

CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUKLARI UZLAŞI

Editör: Prof.Dr.Merih Berberoğlu

Yardımcı Editörler:

Prof.Dr.Ayhan Abacı

Prof.Dr.Leyla Akın

Prof.Dr.Bülent Hacıhamdioğlu

Prof.Dr. Şenay Savaş Erdeve

Prof.Dr.Filiz Çizmeci

Doç.Dr.Samim Özen

	İÇİNDEKİLER	
1	CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUKLARI UZLAŞI	Merih BERBEROĞLU
2-8	CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU: SINIFLANDIRMA VE TARİHÇE	Aysun ATA, Bilgin YÜKSEL
9-16	CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUK VE AİLESİ İLE İLETİŞİM	Bülent HACIHAMDİOĞLU, Cengiz KARA
17-21	MULTİDİSİPLİNER EKİP VE GÖREVLERİ	Merve ŞAKAR, Şenay SAVAŞ ERDEVE
22-29	HANGİ YENİDOĞAN VE BEBEK ARAŞTIRILMALIDIR?	Edip ÜNAL
30-35	HANGİ ERGEN ARAŞTIRILMALI?	Ayşegül CERAN Zehra AYCAN
36-50	CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞUNDA HANGİ TETKİKLER YAPILMALI?	Gönül ÇATLI
51-66	CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLARINDA KLİNİK GENETİKÇİLERİN ROLÜ VE GENETİK TANIDA İZLENECEK YOL	Samim ÖZEN
67-75	CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUKLARINDA GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	Zekiye KÜPÇÜ
76-85	STEROİD HORMON ÖLÇÜM VE YORUMU	Tülay GÜRAN
86-103	CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUKLARININ TANI VE İZLEMİNDE PEPTİT HORMONLARIN ÖLÇÜMÜ VE YORUMU	Elvan BAYRAMOĞLU Olca EVLİYAOĞLU
104-109	İNSAN KORYONİK GONADOTROPİN (hCG) TESTİ	Ayhan ABACI
110-138	46,XX CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUKLARI	Özge YÜCE
139-151	ANDROJEN SENTEZ KUSURUNA BAĞLI 46,XY CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUKLARI	Gülşay CAN YILMAZ
152-161	ANDROJEN DUYARSIZLIK SENDROMU	Onur AKIN
162-190	GONADAL GELİŞİM BOZUKLUKLARI	Eda MENGEN, Zeynep ŞIKLAR
191-206	46,XY GONAL DİSGENEZİ DIŞI GONADAL GELİŞİM BOZUKLUKLARI	Zeynep ŞIKLAR Eda MENGEN
207-213	GONADAL TÜMÖR GELİŞME RİSKİ	Leyla Akın
214-245	CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA CERRAHİ YAKLAŞIM	Muammer BÜYÜKİNAN Şükran DARCAN
246-265	CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA CİNSİYET HORMONU YERİNE KOYMA TEDAVİSİ	Emine ÇAMTOSUN
266-277	CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU OLAN BİREYLERİN UZUN DÖNEM İZLEMİ	Heves KIRMIZİBEKMEZ

Kanıt dereceleri

- Derece I: En az bir uygun düzenlenmiş randomize-kontrollü çalışmadan elde edilen kanıt
- Derece II-1: Uygun düzenlenmiş randomize-olmayan kontrollü çalışmalardan elde edilen kanıt
- Derece II-2: Uygun düzenlenmiş hasta grubu ve vaka-kontrol analizi çalışmaları (tercihen birden fazla merkez veya grup tarafından bildirilmiş)

- Derece II-3: Aynı grubun farklı zaman aralığında müdahaleli veya müdahalesiz takibine dayalı kanıt. Kontrolsüz çalışmalarda elde edilen “dramatik sonuçlar” da bu kategoride değerlendirilir.
- Derece III: Klinik deneyim ve tanımlayıcı çalışmalara dayanan uzman-otorite görüşleri, eksper komite raporları

CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUKLARI UZLAŞI

Merih Berberoğlu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi

Giriş

Cinsiyet gelişim bozuklukları (CGB) özellikle birinci trimesterde cinsiyet gelişim basamaklarından birindeki aksaklık sonucu gelişen, kromozom yapısı, gonadlar veya anatomik yapının birbiriyle uyumsuz olduğu durumlar olarak tanımlanmaktadır. Olgular genellikle kuşku atipik gentalya ile başvururlar.

Cinsiyet gelişim bozukluğu gösteren bir olguya yaklaşımın ana ilkeleri: Bulguların erken fark edilmesi ve vakit kaybedilmeden tanının konulması, seçilecek cinsiyet ve tedavi protokolünün konunun uzmanlarından oluşan multidisipliner bir ekip tarafından belirlenmesi, ailenin aydınlatılması ve onayının alınması ve düzenli kontrollerin (hormonal özellikler, gonadların malignleşme eğilimleri, psikososyal uyum, fertilité) yapılmasıdır. Hastanın ilk muayenesi son derece önemli olup, hekimin öncelikle şüphelenmesi, sonrasında ayrıntılı anamnez ve fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme ile tanıya yönelik planlamayı gerçekleştirmesi gerekmektedir. CGB olan bebeklerde hormon üretimi ve mevcut anatomik yapıların durumu ile hangi basamakta bir etkilenme olduğunun belirlenebilmesi için kromozom, gonad, hormonların sentezi ve etki durumlarının sistematik bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. Tüm bu değerlendirme sürecinin mümkün olduğunca hızlı bir şekilde yapılması gerekirken, aynı zamanda ailelerin hassasiyetlerine de dikkat edilmesi büyük önem taşımaktadır. CGB şüphesi olan bir hastanın ilk değerlendirilmesinde öncelikle hayatı tehdit eden bir durumun olup olmadığı belirlenmeli, sonrasında mümkün olan en hızlı şekilde karyotip, ilişkili hormon düzeyleri ve altta yatan etyolojiye yönelik tetkikler tamamlanmalıdır.

Sonuç olarak, CGB tanısı ayrıntılı klinik değerlendirmeyi takiben hormonal, genetik, moleküler tetkikler ve görüntüleme yöntemlerinin kullanılması sonucunda konulmaktadır. Cinsiyet tayini tek bir hekimin yorumuna göre değil, en başta gelişmiş cinsel kimlik, tanısız incelemeler, ailenin sosyokültürel durumu göz önüne alınarak ve tedaviye göre çoklu ekip üyesinin ortak kararı ile olgu bazında gerçekleştirilmelidir. Bu dönemde aileler uygun ve açık bir şekilde bilgilendirilmeli, ailelerin endişe ve düşüncelerine saygı gösterilmelidir. Tetkikler sonucunda tüm bebeklerin fizyolojik cinsiyeti belirlenmelidir. Bu amaçla ülkemizde CGB olan bebeklerin ve çocukların tanı ve tedavi süreçlerinin kolay, sağlıklı ve güvenilir bir biçimde yürütülmesinin sağlanması için bölgesel referans merkezlere gereksinim vardır.

Çocuk Endokrinoloji, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı başta olmak üzere Çocuk Cerrahisi veya Çocuk Üroloji, Genetik, Erişkin Endokrinoloji, Deontoloji ve Adli Tıp Uzmanlarından oluşan Cinsiyet Belirleme ve İzlem Kurullarının oluşturulması sağlanmalıdır. Bu kurullar olguların muayene, tanı ve tedavi sürecinden, aileler ile iletişimden, cinsiyet tayini ve sonrasındaki tedavi seçeneklerinin belirlenmesinden sorumlu olarak görevlerini yerine getirmelidirler.

Bu amaçla bu konuda çalışan hekimlere yol gösterici olması amacıyla güncel bilgiler ışığında kanıtı dayanan bilgiler ve uzman görüşler esas alınarak cinsiyet gelişim bozukluklarına yaklaşım uzlaşısı hazırlanmıştır.

CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU: SINIFLANDIRMA VE TARİHÇE

Aysun Ata*, Bilgin Yüksel**

*Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

**Çukurova Üniversitesi

Cinsiyet terimi ilk kez seksolog John Money tarafından, 1955'te biyolojik cinsiyet ve toplumsal cinsiyet arasındaki terminolojik ayrımı belirtmek için kullanılmıştır. *Toplumsal cinsiyet* kavramı İngilizce'den (gender) kelimesinin karşılığıdır. Cinsiyet kavramına toplum tarafından yüklenen fiziksel, zihinsel ve davranışsal karakterlerin tümüdür. Toplumsal cinsiyet terimi, bireyin sosyal açıdan cinsiyet özelliğinin yanında bir kültürdeki cinsiyet için belirleyici olan her şeyi (örneğin; kıyafet, meslek vb.) içine alır. Kısaca, kadın ve erkeğe verilen roller ve onların toplumdaki sorumluluklarıdır. *Biyolojik cinsiyet* ise (İngilizce sex) kelimesinin karşılığıdır, bireyin üreme sistemi anatomisiyle ikincil cinsiyet özelliklerini ifade eder.

Türkçede “*cinsiyet*” her iki anlamda da kullanılabilir. Bu sınıflandırmada erkek ve dişi kavramı dışında kalan bir belirsiz cinsiyete tarihsel olarak “hermafrodit” adı verilmiştir. Bu cinsiyete sahip insanlara ilk kez 1917 yılında Richard Goldschmidt tarafından “interseks” terimi kullanılarak homoseksüelite bu terim dışı bırakılmıştır (kanıt düzeyi 3).

Cinsel kimlik, bir bireyin genlerinden veya toplumdan kaynaklı tanımlardan bağımsız olarak, kendi benliğiyle, kendisinin hangi toplumsal cinsiyet kalıbına uyduğunu belirlemesi veya kendi tanımlarını yaratmasıdır. **Cinsel yönelim** kişilerin karşı cinsiyete, hemcinsine veya birden fazla cinsiyete karşı romantik veya cinsel çekim hissetmesidir (1). **Cinsiyet hoşnutsuzluğu** ise kişinin yaşadığı ya da dışı vurduğu cinsel kimlik ile, onun için doğumda belirlenen cinsiyet kimliği arasında belirgin bir uyumsuzluk olması olarak tanımlanabilir (2).

Chicago'da 2005 yılında gerçekleştirilen uluslararası konsensüs toplantısında, ailelerin kaygısı ve etik sebeplerin farkındalığından dolayı, interseks için kullanılan eski terminoloji tekrar değerlendirmeye alınmıştır (3). Eski terminolojide bulunan ‘hermafrodit’ ‘psödohermafrodit’ gibi sıfatların aşağılayıcı, kafa karıştırıcı ve damgalayıcı hissettirmesi nedeniyle “*cinsiyet gelişim bozuklukları*” (CGB) olarak adlandırılması kararı alınmıştır (Kanıt düzeyi II-A). Her ne kadar bu yeni geniş terim genel olarak kabul görse de bazı hastalar ve destek grupları tarafından uygun bulunmamıştır. CGB yerine cinsiyet gelişim farklılığı /

cinsiyet gelişim çeşitliliği terimlerinin kullanımını da tercih eden otörler bulunmaktadır. Tanımlamada kullanılan yeni terimler Tablo-1 de verilmiştir (3).

CGB tanım olarak; özellikle birinci trimesterde cinsiyet gelişim basamaklarından birindeki aksaklık sonucu gelişen, kromozom yapısı, gonadlar veya anatomik yapının birbiriyle uyumsuz olduğu durumlardır.

Embriyonun cinsiyet gelişimi üç aşamada gerçekleşir. Fertilizasyondan ilk 6 haftaya kadar erkek ve dişi embriyolar morfolojik olarak ayırt edilemez. İkinci aşamada gonadların farklılaşması gerçekleşir. Y kromozomu yani SRY varlığında testis gelişimi olurken, XX embriyoda *RSPO1* ve *FOXL2* genleri ile pro-ovarian genler aktive olur ve testis yolağındaki genler inhibe edilerek over gelişir. Üçüncü aşamada internal ve eksternal genital yapıların gelişimi gerçekleşir (4). Gonadların oluşumuna kadar olan evre “*cinsiyet belirlenmesi*” (sex determination), iç ve dış genital yapının tamamlanması ise “*cinsiyet farklılaşması*” (sex differentiation) olarak tanımlanmaktadır (5). Sıklık olarak 4500-5500 doğumda bir görülen CGB’ları en az 50 farklı konjenital ürogenital farklılaşma anomalisi ile karakterizedir (1). Belirsiz dış genitalya ve CGB olgularını tanımlamak için sıkça kullanılan birkaç anahtar terim vardır.

1. Mikropenis: Penis boyunun yaş ve cinsiyet gelişim evresine göre göre ortalamanın 2.5 standart sapma altında olmasıdır. Term yenidoğan bebeklerde gergin penis boyu için kullanılan sınır değeri 2 cm’dir. Yaş ve gestasyonel haftaya göre referans değerleri bulunmaktadır. Gergin penis boyu, dorsal yüzde pubik simfizden glans penisin ucuna kadar nazikçe uzatılarak ölçülür. Bir yöntem abeslang gibi sert ve düz bir obje ile pubik kemiğe basılarak penisi uzatmak ve işaret koyarak uzunluğunu ölçmektir. Penis genişliği için sınır değeri ise > 0.9 cm’dir.

2. Kliteromegali: Klitoris androjen maruziyeti sonrası hipertrofisi ile oluşur. Klitoris genişliği zamanında doğan bebeklerde 2-6 mm olup, genel kabul gören kliteromegali tanımı ise boyunun >1 cm üzerinde ölçülmesidir.

3. Hipospadias: Penil üretrada oluşan ventral kusurdur ve sık görülen genital kusurlardandır. Üretral kıvrımların yetersiz birleşmesi nedeniyle olmaktadır. Tanımlama defektin yerine göre penil, penoskrotal, skrotal, perineal hipospadias olarak adlandırılır.

4. Labioskrotal füzyon: Fetüste androjen maruziyeti sonucu olarak labioskrotal kıvrımların birleşmesi olarak tanımlanır. Androjen maruziyetinin seviyesine göre fenotipi hafiften (kısmi, inkomplet) ağıra (tam, komplet birleşmeye) kadar değişebilir.

5. Bifid skrotum: Labioskrotal füzyonun daha ağır halidir. Orta skrotal çizginin her iki yanında sol ve sağ hemiskrotumun ayrışmasıdır.

6. Kriptorşidizm: İnmemiş testis, tek veya çift taraflı olabilir. Hipospadiasla birlikte en sık saptanan genital anomalilerdir. Testisin skrotuma inişinin 2 fazı mevcuttur: ilk faz (10-15. haftada, intra-abdominal / inguinal) androjen bağımsızdır, ikinci faz (26-40 haftada, inguino-skrotal) testosteron ve dihidrotestosteron (DHT) bağımlıdır. Unilateral kriptorşidizm ovotestiküler CGB / mozaik kromozomlar/ karma gonadal disgenezilerde görülse de, bilateral kriptorşidizm çok daha ciddi hormonal bozukluklar veya hipogonadizm belirtisi olabilir.

