pippi Salle JL, Braga LP, Macedo N, Rosito N, Bagli D. Corporeal sparing dismembered clitoroplasty: an alternative technique for feminizing genitoplasty. *J Urol*. 2007 Oct;178(4 Pt 2):1796-800; discussion 1801. doi: 10.1016/j.juro.2007.03.167. Epub 2007 Aug 17. PMID: 17707426.
40. Farkas A, Chertin B, Hadas-Halpren I. 1-Stage feminizing genitoplasty: 8 years of experience with 49 cases. *J Urol*. 2001 Jun;165(6 Pt 2):2341-6. doi: 10.1097/00005392-200106001-00031. PMID: 11371974.
41. Sircili MH, de Mendonca BB, Denes FT, Madureira G, Bachega TA, e Silva FA. Anatomical and functional outcomes of feminizing genitoplasty for ambiguous genitalia in patients with virilizing congenital adrenal hyperplasia. *Clinics (Sao Paulo)*. 2006 Jun;61(3):209-14. doi: 10.1590/s1807-59322006000300005. Epub 2006 Jun 30. PMID: 16832553.
42. Lesma A, Bocciardi A, Montorsi F, Rigatti P. Passerini-glazel feminizing genitoplasty: modifications in 17 years of experience with 82 cases. *Eur Urol*. 2007 Dec;52(6):1638-44. doi: 10.1016/j.eururo.2007.02.068. Epub 2007 Mar 20. PMID: 17408848.
43. Yang J, Felsen D, Poppas DP. Nerve sparing ventral clitoroplasty: analysis of clitoral sensitivity and viability. *J Urol*. 2007 Oct;178(4 Pt 2):1598-601. doi: 10.1016/j.juro.2007.05.097. Epub 2007 Aug 16. PMID: 17707043.
44. Creighton S, Chernauek SD, Romao R, Ransley P, Salle JP. Timing and nature of reconstructive surgery for disorders of sex development - introduction. *J Pediatr Urol*. 2012 Dec;8(6):602-10. doi: 10.1016/j.jpuro.2012.10.001. Epub 2012 Nov 9. PMID: 23146296.
45. Crouch NS, Minto CL, Laio LM, Woodhouse CR, Creighton SM. Genital sensation after feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia: a pilot study. *BJU Int*. 2004 Jan;93(1):135-8. doi: 10.1111/j.1464-410x.2004.04572.x. PMID: 14678385.

46. Crouch NS, Liao LM, Woodhouse CR, Conway GS, Creighton SM. Sexual function and genital sensitivity following feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia. *J Urol*. 2008 Feb;179(2):634-8. doi: 10.1016/j.juro.2007.09.079. Epub 2007 Dec 21. PMID: 18082214.
47. Minto CL, Liao LM, Woodhouse CR, Ransley PG, Creighton SM. The effect of clitoral surgery on sexual outcome in individuals who have intersex conditions with ambiguous genitalia: a cross-sectional study. *Lancet*. 2003 Apr 12;361(9365):1252-7. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12980-7. PMID: 12699952.
48. Nordenskjöld A, Holmdahl G, Frisén L, Falhammar H, Filipsson H, Thorén M, Janson PO, Hagenfeldt K. Type of mutation and surgical procedure affect long-term quality of life for women with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Feb;93(2):380-6. doi: 10.1210/jc.2007-0556. Epub 2007 Nov 20. PMID: 18029470.
49. Fagerholm R, Santtila P, Miettinen PJ, Mattila A, Rintala R, Taskinen S. Sexual function and attitudes toward surgery after feminizing genitoplasty. *J Urol*. 2011 May;185(5):1900-4. doi: 10.1016/j.juro.2010.12.099. PMID: 21439585.
50. Nordenström A, Frisén L, Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson PO, Thorén M, Hagenfeldt K, Nordenskjöld A. Sexual function and surgical outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to CYP21A2 deficiency: clinical perspective and the patients' perception. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Aug;95(8):3633-40. doi: 10.1210/jc.2009-2639. Epub 2010 May 13. PMID: 20466782.
51. Akbiyik F, Kutlu AO. External genital proportions in prepubertal girls: a morphometric reference for female genitoplasty. *J Urol*. 2010 Oct;184(4):1476-81. doi: 10.1016/j.juro.2010.06.023. Epub 2010 Aug 19. PMID: 20727539.
52. Lloyd J, Crouch NS, Minto CL, Liao LM, Creighton SM. Female genital appearance: "normality" unfolds. *BJOG*. 2005 May;112(5):643-6. doi: 10.1111/j.1471-0528.2004.00517.x. PMID: 15842291.
53. Creighton SM, Minto CL, Steele SJ. Objective cosmetic and anatomical outcomes at adolescence of feminising surgery for ambiguous genitalia done in childhood. *Lancet*. 2001 Jul 14;358(9276):124-5. doi: 10.1016/S0140-6736(01)05343-0. PMID: 11463417.
54. Lesma A, Boccardi A, Corti S, Chiumello G, Rigatti P, Montorsi F. Sexual function in adult life following Passerini-Glazel feminizing genitoplasty in patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Urol*. 2014 Jan;191(1):206-11. doi: 10.1016/j.juro.2013.07.097. Epub 2013 Aug 6. PMID: 23933397.
55. Fagerholm R, Santtila P, Miettinen PJ, Mattila A, Rintala R, Taskinen S. Sexual function and attitudes toward surgery after feminizing genitoplasty. *J Urol*. 2011 May;185(5):1900-4. doi: 10.1016/j.juro.2010.12.099. PMID: 21439585.
56. Schober J, Cooney T, Pfaff D, Mayoglou L, Martin-Alguacil N. Innervation of the labia minora of prepubertal girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2010 Dec;23(6):352-7. doi: 10.1016/j.jpag.2010.03.009. Epub 2010 May 21. PMID: 20493733.
57. Schober JM, Meyer-Bahlburg HF, Ransley PG. Self-assessment of genital anatomy, sexual sensitivity and function in women: implications for genitoplasty. *BJU Int*. 2004 Sep;94(4):589-94. doi: 10.1111/j.1464-410X.2004.05006.x. PMID: 15329118.
58. Ludwikowski B, Oesch Hayward I, González R. Total urogenital sinus mobilization: expanded applications. *BJU Int*. 1999 May;83(7):820-2. doi: 10.1046/j.1464-410x.1999.00995.x. PMID: 10368205.
59. Rink RC, Cain MP. Urogenital mobilization for urogenital sinus repair. *BJU Int*. 2008 Nov;102(9):1182-97. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.08091.x. PMID: 19035913.
60. Salle JL, Lorenzo AJ, Jesus LE, Leslie B, AlSaid A, Macedo FN, Jayanthi VR, de Castro R. Surgical treatment of high urogenital sinuses using the anterior sagittal transrectal approach: a useful strategy to optimize exposure and outcomes. *J Urol*. 2012 Mar;187(3):1024-31. doi: 10.1016/j.juro.2011.10.162. Epub 2012 Jan 20. PMID: 22264452.
61. Stikkelbroeck NM, Beerendonk CC, Willemsen WN, Schreuders-Bais CA, Feitz WF, Rieu PN, Hermus AR, Otten BJ. The long term outcome of feminizing genital surgery for congenital adrenal hyperplasia: anatomical, functional and cosmetic outcomes, psychosexual development, and satisfaction in adult female patients. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2003 Oct;16(5):289-96. doi: 10.1016/s1083-3188(03)00155-4. PMID: 14597017.
62. Fortunoff S, Lattimer JK, Edson M. Vaginoplasty Technique for female pseudohermaphroditides. *Surg Gynecol Obstet*. 1964 Mar; 118:545-8. PMID: 14133087.
63. Peña A. Total urogenital mobilization--an easier way to repair cloacas. *J Pediatr Surg*. 1997 Feb;32(2):263-7; discussion 267-8. doi: 10.1016/s0022-3468(97)90191-3. PMID: 9044134.

64. Podesta M, Urcullo J. Perineal mobilization of the common urogenital sinus for surgical correction of high urethrovaginal confluence in patients with intersex disorders. *J Pediatr Urol.* 2008 Oct;4(5):352-8. doi: 10.1016/j.jpuro.2008.02.009. Epub 2008 Apr 22. PMID: 18790419.
65. Braga LH, Lorenzo AJ, Tatsuo ES, Silva IN, Pippi Salle JL. Prospective evaluation of feminizing genitoplasty using partial urogenital sinus mobilization for congenital adrenal hyperplasia. *J Urol.* 2006 Nov;176(5):2199-204. doi: 10.1016/j.juro.2006.07.063. PMID: 17070293.
66. Gosalbez R, Castellán M, Ibrahim E, DiSandro M, Labbie A. New concepts in feminizing genitoplasty--is the Fortunoff flap obsolete? *J Urol.* 2005 Dec;174(6):2350-3, discussion 2353. doi: 10.1097/01.ju.0000180419.62193.78. PMID: 16280841.
67. Rink RC, Metcalfe PD, Kaefer MA, Casale AJ, Meldrum KK, Cain MP. Partial urogenital mobilization: a limited proximal dissection. *J Pediatr Urol.* 2006 Aug;2(4):351-6. doi: 10.1016/j.jpuro.2006.04.002. Epub 2006 Jul 10. PMID: 18947635.
68. Palmer BW, Trojan B, Griffin K, Reiner W, Wisniewski A, Frimberger D, Kropp BP. Total and partial urogenital mobilization: focus on urinary continence. *J Urol.* 2012 Apr;187(4):1422-6. doi: 10.1016/j.juro.2011.12.012. Epub 2012 Feb 16. PMID: 22341265.
69. Donahoe PK, Crawford JD, Hendren WH. Mixed gonadal dysgenesis, pathogenesis, and management. *J Pediatr Surg.* 1979 Jun;14(3):287-300. doi: 10.1016/s0022-3468(79)80486-8. PMID: 480090.
70. Peña A, Filmer B, Bonilla E, Mendez M, Stolar C. Transanorectal approach for the treatment of urogenital sinus: preliminary report. *J Pediatr Surg.* 1992 Jun;27(6):681-5. doi: 10.1016/s0022-3468(05)80090-9. PMID: 1501022.
71. Dòmini R, Rossi F, Ceccarelli PL, De Castro R. Anterior sagittal transanorectal approach to the urogenital sinus in adrenogenital syndrome: preliminary report. *J Pediatr Surg.* 1997 May;32(5):714-6. doi: 10.1016/s0022-3468(97)90012-9. PMID: 9165458.
72. Yeşim Özgenel G, Özcan M. Neovaginal construction with buccal mucosal grafts. *Plast Reconstr Surg.* 2003 Jun;111(7):2250-4. doi: 10.1097/01.PRS.0000060088.19246.05. PMID: 12794467.
73. Samuelson ML, Baker LA. Autologous buccal mucosa vulvovaginoplasty for high urogenital sinus. *J Pediatr Urol.* 2006 Oct;2(5):486-8. doi: 10.1016/j.jpuro.2005.09.001. Epub 2005 Oct 24. PMID: 18947663.
74. Lin WC, Chang CY, Shen YY, Tsai HD. Use of autologous buccal mucosa for vaginoplasty: a study of eight cases. *Hum Reprod.* 2003 Mar;18(3):604-7. doi: 10.1093/humrep/deg095. PMID: 12615833.
75. Park KH, Lee JH, Han JJ, Lee SD, Song SY. Histological evidences suggest recommending orchiopexy within the first year of life for children with unilateral inguinal cryptorchid testis. *Int J Urol.* 2007 Jul;14(7):616-21. doi: 10.1111/j.1442-2042.2007.01788.x. PMID: 17645605.

# Cinsel Gelişim Bozukluklarına Jinekolojik Yaklaşım

# 22

Fulya ÇAĞLI, Ercan Mustafa AYGEN

Fenotipik cinsel gelişim genetik cinsiyetin belirlenmesiyle başlar. Kromozomal cinsiyet gonadal cinsiyeti, gonadal cinsiyette fenotipik cinsiyeti belirler. Bireyde bulunan gonadın cinsine bağlı olarak hangi internal kanalların (Müller ya da Wolf kanalları) diferansiyasyona ya da regresyona uğrayacağı belirlenir, bu doğrultuda fenotipik cinsiyet ortaya çıkar. Cinsiyet gelişim bozuklukları klinisyenin meslek hayatı boyunca sık göreceği bir durum olmayıp yaklaşık 4500 doğumda bir anormal genital görünüm olarak karşımıza çıkan bir hastalık grubudur (Hughes et al., 2007). Sıklığı etyolojisine bağlı olarak değişebilir. İntrauterin yaşamda cinsiyet farklılaşması genetik, gonadal, hormonal, fenotipik ve psikolojik olmak üzere farklı ardışık aşamaları içerir.

Genetik aşamada, XY'nin erkeği ve XX'nin dişiye gösterdiği döllenmede kromozomal cinsiyet belirlenir. İnsan gebeliğinin ilk iki ayında, iki cinsiyet aynı şekilde gelişir

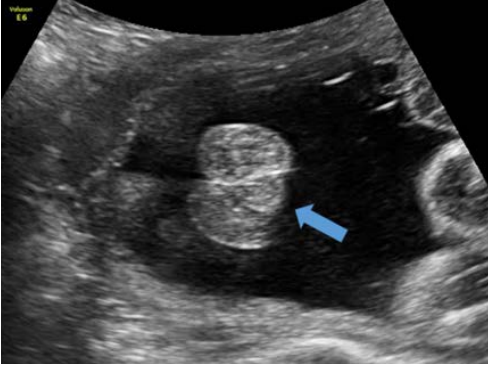
Gonadal evre, kayıtsız gonadların yumurtalıklara veya testislere dönüştüğü dönemdir. Fenotipik aşama, gonadal farklılaşmaya yanıt olarak indüklenir; iç genital sistem ve dış genital bölge karakteristik erkek veya kadın yapılarına

dönüşür (Sadler, 2012). Fenotipik cinsiyetin belirlenmesi intrauterin dönemde genetik cinsiyetin belirlenmesiyle başlamaktadır. Y kromozomu üzerindeki cinsiyet belirleyici bölge SRY geni, testis belirleyici faktördür (Hill MA. 2014). İnternal genital kanalların ve dış genital yapıların gelişimi, SRY geninin varlığı ve intauterin dönemde sentezlenen bazı hormonların etkisi altında gelişmektedir (Allen L. 2009).

Cinsel kimlik gelişimi ise bireyin fenotipik görünümü ile birlikte beynin prenatal ve postnatal dönemdeki gelişimi ve çevresel etmenler tarafından etkilenmesi ile şekillenmektedir. Cinsel gelişim bozuklukları (CGB), hem tanısal olarak hem de akut ve uzun vadeli tedavi açısından yönetimi son derece zor bir hastalık grubudur (Houk et al., 2008). CGB'nin klinik prezentasyonunun geniş bir spektruma sahip olmasının yanı sıra doğum öncesi dönemden çocukluk veya ergenliğe kadar olan dönemdeki tespit aralığı da dikkate alınması gereken bir faktördür. Laboratuvar bulgularıyla desteklenen, belirsiz dış genital organlarla doğan tüm çocuklara mümkün olan en kısa sürede sosyal bir cinsiyet atanması gerektiği konusunda ge-







**Resim 3.** Ultrasonografide 33. Gebelik haftasında eksternal genitalya. Erkek veya kız yönünde karar verilememekte.(Prof. Dr. Tuncay Özgün'ün arşivinden)

CGB için mevcut prenatal diagnostik testler genellikle amniyotik sıvıda ölçülen hormon düzeyleri ve bir ya da daha fazla moleküler testi (21 hidrosilaz eksikliği, 5 alfa redüktaz eksikliği gibi) içermektedir (Mercado et al., 1995).

Ultrasonografide ambigus genitaleden (Resim 3) şüphelenilen ancak fetal anomali ya da intrauterin gelişme geriliği olmadığı durumlarda prenatal karyotip ile floresan in situ hibridizasyon ile SRY gen analizi en yararlı test olarak görülmektedir (Yau et al., 2016).

Cinsiyet gelişim bozuklukları, kromozomal, gonadal veya anatomik cinsiyet gelişiminin doğuştan anormal olduğu durumlardır. Tüm CGB hastaları, karyotipe dayalı olarak üç kategoriye ayrılır;

### 46,XX Cinsel Gelişim Bozuklukları

Gonadal cinsiyetin 46 XX olduğu ancak dış genital yapıların inutero aşırı androjene maruziyete bağlı olarak maskülinize görünümde olduğu durumlardır. Bu olgularda iç genital yapılar olan uterus, serviks, üst vajen, over dokusu yapıları normal olarak mevcut iken dış

genital organlarda farklı derecede virilizasyon bulguları izlenir (Izquierdo et al., 1993). Basit kliteromegaliden fallus ya da penil üretra oluşumuna kadar değişebilen virilizasyonun derecesi embriyo dönemindeki androjen maruziyetinin süresine ve miktarına bağlıdır (Resim 4). Bu vakalar potansiyel olarak fertildir. Androjen maruziyeti adrenal ya da adrenal dışı nedenlere bağlı olabilir. Dişi psödohermafrodizminin en sık nedeni 21 Hidrosilaz enzim eksikliğine bağlı Konjenital adrenal hiperplazidir (KAH) (Meyer-Bahlburg, 2001). Anormal steroidogenez, fetal gelişimin erken döneminde başlar ve doğumda hafif klitoral hipertrofidan değişken derecelerde labiyal füzyona kadar değişen virilize dış genital organlar olarak ortaya çıkar. Bazen tam labiyal füzyon, fallik üretra ve penisin ucunda dış meatus bulunabilir ve bebek erkek olarak büyütülebilir. Dişi KAH'da cinsiyet ataması, erken teşhis edildiğinde ve uygun tıbbi ve cerrahi deneyim mevcut olduğunda tartışmalı olmamalıdır. Bu hastaların iç genital yapıları da dişi yönünde olup fertilitate potansiyelleri vardır. Tek aşamalı kliterovajinoplasti tercih edilen tedavidir ve yenidoğan döneminde tamamlanabilir (De Jong, 1995). Yapılan genitoplastinin amacı belirgin olan klitorisin damarlanması ve inervasyonunu bozmadan küçültmek, labi-



**Resim 4.** Kliteromegali (Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji BD Arşivi'nden)

yoşkrotal katlantılardaki anomalileri düzeltmek ve vajinal introitusu oluşturmaktır.

#### 46,XY Cinsel Gelişim Bozuklukları

Bu hastalar genital gelişim açısından ambigüus genitalya görünümünden tam bir dişi görünümüne sahip dış genitalya arasında farklı genital görünüm spektrumunda olabilirler.

Erkek fetusun androjenlere yetersiz maruziyeti, genital yapıların anormal gelişimine neden olur. Bu hastalar 46 XY karyotipine sahiptir ve testisler vardır. Ancak anormal spermatogenez söz konusudur ve fallus gelişimi yetersizdir (Resim 5). Bu hastalar çoğunlukla sterildir. Sertoli hücrelerinden salınan AMH üretiminin normal olması nedeniyle müllerian yapılar gelişmez. Bu nedenle müller kanalından gelişen vagenin 2/3 üst kısmı, uterus, proksimal tubal yapılar yoktur.

Erkek psödohermafrodizminin etyolojisi; testosteron sentez defekti, periferik enzim defektleri ve androjen reseptörlerinin defektif olması şeklinde sınıflandırılabilir. Testosteron sentez basamaklarındaki P450SCC enzimi, 3 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaz, 17 $\alpha$ -hidroksilaz, 17-20 desmolaz, 17 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaz ve testosteronun aktif formu olan dihidrotestosterona dönüşümünü sağlayan 5  $\alpha$  redüktaz enzimlerine ait defektler erkek fetusun dış genital yapılarında anormal gelişime neden olmaktadır. Androjen reseptör defektleri ise androjen insensitivite sendromu (Testiküler Feminizasyon) olarak adlandırılır. X kromozomunun uzun kolunda bulunan androjen reseptör geninin mutasyonlarına bağlı olarak fonksiyonel olmayan reseptör yapımı söz konusudur. Sonuç olarak dış genital yapılar, tam dişi görünümünden farklı derecelerde belirsiz genital yapı görünümüne sahip olabilir (Boehmer et al., 2001).



**Resim 5.** Belirsiz genitalya (Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji BD Arşivi'nden)

Komplet androjen reseptör yetersizliği sonucu fenotipik olarak tamamen dişi görünümünde olan olgular çoğunlukla puberte döneminde primer amenore ve pubik ve aksiller kıllanmanın olmaması şikayeti ile başvururlar. Bu hastalarda Androjenlerin östrojene dönüşümünün fazla olması nedeniyle meme gelişimi normaldir. Uterus, serviks ve overler izlenmez ancak kısa kör vajen mevcuttur. Testisler abdomende, inguinal kanalda ya da labiyumlarda palpe edilebilir. Bu hastalarda testisler Germ hücreli tümör gelişme riski nedeniyle ergenlik döneminde meme gelişimi tamamlandıktan sonra cerrahi olarak çıkarılmalı ve östradiol replasmanı başlanmalıdır. Östrojen tedavisine düşük dozda başlanmalı ve ortalama 2-3 yılda erişkin doza ulaştırılmalıdır. Bu hastalarda uterus olmaması nedeniyle progesteron eklenmeksizin sabit dozda östrojen kullanılması yeterlidir. Bu amaçla transdermal ya da oral östrojen preparatları tercih edilebilir. Östrojen replasmanı ile testislerin çıkarılması sonrası gelişebilecek kemik kaybı ve vazomotor semptomların önüne geçilebilmektedir. Hastaların cinsel fonksiyonlarının devamı için östrojenli kremler ve di-

latasyon tedavileri ya da vajinoplasti ameliyatı uygulanmalıdır.

## Gonadal Disgenezi

### Turner Sendromu

Bu grup içerisinde 45,XO Turner sendromu en sık görülen anomalidir. Genellikle çocukluk çağında tanı alan bu hastalar primer amenore, hipergonadotropik hipogonadizm ve dişi genital yapıların prepubertal yapıda olması gibi bulgularla adölesan dönemde tanı alabilirler. Mozaik Turner sendromuna sahip olanlarda pubertal maturasyon daha iyidir. Bu kadınlar da puperteyle birlikte bir ya da iki adet döngüsü görülür ya da hiç adet görmezler çok kısa sürede streak gonadlar gelişeceği için fertilitenin korunması amacıyla oosit dondurma önceden planlanmalı ve hızla gündeme geçirilmelidir. Gelişen prematür ovarian yetmezlik nedeniyle bu hastalara pubertal dönemde hormon replasmanı başlanmalıdır. Oosit kaybının derecesi 46,XX karyotipli hücrelerin yüzdesine bağlıdır. Mozaik Turner Sendromlu hastalarda menstürasyonun olması ve gebelik şansı daha yüksektir. Mümkün olduğu kadar erken dönemde bu hastalara üremeye yardımcı teknikler ile gebelik ya da oosit dondurma seçenekleri önerilmelidir (Gravholt et al., 2017). Ovaryan yetmezlik gelişmiş olan hastalarda oosit donasyonu ile gebelik tedavisi yasal olarak izin verilen ülkelerde uygulanmaktadır. Turner Sendromlu kadınlarda oosit bağıışı ile elde edilen gebelik oranları, otoimmünite ve hipoöstrojenizme bağlı olarak abortus riski yüksek olmakla birlikte tatmin edicidir. Ancak kardiyovasküler ve diğer komplikasyonların gelişme riski yüksektir bu nedenle gebelik takibi yakından yapılmalıdır (Foudila et al., 1999)

### Swyer sendromu

Bu hastalarda karyotip XY olup SRY geni ya da Y kromozomunda bulunan testiküler belirleyici faktörlerin olmaması sonucu testis gelişimi izlenmez. Fibrotik gonadlar mevcuttur bu nedenle AMH ya da testosteron sentez edilemez. İç ve dış genital yapılar dişi yönünde gelişir. Gonadal tümör riski nedeniyle gonadların çıkarılması gerekmektedir.

Gonadal disgenezinin tüm tiplerinde sekonder seks karakterlerinin gelişimi için hormon tedavisi gerekmektedir. Replasmana 12 yaşından itibaren 0,25mg oral estradiol ile başlanır. Doz her 6 ayda bir 0,25mg artırılarak 2mg'a kadar yükseltilir. 1 yıl östrojen tedavisi sonrası tedaviye progesteron eklenerek hastaların adet görmesi sağlanır.

## Müllerian Agenezi

### Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Sendromu

(MRKH) olarak da bilinir ve dişi genital sistemin gelişimsel konjenital anomalisidir. Karyotipleri 46XX'dir İnsidansı 1/4500 olarak tahmin edilmektedir (Folch et al., 2000). Uterus, serviks ve üst vajenin yokluğu söz konusudur. Vajen tamamen gelişmemiş ya da 2,5-5 cm derinliğinde kör bir vajen şeklinde izlenebilir. Hastalar primer amenore ile başvururlar. Primer amenorenin gonadal disgenezilerden sonra en sık sebebi olarak bilinmektedir. Distal fallop tüpleri ve overler mevcuttur. Overlerin bulunması nedeniyle sekonder seks karakterlerinin gelişimi tamamiyle normaldir. Nadiren bu hastalarda rudimenter olarak müllerian yapı izlenebilir ve %2-7'sinde endometriyal aktivite mevcuttur. Bu nedenle siklik pelvik ağrı şikayeti ile başvurabilir. Eğer bu durum söz konusuysa semptomatik rudimenter müllerian yapılar cerrahi olarak eksizye edilmelidir.

Bu hastalarda pelvik böbrek, at nalı böbrek, üreter anomalileri gibi üriner sisteme ait çeşitli anomalilerin görülebileceğini belirten yayınlar olduğu gibi anomali sıklığında artışın olmadığını belirten yayınlarda vardır (Li et al., 2000, Ozyazgan et al. 2018).

MRKH sendromlu hastaların yönetimi, uygun psikolojik desteğin yanı sıra, onlara normal bir cinsel yaşam fırsatı verecek bir vajen oluşturulmasını içerir. Bu işlem cerrahi ya da konservatif tedavilerle yapılabilir. Fonksiyonel vajina oluşturulmasında cerrahi olmayan vajinal dilatasyon yöntemleri bu hastalarda etkili ve güvenilir bir yöntemdir. Cerrahi yöntemlere göre morbiditesi düşüktür. Giderek artan boyutlarda vajinal dilatatörlerin vajinal güdüğe uygulanması ile normal vajen genişliği elde edilmeye çalışılır. Uygulamaya birkaç ay devam edilip uygun genişlikte ve derinlikte vajen elde edildikten sonra hastaların düzenli cinsel ilişki veya dilatatörlerle açıklığın devamının sağlanması gerekir (Lee, 2006). Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Koleji (ACOG) tarafından doğru uygulandığında başarılı sonuçlar elde edilmesi ve komplikasyon riskinin az olması nedeniyle ilk tedavi seçeneği olarak önerilmektedir (ACOG, 2002). Mc Idoe vajinoplastisi, bu hastalarda en çok tercih edilen cerrahi yöntemdir. Burada mesane ve rektum arası diseke edilerek kalçadan alınan deri grefti ile yeni bir vajina oluşturulmaktadır. Ameliyat sonrası dilatatörler ya da düzenli koitus ile vajinal kapanmanın önlenmesi gerekmektedir.

Tedavide diğer önemli konu fertilitedir. Bu hastalara üremeye yardımcı tekniklerin uygulanması ile elde edilen embriyoların taşıyıcı anneye transferi, kendi genetik yapılarında çocuk sahibi olma fırsatı verebilmektedir.

## Genital İnceleme ve Düzeltici Ameliyatların Zamanı

CGB tanısı alan bireylerde ameliyat endikasyonu ve zamanlaması deneyimli merkezlerde, multidisipliner bir ekip tarafından planlanmalıdır. Multidisipliner ekip içerisine, pediatrik endokrinologlar, pediatrik ürologlar, çocuk cerrahları, jinekologlar, genetikçiler, pediatrik radyologlar ve davranışsal sağlık profesyonelleri dahil edilmelidir (Ahmed et al., 2016).

Bu hastaların doğurganlık potansiyeli, atipik genital anatomi ve gonadal tümör riski, tedavide dikkate alınması gereken durumlardır (Mouriquand et al., 2016).

46 XY olup dışı yönde yetiştirilecek olan yenidoğana tanı konur konmaz kliteroplasti yapılmalıdır. Gonadektomi yapılan vakalara ergenlik döneminde östrojen replasman tedavisi başlanmalıdır. Bu hastalarda uterus olmadığı için progesteron eklenmesi gerekmez ancak 46 XX olup uterusu olan gonadal disgenezi vakalarına progesteron erişkin dönemde mutlaka eklenmelidir. Vajinal dilatasyon ya da vajinoplasti ameliyatı hasta cinsel aktif yaşa gelene kadar ertelenmelidir. CGB'de gonadektomi kararı, hastanın tanısına, yetiştirilen cinsiyete ve Y kromozom varlığına göre ayarlanmalıdır.

## Vajinoplasti

Vajinoplasti, vajinal displazi, doğuştan vajina yokluğu ve Androjen insensitivite sendromu hastalarının bir kısmı için kabul görmüş bir yaklaşımdır. Frank dilatasyon yöntemi, ACOG dahil olmak üzere birçok tıbbi kuruluş tarafından vajinal agenezi için birinci basamak tedavi olarak önerilmiştir (ACOG 2006).

Konjenital vajinal agenezi tanısı olan hastalarda amaç fonksiyonel bir vajina yaratmaktır. McIndoe Yöntemi en çok tercih edilen

tekniktir. Bu teknikte öndeki mesane ve üretra ile rektum arasında bir kanal oluşturularak kalça, uyluk veya kasıktan alınan cilt grefti ile epitelizeasyonun oluşması sağlanır. Alınan greft yumuşak bir kalıp etrafına sarılarak vajene yerleştirilir. Bu yöntemin avantajları tek seansta yapılabilmesi ve komplikasyon oranının az olmasıdır. Vajen girişinde sirküler skar oluşması, deri greftlerinin tekrar kontrakte olarak yeni yapılan vajenin daralması, doğal lubrikasyonun olmaması ile hissin yetersiz olması ise yöntemin dezavantajlarıdır. Bu işlem için amniyotik zar, kutanöz ve myokutanöz flepler, bağırsak veya emilebilir adezyon bariyeri de kullanılabilir (Fotopoulou et al., 2010). Ameliyat sonrası vajinal darlık gelişmemesi için vajinal dilatasyon mutlaka uygulanmalıdır. Bunun için uygulanan kalıp vajina esnedikçe aşamalı olarak büyütülmelidir. Vajinal kalıp ilk 6 hafta defekasyon dışında sürekli, sonraki 6 hafta sadece geceleri kullanılmalıdır. 3. aydan sonra haftada iki kez dilatatör uygulama ya da cinsel ilişki önerilmelidir.

Neovajen için rektosigmoid kolon kullanılması, vajenin doku ve görüntüsüne benzemesi ile birlikte doğal lubrikasyonunun olması ve yeterli büyüklükte doku sağlaması açısından tercih edilebilir. Ancak bu vakalarda mukus üretimi aşırı ve rahatsız edici olabilir. Ayrıca abdominal cerrahi girişim gerektirmesi ve barsak anastomozuna bağlı kolit, peritonit, stenoz gibi ciddi komplikasyonlar karşımıza çıkabilir.

Neovagina oluşturmak için hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın, tanının ve tedavisinin psikolojik etkisi multidisipliner bir ekip tarafından yönetilmelidir. Bu şekilde psikoseksüel ve anatomik olarak çok daha iyi sonuçlar alınabilir.

## **Cinsiyet değiştirme tedavisi sonrası jinekolojik sorunlar ve doğurganlık üzerindeki etkisi**

Cinsiyet disforisi, kişinin doğumda atanan cinsiyeti ile tanımladığı cinsiyetin uyuşmaması nedeniyle içsel psikolojik çatışma yaşaması durumudur. Bu bireyler, cinsiyet karmaşası ile ilişkili sıkıntıyı hafifletmek için hormon tedavisi ve/veya cinsiyet değiştirme ameliyatı geçirmeyi tercih etmektedirler. Bu tedavi seçenekleri genellikle cinsiyet disforisi semptomlarını hafifletirken aynı zamanda depresyonu azaltıp benlik saygısını artırmaya yardımcı olur (Gorin-Lazard ve et al., 2013). Ancak geçiş sürecini başlatmadan önce bu durumun üreme potansiyellerini olumsuz etkileyebileceği konusu gündeme getirilmelidir.

Erkekten kadına dönüşüm ameliyatları sonrası ileri dönemde hastalar jinekoloji polikliniğine hipertrofik skar dokusu, asimetri, rektovajinal fistül gelişimi, vajinal darlık, üretral darlık, üretral meatusta şekil bozukluğu veya şişlik, vajinal prolapsus ya da vajina içi kıllanma gibi sorunlarla başvurabilirler. Bu komplikasyonlar medikal ve cerrahi revizyon gibi uygulamalarla kontrol altına alınabilir.

Transseksüel kadınlarda penektomi ve orşiektomi, transseksüel erkeklerde histerektomi ve bilateral salpingooferektomi geri dönüşü olmayan kısırlığa yol açacaktır. ACOG, American Society of Reproductive Medicine (ASRM) ve Endocrine Society gibi birçok kuruluş tarafından tüm trans bireylerin tedavi öncesi fertilitenin korunmasına yönelik danışmanlık alınmasını öneren yönergeler bulunmaktadır (ACOG, 2017) (ASRM, 2015). Bu hastalara tıbbi seçenek olarak, transseksüel erkekler için oosit kriyoprezervasyonu, embriyo kriyoprezervasyonu ve yumurtalık dokusu kriyoprezervasyonu ve transseksüel kadınlar için sperm ve testis dokusu kriyoprezervasyonu önerilmelidir.

## Kaynaklar

- Hughes IA, Nihoul-Fékété C, Thomas B, Cohen-Kettenis P.T. Consequences of the ESPE/LWPES guidelines for diagnosis and treatment of disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007; 21:351–65.
- Sadler TW. "Langman's Medical Embryology." XII-th edn, Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2012; p 232-259.
- Hill MA. Embryology BGD Lecture - Sexual Differentiation. Retrieved October 16, 2014.
- Allen L. Disorders of sexual development. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009;36:25-45.
- Houk CP, Lee PA. Consensus statement on terminology and management: Disorders of sex development. *Sex Dev* 2008;2:172-180.
- Coran AG, Polley TZ. Surgical management of ambiguous genitalia in the infant and child. *J Pediatr Surg* 1991;26:812–20.
- Swaab DF, Garcia-Falgueras A. Sexual differentiation of the human brain in relation to gender identity and sexual orientation. *Funct Neurol*. 2009;Jan-Mar;24(1):17-28. Review
- Mercado AB, Wilson RC, Cheng KC, Wei JQ, New MI. Prenatal treatment and diagnosis of congenital adrenal hyperplasia owing to steroid 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2014-2020.
- Yau M, Khattab A, New MI. Prenatal Diagnosis of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin N Am* 45 (2016) 267–281.
- Izquierdo G, Glassberg KI. Gender assignment and gender identity in patients with ambiguous genitalia. *Urology* 1993;42:232–42.
- Meyer-Bahlburg HF. Gender and sexuality in classic congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:155–71.
- De Jong TP, Boemers TM. Neonatal management of female intersex by clitorovaginoplasty. *Urology* 1995;154:830–2.
- Boehmer AL, Brinkmann AO, Nijman RM, et al. Phenotypic variation in a family with partial androgen insensitivity syndrome explained by differences in 5alpha dihydrotestosterone availability. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1240-1246.
- Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *European Journal of Endocrinology*, 2017;177(3), G1-70.
- Foudila T, Söderström-Anttila V, Hovatta O. Turner's syndrome and pregnancies after oocyte donation. *Human Reproduction*, 1999;14 (2), 532-5.
- Folch M, Pigem I, KonjeJC. Müllerian agenesis: etiology, diagnosis, and management. *Obstet Gynecol Surv* 2000;55:644-9.
- Li S, Qayyum A, Coakley FV, Hricak H. Association of renal agenesis and mullerian duct anomalies. *J Comput Assist Tomogr* 2000;24(6):829-34.
- Ozyazgan I, Yontar Y, Aygen EM, Aydin A. Use of infragluteal folds as a full-thickness skin graft donor site for construction of the neovagina in cases of Mullerian agenesis. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2018;44(10):1985–1994.
- Mee-Hwa Lee. Non-surgical Treatment of Vaginal Agensis Using a Simplified Version of Ingram's Method *Yonsei Med J.* 2006; 47: 892–895.
- Nonsurgical diagnosis and management of vaginal agenesis. Committee on Adolescent Health Care. American College of Obstetrics and Gynecology. Number 274, July 2002.
- Ahmed SF, Achermann JC, Arlt W, et al. Society for Endocrinology UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development (Revised 2015). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016; 84:771–88.
- Mouriquand PD, Gorduza DB, Gay CL, et al. Surgery in disorders of sex development (DSD) with a gender issue: If (why), when, and how? *J Pediatr Urol.* 2016; 12:139–49.
- ACOG Committee opinion no. 355: vaginal agenesis: diagnosis, management, and routine care. *Obstet Gynecol* 2006;108:1605–9.
- Fotopoulou C, Sehoul J, Gehrmann N, Schoenborn I, Lichtenegger W. Functional and anatomic results of amnion vaginoplasty in young women with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Fertil Steril* 2010;94:317–23.
- Gorin-Lazard A, Baumstarck K, Boyer L, et al. Hormonal therapy is associated with better self-esteem, mood, and quality of life in transsexuals. *J Nerv Ment Dis* 2013;201:996–1000.
- Committee on Adolescent Health Care of the American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion No. 685: care for transgender adolescents. *Obstet Gynecol* 2017;129:e11–e16.
- Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Access to fertility services by transgender persons: an Ethics Committee opinion. *Fertil Steril* 2015;104:1111–1115.

# Cinsiyet Gelişim Bozukluklarında Sekonder Malignansiler

## 23

Halil TOSUN, Hüseyin TUĞRUL TİRYAKİ

### Giriş

Genital organların ve gonadların gelişim süreci, belirli aralıklarla ekspresyon gerektiren multipl genlerin yanı sıra gonadal farklılaşmaya izin veren çeşitli transkripsiyon faktörleri ve hormonlar tarafından yönlendirilen karmaşık bir süreçtir. Bu süreç, mezodermden türetilen ürogenital sırtların oluşumu ile yaklaşık 4-6. gestasyonel haftasında başlar[1]. Spesifik sinyal molekülleri, gonadların testislere veya yumurtalıklara farklılaşmasını aktive etmek veya bastırmak için hareket eder[2]. Bu süreçteki bir faktör herhangi bir nedenle etki gösteremezse, gonadal gelişim değişecek ve cinsiyet gelişim bozukluklarına (CGB) yol açacaktır. CGB tanısı konulan bazı hastalarda, germ hücreli neoplazi in situ (GHNIS) ve gonadoblastoma (Gb) gibi premalign durumlar veya seminomlar, seminom olmayanlar ve disgerminomlar dahil malign invaziv germ hücreli tümörler (GHT) geliştirme riski yüksektir[3].

### Cinsiyet Gelişim Bozukluklarında Genetik Patogenez

Genler, sinyal molekülleri ve cinsel gelişimle ilgili hormonlarla ilgili araştırmalar genişledikçe, bu süreçteki farklılıkların nelere sebep olabileceğine dair çeşitli anlayışlar ortaya çıkmıştır. CGB hastalarının patogenezinde bazı genler büyük ölçüde yer almıştır. Kromozom 11p13 üzerinde yer alan Wilms tümör supresor (WT1) geni hem böbrek hem de gonadal gelişimde rol oynar[4]. WT1 fonksiyonundaki bozukluklar, WAGR sendromu (Wilms tümörü, aniridia, genitoüriner anomaliler, Gb ve mental retardasyon), Denys-Drash sendromu (genitoüriner anomaliler, Wilms tümörü ve nefropati), Frasier sendromu (gonadal disgenezi, ilerleyici glomerülopati ve artmış Gb riski) ve Meacham sendromu (genital anomaliler, siyanotik doğuştan kalp kusurları ve pulmoner hipoplazi) gibi tanımlanmış sendromlara sebep olabilir. WNT4 ise, CGB tanılarında rol oynayan başka



bir gendir. WNT4, testis oluşumunu engellemek, yumurtalıkların hayatta kalmasını ve gelişimini desteklemek için hareket eder[5]. 46XY gonadal disgenezi ve 46 XX atipik Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser sendromu ile ilişkilidir. Adrenal, gonadal ve hipotalamik gelişimde rol oynayan bir proteini kodlayan SF1/NR5A1 genindeki anormallikler de çeşitli CGB tanılarıyla ilişkilendirilmiştir[6]. 46XY gonadal disgenezi olan hastalarda SRY'nin yukarıdaki bir proteini kodlayan CBX2 genindeki mutasyonlar bulunmuştur[7]. Erkek yönünde embriyonik gelişimi başlatan gen olan SRY, özellikle 46XY gonadal disgenezi, Turner sendromu + SRY olan hastalarda ve SRY lokusu içeren çeşitli mozaik genotipleri olan CGB'li hastalarda CGB patogenezi ile ilişkilendirilmiştir[8]. SOX9, Sertoli hücre farklılaşmasını destekleyen SRY ile ilgili bir gendir ve SOX9'un mutasyonları, otozomal dominant kampomelik dwarfizm, gonadal disgenezi, persistan Mullerian kanal sendromu ve ovotestiküler CGB ile ilişkilidir[2]. DAX1/NROB1duplikasyonu gonadal disgenezi ve fonksiyon kaybı mutasyonlarına sebep olan, kriptorşidizm ve hipogonadotropik hipogonadizme neden olabilen X'e bağlı adrenal hipoplazi ile ilişkilidir[2]. CGB tanısı almış hastalarda mutasyona uğradığı bulunan diğer üç tanesi ise GATA4, FOG2 ve MAP3K1'dir[9].

Tespit edilen birçok gen anormalliği, CGB hastalarının patogenezinin karmaşıklığını gösterir ve bu hasta popülasyonunda malignite yatkınlığının nasıl ilişkili olabileceğine dair fikir verir.

### Pre-malign Lezyonlar

CGB tanısı almış bazı hastaların artmış malignite riski altında olduğu iyi bilinmektedir[10]. Genel olarak, daha erken bir aşamada tanımlanabilen malignite tipik olarak daha iyi bir

prognosa sahiptir. Gonadoblastoma (Gb) büyük ölçüde CGB'li hastalara özgü bir lezyondur. Patolojik olarak immatür Sertoli hücrelerinin yanı sıra germ hücreleri ve stromal elementlerin karışımı ile kendini gösterir ve kalsifikasyonlar içerebilir. Gb'li hastaların yaklaşık %80'i fenotipik kadın ve %20'si fenotipik erkeklerdir, sıklıkla hipospadias ve bilateral inmemiş testisler ile başvururlar[11]. Ergenlik sonrası hastalarda daha sık görülür ve ortaya çıkar. Neredeyse sadece disgenetik gonadları olan hastalarda, Y-kromozomal genetik materyalin varlığını gerektirir. Stroma invazyonu, vakaların %50'sinde meydana gelen disgerminoma (kadınlarda) veya seminoma (erkeklerde) teşhisine yol açar. Saf gonadoblastom metastaz yapmaz fakat disgerminom metastaz yapabilir, ancak radyasyon tedavisine iyi yanıt verir. Disgenetik CGB'de Gb insidansı, muhtemelen tanıdaki heterojeniteye bağlı olarak %4,7'den %25'e kadar değişmektedir. Genel olarak bakıldığında ise disgenetik gonadların genel tümör riski %15 ile %33 arasındadır[12]. Gb tanısı, genellikle Swyer Sendromu (46 XY tam gonadal disgenezi) teşhisine yol açan, primer amenorenin değerlendirilmesinde yapılır. Tedavisi radikal gonadektomidir. Bununla birlikte, malign transformasyonun arkasındaki patofizyoloji, gelişimsel süreç ve prediktif faktörler açıklığa tam kavuşturulmamıştır.

GHNIS sıklıkla testis tipi dokuya sahip CGB'li hastalarda görülür ve çeşitli testiküler tip GHT'lere dönüşme potansiyeline sahiptir[13]. Gb'ye çok benzeyen GHNIS hücreleri, gelişim sırasında bozulmaya uğrayan ve olgun spermatogonia (testis) için gelişmeyen seminifer tübüllerde bulunan fetal gonositlerdir. GHNIS'nin doğal seyri, bu lezyonların sıklıkla invaziv GHT'ye ilerlediğini, ancak bunun yıllar alabileceğini gösterir (5 yılda %50'si invaziv GHT'ye dönüşür)[14]. Bununla birlikte eğer has-

tada ayrı testis ve yumurtalık elemanları varsa, hem GHNIS hem de Gb aynı gonadda bulunabilir.

## Görüntüleme ve Tarama Yöntemleri

Mevcut tarama seçeneklerinin zayıf duyarlılığı ve özgüllüğü nedeniyle CGB tanılı hastalarda malignite taraması zordur. Genel popülasyonda testis kanseri için önerildiği gibi, palpe edilebilen gonadlarda hastaların aylık kendi kendini muayene etmeleri önerilir[15]. Bununla birlikte, CGB'li birçok hastanın ele gelen gonadları yoktur ve görüntüleme yöntemleri de gerekli duyarlılığa genellikle sahip değildir. Hastalarda aberran yerleşim, heterojen boyutlar ve gelişimsel bozukluklar nedeniyle gonadların yerlerinin bulunması zordur[16]. CGB hastalarındaki gonadların sadece %40-50'sinin ultrason (US) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile tanımlandığı tahmin edilmektedir. Ultrason disgenetik gonadları belirlemede MRI'dan daha hassastır, ancak iv gadolinyumlu MRI daha iyi duyarlılığa ve palpe edilemeyen testislerin lokalizasyonunda ultrasondan daha iyi özgüllüğe sahiptir[16].

Tümör markırları da tarama için başka bir seçenek olabilir. LDH disgerminoma ile ilişkili olabilir, yolk sak tümörlerinde AFP, seminom dışı GHT'lerde, yani koryokarsinom ve bazı seminomlarda ise  $\beta$ -hCG yükseklikleri görülür[17]. Bununla birlikte, tüm tümörler bu tümör markırları (yani teratom, seminom) yükselmez, bu nedenle kesinlikle bazı tümörler gözden kaçabilir.

GHT'lerdeki en son gelişmelerden biri, mikroRNA (miRNA) testinin geliştirilmesidir. MiRNA saptama çalışmalarındaki son veriler, birincil tanı sırasında hem seminomları hem de seminom olmayanları (ancak teratomları değil) doğru şekilde teşhis etmek için serum miRNA

kullanımının (duyarlılık %90 ve özgüllük %86) olduğunu göstermiştir[18].

## Malignensi için Risk Faktörleri

Malignite için üç ana risk faktörü, hastanın karyotipi (özellikle Y kromozomunun varlığı), bir yaşından sonra embriyolojik germ hücre markırlarının ekspresyonu ve gonadların anatomik lokalizasyonlarıdır. Y kromozomu üzerindeki TSPY geninin gonadal varlığı ve ekspresyonu, GHT'lerin gelişiminde rol oynar[19]. Y kromozomu bulunan hastalar genellikle orta ve yüksek riskli olarak kabul edilirler[20]. Burada dikkat edilmesi gereken husus, bir hastanın periferik kan karyotipi, gonadal karyotipine karşılık gelmeyebilir.

Düşük risk kategorisindeki hastalar, Y'si olmayan Turner Sendromu, Tam Androjen İnsensitivite sendromu, 46XX ovotestiküler CGB ve 46XY ovotestiküler CGB'yi içerir[21]. Bu hastalar yüksek risk kategorisindekiler kadar sık pre-malign durumlar veya GHT göstermese de, bu grupta da malignite görülmüştür.

Son çalışmalar, özellikle Klinefelter sendromu ve Persistan Mullerian Kanal sendromu (PMDS) tanılı hastaların yüksek bir malignite prevalansına sahip olduğunu göstermektedir. Yalnız bu hastalarda ilişkili maligniteler GHT'ler olmadığı için profilaktik gonadektomiler önerilmemektedir[22].

OCT3/4 (POU5F1) ve KITL'nin (kök hücre faktörü) 1 yaşın üzerinde uzun süreli ekspresyonu da malign transformasyonda rol oynayabilir[23]. Malignite gelişiminde rol oynayan diğer süreçler arasında, androjen insensitivite hastalarında androjen reseptörü fonksiyon kaybı, 46XY gonadal disgenezide MAP3K1 fonksiyon kaybı mutasyonu (MAPK sinyal yolunun up-regülasyonu), konjenital adrenal hiperplaziye neden olan CYP21A fonksiyon kaybı mutasyonları

ve 46XX karyotipi olan bireylerde ve trizomi 21'li hastalarda germ hücre olgunlaşmasının yapısal gecikmesi yer alır[17].

Intraabdominal gonadlar, uygun şekilde yerleştirilmiş skrotal gonadlardan daha yüksek tümör gelişimi riski altındadır. Ek olarak, non-palpabl gonadlar ne hasta ne de doktor tarafından rutin olarak muayene edilemez ve bu nedenle yüksek risk taşırlar.

### Gonadal Cerrahi

Genel olarak, malignite gelişimi açısından risksiz/düşük risk altında değilse, gonadektomiye erteleyebilecek veya gonadları yaşam boyu tutabilecek bireyleri belirlemek için bir risk sınıflandırma yaklaşımının izlenebileceği belirtilmiştir[16]. Çalışma, özellikle, XY gonadal disgenezisi olan hastalarda, Y kromozomu materyali olan dişilerde ve androjen biyosentez kusurları olan hastalarda streak gonadların erken çocukluk döneminde çıkarılmasını önermektedir. Gonadektomi, invaziv GHT gelişimini önlemek veya GHT'nin daha erken bir aşamada iyileşmesini sağlamak için, ideal olarak adjuvan tedavilerden ve ilgili risklerden kaçınmak için klasik olarak önerilir. Bu strateji çok etkili olmasına rağmen, yanında hipogonadizm ve infertilite ile birlikte gelir. CGB tanılı hastalarda gonadal fonksiyon tipik olarak anormal olsa da, ertelenmiş gonadektominin avantajları olabileceğini düşünmek gerekir. Örnek olarak, Androjen İnsensitivite Sendromu (AIS) hastalarında gonadektomi zamanlaması (pubertal öncesi veya sonrası) tartışmalı olmaya devam etmektedir. Gonadla ilgili inguinal herni ve psikolojik faktörlerin tedavisi puberte öncesi cerrahiye gerektirebilirken, diğer hastalarda puberte sonrası beklenebilir. En ideal yaklaşım, gonadal fonksiyonu (hem hormonal hem de fertilite) korumaya çalışmak için düşük riskli hastalarda gonadla-

rı korumak ve ardından izlemek olacaktır. Daha önce ana hatları verilen belirli risk faktörleri tanımlanmış olsa da, önerilen sürveyans stratejileri (görüntüleme, serum tümör belirteçleri, kendi kendine muayene) şimdiye kadar taramada etkisiz kalmıştır ve bu nedenle klinisyenlere nasıl yapılacağı konusunda rehberlik edecek açık kanıta dayalı kılavuzlar bulunmamaktadır. Malignite öncesi Gb'nin klinik etkisi ve uzun vadeli onkolojik sonuçları da iyi bilinmemektedir. Mevcut durum, hastalara ve ailelere danışmanlık yapma yeteneğini sınırlar ve daha fazla araştırma gerektiren bir alana ihtiyaç vardır.

Post-pubertal yaş grubundaki tümörlerin çoğunluğunun bulgusu, daha sonraki cerrahiye savunurken, ilişkili kasık fıtığı ve gonadla ilgili psikolojik sorunların tedavisi, pubertal öncesi cerrahiye gerektirebilir.

### Sonuç

CGB tanısı ile ilişkili olarak gonadal gelişimdeki bozuk süreç nedeniyle, bu hastalarda gonadal malignite gelişme riski yüksektir. Literatüre bakıldığında, çalışma serilerinin ve sayılarının azlığı nedeniyle, maligniteye dönüşüm kesin risk faktörü ve sınıflaması mevcut değildir. Tanımlı spesifivite ve sensitivitesi yüksek tarama testleri de bulunmamaktadır. Bu nedenle, gerçek maligniteyi normal gelişen dokudan ayırt etmek için gonadların daha gelişmiş histolojik incelemesini kullanan gelecekteki çalışmalar, yalnızca bu çeşitli popülasyondaki gerçek malignite insidansları konusundaki anlayışımızı keskinleştirmeye yardımcı olacaktır.

### Kaynaklar

1. Lucas-Herald A.K. and Bashamboo A., Gonadal development. Understanding Differences and Disorders of Sex Development (DSD), 2014. 27: p. 1-16.

2. Witchel S.F. and P.A. Lee, Ambiguous genitalia, in Sperling Pediatric Endocrinology, 2021, Elsevier. p. 123-174.
3. Ouyang Y., Tan S., Yu Y. et al. Gonadal tumor and malignancy in 118 patients with disorders of sex development with Y chromosome. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2021.
4. Ono M. and V.R. Harley, Disorders of sex development: new genes, new concepts. *Nature Reviews Endocrinology*, 2013. 9(2): p. 79-91.
5. Biason-Lauber A. and Konrad D., WNT4 and sex development. *Sexual Development*, 2008. 2(4-5): p. 210-218.
6. Tantawy S., Mazen I., Soliman H. et al., Analysis of the gene coding for steroidogenic factor 1 (SF1, NR5A1) in a cohort of 50 Egyptian patients with 46, XY disorders of sex development. *Eur J Endocrinol*, 2014. 170(5): p. 759-767.
7. Eid W., Opitz L., and Biason-Lauber A., Genome-wide identification of CBX2 targets: insights in the human sex development network. *Molecular Endocrinology*, 2015. 29(2): p. 247-257.
8. Sekido R., SRY: A transcriptional activator of mammalian testis determination. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 2010. 42(3): p. 417-420.
9. Bashamboo A. and McElreavey K. Human sex-determination and disorders of sex-development (DSD). in *Seminars in cell & developmental biology*. 2015. Elsevier.
10. Looijenga L.H., Remko H., Bertie H.C.G.M. et al. Gonadal tumours and DSD. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2010. 24(2): p. 291-310.
11. Ulbright T.M. and Young R.H. Gonadoblastoma and selected other aspects of gonadal pathology in young patients with disorders of sex development. in *Seminars in diagnostic pathology*. 2014. Elsevier.
12. Cools M., Drop S.L.S., Wolffenbuttel K.P. et al., Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. *Endocrine reviews*, 2006. 27(5): p. 468-484.
13. Lee P.A., Nordenström A., Houk C.P. et al., Global disorders of sex development update since 2006: perceptions, approach and care. *Hormone research in paediatrics*, 2016. 85(3): p. 158-180.
14. Berney, D.M., Looijenga H.J., Idrees M. et al., Germ cell neoplasia in situ (GCNIS): evolution of the current nomenclature for testicular pre-invasive germ cell malignancy. *Histopathology*, 2016. 69(1): p. 7-10.
15. Ebert K.M., Hewitt G.D., Indyk J.A. et al., Normal pelvic ultrasound or MRI does not rule out neoplasm in patients with gonadal dysgenesis and Y chromosome material. *Journal of pediatric urology*, 2018. 14(2): p. 154. e1-154. e6.
16. Alaniz V., Kobernik E.K., Dillman J., Quint E.H. Utility of ultrasound and magnetic resonance imaging in patients with disorders of sex development who undergo prophylactic gonadectomy. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*, 2016. 29(6): p. 577-581.
17. Morin J., Peard L., and Saltzman A.F. Gonadal malignancy in patients with differences of sex development. *Translational Andrology and Urology*, 2020. 9(5): p. 2408.
18. Nappi L. and Nichols C. MicroRNAs as biomarkers for germ cell tumors. *Urologic Clinics*, 2019. 46(3): p. 449-457.
19. Lau Y.F.C., Li Y., and Kido T., Gonadoblastoma locus and the TSPY gene on the human Y chromosome. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*, 2009. 87(1): p. 114-122.
20. Kido T. and Lau Y.-F.C., Roles of the Y chromosome genes in human cancers. *Asian journal of andrology*, 2015. 17(3): p. 373.
21. Looijenga L.H., Hersmus R., Oosterhuis W., et al. Tumor risk in disorders of sex development (DSD). *Best practice & research clinical endocrinology & metabolism*, 2007. 21(3): p. 480-495.
22. Williams L.A., Pankratz N., Lane J., et al., Klinefelter syndrome in males with germ cell tumors: A report from the Children's Oncology Group. *Cancer*, 2018. 124(19): p. 3900-3908.
23. De Jong J., Weeda S., Gillis J.M., Oosterhuis J.W., Looijenga H.J. Differential methylation of the OCT3/4 upstream region in primary human testicular germ cell tumors. *Oncology reports*, 2007. 18(1): p. 127-132.



KISIM 5

# PSİKIYATRİ



# Cinsiyet Gelişim Bozukluklarına Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Bakış Açısıyla Yaklaşım

# 24

Sabide Duygu UYGUN, Birim Günay KILIÇ

Cinsiyet ve onunla ilişkili olarak kullanılan birçok terim bulunmaktadır. Bu bölümde kısaca bu terimler dizgesi tanımlanacaktır. *Bedensel cinsiyet*, doğumda saptanan üreme organlarına göre tayin edilen/atanan kadın ve erkek cinsiyetini tanımlar. *Toplumsal cinsiyet*, toplumdaki cinsiyet rollerine karşılık gelen ifadedir. *Cinsiyet rol davranışı*, bedensel cinsiyete dayalı olarak kurgulanan toplumsal cinsiyet ile doğrudan bağlantılı olan konuşma ve yürüme biçimi, jest ve mimikler, giyim, takı, süslenme tarzı ve saç kesimi, oyunlar ve uğraşlar ile temsil edilir. *Cinsiyet ifadesi* cinsiyet kimliğinin dış görünüm ve davranışlarla ifade edilmesidir. *Cinsel yönelim* bireyin cinsel ve romantik açıdan ilgi duyduğu cinsiyete göre tanımlanan bir durumdur. *Cinsiyet kimliği* ise bireyin kendisini hangi cinsiyette hissettiği ile karakterize olup ikili cinsiyet sis-

teminden çok daha geniş bir çeşitlilik gösterir. Cinsiyet kimliği, biyolojik (genetik, hormonal), gelişimsel ve çevresel (sosyalizasyon ve kültür) bileşenlerin çok yönlü etkileşimi ile şekillenen kişinin kim olduğuna dair içsel bir duygusudur. Cinsiyet kimliği çoğu kişi için bedensel ve toplumsal cinsiyet ile uyumludur. Cinsiyet kimliği yaşam boyunca durağan olabileceği gibi sonraki dönemlerde değişebilir.

Dünyanın varoluşundan günümüze kadar olan süreçte insanlığın toplumsal cinsiyet, cinsiyet kimliği, cinsiyet ifadesi ve cinsel yönelim açısından geniş bir çeşitlilik sergilediği bilinmektedir. Bu çeşitliliğe yönelik olarak "Türk Tabipleri Birliği Etik Bildirgeleri" kapsamında cinsiyet kimliği ve cinsel yönelimi fark etmesizin tüm bireylere ayrımcılık olmaksızın sağlık hizmetlerinin eşit sunulması, kişinin talep ve



gereksinimi üzerine cinsiyet geçişine yönelik ruhsal destek, hormonal tedaviler ve cerrahi işlemler gibi tıbbi müdahalelerin sağlık güven-cesi kapsamında sağlanması gerektiği bildirilmiştir.

Bedensel bağlamda, cinsiyet farklılaşmasının beklendiği gibi kadın ya da erkek yönünde gelişmediği durumlar cinsiyet gelişim bozuklukları (CGB) olarak tanımlanır. Bu bölümde CGB ve cinsiyet kimliğiyle ilgili güncel yazın bilgileri rehberliğinde çocuk ve ergen ruh sağlığı bakış açısı ile CGB olgularına yaklaşım ele alınacaktır.

### **Cinsiyet Gelişim Bozuklukları Bağlamında Cinsiyet Hoşnutsuzluğu**

Tarihsel olarak bedensel ve toplumsal cinsiyetin kadın-erkek olmak üzere ikili yapısı üzerine kurulu hâkim sosyolojik bakış açısı göz önüne alındığında, CGB olan bireylerde cinsiyet kimliği ve cinsiyet rol davranışını değerlendirmenin hassas bir konu olduğu yadsınmaz. Bu yüzden klinik ortamlarda değerlendirme sırasında bireyin cinsiyet rol davranışının ve cinsiyet ifadesinin her zaman cinsiyet kimliğini yansıtabileceği akılda tutulmalıdır.

Kişinin yaşadığı ya da dışı vurduğu cinsiyet kimliği ile doğumda belirlenen cinsiyetin örtüşmemesiyle ilişkili olarak yaşadığı sıkıntı ve zorlanma tıbbi olarak Cinsiyet Hoşnutsuzluğu (DSM-5) veya Cinsiyet Uyuşmazlığı (ICD 11) olarak adlandırılmaktadır. Tanı ölçütleri, bireyin cinsiyet ifadesinden daha çok başka bir cinsiyetten olmayı çok istemesinin açıkça gösterilmesi üzerine inşa edilmiş, varsa cinsiyet gelişim bozukluğunun belirtilmesi istenmiştir.

Cinsiyet rol davranışı ve cinsel yönelimdeki farklılıklar klinik olarak önemli olup ek psikososyal destek gerektirmekle beraber, esasen cinsiyet kimliğiyle ilgili sıkıntılar, hormonal ve

cerrahi tedaviler ile birlikte cinsiyet geçişini gündeme getirmektedir. Bu açıdan aradaki nüans, CGB olan olgularda cinsiyet ile ilişkili gelişimin değerlendirmesinde önemlidir. Cinsiyet kimliğinin kadın ya da erkek yerine, süreklilik gösteren bir spektrumda herhangi bir noktada belirtilebilmesine karşın, CGB olan bireylerin çoğu, genel popülasyona benzer şekilde, doğumda tayin edilen cinsiyeti ile kadın ya da erkek olarak tanımlanmaktadır. Ancak CGB olan bireylerde cinsiyet hoşnutsuzluğu, ikili olmayan cinsiyet kimlikleri ve/veya cinsiyet geçiş oranları genel popülasyona göre daha yüksektir. Bu bireylerde cinsiyet ile ilişkili gelişimdeki çeşitliliğin genel popülasyona göre daha fazla olması, genlerin karmaşık etkileşiminden, perinatal dönemde ve ergenlikte cinsiyet hormonlarına değişen derecelerde maruziyetten ve CGB ile yaşamının ruhsal etkilerinden kaynaklanıyor olabilir.

Bütüncül ve hasta merkezli bir sağlık hizmeti modeli, bireyin cinsiyet hoşnutsuzluğundan kaynaklanabilecek ikincil psikososyal güçlüklerine duyarlı olmalıdır. Bu nedenle, bireyin cinsiyet deneyimi ve cinsiyeti ile ilgili memnuniyet durumu hakkındaki değerlendirme herhangi bir cinsiyet ifadesini damgalamadan ve patolojikleştirmeden gerçekleştirilmelidir. "Tipik veya atipik" gibi bir ikilemi ortaya çıkarmamak için sorular açık uçlu sorulmalıdır. Bu soruların asıl amacı, açık fikirli ve özenli bir ortamda hastalara ve ailelerine CGB'nin bedensel ve ruhsal yönleriyle ilgili destek sağlamaktır.