CGB olan bireylerin sınıflaması ise, yine terminoloji gibi değişen aşamalardan geçmiştir. 1876 yılında Klebs sınıflamanın ilk temellerini atarak, gerçek ambigius genitalya (gerçek hermafrodit) ve psödohermafrodit ayrımını yapmıştır. Gonad dokusunun over veya testis olmasına göre hastalar sınıflandırılmıştır. 1956'da karyotipin bulunması ile birlikte karyotip tabanlı sınıflandırma ön plana çıkmıştır. Karyotipin dikkate alınması sınıflandırma için faydalı olmakla birlikte, gereksiz karyotip referansından kaçınılmalıdır; ideal olarak, mümkün olan her yerde tanımlayıcı terimlere dayalı bir sınıflama (örneğin, androjen duyarsızlık sendromu) kullanılmalıdır. Chicago'da sınıflandırma üç ana grup altında toplanmıştır. Cins kromozomuna ait nedenler, 46,XY CGB ve 46,XX CGB (Tablo 2)(6). Sınıflandırmada bipotansiyel gonad gelişimini bozan nedenler, 46,XY bireylerde androjen sentezini veya etkisini bozan nedenler, 46,XX bireylerde androjen fazlalığına bağlı nedenler alt gruplara ayrılmıştır. 46,XX hastalarda en sık etiyoloji konjenital adrenal hiperplaziler iken, 46 XY hastalarda androjen duyarsızlık sendromudur. Bu sınıflandırma ile dış genital yapıda anomali olmayan Turner ve Klinefelter sendromu gibi hastalıklar da dahil edilirken, erkek 21-hidroksilaz eksikliği gibi bazı hastalar sınıflandırmaya alınmamıştır.

Bipotansiyel gonadın gelişimini testis veya overe yönlendiren genler ve birbirleriyle etkileşimlerinin karmaşıklığı giderek daha fazla anlaşıldığı, halen ciddi sayıda CGB vakasının kesin tanısı koyulamadığı için, yeni genler/ yolaklar aydınlandıkça sınıflandırmanın revizyonunun gerektiği öngörülmektedir.

Tablo-1: Cinsiyet gelişim bozukluklarında kullanılan terminoloji

Eski terminoloji	Önerilen terminoloji
Erkek psödohermafrodit	46,XY CGB
Dişi psödohermafrodit	46,XX CGB
Gerçek hermafrodit	Ovotestiküler CGB
XY cinsiyet değişimi	46,XY komplet gonadal disgenezi
XX cinsiyet değişimi	46,XX testiküler CGB

Tablo 2: Cinsiyet gelişim bozukluklarının sınıflandırılması

<p>46, XX CGB</p> <p>A. <i>Over gelişim bozuklukları</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ovotestiküler CGB • Testiküler CGB (SRY+, SOX9 duplikasyonu) • Gonadal disgeneziler • Sendromik formlar <p>B. <i>Androjen fazlalığı</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Konjenital Adrenal Hiperplazi (21 hidrosilazeksikliği, 3 β OH steroiddehidrogenaz 2 eksikliği, P450 oksidoredüktazeksikliği, 11 βhidrosilazeksikliği) • Fetoplasental ünite (aromataz eksikliği- POR eksikliği) • Maternal (Luteoma) • İyatrojenik <p>C. <i>Diğer</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mayer-Rokitansky-Küster-Hausersendromu • Kompleks sendromik formlar • Kloakalektrofi, vajinal atrezi
<p>46 XY, CGB</p> <p>A. <i>Testis gelişim bozuklukları</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ovotestiküler CGB • Komplet yada parsiyelgonadaldisgeneziler, monogenik formlar (<i>SRY, SF1, WT1, SOX9</i> mutasyonu vb.) • Testis regresyonu • Sendromik olgular (Smith LemliOpitzsendromu vb.) <p>B. <i>Androjen sentez / etki bozuklukları</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • KAH ilişkili veya erken androjenbiyosentezdefektleri (StAR, P450(SCC), 3β-HSD II eksikliği, <i>P450R</i> ve <i>CYP17A1</i> gen mutasyonları) • <i>SRD5A2</i> ve <i>HSD17B3</i> mutasyonları • <i>AR</i> gen mutasyonları (tam ya da kısmi androjen direnci) • Leydighücrehipoplazisi/ agenezisi (LH-hCGreseptördefekti) • PersistanMüller kanalı sendromu (AMH, AMHR bozuklukları) <p>C. <i>Diğer</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Genetiği bilinmeyen hipospadias • Kompleks sendromik hastalıklar (kloakalanomaliler, Robinow, Aarskog sendromu vb.) • Doğumsalhipogonadotropikhipogonadizm • Kriptorşidizm
<p>Cinsiyet Kromozom bozukluklarına bağlı CGB</p> <ul style="list-style-type: none"> • 45,X (Turnersendromu ve varyantları) • 45,X/46 XY (karma gonadaldisgeneziler) • 47,XXY (Klinefeltersendromu ve varyantları) • 46,XX/46,XY (kimerizm)

KAYNAKLAR

1. Kinsey AC, Pomeroy WB, Martin CE. *Sexual behavior in the human male*. Bloomington, Ind: Indiana University Press; 1998. 804 p.

2. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, editors. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5..* 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.
3. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, et al. Consensus Statement on Management of Intersex Disorders. *PEDIATRICS*. 2006;118(2): e488–e500. doi:10.1542/peds.2006-0738
4. Sax L. How common is Intersex? A response to Anne Fausto-Sterling. *The Journal of Sex Research*. 2002;39(3): 174–178. doi:10.1080/00224490209552139
5. Pasterski V, Prentice P, Hughes IA. Consequences of the Chicago consensus on disorders of sex development (DSD): current practices in Europe. *Archives of Disease in Childhood*. 2010;95(8): 618–623. doi:10.1136/adc.2009.163840
6. Lee PA, Nordenström A, Houk CP, et al. Global Disorders of Sex Development Update since 2006: Perceptions, Approach and Care. *Hormone Research in Paediatrics*. 2016;85(3): 158–180. doi:10.1159/000442975

CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUK VE AİLESİ İLE İLETİŞİM

Bülent Hacıhamdioğlu*, Cengiz Kara**

***İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi**

****İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi**

Giriş

Cinsiyet gelişim bozukluklarının (CGB) klinik yönetiminde doğru tanı ve uygun tedavi, çocukluk çağının diğer kronik sorunlarında olduğu gibi merkezi roledir. Ancak CGB’de aile uyumu ve sağlıkçıların durumun psikososyal yönlerine katılım derecesi diğer doğuştan sorunlara kıyasla sağlığa bağlı yaşam kalitesini daha fazla etkiler. Bu nedenle CGB yönetiminde hasta ve ailesi ile doğru iletişim kurulması ve uygun bilgilendirme yapılması doğru tanı ve doğru tedavi kadar merkezi rol oynar (1-4).

Bu bölümde CBG saptanan bir hasta ve ailesi ile iletişimin önemi ve genel yaklaşım anlatılacaktır. Yaşlara göre farklı özellikler göstermesi nedeniyle yenidoğan ve bebeklik dönemleri ile çocukluk ve ergenlik dönemlerindeki iletişime ait farklılıklar vurgulandıktan sonra bilgilendirme süreci ve cinsiyet seçimi dönemi ve sonrasına yönelik iletişim konuları ayrıntılı olarak ele alınacaktır. Son bölümde ülkemiz koşulları ile ilişkili konulara değinilecektir.

Yenidoğan ve Bebeklik Döneminde İletişim

Bir çocuğun genital görünümünü veya gelecekteki üreme işlevini etkileyen doğuştan bir anomalinin doğumda varlığı, ebeveynler ve sağlıkçılar için “psikososyal acil durum”dur. Doğumdan bir süre sonra cinsiyet tayini ve ürogenital cerrahi de dâhil olmak üzere büyük (bazısı geri dönüşü olmayan) kararlar alınması gerekebilir. Ailenin tutumu çocuğa uygulanacak tıbbi ve cerrahi tedavi ile, çocuğun sonraki psikososyal gelişimini doğrudan etkileyeceği için aile merkezli stratejiler özellikle önemlidir. Aile ile kültürel faktörleri de dikkate alınarak doğru bir şekilde iletişim kurulması bilinçli karar verme sürecini kolaylaştıracaktır. Süreçte açık olunması, varsa yapılacak olan olası cerrahi işlemler, ilerideki üreme şansı ve seçilecek cinsiyete uyum gibi konularda açık ve ayrıntılı bilgi verilmesi ailenin uyumunu kolaylaştıracaktır (D4, 1,2).

Yenidoğan bebeklerinin biyolojik cinsiyeti doğumdan hemen sonra belli değilse, ebeveynler şok yaşayabilir. Cinsiyet belirlenmesinde henüz karar verilmediği sürece cinsiyet zamirlerinin (“erkek” veya “kız”) kullanılmamasına dair fikir birliği vardır (D4) (3,4).

Çocukluk ve Ergenlik Döneminde İletişim

Çocukluk çağı bebeklik döneminden farklıdır çünkü cinsel kimlik ve cinsel rol kavramları görünür hale gelmiştir ve dolayısıyla cinsiyet hoşnutsuzluğu söz konusu olabilir. Bu nedenle klinik yaklaşım, çocuğun ve ailenin genel değerlendirmesi yanı sıra cinsiyet hoşnutsuzluğunun kendisinin de değerlendirilmesini içerir. Cinsiyet ile uyumlu olmayan davranış çocuğun kendisinden çok soysal çevresi için rahatsız edici olabileceğinden, hekimin çocuğun farklı cinsel davranış ve tercihlerini etkileyen faktörleri anlaması gerekir. Çocuğun cinsiyetini, davranışını ve duygularını anlamak için bilişsel testler, ebeveyn ve çocuk anketleri, çocuk görüşmeleri, oyun gözlemleri ve projektif (yansıtmalı) yöntemler gibi çeşitli standartlaştırılmış araçlar mevcuttur. Bu noktada psikiyatrik değerlendirmeler merkezi ve yönlendirici roldedir (1).

Bilgilendirme Süreci

Bilgilendirme yönetimi iki süreci kapsamaktadır; birincisi, hekimler ve ebeveynler (yaşı uygun ise çocuk) arasında CGB ile ilgili bilgilerin paylaşılması ve ikincisi, durumla ilgili bilgilerin ailesinin yakın çevresi (yakın akrabalar gibi) ile paylaşılması (D4, 1,2).

Ebeveynlere yapılan ilk açıklamalar destek ve bilgi sağlamalıdır. Ebeveynleri ve etkilenen kişiyi eğitime süreci esnek, bireyselleştirilmiş bir yaklaşım gerektirir. Bazı bilgiler potansiyel olarak güçlü duygusal etkiler taşır. Bu durum karyotip ve gonadlar hakkında bilgiler verilirken, özellikle de bu bilgiler doğumda atanan cinsiyetle uyumsuz olduğunda geçerlidir (1,5). Saptanan sorunun infertiliteye sebep olabileceğini öğrenmek, aile için başa çıkması zor bir durumdur.

Bilgilendirme yapılırken belli bir plan dâhilinde gidilmelidir. Genel bilgilerden sonra çocuğa özel bilgiler verilmelidir. Öncelikle kesinleşmiş bilgiler paylaşılmalıdır, tahmin yapmaktan kaçınılmalıdır. Çocuğun genel sağlık durumu ile ilgili olumlu bilgilerin vurgulanması önemlidir, pozitif bilgilerin ailenin iyilik halini desteklediği unutulmamalıdır (1,2).

Sağlık ekibi, cinsiyetle ilgili olarak CGB olan bireylerin psikoseksüel gelişimine ilişkin genel, kanıta dayalı ifadeler de dâhil olmak üzere, "cinsiyet kimliği", "cinsiyet rolü" ve "cinsel yönelim" arasındaki farklar konusunda ailelere danışmanlık yapmalıdır. Ebeveynler ve çocuk arasındaki açık iletişimi teşvik etmek yüksek bir öncelik olmalıdır. Bu süreç, tanı anından itibaren ebeveynlerle birlikte planlanmalıdır.

Bilgilendirme Sürecinin Genel İlkeleri

a) Bilgi verecek ekibin özellikleri

Aile ile yapılan görüşmelerde mümkün ise hastayı asıl takip eden hekimlerin ekip olarak bulunması daha uygundur. Görüşmeye katılamayan hekimler bilgilendirilmeli ve ortak bir dilin kullanılması sağlanmalıdır. Ailenin farklı ifadeler ile karşılaşması anne-babada soru işaretlerine ve sağlık ekibi ile aralarında güven sorunu oluşmasına neden olabilir.

Görüşmelerde hem anne hem de babanın bulunmasına özen gösterilmeli, anne ve babanın onayı olmadan diğer aile bireylerine bilgi verilmemelidir.

b) Bilgilendirme sırasında kullanılacak dil

Aile yapılan görüşmelerde “hermafrodit” ya da “çift cinsiyetli” gibi ifadelerinin kullanılmaması son derece önemlidir. Görüşme sırasında çocuk için ‘cinsiyetsiz’ ifadesi kullanılmamalıdır (D1). Çocuğun cinsiyetinin olduğu ancak doğru cinsiyetin belirlenebilmesi için elimizdeki verilerin artması gerektiği ve bu tetkikler sonucunda en doğru kararın verilebileceği, acele ile yanlış bir karar verilir ise çocuğun ilerideki hayatının olumsuz etkilenebileceği söylenmelidir. Bazen aileler, hekimler o şekilde bir tanımlanama kullanmadığı halde çocuklarının hastalığını yakınlarına anlatırken ‘cinsiyetsiz’, ‘üçüncü cinsiyet’ gibi tabirler kullanabilmektedir. Aileler bu tanımları kullanmamaları konusunda uyarılmalıdırlar.

Aileler çocuklarının durumu ile bilgileri ilk önce en güvendikleri yakınları ve arkadaşları ile paylaşmalıdır. Bazen çocukların, dış görünüşünün onları kız ya da erkek olarak tanımlayabilmek için yeterince gelişmeden doğabildikleri ve bu durumun nadir görülen bir durum olmadığı yakınlarına verilecek ilk bilgi olabilir. Yapılacak bazı incelemeler sonrası ve belki zaman içerisinde cinsiyetin belirleneceği, biraz sabırlı olmak gerektiği vurgulanabilir.

Yanlış ve endişe verici ifadelerin genellikle çocuk endokrinoloji ekibi tarafından değil, hastanede çalışan diğer sağlık personeli tarafından verildiği unutulmamalı ve hasta ile ilgilenen tüm sağlık personeli hasta yakınları ile olan görüşmeleri konusunda uyarılmalı ve gerekli eğitim verilmelidir (1,2).

c) Bilgilendirmenin içeriği

Ebeveynler,“cinsiyet gelişim bozukluğu”ifadesini çocuğu için duyduğu zaman kafaları karışır ve gerginleşebilirler. Birçok ailenin aklından şu sorular geçer:

- Neden ben veya neden çocuğum?

- Biz nerede yanlış yaptık? Sadece biz mi varız?
- Yalnız mıyım?
- Doktorlar bana tüm gerçekleri söyleyecek mi?
- Çevreme, arkadaşlarıma ne söyleyeceğim?
- Bu durumdan kurtulmanın bir yolu var mı?