Yaşam boyu bakış açısıyla yapılan, ileriye dönük ruhsal değerlendirme, CGB olan bireylerde cinsiyet gelişimindeki karmaşıklıkların daha iyi anlaşılmasını sağlar. Ayrıca, bu bireylerde ruhsal bozukluk, kendine zarar verme ve intihar eğilimi yaygınlığının giderek arttığı bilinmektedir. Bu artışın nedenleri olarak; azınlık stresi, utanç, tabu ve gizlilik içinde hayatını sür-

dürmek, kronik hastalık ve CGB ile ilgili fiziksel sekeller ile yaşamak gösterilmektedir.

Sosyal desteğin hasta ve ailesinin ruhsal iyilik hali üzerine olumlu etkileri vardır. Yeterli bilgi paylaşımı gibi tıbbi bakımla ilgili etmenler durumun kabullenilmesini kolaylaştırır. Öte yandan hastanın karar verme sürecine aktif katılımının nihai psikolojik uyuma ve sağlıklı başa çıkma becerilerinin gelişimine olumlu etkileri olduğu da bir gerçektir.

## ÇOK DİSİPLİNLİ YAKLAŞIMIN GENEL İLKELERİ

CGB'larına yönelik hasta merkezli çok disiplinli yaklaşımda, çocuğun hem bedensel durumu hem de ruhsal iyilik hali dikkate alınır. Çocuk yanı sıra aileyi de psikososyal açıdan destekleyen, çocuğu cinsiyet açısından herhangi bir sosyal norma dâhil etme çabası içermeyen, damgalamadan uzak, çocuğu ve aileyi utanmak yerine açık olmaya ve başkalarıyla ilişkiler kurmaya teşvik eden bir tutum benimsenir. Bu yaklaşımda ilke, klinik belirsizlikler de dâhil olmak üzere tanı, tedavi ve izlem hakkında çocuğa ve aileye karşı dürüst olmaktır. Bu süreç, genital cerrahi ve hormonal tedavilere karar verme noktasında ailenin ihtiyacından çok çocuğun karara aktif katılımına kadar beklemeyi hedefleyen, gelişimsel sürece paralel devam eden boyutsal değerlendirmeye göre yeniden düzenlenen dinamik bir yapı üzerinde inşa edilmelidir.

CGB'larının yönetiminde, çocuk ve ergen psikiyatrisi, klinik psikoloji, tıbbi genetik, jinekoloji, pediatrik cerrahi, pediatrik endokrinoloji, pediatrik üroloji, hemşirelik, sosyal hizmetler ve gerekli durumlarda diğer dallar da olmak üzere bir dizi disiplinin iş birliği ile hastaya özel değerlendirme, tedavi ve izlem sağlanabilir.

Hasta merkezli yaklaşımın doğası gereği, bir hasta için normal olanın diğer hastalar için normal sayılamayabileceği akılda tutulmalıdır. Bu bağlamda sağlanan esneklik çocuğa ve ebeveynlerine değerli olduğunu hissettirir, damgalanmayı azaltır. Çocuğun tedavisinden sorumlu bir hekimin liderliğinde, ekip üyelerini iletişim halinde tutan bir hemşire ya da sosyal hizmet uzmanının koordinatörlüğünde ve ebeveynlerle iletişim halinde olup onları bilgilendiren, çocuk ve ailenin akran desteği gibi sosyal kaynaklarla bağlantısını sağlayan hemşire, psikolog ya da sosyal hizmet uzmanı olan bir irtibat kişisi varlığında, sağlık ekibinin düzenli olarak belirli aralıklarla toplanması ve ilgili alan yazınına en son eklenen bilgiler ışığında olguları bütüncül bir biçimde uzunlamasına değerlendirmesi CGB'nin zamanında, güncel, organize ve tutarlı bir şekilde yönetilmesini sağlar.

## ÇOK DİSİPLİNLİ EKİPTE ÇOCUK VE ERGEN PSİKİYATRİSTİNİN GÖREVİ

Bu ekipte çocuk ve ergen psikiyatristinin görevi, çocuğun cinsiyet kimliğinin belirlenmesinden çok tıbbi karar verme sürecine katılma yeteneğinin olgunlaşmış olgunlaşmadığının belirlenmesi üzerine bilişsel durumunun değerlendirilmesidir. Bunun yanı sıra çocuğun ruhsal açıdan değerlendirilmesi ve desteklenmesi, duygusal ve davranışsal sorunlarının tanısı, tedavisi ve izleminin sağlanması, ebeveynlerin koruyucu ve sağaltıcı psikososyal destek almalarının sağlanması, ebeveyn/çocuk ilişkisinin değerlendirilmesi ve sağlıklı ebeveyn/çocuk ilişkisinin desteklenmesi de önemli görevleri arasında yer alır.

Çocuğun cinsiyet kimliği, gen-çevre etkileşimi zemininde karmaşık bir şekilde gelişir. Dolayısıyla çocuğun ilerleyen dönemde hangi cinsiyet ile özdeşleşeceğini ne üreme organla-

rı ne de cinsiyet hormonları doğrudan belirler. Cinsiyet tayini değerlendirmesi, doğum sonrası ilk değerlendirme ve çocuğun tıbbi kararlara katılabileceği zihinsel olgunluğa eriştiği dönemdeki değerlendirme olmak üzere temelde iki basamaklı bir prosedür olarak tanımlanabilir. Çocuk ve ergen psikiyatristi, çocukların ve ailelerin yanında, çocuğun kimlik keşfini sürdürmesine izin veren önyargısız, destekleyici rehberliğini sürdürmelidir.

### **Sağlık Ekibinin Her Bir Aşamada Dikkat Etmesi Gereken İşlemler**

- Öykü alma ve fizik muayene aşamasında, sağlık personeli sayısı aileden önemli ölçüde fazlaysa, aile genellikle bunalmış, korkmuş ve susturulmuş hisseder. Bu nedenle, ailesi yanında bir bebeğin ya da farkında olacak kadar büyük bir çocuğun fizik muayenesi sırasında, özellikle genital muayene de yapılacaksa, en az sayıda sağlık personelinin ortamda bulunması tavsiye edilir.
- Mümkün oldukça ölçüm içeren genital muayenelerin tekrarlarından kaçınılmalıdır. Cinsiyetten bağımsız bir dil kullanarak çocuğun adı ile seslenmek, fizik muayene sırasında “iyi bir bebeksin”, “çok iyi gidiyorsun küçüğüm” veya “neredeyse bitti bebeğim” gibi nazik ifadeler ile konuşmak çocuğu ve aileyi rahatlatarak, model olarak ebeveyn/çocuk bağlanmasını destekleyecektir.
- Çocuk, fizik muayene sırasında artan tıbbi müdahalenin farkında olacak kadar büyükse, ekipteki ruh sağlığı ve sosyal hizmet uzmanları, çocuğun anlayabileceği ölçüde neler olup bittiğini çocuğa dürüst, güven verici ve sevgi dolu bir biçimde açıklama konusunda ebeveynlere yardımcı olmalıdır.
- Genital muayene sırasında tıbbi amaçlı fotoğraflama hastanın tedavisi için gerekli

olanla sınırlandırılmalı, fotoğraflar hastanın sağlık kayıtları dışında tıbbi yayınlarda eğitim amaçlı izinli olsa dahi kullanılmamalıdır. Hasta ergenlik ve genç yetişkinlik döneminde internet üzerinden çıplak fotoğraflarına ulaşabilir ve bunlardan rahatsızlık duyabilir.

- Tıbben gerekli olmasına karşın ebeveyn öz geçmişinin ayrıntılı olarak sorgulanması da istemeden ebeveynde sorumluluk hissi ve CGB hakkında suçluluk duyguları yaratabilir. Değerlendirme sırasında bu tür sorular tıbbi nedeni açıklanarak sorulmalı, gereksiz tekrardan kaçınılmalıdır. Sağlık ekibi mahremiyet ve saygı çerçevesinde çocuğun ve ailenin utanç ve panik gibi her türlü olumsuz duygusunu azaltan güven veren sakin bir ortam sağlamak için çaba göstermelidir. Bu şekilde sağlık ekibi tarafından damgalanmaya sebep olabilecek çocuğa ve aileye doğrudan ya da dolaylı olarak verilen kaysıtsız ama uygun olmayan mesajlar en aza indirilebilir.
- Çocuk ve ailesi dış dünyada da çocuğun tıbbi durumundan dolayı utanmaları gerektiğine dair doğrudan ya da dolaylı mesajlarla karşılaşabilir. Ruh sağlığı uzmanları, utanç duygusu ve olumsuz deneyimler hakkında konuşmak için düzenli görüşmeler planlayarak çocuğa ve ailesine yardımcı olabilir.
- Ruh sağlığı uzmanları, bu olumsuz yaşantıların çocuğun genital cerrahi ve hormonal tedavileri ile bir şekilde durdurulabileceği izlenimi vermekten kaçınılmalıdır. Bu izlenim çocuğun tıbbi tedavilerinin ailede hemen rahatlatma sağlayacağı gibi bir yanlış algıya neden olabilir, sağlık ekibine ek yük ve baskı oluşturabilir.
- Utanma duygusu ile baş etmenin en iyi yolu onun hakkında yüksek sesle ve doğrudan konuşmaktır. Utanç, konuşulmadığına tecrit edici ve ürkütücü bir durum işlevi gö-

rür. Ebeveynleri en başından itibaren başkalarıyla konuşmaya teşvik etmek, ailenin utanmasını ve kapanmasını önleyecek, cinsiyet geçişi durumunda ise güvenilir aileler ve arkadaşlar aracılığıyla uyum sürecini kolaylaştıracaktır. Özellikle benzer zorlukları yaşayan çocuklar ve ebeveynlerinin akran desteği sayesinde çocuk ve aile önemli bir ilerleme kaydeder.

- Değerlendirme aşamasında sağlık ekibi ve ebeveynlerin toplantılarda yüz yüze konuşabilmesi için herkesin aynı seviyede oturtulması önerilir. Aileye çocuğun tanısı, tedavisi ve seyri hakkında bilgi verilirken cinsiyet gelişimi görsel materyaller aracılığıyla açıklanmalı, genital muayene sırasında ailenin aşına olmadığı tıbbi terminoloji anatomi gösterilerek somut bir biçimde anlatılmalı, ebeveynler soru sormaya ve kaygılarını dile getirmeye teşvik edilmelidir.
- Sağlık ekibinin ebeveynler ile birlikte kaygılarının yanı sıra çocuğun ve ailenin güçlü yönlerini ve umutlarını konuşması, olgunun kapsamlı bir bakış açısıyla ele alınmasını sağlar. Bu sırada sağlık personeli, çocuğun ve ailenin tuhafılık hissine istemeden de olsa katkıda bulunmamak için yoğun tıbbi terminoloji içeren korkutucu ve belirsiz bir dil (psödohermafrodit ve interseks gibi) kullanmaktan kaçınmalıdır. Açıklığı ve kabulü destekleyen herkes tarafından anlaşılır sözel ve bedensel bir dil kullanılmalıdır. Sağlık ekibi ve ebeveynlerin daha sonra tekrar dinleyebilmesi için değerlendirme toplantılarının sesli olarak kaydedilmesinin yararlı olacağı bildirilmektedir.
- Değerlendirme aşamasında kendisinden bahsedildiğini anlayabilecek duruma gelmez çocuğun da toplantılara dâhil edilmesi gerekir. Bu noktada tıbbi durumuyla ilgili yapılacak açıklamalar çocuğun geli-

şimsel düzeyine uygun ve sorduğu sorulara yönelik olmalıdır.

- Resimler üzerinden anlatmak çocuğun bedensel sorunlarını anlamasına genellikle yardımcı olur. Çocuğun her bir gelişim döneminde yapılan açıklamaları doğru anladığından emin olmak gerekir. Yanlış anlaşılma olmaması için çocuk ebeveynlerinin yanında bilgilendirilir.
- Çocuğa tıbbi geçmişi ve durumu hakkında gerçeği söylemek, çocuğun tıbbi bakım kurallarına uymasının genel sağlık ve yaşam kalitesi açısından yararlarını anlamasını sağlar.
- Güven temelli hasta-doktor ilişkisi bağlamında çocuk soru sormaya, korkularını ve endişelerini dile getirmeye teşvik edilir. Ebeveynler ve ruh sağlığı uzmanlarının iş birliği ile en geç 16 yaşına gelene kadar çocuğa tıbbi durumu bütünüyle açıklanmalıdır. Bu şekilde hasta 18 yaşına gelip tıbbi kayıtlarına ulaşabilme hakkına sahip olduğunda hiçbir sarsıcı sürprizle karşılaşmaz.
- Cinsiyet tayini, acil tıbbi veya cerrahi müdahale gerektirmeyen sosyal ve yasal bir süreçtir. Çocuğun doğum sonrası ilk cinsiyet tayinine ebeveynleri tarafından karar verilir.
- Ekipteki ruh sağlığı uzmanları, CGB ve cinsiyet tayinini anlama, bu sürece aktif katılım ve sorumluluk alma ve CGB olan bir çocuğu yetiştirme becerileriyle ilgili olarak ebeveynlerin eğitim düzeylerini, bilişsel kapasitelerini ve baş etme becerilerini değerlendirmelidir.
- Sağlık ekibinin buradaki esas rolü, çocuğun anatomisi ve fizyolojik durumu (hormon üretimi, hormon reseptörleri, iç ve dış genital organların anatomisi gibi) ile ilgili test sonuçlarını yorumlayarak cinsiyet gelişim bozukluğunun etiolojisi ve seyri hakkında ebeveynleri bilgilendirmek, geçmişteki

benzer vakalarının gidişatı ile ilgili deneyimlerini paylaşmak ve ebeveynlerin karar verme sürecine yardımcı olmaktır.

- Cinsiyet tayininin ikinci basamağı, tıbbi kararlara katılabilecek zihinsel olgunluğa erişen çocuğun kendilik kimliğiyle hangi anatomik özelliklerinin uyumlu olduğuna kendisinin karar vermesine izin vermek olacaktır.
- Sağlık ekibi, CGB olan çocuklarda doğum sonrası tayin edilen/atanan cinsiyeti ile uyumsuz hissetmenin genel popülasyona göre daha olası olduğunun farkında olmalı, ebeveynleri de bu konuda bilgilendirmelidir.
- Çocuğun belirli bir cinsiyete özgü olmayan anatomik özelliklerini ve davranışlarını olgu bazında normal olarak ele almak gerekir. İzlem boyunca, çocuğun farklı özelliklerini ve davranışlarını ekibin destekleyici yaklaşımı aile üyelerinin bu kabulü modellemesi açısından önemlidir. Ebeveynler her çocuğun kendine özgü ve sevilebilir olduğu konusunda desteklenmelidir.
- Çocuğun sağlığına yönelik acil bir tehdidi ortadan kaldırmayı amaçlayan cerrahi ve hormonal tedaviler, mümkün olan en kısa sürede gerçekleştirilmek üzere planlanmalı, ebeveynlere ve yaşı uygun ise çocuğa açıklanmalıdır.
- Bunun dışındaki tüm elektif cerrahi ve hormonal tedavilerin çocuğun tıbbi karar verme sürecine katılabileceği zamana kadar ertelenmesi gerekir. Genital görünümü "normalleştirme" amacıyla planlanan cerrahi tedaviler, sağlık ekibinin ebeveynlere çocuğun koşulsuz olarak kabul edilebilir ve sevilebilir olduğu yönündeki mesajını zayıflatabilir.
- Ebeveynin sıkıntısı yoğun olduğunda çocuğun cerrahi tedavisinden çok ebeveyne

akran desteği ve sağaltıma yönelik ruhsal destek sağlanmalıdır. Düşük riskli cerrahi tedaviler de dahil olmak üzere, tüm genital cerrahi tedavileri takiben cinsel haz duyumunda azalma, cinsel işlev bozukluğu veya kronik ağrı gelişebilir. Cerrahi tedaviler, belirli riskler taşıdığından, cinsel duyum ve işlevi bireyin cinsellikten zevk almasının yanı sıra yakın ilişkiler kurma ve sürdürme kapasitesi için de hayati önem taşıdığından, hastaya özerkliğine ve kişiliğine değer verildiğini gösteren bir ortamda sunulmalı, hangi tedaviyi seçeceğine kendisinin karar vermesine olanak sağlanmalıdır.

- Erken dönemde genital cerrahi tedavilere ihtiyaç olduğu kanıtlanamamış olup "belirsiz" genital anatomi ile büyüyen çocukların psikososyal sorunlar açısından genel popülasyondan daha fazla risk altında olmadığına dair kanıtlar tutarlı bir şekilde giderek artmaktadır.
- Tıbbi müdahaleler, ebeveynlerin "en kötü durum senaryoları" hakkındaki korku ve kaygılarına ya da "belirsiz" genital anatominin cerrahi tedaviyle belirli bir cinsiyete özgü üreme organına dönüştürülmesiyle çocuğun cinsiyet kimliğiyle ilgili belirsizliklerin de ortadan kalkacağı yönündeki yanlış inanç ve beklentilerine göre değil çocuğun acil tıbbi ihtiyacına göre planlanmalıdır.
- Hasta, riskler ve seçenekler hakkında bütünüyle bilgilendirilip çıkarılmasını talep etmedikçe, sağlıklı ve işlevsel gonadal doku yerinde kalmalıdır.
- Değerlendirme sırasında gonadal tümör gelişme riskinin CGB etiolojisine göre değiştiği unutulmamalıdır. Üreme teknolojilerinin ilerlemesi ile hali hazırda infertil olduğu düşünülen bazı bireyler için gelecekte doğurganlık potansiyeli mümkün olabilir. Sağlıklı gonadal dokunun çıkarılması, ge-

lecekteki olası doğurganlığın kaybına ve endojen hormonların etkilerinden faydalanamamaya yol açar, bu nedenle ancak bütünüyle bilgilendirilmiş olan hastanın isteği üzerine bu işlem gerçekleştirilebilir. Bu aşamada çocuğun bilişsel kapasitesinin değerlendirilmesi, tıbbi karar verme sürecine ne ölçüde katılabileceğini belirlemeye yardımcı olur.

- Elektif cerrahi tedavilere benzer şekilde, hormonal tedaviler için de ergenlik dönemine kadar beklenebilir. Cinsiyet hormonlarının erken uygulanması, çocuğun gelişen kendilik kimliği ile uyumsuz fizyolojik ve davranışsal değişikliklere neden olabilir. Bu yüzden ergenlik dönemine gelindiğinde ruh sağlığı uzmanları çocuğun cinsiyet kimliğini ve zihinsel olgunluğunu değerlendirmeli, endokrinologla birlikte eksojen hormon tedavilerinin riskleri konusunda çocuğu bilgilendirmeli ve cinsiyet hormonu seçeneklerini sunmalıdır.
- Bireyin genel iyilik hali ve olumlu bir benlik duygusu oluşturmaya için önemli bir bileşen de cinsel sağlığıdır. Sağlık ekibinin eksik bilgilendirmesi, tekrarlayan genital muayeneler, gonadektomi, genital cerrahi ve hormonal tedaviler, cinsel işlev bozukluğuna ve cinsel işlev bozukluğu ile ilgili ikincil psikososyal güçlükler neden olabilir. Bu açıdan çocuğun yeterli zihinsel olgunluğa erişmesini beklemek, cerrahi ve hormonal tedavilerin hangi riskleri taşıdığını bilmesine ve bu tedavileri ne zaman değiştireceğine veya durduracağına karar vermesine izin verir.
- Ancak önemli sayıda vaka için çocuğun doğum sonrası ilk cinsiyet tayini neticesinde atanan cinsiyeti ile takipteki kendilik kimliği uyumlu olmayabilir. Çocuğun sosyal kimliği değiştiğinde, ebeveyninki de değişir. Dola-

yısıyla çocuk (ve çoğu zaman akranları) sosyal geçişi büyük olasılıkla bir rahatlama olarak görse de ebeveynleri genellikle önemli bir sıkıntı kaynağı olarak değerlendirecektir. Bu nedenle toplumsal cinsiyet geçişi sırasında çocuğa ve ebeveynlerine koruyucu psikososyal destek sağlanmalıdır.

- Bazen de cinsiyet kimliği ergenliğe kadar açıkça ifade edilmeyebilir. Bu durumda, ruh sağlığı uzmanları çocuğun duygularını ve seçeneklerini keşfetmesine yardımcı olurken, sağlık ekibinin ortak kararı ile ergenliği geciktirmek için cinsiyet hormonlarını basılamak üzere ilaç tedavisi (GnRH agonisti) kullanılabilir.
- Ayrıca, çocuğun bulunduğu toplumsal çevreyi değerlendirme, özellikle ergenlik döneminde kritik bir öneme sahiptir. Çocuğun hedef alındığı, zorbalığa uğradığı veya başka şekillerde sosyal veya duygusal olarak risk altında olduğu yönünde herhangi bir kanıt varsa hemen belirlenmeli ve müdahale edilmelidir.

## Kaynaklar

1. Bayram EC, Kılıç BG. Oyun Dönemi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları: Oyun Döneminde Cinsel Kimlik Gelişimi ve Cinsiyet Kimliği Disforisi. Ankara: Türkiye Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Derneği; 2018. s. 369-379.
2. Sarı U, Yıldız Gündoğdu Ö. Cinsiyet Disforisi Multidisipliner Yaklaşım İlkeleri: Çocuk ve Ergenlerde Cinsiyet Disforisi. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2020. s. 108-118.
3. Türk Tabipleri Birliği Etik Kurulu. Türk Tabipleri Birliği Etik Bildirgeleri: Toplumsal Cinsiyet, Cinsiyet Kimliği, Cinsiyet İfadesi, Cinsel Yönelim Eşitliği ve Sağlık Hizmetleri Bildirgesi. Ankara: Türk Tabipleri Birliği Yayınları; 2020. s. 80-84.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5<sup>th</sup> Edition. Washington DC: American Psychiatric Association; 2013.
5. World Health Organisation. International Statistical Classification of Diseases and Related

- Health Problems. 10<sup>th</sup> Revision. Geneva: World Health Organisation; 1992.
6. de Vries ALC. Mental health and body image in individuals with somatic intersexuality: Results from the European 6-country disorders of sex development-life project. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2020; 59(10S): 110.
  7. Sandberg DE, Gardner M, Callens N, et al. Interdisciplinary care in disorders/differences of sex development (DSD): The psychosocial component of the DSD—translational research network. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017; 175(2): 279-292.
  8. Li G, Kung KT, Hines M. Childhood gender-typed behavior and adolescent sexual orientation: A longitudinal population-based study. *Dev Psychol*. 2017; 53(4): 764-811.
  9. Randa ZE, Adanir AS, Önder A, et al. Patients with disorders of sex development undergoing surgical treatment: A psychosocial evaluation in adolescence. *Arch Pediatr*. 2021; 1-5.
  10. Jones T. Intersex studies: A systematic review of international health literature. *Sage Open*. 2018; 8(2): 1-22.
  11. Öçal G. Cinsel farklılaşma sorunlarına genel yaklaşım ve cinsiyet tespitinde genel ilkeler. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci*. 2011; 7(3): 56-64.
  12. Adelson SL, The American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice parameter on gay, lesbian, or bisexual sexual orientation, gender nonconformity, and gender discordance in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012; 51(9): 957-974.
  13. Drescher J. Controversies in gender diagnoses. *LGBT health*. 2014; 1(1): 10-14.
  14. Thomas TR, Hofmann D, McKenna BG, et al. Community attitudes on genetic research of gender identity, sexual orientation, and mental health. *Plos one*. 2020; 15(7): e0235608.
  15. Hines M. Neuroscience and sex/gender: Looking back and forward. *J Neurosci*. 2020; 40(1): 37-43.
  16. Uslu R, Öztö D, Özcan Ö, et al. Factors contributing to sex assignment and reassignment decisions in Turkish children with 46, XY disorders of sex development. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007; 20(9): 1001-1016.
  17. Consortium on the Management of Disorders of Sex Development. Clinical guidelines for the management of disorders of sex development in childhood. California: Intersex Society of North America; 2006.
  18. Consortium on the Management of Disorders of Sex Development. Handbook of parents. California: Intersex Society of North America; 2006.
  19. Cools M, Nordenström A, Robeva R, et al. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): A consensus statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2018; 14(7): 415-429.
  20. Kreukels BP, Köhler B, Nordenström A, et al. Gender dysphoria and gender change in disorders of sex development/intersex conditions: results from the dsd-LIFE study. *J Sex Med*. 2018; 15(5): 777-785.
  21. Roen K. Intersex or diverse sex development: Critical review of psychosocial health care research and indications for practice. *J Sex Res*. 2019; 56(4-5): 511-528.
  22. Ahmed SF, Achermann J, Alderson J, et al. Society for Endocrinology UK Guidance on the initial evaluation of a suspected difference or disorder of sex development (Revised 2021). *J Clin Endocrinol*. 2021; 95(6): 818-840.

# Beyin Gelişimi, Hormonal Değişiklikler ve Cinsiyet Gelişim Bozuklukları

# 25

Esra DEMİRCİ

Gelişim, genotipten farklı fenotiplere değişimin yaşandığı ve plastisitenin eşlik ettiği bir süreç olarak tanımlanabilir. Genotipten fenotipe olan değişimde gelişmekte olan fetüs hücre çoğalması, farklılaşması, olgunlaşması gibi hassas aşamalarından geçerken birçok iç ve dış faktörlerden etkilenmektedir. Beyin gelişimi de benzer şekilde genotip ve çevresel faktörler arasında etkileşimin olduğu dinamik bir süreç olarak karşımıza çıkmaktadır. Diğer organlardan farklı bir şekilde beyin gelişimi intrauterin dönemde başlamakta, bebeklik, çocukluk ve ergenlik dönemlerinde de gelişmeye ve şekillenmeye devam etmekte, sonuç olarak gelişiminin tamamlanması uzun bir sürece yayılmaktadır. Cinsiyet kimliği ve cinsel yönelim bu gelişimsel süreçte insan biyolojisinin, altında yatan mekanizmaları halen tam olarak açıklanamamış bir yönü olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bir bireyin biyolojik cinsiyeti, kromozomal yapısına ve cinsel organlarına göre kişinin erkek ya da kadın olması anlamına gelmektedir. Sosyal, tıbbi ve yasal bağlamda insanları iki cinsiyet altında, erkek veya kadın olarak "sınıflandırmak" için kullanılmakta, genellikle doğumda atanmakta ve hayatının geri kalanında bir kişiyle birlikte kalmaktadır. Cinsiyet terimini tanımlamak ise daha zor olmaktadır, çünkü bir kişinin kendini nasıl tanımladığı, bir kişinin toplumsal normlara, faaliyetlere ve genellikle erkekler ve kadınlarla ilişkilendirilen niteliklere nasıl uyduyuyla ilgilidir. Cinsel yönelim, kişinin cinsel çekim nesnesinin cinsiyetini belirtirken, cinsiyet kimliği, kişinin tanımladığı cinsiyet ve toplumsal cinsiyet rolünü ifade eder. Pek çok insan için cinsiyet ve toplumsal cinsiyet uyum içerisindeyken, bazen anatomik vücut yapısı ile cinsiyet kimlik algısı arasında bir uyumsuz-



luk olabilmektedir. Cinsel kimlik ve yönelim kavramları arasındaki ayrım, özellikle cinsiyet disforisi (CD) biyolojik temellerini anlamaya çalışırken önemlidir. Yaşanan veya ifade edilen cinsiyet ile atanan cinsiyet arasındaki uyumsuzluk olan CD, farklı yoğunluk derecelerinde ortaya çıkabilmektedir. Bununla birlikte çok boyutlu bir kimliğin gelişiminde kişinin kişisel kimliğinin bir bileşeni olan, gelişimsel süreçte bilişsel ve biyolojik gelişim ile yakın ilişki içerisinde bulunan cinsiyet kimliğinin ve CD'nin değerlendirilmesi her zaman kolay olmamaktadır. Cinsiyet gelişim bozukluklarında olduğu gibi genotipik cinsiyet ile fenotipik cinsiyetteki uyumsuzluk ya da fenotipik cinsiyetteki belirsizlik klinik olarak karşılaşılan ve cinsel kimlik ile CD'nin değerlendirilmesi gereken klinik bir tablo olarak karşımıza çıkmaktadır. Her biri benzersiz bir işleve sahip olan ve olgun cinsiyet kimliği gelişimine yol açan "Kromozomal cinsiyet, fenotip cinsiyet, beyin cinsiyeti ve olgun cinsiyet kavramları burada devreye girmektedir. Kromozomal cinsiyet, bireyin genetik materyalinin temelini oluşturmakta ve cinsiyet hormonları ile birlikte fetüsün fenotip cinsiyetini belirlemektedir. Beyin gelişimi, cinsiyet organlarından farklı bir şekilde gelişebilmekte, bu da beynin cinsiyet kimliğine özgü organizasyonuna yol açabilmektedir. Fetal dönemdeki embriyonik gelişim ile ergenlik dönemi, yapısal ve işlevsel yeniden yapılanmanın gerçekleştiği, beyin cinsiyet gelişimi için iki anahtar dönem olarak karşımıza çıkmaktadır.

Beyin cinsiyeti olarak tanımlanmamış olmasına rağmen, daha önce tanımlanmış olan "Beden İmajı Ağı" (anterior singulat korteks, medial prefrontal korteks, posterior singulat, prekuneus ve kuneus) beyindeki beden ve cinsiyet temsilini göstermekte, somatoalgılama ve somatotemsil ana sistemler olarak tanımlanmaktadır. Vücut tanımlamasına ilişkin bu

bulgulara rağmen, CD'nin altta yatan gelişim mekanizması halen bilinmemektedir. Normal sınırlarda fenotipik gelişim gösteren bireylerde dahi CD gelişimi anlaşılamamışken "Cinsiyet gelişim bozukluğu" tanılı çocuklarda öngörülmesi daha da güç hale gelmektedir. Bu bölümde beynin gelişimi ve cinsiyeti, hormonların beyin gelişimi üzerine etkisi, "Cinsiyet gelişim bozukluğu" vakaları özelinde CD kavramı tartışılacaktır.

### Çekirdek cinsiyet kimliği ve beyin

Bir çocukta sağlıklı bir cinsiyet kimliği değerlendirilmesinin yapılabilmesi için bazı kavramları tanımlayabilmek önemlidir. Cinsel kimlik tanımı 1960'lı yıllarda yapılmış olup; bir çocuğun herhangi bir cinsiyete ait olma temel inancı çekirdek cinsiyet kimlik olarak tanımlanmıştır. Cinsel kimlik çocuğun erkekler ile kadınları doğru bir şekilde ayırt edebilme yeteneği olarak da tanımlanmış olup; kız çocukların gelişimleri erkek çocuklara göre daha hızlı olabilmektedir. Bir çocuğun cinsel kimlik kazanımı bilişsel bir gelişimin parçası olmakla birlikte duygusal bir farkındalık da içermektedir.

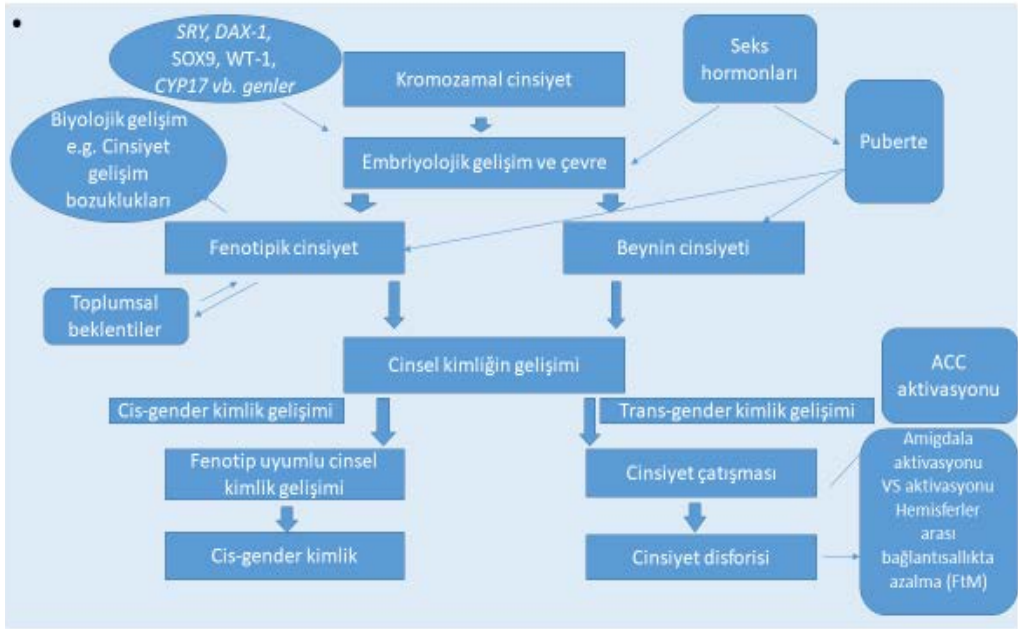
Çocuklarda cinsiyet kimliği gelişimi bazı evrelerden geçmekte, ilk olarak çocuklar kendilerinin ve başkalarının cinsiyetlerini tanımlamayı öğrenmektedirler (Çekirdek cinsiyet kimliği). Çekirdek cinsiyet kimliğinin gelişimi çocukluğun ilk iki yılında başlamakta, bununla birlikte cinsiyet kimlik duygusunun yerleşmesinin 3-4 yaş civarında olduğu bildirilmektedir. İkinci evrede cinsiyetin zaman içinde değişmediği (stability), üçüncü evrede ise cinsiyetin görüntüde ya da etkinliklerde yapılan yüzeysel değişiklikler ile değişmeyeceği (consistency) öğrenilmektedir. Cinsiyet rol davranışları ortalama olarak 2 yaş civarında gelişmeye başlamakta, temel cinsiyet rol davranışları ise 3 yaşında ortaya çıkmaktadır.

Uzun yıllardır bilim, genlerin, hormonların, çevrenin ve/veya sosyalleşmenin cinsiyet kimliği üzerine spesifik etkisi ve şekillendirici rollerini anlamaya odaklanmıştır. Ayrıca, davranışsal cinsiyet farklılıklarının nöral cinsiyet farklılıklarının varlığını ima ettiği düşünüldüğünde, 50 yılı aşkın deneysel araştırmalar beynin cinsel farklılaşmasını oldukça kapsamlı bir şekilde incelemiştir. Elde edilen sonuçlar davranıştaki cinsel farklılıkların beyindeki cinsel farklılıklara bağlı olabileceği fikrinin sorgulanmasına yol açmıştır. Gerçekten de, cinsel dimorfik beyin alanları ile ilgili literatürde bazı tutarsızlıklar vardır. Ayrıca anatomi ve davranış arasında doğrusal bir ilişki bulmak zordur. Ayrıca beyindeki cinsiyet farklılıkları yaşam deneyimlerine bağlı olabilmektedir. Son olarak, iki cinsiyetteki davranış farklılıklarını yansıtan bir kadın ve bir erkek beyni olduğuna dair popüler görüşün sağlam bir bilimsel temeli yoktur. Aksine, tutarlı farklılıklar tespit edilmiş olsa da beyin ve belirli beyin bölgelerinin boyutu, nöronların dizilimi, nörotransmitter içeriği, reseptör sayısı dâhil olmak üzere erkek ve kadın beyni birbirine çok benzemektedir. Ayrıca erkekler ve kadınlar arasında beyinde bir takım yapısal farklılıkları bildirilmiş olsa da çok az çalışmada beyin cinsiyet farkı davranışsal cinsiyet farklılıklarıyla ilişkilendirilmiştir. Toplam beyin hacmi erkeklerde kadınlardan daha büyük olmakla birlikte birçok bölgede kortikal kalınlık kadınlarda daha fazladır. Erkeklerde amigdala, kadınlarda ise hipokampus daha büyüktür. Stria terminalisin (BSTc) yatak çekirdeğinin merkezi alt bölümünün, cinsiyet kimliği için potansiyel bir biyolojik belirteç olabileceği öne sürülmüş ancak yapılan diğer çalışmalarda BSTc'deki farklılığın yaşam deneyimlerinden ve/veya eksojen hormonal tedavilerden (Lawrence, 2009) kaynaklanabileceği bildirilmiştir.

Transseksüelliğin gelişiminde de beynin doğum öncesi organizasyonunun rolü olabileceği iddia edilmiştir. Bununla birlikte, MRI çalışmalarında bazı transseksüellerde cinsiyet kimliğine uygun, bazılarında ise doğum cinsiyetine uygun bir gri madde hacmi bildirmiştir. Difüzyon tensör görüntüleme ile hem Male to female (MtF) hem de Female to male (FtM) transseksüellerinde beyaz maddeyi inceleyen çalışmalar, doğum cinsiyetinden istatistiksel olarak farklı bir madde mikroyapı modeli (androfilik MtF'de demaskülinize ve gynefilik FtM'de maskülinize) göstermiştir. Ek olarak, görsel-uzaysal ve sözel akıcılık görevi sırasında performans ve bölgesel beyin aktivitesindeki farklılıklar rapor edilmiştir, seks hormonlarının organizasyonel ve aktifleştirici etkilerinden kaynaklandığı ifade edilmiştir.

### **Beyin gelişimi, hormonlar ve cinsel kimlik; Cinsiyet gelişim bozukluklarına dair çalışmalar ne diyor?**

Prenatal ve erken postnatal gelişim sırasında, Hipotalamik-pitüiter-gonadal eksen (HPG), testosteron ve estradiol dahil olmak üzere yüksek düzeyde gonadal steroid üretimi yoluyla merkezi sinir sisteminin cinsel farklılaşmasından ve organizasyonundan sorumludur. Doğum sonrası yaşamın ilk yılından sonra HPG eksenini pubertal başlangıca kadar sessiz kalmakta, pulsatil gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salınımı, hipofiz bezini luteinize edici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) üretmesi için uyarmaktadır. LH ve FSH salınımının genliği zamanla artmakta ve sırasıyla östradiol ve testosteronun salınımı için yumurtalık ve testisler üzerinde etki etmektedir. Gonadal seks steroidleri, meme ve rahim dokusu gelişiminin yanı sıra testis ve penis boyutu ve ya-



**Şekil 1.** Fenotipik cinsiyet ve beyin cinsiyetinin gelişimi

pısı için gereklidir. GnRH salınımının yeniden etkinleştirilmesinden fiziksel olgunlaşmanın ilk belirtilerine kadar olan bu süreçlerin, puberte başlangıcının harekete geçirilmesi için bir yıl kadar sürdüğü düşünülmekte ve birlikte “gonadarche” olarak adlandırılmaktadır.

Beynin cinsel farklılaşması ise, hormonların yanı sıra genler tarafından düzenlenen karmaşık bir süreçle başlamaktadır. Biyolojik cinsiyet gelişimindeki değişiklikler, cinsel gelişim varyasyonlarına yol açmaktadır. Cinsel gelişim varyasyonları, beynin ve cinsel organların uyumsuz cinsel farklılaşmasına ve cinsiyet kimliği ile biyolojik cinsiyet arasındaki uyumsuzluğa neden olabilirken, ergenlik, cinsiyet kimliği gelişiminde bir başka önemli adım olarak hizmet etmekte, cinsiyet hormonlarına bağlı beyin organizasyonu da cinsiyet kimliği gelişimini etkilemektedir (Şekil 1). Yine de do-

ğum öncesi hormonların cinsiyet kimliği üzerindeki etkisinin boyutu hala tartışılmaktadır. Cinsiyet hormonlarının, özellikle androjenlerin, beyinde ve davranışlarda cinsiyet ve cinsiyet farklılıklarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Androjenlere utero maruz kalma sadece üreme anatomisini virilize etmekle kalmamakta, aynı zamanda davranışı kalıcı olarak erkekletirmektedir. MtF transseksüellerinde, erkek çocuklara kıyasla erken gelişim sırasında daha düşük miktarlarda androjene maruz kaldıkları iddia edilmektedir.

Doğum öncesi hormonların etkileriyle ilgili çoğu kanıt, cinsiyet gelişim bozukluğu olan bireylerin değerlendirilmesinden gelmektedir. 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazi (KAH) ve Komplet Androjen Duyarsızlık Sendromu (KAIS) özellikle değerlidir. KAH’lı dişiler tipik bir dişi karyotipine (46,XX)

sahiptir, ancak gebeliğin erken döneminde başlayan yüksek adrenal androjen seviyelerine yol açan genetik bir kusur vardır; genellikle doğumdan kısa bir süre sonra teşhis ve tedavi edilirler, bu nedenle kadınlara özgü doğum sonrası androjenleri düşüktür ve kız çocuğu olarak yetiştirilmektedirler. KAIS'li bireylerin tipik bir erkek karyotipi (46,XY) ve normal testisleri vardır, ancak androjenlere yanıt vermelerini engelleyen kusurlu androjen reseptörlerine sahiptirler, bu nedenle kadınlara özgü fiziksel gelişime sahip olup; kız olarak yetiştirilmektedirler. Yapılan çalışmalarda kontrollere kıyasla KAH'li kadınlarının çocukluk döneminde daha fazla cinsiyetler arası rol davranışı ve örüntüleri gösterdiği, tipik olarak erkek oyuncakları tercih ettiği bildirilmiş, bununla birlikte daha tipik erkek davranışlarına dair güçlü kanıtlar olsa bile 46,XX KAH tanılı bireylerin çoğunluğunun (%95) kadın olarak yetiştirildiği ve kadın cinsiyet kimliği geliştirdiği, sadece birkaç CD vakası tanımlandığı bildirilmiştir. Yine de bu oranın genel popülasyondaki CD oranının üzerinde olduğu (%3'e karşı %0,002-0,003, APA, 2013) vurgulanmış olup, cinsiyet kimliğinin genital virilizasyondan tahmin edilemeyeceği de ifade edilmiştir. Diğer yandan KAH'li bebeklerin doğumda erkek cinsiyete atandığı durumlara dair yapılan küçük örneklemli bir çalışmada, vakaların %12'sinin CD yaşadığı ve kendilerini kadın cinsiyetiyle ilişkilendirdiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, doğumda erkek olarak atanan ileri derecede virilize 46, XX vakanın sonuçlarını değerlendiren başka bir çalışmada ise erkek olarak atanan on iki 46, XX KAH vakasından oluşan küçük bir çalışma popülasyonunda, on kişinin atanan cinsiyette ısrar ettiği ve erkekler gibi özgü ve tatmin edici bir yaşam sürdürdüğü bildirilmiştir. Buna göre, konjenital veya edinilmiş genital kusurlar (örn. mikropenis, kloakal ekstrofi, kazara ablasyon penisi) nedeniyle kız

olarak yetiştirilen, cinsiyete özgü androjen düzeyleri yüksek 46,XY bireylerinden elde edilen kanıtlar, cinsiyet kimliğinde bir değişkenlik olabileceğini göstermektedir. Bu sonuçların çocukların sosyal çevresi ile doğum öncesi androjen maruziyetinin cinsiyet kimliği gelişiminin özel bir belirleyicisi olmadığını gösterdiği vurgulanmıştır.

Cinsiyet kimliğiyle ilgili olarak, KAIS'li 46, XY kadınların, psikososyal özellikleri ölçen değerlendirmelerde tipik kadın tepkilerinin gösterdiği gibi, kadın atamalarında hemen her zaman rahat hissettikleri bildirilmektedir. KAIS çalışmalarının kapsamlı bir incelemesinde, değerlendirilen 156 kişiden hiçbirinde erkek-cinsiyet kimliği bildirilmemiş olup, hormonların kromozomal bileşime göre erkek-cinsiyet kimliğini daha fazla etkilediği iddia edilmiştir. Ancak KAIS bireylerinde saptanandan daha yüksek oranlarda CD olduğunu tanımlayan, giderek artan sayıda literatür ve vaka raporları bu iddianın daha önce düşünüldüğü kadar somut olmadığını göstermektedir.

Bazı klinik durumlar da pubertal hormonların rolünü düşündürmektedir. Son yıllarda, pubertal hormonların etkisi üzerine yapılan hayvan çalışmaları, beynin yeniden şekillenmeye devam ettiğini ve pubertal gelişim sırasında seks steroidleri tarafından cinsel olarak daha da farklılaştırıldığını ortaya koymuştur. 5- $\alpha$ -redüktaz eksikliği sendromu, çevresel etkinin ve biyolojinin etkilerini birbirinden ayırmının son derece zorlaştığı alışılmadık bir durumdur. Testosteronun pubertedeki aktivasyon etkileri, muhtemelen in utero organizasyonu ile birleştiğinde, cinsiyet rolü ve kimliğindeki değişikliği belirleyen faktörler gibi görünmektedir.

5  $\alpha$ -redüktaz eksikliği sendromundan etkilenen bireyler tipik olarak kız olarak yetiştirilmekte; bununla birlikte, testislerden testoste-

ron salgılarının yükseldiği ergenlik yıllarında, büyük çoğunluğunda başlangıçtaki cinsiyet ataması değişmektedir. Genital erkekleşme derecesi ile herhangi bir korelasyon olmaksızın 5alfa-redüktaz eksikliği olan bireylerin %56-63'ünde ergenlik döneminde kadından erkeğe bir cinsiyet kimliği değişikliği rapor edilmiştir. Bu gözlem, ergenlik hormonlarının cinsiyet kimliğini etkilemede bir rolü olduğunu düşündürmekte; bununla birlikte kültürel veya diğer çevresel baskıların (aile gibi) da dikkate alınması gerektiği bildirilmektedir. Erkeklerde ergenlik döneminde bireylerdeki bu cinsiyet değişimi, tipik erkek genital gelişimi için gerekli olan yetersiz dihidrotestesteron üretimine rağmen, beyindeki organizasyonel etkilerin kurulduğu şeklinde yorumlanmaktadır.

Son olarak kapsamlı bir metaanaliz çalışmasında cinsiyet gelişim bozukluğu olan kişilerde CD'nin genel prevalansı %15 olarak bildirilmiş, kız olarak yetiştirilen KAH'li bireylerde %4 iken, erkek olarak yetiştirilen KAH'li bireylerde %15 olarak bildirilmiştir. Ayrıca tüm Komplet Androjen Duyarsızlık Sendromu tanılı bireylerin kadın olarak yetiştirildiği ve CD prevalansının %1.7 olduğu, kadın olarak yetiştirilen Parsiyel Androjen Duyarsızlık Sendromu'nda CD prevalansı %12 iken, erkek olarak yetiştirilenlerde %25 olduğu bildirilmiştir. CD, kadın olarak yetiştirilen 5- $\alpha$ -redüktaz eksikliği sendromu'nda (%53) ve 17 Hidroksisteroid Dehidrojenaz 'de (%53) önemli ölçüde yüksek tespit edilmiştir. Bununla birlikte kendi cinsiyet kimliğini erkek ya da kadın olarak tanımlamayan bireylerin varlığını da unutmamak gerekmektedir.

Özetle, her cinsiyet gelişim bozukluğu hastası benzersizdir ve çok disiplinli bir değerlendirme ve uzun süreli psikoseksüel destek gerekmektedir. Farklı cinsel gelişim bozukluklarından elde edilen kanıtlar, temel cinsi-

yet kimliğinin doğum öncesi androjenlerden mütevazı bir şekilde etkilendiğini, ayrıca cinsiyete özgü pubertal hormonların da etkisi olabileceğini göstermektedir. Bu veriler, özellikle KAH bireylerindeki ve bu konudaki genel popülasyondaki cinsiyet kimliği belirleyicilerini biyolojik bir perspektiften henüz tam olarak anlamadığımızı da göstermektedir. XX genetik arka plandaki androjen maruziyetinin, genel popülasyonlarda bulunan tahmini yüzdelerin çok üzerinde oranlarda cinsiyet tayininden memnuniyetsizlik örneklerini arttırabileceği açıktır.

## Kaynaklar

1. Bale TL, Baram TZ, Brown AS, et al. Early life programming and neurodevelopmental disorders. *Biol Psychiatry* 2010;68:314-19.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fifth Edition (DSM-5), 2013.
3. Schwartz SJ, Goossens L, Beyers W, Missotten L. Processes of personal identity formation and evaluation. In: *Handbook of Identity Theory and Research*; 2011.p.77-98.
4. Longo MR, Azanon E, Haggard P. More than skin deep: Body representation beyond primary somatosensory cortex. *Neuropsychologia* 2010;48(3), 655-68.
5. Northoff G, Panksepp J. The trans-species concept of self and the subcortical-cortical midline system. *Trends Cogn Sci* 2008;12(7):259-64.
6. Zucker KJ. Gender identity disorder in children and adolescents. *Annu Rev Clin Psychol* 2005;1:467-92.
7. Ruble DN, Taylor LJ, Cyphers L, Greulich FK, Lurye LE, Shrout PE. The role of gender constancy in early gender development. *Child Dev* 2007;78:1121-36.
8. Martin CL, Ruble DN. Patterns of gender development. *Annu Rev Psychol* 2009;61:353-81.
9. Slaby RG, Frey KS. Development of gender constancy and selective attention to same-sex models. *Child Dev* 1975;46:849-56.
10. Berenbaum SA, Beltz AM. Sexual differentiation of human behavior: effects of prenatal and pubertal organizational hormones. *Front Neuroendocrinol* 2011;32:183-200.

11. Hines M. Prenatal endocrine influences on sexual orientation and on sexually differentiated childhood behaviour. *Front Neuroendocrinol* 2011;32:170-182.
12. Ming GL, Song H. Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system. *Annu Rev Neurosci* 2005;28:223-50.
13. Cahill L. Why sex matters for neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:477-84.
14. McCarthy MM, Wright CL, Schwarz JM. New tricks by an old dogma: mechanisms of the Organizational/Activational Hypothesis of steroid-mediated sexual differentiation of brain and behavior. *Horm Behav* 2009;55:655-65.
15. Lenroot RK, Giedd JN. Sex differences in the adolescent brain. *Brain Cogn* 2010;72:46-55.
16. Luders E, Narr KL, Thompson PM, et al. Gender effects on cortical thickness and the influence of scaling. *Hum Brain Mapp* 2006;27:314-24.
17. Goldstein JM, Seidman LJ, Horton NJ, et al. Normal sexual dimorphism of the adult human brain assessed by in vivo magnetic resonance imaging. *Cereb Cortex* 2001;11: 490-7.
18. Zhou JN, Hofman MA, Gooren LJ, Swaab DF. A sex difference in the human brain and its relation to transsexuality. *Nature* 1995;378:68-70.
19. Hines M. Sex-related variation in human behavior and the brain. *Trends Cogn Sci* 2010;14:448-56.
20. Lawrence AA. Parallels between gender identity disorder and body integrity identity disorder: a review and update. In: Stirn A, Thiel A, Oddo S, (Eds.). *Body Integrity Identity Disorder: Psychological, Neurobiological, Ethical, and Legal Aspects*. Pabst, Lengerich, Germ; 2009. pp.154-172.
21. Kreukels BP, Guillamon A. Neuroimaging studies in people with gender incongruence. *Int Rev Psychiatry* 2016;28:120-8.
22. Hoekzema E, Schagen SE, Kreukels BP, et al. Regional volumes and spatial volumetric distribution of gray matter in the gender dysphoric brain. *Psychoneuroendocrinology* 2015;55: 59-71.
23. Kranz GS, Hahn A, Kaufmann U, et al. White matter microstructure in transsexuals and controls investigated by diffusion tensor imaging. *J Neurosci* 2014;34:15466-75.
24. Burke SM, Kreukels BP, Cohen-Kettenis PT, Veltman DJ, Klink DT, Bakker J. Male-typical visuospatial functioning in gynephilic girls with gender dysphoria organizational and activational effects of testosterone. *J Psychiatry Neurosci* 2016;41:395-404.
25. Gooren LJ, Kreukels B, Lapauw B, Giltay EJ. (Patho)physiology of cross-sex hormone administration to transsexual people: the potential impact of male-female genetic differences. *Andrologia* 2015;47(1):5-19.
26. Schulz KM, Molenda-Figueira HA, Sisk CL. Back to the future: The organizational-activational hypothesis adapted to puberty and adolescence. *Horm Behav* 2009; 55(5):597-604.
27. Grumbach MM, Styne DM. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. In: Larsen PR, Kronenber, HM, Melmed S, Polonsky KS, (Eds.). *Williams Textbook of Endocrinology*. W. B. Saunders, Philadelphia, 2003. pp. 1115-286.
28. Ciocca G, Limoncin E, Carosa E, et al. Is testosterone a food for the brain? *Sex Med Rev* 2016;4:15-25.
29. Berenbaum SA, Beltz AM. How early hormones shape gender development. *Curr Opin Behav Sci* 2016;7:53-60.
30. Burke SM, Cohen-Kettenis PT, Veltman DJ, Klink DT, Bakker J. Hypothalamic response to the chemosignal androstadienone in gender dysphoric children and adolescents. *Front Endocrinol* 2014;5:60.
31. Merke DP, Auchus RJ. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *N Engl J Med* 2020;383(13):1248-61.
32. Meyer-Bahlburg HF. Sex steroids and variants of gender identity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013;42:435-52.
33. Ercan O, Kutlug S, Uysal O, Alikasifoglu M, Inceoglu D. Gender identity and gender role in DSD patients raised as females: a preliminary outcome study. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013;4:86 eCollection 2013.
34. Dessens AN, Slijper FM, Drop SL. Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Sex Behav* 2005;34:389-97.
35. Mazur T. Gender dysphoria and gender change in androgen insensitivity or micropenis. *Arch Sex Behav* 2005;34(4):411-21.
36. Brunner F, Fliegner M, Krupp K, Rall K, Brucker S, Richter-Appelt H. Gender Role, Gender Identity and Sexual Orientation in CAIS ("XY-Women") Compared With Subfertile and Infertile 46,XX Women. *J Sex Res* 2016;53(1):109-24.
37. Juraska JM, Sisk CL, DonCarlos LL. Sexual differentiation of the adolescent rodent brain: hormonal influences and developmental mechanisms. *Horm Behav* 2013;64 (2):203-10.
38. Sobel V, Imperato-McGinley J. Gender identity in XY intersexuality. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2004;13(3):609-22.

39. Cohen-Kettenis PT. Gender change in 46, XY persons with 5 $\alpha$ -reductase-2 deficiency and 17 $\alpha$ -hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency. Arch Sex Behav 2005;34:399-410.
40. Babu R, Shah U. Gender identity disorder (GID) in adolescents and adults with differences of sex development (DSD): A systematic review and meta-analysis. J Pediatr Urol 2021;17(1):39-47.

# Cinsiyet Gelişim Bozukluklarında Adolesan ve Erişkin Dönemde Olası Psikiyatrik Sorunlar

# 26

Melike Kevser GÜL, Esra DEMİRCİ

Cinsiyet gelişim bozukluğu (CGB), genetik, gelişimsel ve hormonal faktörlere bağlı olarak iç ve dış genital yapıların atipik gelişimi ile karakterize bir bozukluktur; etkilenen bireyler dış genital organlardaki ambiguous yapı sayesinde rahatlıkla tanınırken, bir kısmı da postnatal virilizasyon, gecikmiş puberte ve infertilite ile ortaya çıkmaktadır (1). Chicago sınıflandırmasına göre 46, XX CGB, 46, XY CGB ve seks kromozomal CGB grupları altında tanımlanan bu bozukluklarda, kimi zaman enzim eksikliğine bağlı olarak yenidoğan döneminde hayatı tehdit eden durumlarla karşılaşılabilen, kimi zaman sadece iç ve dış genital yapıda farklılıklar olabilmekte, Turner Sendromu ve Klinefelter Sendromu gibi durumlarda ise cinsiyet gelişimiyle ilgili patolojilere ek olarak sendroma ait başka tıbbi problemler de görülebilmektedir. Gelişmekte olan çocuk için uygun cinsiyet ta-

yininin, yapılacak cerrahi işlemin ve uygulanacak hormon tedavilerinin önemli olduğu bu durumda olgular, çocuk ürolojisi/çocuk cerrahi, çocuk endokrinolojisi, çocuk psikiyatrisi ve genetik uzmanlarının bulunduğu konseyde değerlendirilmektedir. Kimi zaman ailenin doğum sonrası durumu benimsemesi zor olabilmekte, hem ebeveynler hem de çocuk ve ergenler için uygun psikiyatrik ve sosyal desteğin sağlanması önem arz etmektedir.

Kronik hastalıklar ve genetik bozukluklarda olduğu gibi CGB olgularında da normal popülasyona göre artmış psikiyatrik bulgu ve semptomlar bulunabilmektedir. Özellikle artan androjen seviyelerinin agresyon gelişiminde önemli bir faktör olduğu bilinmekle birlikte, bu bozukluğa sahip olan bireylerde depresyon ve anksiyete bozuklukları da sık görülmektedir. Aynı zamanda uygun tedavinin ve izlemin



yapılmadığı ya da ergenlik döneminde bulgu veren olgularda cinsiyet gelişimi ile ilgili sorunlar yaşanabilmekte, bu durum yaşam kalitesi, benlik saygısı ve vücut imajı ile ilgili problemlere yol açabilmektedir. CGB' nin tipine göre ruhsal patolojilerin farklılaştığı da görülmektedir. Bu konuyla ilgili yapılmış çalışmalar erişkin dönemde daha sık olmakla birlikte, ergenlik dönemini de değerlendiren araştırmalar bulunmaktadır.

CGB' si olan ergen ve erişkinlerde cinsiyet disforisi ve cinsiyet değiştirme görülebilmekte, bulgular bazen çocukluk döneminden itibaren fark edilir olmaktadır. Bu durum ileride gelişebilecek psikopatolojileri de etkilemektedir. Konuyu daha anlaşılır kılmak için bazı terimleri açıklamakta fayda vardır. Cinsiyet kimliği kişinin kendisini kadın, erkek ya da başka bir cinsiyette tanımlamasını, cinsiyet rolü bireylerin küçük yaşlardan itibaren geliştirdikleri, atfedilen cinsiyet için toplum tarafından benimsenen davranışlarını, cinsel yönelim ise kişinin cinsel ya da duygusal anlamda karşı cinse, kendi cinsine ya da her ikisine birden olan yönelimini ifade etmektedir. Cinsiyet disforisi ise kişinin cinsiyet kimliği ve biyolojik cinsiyeti arasındaki uyumsuzluk sonucu işlevselliğini bozacak düzeyde rahatsızlık duyma halidir. Daha önceleri cinsel kimlik bozukluğu olarak adlandırılan bu durum DSM-5 ile birlikte cinsiyet disforisi olarak tanımlanmaya başlamıştır (2).

Konjenital adrenal hiperplazili (KAH) kız ergenlerde yapılan araştırmada, çocukluk döneminde cinsiyet gelişimiyle ilgili atipik davranışları olanlarda psikiyatrik bozukluk görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir (3). İran' da yapılan bir araştırmada, erkek olarak yetiştirilen 5 $\alpha$ -redüktaz eksikliği tip 2 olguları ve erkek kontrollerin, benzer şekilde erkeklere özgü çocukluk oyunları oynadığı gözlenmiştir. Kız olarak yetiştirilen 5 $\alpha$ -redüktaz eksikliği tip 2

ve KAH olguları erkek kontrollere göre daha az maskülen ve daha fazla feminen bulunurken, kız kontroller ve kız komplet androjen duyarsızlığı olgularına göre ise daha fazla maskülen daha az feminen bulunmuştur. Bu bulgular, androjenlerin cinsiyete özgü çocukluk çağı oyun davranışlarının gelişimindeki rolünü desteklemektedir; daha yüksek seviyelerde fetal fonksiyonel androjenlere maruz kalanlar, okul öncesi yaşlarda daha erkeksi davranışlar sergilemektedir (4).

Cinsiyet disforisi, CGB' nin tipine bağlı olarak değişmekle birlikte genellikle CGB' li bireylerin %8.5-20' sini etkilemektedir. Basit virilizan tip KAH' ı olan hastaların yanı sıra KAH ve şiddetli virilizasyonu olan hastalarda psikoseksüel bozukluk gelişme olasılığı diğer CGB tiplerine göre daha düşüktür. Erken cerrahi, bu hastaların çoğu için güvenli bir seçenek gibi görünmektedir. 5 $\alpha$ -redüktaz 2 ve 17 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrojenaz 3 eksiklikleri olan hastalar %63' e varan insidansla en yüksek cinsiyet disforisi oranlarını sergilemektedir. Ovotestiküler CGB ve mikst gonadal disgenezi gibi bozukluklar nispeten nadir olduğundan bu açıdan hastaları kesin olarak değerlendirmek güçtür (5).

CGB' de cinsel kimlik bozukluğu prevalansı için dahil edilen 20 makale değerlendirilmiş, CGB' si olanlar arasında genel cinsel kimlik bozukluğu prevalansı %15 bulunmuştur. Kız olarak yetiştirilen KAH olgularında cinsel kimlik bozukluğu %4, erkek olarak yetiştirilen olgularda %15 olup kızlara göre önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Tüm komplet androjen duyarsızlığı olan hastalar kız olarak yetiştirilmiş ve bu grupta cinsel kimlik bozukluğu %1.7 tespit edilmiştir. Kız olarak yetiştirilen parsiyel androjen duyarsızlığı sendromunda %12, erkek olarak yetiştirilenlerde ise %25 oranında cinsel kimlik bozukluğu saptanmıştır. Kız olarak yetiştirilen 5 $\alpha$ -redüktaz eksikliği (%53)

ve 17 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrojenaz eksikliği (%53) olgularında cinsel kimlik bozukluğu önemli ölçüde yüksek bulunmuş ve bunların yarısı ergenlik döneminde cinsiyet değişimini zorunlu kılan virilizasyon yaşamıştır. Seks kromozomal CGB arasında, dişi olarak yetiştirilenlerin %22' sinde cinsel kimlik bozukluğu bulunurken, erkek olarak yetiştirilenlerde anlamlı bir fark saptanmamıştır (6). Özellikle 5 $\alpha$ -redüktaz eksikliği ve 17 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrojenaz eksikliği olgularında cinsiyet disforisinin takip edilmesinde fayda vardır.

Cinsiyet disforisi tek başına biyolojik faktörlerin değil, psikososyal etmenlerin de önemli rol oynadığı bir durumdur. Özellikle ailenin yetiştirme tutumları ve bu konudaki inançları da olguları etkilemektedir. 59 CGB' li çocuğun takip edildiği araştırmada, doğum sonrası hemen operasyon yapılmış, aile ve çocuğa gerekli psikolojik destek verilmiş, KAH'ı olan kızların %87 sinde belirlenen cinsiyet gelişimi gözlenirken, %13' ünde cinsel kimlik bozukluğu tespit edilmiştir. Cinsel kimlik bozukluğu sadece KAH' lı kızlar ve ambiguous grupta görülmüştür. Beyindeki doğum öncesi ve sonrası hormonal etkilerin, normalden farklı gelişen cinsiyet rolü davranışının gelişmesini etkilemesi ve ebeveynlerin tayin edilen cinsiyeti kabul edememeleri gibi biyolojik ve sosyal faktörler, cinsel kimlik bozukluğunun gelişiminden sorumlu görünmektedir (7).