Hekimlerin aile ile yapılan ilk görüşmelerde yukarıdaki soruların yanıtlarını vermesi ailenin kendini daha iyi hissetmesini sağlayacak ve sağlık ekibine olan güvenini arttıracaktır. Aileye aşağıdaki mesajlar verilmelidir:

- Yalnız değilsiniz. CGB nadir karşılaşılan bir durum değildir. Diğer hastalar durumlarını paylaşmadıkları için bu durumun toplumda çok az görüldüğü sanılmaktadır. Gerçek bu değildir ve ülkemizde de tüm dünyada olduğu gibi CGB olan çok sayıda kişi vardır.
- CGB, sizin yaptığınız bir hatadan kaynaklanmıyor. Akraba evliliği bir risk faktörüdür ancak kesin sonuca varmadan önce genetik incelemeler gerekir.
- Sağlık ekibi olarak tüm süreç boyunca size karşı açık olacağımızdan ve herhangi bir bilgiyi saklamayacağımızdan emin olabilirsiniz. Ancak kesin ve net olmayan bilgiler ile de kafanızı karıştırmak istemiyoruz.
- Her çıkan sonuç hakkında tek tek bilgi vermek yerine tüm veriler bir araya geldikten sonra açıklama yapmayı ve cinsiyet ile ilgili bilgi vermeyi tercih ediyoruz.

Örneğin, fizik incelemeden sonra dış görünüşü erkeğe benziyor, radyolojik ya da laparoskopik incelemeden sonra kız yönünde iç genital organları olduğu bilgisi verilir ise aile önce oğlu sonra da kızını olduğunu düşünecek ve nihai karar ile ilişkili kuşkuları olan aileyi mutlu etmeyebilecektir. Aileye olumlu geri bildirimlerin yapılması genel endişeyi azaltacaktır, örneğin çocuğun genel sağlık durumunun iyi olduğu ve hayatı tehdit edecek bir hastalığının olmadığı söylenmesi önemli olabilir (D3, D4).

Hastanın yetiştirileceği cinsiyet ile ilgili kararın birçok uzmanın katılacağı bir komisyon tarafından verileceği ve bu süreçte anne ve babanın da fikrinin alınacağı ve çocuk için en doğru kararın önerileceği söylenmelidir. Aile kendisini cinsiyet belirleme sürecinin dışında ya da merkezinde hissetmemeli ancak bu sürecin içinde olduğunu anlamalıdır.

Ailenin fikri alınırken tüm veriler yeterince açık bir biçimde aileye sunulmalıdır. Bu bilgilendirme sırasında çocuğun seçilecek cinsiyeti doğrultusunda geçirebileceği ameliyatlara, mevcut gonad korunacak ise varsa tümör riski, ilerideki olası fertilité durumu ve uygulanabilecek tıbbi tedaviler konusunda bilgi verilmelidir.

Ailenin isteği ile hekimlerin önerisi uyumsuz olduğu durumlarda aileye aşırı baskı yapmak aradaki iletişiminin kopmasına neden olabilir. Aileye tıbbi gerçekler ve ileriye yönelik fertilitte şansı vurgulanarak bilgilendirme yapılmalı aile ikna edilmeye çalışılmalıdır. Hekimin görev ve sorumluluklarının yasal mevzuat ile sınırlı olduğu aile ile yapılan görüşmelerde unutulmaması gereken önemli bir noktadır.

Aile ile olan iletişimde çocuğun bedenine saygı gösterildiği ve geri dönüşümsüz kararlar verilmeden önce çok kapsamlı değerlendirilmeler yapılacağı anlatılmalıdır.

Aile ve çocuğun psikiyatrik değerlendirmesi CGB yönetiminde önemli yer tutar. Cinsel kimliğin oluştđu olgularda psikiyatrik değerlendirme sonucunun önemi daha da artmaktadır.

Aile ile çocuk arasındaki ilişki önemsenmeli, değerlendirme sürecinin hiçbir yerinde hasta ya da sorunlu çocuk psikolojisi yaratılmamalıdır. Yanlış, gereksiz ve olumsuz geri bildirimler ailenin çocuk ile olan ilişkisine zarar verebilir, oysaki bu süreçte ailenin çocuğa olan desteği son derece önemlidir. Aile mutlaka profesyonel destek almalıdır. Cinsiyet belirleme süreci tamamlandıktan sonra da izlemde ailenin profesyonel olarak psikososyal desteğe ihtiyacı olduğu unutulmamalıdır (1-5).

d) Bilgilendirmenin kayıt altına alınması

Ailenin mevcut durum ve geleceğe yönelik riskler ile ilgili bilgilendirildiği mutlaka yazılı bir onam formu ile belgelenmelidir.

Bilgilendirme sürecinde en kritik konu cinsiyet seçiminin yapılması sürecidir. Şimdi bu süreç daha ayrıntılı olarak incelenecektir.

Cinsiyet Seçim Süreci ve Sonrasında İletişim

Cinsiyet gelişim bozukluklarının yönetiminde en önemli sorunlardan birisi doğru cinsiyet seçiminin yapılmasıdır. Çocukluk yaş grubunda erişkinlerden farklı olarak hastaların karar alma süreçlerine aktif olarak katılımı sınırlıdır, bu nedenle ebeveynlerin görüşü daha fazla önem kazanmaktadır. Yasal olarak da çocukluk yaş grubunun kendi başına karar alamaması, çocuğun yasal vasilerinin bu süreçteki önemini daha da arttırmaktadır. Dolayısı ile cinsiyet belirleme sürecinde hasta kadar aile ile olan iletişim de son derece önemlidir. Bu süreç genetik, endokrin ve radyolojik ayrıntılı bir değerlendirmeyi gerektirdiği için, geçecek görece uzun sürede ebeveynlerin belli aralıklar ile bilgilendirilmeleri kaygıyı azaltacak ve uyumlarını arttıracaktır. Cinsiyetin belirsizliği, aile ve yakınlarını stres, korku ve endişeli bir bekleyiş içerisine sokar. Belirsizlik, cinsel organı ilgilendiren ameliyat gereksinimi, ileriye yönelik

üreme kaygıları anne-babada endişe yaratır ve psikolojik sağlıklarını bozabilir. Görüşmeler sırasında stresi daha da arttıracak söylemlerden kaçınılmalıdır (D3, D4) (1).

Aile çocuğun yasal varisi durumundadır ve onamları alınmaksızın tıbbi müdahale yapmak mümkün olmamaktadır. Ailenin isteğinin çok ön planda tutulması başka bir etik sorundur, çünkü aile eksik ya da yanlış bilgi veya toplumsal baskı gibi nedenlerle çocuk için yanlış kararı vererek çocuğa zarar verebilir. Çocuğu korumak ve onun için doğru kararı vermek bu noktada hekimlerin sorumluluğundadır ancak bu sorumluluk yasal mevzuat ile sınırlıdır. Cinsiyet farklılaşma bozukluklarına yaklaşımda "ailenin cinsiyet ile ilgili isteğine yaklaşım" en tartışmalı ve zor konudur. Ailenin kabul ettiği cinsiyet iki açıdan çok önemlidir; birincisi çocuğun kendisini kız ya da erkek olarak hissetmesi ailenin tutum ve davranışları ile yakından ilişkilidir. İkincisi, çocuğun en yakın sosyal çevresi ailesidir, bu nedenle ailenin çocuğa olan yaklaşımı diğer sosyal çevrenin de çocuğa kız ya da erkek olarak yaklaşımı için belirleyici olacaktır. Sosyokültürel durum ailenin cinsiyet seçiminde etkilidir, örneğin infertil bir erkeğin evlenmesi infertil bir kadının evlenmesinden daha kolaydır. Birçok toplumda ekonomik bağımsızlık ve kabul edilebilir yaşam kalitesinin sağlanması erkekler için daha kolay erişilebilir bir durumdur. Sağlık ekibinin görevi aile ile sağlıklı bir iletişim kurarak çocuk için en doğru cinsiyet seçiminin yapılmasını sağlamaktır (1-5).

Yakın çevrenin bilgilendirilmesini içeren ikinci süreç genel olarak ebeveynlerin sorumluluğunda olmakla birlikte bu, ebeveynlerin ve çocuğun süreç içinde yalnız bırakılacağı anlamına gelmez (1). Öncelikle ebeveynlerin ve çocuğun istekleri dinlenmelidir. Ebeveynler dışında kalan çevresin bilgilendirilmesi süreci potansiyel avantaj ve dezavantajları içerir. CGB ile ilgili bilgilerin daha geniş sosyal çevreyle paylaşılması çocuk için olumlu mu olacağı yoksa olumsuz sonuçları mı doğuracağı halen tartışmalı bir konudur. "Normal" bir hayatı sırlarla yaşamak, tıpkı sırlar olmadan ama artan bir damgalanma veya reddedilme riskiyle yaşamak kadar zararlı olabilir. Bu noktada acele edilmemeli ve mutlaka multidisipliner bir yaklaşım ile psikiyatrinin de görüşü alınarak ve tüm bireysel ve sosyokültürel durum dikkate alınarak planlanma yapılmalıdır (D3, D4). Tek bir şablon yerine bireysel bir yaklaşım planı hazırlanmalıdır ve tüm ekip benzer bir tutum sergilemelidir.

Çocuk ve ergenler, CGB ve klinik yönetiminin birçok yönü ile ilgili açıklamalara ihtiyaç duyar. Örneğin, neden çocuklukta ilaca veya ergenlikte hormon replasmanına ihtiyaç duyduklarını merak edebilirler; neden genital bölgelerinde yara izleri var ya da neden akranlarından daha sık kliniğe gidip fizik muayene yaptırılmaları gerektiği gibi. Çocuk yeterince ve zamanında bilgilendirilmediyse, atipik cinsiyet rolü davranışı veya cinsel

duygular (örneğin, aynı cinsiyetten akranlara cinsel çekim) endişe yaratabilir. “Gerçek” cinsiyetleri hakkında yanlış çıkarımlarda bulunabilirler. CGB’nin klinik yönetimi güçlü duygusal tepkilerle karşılandığında, sağlanan gerçek bilgilerin çocuk tarafından bilişsel olarak işlenmesi genellikle yetersiz kalır. Bilgiler karmaşıktır ve her çocuk veya ebeveyn sunulanı anlayamaz ve hatırlayamaz. Ayrıca, çocukların CGB’yi anlamaları, sürecin kişisel anlamı her gelişim aşamasında değişecektir. Bu, etkilenen çocuğun (ve ebeveynlerin), çocuk olgunlaştıkça gerçeklerin ve bunların sonuçlarının tekrar tekrar gözden geçirilmesinden fayda sağlayacağını göstermektedir. Yetişkinliğe ulaştıklarında çocuklar durumları hakkında tam olarak bilgilendirilmelidir. Ne yazık ki, çoğu zaman hastalar tıbbi durumlarını tam olarak anlamadan yetişkin bakımına geçmektedirler (1-5).

Çocuklara tüm bilgilerin aşamalı ancak sonuçta eksiksiz olarak verilmesi için tedavinin seyrinde erken bir plan geliştirmek, optimal bakımın önemli bir yönüdür. Hekimin çocuğu bilgilendirme isteği bazen ana babaların direnişiyle karşılaşır. Bu direnç yanlış bir şekilde ebeveynlerin, ayrıntıların gizlenmesinin çocuklarını zararlı bilgilerden koruyacağına inanmalarından kaynaklanır. Cinsiyet ve cinsellik ile ilgili kavramsallaştırmalar ve değerler kültürler arasında büyük farklılıklar gösterdiğinden, bilgilendirme süreci daha da zorlaşabilir. Çocuğun yaşı ve mental gelişim durumu süreçte elbette belirleyicidir. Burada bir kez daha multidisipliner yaklaşımın önemini vurgulamak gerekir (1-5).

Bilgisiz kalan veya durumları hakkında yanlış bilgilendirilen çocuklara kıyasla, zamanında eğitim alan çocuklar, olumlu bir benlik imajı geliştirme ve bedensel sınırlamalara rağmen tatmin edici bir yetişkin yaşamı için beklentiler de dâhil uyarlanabilir başa çıkma becerilerini geliştirmek için daha iyi fırsatlara sahip olacaklardır. Daha büyük çocukların durumlarının ilgili yönlerini tam olarak anlamaları ve uygun bilgilendirilmiş onam vermeleri, tıbbi müdahaleler için onay vermeleri gerektiğinde özellikle önemlidir.

Ülkemiz Özelinde Kültürel ve Sosyal Farklılıklar

Hekimlerin belirlediği cinsiyet ile ailenin isteği aynı olmayabilir, bir başka ifade ile aile hekimlerin önerdiği cinsiyeti kabul etmeyebilir. Bu durum genelde ailenin gebelik boyunca hatta gebelik öncesinde bekledikleri cinsiyet ile hekimlerin seçeceği cinsiyet uyum sağlamaz ise ortaya çıkmaktadır. Örneğin aile ve yakınları bir erkek çocuk beklerken seçilen cinsiyetin kız olması ciddi sorunlara yol açabilmektedir. Bu tür bir durumda hastanın yönetimi zorlaşmaktadır (D4).

Ülkemiz genelinde, özellikle de Doğu ve Güneydoğu yöresinde dişi cinsiyete bakış açısı ve toplumda kadının yeri düşünüldüğünde erkek fenotipindeki bir olguda dişi cinsiyetin seçilmesi (örneğin virilize konjenital adrenal hiperplazili bir olguda) aile ile hekimler arasında çatışmaya yol açabilecektir. Aile ikna edilmeye çalışılırken yukarıda bahsedilen prensiplere uygun hareket edilmelidir. Eğer varsa ailenin sözü geçen bireylerinin öncelikle ikna edilmesi diğer bireylerin ikna olmasını kolaylaştırabilir. Benzer hastalığı olan bir aile ile tanışma ortamının sağlanması ortamı yumuşatarak ailenin fikrinin değişmesine yardımcı olabilir. Bu noktada hasta gizliliği ihlal edilmemeli ve diğer ailenin onayı alındıktan sonra iki ailenin tanışması sağlanmalıdır (D4).

Ülkemizdeki sosyokültürel ve ekonomik durumdaki farklılıklar nedeni ile CGB'li bir çocuğu olan her ailenin tutum ve davranışları çok farklı olabilmektedir. Aile ile görüşme yapılırken bu farklılıklar göz önünde tutulmalı ve aileye uygun yaklaşım modeli geliştirilmelidir. Örneğin bazı aileler dini inançlarını çok ön planda tutarken diğerleri örf ve âdetleri daha ön planda tutabilmektedir. Bu düşünce paralelinde bazı aileler karar almadan önce din büyüklerine veya bazı ebeveynler ise aile büyüklerine danışabilmekte ve bu kişilerin fikirlerini çok önemli kabul edebilmektedir. Hekimin işi bu noktada zorlaşmakta ve ikna etmesi gereken kişi sayısı artabilmektedir. Sağlık ekibinin bir bütün olarak hareket etmesi ve ortak ve kararlı bir dilin kullanılması ailenin ikna olma sürecine ve doğru kararın verilmesine yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Sandberg DE, Gardner M, Cohen-Kettenis PT. Psychological aspects of the treatment of patients with disorders of sex development. *Semin Reprod Med.* 2012;30(5):443-452.
2. Gillam LH, Hewitt JK, Warne GL. Ethical principles for the management of infants with disorders of sex development. *Horm Res Paediatr.* 2010;74:412-8.
3. Wiesemann C, Ude-Koeller S, Sinnecker GH, Thyen U. Ethical principles and recommendations for the medical management of differences of sex development (DSD)/intersex in children and adolescents. *Eur J Pediatr.* 2010;169:671-9.
4. Warne GL, Mann A. Ethical and legal aspects of management for disorders of sex development. *J Paediatr Child Health.* 2011;47:661-3.
5. Fisher AD, Ristori J, Fanni E, Castellini G, Forti G, Maggi M. Gender identity, gender assignment and reassignment in individuals with disorders of sex development: a major of dilemma. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(11):1207-1224.

MULTİDİSİPLİNER EKİP VE GÖREVLERİ

Merve ŞAKAR¹,

Şenay SAVAŞ ERDEVE¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Kliniği

Multidisipliner ekipler (MDE), karmaşık hastalıkların tedavisinde hasta sonuçlarını iyileştirme, hasta memnuniyetini sağlama, klinik bakım kalitesini artırma ve organizasyonel düzeyde maliyet kontrolünü destekleme hedefiyle sağlık hizmeti sunumunda en iyi uygulama olarak giderek daha fazla yer bulmaktadır. Cinsiyet gelişim bozukluğu (CGB) olan bireylerin bakımında bazı özel zorluklar bulunmaktadır. CGB'li hastalar ve aileleri, karmaşık tıbbi ve psikososyal bakımın yanı sıra yaşam boyu izlem gerektirirler. Psikososyal ve akran desteğinin temel bileşenler olduğu multidisipliner bakım, CGB yönetiminde uzmanlar tarafından en iyi uygulama olarak önerilmektedir (1-4).

Ülkemizde CGB olan bebeklerin ve çocukların tanı ve tedavi süreçlerinin kolay, sağlıklı ve güvenilir bir biçimde yürütülmesinin sağlanması için bölgesel referans merkezlere gereksinim vardır. Çocuk Endokrinolojisi, çocuk ve ergen ruh sağlığı başta olmak üzere çocuk cerrahisi veya çocuk ürolojisi, genetik, erişkin endokrinoloji, deontoloji ve adli tıp uzmanlarından oluşan cinsiyet belirleme ve izlem kurullarının oluşturulması sağlanmalıdır. Bu kurullar olguların muayene, tanı ve tedavi sürecinden, aileler ile iletişimden, cinsiyet tayini ve sonrasındaki tedavi seçeneklerinin belirlenmesinden sorumlu olarak görevlerini yerine getirmelidirler (3,5) (Tablo 1).

Cinsiyet Tespit Komisyonu

1. Çocuk Endokrinolojisi Uzmanı
2. Çocuk Cerrahisi/ Çocuk Ürolojisi Uzmanı
3. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Uzmanı
4. Genetik Uzmanı
5. Deontoloji Uzmanı

Komisyon gerek gördüğünde erişkin endokrinoloji, kadın hastalıkları ve doğum, patoloji, plastik ve rekonstrüktif cerrahi, radyodiagnostik, adli tıp ve üroloji ana bilim dallarından uzmanları, görüşlerinin alınması ve karara katılması için kurula davet edebilir.

Cinsiyet Tespit Komisyonunun Oluşturulması

Etkili ekiplerin bir lideri vardır. Ekip başkanı, ekip üyelerini yöneten, çalışmalarını gözlemleyen, ekibin resmi lideri görevini üstlenen genellikle bir klinisyendir. Ekip başkanı tartışılacak olguları ve toplantı saatlerini belirler, gerekli görür ise kurul dışında bulunan ilgili ana bilim ya da bilim dallarından öğretim üyelerini kurula davet eder, kurul kararlarının kurul üyelerince imzalanmasını takip eder ve kurul kararlarını dosyalayarak saklar (5-7).

Cinsiyet gelişim bozukluğunda multidisipliner ekip geliştirmede aşağıdaki yöntemler uygulanabilir (6):

1. Ekip üyelerinin belirlenmesi ve bir araya getirilmesi: Multidisipliner ekibin gelişim, planlama, uygulama ve işleyiş aşamalarında koordinasyonu gerekir. Bu nedenle mümkün olduğunca erken dönemde bir ekip koordinatörü belirlenmelidir. İdeal bir koordinatör, CGB ailelerinin ihtiyaçları konusunda eğitilmiş, her hasta için ne yapıldığını ne yapılması gerektiğini, takip için önemli belirteçleri bilen ve hastanın ailesine destek olabilecek ve tedavi yolundaki bilgilendirmeleri kolayca yapabilecek konumda olan bir kişi olmalıdır. Ekip için koordinasyon rolündeki kişinin kararlı olması, yönlendirme yapabilmesi ve ekip katılımını sağlaması gerekir. Bir koordinatör ancak ekip üleriyle iyi ilişkilere sahipse, kendisine saygı duyulursa ve dinlenirse etkili olacaktır (9).
2. Kapasite değerlendirmesi: Potansiyel bir ekibin zaman, dikkat/enerji, bu yeni girişime açıklık ve CGB bakımı alanında profesyonel olarak gelişmeye ilgi açısından kapasitesini ölçerek ekibin neler üstlenebileceğinin araştırılmasıdır. Kesin ve doğru bir kapasite değerlendirmesi yapmak, ekibin ulaşılabilir, anlamlı hedefler belirleyebilmesi ve sınırlı veya fazla kapasite alanlarını belirlemesi için kritik öneme sahiptir. Multidisipliner ekipte kapasite değerlendirmesi, bireylere zaman kapasiteleri ve böyle bir ekip oluşumuna ilgi düzeyleri sorularak veya tüm ekibin uzun vadede yeni bir projeyi üstlenmek için zamana ve yeterli ilgiye sahip olup olmadığı tartışılarak yapılabilir.

Ekip üyelerini oluşturmadan önce yanıtlanması gereken önemli sorular şunlardır:

- (i) Her birey bu ekibe haftada kaç saat ayırabilir?
- (ii) Ekipte hangi temel becerilerin olması gerekir (örneğin, güçlü psikososyal beceriler) ve herhangi bir olası ekip üyesi bu becerilere gerçekten sahip midir?
- (iii) Gerçekçi zaman hedeflerini ölçmek için ekibin önümüzdeki üç ay için koyabileceği bazı kısa vadeli hedefler nelerdir?

(iv) Multidisipliner ekip gelişimini yönlendirmekle ilgilenen potansiyel ekip üyeleri var mıdır?

3. Kaynak değerlendirmesi: Kaynak değerlendirmesinde hizmetler (bölgedeki CGB destek grupları gibi), programlar (yerel üniversitelerle staj programları gibi), ekibin gelişimini destekleyebilecek finansman fırsatları, destek personeli varlığı, zaman ve fiziksel alanlarının uygunluğu tespit edilir. Kaynak değerlendirmesi MDE geliştirilmenin en erken aşamasında yapılması önemli bir değerlendirmedir çünkü ekibe sunulan kaynaklar, programın veya kliniğin nasıl çalışacağını birçok yönden şekillendirecektir. Düzenli bir poliklinik, düzenli ekip toplantıları veya her ikisi için ayrılacak bir zaman ve mekan olup olmadığı önemlidir. Tüm ekip üyeleriyle özel olarak toplantılar düzenlemek zor olabilir. Ekip üyelerinin önceden programlarına ekleyebilecekleri aylık bir ekip toplantı saati belirlemek, ekipteki herkesin ekip toplantılarına katılımlarını normal görevlerine entegre etmesine yardımcı olacaktır.
4. Ekip Üyeleriyle Görüşme: Ekip üyeleriyle yapılan görüşmeler, planlama sürecindeki en önemli adımı temsil eder. Bir ekip oluşturmak için üyelerin motivasyonları, ekibin nasıl çalışması gerektiğine dair zengin fikirleri ve önerileri ile MDE oluşum sürecindeki engeller ortaya çıkarılabilir. Multidisipliner ekipte görüş birliğine varılan noktaları belirlemek ve ekip üyelerinin amaç ve değerlerinin birbirinden ayrıldığı alanları belirlemek gereklidir. Ekibin nasıl çalışması gerektiği ve bakımın belirli yönleri hakkında çeşitli bakış açılarını erkenden ortaya çıkarmak, ekipte oluşabilecek gerginliği ve uyuşmazlıkları en aza indirecek ve fikir uyuşmazlıklarının çözümünü kolaylaştıracak ve böylece hem hastalar hem ebeveynleri ile de iletişimi iyileştirecektir.

Her ekip üyesinin, farkında olsun ya da olmasın, neden ekibin bir parçası olmak istediği, böyle bir ekibin neden önemli olduğu, bakımın hangi unsurlarının iyileştirilebileceği ve bunların nasıl iyileştirilebileceği, ekip çalışmasının kısa ve uzun vadeli hedeflerinin ne olması gerektiği ve gelecekte hasta ve hasta ailelerinde ne gibi sonuçlar görmek istedikleri konusunda bir fikri vardır. Ekipteki herkesin aynı değerlere sahip olması veya inançlardaki farklılıkları uzlaştırması gerekli değildir, ancak değerleri anlamak ve kabul etmek ekip geliştirme ve hasta bakımının temel bir ilkesidir. Aslında, farklı bakış açılarının varlığı, MDE'lerin gerekli ve sağlıklı bir bileşenidir ve ekibin sıkıntıda olduğunun bir göstergesi olarak değil, ekibin gelişimi ve büyümesi için bir fırsat olarak düşünülmelidir. Amaç, birbirlerinin görüşlerini anlamak ve ebeveynlere kapsayıcı ve mantıklı bir tavsiyenin nasıl sunulacağına dair bir süreç

üzerinde anlaşmaktır. Görüşlerin zamanla değişmesi muhtemeldir ve ekibin yeni kanıtlar ortaya çıktıkça bunları ele alması ve bu yeni kanıtlar ışığında tedavi kararları vermesi gerekecektir.

Cinsiyet Tespit Komisyonunun Görevleri (5)

1. Cinsiyet gelişim bozukluğu saptanan hastaların ilgili bölümlerde gerçekleştirilen her türlü fizik inceleme, cinsel kimlik ve cinsel davranış değerlendirmesi ve laboratuvar ve görüntüleme verilerini kullanarak ayırıcı tanısını tartışır.
2. Hasta ve ailesi ile görüşür.
3. Hasta için en uygun cinsiyet seçimini yapar ve karara bağlar.
4. Seçilen cinsiyet için gerekli görülecek cerrahi ve tıbbi tedavi seçeneklerini belirler.
5. Kurul kararını ve seçilen cinsiyet için yapılması gereken tedavi sırasında hastanın kazanım ve kayıplarını aileye bildirir.
6. Ailenin de onayını alarak hastayı tedavisi için ilgili bölümlere yönlendirir.
7. Kayıt ve arşiv için öykü, fizik inceleme, psikiyatrik değerlendirme, genetik bulgular ve laboratuvar verilerinin yazılmasına uygun formlar hazırlar ve geliştirir.
8. Kurulda kararlar **oy birliği** ile alınır. Toplantı tutanakları ve alınan kararlar kurul başkanınca saklanır.

Multidisipliner Tıbbi Ekibin Hedefleri (5)

1. Çocuğa bütünleşmiş bakım sağlarken, aileye gereken desteği vermek
2. Multidisipliner klinik ve bütünleşmiş konsültasyon sistemini kurmak ve düzenli aralıklarla olgu tartışmalarının olmasını sağlamak
3. Düzenli hizmet içi eğitim aktiviteleri ile ekip üyelerinin devamlı eğitiminin sağlanması
4. Hem uzun dönemde durumun ne olduğunun bilinmesi, hem de ekip üyelerinin eğitimine destek açısından hastaların izlenmeye devam edilmesinin sağlanması
5. Genel pediatristler ve diğer sağlık çalışanlarına yönelik eğitim ve karşılıklı iletişimin sağlanması
6. Hasta ve ailelerin bölgesel destek ekipleri ile iletişim halinde olmalarını sağlamak

KAYNAKLAR

1. Vazirani S, Hays RD, Shapiro MF, Cowan M. Effect of a multidisciplinary intervention on communication and collaboration among physicians and nurses. *Am J of Crit Care* 2005;14(1):71-77.
2. Lemieux-Charles L, McGuire WL. What do we know about health care team effectiveness? A review of the literature. *Med Care Res Rev* 2006;63(3):263-300.
3. 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. *Pediatrics* 2006;118(2):e488-e500.
4. Pasterski V, Prentice P, Hughes IA. Consequences of the Chicago consensus on disorders of sex development (DSD): current practices in Europe'. *Arch Dis Child* 2010;95(8):618-623.
5. Berberoğlu M, Darcan S, Yuksel B, Aydın M, Orbak Z, Evliyaoğlu O, Şıklar Z, Abacı A, Güran T, Savaş Erdeve S, Kırmızıbekmez H, Hacıhamdioğlu B, Akın L, Çatlı G. Cinsiyet gelişim bozukluğu. *Çocuk Endokrinolojisinde Uzlaşı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2014, 75-98.*
6. Moran ME, Karkazis K. Developing a multidisciplinary team for disorders of sex development: planning, implementation, and operation tools for care providers. *Adv Urol* 2012;2012:604135.
7. Sierchio GP. A multidisciplinary approach for improving outcomes. *J Infus Nurs* 2003;26(1):34-43.

HANGİ YENİDOĞAN VE BEBEK ARAŞTIRILMALIDIR?

Edip Unal

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi, Diyarbakır

Cinsiyet gelişim bozuklukları (CGB), en sık yenidoğan ve ergenlik döneminde görülen ve farklı klinik bulgularla seyreden bir durumdur. Genel olarak, doğumda dış genital görünüm ile cinsiyet atamasının mümkün olmadığı veya görünümün herhangi bir doğum öncesi genetik testle tutarlı olmadığı durumlarda kapsamlı araştırmalar yapılmalıdır. Bununla birlikte, bazı durumlarda genital görünümün yorumlanması ve cinsiyet atama yeteneği gözlemcinin deneyimine bağlı olabilir. 'Ambigus genitalya' terimi genellikle, yenidoğan döneminde en uygun yetiştirme cinsiyetinin mevcut bulgular ile net olmadığı durumlarda kullanılsa da, çoğu durumda, genital yapılar 'ambigus (belirsiz)' değil, basitçe 'atipik'tir ve Birleşik Krallık Endokrinoloji Derneği 'ambigus' yerine 'atipik' teriminin kullanılmasını önermektedir **(1) (DI-3)**.