14 Avrupa ülkesinden 1040 CGB' li bireyin katıldığı araştırmada, cinsiyet değişikliği katılımcıların %5' i tarafından bildirilse de bunların sadece % 1' inin puberteden sonra kendi isteğiyle başlatıldığı belirtilmiştir. Cinsiyet farklılığı bildiren 39 hastada (erkek ve kadın arasında bir cinsiyet, erkek ve kadından başka bir cinsiyet, queer, farklı cinsiyet rolleri ya da bildirilen cinsiyetten farklı bir cinsiyet ifadesi) düşük benlik saygısı, depresyon ve anksiyetenin daha fazla

olduğu tespit edilmiştir (8). Transseksüel bireylerde de uyum bozukluğu, sosyal fobi, alkol ve madde kullanımı ile ilişkili bozukluklar, kendine zarar verme ve intihar davranışı daha fazla görülmektedir (9-11).

CGB' de gelişen psikiyatrik bozukluklarla ilgili fazla sayıda araştırma bulunmadığından genel bir prevalans belirtmek mümkün değildir. Ancak çalışma sonuçları bu grupta depresyon ve anksiyete bozukluğu başta olmak üzere dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, davranışsal problemler, alkol kötüye kullanımı, intihar eğilimi ve kendine zarar verme davranışının arttığını ve yaşam kalitesi ile benlik saygısının azaldığını göstermektedir.

2-18 yaş arasında 62 çocuk ve ergenin katıldığı araştırmada, vakaların %25.8' inde psikiyatrik bir tanı olduğu tespit edilmiş, psikiyatrik tanısı olan grupta olmayanlara göre ebeveyn tarafından doldurulan yaşam kalitesi ölçeği toplam ve alt ölçek puanları daha düşük bulunmuştur. CGB' si olan çocuk ve ergenlerde psikiyatrik bozukluk bulunması yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (12). 198 CGB' li bireyin katıldığı 3 ay süren anket çalışmasında, katılımcıların %53' ü ruh sağlığını orta-kötü olarak bildirmiş, yaşa göre farklılıklar bulunmakla birlikte depresyon ve anksiyete bu grupta yüksek saptanmıştır. Olguların yarısından fazlası bilişsel görevlerde zorluk yaşadığını bildirmiştir (13).

İran' da yapılan, 5-23 yaş aralığında olan 22 KAH' lı hasta, yaş ortalaması 19.5 olan 5 $\alpha$ -redüktaz eksikliği bulunan 20 hasta ve komplet androjen duyarsızlığı olan 5-28 yaş aralığında bulunan 19 hasta olmak üzere toplam 61 hasta psikiyatrik açıdan değerlendirilmiş, doğumda tüm hastalar kız cinsiyette iken 10 tanesi erkek cinsiyete geçiş yapmıştır. Katılımcıların %68' inde en az bir eksen I bozukluğu tespit edilmiş, bu oran 5 $\alpha$ -redüktaz

eksikliği olanlarda %90 kadar yüksek bir oranda bulunmuştur. En sık duygudurum bozuklukları, cinsel kimlik bozukluğu ve anksiyete tespit edilmiştir (14). 6 farklı Avrupa ülkesinde erişkinlerle yapılan, katılımcıların yaş ortalamasının  $32.1 \pm 13.4$  olduğu çalışmaya, Turner Sendromu olan 325 birey, Klinefelter Sendromu olan 219 erişkin, 107' sinde androjenizasyon bulunan 184 kadın XY CGB olgusu, 87 erkek XY CGB olgusu ve KAH'ı bulunan 221 kadın olgu dahil edilmiştir. Katılımcıların %19,5'inde anksiyete, %7,1'inde depresyon, %4,1'inde dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve %9,1'inde otizm spektrum bozukluğu için ölçek cut-off puanlarına ulaşılmıştır. Ortalama depresyon ve anksiyete puanları, Klinefelter Sendromu olan erkeklerde ve XY CGB' li erkeklerde daha yüksek bulunmuştur. Diğer CGB tiplerindeki katılımcılarla karşılaştırıldığında, Klinefelter Sendromu olan erkekler önemli ölçüde daha fazla ruhsal semptom bildirmişlerdir. Benlik saygısı, beden memnuniyetsizliği ve utanç duygusu birçok CGB durumunda psikiyatrik semptomlarla ilişkilendirilmiştir (15).

Gonadal disgenezi, androjen duyarsızlık sendromu, 5 $\alpha$ -redüktaz eksikliği ve ovotestis vakalarının bulunduğu 59 hastanın %24'ü ruhsal patoloji açısından riskli bulunmuş, kadınlarda anksiyete, insomnia, somatik belirti puanları daha yüksek saptanmıştır. Komplet androjen duyarsızlık sendromunda genel ruhsal durum en kötü saptanmış, operasyon geçirilenlerde geçirmeyenlere göre somatik belirtilerin daha az olduğu ve ruhsal durumun daha iyi olduğu bildirilmiştir (16). Çoğunluğu yetişkin olmak üzere adolesan ve erişkin Turner Sendromu vakalarında depresyon gelişimini araştıran çalışmalar incelendiğinde, kontrole kıyasla Turner Sendromu' nda depresif belirtilerin daha yaygın ve şiddetli olduğu tespit edilmiştir (17).

6-18 yaş arasındaki 29 kız ve 20 erkek KAH olgusu etkilenmeyen kardeşleriyle Çocuk Davranış Değerlendirme Ölçeği aracılığıyla karşılaştırıldığında, depresif ve anksiyöz belirtiler, somatik şikayetler, dikkat problemleri, kurallara uymama, agresyon, içselleştirici ve dışa dönük davranım sorunlarının daha sık olduğu, erkeklerde kontrollere kıyaslandığında içe yönelim problemlerinin daha fazla olduğu, bunun da kronik hastalık süreci ile uyumsuz baş etme yöntemlerinden kaynaklandığı vurgulanmıştır. Kız olgularda psikososyal uyum sürecinin kontrollerle ve genel popülasyonla benzer olduğu belirtilmiştir (18). Yaş ortalaması  $13.21 \pm 7.18$  olan 118 olgunun 12 yıllık takibinde psikiyatrik bozukluklar incelenmiş, katılımcıların %30.5' inde en az bir psikiyatrik bozukluk saptanmış, en fazla görülen tanı dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olmuştur. (%15.3). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu en sık KAH ve androjen sentez defektinde (ASD), depresyon en sık komplet gonadal disgenezi ve ASD' de, mental retardasyon en sık ASD' de görülmüştür (19).

Yaş ortalaması  $12.64 \pm 1.52$  olan 21-hidroksilaz eksikliği bulunan 55 kız hasta Güçler ve Güçlükler Anketi ile değerlendirilmiş, ölçek toplam puanı, emosyonel, davranım, hiperaktivite-dikkat eksikliği, akran ilişkileri ve prososyal davranış alt ölçek puanları kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur. Emosyonel problemler tuz kaybettiren tipte basit virilizan tipe göre daha şiddetli tespit edilmiştir (20). Katılımcılarının çoğuna hormonal ve/veya cerrahi tedavi uygulanmış, KAH' ı olan 226, Klinefelter Sendromu olan 225, Turner Sendromu olan 322 ve 46,XY CGB' si olan 267 olgunun dahil edildiği araştırmada, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha düşük vücut imajı ve benlik saygısı puanları elde edilmiştir. Vücuttan utanma ve cinsel sorunlar sıklıkla rapor edilmiştir.

Bedenle ilgili genel memnuniyet BMI, hormon kullanımı, vücuttan utanma, anksiyete ve depresyon ile ilişkili bulunurken, vücuttan utanma, anksiyete ve depresyonun düşük benlik saygısı için prediktif faktörler olduğu belirtilmiştir (21).

Tedaviye cevap vermeyen anksiyetesi bulunan hastalarda DHEA-S yüksekliği ve KAH için spesifik laboratuvar değerleri tespit edilmiş, bu hastaların tamamı düşük doz glukokortikoid veya ketokonazol gibi adrenal supresif ilaçlar kullanmış, DHEA-S seviyelerinin azalması hastaların tamamında düşük anksiyete düzeyi ile ilişkili bulunmuş, geç başlayan KAH'ın anksiyete ile ilişkili olabileceği ve adrenal supresif ilaçların adjuvan olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (22).

İntihar ve alkol-madde kötüye kullanımı da CGB'li bireylerde normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. CGB'li yetişkinlerin, fiziksel veya cinsel istismar öyküsü olan CGB'li olmayan kadınlarla karşılaştırılabilir düzeyde intihar eğilimleri ve kendine zarar verme davranışları oranlarıyla belirgin bir şekilde psikolojik olarak sıkıntılı olduğu bildirilmiştir (23). 185'inde CYP1A2 mutasyonu bulunan toplam 253 erkek 21-hidroksilaz eksikliği olgusu kontrollerle karşılaştırıldığında, psikiyatrik bozukluklar, suisid düşüncesi ve alkol kötüye kullanımı daha yüksek saptanmıştır. CYP1A2 genotiplerindeki farklılıklar da psikopatoloji gelişimini etkiliyor görülmektedir. Null genotip grubunda psikiyatrik morbiditede artış görülmezken, I2splice genotipini taşıyanlarda psikiyatrik bozukluklar, kişilik bozuklukları ve alkol kötüye kullanımı, I172N grubunda suisid düşüncesi ve madde kötüye kullanımı artmış, P30I ve NC genotiplerinde ise psikotik bozukluklar artış göstermiştir. Nörogelişimsel bozukluklarda herhangi bir artış tespit edilmemiştir (24). 21-hidroksilaz eksikliği olan 335 kız ve kadın hasta kontrollerle kıyaslandığında psikiyatrik bozuklukların daha

sık görüldüğü tespit edilmiştir. Alkol kötüye kullanımı kadın ve erkek kontrollerle karşılaştırıldığında yüksek bulunmuş; en çok null genotipte tespit edilmiştir. Bu grupta kadın kontrollere kıyaslandığında stres düzeyi ve uyum bozukluğu riski iki kat fazla bulunmuştur. Doğum öncesinde androjen maruziyeti, endojen kortizol ve/veya adrenalin üretimindeki eksiklik bu tabloya sebep olabilmekle birlikte KAH ile ilgili diğer faktörler de göz ardı edilmemelidir (25).

19 araştırmanın dahil edildiği bir derlemede, hipospadias veya tam androjen duyarsızlığı sendromu olan hastaların, diğer 46,XY CGB tanısı olan hastalara göre ruh sağlıklarını daha iyi değerlendirdiği bildirilmiştir (26). Bu durumun geçerlilik kazanması ve nedeninin aydınlatılabilmesi için daha geniş örneklemli çalışmalarla ihtiyaç vardır.

CGB'li olan bir olguyla ilgili literatürde ilginç bir vaka bildirimini bulunmaktadır. Bazı psikiyatrik hastalıkların seyri sırasında kişilerin işlemiş olduğu suçlarla ilgili ceza ehliyeti olmamakta, mahkemeler psikiyatri uzmanlarından bu konuda rapor düzenlemelerini talep edebilmektedir. Tedavi uyumsuzluğu olan 21 yaşında bir KAH olgusu, geçirdiği manik epizod sırasında homisid davranışında bulunmuş, yüksek testosteron düzeylerinin psikolojik etkileri sebebiyle mahkeme tarafından eylemlerinin sorumluluğunun azaldığı kabul edilmiştir (27).

Sonuç olarak CGB'li bireyler hem ergenlik hem de erişkinlik döneminde psikiyatrik bozuklukların gelişimi açısından hassastır. Bu kişilerde dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, depresyon, anksiyete bozuklukları, alkol madde kullanımı daha fazla görülmektedir. Özellikle cinsiyet disforisinin gelişmesi bireylerde ruh sağlığını daha fazla etkilemekte, cinsiyet değiştirme operasyonu öncesinde artmış depresyon ve anksiyete, vücut imajı ve benlik

saygısı ile ilgili problemler, operasyon sonrasında ise uyum problemleri, akranlar ve aileden yeterli desteğin alınamaması ve iletişim problemleriyle birlikte artan kendine zarar verme ve intihar davranışı bu kişilerde psikiyatrik desteğin önemli olduğunu göstermektedir. **Bu özel grupta ruhsal patolojilerin gelişmesini en aza indirmek için klinisyenlerin dikkat etmesi gereken bazı noktalar şu şekilde sıralanabilir:**

1. Doğum sonrası dönemde hızlı ve detaylı bir fizik muayene, gerekli laboratuvar tetkikleri ve radyolojik yöntemlerle tanıyı netleştirmek önemlidir.
2. Aileyi bozukluk konusunda hassasiyetlere özen gösterecek şekilde bilgilendirmek gerekmektedir. Cinsiyet gelişimi ailenin tutum ve inançları ile bağdaşmayabilmekte ve bu durumu kabullenmek aile için kimi zaman zor olabilmektedir. Çocuk ergen ve erişkinlerde psikopatolojilerin gelişmesinde aile dinamiklerinin de katkısının bulunduğu düşünüldüğünde, aile üyelerinin psikososyal destekten faydalanmasını sağlamak sürecin daha kolay yürütülmesi açısından yardımcı olacaktır.
3. Cerrahi sadece anatomik yapının düzeltilmesi amaçlı değil, gonadların fonksiyonlarının korunması ve erişkin dönemde fertilitayı sağlamak için de gereklidir. Operasyonların ne zaman yapılması gerektiği ile ilgili hala görüş birliği bulunmamaktadır. Erken dönemde yapılan operasyonlardan sonra ilerleyen dönemlerde cinsiyet hoşnutsuzluğu kimi zaman hiç gelişmemekte, bazen de uygun olmayan cinsiyet tayiniyle ilgili sorunlar yaşanabilmektedir. Cinsiyet kimliğinin oluşumu, cinsel roller ve yönelim erken yaşlardan itibaren gözlenmeli, uygun cinsiyet tayini uzman hekimlerden oluşan cinsiyet belirleme konseyinde çocuk de-

ğerlendirilerek, ailenin görüşleri alınarak belirlenmelidir. Cerrahinin yanı sıra uygulanacak hormonal ve diğer tedaviler, takip periyotları, süreç içerisinde gelişebilecek ilave patolojiler konusunda gerekli bilgilendirmelerin yapılması, çocuk ve ailenin tedavi uyumunu kolaylaştırıp gelişebilecek psikopatolojileri önleme konusunda destekleyici olacaktır.

4. Tanı alan çocuklar, küçük yaşlardan itibaren akademik başarı, akran ve aile ilişkileri, gelişebilecek nörogelişimsel bozukluklar (mental retardasyon, otizm spektrum bozukluğu ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu gibi), özellikle adolesan dönemde depresyon, anksiyete, uyum bozuklukları ve alkol-madde kötüye kullanımı açısından bir çocuk psikiyatrisi uzmanı tarafından takip ve gerekirse tedavi edilmeli, erişkin dönemde de psikiyatri uzmanları, psikologlar ve sosyal çalışmacılar tarafından ruhsal ve sosyal desteğin devamlılığı sağlanmalıdır. Bu noktada CGB' li bireylerle ilgilenen uzmanların iş birliği içerisinde çalışması önem kazanmaktadır.

## Kaynaklar

1. Witchel SF. Disorders of sex development. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2018 ;48:90-102.
2. American Psychiatric Association. Cautionary Statement for Forensic Use of DSM-5. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition. 2013.
3. Liang HY, Chang HL, Chen CY, Chang PY, Lo FS, Lee LW. Psychiatric manifestations in young females with congenital adrenal hyperplasia in Taiwan. Chang Gung Med J 2008;31(1):66-73.
4. Khorashad BS, Roshan GM, Reid AG, et al. Childhood Sex-Typed Behavior and Gender Change in Individuals with 46,XY and 46,XX Disorders of Sex Development: An Iranian Multicenter Study. Arch Sex Behav 2018;47(8):2287-98.
5. Furtado PS, Moraes F, Lago R, Barros LO, Toralles MB, Barroso U. Gender dysphoria associated with disorders of sex development. Nat Rev Urol 2012;9(11):620-7.

6. Babu R, Shah U. Gender identity disorder (GID) in adolescents and adults with differences of sex development (DSD): A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Urol* 2021;17(1):39–47.
7. Slijper FME, Drop SLS, Molenaar JC, De Muinck Keizer-Schrama SMPF. Long-term psychological evaluation of intersex children. *Arch Sex Behav* 1998;27(2):125–44.
8. Kreukels BPC, Köhler B, Nordenström A, et al. Gender Dysphoria and Gender Change in Disorders of Sex Development/Intersex Conditions: Results From the dsd-LIFE Study. *J Sex Med* 2018;15(5):777–85.
9. Gómez-Gil E, Trilla A, Salamero M, Godás T, Valdés M. Sociodemographic, clinical, and psychiatric characteristics of transsexuals from Spain. *Arch Sex Behav* 2009;38(3):378–92.
10. Claes L, Bouman WP, Witcomb G, Thurston M, Fernandez-Aranda F, Arcelus J. Non-Suicidal Self-Injury in Trans People: Associations with Psychological Symptoms, Victimization, Interpersonal Functioning, and Perceived Social Support. *J Sex Med* 2015;12(1):168–79.
11. Dhejne C, Lichtenstein P, Boman M, Johansson AL, Långström N, Landén M. Long-term follow-up of transsexual persons undergoing sex reassignment surgery: cohort study in Sweden. *PLoS One* 2011;6(2):e16885.
12. Şentürk Pılan B, Özbaran B, Çelik D, et al. Quality of Life and Psychological Well-being in Children and Adolescents with Disorders of Sex Development. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2021;13(1):23–33.
13. Rosenwohl-Mack A, Tamar-Mattis S, Baratz AB, et al. A national study on the physical and mental health of intersex adults in the U.S. *PLoS One* 2020;15(10): e0240088.
14. Khorashad BS, Aghili Z, Kreukels BPC, et al. Mental Health and Disorders of Sex Development/Intersex Conditions in Iranian Culture: Congenital Adrenal Hyperplasia, 5- $\alpha$  Reductase Deficiency-Type 2, and Complete Androgen Insensitivity Syndrome. *Arch Sex Behav* 2018;47(4):931–42.
15. De Vries ALC, Roehle R, Marshall L, et al. Mental Health of a Large Group of Adults With Disorders of Sex Development in Six European Countries. *Psychosom Med* 2019;81(7):629–40.
16. Bajszczak K, Szarras-Czapnik M, Walczak-Jędrzejowska R, Marchlewska K, Slowikowska-Hilczler J. The risk of mental disorders in patients with disorders/differences of sex differentiation/development (DSD) and Y chromosome. *Endokrynol Pol* 2020;71(2):168–75.
17. Morris LA, Tishelman AC, Kremen J, Ross RA. Depression in Turner Syndrome: A Systematic Review. *Arch Sex Behav* 2020;49(2):769–86.
18. Idris AN, Chandran V, Syed Zakaria SZ, Rasat R. Behavioural outcome in children with congenital adrenal hyperplasia: experience of a single centre. *Int J Endocrinol* 2014;2014:483718
19. Şentürk Pılan B, Özbaran B, Çelik D, et al. Psychiatric view for disorders of sex development: a 12-year experience of a multidisciplinary team in a university hospital. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2020;33(5):605–611.
20. Hamed SA, Fadia &, Attiah A, Fathy R, Elaal A, Fawzy M. Behavioral assessment of females with congenital adrenal hyperplasia. *Hormones (Athens)* 2021;20(1):131–141.
21. van de Griff TC, Cohen-Kettenis PT, de Vries ALC, Kreukels BPC. Body image and self-esteem in disorders of sex development: A European multicenter study. *Health Psychol* 2018;37(4):334–43.
22. Jacobs AR, Edelheit PB, Coleman AE, Herzog AG. Late-onset congenital adrenal hyperplasia: a treatable cause of anxiety. *Biol Psychiatry* 1999;46(6):856–9.
23. Schützmann K, Brinkmann L, Schacht M, Richter-Appelt H. Psychological distress, self-harming behavior, and suicidal tendencies in adults with disorders of sex development. *Arch Sex Behav* 2009;38(1):16–33.
24. Falhammar H, Butwicka A, Landén M, et al. Increased psychiatric morbidity in men with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(3):E554–60.
25. Engberg H, Butwicka A, Nordenström A, et al. Congenital adrenal hyperplasia and risk for psychiatric disorders in girls and women born between 1915 and 2010: A total population study. *Psychoneuroendocrinology* 2015;60:195–205.
26. Godfrey LM. Mental health outcomes among individuals with 46,XY disorders of sex development: A systematic review. *J Health Psychol* 2021;26(1):40–59.
27. Nielsens O, Holmes-Walker DJ, Large M, Steinbeck K. Congenital adrenal hyperplasia associated with mania and serious violence. *Biol Psychiatry* 2011;69(8):e21–2.



# Cinsiyet Gelişim Bozukluğu: Müdahale ve Yönetim Zamanlamasına İlişkin Kültürel Farklılıklar Ve Sorunlar

# 27

Didem Behice ÖZTOP

Bireyler gerek doğum sonrasında gerek gebelik sürecinde tanımlanan biyolojik cinsiyetten itibaren bir dizi davranış örüntüsünün ögesi haline geldiği yıllardır bilinen bir gerçektir. Aslında anne baba doğacak çocuklarının biyolojik cinsiyetini ilk öğrendikleri andan itibaren hazırladıkları giysiler, eşyalar, bunların rengi ve biçimi konusundaki tercihleri, isim seçimi, çocuğa yönelik tasarımları ile hayatı boyunca biyolojik cinsiyetine bağlı olması beklenen ve istenen davranışlar, tutumlar ve rollere yönelik ilk adımları atmış olurlar. Doğum sonrasında, anne ve babanın yanı sıra çocuğun içinde bulunduğu toplumsal dünyadaki kıyafetleri, saçının boyu ve biçimi, hitap etme şekilleri, oyuncaklar, çocuğa yönelik davranışlar, sevecenlik

biçimleri, kurallar, çocuk için uygun bulunan veya uygun bulunmayan davranışlar, çocuk için düşünülen ve arzulanan meslek ve gelecek planları çocuğun toplumsal cinsiyetini, biyolojik cinsiyet ekseninde belirler.

Her yıl önemli sayıda bebek cinsel gelişim bozuklukları nedeniyle belirsiz cinsel organlarla ve/veya belirsiz bir cinsiyet atanmasıyla doğmaktadır, ancak bu alanla ilgili disiplinler arası araştırmalar gelişmeye devam etse de terminoloji ve dolayısıyla da tanımlarda bir takım güçlükler devam etmektedir. Çoğu aktivist ve bazı akademisyenler 'interseks' terimini tercih ederken, diğerleri, özellikle tıp uzmanları ve onlarla yakın iş birliği içinde çalışanlar 'cinsel gelişim bozuklukları' veya 'cinsiyet gelişimi farklılık-



ları' terimini tercih etmektedirler. Hastalar ve bakım verenleri de cinsiyet gelişim bozukluğu veya cinsel gelişim farklılıkları terimini kullanmanın damgalayıcı olduğunu ve bir şeyin "bozuk" olduğunu öne sürdüğü için rahatsız edici olduğunu bildirirken, klinisyenler ise belirsiz olarak algılanan bir şeyi tanımlamaya yardımcı olduğu için "bozukluk" terimini tercih ettiklerini ve bu durumun tıbbi olarak ifade edilmemesinin tanının doğasında var olan sağlık risklerini göz ardı edebileceğinden endişe duyduklarını bildirmiştir. Tanım olarak BM İnsan Hakları Komiserliği interseksi cinsiyet özelliklerinde çok çeşitli doğuştan gelen bedensel farklılıkları için kullanılan genel bir şemsiye terim olarak kullanmıştır. İnterseks insanlar, cinsel anatomi, üreme organları, hormonal ve/veya kromozomal yapıları dahil olmak üzere erkek veya kadın bedenleri için tipik tanımlara uymayan cinsiyet özellikleriyle doğduklarını belirtmiştir. Araştırmalar her 4500-5500 çocukta cinsel gelişim bozukluğu olduğunu gösterirken, Kuzey Amerika İnterseks Derneği'ne göre, bebeklerin %1'inin fiziksel ve biyolojik olarak erkek veya diğiden farklılık gösterdiğini, % 0,1-0,2' sinin genital görünümünü düzeltmek için tıbbi müdahale ve ameliyat gerektirdiğini bildirmiştir. Bu bozukluk cinsel kimlik gelişim sorunları, hormonal bozukluklar, psikososyal zorluklar gibi pek çok sorunu içinde barındırdığı için tıbbi, ruhsal, adli müdahaleler gibi çok disiplinli yaklaşımların yanı sıra karmaşık ve etik bir karar sürecini de gerektirir.

Son yarım yüz yılda cinsel gelişim bozukluklarının tanısı, değerlendirmesi, müdahaleleri ve yönetimi açısından önemli gelişmeler olmuştur. Artan bilimsel verilerin yanı sıra hem yetişkin interseks aktivizmlerinin eleştirileri hem de toplumsal cinsiyet kimliği oluşumuna ilişkin gelişen ve değişen bilimsel ve sosyolojik anlayış, toplumsal cinsiyet tayiniyle etik

konuların daha fazla araştırılmasını ve sorgulanmasını sağlasa da sosyal ve ekonomik eşitsizliğin olduğu toplumlarda cinsiyet tayinine karar vermenin sadece bilimsel ve etik ilkeler doğrultusunda olması her zaman mümkün olamamaktadır.

Cinsiyet Gelişim bozukluklarının tarihsel sürecine bakıldığında başlangıçta cinsiyet farklılaşma bozukluğu olan bireylerin ikili cinsiyet normlarına göre ya erkek ya da kadın kimliğini benimseterek genel nüfusa entegre ederken, 1800'lerin sonunda, eşcinselliğe "anormal" bakış açısıyla birlikte artan kaygılar doktorları "anormal (!)" cinsel organlara yönelik artan ilgileriyle düzeltici ameliyatların yapılmasına yöneltse de 1950'li yıllara kadar tıbbi bir norm haline gelmemiştir. Bu yıllarda çocukların cinsiyet kimliğinin genetik veya hormonal yapısı ile değil, yetiştirilme biçimiyle belirlendiğini öne süren Money'in optimum cinsiyet yetiştirme modeli temel alınarak, 2 yaşından önce interseks çocukların cinsiyeti aile tarafından belirlenmiş ve sadece onlardan alınan onamla düzeltici cerrahi müdahaleler yaklaşık birkaç on yıl boyunca uygulanmıştır. Takip eden yıllardaki vaka bildirimleri ve çalışmalar, çocukluğunda cinsiyet değiştirme ve düzeltme operasyonu geçiren yetişkinlerin ve 90'lı yıllarda filizlenen interseks aktivistlerinin deneyimlerinin sonucu düzeltme operasyonlarının bir cinsiyet kimliği oluşturmak için yeterli olmadığını göstermiştir. Ayrıca çocukların düzeltici cerrahi müdahaleler hakkında bilgilendirilmemiş olmaları da fiziksel ve ruhsal olarak olumsuz etkilenmelerine yol açmıştır. Belirgin olarak en yoğun etik kaygılardan biri; genital düzeltici cerrahi hakkında klinik kararlar alırken, çocukların ve ebeveynlerin haklarına odaklanabilmektir. Küçük çocuklar genellikle karar verme kapasitesinden yoksun olduklarından, ebeveynlerin çocuklar adına tıbbi kararlar verme hakkı yasal olarak da be-

lirlenmiştir. Çocukların yüksek yararı göz önüne alındığında ebeveynlerin çocuklarını en iyi tanıyan ve onların çıkarlarını en iyi şekilde koruyacakları varsayılrsa da interseks çocuklar sözkonusu olduğunda, ebeveynler her zaman en iyi ve doğru kararı veremeyebilirler. Özellikle de gecikmiş olgularda ailenin duygusal stresi, damgalanma kaygısı, sosyoekonomik koşulları, kültürel yapısı, gelenekleri ve inançları kararlarını etkileyebilir.

Bilimsel tarihsel süreçle birlikte mevcut araştırmalar aynı cinsel gelişim sorununa sahip olsa bile, her cinsel farklılaşma sorunu gösteren olgunun tanı zamanı, anatomik yapısı ve ailenin psikososyal özellikleri dikkate alınarak kendine biricik değerlendirmeye ihtiyaç duyduğunu göstermiştir. Çocukların ve ailelerinin tıbbi, cerrahi, psikolojik destek ve tedavilerinin standart bir yöntemi olmadığı gibi uygulanacak tedavi yöntemlerinin etik ve kültürel sorunlara yol açması da çok olası bir durumdur.

Pragmatik bir orta yol bulmak amacıyla çocuğun yüksek yararını belirlemek için doktorların ve ebeveynlerin bir araya getirildiği hastane etik komisyonları ve danışmanların katılımıyla bir karar verilmesi önerilse de interseks konularında kurumsal yapıların varlığı, uzmanlaşmış hekimlerin yeterliliği ve etik cinsiyet komisyonlarının işleyişi farklılık göstermektedir (Muckle, 2006). Türk Neonatoloji, Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Dernekleri ortak raporu; CGB olan bebekler ve küçük çocuklarda karar verilebilmesi için etiyoloji, üreme sistemi anatomisi, ailesel ve kültürel etmenler ve en önemlisi de uzun dönemli sonuçlar göz önünde bulundularak bireye özgü olarak değerlendirilmesini ve Çocuk Endokrinoloji, Çocuk Üroloji/Çocuk Cerrahi, Çocuk Psikiyatri, Radyoloji uzmanlarından oluşan bir ekiple referans merkezde karar verilmesi gerektiğini bildirmektedir. Hem hekimler hem de aileler için stresli ve zor olan bu

süreçte yıllarca sürebilecek bir izlem şarttır. Her zaman çocuğun yüksek yararı göz önünde tutularak acil medikal tedavilerin mümkün olan en kısa sürede başlamalı ancak cerrahi tedavi ve cinsiyet seçimi konusunda sabırlı olunmalı ve yenidoğan döneminde acele edilmemelidir. Konjenital adrenal hiperplazili 46, XX veya tam androjen duyarsızlığı olan 47, XY olgularında cinsiyet kararı yenidoğan döneminde hızlı bir şekilde olabilirken, bazı tanılarda bu durum yıllarca sürebileceğinden çocuğun kendi cinsel kimliğini oluşturuncaya kadar özellikle geri dönüşümsüz cerrahi müdahalelerden kaçınılmasını ve cinsiyet seçiminden sonra yapılmasını önermiştir.

Aslında ideal olan belirsiz cinsel organları ve belirsiz cinsiyet ataması ile doğan bebeklerin daha sonra kendileri için bir cinsiyete karar verme yaşına kadar üçüncü bir cinsiyet kategorisinde büyümeleridir, ancak kusurlu dünyamızda hem yaygın toplumsal damgalama hem de diğer pragmatik gerçekler böyle bir yolu engeller, hatta cinsiyet atamasının yapılması için çocuğu, aileleri, hekimleri ve toplumu zorlar. Bu süreçte ideal olabilen; kapsamlı tıbbi değerlendirmelerin rehberliğinde çocuğun gelecekte en rahat edebileceği olası cinsiyet kimliğine göre müdahalelerin planlanmasıdır.

Bazı durumlarda bebeklik döneminde düzeltici cerrahi çocuğun yararına olabilir. Örneğin, aşırı dış virilizasyonu olan XX KAH olan hastaları düzeltici cerrahi girişim tıbbi olarak faydalı olabilir. Bu bağlamda yapılan erken cerrahi, tıbbi komplikasyonları önleyebileceği gibi, psikolojik sıkıntı ve cinsiyet disforisini de azaltabilir. Bu durumlarda cerrahlar doğurganlığı ve cinsel duyuyu korumaya dikkat ederler. Eğer bu müdahalelerin erotik hissi veya doğurganlığı bozabileceği durumlar olursa bireyin karar verme sürecinin bir parçası olacağı zamana kadar beklenmeli, hasta büyüdükçe,

kendi tıbbi karar verme sürecine katılabilmesi için tıbbi geçmişinden haberdar edilmeli, ona karşı açık ve dürüst olunmalı, süreç aile ve çocukla her aşamada konuşulmalıdır. Hekimin en önemli yükümlülüğünün çocuğa karşı olduğu gerçeği unutulmamalıdır, çünkü cinsiyet ataması, genital görünümü, doğurganlığı ve cinsel duyusunu etkileyen herhangi bir karardan nihayetinde en fazla çocuk etkilenecektir.