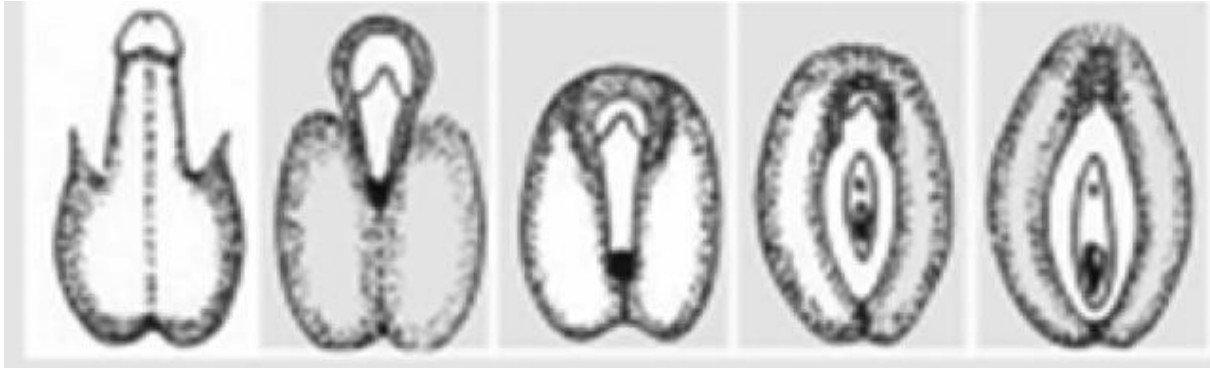
Hastane verileri kullanılarak yapılan popülasyon çalışmalarına göre doğumdaki atipik genitalya prevalansı 1/300'dür **(2)(DII-2)**. Ancak, yenidoğan döneminde uzman muayenesi gerektiren olgulardaki prevalansı 1/3000 iken, doğumdan sonra cinsiyet tayini ertelenen yenidoğan olgularındaki prevalansı ise 1/11 000'e kadar düşmektedir **(3) (DII-2)**. Yakın zamanda Türkiye'den üçüncü basamak sağlık kuruluşunda doğan 14 172 yenidoğanın dahil edildiği bir çalışmada atipik genitalya sıklığının 1,3/1000 olduğu raporlanmıştır **(4) (DII-2)**.

Atipik genital yapıları bir çocuk için uygun cinsiyeti belirlemek ve gerekli tıbbi, cerrahi ve psikolojik müdahaleleri organize etmek için kapsamlı ve hızlı değerlendirme gereklidir. Aile öyküsü ve prenatal öykünün ayrıntılı bir şekilde alınması tanıya ulaşmayı kolaylaştırmaktadır. Atipik genitalyası olan bir bebek ile karşılaşıldığında öyküde ailede benzer bir klinik tablo olup olmadığı ve anne-baba arasındaki akrabalık durumu sorgulanmalıdır. Annede virilizasyon, gebelik sürecinde hormonal bir bozukluk durumu, yardımcı üreme tekniği uygulanma durumu, ilaç kullanımı (progesteron v.b), antenatal dönemde yapılan test sonuçları (karyotip vb.), ailede yenidoğan döneminde açıklanamayan ölüm veya genital anomali varlığı, su-tuz kaybı öyküsü, anormal puberte gelişimi, amenore veya infertilite öyküsü sorgulanmalıdır. Burada sosyal öykü ve ailenin mevcut olayı anlama durumu da değerlendirilmelidir **(5) (DI-3)**.

Atipik genitelyalı olguların çoğu yenidoğan dönemindeki ilk muayenede tanı almaktadır. Cinsel gelişim bozukluğu şüphesi olan olgularda öncelikle bebek tamamen soyularak muayene edilmelidir. Genel fizik muayenede cilt turgoru, düşük doğum ağırlığı veya intrauterin büyüme geriliği varlığı, prematürite bulguları, gelişim geriliği ve orta hat defektleri, kloaka veya anorektal anomaliler ile olası bir sendroma ait dismorfik bulguların varlığı değerlendirilmelidir. Özellikle, XY CGB olan bireylerde SGA ve diğer gelişimsel anomalilerin daha fazla olabileceği akılda tutulmalıdır. Genital veya meme başı bölgesindeki hiperpigmentasyon varlığı konjenital adrenal hiperplazi (KAH) tanısı açısından yol gösterici bir bulgu olabilir. Ancak, normal ailesel bir varyant olarak da görülebileceği için, hiperpigmentasyonu olan olgularda postnatal 4. günde serum 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) düzeyine bakılmalıdır. Bu muayenede vital bulgulardan özellikle kan basıncı ölçülmelidir. Genital sistem muayenesinde gonadlar, labioskrotal katlantılar, fallus ve ürogenital açıklıklar ayrı ayrı incelenmelidir. İlk olarak labioskrotal katlantılar veya skrotumda gonadların varlığı, sonrasında inspeksiyon ve palpasyon ile dış genital yapıların asimetri, maskülinizasyon ve labioskrotal gonad durumları, şişlik varlığı, labioskrotal, füzyon ve kırıksıklık durumu değerlendirilmelidir. Ayrıca, dişi dış genital yapıya sahip bebeklerde palpasyon ile testis ve nadiren de uterus ya da fallop tüplerini içeren bilateral herni varlığı araştırılmalıdır. Palpe edilen gonad sıklıkla testis olsa da, nadiren ovotestis olabileceği akılda tutulmalıdır. Kızlarda normal fenotip mevcut olsa bile kasık muayenesi son derece önemlidir **(5) (DI-3)**.

Normal, zamanında doğan erkek bebekte ortalama testis hacmi 1.1mL'dir. Penil shaft boyunca hipospadias benzeri anatomik defekt mevcut ise penis terminolojisi yerine fallus terminolojisi kullanılmalıdır. Özellikle, simfizis pubis üzerindeki yağ dokusunun varlığı yanlış ölçüm sonuçlarına neden olabilir. Bu nedenle, simfizis pubis bileşkesinden glans başına kadar gerilerek ölçülen penis veya fallus uzunluğu term bebeklerde en az 2-3 cm, genişliği ≥ 0.9 cm olmalıdır. Term ve prematüre bebeklerde penis boyu farklılık gösterebileceği için her iki bebek grubunda gerilmiş referans penis boyu ölçümleri bilinmelidir **(6) (DIII)**. Mikropenis, gerilmiş penis boyunun ortalamadan 2.5 standart deviasyon (SD) (< 2 cm) altında olması olarak tanımlanmaktadır **(7-12) (DII-2)**. Ancak gerilmiş penis boyunun gebelik haftasından etkilenebileceği ve bu nedenle preterm bebeklerde 2 cm altındaki penis boyunun mikropenis olarak değerlendirilmemesi gerektiği akılda tutulmalıdır. Karyotipi 46, XY olan çocuklarda yetersiz virilizasyonu belirlemede Sinnecker skorlaması (13) **(DI-3)** veya Quigley skorlaması kullanılmaktadır (14) **(DI-3)**. Sinnecker skorlamasına göre evre 1 tamamen erkek fenotipinde

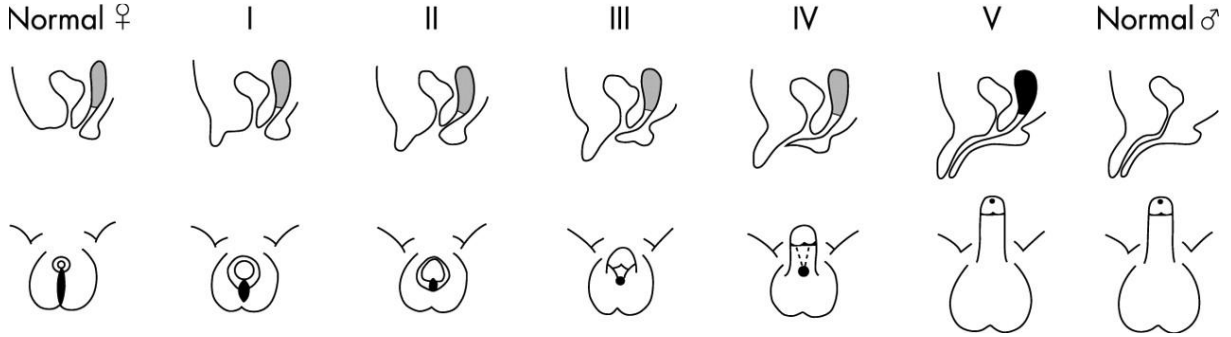
iken, evre 5 tamamen dişi fenotipinde görünmektedir. Evre 2,3 ve 4 ise giderek artan yetersiz virilizasyonu gösteren atipik genital yapıyı içermektedir (Şekil 1)



Şekil 1. Karyotipi 46, XY olan olgularda Sinnecker skorlaması (13)

Hipospadias ile üretral açıklığın pozisyonuna dikkat edilmelidir. Özellikle yardımcı üreme tekniklerinin artan sıklıkta uygulanması sonucu hipospadias olgularında belirgin artış mevcuttur. Bu bebeklerde, fizik muayenede kordi varlığı ya da yokluğu belirlenmelidir. İnguinal kanallar gonad varlığı açısından değerlendirilmeli, fallus uzunluğu ölçülmelidir. Prematüre bebeklerde testislerin 34. haftaya kadar inmeyebileceği, labiumlarda yağ dokusunun azlığı nedeni ile klitoris daha büyük görünebileceği bilinmelidir. Aynı zamanda prematüre bebeklerde fizyolojik olarak yüksek DHEA-S düzeylerinin kliteromegaliye yol açabileceği, postnatal fetal zonun küçülmesiyle azalan DHEA-S ile birlikte postnatal 1. ayda çoğunlukla düzelebileceği akılda tutulmalıdır (15) (DIII). Ancak, aşırı ve çok düşük doğum ağırlıklı prematüre kız bebeklerde normal klitoris boyutları ile ilgili yeterli veri olmadığı için, ileri derecede prematüre bebeklerde kliteromegali tanısı dikkatli konmalıdır. Zamanında doğan bebeklerde ise klitoris normal genişliği 2-6 mm, uzunluğu <8 mm'dir. Klitoris uzunluğu >9 mm ise anormal kabul edilmelidir (5) (DI-3). Hatta Castets ve ark. (16) yakın zamanda 619 yenidoğan kız bebek üzerinde yaptıkları çalışmada klitoral boyutun gebelik haftası ve doğum ağırlığı ile değişmediği ve yenidoğan kızlarda klitoris uzunluğunun ≥ 8 mm olması durumunda ileri araştırma yapılması gerektiği vurgulanmıştır (DII-2). Bilateral inmemiş testisi olan erkek bebeklerde KAH mutlaka ekarte edilmelidir. Muayene bulguları sonucu dış genital yapılar Prader evreleme sistemine göre yorumlanmalıdır (5) (DI-3). Kız çocuklarında Prader evrelemesine göre virilizasyon beş evrede değerlendirilir (17) (DI-3). Evre 1'de sadece kliteromegali mevcut iken, evre 2'de kliteromegali ile birlikte posterior labial füzyon, evre 3'de kliteromegali ile birlikte komplet labial füzyon ve perineal ürogenital

sinüs, evre 4’de klitoris fallus görünümünde ve fallus kökünde ürogenital sinüs, evre 5’de ise üretral açıklık fallusun ucunda ve fallus penis görünümündedir (Şekil 2).



Şekil 2. Atipik genital yapılı kız çocuklarında Prader evrelemesi (17)

Bebekler değerlendirilirken labioskrotal kıvrımlarda gonadların varlığı, labioskrotal kıvrımların füzyonu, fallusun boyutu ve üriner meatusun fallus üzerindeki yeri mutlaka kontrol edilmelidir (1) (DI-3). Üriner meatusun yeri bazen sadece cerrahi eksplorasyonda netleşebilir (18) (DIII). Olguların dış genital yapıları değerlendirilirken özel tasarlanmış bir puanlama sistemini içeren ‘eksternal maskülinizasyon skoru (EMS)’nın kullanılması önerilmektedir. Fallusun boyutu, labioskrotal füzyon, gonadların ve üretral meatusun yeri ayrı ayrı değerlendirilerek toplam 12 puan üzerinden EMS hesaplanır (Şekil 3) (19) (DII-2).

3	Var	Yok	Normal			
2			Distal			
				Labioskrotal	Labioskrotal	1-5
1			Orta	İngunial	İngunial	1
				Abdominal	Abdominal	0-5
0	Yok	Var	Prox	Yok	Yok	0
	Skrotal Füzyon	Mikro Penis	Üretral Meatus	Sağ Gonad	Sol Gonad	

Şekil 3. Eksternal maskülinizasyon skoru için puanlama sistemi

Eksternal maskülinizasyon skoru, erkek yenidoğan ve infantlar için tasarlanmıştır. Kadın fenotipine uygulanamaması en önemli kısıtlı yönünü oluşturmaktadır. Daha yakın zamanda, 'Eksternal genital skoru' (EGS) EMS'ye cinsiyetten bağımsız bir alternatif olarak geliştirilmiştir (7, 20) (DII-2, DI-3). Eksternal genital skoru; genital bölgenin beş anatomik noktasındaki fenotipik özelliklerini (labioskrotal füzyonun derecesi, genital tüberkülün uzunluğu, üretral meatusun konumu ve sağ ile sol gonadların konumları) tanımlamaktadır. Üretral meatusun yeri ve genital tüberkülün uzunluğu daha ayrıntılı olarak tanımlanmıştır (Tablo 1). Ancak orijinal EMS ile yüksek düzeyde bir korelasyona sahiptir (7) (DII-2).

Atipik genital yapıya sahip olan erkek çocuklarda, izole inmemiş testisi olan olguların yaklaşık %3'ünde, hipospadiaslıların % 7'sinde, inmemiş testis ve hipospadias sahip olguların %13'ünde kromozomal anomali eşlik edebilir (21) (DII-2). 46,XY CGB'li erkek çocuklarda yapılan kapsamlı araştırmalarda vakaların en az dörtte birinde endokrin veya genetik anormallik olduğu gösterilmiştir (22-25) (DII-2). Görünüşte sağlıklı ve zamanında doğmuş 423 yenidoğan erkek çocuğun alındığı bir çalışmada, rutin sistematik muayenede EMS skorunun 412 olguda (%98) 12, 10 olguda 11 ve sadece 10lguda 11'den düşük olduğu rapor edilmiştir (19) (DII-2). Bu nedenle, daha ileri klinik değerlendirmeye ihtiyaç duyan ve şüpheli bir CGB için araştırılması gereken bebekler;

- ✓ İzole perineal hipospadias,
- ✓ İzole mikropenis,
- ✓ İzole klitoromegali,
- ✓ Ailesel hipospadiasın herhangi bir formu,
- ✓ İzole bilateral inmemiş testis ve
- ✓ Eksternal maskülinizasyon skoru 11'den düşük veya $EGS > 0$ ve ≤ 10.5 olan bebekleri içermelidir (7,19) (DII-2).

Bu durum, izole glandüler veya orta shaft hipospadiaslı ve tek taraflı inguinal testisli erkek çocukların gereksiz ayrıntılı incelemelerini önleyecektir (1) (DI-3)

Tablo 1. Eksternal Genital Skoru

EGS	Labioskrotal Füzyon	Genital Tüberkül Uzunluğu (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 kökünde	Labioskrotal	Labioskrotal
1		10–20	Labioskrotal	İnguino-	İnguino -

0.5				Labioskrotal	Labioskrotal
0	Füzyon yok	< 10	Perineal	İnguinal	İnguinal
				Nonpalpabl	Nonpalpabl

EGS, Eksternal Genital Skoru; GT, Genital tüberkül

46, XY CGB'li olguların yaklaşık %25'i, çoklu sistem tutulumunun bir parçası olarak karşımıza çıkmaktadır (**23, 26**) (**DII-2**). Sistemik bir metabolik bozukluğun, diğer ilişkili durumların veya dismorfik özelliklerin bir arada bulunması, ailede akrabalık öyküsü, ölü doğum, çoklu düşükler, fertilité sorunları, genital anomaliler, gecikmiş puberte, genital cerrahi, açılanamayan ölümler ve steroid replasman ihtiyacının olması araştırma eşiğini düşürmektedir. Düşük doğum ağırlığı ve intrauterin büyüme geriliğinin 46, XY CGB ile ilişki olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle 46,XY CGB'de doğum ağırlığı bilgisi de çok yararlıdır (**2,27**) (**DII-2**).

KAYNAKLAR

1. Ahmed SF, Achermann J, Alderson J, Crouch NS, Elford S, Hughes IA, Krone N, McGowan R, Mushtaq T, O'Toole S, Perry L, Rodie ME, Skae M, Turner HE. Society for Endocrinology UK Guidance on the initial evaluation of a suspected difference or disorder of sex development (Revised 2021). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;95(6):818-840.
2. Ahmed SF, Dobbie R, Finlayson AR, Gilbert J, Youngson G, Chalmers J, Stone D. Regional & temporal variation in the occurrence of genital anomalies amongst singleton births, 1988–1997. Scotland. *Arch Dis Child*. 2004;89:F149-F151.
3. Rodie ME, Ali SR, Jayasena A, Alenazi NR, McMillan M, Cox K, Cassim SM, Henderson S, McGowan R, Ahmed SF. A nationwide study of the prevalence & Initial management of atypical genitalia in the newborn in Scotland. *Sex Dev* 2022;16:11-18
4. Aydın BK, Saka N, Bas F, Bas EK, Coban A, Yildirim S, Guran T, Darendeliler F. Frequency of Ambiguous Genitalia in 14,177 Newborns in Turkey. *J Endocr Soc*. 2019;3(6):1185-1195.
5. Çetinkaya M, Özen S, Uslu S, Gönç N, Acunas B, Akıncı A, Satar M, Berberoğlu M. 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.

6. Custer J, Rau R. The Harriet Lane handbook. In: S. Balle P. McIntosh, (eds). Endocrinology. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2009. p. 269-300.
7. Van der Straaten S, Springer A, Zecic A, Hebenstreit D, Tonnhofer U, Gawlik A, Baumert M, Szeliga K, Debulpaep S, Desloovere A, Tack L, Smets K, Wasniewska M, Corica D, Calafiore M, Ljubicic ML, Busch AS, Juul A, Nordenström A, Sigurdsson J, Flück CE, Haamberg T, Graf S, Hannema SE, Wolffenbuttel KP, Hiort O, Ahmed SF, Cool M. The External Genitalia Score (EGS): A European Multicenter Validation Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3):e222–e230
8. Chikani UN, Chinawa JM, Ikefuna AN, Ibekwe MU. Stretched penile length of healthy term neonates: normative values among Igbo babies in southeastern Nigeria. *J Trop Pediatr.* 2015;61:69-73.
9. Halil H, Oğuz ŞS. Establishment of normative data for stretched penile length in Turkish preterm and term newborns. *Turk J Pediatr.* 2017;59:269-273.
10. Kollurage UA, Atapattu N, Jayamanne BD, Gunasiri JR, de Silva SH. Assessment of the stretched penile length in Sri Lankan newborns. *Ceylon Med J.* 2019;64:4-8.
11. Kareem AJ, Elusiyan JBE, Kareem AO. Stretched penile length and total serum testosterone in term male neonates. *Pan Afr Med J.* 2020;37:61
12. Shah R, Alshaikh B, Schall JI, Kelly A, Ford E, Zemel BS, Umbach DM, Adgent M, Stallings VA. Endocrine-sensitive physical endpoints in newborns: ranges and predictors. *Pediatr Res.* 2021;89:660-666.
13. Sinnecker GH., Hiort, O., Dibbelt L., Albers N., Dörr HG., et al: Phenotypic classification of male pseudohermaphroditism due to steroid 5 alfa reductase 2 deficiency. *Am. J. Med. Genet.* 1996;63: 1; 223-30
14. Ougley CA., De-BellisA., Marschke KB., el-Awady. MK., Wilso M., French FS., : Androgen receptor defects. *Endocr. Rev.* 1995: 16;271-321
15. Hatipoglu N. Yenidoğan Bebeklerde Klitoris Problemleri. Yenidoğan Dönemi Endokrin Hastalıkları (Ed. Selim Kurtoğlu) Nobel Tıp Kitabevi; 2011.s. 411-417
16. Castets S, Nguyen KA, Plaisant F, Prudon MB, Plotton I, Kassai B, Roche S, Ecochard R, Claris O, Nicolino M, Villanueva C, Gay CL. Reference values for the external genitalia of full-term and pre-term female neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2021;106:39-44.
17. Prader A. Der genitalbefund beim pseudohermaphroditismus femininus der kengenitalen adrenogenitalen syndroms. *Helv Paediatr Acta* 1954; 9:231–48.

18. Vidal I, Gorduza DB, Haraux E, Gay CL, Chatelain P, Nicolino M, Mure PY, Mouriquand M. Surgical options in disorders of sex development with ambiguous genitalia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24:311-324.
19. Ahmed SF, Khwaja O, Hughes IA. Clinical features and gender assignment in cases of male undermasculinisation: the role for a masculinisation score. *Brit J Urol Int.* 2000;85:120-124.
20. Cools M, Nordenstrom A, Robeva R, Hall J, Westerveld P, Flück C, Köhler B, Berra M, Springer A, Schweizer K, Pasterski V. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14: 415–429.
21. Moreno-Garcia M, Miranda EB. Chromosomal anomalies in cryptorchidism and hypospadias. *J Urol.* 2002;168:2170-2172.
22. 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.
23. Nixon R, Cerqueira V, Kyriakou A, Lucas-Herald A, McNeilly J, McMillan M, Purvis AI, Tobias ES, McGowan R, Ahmed SF. Prevalence of endocrine and genetic abnormalities in boys evaluated systematically for a disorder of sex development. *Hum Reprod.* 2017;32:2130-2137
24. Hughes LA, McKay-Bounford K, Webb EA, Dasani P, Clokie S, Chandran H, McCarthy L, Mohamed Z, Kirk JMW, Krone NP, Allen S, Cole TRP. Next generation sequencing (NGS) to improve the diagnosis and management of patients with disorders of sex development (DSD). *Endocr Connect.* 2019;8:100-110.
25. Buonocore F, Clifford-Mobley O, King TFJ, Striglioni N, Man E, Suntharalingham JP, Valle ID, Lin L, Lagos CF, Rumsby G, Conway GS, Achermann JC. Next-Generation Sequencing Reveals Novel Genetic Variants (SRY, DMRT1, NR5A1, DHH, DHX37) in Adults With 46, XY DSD. *J Endocr Soc.* 2019;3:2341-2360.
26. Cox K, Bryce J, Jiang J, Rodie M, Sinnott R, Alkhawari M, Arlt W, Audi L, Balsamo A, Bertelloni S, Cools M, Darendeliler F, Drop S, Ellaithi M, Guran T, Hiort O, Holterhus PM, Hughes L, Krone N, Lisa L, Morel Y, Soder O, Wieacker P, Ahmed SF. Novel associations in disorders of sex development: findings from the I-DSD Registry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:E348-E355.
27. Poyrazoglu S, Darendeliler F, Ahmed SF, Hughes I, Bryce J, Jiang J, Rodie M, Hiort O, Hannema SE, Bertelloni S, Lisa L, Guran T, Cools M, Desloovere A, Claahsen-van

der Grinten HL, Nordenstrom A, Holterhus PM, Kohler B, Niedziela M, Krone N. Birth weight in different aetiologies of disorders of sex development. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:1044-1050.

HANGİ ERGEN ARAŞTIRILMALI?

Ayşegül Ceran

Zehra Aycan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Cinsiyet Gelişim Bozukluğundan (CGB) şüphelenilen ergenlerde ilk değerlendirmede; tanısal tetkiklerin yanı sıra, hasta ve ebeveynleri ile uygun bir iletişim başlatılmalıdır. Süreç, genç bireyin ihtiyaçlarına duyarlı olacak şekilde tıbbi bakım ve psikolojik desteğin sağlandığı donanımlı bir hastane ortamında yürütülmelidir.¹

Ergenlerin CGB şüphesi ile pediatrik veya erişkin sağlık birimlerine başvuru şekli iki gruba ayrılabilir.²

1) Ergenlik gecikmesi

a) Primer amenoreli, meme gelişimi olan veya olmayan kız

(a) Hipotalamik Amenore

(b) Hipogonadotropik Hipogonadizm

(c) CGB

1. 45,X (Turner Sendromu)

2. 46,XX Ovaryen Disgeneziler

3. 46,XY CGB

a. Tam Gonadal Disgenezi (Swyer Sendromu)

b. Testosteron Sentez Kusurları

i. LHCGR Gen Mutasyonu: Yüksek FSH, görece baskın yüksek LH, düşük testosteron, yüksek testosteron öncülleri saptanır. Müller yapılar saptanmaz.

ii. 17 Alfa Hidroksilaz/17,20 Liyaz Enzim Eksikliği (CYP17A1 gen mutasyonu)

c. Androjen Etkisinde Azalma (Tam Androjen Duyarsızlık Sendromu): Hastalarda pubertede meme gelişimi olup, primer amenore ile başvururlar. Yüksek LH, N/yüksek testosteron, N/hafif artmış AMH saptanır. Kız cinsiyette yetiştirilmeleri konusunda görüş birliği ve uzlaşısı mevcuttur. Malignite riski olsa da gonadektomi, puberte sonrası döneme bırakılır.

b) Ergenlik gecikmesi olan erkek

(a) Hipogonadotropik Hipogonadizm

(b) CGB

1. 46,XXY (Klinefelter Sendromu)
2. 45,X/46,XY Karma Gonadal Disgenezi
3. 46,XY CGB
 - a. Kısmi Gonadal Disgenezi
 - b. Testosteron Sentez Kusurları
 - c. Androjen Etkisinde Azalma (Kısmi Androjen Duyarsızlık Sendromu)

2) Ergenlik döneminde virilize olan kız

a) 45,X/46,XY Karma Gonadal Disgenezi

b) Ovotestiküler CGB

c) 46,XY CGB

1. Kısmi Gonadal Disgenezi
2. Testosteron Sentez Kusurları (HSD17B3 mutasyonu): Doğumda çoğunlukla normal dışı dış genitalya nedeni ile farkedilmezler. Pubertede değişen derecede virilizasyon saptanır. Cinsiyet rol karmaşası sıktır. Pubertede LH ve testosteron seviyeleri yükselir ve normal erkek aralığına ulaşabilir. Müller yapılar gözlenmez. Malignite riski yüksek olsa da erkek yönünde gelişimi seçen hastalarda gonadların skrotuma indirilmesi ve yakın gözlem önerilmektedir. En sık Kısmi Androjen Duyarsızlığı(KADS) ile karışır.
3. **Testosteron Metabolizma Kusurları (SRD5A2 mutasyon):** Doğumda çoğunlukla dışı dış genitalya mevcuttur. Pubertede yükselen testosteron ile birlikte virilizasyon bulguları başlar. Jinekomasti gözlenmez. AMH düzeyleri normaldir. Doğumda kız sosyal cinsiyet benimsense de bireylerin çoğu ergenlik sonrası erkek cinsiyeti seçer. Geri dönüşümsüz ameliyatlara için bireyin kendi kararını vereceği yaşa gelmesi beklenmelidir. Erkek cinsiyette yetiştirilmesi planlanan olgularda, fertilitiyi korumak ve malignite riskini azaltmak için gonadlar mümkün olduğunca erken indirilmelidir.
4. **Androjen Etkisinde Azalma (Kısmi Androjen Duyarsızlık Sendromu):** Yenidoğan döneminde hafif klitoris büyüklüğü olup gözden kaçabilir. Pubertede virilizasyon bulguları yanısıra jinekomasti görülür. Hormon profili Tam Androjen Duyarsızlığındaki gibidir. Müller yapılar saptanmaz. Geç dönemde tanı alan olgularda cinsiyet açısından; çocuğun cinsel kimliği ve aile ile değerlendirilerek yönlendirme yapılır

Ergenlik gecikmesi ile başvuran adolesanlarda en sık başvuru şikayetinin erkeklerde boy kısalığı ve kızlarda amenore olduğu; en sık sebebin ise %24 ile yapısal büyüme ve ergenlik gecikmesi olduğu görülmektedir. Ayırıcı tanının, klinik ve laboratuvar bulgularının ayrıntılı bir şekilde değerlendirilerek dikkatli ve özenli yapılması oldukça önemlidir. Bazı hastalarda tanının kesinleşmesi izlem bulgularına ihtiyaç gösterebilir.³

Primer amenoreli kızlarda; meme gelişimi yoksa 13 yaşında, meme gelişimi normal ilerlemişse 15 yaşında araştırmaya başlanmalıdır (D IV). Aile öyküsü, eşlik eden kronik hastalık, egzersiz ve kilo değişikliklerinin öyküsü alınmalıdır. Fizik muayene; kan basıncı, boy ve kilo ölçümünü ve klitoris boyutu dahil olmak üzere ikincil cinsiyet özelliklerinin değerlendirilmesini içermelidir. Vajinal uzunluğun değerlendirilmesi, tek başına tanı değeri olmadığı ve bir jinekolog tarafından yapılması gerektiğinden, cinsel aktivite düşünüldüğünde, vajinal dilatasyon sırasında yapılmalıdır.²

Meme gelişimi varlığında, uterus varlığı araştırılmalıdır. Bunun için ilk basamak görüntüleme yöntemi transabdominal pelvik ultrasondur. Ultrason taramaları vajinal anatomi hakkında bilgi vermez ancak ulaşımı ve uygulaması kolaydır. Anatomik obstrüksiyonu göstermede en yararlı görüntüleme manyetik rezonans görüntülemedir (MRI).²

Laboratuvar tetkikleri; serum elektrolitleri, LH, FSH, prolaktin, TSH, FT4, SHBG, androstenedion, estradiol, testosteron, AMH veya İnhibin B ölçümlerini içermelidir. Yüksek gonadotropinler(turner sendromu, 46,XY gonadal disgenezi) veya normal meme gelişimi varlığında uterus yokluğu(46,XY androjen sentez veya etki bozuklukları) durumlarında kromozom analizi yapılması (karyotip veya mikrodizi analizi ile) gerekmektedir.^{4,5}