Böyle bir deneyime aşına olmama, klinik süreçle ilgili tartışmalar, bir dizi tıbbi veya sosyal müdahaleyi istemek veya kabul etmek, tanı konusundaki belirsizlikler ve çocuklarının gelecekteki fiziksel, sosyal ve cinsel gelişimiyle ilgili endişeler ebeveyn üzerinde ciddi stres ve baskı yaratabilir. Aileler suçluluk, kayıp, utanç, keder, izolasyon hissedebilir, depresyon, travma sonrası stres bozukluğu, yas ve somatik belirtiler gelişebilir. Çoğu aile bu durumu başkalarına açıklamaktan kaçınır, diğerlerinin kendilerini anlayamayacağına inanır ve istemedikleri soru ve yorumlara maruz kalmaktan çekinirler. Bazı ebeveynlerin cinsiyet özelliklerini, cinsiyet rolü davranışlarını, cinsel çeşitliliği ve çocuklarının kromozomal cinsiyeti ile cinsiyet kimliği arasındaki herhangi bir uyumsuzluğu anlamakta ve kabul etmekte zorluk yaşamaları beklenen bir durumdur. Çalışmalar çocuğun durumuyla ilgili aileyle açık iletişimin ailenin hissettiği büyük stresi önemli ölçüde azalttığını, ebeveynlerin, çocuklarının durumuyla ilgili daha rahat ve daha az sıkıntılı hissettiklerini, ebeveynlere süreci yönetme konusunda bir ustalık ve yetkinlik duygusu geliştirmelerini kolaylaştırdığını bildirmektedir. Bununla birlikte çocukla açık ve şefkatli bir iletişim, olumlu kendilik algısının gelişimi ve psikososyal iyilik hali için de gereklidir, ancak ataerkil ve geleneksel toplumlarda bireyin iyiliğinden ve ihtiyaçlarından önce ailenin çıkarlarının geldiğine inanılır. Aile birimi kişinin tedavisinde ana bileşen olarak yer alır.

Bizim gibi doğu toplumlarında CGB tanı ve tedavi süreci kararlarında yakın ve geniş aile üyelerinin de söz hakkı olabilmektedir. Ailenin etnik, dini, politik ve kültürel durumu hakkında klinisyen yeterli bilgiye sahip değilse çocuğun tedavi süreci ve bakımı karmaşık hale gelebilir ve ebeveynler uyumsuz davranışları artabilir.

CGB olan çocukların ailelerinin yaşadıkları en önemli sorunlardan biri bebeğin hangi cinsiyet yönünde yetiştirileceğidir, bu durum aile üzerinde ağır ve olumsuz bir psikolojik yük oluşturabildiği gibi bu kültürel ve toplumsal baskılar, rızaları dışı ve tıbbi olarak gereksiz, sözde "normalleştirme" ameliyatlarına yönelmelerine yol açabilmektedir. Çocukların ve ebeveynlerin diğer yaşadığı bir güçlük de olumsuz sosyal tutumlar, ayrımcılık veya damgalanmadır, bu da endişelerini artırabilir, açıklık ve mahremiyeti koruma girişimleri arasındaki dengeyi korumakta zorluk yaratabilir ve çocuklar tarafından bir tür gizlilik, utanç yadsıma veya sessizlik şeklinde kabul edilebilir. Kanıta dayalı araştırmalar; CGB olan çocukların ailelerinin kendilerine karşı daha açık olmalarını ve gerektiğinde bunları açıklama haklarına saygı gösterilmesini istediklerini göstermektedir. Sağlık profesyonellerinin çocuğa ve aileye, arkadaşlar ve diğer kişilerle bilgilerin nasıl ve ne zaman paylaşılacağı konusunda açık ve kapsamlı destek sunması önemlidir.

CGB ile ilgili gerçek veya algılanan damgalanma düzeyi ailelerin kültürel ve geçmiş deneyimleri ile ilişkilidir. Kültür, bir grubun içinde bulunduğu çevrede davranış ve tutumlarını etkileyen ortak inançlar, tutumlar, alışkanlıklar, normlar, gelenekler, ritüeller, stiller ve eserler kümesidir. Kültürel süreçler hastalıklar ve hastalıkların vücut üzerindeki etkileriyle ilişkili sağlık davranışları uygulamaları ve kararları etkileyebilir. Kültürel inançların CGB olan çocukları ve ailelerini nasıl etkilediğine dair çok az bilgi

bulunmaktadır. Bazı kültürlerde de CGB tanı ve tedavi süreci standart olmadığı gibi kültürel ve toplumsal normlar ve inançlar ailelerin cinsiyet atanmasındaki karar süreçlerini etkileyebilmektedir. Pakistan'da yapılan bir araştırmada ambigus genitelyası olan erkeklerin kızlardan daha fazla tıbbi muayeneye getirildiğini, İran'da CGB olan çocukların cinsiyet tayinine bir psikiyatr ve aile tarafından karar verildiği ve karara göre en hızlı ve kısa sürede tıbbi ve/veya cerrahi olarak tedavi edildikleri bildirilmiştir.

Özellikle de doğu toplumlarında ekonomik, sosyal, politik ve dini nedenlerle toplumsal cinsiyet eşitsizliğinin yoğun bir şekilde yaşandığı ülkelerde cinsiyet kimliğinin belirlenmesinde ve atamasında kültürel ve politik bağlamın bilimsel sürecin önüne geçmesi mümkün olabilmektedir. Ayrıca klinisyen tanıları ve tedavi seçeneklerini hastalar ve aileleri ile tartışırken kendi kültürel önyargılarının da farkında olmaları önemlidir. Ancak hekimler hastalarının özerkliğini, çıkarını ve insan haklarını gözetme konusunda etik bir yükümlülüğe sahiptirler. Bu yükümlülük bireyin biyopsikososyal iyilik halini gözetirken, çocuğun atanan cinsiyeti ile gelecekteki muhtemel cinsiyet kimliği arasındaki uyuma odaklanmak ve ekonomi, gelenekler, politika ve homofobi gibi kültürel faktörlerin klinik karar verme sürecini etkilemesine izin vermemektir.

Sonuçta CGB olan bireylerin yaşam boyu tedavi, bakım ve ihtiyaçlarına göre uyarlanmış yüksek kaliteli destek almaları temel haklarıdır. Bunun için kısa ve orta vadede daha fazla özerklik ve bedensel bütünlüklerini koruyabilecek bireysel seçim yapabilmelerine fırsat vermek, toplum bilinci ve anlayışını artırmak, ayrımcılık ve damgalamayı azaltmak hedeflenmelidir.

## Kaynaklar

1. Vatandaş Ç. Toplumsal Cinsiyet ve Cinsiyet Rollerinin Algılanışı İstanbul Journal of Sociological Studies 2007 35;39-56.
2. Jenkins TM, and Short SE. "Negotiating Intersex: A Case for Revising the Theory of Social Diagnosis." *Social Science & Medicine* 2017; 175:91-98.
3. Davis G. The power in a name: Diagnostic terminology and diverse experiences. *Psychology & Sexuality*. 2013;5:15-27.
4. HCHR. 2019. "Fact sheet: Intersex." <https://unfe.org/system/unfe-65>.
5. Tell S. Intersex Management in the U.S. and Non-Western Cultures. *The Einstein Journal of Biology and Medicine* 2014; E1-E15, [www.einstein.yu.edu/ejbm](http://www.einstein.yu.edu/ejbm)
6. Çetinkaya M; Özen S, Uslu S, Gönç N ve ark. Cinsiyet gelişim bozukluğu olan ambigü genitelyalı yenidoğan bebeklerde tanı ve tedavi yaklaşımı: Türk Neonatoloji ve Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Dernekleri uzlaşma raporu *Türk Pediatri Ars* 2018; 53: S198-S208.
7. Dreger AD and Herndon AM. Progress and Politics in the Intersex Rights Movement. *GLQ: A Journal of Lesbian and Gay Studies* 2009; 15, no. 2: 199-224.
8. Monro S, Carpenter M, Crocetti D, Davis G, Garland F, Griffiths D, Hegarty P, Travis M, Grinspan M & Aggleton P Intersex: cultural and social perspectives, *Culture, Health & Sexuality* 2021; 23:4, 431-440, doi 10.1080/13691058.2021.1899529
9. Özbey H, Etker Ş. Disorders of sexual development in a cultural context. *Arab Journal of Urology* 2013;11:33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aju.2012.12.003>
10. Özbey H. Cinsel gelişim sorunları: Küçük hastalar, büyük kararlar. *Çocuk Cerrahisi Dergisi* 2016; 30 (Ek sayı 2):141-145. doi:10.5222/JTAPS.2016.141
11. Muckle C. Giving a Voice to Intersex Individuals through Hospital Ethics Committees. *Wisconsin Law Review* 2006; no. 3:987-1023.
12. Lee, P.A., Houk, C.P., Ahmed, S.F., and Hughes, I.A.. Consensus Statement on Management of Intersex Disorders. *Pediatrics* 2006; 118, no. 2:488-500.
13. Crissman HP, Warner L, Gardner M, et al. Children with disorders of sex development: A qualitative study of early parental experience. *International journal of pediatric endocrinology* 2011 Oct 12;2011(1):1-11. doi: 10.1186/1687-9856-2011-10
14. McCauley E Challenges in educating patients and parents about differences in sex develop-

- ment. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017;175:293–299. [PubMed: 28580604]
15. Weidler ME Peterson KE The Impact of Culture on Disclosure in Differences of Sex Development. Semin Pediatr Surg. 2019 October; 28(5): 150840. doi:10.1016/j.sempedsurg.2019.150840.
  16. Rolston AM, Gardner M, Vilain E, Sandberg DE. Parental Reports of Stigma Associated with Child's Disorder of Sex Development. Int J Endocrinol. 2015;2015:980121. [PubMed: 25918529]
  17. Jones, T. (2016a) The needs of students with intersex variations, Sex Education, 16:6, 602-618.
  18. Victorian Department of Health and Human Services (2018) *Health and wellbeing of people with intersex variations: information and resource paper*. Initially prepared by T. Jones and W. Leonard; revised and edited J. Rostant on behalf of Department of Health and Human Services 2016–2018 Intersex Expert Advisory Group. Department of Health and Human Services: Melbourne. ISBN 978-1-76069-679-5 (pdf/online/MS word) ISBN 978-1-76069-752-5 (Print) Available at Health of people with intersex variations

KISIM 6

# ETİK ve HUKUK



# Cinsiyet Gelişim Farklılığında Etik Sorun Alanları

# 28

İlhan İLKILIÇ, Adem AZ

Geleneksel cinsiyet tanımı genel olarak erkeklik ve dişilik ayrımı ile bunlara ait ve bunlara has olan özellikleri içerir. Erkeklik ve dişilik, doğumdan sonra yeni doğan bebeğin anatomik dış görünüşüne göre tayin edilen biyolojik cinsiyet olarak adlandırılan cinsiyet şekilleridir. Fakat bütün bir ömür boyu bir kişinin erkek ya da kadın olarak mı hayatını sürdüreceği sorusunun cevabını sadece dış görünüşe (fenotip) bakarak vermek her zaman kolay değildir. Tipik olarak erkek ya da kadına benzemeyen belirsiz atipik bir genital yapı (ambigus genitalia) ile doğan bebekler bu ikili cinsiyet sınıflamasının dışında bir grubu oluşturur.

## Kavramlar

Atipik genital yapıya sahip bireyleri tanımlamak için hermafroditizm, psödohermafroditizm ve

interseks kelimeleri de kullanılmakla birlikte bu tanımlamalar hem tarihi açıdan anakronizm oluşturmaktadır hem de bu tanıma giren bireyler ve aileleri tarafından aşağılayıcı olarak kabul edilebilmektedir [1]. Bu nedenle 2006 yılında *Lawson Wilkins Pediatrik Endokrin Derneği* ve *Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Derneği* tarafından düzenlenen "İntersex Uluslararası Muta-bakat Konferansı'nda (International Consensus Conference on Intersex)" belirsiz genital yapıya sahip bireyleri tanımlamak için *Cinsiyet Gelişim Bozuklukları (Disorders of sex development)* kavramının kullanılması uygun görülmüştür [2, 3].

Cinsiyet gelişim bozukluğunun tanımının kullanıma girmesi ile isimlendirme sorunu tam olarak çözülebilmemiş değildir. Bu başlık şemsiyesi altında interseks kavramının yanı sıra *Turner sendromu* ve *Klinefelter sendromu* gibi diğer cinsiyet gelişim bozuklukları da tanımın içine



girebilmektedir. Kavramın içerdiği belirsizliğin yanında 'disorders' (bozukluklar) teriminin, mevcut durumu tarif eden deskriptifliğin ötesinde bir normatifik içerdiği iddia edilmiş ve dolayısıyla değerlendiren (aksiyolojik) bir özelliğe sahip olduğu varsayımından hareketle tartışılmış ve eleştirilmiştir [4].

2012 yılında Alman Etik Konseyi konuyla ilgili yayınlamış olduğu raporunda bu duruma atıfta bulunarak *Cinsiyet Gelişim Bozukluğu (Disorders of Sex Development)* yerine *Cinsel Gelişim Farklılığı (Differences of Sex Development, DSD)* kavramının daha doğru olacağını öne sürmüş ve böyle kullanmıştır. Bu kavram, mevcut durumu patoloji olarak değerlendirmekten ziyade, biyolojik-tıbbi bir tasvir (deskriptif) olarak ele almaktadır. Bizde makalemizde bu görüşe katılarak DSD (*Differences of Sex Development*) kavramını tercih ediyor; ayrıca DSD kavramını tüm bu alandaki farklılıklarına alacak şekilde kullanıyoruz [5].

İnterseks dediğimizde ise fenotipik olarak katipikya da belirsiz genital yapıda olan kişileri kastediyoruz. Bu kavramın diğer bir alt başlığını dadış görünümü tipik bir erkek ya da kadına benzediği halde, bu fenotipin mevcut genotip ile uyumsuz olduğu bireyler oluşturmaktadır. Belirsiz genital yapı ilk doğum anında kendini gösterdiği halde, bahis konusu olan ikinci grubun cinsiyet gelişim farklılığı daha ileri yaşlarda anlaşılabilir. Bu durum ergenlik çağında ikincil cinsiyet karakterlerinin ortaya çıkması veya gecikmesi sonrası görülebileceği gibi, evlendikten sonra kısırlık nedeniyle yapılan muayene ve testlerde de ortaya çıkabilmektedir [6]. Bu ikinci durumda çarpıcı olan ise kişinin o yaşa kadar belki de genotipi ve kromozomal cinsiyeti ile uyumsuz bir cinsel kimlik ile farkın olmadan yaşamış olduğudur.

DSD vakaları için yönetim kılavuzlarının tedavi algoritması şu şekilde karşımıza çıkmak-

tadır: cinsiyet tayini ve bu doğrultuda yapılan cinsiyet düzeltme/değiştirme operasyonları, muhtemel hormon takviyeli tedaviler, kansere dönüşebilme tehlikesini barındıran inaktif genital dokuların cerrahi müdahale ile çıkarılması ve psikososyal destek [7]. Cinsiyet gelişim basamakları sırasında gelişim kusuru gösteren işlevsiz gonadlar (cinsiyet bezleri) ileride kansere dönüşebilme riski taşımaktadırlar. Bu nedenle bunların cerrahi olarak alınması, risk oranını göz önünde bulundurarak, tıbbi açıdan anlamlı ve gerekli olabilir. Özetle tedavi konsepti olarak bu kansere yol açabilecek gonadların alınması ve cinsiyet değiştirme tedavileri olarak iki stratejiden bahsedilebilir. Kanser öncülü olabilecek inaktif gonadların cerrahi olarak alınması tıbbi gerekliliğin var olmasından dolayı etik açıdan büyük bir sorun teşkil etmemesine rağmen, cinsiyet organlarını değiştiren cerrahi müdahaleler ise etik açıdan farklı sorunları içermektedir.

## Cinsel Kimliğin Oluşması

Yirminci yüzyılın ikinci yarısından itibaren belirsiz genital yapıya sahip bireylerde cinsiyet değiştirme ameliyatları artık rutin bir cerrahi müdahale haline gelmiştir. Bu yıllarda yapılan cerrahi operasyonlarda cinsiyet kararını belirleyen esas etken; cerrahi olarak daha kolay ameliyatlara ulaşılabilecek cinsiyetin tercih edilmesiydi [5]. Bu duruma asıl delil ve çıkış noktasını cinsel kimlik alanında çalışmalarda bulunan psikolog John Money'in "Cinsiyet kimliğinin doğumla geridöndürülemez bir şekilde sabit olmadığı" hipotezi oluşturmaktadır [8]. Yani Money'e göre yeni doğan bir bebek cinsel kimlik bakımından manipülasyona açık boş bir sayfa gibidir (Nötral Cinsiyet Teorisi). Cinsel kimliğin oluşması ise iki yaşından sonra başlamaktadır. O halde ilk iki yaş içinde çocuğun

cinsel kimliği gerekli şartlar sağlanırsa istenilen yöne evrilebilir ve gelecekte olumsuz bir sonuç oluşturmaz. Bu teze göre cerrahın, cerrahi teknikler açısından kolay olanı seçmesinde bir mahsur yoktur. Eğer cerrahi müdahaleden sonra kişi hormon tedavileri ile desteklenir, aile tarafından da tercih edilen cinsiyet eğitimi pekiştirilir ise bebek ileri yaşlarda anatomik olarak oluşturulan yeni cinsiyetine psikolojik olarak uyum sağlayacaktır [9, 10]. *Human Rights Watch*'ın "ABD'deki interseks çocuklarda tıbbi olarak gereksiz ameliyatlara" başlıklı raporunda bu ve benzeri uygulama örnekleri görülmektedir [11].

Girişilen cerrahi operasyonların yükü, geri dönüşünün olmaması ve hastaya verdiği ıstırap düşünüldüğünde başta interseks aktivistleri olmak üzere çeşitli insan hakları platformları, bugün artık Money'in bu tezine şiddetle karşı çıkmaktadırlar [11]. Money'in teorisine ve bizzat yönlendirmesine dayanan bir cinsiyet değiştirme vakasını seksolog Milton Diamond ve psikiyatrist Keith Sigmundson takip etmiş ve yayınladıkları vaka raporunda bu akıl almaz teoriyi ağır şekilde eleştirmişlerdir [12].

David Reimer, 1995 yılında Kanada'da erkek çocuk olarak dünyaya gelir. Bebeklik döneminde fimozis nedeniyle yapılan sünnet operasyonu sırasında penisi zarar görür. Bunun üzerine aile ünlü seksolog ve psikolog John Money'i ziyaret eder ve onun tavsiyeleri doğrultusunda evlatlarını bir kız çocuğu olarak yetiştirme kararı alırlar ve cinsiyet değiştirme operasyonuna izin verirler. Operasyon John Money'in manipülasyonları ile gerçekleştirildiği için; olay literatürde *John vakası* olarak incelenmektedir. Yapılan tüm cerrahi müdahale ve eğitim şekillerine rağmen Reimer'in 15 yaşına geldiğinde yaşamına erkek olarak devam etmesi; Money'in nötr cinsiyet teorisinin çürümüş olduğunun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir [13]. Burada asıl

dramatik olan ise Reimer'in 38 yaşına geldiğinde psikolojik sorunlarından dolayı intihar etmiş olmasıdır [11]. Bu vakada çocuğun psikososyal gelişimini, fizyolojik ve hormonal ihtiyaçlarını göz önünde bulundurmadan verilen hızlı ve aceleci bir kararın yol açtığı acı sonuçları açık bir şekilde görmekteyiz.

John vakası tecrübesine ve bu alanda yapılan diğer bilimsel çalışma sonuçlarına dayanarak; sadece çocukta var olan anatomik yapının cinsiyet tercihinde belirleyici olması yaklaşımı terk edilmiştir. Diğer taraftan, cerrahi olarak kolay olangeitallerin temel kriter olarak kabul edilmesinden vazgeçilmiştir. DSD vakaları ile ilgili güncel rehberler olabildiğince geri dönüşsüz operasyonlardan kaçınmayı, bununla beraber ürolog/jinekolog, pediatrik cerrah, endokrinolog, psikiyatrist gibi çeşitli uzmanlık dallarından müteşekkil disiplinlerarası bir heyet tarafından çocuğun anatomik, fizyolojik, hormonal ve psikososyal gelişimi göz önüne alınarak bir karar verilmesini tavsiye etmektedir [14]. Bu karar verilirken de çocuğun gelişiminin en yakın şahitleri ve refakat edicileri olan ailenin karar süreçlerine katılması gerekli ve vazgeçilmez olarak görülmektedir [5].

### **Cinsiyet Gelişim Farklılıklarında etik açıdan anlamlı empirik sonuçlar**

Cinsiyet Gelişim Farklılıkları ile ilgili yapılan sınırlı sayıda bazı empirik çalışmalarda etik açıdan da anlamlı ve önemli olan bazı sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin interseks kişilerde Avrupa'da gerçekleştirilen çalışmalarda hormon tedavisi görenlerin oranı, cerrahi müdahale uygulananlardan daha yüksek olarak tespit edilmiştir [15]. Hamburg'da yapılan interseks araştırmasında katılanların çoğunluğu konu ile ilgili uzmanların kendilerine verdikleri bilgileri yetersiz bulmuştur [15]. Aynı zamanda

kendilerine teşhisin iletme şekli ve üslubunu da uygunsuz olarak değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada ayrıca interseks kişiler teşhis süreçlerinde gereksiz yapılan ve çok sayıda öğrenci ve hekimlerin müdahil olduğu muayenelerden şikâyet etmişlerdir. Yine genital bölgelerin bilimsel amaçlarla çok sayıda fotoğraflarının çekilmesi rahatsızlık uyandırmıştır [15].

Almanya, İsviçre ve Avusturya'da interseks kişiler ve velileri üzerinde gerçekleştirilen network çalışmasında ise veliler kendilerine çocuklarının teşhis ve tedavileri hakkında verilen bilgilerin yetersizliğini eleştirmişlerdir [15]. Bu bağlamda Alman Etik Konseyi'nin yapmış olduğu online araştırmada interseks kişiler hekimlerin anne babalarını yetersiz ve usulüne uygun olmayan bilgilendirmelerinden şikâyet etmiştir [5]. Diğer taraftan katılımcılar velilerinin gereğinden daha hızlı ve yeterince düşünüp tartışmadan çocuklarına yapılması tavsiye edilen cerrahi müdahalelere rıza gösterdiklerinden yakınmışlardır. Yine aynı araştırmada yanlış teşhislerden dolayı yapılan yanlış ve daha önce hesapta olmadan yapılan tedaviler eleştirilmiş ve bunlardan dolayı hekimlere ve modern tıba karşı duyulan bir güvensizliğin oluştuğundan bahsedilmiştir [5]. Ayrıca modern tıbbın DSD'ye eksiklik odaklı (*deficite-oriented approach*) yaklaşımı eleştirilmiş ve DSD'nin bir hastalık olarak değerlendirilmemesi gerektiğini ifade etmişlerdir. Bu araştırmaya katılanların yaklaşık üçte birinin teşhis hakkında hiç bilgilendirilmediklerini ve karar verme sürecine dahil edilmediklerini belirtmişlerdir [5].

Interseks kişilerin yaşam memnuniyeti sözkonusu olduğunda; bireylerin hayatlarını kadın ya da erkek olma durumuna göre farklı değerlendirdiği tespit edilmiştir. Hayatlarını kadın olarak sürdüren kişilerde interseks olmayan grupla herhangi anlamlı bir fark olmamasına rağmen, hayatlarını erkek olarak sürdürenlerin

yaşam memnuniyetlerinin anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir [15]. Hamburg'taki araştırmada bu durumda olan kişilerin %61'inde psikolojik semptomların olduğu belirtilmiştir.

Alman Etik konseyi tarafından 199 kişiyle yapılan anket çalışmasında, kişilere "Kendinizi hangi cinsiyete ait hissediyorsunuz?" sorusu sorulduğunda; katılanların %50'si kadın, fakat %10'u erkek cinsiyetini tercih etmiştir. Ayrıca %10'u kendisini interseks olarak tanımlamış, %6'sı cinsiyet tercihinde bulunmamış, diğerleri ise *zwitter*, hermafrodit insan gibi farklı cevaplar vermiştir [5]. Diğer taraftan Hamburg Interseks araştırmasına katılan kişilerin %43'ünün yapılan operasyonlardan memnun olduğu, %11'inin kısmi olarak memnun olduğu, fakat %46'sının ise memnun olmadıkları tespit edilmiştir [5].

Bu makale çerçevesinde yapmış olduğumuz taramalarda yukarıda bahsedilen yurt dışındaki empirik çalışmalara benzer araştırmalara ülkemizde rastlamadık. Fakat sınırlı da olsa konu ile ilgili haberlerin yer aldığı gazete yazılarının var olduğunu ve bu yazılarda interseks kişilerin görüşlerine yer verildiğini tespit ettik. Örneğin günlük bir gazete, konuyla ilgili yayınladığı haberde interseks olan bir kişinin görüşlerine yer vermiştir. Bu kişi yaşanan toplumsal sorunlara dikkat çekerek şu görüşleri ifade etmiştir: "Bu insanlar ikili cinsiyet sistemine dahil edilmeye çalışılıyor. (...) Biyolojik bir farklılığın olması sizi toplumun gözünde 'sakatlık' sınıfına sokuyor. İnsanlar 'ucube' gibi görünmekten çekiniyor. Aileniz sizden bile saklıyor. Ben interseks olduğumu 18 yaşında öğrendim" [16]. Şüphesiz böylesi bir tecrübe aktarımı her ne kadar etik açıdan önemli olsa bile bu tür yargı ve değerlendirmelerin genel dağılımını yapmak ve birbirlerine oranlarını tespit etmek için geniş nitel anket çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır. Di-

ğer taraftan detaylı mikro seviyede tecrübelerle ulaşmak, yapılan değerlendirmelerin arka planını kavramak için belli metotlarla gerçekleştirilmiş nicel ya da karma araştırmalara gerek vardır.

### Çocuklardaki DSD Vakalarında Etik Çerçeve

Çocuklardaki DSD tedavisi söz konusu olduğunda uygulanan tıbbi müdahalelerin çocuğun faydasına ya da zararına olup olmaması, bu yapılan ameliyenin çocuğun mutlak iyiliğine katkı sağlayıp sağlamadığı (*thebestintereststandard*) ve çocuğun böylesi bir tedavi sürecinde özerkliği konuları;etik açıdan genel çerçeveyi oluşturmaktadır [17].

Diğer bir tartışma konusuise iki cinsiyeti merkeze alarak kurgulanmış bir sosyal dünyadainterseks vakalarının üçüncü bir cinsiyet olarak mı, yoksa iki cinsiyetin arasındaki bir varlık olarak mı kabul edilmesi gerekliliğidir. 1990'lı yıllardan itibaren özellikle ABD'de ve batıda yavaş yavaş intersekskişiler dernekler etrafında organize olarak kamusal alanda da kendilerini göstererek sorunlarını dile getirmeye başlamışlardır.

Bu konuların ötesinde yukarıda belirtildiği gibi,"çoğunluktan sapmış tipik olmayan bir varlık halinin tıbbi bir müdahaleyle tedavi edilmesi gereken bir hastalık mı, yoksa sadece 'normalin'dışına çıktığı için toplumun patolojikleştirdiği bir durum mu" sorusu ise tıp felsefesinin alanına giren diğer önemli bir sorun alanıdır. Daha çok tıp felsefesini ilgilendiren bu sorunun pratik hayattaki anlamı ise, toplumun değer yargılarının ön planda olduğu böylesi bir durumda interseks vakalarında yapılması düşünülen tıbbi müdahalenin gerçekten tıbbi bir endikasyon mu, yoksa sosyal bir endikasyon mu olduğudur.

### Tıbbi Endikasyon versus Sosyal Endikasyon

Tıp etiğinde ve hukukta bir tıbbi müdahalenin meşru olabilmesi için iki temel şarta ihtiyaç vardır: Tıbbi endikasyon ve hastanın rızası. DSD vakaları hem tıbbi gereklilik hem de hastanın rızası konusunda etik açıdan anlamlı ve önemli sorunlar barındırmaktadır. Tıbbi endikasyon ya da tıbbi gereklilik hali dendiğinde; ağrı, acı ve ıstırapla birlikte olan, bilimsel açıdan hastalık olarak tanımlanan ve toplum tarafından hastalık olarak kabul edilen herhangi bir organın veya vücuttaki bir sistemin fonksiyonunu görememe durumunda bu durumun giderilmesi için tıbbi müdahalenin gerekliliğini anlıyoruz. Interseks olgularında-anatomik, genetik, gonadal, hormonal ve psikososyal olarak nicel normdan ayrılan fiziki ve ruhi bir durum söz konusudur. Bilimsel çalışmalar,anatomik farklılıktan dolayı prensip olarak cerrahi müdahale endikasyonu olanların toplumdaki sıklığının %1,7 gibi yüksek bir oranda olduğunu göstermektedir [18]. Burada tıbbi endikasyon için en önemli etik soru; toplumdaki anatomik, biyolojik ve fizyolojik olarak normdan sapma;organfonksiyon bozukluğu, ağrı, acı ve ıstırapı beraberinde getiriyorsa tıbbi bir endikasyondan bahsetmenin ne derece doğru olduğudur. Burada belki istisnai olan bir durum gonadların ileride kansere dönüşme ihtimalinden dolayı cerrahi olarak alınması halidir.

Şüphesiz kişilerin kimliği ve aidiyetinin oluşumunda kadın ya da erkek olmaları önemlidir. Farklı kültürlerle göre değişen bu cinsel kimliğin anlamı insanın sosyal hayattaki yerini, meslek seçimini, aile ve toplum içindeki görevlerini doğrudan etkilemektedir. İnterseks durumunda olan bireylerde klasik tıbbi müdahalelerde bulunan -yukarıda zikrettiğimiz-özellikler yok-

sa, burada tıbbi bir endikasyondan ziyade, sosyal bir endikasyondan bahsetmemiz gerekir. İşte bu sosyal endikasyonun da kişinin beden bütünlüğünü bozan ve geri dönüşümsüz bir şekilde değiştiren böylesi bir cerrahi müdahaleyi ne kadar meşru kılacağı tartışma konusudur.

Burada sosyal endikasyonun hiçbir zaman tıbbi bir endikasyonu etkilememesi gerektiği tezini etik açıdan her durumda doğru bulmuyoruz. Mesela bu normdan ayrılma, kişide ilerleyen yaşlarda çok önemli bir psikolojik soruna yol açacaksa ve hatta intiharla sonuçlanacaksa toplum kaynaklı bir durumun tıbbi endikasyonu doğurması meşru görülebilir. Fakat interseks çocuklarda ileriye dönük böylesi bir zararın oluşmasını kesin bir şekilde tahmin etmek oldukça zordur. Dolayısıyla diğer klasik cerrahi müdahalelerin aksine burada hastalığın ortadan kaldırılmasından ziyade toplum normlarından sapmış bir durumun ve toplum tarafından istenilmeyen bir görüntünün ortadan kaldırılması söz konusudur.