Gecikmiş pubertenin en yaygın nedeni belirtildiği gibi yapısal gecikme olmasına rağmen, gecikmiş pubertesi olan 14 yaşın üzerindeki tüm erkek çocuklar dikkatle değerlendirilmelidir² (D IV). Mikropenisin doğru değerlendirmesi için fazla kilolu veya penoskrotal bağ/web'i olan erkek çocukların dikkatli muayene edilmesi gerekir.⁶

Hipospadias onarımı, orşiopeksi veya jinekomasti öyküsü varsa; bu yaş grubunda Kısmi Androjen Duyarsızlık Sendromu, testosteron biyosentez bozuklukları veya hafif testiküler disgenezi formları mevcut olabilir. İlk basamak araştırmalar kemik yaşı ve serum LH, FSH ve testosteron ölçümlerini içermelidir. Yüksek gonadotropinleri olanlarda, Klinefelter sendromu

(47,XXY ve mozaik varyantları) veya 45,X/46,XY mozaikliği gibi durumları dışlamak için kromozom analizi yapılmalıdır.^{2,6,7}

Primer amenore varlığında pubertede klitoromegali ve hirsutizm, 17 β -hidroksisteroid dehidrojenaz tip 3 eksikliği ve 5alfa-redüktaz tip 2 eksikliğinin klasik bir bulgusudur. Nadiren SF-1 eksikliğinde de görülebilir.⁸ Kısmi gonadal disgenezi ve ovotestiküler CGB'lerde doğumda var olan ancak gözden kaçan hafif klitoromegali ergenlikte daha belirgin bir hale gelebilir. Kısmi Androjen Duyarsızlık Sendromu, ergenlikte virilizasyon ile başvurabileceği gibi, genellikle doğumda atipik genitalya ile başvurur. Müllerian yapılar gözlenmez.²

Ayırıcı tanıda 46, XX Konjenital Adrenal Hiperplazi ve over veya adrenal bezin androjen salgılayan tümörleri düşünülmelidir. Bu hastalıklarda müllerian yapılar mevcuttur. Laboratuvar tetkikleri; LH, FSH, DHEAS, SHBG, androstenedion, testosteron, dihidrotestosteron ve 17OHP'nu içermelidir.^{2,4}

Ergenlik döneminde, fizik muayene ve ileri tetkikler yapılırken ergenin bilgilendirilmesi ve onamının alınması tedavi süreçlerinin yönetiminde kolaylık sağlayacaktır. Yapılan işlemlerle ilgili bilgilendirmelerin yanısıra ergenin sorularına yanıt vermek ve karar süreçlerinde fikrini almak da oldukça önemlidir. Gerekirse süreçlerde psikolojik destek alınmalıdır.^{1,2}

CGB tanısı almış olan ergenlerde, yetişkin kliniklerine geçiş dönemi; tanıyı gözden geçirmek ve daha ileri araştırmaları düşünmek için bir fırsattır. Pediatri ve erişkin ortak CGB kliniği, bunun gözden geçirilebileceği bir forum işlevi gördüğü gibi, aynı zamanda erişkinlerdeki yeni vakaların daha geniş bir Multidisipliner Takım(MDT) kapsamında tartışılabilmesini de sağlayacaktır. Ergenlik döneminden yetişkinliğe geçişte önem verilmesi gereken bazı konular şunlardır;^{2,7}

- Sorumluluğun ebeveynlerden hastalara geçmesi ile ergenlerin hem mecburi hem de isteğe bağlı teşhis ve tedavi prosedürleri hakkında tam olarak bilgilendirilip bilgilendirilmedikleri kontrol edilmeli,
- Cinsel gelişimin yanısıra cinsel eğitim ve vajinal dilatasyon gibi cinsel ilişkiyi kolaylaştırmak için gerekli prosedürlere olan ihtiyaç ele alınmalı,
- Yapılacak prosedürler ve genetik testler için ergenlerden de onam alınmalı,
- İlerleyen süreçte yetişkin ve pediatri uzmanları ile multidisipliner bir ekip içinde hastanın transferi sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Dessens A, Guaragna Filho G, Kyriakou A, et al. Understanding the needs of professionals who provide psychosocial care for children and adults with DSD. *BMJ Paediatrics*. 2017;1:e000132.
2. Ahmed SF, Achermann J, Alderson J, Crouch NS, Elford S, Hughes IA, Krone N, McGowan R, Mushtaq T, O'Toole S, Perry L, Rodie ME, Skae M, Turner HE. Society for Endocrinology UK Guidance on the initial evaluation of a suspected difference or disorder of sex development (Revised 2021). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021 Dec;95(6):818-840.
3. Zahra F, Ahsan T, Lal Rehman U, Jabeen R. Clinical Spectrum and Causes of Delayed Puberty Among Patients Presenting to the Endocrine Clinic at Jinnah Postgraduate Medical Centre. *Cureus*. 2022 Jan 24;14(1):e21574.
4. Ahmed SF, Achermann JC, Arlt W, Balen A, Conway G, Edwards Z, Elford S, Hughes IA, Izatt L, Krone N, Miles H, O'Toole S, Perry L, Sanders C, Simmonds M, Watt A, Willis D. 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 May;84(5):771-88.
5. Rey R, Josso N, Racine C. Sexual Differentiation. 2020 May 27. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hershman JM, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, Morley JE, New M, Purnell J, Sahay R, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencé DL, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000—.
6. Dwyer AA, Phan-Hug F, Hauschild M, Elowe-Gruau E, Pitteloud N. TRANSITION IN ENDOCRINOLOGY: Hypogonadism in adolescence. *Eur J Endocrinol*. 2015 Jul;173(1):R15-24.
7. Bever YV, Brüggewirth HT, Wolffenbuttel KP, Dessens AB, Groenenberg IAL, Knapen MFCM, De Baere E, Cools M, van Ravenswaaij-Arts CMA, Sikkema-Raddatz B, Claahsen-van der Grinten H, Kempers M, Rinne T, Hersmus R, Looijenga L, Hannema SE. Under-reported aspects of diagnosis and treatment addressed in the Dutch-Flemish guideline for comprehensive diagnostics in disorders/differences of sex development. *J Med Genet*. 2020 Sep;57(9):581-589.

8. Tantawy S, Lin L, Akkurt I, Borck G, Klingmüller D, Hauffa BP, Krude H, Biebermann H, Achermann JC, Köhler B. Testosterone production during puberty in two 46,XY patients with disorders of sex development and novel NR5A1 (SF-1) mutations. *Eur J Endocrinol.* 2012 Jul;167(1):125-30.

CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞUNDA HANGİ TETKİKLER YAPILMALI?

Gönül Çatlı

İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi

TANISAL YAKLAŞIM

Cinsiyet gelişim bozukluğu (CGB) olgularında özgül moleküler yöntemler ile tanı 46,XY olguların yaklaşık %50'sinde mümkünken; 46,XX olguların büyük çoğunluğu konjenital adrenal hiperplazi (KAH) tanısı almaktadır (1).

Kuşkulu genital yapısı olan yenidoğanlar, KAH gibi yaşamı tehdit eden durumların erken tanısı ve cinsiyet belirsizliğinin getirdiği sosyal ve emosyonel yük nedeniyle zaman kaybetmeden klinik, biyokimyasal, genetik ve radyolojik olarak değerlendirilmelidir (2).

CGB olgularında dikkatli bir öykü ve fizik muayenenin ardından görüntüleme ve laboratuvar tetkikleri ile ayırıcı tanı yapılır (Şekil 1, 2 ve 3) (3).

GÖRÜNTÜLEME

CGB olgularında iç genital yapıların görüntülenmesi hızlıca sonuca ulaşılabilmesi nedeniyle fizik muayeneden sonraki ilk adım olmalıdır. Görüntüleme çalışmalarının amacı, gonadları, böbrekleri ve böbreküstü bezleri değerlendirmektir. Gonadların yerini ve durumunu değerlendirmek için pelvis, inguinal, perineal ve anal bölgeler ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Ultrasonografi (USG) invaziv olmadığı, sedasyon, radyasyon ve kontrast madde gerektirmediği için ilk tercihtir. USG inguinal gonadları, over ve uterus varlığını, böbreküstü bezi ve böbreklerdeki anormallikleri tespit etmek için yararlıdır. Bununla birlikte, değerlendiriciye ve muayenenin kalitesine bağlı olarak sonuçlar değişebilir. Ancak USG ile bir yapının tespit edilememesi o yapının yokluğunu kesin olarak göstermez. İnguinal yerleşimli testislerin varlığını tespit etmede USG'nin duyarlılığı %76, özgüllüğü %100 ve doğruluğu %84'dür. Ancak intraabdominal testis ve bant gonad için USG uygun bir yöntem değildir. USG'de müllerian yapılar görüntülenemiyorsa manyetik rezonans ile görüntüleme (MRG) yapılmalıdır. Yedi yaşından büyük çocuklarda veya sedasyon gerektirmeyen her hastada müllerian yapıları değerlendirmek için MRG tercih edilen görüntüleme yöntemi olarak kabul edilir. Ekstraabdominal ektopik testisleri saptamada MRG'nin duyarlılığı %86, özgüllüğü %79 ve doğruluğu %85'dir. Bununla birlikte, geleneksel MRG ile %14 vakada lenf

nodları yanlışlıkla testis dokusu olarak değerlendirilebilir (4). İntraabdominal testis ve bant gonadların değerlendirilmesinde MRG de güvenilir değildir. Ayrıca USG'ye benzer şekilde MRG ile bir yapının tespit edilememesi o yapının yokluğunu kesin olarak göstermez. Örneğin prepubertal bir çocukta küçük uterus boyutu nedeniyle uterus agenezisinin doğrulanması zordur. MRG'de uterus görüntülenemiyorsa invaziv yöntemlere başvurmak gerekir.

LABORATUVAR TETKİKLER

Sitogenetik Analiz

Ayırıcı tanı ve daha sonraki değerlendirmelerin planlanması için kuşkulu genital yapıya sahip her hastaya öncelikle sitogenetik analiz yapılarak hastanın cinsiyet kromozom yapısı belirlenmelidir. G-Bant karyotipleme tüm kromozomal yapıyı ve mozaiklik veya kimerizm gibi durumları gösterir. X ve Y kromozomları için spesifik proplarla floresan in situ hibridizasyon (FISH) veya polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) çalışmaları G-Bantlı karyotiplemeden daha hızlı sonuç verir ve daha ileri çalışmalara hızlıca rehberlik eder. Ayrıca analiz edilen hücrelerde <10 düşük dereceli mozaizimleri de tespit edebilir. Günümüzde kantitatif floresan PCR (QF-PCR) FISH'e tercih edilmektedir. Karyotipleme sonucu 5-10 günden önce elde edilemediği ve 5-10 Mb'lık bir rezolüsyonu olduğu için bazı merkezler karyotipleme yerine *array-comparative genomic hybridisation (array-CGH)* veya *single nucleotide polymorphism (SNP) array* tercih etmektedir. Ancak bu yöntemler tam dengeli yeniden düzenlenmeleri saptayamamaktadır (4). CGB olgularında hangi aşamada genetik tetkik yapılması Şekil 1, 2 ve 3'de özetlenmiştir (3).

Biyokimyasal ve Hormonal Analizler

Kuşkulu genital yapısı olan tüm hastalarda sitogenetik analizle eş zamanlı olarak hayatı tehdit eden KAH'ın ekarte edilmesi gerekir. Plazma glukoz, serum 17-hidroksiprogesteron ve elektrolit düzeyleri ölçülür. Doğumda adrenal hormon üretiminde bir artış olması nedeniyle serum 17-OH progesteron düzeyleri yaşamın ilk 36 saatinde güvenilir değildir. Tuz kaybettiren KAH olgularında hayatın birinci haftasından önce serum elektrolit düzeylerinde anormallik olmaz ve hiponatremi ve hiperkalemi tipik olarak hayatın 2.haftasında başlar. Eğer KAH olasılığı yüksekse serum örnekleri alınıp saklandıktan sonra tanı henüz kesinleşmemiş olsa bile steroid replasman tedavisi başlanır. Saklanan serum örneklerinden serum 17-hidroksiprogesteron, testosteron, Δ 4-androstenedion ve renin düzeyleri çalışılır (Şekil 2) (4).

Cinsiyet kromozom yapısı belirlendikten sonra ayırıcı tanı için daha ileri incelemelere geçilir. Hormonal değerlendirmeler ve eğer mümkünse yeni nesil sekanslama ile CGB genlerinin değerlendirilmesi yapılır. Karyotipinde Y kromozomu saptanan olgularda hormonal analizler ile testis fonksiyonu araştırılır. Bu amaçla yapılacak birinci basamak tetkikler FSH, LH, testosteron, dihidrotestosteron, AMH ve inhibin B düzeyleri olmalıdır (Şekil 1 ve Şekil 3) (3). Doğumda her iki cinsiyette gonadotropin düzeyleri düşüktür, 1. haftanın sonuna doğru yükselmeye başlar ve 1. hafta - 3 ay arasında zirve düzeyine ulaşır. Postnatal 1 hafta ile 6. ay arasındaki hipotalamo-hipofizer-gonad (HHG) aksının aktif olduğu mini-puberte dönemi gonadal değerlendirme için bir fırsat dönemidir. Bununla birlikte tam androjen duyarsızlık sendromu olan hastaların hemen tamamında testosteron ve LH düzeylerinde bu beklenen yükselme olmaz ve bu nedenle mini-puberte döneminde bu testleri değerlendirmek güçtür. Postnatal 6. aydan puberteye kadar olan dönemde testiküler Leydig hücrelerinin fonksiyonunu değerlendirmek için insan koryonik gonadotropin (hCG) testi kullanılır. Görüntüleme yöntemleriyle gonadları bulunamayan 46, XY prepubertal bir çocukta hCG testi fonksiyonel testis dokusunu saptamada yardımcı olabilir ancak hCG testinde testosteron düzeyinde beklenen artışın olmaması testis dokusunun bulunmadığı anlamına gelmez. Testosteron biyosentez defekleri veya Leydig hücre aplazisi, hipoplazisi gibi durumlarda testis dokusunun varlığına rağmen hCG testinde testosteron düzeyinde beklenen artış olmaz. Testosteron biyosentez defektlerinden 17 β -HSD3 eksikliğinin tanısında hCG testinde testosteronun androstenediona oranı 0.8'in altında saptanmışsa tanısız duyarlılık %90'dır. Prepubertal bir çocukta hCG testinde testosteronun dihidrotestosterona oranı >10, ise 5 α -redüktaz tip 2 eksikliği açısından tanısız duyarlılık artmaktadır. Bununla birlikte hCG testinin duyarlılık ve özgüllüğü düşük olduğu için mümkünse gen panelleriyle birlikte kullanılması önerilir (Şekil 3) (3, 4).

CGB tanısında testosteron ve prekürsörlerinin ölçümleri için en uygun zamanın postnatal 4-10. haftalar arası olduğu kabul edilmektedir (5) **(D II)**.