Bu durum etik açıdan iki senaryo çerçevesinde ele alınıp değerlendirilebilir. Birinci senaryoda çocuğa yapılan ameliyatlara ve hormon tedavisi gibi diğer etkili tıbbi müdahalelere; çocuğun toplumda kabul edilen iki cinsiyetten birine kendisini ait hissederek cinsel kimliğini ve aidiyetinin sağlamasına katkı sağlar ve daha huzurlu ve mutlu bir yaşam sürmesine neden olur. Böylesi bir durumda sosyal endikasyonun tıbbi bir endikasyonu meşrulaştırdığından bahsedilebilir. Diğer taraftan ise bu interseks kişilerin -daha çok bireyciliğin daha önde olduğu toplumlarda olduğu gibi- kendilerini bu halleriyle kabul etmekte ve mevcut durumlarından memnun oldukları gibi, böylesi bir durumda yapılan cerrahi müdahaleleri toplumun bu insanlara dayattığı bir eylem şekli olarak kabul etmektedirler. Dolayısıyla yapılan

bu cerrahi ameliye ile tabii hallerinin toplumun değer yargılarından dolayı bozulduğunu kabul ederek bu müdahalenin kendi özerk kararlarına ve mutluluğuna halel getirdiklerini iddia etmektedirler. Böyle bir durumda ilk vakanın tersine sosyal endikasyonun tıbbi endikasyonu etik açıdan meşru kılamayacağını söyleyebiliriz. Buradaki diğer bir sorun ise kişilerin görüş ve davranışlarının yetişkin bir birey haline geldiğinde hangi yöne evrileceğinin önceden kestirilemeyeceğidir.

### Çocuğun özerkliği/otonomisi ve rızası

Yukarıda tıbbi bir müdahalenin etik açıdan meşru olması için bu müdahaleye maruz kalan kişinin rızasının şart olduğunu söylemiştik. İnterseks vakalarında çocuğun erkek ya da kadın cinsine yaklaştırılması için gerekli bazı cerrahi müdahalelerin ve diğer tıbbi tedavilerin çocuk yaşta yapılması gerektiğinden, etik açıdan önemli olan, çocuğun özerkliği ve rızasıdır.

Doğumu gerçekleştirmiş her insanın insanlık şerefine (*humandignity*) sahip olduğu tezi etikçilerin çoğu tarafından kabul edilmektedir. Sahip olduğu bu insanlık şerefi, insanı değerli kılar ve bu özelliğinden dolayı insan, İmmanuel Kant felsefesine göre, bir başkasının arzu ve isteği doğrultusunda araçsallaştırılmaz. İnsanın araçsallaştırılmaz oluşunun en önemli çıkarımlarından biri de kendisi hakkında özerk karar verme hakkıdır. Her insan, sadece insan olduğundan dolayı ırk, din, millet, cinsiyet ve yaştan bağımsız bir şekilde insanlık şerefine ve dolayısıyla kendisi hakkında karar verme hakkına sahiptir. Bu hak kişinin hali hazırda karar verme kabiliyetinden bağımsız olarak mevcuttur. Yani kişinin komada olması, demans hastalığına yakalanmış olması, ağır psikiyatrik bir hastalık geçiriyor olması onun şerefine halel getir-

meyeceği için, aynı zamanda kendisi hakkında karar verme hakkını da ortadan kaldırmaz. Aynı argüman ve haklar insan olduğundan dolayı çocuklar için de geçerlidir.

Bilinç değişikliği, koma, demans gibi nedenlerle kendileri hakkında karar veremeyen kişiler hakkında karar, velileri ya da vasileri tarafından alınır. Burada etik açıdan önemli olan husus veli ya da vasinin karar verme kabiliyeti olmayan kişi hakkında karar verirken, kendi istediği ve kendi çıkarına olan bir karardan ziyade, o kişinin değerler sistemi ve çıkarları doğrultusunda karar almasıdır. Peki izafi olarak daha kolay karar verilebilecek tıbbi durumların dışındave psikososyal boyutlarından dolayı daha karmaşık ve karar vermesi zor olan interseks vakalarında bu karar nasıl verilecektir ve verilmelidir? Buradaki kararların sübjektifliğini bir önem kazandığı için bu konudaki uzmanlar bu tür tıbbi müdahalelerin mümkün olduğu kadar geciktirilerek bu müdahalelere maruz olacak çocukların rızalarının alınmasını tavsiye etmektedirler [17].

Hukuki olarak kişinin tıbbi bir müdahalede rızasının geçerli sayılması için belli bir yaşa ulaşmış ve reşit olması gereklidir. Konu etik açıdan incelendiğinde daha karmaşık bir yapıya sahip olduğu anlaşılmakta ve belli bir yaşın kesin çizgi oluşturmasından ziyade o kişinin belli kabiliyetlere sahip olup olmadığı öne çıkmaktadır. Literatürde konuyla ilgili birbirinden küçük farklara değinilmesine rağmen bir kişinin tıbbi konularda rızasının geçerli olması için gerekli şartlar şunlardır:

1. Kişinin kendisine yapılması tavsiye edilen tıbbi müdahale hakkında verilen bilgiyi içerik olarak anlaması.
2. Kişinin kendisine yapılması tavsiye edilen tıbbi müdahale hakkında verilen bilginin kendi hayatı için ifade ettiği anlamı kavraması.

3. Karar vermek için gerekli zihin ve akli kabiliyetlerinin bulunması
4. Kişinin verdiği kararın kendi değerler sistemi açısından ve geleceği için ne ifade ettiğini anlayabilmesi.

Bu dört önemli şartı interseks çocuklarda ilgili tıbbi müdahale için uyguladığımızda bebeklik ve ergenlik dönemine kadar olan çocukluk döneminde yukarıdaki şartların hiçbirinin ya da çoğunun gerçekleşmeyeceğini söylememiz yanlış olmayacaktır. Erken ergenlikten itibaren her ne kadar konu yavaş yavaş anlaşılabilir hale gelirse bile bilgileri anlama ve değerlendirme kabiliyeti kişiden kişiye değişecektir. Diğer taraftan konu ergenlik döneminde anlaşılabilir hale gelirse bile, bu dönemin özel psikososyal yapısından dolayı yapılan tercihlerin belli bir zaman sonra değişme ihtimali yüksektir. Dolayısıyla özellikle ergenlik dönemine kadar olan yaşam diliminde özerklik ve rıza kavramını erişkinlerde kullandığımız gibi kullanmamız mümkün değildir. Fakat buna rağmen insanlık şerefi etik normu gereği kendisine tıbbi müdahalede bulunulacak interseks durumunda olan çocukları ahlaki obje değil, ahlaki süje olarak görmeliyiz. Bu da erişkin insanlar gibi onların çıkarları, istekleri ve değerler sisteminin olacağı ve onlar için alınacak kararda onların en yüksek faydası prensibini (thebestintereststandard) gözetilmesini gerekli kılar. Yani interseks vakalarında yukarıdaki kabiliyetlerle ilgili şartlara haiz olmayan kişilerin özerk karar vermesinden ziyade, çocuğun en yüksek faydası prensibini merkeze almak gerekir.

### **Çocuğun en yüksek faydası (thebestinterestof thechild)**

Tıp etiği literatüründe *thebestintereststandard* (en yüksek fayda) kavramı oldukça yoğun bir

şekilde tartışılmış olup içeriği konusunda muhtabakata varılamamış ve herkes tarafından kabul edilen bir tanıma ulaşılamamıştır. Bunun en önemli sebeplerinden birisi yapılan tıbbi müdahalenin kişinin değerler sistemine göre farklı değerlendirilebileceğidir. En yüksek faydanın çocuklarda belirlenmesi ise erişkinlerle karşılaştırıldığında daha karmaşık bir özelliktir.

Erişkin bir kişi sağlık durumundan dolayı artık kendisi hakkında karar veremiyorsa batıda yürürlükte olan fakatülkemizde henüz uygulamalarına pek rastlamadığımız hasta vasiyetnamesi (advancedirective), ileriye yönelik planlama (advancecareplanning) gibi uygulamalar bazı ülkelerde kanunlarla da düzenlenmiş bir halde uygulanmaktadır. Eğer bu imkanlar yoksa hastanın yakınlarına müracaat ederek "eğer yakınınız bu durumda karar verme kabiliyetlerine sahip olsaydı hangi kararı verirdi?" şeklindeki bir soruyla "farazi kararın" inşası (presumedpatient'swill) yapılabilir. Burada hasta yakınları kişinin karar verebilme kabiliyetlerinin olduğu dönemlere şahitlik ettiğinden dolayı kesin olmasa da bazı bilgileri aktarabilir veya tahmini değerlendirmede bulunabilirler. Bebek çağındaki bir çocukta ahlaki değerler sistemi gelişmemiş olduğundan dolayı yukarıda bahsedilen prosedür ve uygulamaları pratiğe geçirmek mümkün değildir. Dolayısıyla çocuklarda geriye etik açıdan anlamlı olan çocuğun yüksek faydası prensibi kalmaktadır.

Diğer taraftan bu prensibin interseks vakalarında çocukta uygulanmasının kendine has birtakım zorlukları bulunmaktadır. Bunlardan birincisi yukarıda belirttiğimiz nedenlerden dolayı interseksdurumunun klasik anlamda tıbbi müdahale gerektiren durumlarla birebir örtüşmediğidir. Böylesi bir durumda tıpkı acil tıbbi durumlarda olduğu gibi ortak insan aklınınvereceği bir kararı tahmin etmek veya öncelemek kolay değildir. Çünkü burada var

olan fiziki bir ağrının ya da hayati bir tehlikenin giderilmesinden ziyade insanın bundan sonraki hayatında kimliğini ve aidiyetini etkileyecek psikososyal boyutları olan önemli bir tercih söz konusudur. Bunun ötesinde yapılan cerrahi müdahaleler geri dönüştürülemeyen ve çocuğun tüm yetişkinlikteki hayatını etkileyeceğinden dolayı onun bu duruma nasıl tepki vereceği ve nasıl karşılayacağını net bir şekilde tahmin etmek mümkün değildir. Sonuç olarak burada etik açıdan çocuğun en yüksek menfaati kriterinin kullanılması gerektiği fakat bu kriterin çok net bir şekilde uygulanmasının zorluğundan bahsedebiliriz.

Bütün bu zorluklara rağmen karar verme süreçlerinde sadece ebeveynin arzu ve isteklerinin ön planda olduğu durumlar daha dikkatli bir şekilde tetkik edilip değerlendirilebilir. Burada kastettiğimiz şey ebeveynin vermiş olduğu kararın, kendi arzu ve isteklerinden neşet eden bir karar mı; yoksa çocuğun çıkarlarını gözetten bir karar mı olduğunun tahlilidir. Örneğin;dört tane erkek çocuğu olan bir aile interseksdoğanbeşinci çocuğunun kız olmasını arzu edebilir. Burada dikkat edilmesi gereken konu çocuğunun tüm hayatını etkileyecek ve geri dönüşümsüz olan bir cerrahi müdahale veya diğer tıbbi tedavilerin böylesi nedenlere dayandırılmamasıdır.

İlk ilke, bu ameliyatlar kadar şiddetli müdahalelerin, yalnızca yararlı olduklarına ve zararlı olmadıklarına dair güçlü kanıtlar olduğunda yapılmasıdır. İkinci ilke, ameliyatların sadece gerçek tıbbi gereklilik durumlarında yapılması gerektiğidir. Üçüncü ilke, ameliyatların interseks kişi tedaviye razı olacak veya tedavi aleyhine karar verecek yaşaolgunlaşana kadar ertelenmesi gerektiğidir. Dördüncü ilke, gerçeği söylemeye ilişkin geleneksel etik gerekliliklerin, herkes için olduğu kadar interseks çocuklar için de geçerli olmasıdır. Nihai ilke, hekimler

veya ebeveynlerin ameliyatın çocuğun yararına olduğunu düşündükleri durumlarda, ispat yükünün onlara ait olduğudur.

## Sonuç ve bağlamında tavsiyeler

Cinsiyet Gelişim Farklılığı (DSD), tıbbi olduğu kadar, psikolojik, sosyal, hukuki ve etik birçok soruyu ve sorunu barındırmaktadır. Böylesi bir duruma yaklaşım, tedavi ve mevcut sorunları çözmeye bağlamında aşağıdaki tavsiye ve tekliflerin önemli ve anlamlı olduğu kanaatindeyiz:

1. İnterseks vakalarındaki ameliyatlara kişinin vücudunda geri döndürülemez değişikliklere yol açacağından; fayda ve zarar tahlili çok iyi bir şekilde yapılarak kişinin gerçekten faydasına olacağı ve gerçekten tıbbi gereklilik durumu varsa yapılmalıdır.
2. Eğer cerrahi müdahaleler tıbbi açıdan elzem değilse çocuğun rıza verebilecek akli melekeleri ve kabiliyetleri gelişinceye kadar ertelenmelidir.
3. Çocuğun rıza verebilecek melekeleri ve kabiliyetleri göz önüne alınarak hakkında tıbbi tedavi ve müdahale planlanan çocuk, mümkün olduğu kadar erken dönemde onun anlayacağı bir şekilde bilgilendirilerek istek, arzuları ve görüşleri karar verme süreçlerine dahil edilmelidir.
4. DSD vakalarındaki tedavi planlaması ve uygulaması standart bir müdahaleye göre çok daha karmaşık ve çok boyutlu olduğundan dolayı; çocuğun anne babası ya da velayeti olan kişilere gereken zaman ayrılarak anlaşılır bir şekilde bilgilendirilmeli ve gerekiyorsa bu karar süreci aceleye getirilmeyip zamana yayılmalıdır.
5. Yukarıda açıklanan sebeplerden dolayı genelinde DSD vakaları, özelde de interseks vakalarının tümü kompleks bir özelliğe sahip olduğu için bir vakanın değerlendirilmesi, hakkında karar verilmesi ve tıbbi bakım sürecindeki refakati hekim, hemşire, hukukçu, etikçi, psikolog, teologlar ve ilgili diğer uzmanlardan oluşan disiplinler arası bir kurul tarafından yönetilmelidir.
6. Durumun karmaşıklığı ve zorluğundan dolayı yukarıdaki mesleklere mensup olan kişiler bu konuda özel eğitim almalı ve birbirleriyle iletişim içinde çalışmalıdırlar.
7. Çocuğun anne babası ya da velayet hakkı olan kişiler tıbbi açıdan anlamlı ve gerekli olan herhangi bir tıbbi müdahale hakkında konunun tüm yönleriyle detaylı bir şekilde bilgilendirilmeli ve karar vermek için düşünmeye yeterli zaman ayrılmalıdır.
8. DSD'li çocuğun velisi olan veya üzerinde velayeti olan kişi çocuğun menfaatine ve mutluluğuna olacak kararı vermekle mükelleftir. Bunun çok açık bir şekilde aksi bir durum gerçekleşmesi durumunda hekimler veliler ile çözüm odaklı bir iletişim kurarak onları akli argümanlarla ikna etmeli ve bu durumu önlemeye çalışmalıdırlar. Bütün çabalara rağmen başarılı olunamıyorsa ilgili durumlarda aile mahkemelerine gitme yolu açık olmalı ve kullanılmalıdır.
9. İnterseks kişiler farklı sebeplerden dolayı incinebilir bir grup olduklarından dolayı bu kişilerin dışlanması, ayrımcılığa uğramalarının engellenmesi için hem sosyal açıdan hem de hukuki anlamda gerekli önlemler alınmalıdır. İnsanların bu konuda bilgilencikleri sağlanılarak bu durum tabu olan bir konu olmaktan çıkarılmalıdır.
10. İnterseks vakaları nispeten nadir olan vakalar olduğundan dolayı böyle bir çocuğu dünyaya gelen anne babalara bilgi verecek kurum ve danışmanlık hizmeti sunacak mercilerin yaygın ve ulaşılabilir olması gerekir. Konunun psikolojik yönü de göz önüne alındığında hem velilere hem de



çocuklara psikolojik destek imkanları sunulmalıdır.

11. DSD vakaları nispeten az görülen ve tıbbi karmaşıklığının yanında sosyal psikolojik boyutları da olduğu için bu konu ile ilgili disiplinlerarası bir konseptle çalışan ekiplerin olduğu merkezler özellikle büyük şehirlerde oluşturulmalı ve bu merkezlere civar yerleşim yerlerinden ulaşmadaki engeller devlet eliyle kaldırılmalıdır.
12. Bu vakalar toplumun her kesiminde olabileceğinden dolayı köy ve kırsal kesimlerde oturan veli ve çocukların bu merkezlerden sürekli destek alması sağlanmalıdır.

## Kaynaklar

1. Hughes IA. Disorders of sexdevelopment: a newdefinitionandclassification. *Best PractResClinEndocrinolMetab.* 2008; 22(1): 119-134.
2. Kim KS, Kim J. Disorders of sexdevelopment. *Korean J Urol.* 2012; 53(1): 1-8.
3. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA; InternationalConsensus Conference on IntersexorganizedbytheLawsonWilkinsPediatricEndocrineSocietyandtheEuropeanSocietyforPaediatricEndocrinology. Consensusstatement on management of intersexdisorders. *International Consensus Conference on Intersex. Pediatrics.* 2006; 118(2): e488-500.
4. Carpenter M. IntersexVariations, Human Rights, andthe International Classification of Diseases. *Health Hum Rights.* 2018; 20(2): 205-214.
5. Deutscher Ethikrat. Intersexualität: Stellungnahme. 2012. Erişimadres: [https://www.ethikrat.org/fileadmin/Publikationen/Stellungnahmen/deutsch/DER\\_StnIntersex\\_Deu\\_Online.pdf](https://www.ethikrat.org/fileadmin/Publikationen/Stellungnahmen/deutsch/DER_StnIntersex_Deu_Online.pdf). (Erişildi: 06.04.2022).
6. Erenoğlu C. 15 Yaşına Geldiğinde Her Şey Değişti!. *Habertürk.* 2014. Erişimadres: <https://www.haberturk.com/saglik/haber/953470-15-yasina-geldiginde-her-sey-degisti>. (Erişimtarihi: 20.09.2020).
7. Guerrero-Fernández J, Azcona San Julián C, BarreiroConde J, et al. Guía de actuación en las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) / desarrollo sexual diferente (DSD) [Management guidelines for disorders / different sex development (DSD)]. *An Pediatr (Engl Ed).* 2018; 89(5): 315.e1-315.e19.
8. Money J, Ehrhardt AA. *Man and woman, boy and girl: Differentiation and dimorphism of gender identity from conception to maturity.* Johns Hopkins U. Press. 1972.
9. Greenberg J. Legal aspects of gender assignment. *The Endocrinologist.* 2003; 13(3): 277-286. <https://isna.org/pdf/greenberg2003.pdf>
10. Ford KK. "First, do no harm"--the fiction of legal parental consent to genital-normalizing surgery on intersexed infants. *Yale Law Policy Rev.* 2001; 19(2): 469-88.
11. Human Rights Watch (HRW). "I want to be like nature made me" Medically Unnecessary Surgeries on Intersex Children in the US. 2017. Erişim adresi: <https://www.hrw.org/report/2017/07/25/i-want-be-nature-made-me/medically-unnecessary-surgeries-intersex-children-us>. (Erişildi: 06.04.2022).
12. Diamond M, Sigmundson HK. Sex reassignment at birth. Long-term review and clinical implications. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997; 151(3): 298-304.
13. Van Howe RS, Cold CJ. Sex reassignment at birth: long-term review and clinical implications. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997; 151(10): 1062.
14. Systma SE. *Ethics and Intersex.* Dordrecht: Springer; 2006
15. Richter-Appelt H, Schönbacher V, Schweizer K. Transsexualität versus Intersexualität: Zwei unterschiedliche Varianten der Geschlechtsentwicklung. *Gynäkologie und Geburtshilfe.* 2008; 1: 24-26.
16. Bilgehan Z. İnterseksler sesleniyor: İzinsiz bedenime dokunma!. *Hürriyet Online.* 2014. Erişim adresi: <https://www.hurriyet.com.tr/kelebek/keyif/interseksler-sesleniyor-izinsiz-bedenime-dokunma-26788040>. (Erişildi: 03.04.2022).
17. Behrens KG. A principled ethical approach to intersex paediatric surgeries. *BMC Med Ethics.* 2020; 21(1): 108.
18. Sax L. How common is intersex? a responseto Anne Fausto-Sterling. *J Sex Res.* 2002; 39(3): 174-8

# Cinsiyet Gelişim Bozukluğu Olgularında Hukuki Sorunların Yönetimi

# 29

Sevtap METİN

## GİRİŞ

“Kız mı oğlan mı?” sorusunu, bir bebek dünyaya geldiğinde ne kadar sık işitiriz. Çok masum görünen bu soru, bazı ebeveynler için yanıtı güç ve üzüntü verici olabilmektedir.

Üç kademeli bir cinsiyet gelişiminin son bulmuş hali olan biyolojik cinsiyet: Kromozomal ya da genetik cinsiyet (kadınlarda XX, erkeklerde XY), gonadal cinsiyet (kadınlarda ovum, erkeklerde testis) ve fenotipik ya da genital cinsiyet (kadınlarda vajen, rahim vs.; erkeklerde penis, prostat vs.). Yeni doğan her bebeğe geleneksel olarak fiziksel görünümü üzerinden bir cinsiyet atfedilmekle birlikte fenotipi tipik bir kadın ya da erkeğe benzemeyen veya genotipi ile farklılık gösteren bazı bebekler bu ikili cinsiyet sınıflandırmasının dışında kalmaktadır. Her iki cinse ait karakteristik cinsel organların bir arada bulunması (Ovotestikular Disorders of

Sex Development-DSD) durumu ortaya çıkabileceği gibi, dış genital organın kadın yönünde olmasına rağmen genetik cinsiyetin erkek yönünde gelişimi (Sweyer sendromu) söz konusu olabilir<sup>1</sup>. Diğer bir alt başlık olan Konjenital Adrenal Hiperplazi’de ise kromozomal cinsiyet ve iç genital yapılar dişi yönünde olduğu halde erkeksi beden özellikleri görülebilir<sup>2</sup>. Burada birçok ihtimal mevcuttur ve tüm bu ihtimaller güncel literatürde “cinsiyet gelişim bozukluğu (Disorders of sex development)” olarak tanımlanmaktadır.<sup>3</sup>

1 Meyer KF, Freitas Filho LG, Silva KI, Trauzcinsky PA, Reuter C, Souza MBM. The XY female and SWYER syndrome. Urol Case Rep. 2019 Jun 7; 26:100939. doi: 10.1016/j.eucr.2019.100939. PMID: 31275808; PMCID: PMC6586948.

2 Aydın DB, Aydın E, Yıldız T, İşgüven ŞP. Konjenital Adrenal Hiperplazi. OTSBD. 2018;3(2):113-116.

## HUKUKİ BOYUT

### Türk Hukukunda Durum

Türk hukukunda DSD bireyler ile ilgili açık ve doğrudan bir düzenleme bulunmamakla birlikte; onlara uygulanan genital düzeltme ameliyatları da sonuçta biyolojik cinsiyet ve nüfus kayıtlarında bir değişikliğe yol açmaktadır. Bu bağlamda DSD'lerin hukuki durumlarının, genel olarak cinsiyet değişikliklerinin koşullarını düzenleyen 4721 Sayılı Türk Medeni Kanunu 40. madde kapsamına girdiği kabul görmektedir. Ancak DSD bireylerin cinsiyet düzeltme/atama ameliyatlarının, cinsiyet değişikliklerini düzenleyen Türk Medeni Kanunu (TMK) 40. madde hükmündeki şartlara tabi olup olmadığı hatta açık bir hukuki düzenleme olmamakla Türk hukukunda DSD'lerin cinsiyet değiştirmelerine izin verilip verilmediği dahi tartışmalıdır. Öncelikle TMK m. 40 hükmüne bakacak olursak:

*“Cinsiyetini değiştirmek isteyen kimse, şahsen başvuruda bulunarak mahkemece cinsiyet değişikliğine izin verilmesini isteyebilir. Ancak, izin verilebilmesi için, istem sahibinin onsekiz yaşını doldurmuş bulunması ve evli olmaması; ayrıca transseksüel yapıda olup, cinsiyet değişikliğinin ruh sağlığı açısından zorunluluğunu, bir eğitim ve araştırma hastanesinden alınacak resmi sağlık kurulu raporuyla belgelemesi şarttır.*

*Verilen izne bağlı olarak amaç ve tıbbi yöntemlere uygun bir cinsiyet değiştirme ameliyatı gerçekleştirildiğinin resmi sağlık kurulu raporuyla doğrulanması halinde, mahkemece nüfus sicilinde gerekli düzeltmenin yapılmasına karar verilir”.*

Öğretide de 40. maddede bahsi geçen “transseksüel yapıda olma” koşulunu, transseksüel kişiler yanında DSD'lerin de karşıladığı

görüşleri yer bulmaktadır<sup>3</sup>. Ancak TMK madde 40'da bahsi geçen “transseksüel yapıda olma” ifadesinin, DSD'leri de kapsadığı ve bu nedenle cinsiyet değiştirmenin koşullarının DSD'ler için de geçerli olacağı şeklindeki çözüm, tıpkı bu maddenin kapsamına girmediği söylendiğinde ortaya çıkan “o halde onların cinsiyet değişikliklerine izin verilemez” görüşü kadar sorunludur. Hem transseksüeller hem DSD'ler için bir cinsiyet ataması ve değişikliği söz konusu olabildiğinden söz konusu bu benzerlik yanında bundan ikisi arasında fark olmadığı çıkarsanamaz. DSD bireyler, asıl cinsiyetlerinin ortaya çıkarılması için ameliyat geçirmekte oysa transseksüellerin cinsiyet değişikliklerinde sorun hormonal ya da anatomik dış görünümünden çok psikolojik nitelik taşımaktadır. Üreme organlarında fiziksel bir sorun olması gerekmeyen transseksüeller, bu organlarının temsil ettiği cinsiyetten rahatsızlık duyarlar yani cinsiyet değiştirmekte fiziksel bir gereklilik yoktur. DSD'de ise kişiyi cinsiyet değişikliğine zorlayan baskın unsur, fiziki özellikler ve belirsizliklerdir. DSD'ler ve transseksüellere uygulanan cinsiyet ameliyatlarının türü ve kapsamının farklı olması da bir diğer ayırt edici özelliktir. Transseksüellerde ameliyat, kendisini ait hissettiği cinsiyete değiştirmek amaçlıdır. Buna karşın DSD ameliyatları cinsiyet değiştirme ameliyatlarından ziyade genital düzeltme ameliyatlarıdır ki burada her zaman bir cinsiyet değişikliği dahi söz konusu olmaz<sup>4</sup>.

Ancak 40. maddenin koşulları kapsamına girmediği sonucuna varıldığında buradan hareketle; doğrudan yasal bir dayanağının olmadığı

3 Dural M, Öğüz T. Kişiler Hukuku. 20. Baskı. Filiz Kitabevi; 2018. p.124; Akipek J, Akıntürk T, Ateş D. Türk Medeni Hukuku: Başlangıç Hükümleri/Kişiler Hukuku. Onbeşinci Bası. İstanbul: Beta Basım Yayın; 2019. p.496

4 Güven K. Cinsel Kimlik Üzerinde Hak Kavramı ve Korunması: Transseksüellik ve İnterseksüellik. BÜHFD. 2015;1(1):152-155.

bu ameliyatlara hukuk düzenimizin izin vermediği sonucu da çıkarılmamalıdır. Kaldı ki; cinsiyet değiştirme konusunda henüz hiçbir yasal düzenlemenin olmadığı 1988 tarihinden önce dahi transseksüeller için cinsiyet değiştirmeye izin vermeyen Yargıtay, DSD -ya da eski dilde adlandırıldığı şekilde hünsaları- istisna tutarak, hukuken de yeni cinsiyetleri ile nüfus kayıtlarında değişikliğe izin veriyordu<sup>5</sup>. Bu farklılıklar yanında konuya ilişkin olarak uygulama ve Yargıtay kararları da yargı organlarının maddeyi nasıl ele aldığı konusuna ışık tutabilmektedir. Bu kararlardan birinde Yargıtay, DSD olması sebebiyle düzeltici operasyon geçiren ve nüfus kayıtlarında erkek olarak gözüken ve bir erkek ismine sahip olan çocuğun isim ve cinsiyet kaydının düzeltilmesi taleplerini TMK m. 40 kapsamında değerlendirilerek reddeden ilk derece mahkemesi kararını bozmuştur. Yargıtay bu kararının gerekçesinde; *'çocuğun geçirdiği operasyonun çift cinsiyetli olması sebebiyle gerçekleştiği ve bu durumda uygulanması gereken mevzuatın 5490 sayılı Nüfus Hizmetleri Kanunu olduğu, dolayısıyla mahkemenin, uygulanacak yasada hataya düştüğünü'* ifade etmiştir. Karardan anlaşılan odur ki; Türk hukukunda trans bireylerin uymak durumunda oldukları koşullar, DSD'ler için geçerli değildir. DSD özellikler taşıması sebebiyle tıbbi operasyon geçiren bireye ilişkin yapılan isim ve nüfus kaydındaki cinsiyet hanesinin düzeltilmesi başvurusuna yönelik talepler, 5490 sayılı Kanun m. 35 uyarınca değerlendirilebilmektedir<sup>6</sup>. Bugünkü hukuki düzenlememiz uyarınca

geçerli bir cinsiyet değişikliğinin nüfus siciline yansıtılabilmesi için; iki ayrı aşamadan geçilmesi gerekmektedir. Cinsiyet değişikliği için ilk önce cinsiyet değişikliğine dair mahkemece izin kararı verilmeli ve bu izin kararına istinaden gerekli cinsiyet değişikliği ameliyatı yapılmalıdır. Daha sonra açılacak ikinci aşamadaki davada ise cinsiyet değiştirme ameliyatı gerçekleştirildiğinin resmi sağlık kurulu raporuyla doğrulanması halinde mahkeme tarafından nüfus sicilinde gerekli düzeltmenin yapılmasına karar verilecektir. Ancak bu yargı kararı göz önüne alındığında DSD'ler için birinci aşama izin ve dolayısıyla 40.maddede öngörülen koşullar atlanarak sadece nüfus kayıtlarında cinsiyet düzeltilmesi yapılabilmesi için mahkeme izni yeterli olacaktır. Fakat yasanın mahkemelerce farklı yorumlanması olasılığı ortadadır.

### Uluslararası Hukukta DSD Çocuklara Uygulanan Ameliyatlar ve Aydınlatılmış Onam

Damgalama ve hak ihlalleri yanında DSD'ler ile ilgili en öncelikli hukuki sorun rıza dışı uygulanan tıbbi müdahalelerdir. Bireyin beden bütünlüğü ve kendi kaderini tayin hakkının korunmasını temel alan ve tıp etiğinin özerklik ilkesini hukuk alanında tamamlayan aydınlatılmış onam doktrini, kişilerin kendileri hakkında verilecek tıbbi kararlarda etkin bir şekilde yer almasını gerektirmektedir. Yaşlarının küçük olması sebebiyle, uygulanacak tıbbi bir işlemin avantajları ve dezavantajlarını değerlendiremeyecek durumdaki hastalar adına onam verme yetkisi ise velayet hakkı kapsamında ebeveynlerine geçmektedir<sup>7</sup>. İşte etik alanda

5 Bafra J. Türkiye'de Cinsiyet Değişikliği Ameliyatlarında Tıbbi ve Hukuki Sorunlar. Türkiye Klinikleri Adli Tıp Dergisi. 2004;(1):47-54

6 Nilüfer A. İnsan Hakları Hukuku Temelinde Türk Hukukunda Cinsiyet Geçiş Süreci. [Yüksek lisans tezi]. İstanbul: İstanbul Bilgi Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü; 2018:16. [Erişim tarihi: 28 Mart 2020]. Erişim adresi: <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezDetay.jsp>

7 Ford KK. "First, Do No Harm" The Fiction of Legal Parental Consent to Genital-Normalizing Surgery on Intersexed Infants. Yale Law & Policy Review. 2001;19(2):471.

olduğu gibi hukuki anlamda da sorun tam bu noktada yoğunlaşır ve çatallaşır.

O halde DSD çocuklar söz konusu olduğunda da onlar adına tıbbi tedavi ve gerekli müdahaleler için ailenin bilgilendirilmesi ve rızalarının alınması ile yetinilmesinde hukuki açıdan sakınca var mıdır? Varsa nedir? Bu hususlarda uluslararası karşılaştırmalı hukuktaki güncel durum bize ışık tutmaktadır.

### Kolombiya Anayasa Mahkemesi Kararları

Kolombiya Anayasa Mahkemesi, 1995-2008 yılları arasında verdiği ve dünyada ilk olma özelliği taşıyan bir dizi kararı ile; atipik üreme organlarıyla doğan çocuklarda genital düzeltme ameliyatları ve ebeveynlerin DSD çocuklar adına rıza vermesini sınırlarken, aydınlatılmış onam standartlarını da geliştirmiştir. Anayasa Mahkemesi'ne konu olayda; babası vefat etmiş olan 8 yaşındaki çocuğunun annesi, tıbbi tedaviye izin verilmesini talep etmektedir. Kolombiya Anayasa Mahkemesi'nin daha önce 1995 tarihli ve T-477/95<sup>8</sup> sayılı hükmünü gerekçe gösteren ilk derece mahkemesi ise bu talebi; 'davacı annenin onamının, küçük çocuğunun yerine ikame edilemeyeceği' gerekçesiyle reddedince bu dava da Anayasa Mahkemesinin önüne gelir.

Anayasa Mahkemesi, bu konudaki hükmünü vermeden önce ulusal ve uluslararası akademik tıp çevrelerinden konuyla ilgili bilimsel ve tıbbi bir araştırma raporu hazırlatmıştır. Mahkemenin konuya ilişkin sorulara aldığı cevaplar, konunun karmaşıklığı yanında aynı zamanda

birbiriyle yarışan iki farklı görüşü ortaya koymaktadır. Zira genital belirsizliğin hem aileler hem çocuk açısından travmatik ve üzüntü verici olup, ciddi problemlere neden olabildiğini gerekçe gösteren doktor ve akademisyenlerin çoğu, cinsiyet atama ameliyatlarının mümkün olduğunca erken ve çabuk yapılmasını desteklemektedir. Cinsel kimliğin yaşamın ilk iki yılında biçimlendiği ve beş yaşında bunun tamamıyla oturduğu düşünüldüğünden, cinsiyet atamanın erken yapılması önemlidir.

Buna karşın diğer görüş ise genital düzeltme ameliyatlarının geri döndürülemez, ıstırap verici olduğunu, cinsel organın duyarlı dokularının alınması nedeniyle his kaybı ortaya çıkardığını ve bu yüzden de çocuğun gelecekteki cinsel yaşamını olumsuz etkilediğini öne sürmektedir. Bu görüş gereği cinsiyet atama tıbbi kriterleri yetersizdir özellikle cinsel organ boyutlarını esas alarak yapılan belirleme doğru olmayıp; cinsiyet seçimi başlıca klitoris/fallus boyutları esas alınarak verilmemeli yanısıra ergenlik çağındaki hormon dengesi de izlenmelidir. Zira çocuk daha sonra ileride seçilen cinsiyetten farklı ve bununla tutarlı olmayan cinsiyet özellikleri gösterebilmektedir<sup>9</sup>.

İşte mevcut tedavi protokolü ve onu eleştiren görüşleri değerlendiren Kolombiya Anayasa Mahkemesinin, verdiği kararda; "DSD çocuklara yönelik tedavi yöntemlerinin belirsizlik içerdiği, tedavilerin verdiği sonuçlar konusunda birbiriy-le çelişen veriler olduğu" argümanları kabul görmüştür. Bunun yanı sıra aileler de yetersiz hatta yanıltıcı bir bilgilendirmeye maruz kaldıklarından, aydınlatılmış onamın koşulları yerine getiril-

8 International Commission of Jurists: Advocates for Justice and Human Rights. [Internet]. Chapter six: Interseks. [Erişim tarihi: 26 Mart 2021]. Erişim linki: <https://www.icj.org/sogi-casebook-introduction/chapter-six-intersex/>

9 International Commission of Jurists: Advocates for Justice and Human Rights. [Internet]. Sentencia SU 337/99, Constitutional Court of Colombia (12 May 1999). [Erişim tarihi: 26 Mart 2021]. Erişim linki: <https://www.icj.org/sogicasebook/sentencia-su-33799-constitutional-court-of-colombia-12-may-1999/>

memektedir<sup>10</sup>. Kararda mevcut uygulamalar içerisinde ebeveynlerin genellikle DSD konusunda yeterli bilgiye sahip olmamasının ve hekimlerin ise sıklıkla DSD'yi tedavi gerektiren bir aciliyet olarak ele almasının, çocukların menfaatinin gözetilmesini riske attığı belirtilmiştir. Karara göre bu durum ebeveynlerin çocukların bedenlerini normalleştirme isteğinin, çocuğun menfaatinin önüne geçmesine sebep olabilmektedir. Ancak Mahkeme, mevcut tedavi yöntemlerinin uygulanmaya devam etmesinin çocukların menfaatini tehlikeye atacağını belirtmekle birlikte, cerrahi müdahalelerin çocuk karar verecek rüşt yaşına gelinceye kadar tamamen yasaklanmasının/ertelenmesinin de onları bir sosyal deneyin parçası haline getirme sakıncasını içerdiğini savunarak uzlaştırmacı bir yol izlemiştir<sup>11</sup>.

Şöyle ki; Kolombiya Anayasa Mahkemesi, bu ameliyatın aciliyetinin yaşla orantılı olarak azaldığını, psikologların da beş yaş civarında bir çocuğun cinsel kimliğini geliştirmekle kalmayıp bedenine ne olduğuna bilinçlendiği ve farklı cinsiyet rollerini anlayabildiğini ve kendi isteklerini ifade edebildiğini kabul etme eğiliminde olduğunu ifade etmiştir. Kişiliğin serbestçe gelişmesi hakkını koruma ihtiyacı, genital organının halihazırda farkında bulunabilen ve cinsel kimliğini daha iyi belirleyebilecek olan sekiz yaşındaki bir çocuğun durumunda daha büyük önem taşımaktadır. Çocuğun yaşı büyüdükçe otonomisi de artmakta ve daha fazla korunmayı hak etmektedir<sup>12</sup>. Mahkeme, Ko-

lombiya Anayasası'nın yanı sıra Birleşmiş Milletler (BM) Çocuk Hakları Sözleşmesi'ne de atıfta bulunmuştur. BM Çocuk Hakları Sözleşmesi madde 3 düzenlemesinde koruma altına alınan "çocuğun en yüksek menfaati", çocuğu etkileyen tüm konularda göz önüne alınacak birincil öneme sahiptir. Sözleşme'nin 12. 13. ve 24. maddeleri de kendisini ilgilendiren her konuda çocuğun düşüncesini serbestçe oluşturması ve görüşlerini yaşı ve olgunluğu ile paralel olarak ifade etmesi hakkını düzenlemektedir<sup>13</sup>.

Somut olayda NN sekiz yaşındadır ve cerrahi müdahalenin aciliyeti azalmış ve çocuk cinsel kimliğini henüz oturtmuştur. Otonomi hissi bulunan bu yaştaki bir çocuk, beraberinde uygun bir danışma hizmeti sağlandığında da ergenlik dönemi süresince kendi cinsel kimliğini muhtemelen daha iyi tanıyacak ve tanımlayacaktır. Bu nedenle Mahkeme, ebeveyn rızasının ancak beş yaşından önce çocuğun rızasının yerini tutabileceği sonucuna ulaşmıştır<sup>14</sup>.

13 Yalçın B. İnterseks Bireylere Bedensel Müdahale ve İnsan Hakları. SPoD Hukuk Yazıları; 2019. p.21-27.

Birleşmiş Milletler Çocuk Haklarına Dair Sözleşmenin 12.maddesindeki "Taraf devletler, görüşlerini oluşturma yeteneğine sahip çocuğun kendini ilgilendiren her konuda görüşlerini serbestçe ifade etme hakkını, çocuğun yaşı ve olgunluk derecesine uygun olarak, gereken özen gösterilmek suretiyle tanırlar" ifadesine paralel bir diğer uluslararası düzenleme ise "Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi: İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi"dir. Sözleşmenin 6/2.maddesidir.Bu maddeye göre:

"Yasal olarak bir müdahaleye muvafakat verme yeteneği bulunmayan bir küçüğe, sadece temsilcisinin veya kanun tarafından belirlenen yetkili makam, kişi veya kurumun izni ile müdahalede bulunulabilir.

Küçüğün fikri, yaşı ve olgunluk derecesiyle orantılı bir şekilde artan belirleyici bir etken olarak dikkate alınmalıdır".

14 İnternational Commission of jurists: Advocates for Justice and Human Rights. [İnternet]. Sentencia SU 337/99, Constitutional Court of Colombia (12 May 1999). [Erişim tarihi: 26 Mart 2021]. Erişim linki: <https://www.icj.org/sogicasebook/sentencia-su-33799-constitutional-court-of-colombia-12-may-1999/>

10 Ford KK. "First, Do No Harm" The Fiction of Legal Parental Consent to Genital-Normalizing Surgery on Intersexed Infants. Yale Law & Policy Review. 2001;19(2):471.

11 Türker H. İnterseks Çocuklara Yönelik Tıbbi Müdahale Sorunu Bağlamında Toplumsal Cinsiyet ve Beden. Ankara: KAOS GL; 2019. p.108-109

12 İnternational Commission of jurists: Advocates for Justice and Human Rights. [İnternet]. Chapter six: İnterseks. [Erişim tarihi: 26 Mart 2021]. Erişim linki: <https://www.icj.org/sogi-casebook-introduction/chapter-six-intersex/>

1999 yılında, Kolombiya Anayasa Mahkemesi, DSD konulu iki kararının ardından, davacının beş yaşındaki DSD çocuk üzerinde ameliyat yapılmasını isteyen bir baba olduğu başka bir davayla karşılaştı. Mahkeme, geçmişteki değerlendirmesine bağlı kalarak, 2008 tarihli T-912/08 kararında da “ameliyatın söz konusu olduğu DSD vakalarda, çocuğun kararının birincil öneme sahip olduğu ve ebeveynin koruyucu sıfatıyla karar alma hakkının ikincil olduğu” sonucuna varmıştır. Şayet çocuk beş yaşından büyük ise ebeveyn ve çocuk ortak/birlikte onamlarını verebilecektir ve fakat çocuğun kararı, ebeveynleri ile uyumlu olmazsa çocuk kendi bağımsız kararını verebilecek olduğu rüşt yani on sekiz yaşına gelinceye dek ameliyat yapılmayacaktır<sup>15</sup>.

Kolombiya Anayasa Mahkemesi'nin kararında da belirtildiği üzere DSD çocukların genital düzeltme ameliyatlarında ebeveynin rızası koşullarına, başka tıbbi meselelerden farklı yaklaşılmalıdır. Kolombiya Mahkemesi, DSD çocuklar için cerrahi müdahaleye izin konusunda aileye tam bir otonomi vermek ile erken çocukluk çağındaki cinsiyet düzeltme ameliyatlarını tümünden yasaklamak arasında denge kuracak üçüncü bir yolu tercih etmiştir. Mahkeme, ameliyata ebeveynlerin küçük çocuk yerine onam vermeye devam etmesine beş yaşına kadar izin verir ancak bunun için ailenin kendi bakış açısı ve menfaatlerini değil çocuğun en yüksek menfaatini gözeterek karar almalarının garanti altına alınacağı bir prosedür geliştirilmesinde ısrar

eder. Zira mevcut tedavi protokolü de çocuğun en yüksek menfaatinin korunabildiğini temin etmemektedir. Mahkemenin önerisi; çocuğun menfaatini garanti altına alacak aydınlatılmış rıza prosedürlerin tıbbi ve hukuki kurumlar tarafından geliştirilmesi gerektiğidir. Bu bağlamda gerçek bir aydınlatılmanın mevcudiyeti için “nitelikli ve ısrarlı” bir onamın şart olduğunu öne süren Mahkeme; bu ölçütün karşılanması için şu hususların varlığını aramıştır;

- Rıza yazılı olmalıdır
- Bilgilendirme tam yapılmalı; mevcut tedavinin risk ve tehlikeleri, başka alternatif paradigmalardan da olduğu, böylece bu ameliyatı erteleme imkanının da göz önüne alınabileceği ve bu süreçte çocuğa psikolojik destek ve hizmet verileceği konularında aileye tam bir bilgilendirme yapılmalıdır.
- Aileye, durumu gerçekten kavrayabilmelerine yetecek makul bir süre tanınmalıdır<sup>16</sup>.

Ayrıca Mahkeme, DSD ameliyatlarının, ürolog, endokrinolog, genetik uzmanı ve psikiyatristten oluşan tıbbi bir kurul tarafından çocuğun cinsiyet kimliğinin bütün fiziksel ve mental yönleriyle değerlendirilmesi neticesine varmıştır. DSD vakaları söz konusu olduğunda genelleştirilmiş standart bir uygulamanın işleyemeyeceğini ve tıbbi kurulun her bir vakayı bireysel temelde değerlendirmesi gerektiğini de vurgulamıştır.

## Doğum Belgelerinde Cinsiyet Hanesi

Avrupa İnsan Hakları Mahkemesi (AİHM)'nin DSD çocuklara uygulanan görüntü “normalleş-

15 International Commission of jurists: Advocates for Justice and Human Rights. [İnternet]. Chapter six: Interseks. [Erişim tarihi: 26 Mart 2021]. Erişim linki: <https://www.icj.org/sogi-casebook-introduction/chapter-six-intersex/>; Agius S. İnsan hakları ve interseks kişiler. Avrupa Konseyi İnsan Hakları Komiseri Tarafından Yayımlanan Tematik Rapor. Ankara: Ayrıntı Basımevi; 2018. p.49-50. <https://kaosgliderneji.org/images/library/2018insan-haklari-ve-interseksweb.pdf>.

16 Greenberg J. Legal Aspects of Gender Assignment. The Endocrinologist. 2003;13(3):277-286.

tirici” ameliyatlara ilişkin henüz yerleşik bir iç-tihadının bulunduğu söylenemez. Bu nedenle cinsel kimliğin ve fiziksel görünümün, Avrupa İnsan Hakları Sözleşme’nin mahremiyet hakkını güvence altına alan madde 8 kapsamında korunup korunmayacağı belirli değildir. Bununla birlikte gerek Avrupa gerek Dünya genelinde bu müdahalelerin insan haklarına aykırı olduğunun kabulüne başlanmış olması, AİHM’e yapılacak olası bir başvuruda Mahkeme’nin kararının ne olabileceği konusunda bir öngörü sağlayabilmektedir<sup>17</sup>.

2013 yılında Avrupa Konseyi Parlamenter Meclisi, hiçbir çocuğun gereksiz, hayati olmaksızın ziyade kozmetik tıbbi müdahaleye maruz kalmayacağını garanti altına almaları yönünde Avrupa Konseyi üyesi devletlere çağrıda bulunmuştur. Bu çağrının ardından Malta, 2015 yılında yapılan bir düzenleme ile DSD çocuklar üzerindeki ameliyatları ve rıza meselesini kanun düzeyinde ele alan ilk ülke olmuş ve DSD bireylerin maruz kaldığı tıbben gereksiz ameliyatlar sınırlandırılmıştır<sup>18</sup>. Dahası Malta Yasası, ebeveynlerin, çocuğun cinsiyeti belirlenene veya çocuk 18 yaşına gelene dek, doğum belgesindeki cinsiyet maddesini boş bırakmalarına izin vermektedir<sup>19</sup>. Bu vesile ile belirtelim ki; DSD çocukları bilgilendirilmiş ve bilinçli verilmiş bir rıza olmaksızın kozmetik nedenlerle geri döndürülemez cerrahi müdahalelere karşı korunmasız halde bırakan

sebeplerden biri olarak da doğumdan sonra nüfus kayıtlarının cinsiyet hanesine kadın ya da erkek olarak kayıt yapılmasının hukuki bir gereklilik oluşu gösterilmektedir. Hukuk düzenlerindeki bu mecburiyet, aileleri doğan çocuğun cinsiyetini bir an önce belirginleştirmek üzere tavsiye edilen tıbbi bir müdahaleyi kabul etmek için baskı altına almaktadır. Bu durum ise bir yandan ebeveyn otonomisine ve hukuka uygun şartlarda onam vermesine hem de çocuğun zihinsel ve fiziksel bütünlük hakkına ciddi şekilde zarar vermektedir<sup>20</sup>.

Diğer bazı Avrupa ülkelerinde de doğum kayıtları konusundaki hukuki düzenlemeler, DSD bebeklere cinsiyet ataması yapılması konusunda bu gibi esnek düzenlemelere yer vermektedir. Örneğin Fransa’da maksimum 3 yıl, Belçika’da 3 ay süre ile doğum kaydının yapılmasının ötelenmesine izin verildiği gibi doğum belgelerinde cinsiyet nötr tanımlamaların yapılmasına hatta cinsiyetin yazılmamasına veya “cinsiyeti belirlenememiştir” şeklinde beyanlara olanak tanıyan hukuki düzenler bulunmaktadır. Yine örneğin Almanya’da da doğum sertifikasının cinsiyet hanesinin istenildiği sürece boş bırakılmasını mümkün kılan düzenlemenin ardından 2019 tarihinde yürürlüğe giren yasa ile doktor raporu sunmaları durumunda DSD’ler, “üçüncü cinsiyet seçeneği” olarak da adlandırılan “diğer (diversity)” seçeneğini tercih edebilmektedirler<sup>21</sup>.

17 Yılmaz M. Avrupa İnsan Hakları Sözleşmesi’nin 8.Maddesi Kapsamında Dış Görünüş Tercihleri. İstanbul: Oniki Levha Yayınları; 2020. p.149-150

18 Ghattas DC. İnterseks Bireylerin İnsan Haklarını Savunmak. Çeviren: Günay B. Ankara: Ayrıntı Basımevi; 2016. [https://www.ilga-europe.org/sites/default/files/tool\\_kit\\_in\\_turkish.pdf](https://www.ilga-europe.org/sites/default/files/tool_kit_in_turkish.pdf); Yalçın B. İnterseks Bireylere Bedensel Müdahale ve İnsan Hakları. SPoD Hukuk Yazıları; 2019. p.21-27

19 Ghattas DC. İnterseks Bireylerin İnsan Haklarını Savunmak. Çeviren: Günay B. Ankara: Ayrıntı Basımevi; 2016. [https://www.ilga-europe.org/sites/default/files/tool\\_kit\\_in\\_turkish.pdf](https://www.ilga-europe.org/sites/default/files/tool_kit_in_turkish.pdf)

20 Brandão A, Ferraz E, Santos P. [Internet]. “Fixing” The Body, Endangering The Soul? Challenges Of Intersex Children Under The Fundamental Rights. Ejtn; 2018. [Erişim tarihi: 26 Mart 2021]. Erişim linki: <http://www.ejtn.eu/PageFiles/17292/WR%20TH-2018-02%20TEAM%20PT%20II.pdf>

21 Brandão A, Ferraz E, Santos P. [Internet]. “Fixing” The Body, Endangering The Soul? Challenges Of Intersex Children Under The Fundamental Rights. Ejtn; 2018. [Erişim tarihi: 26 Mart 2021]. Erişim linki: <http://www.ejtn.eu/PageFiles/17292/WR%20TH-2018-02%20TEAM%20PT%20II.pdf>



Bu arada Almanya, -tıbbi zorunluluk hali dışında- DSD doğumlu bebeklere genital düzeltme ameliyatı yapılmasına yasak getiren bir yasa, 26.03.2021 tarihinde parlamentoda kabul etmiş bulunmaktadır. Yeni düzenlemeye göre bu tür bir cerrahi müdahale artık sadece tıbbi açıdan ertelenemez olması ve aile mahkemesinden karar alınması halinde yapılabilecektir<sup>22</sup>.

## SONUÇ

Başta rıza, aydınlatma, genital organ düzeltme ameliyatlarında yaş sınırı, doğum sicillerinde cinsiyet hanesinin boş bırakılması ya da üçüncü bir seçenek gibi hususların bizim hukuk düzeni ve uygulamasında karşılık bulduğunu söylemek güçtür. Dahası, DSD bireylerin cinsiyet düzeltme/atama ameliyatlarının cinsiyet değiştirmeyi düzenleyen Türk Medeni Kanunu (TMK) 40. madde hükmündeki şartlara tabi olup olmadığı hatta DSD'lerin cinsiyet değiştirmelerine izin verilip verilmediği dahi tartışılmaktadır. Sonuç itibarıyla DSD'lerin fiziksel durumları itibarıyla yaşadıkları belirsizlik ya da araf halinin, hukuk düzenimiz tarafından devam ettirildiği görülmektedir. Uluslararası hukuktaki gelişmeleri de göz önüne alarak DSD bireylerin TMK 40. madde kapsamına sokmak yerine farklı ele alınarak ayrı bir düzenlemeye tabi tutulması uygun olacaktır.

Ebeveynlerin, kararlara katılmayacak kadar küçük çocuklar adına karar verebileceği durumlarda bu kararın bir etik komite veya mahkeme tarafından onaylanması zorunluluğunun getirilmesi düşünülebilir. Eğer bir komite oluşturulursa komitenin hekimler, psikologlar, DSD

yetişkinler ve DSD çocukları olan ebeveynlerden meydana gelmesi; mahkeme kararının zorunlu hale gelmesi durumunda ise kararın bağımsız bir mahkeme tarafından denetlenmesi önerilmektedir<sup>23</sup>.

Kolombiya Anayasa Mahkemesi, DSD çocuklar hakkında verdiği kararlarda başka diğer önemli belirlemelerde de bulunmuştur. DSD bireyleri ayrımcılığa karşı korunma ve kendi cinsel kimliğini tanımlama hakkından faydalanması gereken bir azınlık grubu olarak tanımlayan Mahkeme'nin şu ifadelerini alıntıylaarak sözüme nokta koyalım:

*"Kamu otoriteleri, tıbbi cemaat ve genel olarak tüm yurttaşlara düşen görev, şimdiye kadar susturulmuş bu insanlara bir alan açmaktır... Hepimizin onları dinlemesi gerekiyor ve yalnızca onlarla birlikte yaşamaması değil, aynı zamanda onlardan bir şeyler öğrenmesi gerekiyor"<sup>24</sup>.*

## KAYNAKLAR

1. Meyer KF, Freitas Filho LG, Silva KI, Trauzcinsky PA, Reuter C, Souza MBM. The XY female and SWYER syndrome. Urol Case Rep. 2019 Jun 7; 26:100939. doi: 10.1016/j.eucr.2019.100939. PMID: 31275808; PMCID: PMC6586948.
2. Aydın DB, Aydın E, Yıldız T, İşgüven ŞP. Konjenital Adrenal Hiperplazi. OTSBD. 2018;3(2):113-116.
3. Ford KK. First, Do No Harm: The Fiction of Legal Parental Consent to Genital-Normalizing Surgery on Intersexed Infants. Yale Law & Policy Review. 2001;19(2):469-488.
4. International Commission of jurists: Advocates for Justice and Human Rights. [Internet]. Chapter six: Interseks. [Erişim tarihi: 26 Mart 2021]. Erişim linki: <https://www.icj.org/sogi-casebook-introduction/chapter-six-intersex/>
5. International Commission of jurists: Advocates for Justice and Human Rights. [Internet]. Sentencia SU 337/99, Constitutional Court of Colom-

22 Anarte E. Germany bans surgeries on intersex babies, but loopholes feared. Reuters. 26 March 2021. <https://www.reuters.com/article/us-germany-lgbt-health/germany-bans-surgeries-on-intersex-babies-but-loopholes-feared-idUSKBN2B12MC>.

23 Greenberg J. Legal Aspects of Gender Assignment. The Endocrinologist. 2003;13(3):277-286

24 Türker H. İnterseks Çocuklara Yönelik Tıbbi Müdahale Sorunu Bağlamında Toplumsal Cinsiyet ve Beden. Ankara: KAOS GL; 2019. p.109

- bia (12 May 1999). [Erişim tarihi: 26 Mart 2021]. Erişim linki: <https://www.icj.org/sogicasebook/sentencia-su-33799-constitutional-court-of-colombia-12-may-1999/>
6. Türker H. İnterseks Çocuklara Yönelik Tıbbi Müdahale Sorunu Bağlamında Toplumsal Cinsiyet ve Beden. Ankara: KAOS GL; 2019. p.108-109
  7. Yalçın B. İnterseks Bireylere Bedensel Müdahale ve İnsan Hakları. SPoD Hukuk Yazıları; 2019. p.21-27.
  8. Avrupa Konseyi İnsan Hakları Komiseri Tarafından Yayımlanan Tematik Rapor. Ankara: Ayrıntı Basımevi; 2018. p.49-50  
<https://kaosgidernegi.org/images/library/2018insan-haklari-ve-interseksweb.pdf>.
  9. Greenberg J. Legal Aspects of Gender Assignment. *The Endocrinologist*. 2003;13(3):277-286.
  10. Yılmaz M. Avrupa İnsan Hakları Sözleşmesi'nin 8.Maddesi Kapsamında Dış Görünüş Tercihleri. İstanbul: Oniki Levha Yayınları; 2020. p.149-150
  11. Ghattas DC. İnterseks Bireylerin İnsan Haklarını Savunmak. Çeviren: Günay B. Ankara: Ayrıntı Basımevi; 2016. [https://www.ilga-europe.org/sites/default/files/tool\\_kit\\_in\\_turkish.pdf](https://www.ilga-europe.org/sites/default/files/tool_kit_in_turkish.pdf)
  12. Brandão A, Ferraz E, Santos P. [İnternet]. "Fixing" The Body, Endangering The Soul? Challenges Of Intersex Children Under The Fundamental Rights. *Ejtn*; 2018. [Erişim tarihi: 26 Mart 2021]. Erişim linki: <http://www.ejtn.eu/PageFiles/17292/WR%20TH-2018-02%20TEAM%20PT%2011.pdf>
  13. Anarte E. Germany bans surgeries on intersex babies, but loopholes feared. *Reuters*. 26 March 2021. <https://www.reuters.com/article/us-germany-lgbt-health/germany-bans-surgeries-on-intersex-babies-but-loopholes-feared-idUSKBN2BI2MC>
  14. Dural M, Ögüz T. *Kişiler Hukuku*. 20. Baskı. Filiz Kitabevi; 2018. p.124
  15. Akipek J, Akıntürk T, Ateş D. *Türk Medeni Hukuku: Başlangıç Hükümleri/Kişiler Hukuku*. Onbeşinci Bası. İstanbul: Beta Basım Yayın; 2019. p.496
  16. Güven K. Cinsel Kimlik Üzerinde Hak Kavramı ve Korunması: Transseksüellik ve İnterseksüellik. *BÜHFD*. 2015;1(1):133-176.
  17. Bafra J. Türkiye'de Cinsiyet Değişikliği Ameliyatlarında Tıbbi ve Hukuki Sorunlar. *Türkiye Klinikleri Adli Tıp Dergisi*. 2004;(1):47-54.
  18. Yargıtay 18. Hukuk Dairesi, E. 2012/80 E. 2012/4125 K.19.04.2012.  
Nilüfer A. *İnsan Hakları Hukuku Temelinde Türk Hukukunda Cinsiyet Geçiş Süreci*. [Yüksek lisans tezi]. İstanbul: İstanbul Bilgi Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü; 2018:16. [Erişim tarihi: 28 Mart 2020]. Erişim adresi: <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezDetay.jsp?id=f4ybDBAVcERxTfUQp8cTpW&no=q4tIJDYEBsMAW9gVRNRaw>



# TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINLARI

1. Üriner Sistem Taş Hastalığının Tedavisi
2. Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi
3. Mesane Kanseri Güncelleme
4. Böbrek Kanseri Güncelleme
5. Testis Kanseri Güncelleme
6. TÜAK/Türkiye ESRU Asistan El Kitabı
7. Uretra Darlıklarına Yaklaşım
8. Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı
9. Güncel Üroloji
10. Robotik Üroloji Güncelleme
11. Pratik Ürodinami
12. TÜAK/Türkiye ESRU Asistan El Kitabı 2. Baskı
13. Tıp Hukuku
14. Ürolojide Perioperatif Süreç Yönetimi
15. Çocuk Ürolojisi Güncelleme
16. Ürolojide Lazer Kullanımı
17. Üroonkoloji El Kitabı
18. Güncel Üroloji 2. Baskı
19. Genito-Üriner Hastalıklarda Fitoterapinin Yeri
20. Genito-Üriner Sistem Protezleri Atlası
21. Üroonkoloji Operatif Atlas
22. Ürolojide Sık Kullanılan Deney Hayvan Modelleri
23. Tıp Fakültesi Öğrencileri için Üroloji Ders Kitabı
24. Ürolojik Aciller
25. Güncel Üroloji Genişletilmiş ve Güncellenmiş 3. Baskı
26. Kadın Mesane Çıkış Obstruksiyonu: Teşhis ve Tedavi
27. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) Kılavuzları 2022 baskısı
28. Prematür Ejakülasyon Kontrol ve Takip Algoritmi
29. Sorularla AAM ve Fosoterodin Tedavisi Hakkında Bilinmesi Gerekenler
30. Uretra Darlıklarında Tanı, Tedavi ve Takip Protokolleri
31. Metastatik Böbrek Tümöründe Güncel Tedaviler
32. Mesane Kanseri İntravezikal Tedaviler
33. Lokal İleri Evre Prostat Kanseri
34. Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri Tedavi
35. Prostat Kanseri Multi-parametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Hedefe Yönelik Biyopsi Kılavuzu
36. Benign Prostat Hiperplazisi Tedavisinde Fitoterapi
37. Tek Karbon Siklusu Üzerinden Etki Eden Tamamlayıcı Tedavilerin Erkek İnfertilitesindeki Yeri
38. Ürologlar İstatistik Hakkında Ne Bilmelidir?
39. Sorularla AAM Tedavisinde Oksibutinin Transdermal Flaster
40. Multiparametrik MRG/TRUS Füzyon Biyopsi Cihazları
41. Ürolojik Cerrahilerde Tromboprofilaksi
42. Ürogenital Sistemde Görülen Prekanseroz Lezyonlar
43. Tribulus Terrestris (TT)'in Eretil disfonksiyon Tedavisinde Kullanımı
44. Üroloji Pratiğinde Florokinolonların Kullanım Endikasyonları, Yan Etkileri ve Riskleri (TÜD-2019)
45. Sorularla Eretil Disfonksiyon Tanı ve Tedavisinde İntrakavernozal Prostaglandin E1 Uygulamasının Değerlendirilmesi
46. Hipogonadizm Tanı, Tedavi ve Takip Kılavuzu
47. Nitrofurantoin: Eski Aktör Yeni Rol
48. Tolterodin SR Hakkında Bilinmesi Gerekenler
49. Üroloji Pratiğinde Fosfomisin Güncel Durumu (TÜD-2020)
50. Videolar Eşliğinde Uretra Darlığı Cerrahi Tedavileri
51. Komplike Olmayan Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Tamamlayıcı Tıp Ürünlerinin Rolü
52. Robotik Cerrahinin Ürolojide Dünü, Bugünü ve Yarını
53. BNO 1045'in (Canephron®) Komplike Olmayan Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanımı
54. Rosgenyl Man'ın Erkek İnfertilitesinde Fizyolojik ve Klinik Etkisi
55. Asistan Eğitimi ve Burs İmkanları Kılavuzu
56. Güncel Literatür Eşliğinde (2021-2022) Eretil Disfonksiyon Tedavisinde Tadalafil
57. Benign Prostat Hiperplazisi Nedenli Alt Üriner Sistem Semptomları Tedavisinde Tadalafil
58. Sorularla Tadalafil
59. Fercyte Liquid'in Erkek İnfertilitesinde Fizyolojik ve Klinik Etkisi
60. Cinsiyet Gelişim Bozuklukları

## TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ BÜLTENLERİ

KB Kontinans ve Nöroüroloji Bülteni

Ürolojik Onkoloji Bülteni

Pediyatrik Üroloji Bülteni

ISBN 978-605-68063-9-1



9 786056 806391