Bazal serum testosteron ve öncüllerinin düzeyi yaşamın ilk yılında iki dönemde ölçülebilir (6).

1. Doğumdan sonraki 6-36 saat içinde, testosteron düzeyi dolaşımdaki rezidual maternal hCG'nin uyarısı sonucu yüksektir (5, 7) **(D III)**.

2. İkinci olarak postnatal 15-90. günler arasında "mini" puberteye bağlı olarak yükselir (6) **(D II)**.

3. Erkek infantlarda plazma total testosteron düzeyi 1-3 aylarda ortalama 208 ± 68 ng/ml, 3-5. aylarda 95 ± 53 ng/mL, 5-7. aylarda $23,2\pm18$ ng/mL iken prepubertal düzeyi (7-12 ay) $6,6\pm4,6$ ng/mL dir (5) **(D II)**.

CGB şüphesi olan prepubertal olgularda Leydig hücre fonksiyonu için serum insulin-like 3 protein (INSL3) ve Sertoli hücre fonksiyonu için serum AMH ve inhibin B düzeyleri ölçülebilir.

Anti-Müllerian Hormon (AMH)

Serum anti-Müllerian hormon (AMH), müllerian yapıların gelişimini inhibe eden faktör olarak da bilinmektedir. Temel olarak Sertoli hücrelerinden sentez edilmekte ve salgılanmaktadır. Kız cinsiyette, çok az miktarda küçük folliküllerin granüloza hücrelerinden de sentez edilmektedir. Fetal yaşam boyunca testis dokusundan ekspresyonu yüksektir ve amniyon sıvısında da saptanabilmektedir (8). Doğumdan hemen sonra seviyesinde geçici bir düşüş gözlenir ve 1. aydan itibaren tekrar artmaya başlar ve yaşamın 2.yılında zirve noktasına ulaşır. Çocukluk döneminde pubertenin başlangıcına kadar yüksek seviyelerini korur. Pubertal dönemde intratestiküler testosteron düzeyinin artması ile birlikte düzeyi düşer (8).

AMH hormonun eksikliğinde veya etkisizliğinde 46,XY bireylerde dış fenotip tamamen erkek görünümünde iken, iç genital yapılarda uterus ve fallopian yapıların izlendiği “persistant müllerian kanal sendromu” gelişmektedir (9).

AMH düzeyi testis dokusunda Sertoli hücrelerinin varlığını gösteren iyi bir belirteçtir. “Mini” puberte döneminde Sertoli hücreleri üzerinde androjen reseptörü eksprese edilemediği için testosteron ile doğru orantılı ilişki söz konusu iken, minipuberteden sonra testosteron ile AMH arasında ters orantılı bir ilişki söz konusudur (10) **(D II-a)**.

46, XY CGB'nin değerlendirilmesinde postnatal serum AMH düzeyi fikir vericidir. Postnatal AMH düzeyinde yaş ve cinse özel farklılıklar vardır (11). Ahmet Faisal ve ark. (12) tarafından 284 sağlıklı (154 erkek) infant ve çocukta yapılan çalışmada AMH için referans değerleri oluşturulmuştur. Kız ve erkeklerde AMH için persentil eğrisi tablo 1'de gösterilmiştir (12) **(D II-b)**.

Kuşkulu genital yapısı olan bir olguda serum AMH düzeyinin kız cinsiyetteki normal değerlerin üzerinde saptanması testiküler dokunun varlığına işaret etmektedir (8). Sertoli hücre disfonksiyonunun eşlik ettiği 46,XY gonadal disgenezilerde ise AMH düzeyleri çok düşük düzeylerde (D III) (13). Kısmi gonadal disgenezilerde, asimetrik gonad farklılaşma bozukluklarında ve ovotestiküler CGB olgularında ise serum AMH düzeyi aynı yaş grubundaki erkek cinsiyete göre daha düşük seviyelerdedir (Şekil 4) (D III) (8, 13).

Disgenetik gonad varlığında hCG testine testosteron yanıtı ile birlikte AMH düzeyleri de düşük saptanmaktadır. Buna karşın, hCG testine testosteron yanıtında düşüklük ile giden LH reseptör veya steroidogenezis defektlerinde AMH düzeyleri normal saptanabilmektedir (Tablo 1 ve Şekil 4) (8, 14). Bu nedenle, serum testosterona göre testis dokusunun varlığını değerlendirmede AMH düzeyinin ölçümü daha üstün bir belirleyicidir (D III) (15-17).

Androjen sentez (Leydig hücre hipoplazisi, steroidojenik enzim defekti) ve etkisinin azaldığı (androjen duyarsızlık sendromu) patolojilerde serum AMH düzeyi yaşamın ilk yılında yüksektir. Çocukluk döneminde ise (1-9 yaş aralığı) serum AMH düzeyi sağlıklı çocuklarla aynı seviyelere döner. Puberte döneminde ise tam androjen duyarsızlık sendromu ve Leydig hücre hipoplazilerinde tekrar artış gösterir. Kısmi androjen duyarsızlık sendromunda ise serum AMH düzeyinde kısmi yükseklik gözlenir (kontrol grubuna göre). (D III) (13).

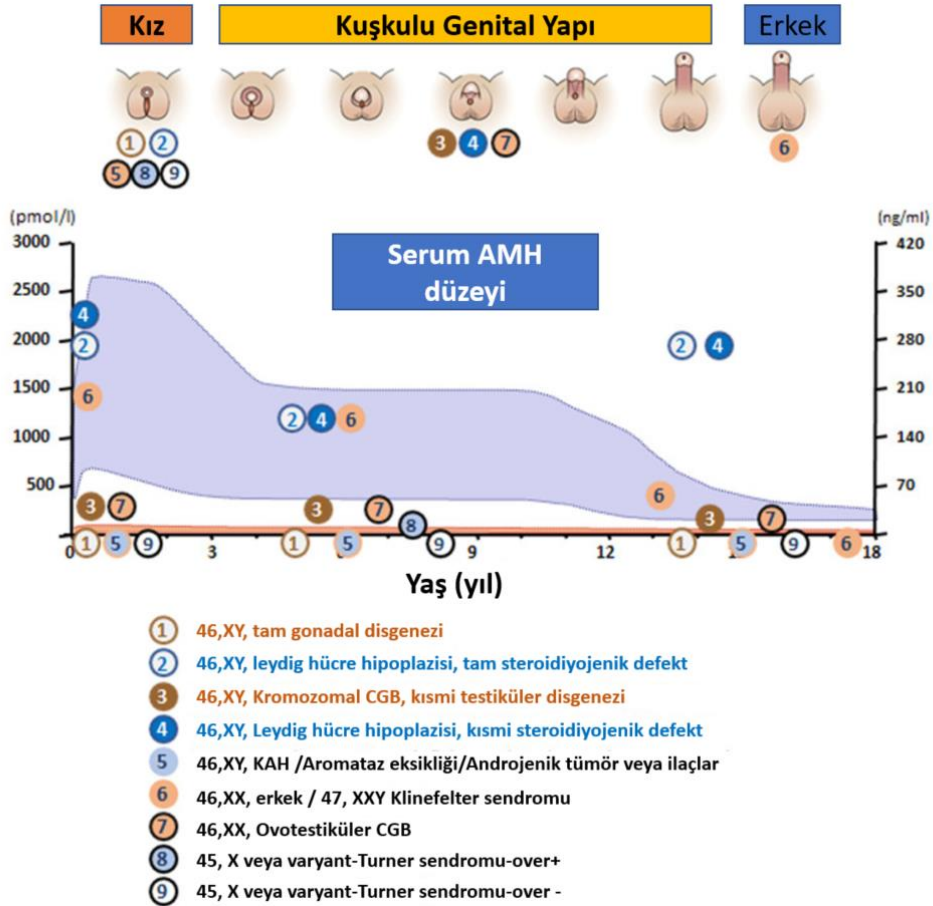
Androjen duyarsızlık sendromunda serum AMH düzeyleri yaşamın ilk yılında yüksektir, prepubertal dönemde ise tekrar normal sınırlara gelmektedir, pubertal dönemde testosteron duyarsızlığı nedeniyle tekrar çok yüksek değerlere ulaşmaktadır. Ancak, kısmî androjen duyarsızlık sendromlarında artan intratestiküler testosteronun etkisine bağlı olarak AMH düzeyi beklenildiği kadar da baskılı değildir (D II-b) (17, 18).

46 XY CGB'lerden **Leydig hücre disfonksiyonuna** neden olan, Sertoli hücre fonksiyonun korunduğu durumlarda yenidoğan ve pubertal dönemde AMH yüksek, çocukluk çağında normal düzeylerde (Şekil 4) (18). Testosteron sentezinin etkilendiği steroidogenez veya LH reseptör defektlerinde serum AMH düzeyleri yüksektir. Steroidogenezis defektlerinden olan 5-alfa redüktaz tip 2 enzim eksikliğinde, serum AMH düzeyi normalin alt sınırındadır (8).

AMH'ya hedef organ direncinde (**persistant Müllerian kanal sendromu**) ise serum AMH düzeyi normal (dirence rağmen) veya yüksek iken, AMH gen defektlerinde serum AMH

düzeyleri düşüktür. (8, 18, 19). Klinefelter sendromu tanısı alan olgularda serum AMH düzeyi çocukluk döneminde ve erken puberte döneminde normal sınırlarda iken, puberte ile birlikte düzeyinde azalma gözlenir ki, bu durum Klinefelter sendromunda Sertoli hücre fonksiyonlarının orta ve geç puberte dönemine kadar etkilenmediğini göstermektedir (8, 20). Gonad gelişim bozukluklarına göre beklenen AMH düzeyleri **Şekil 4’de** özetlenmiştir (18).

İnmemiş testisin normal ve azalmış Sertoli hücre fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bilateral inmemiş testis (ele gelmeyen) tanısı alan olguların %75’inde, tek taraflı inmemiş testis olan olguların %35’inde AMH düşük saptanmıştır. İntrabdominal yerleşimli gonadın fonksiyonelliği açısından cerrahi öncesi dönemde önemli bir değerlendirme belirteci olduğu vurgulanmıştır (**D III**) (20).



Şekil 4. Cinsiyet gelişim bozukluklarında beklenen serum AMH düzeyleri (18)

Tablo 1. Yaş ve cinsiyete göre serum AMH (pmol/L) düzeyleri. Tüm ortanca değerler erkek olgularda kız olgulara göre anlamlı yüksek saptanmıştır (p<0.0001).

	0-1 yaş	1-4 yaş	5-8 yaş	9-12 yaş	13-16 yaş
Erkek					
n	32	31	32	32	27
Ortanca AMH	640	545	598	240	55
3.persentil	184	173	50	65	28
10.persentil	267	230	202	87	30
90.persentil	1019	1285	852	784	490
97.persentil	1472	1372	897	851	576
Kız					
n	24	23	20	39	24
Ortanca AMH	1.9	5.7	7.7	12.1	24
3.persentil	0.2	1.5	0.3	0.2	0.2
10.persentil	0.2	2.1	0.7	40	28.5
90.persentil	20.2	10.8	25.5	40	28.5
97.persentil	30.4	12.6	35.5	50	37.2

AMH: Anti-Müllerian Hormon

CGB hastalarının tanısında serum AMH (Sertoli hücre fonksiyonu) ve testosteron (Leydig hücre fonksiyonu) düzeylerinin birlikte kullanılması önerilmektedir. AMH düzeyinin normal saptanması hCG testinin yapılmayacağı anlamına gelmemelidir. hCG testi esnasında AMH düzeyindeki artışa bakılması önerilmemektedir (12) (**D II-b**).

Testisin varlığını öngörmek amacıyla 46, XY CGB olgularında (ortalama yaş 5,16 ±4,24 yıl, 1-15 yaş) yapılan bir çalışmada AMH için eşik değer 27,11 IU/mL alındığında, duyarlılık %96,6, özgünlük %60,7, pozitif prediktif değer %83,6, negatif prediktif değer %89,5, tanısal

doğruluğu %85 olarak saptanmıştır (**D III**). Aynı çalışmada, testiküler disgenezi ve agenezi olgularında AMH düzeyleri, 5-alfa redüktaz, kısmi androjen duyarsızlık, Leydig hücre hipoplazisi ve ovotestiküler CGB olgularına göre tüm yaş gruplarında anlamlı düşük saptanmıştır (**D III**) (14).

CGB tanısında serum AMH ölçümü konusunda yüksek değerlerde kanıta dayalı veri yoktur. AMH ölçümü disgenetik testis (tam ve kısmi gonadal disgenezi, karma gonadal disgenezi), anorşi ve PMKS (persistant Müllarian kanal sendromu=AMH gen mutasyonu) durumlarında kuvvetle önerilmektedir.

Özet olarak;

- Serum AMH ve testosteron düzeyleri yaşa göre normal erkek değerlerin altındaysa disgenetik CGB'yi,
- AMH yaşa göre normal erkek değerlerde, testosteron düşükse Leydig hücre-spesifik bozuklukları,
- Her iki hormon da yaşa göre normal erkek değerlerde veya üstündeysen ve testosteron normal veya yüksekse androjen duyarsızlık sendromunu,
- Normal testosteron düzeyiyle birlikte düşük/saptanamayacak düzeyde serum AMH düzeyi AMH geninde mutasyonu, normal serum AMH düzeyi AMHR-II gen mutasyonunu (PMKS) düşündürür (19) (**D III**).

İnhibin B

İnhibin B, gonadotropinlerin uyarısı ile Sertoli hücrelerinden salınmaktadır. İnhibin B'nin erkek fetüslerde ve yenidoğanlarda serum düzeyleri ölçülebilir. Yenidoğan döneminde düzeyi hafif artar ve 2-4 ay aralığında en yüksek düzeylerine ve 6-10 yaşlarında ise en düşük seviyelerine ulaşır. Pubertenin başlaması ile birlikte testosteron düzeyindeki artışla paralel şekilde serum inhibin B düzeylerinde de artış gözlenmektedir (14). Erkek cinsiyette yaşlara göre inhibin B değerleri **Tablo 2**'de gösterilmiştir (21).

İnhibin B normal testis dokusunun varlığını ve fonksiyonunu göstermesi açısından kullanılabilir bir belirteçdir (14). Erkek cinsiyette yetiştirilme kararı verilen CGB hastalarında pubertal dönemde seminifer tübül fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılmaktadır. Mozaik karyotipe sahip CGB olgularında düşük inhibin B düzeyinin pubertal gecikme ve infertilite ile ilişkili olduğu öne sürülürken, normal inhibin B düzeyinin spontan puberte başlangıcını öngörebileceği öne sürülmüştür. Klinefelter sendromu tanısı alan olgularda germ

hücre dejenerasyonuna bağlı olarak inhibin B düzeyi kademeli olarak düşüş göstermektedir (18).

Coutant R ve ark. (22) kalıcı hipogonadizmin ayırıcı tanısında (izole hipogonadotropik hipogonadizm & yapısal büyüme ve puberte gecikmesi) inhibin B için eşik değeri <35 pg/ml olarak belirlemişlerdir (duyarlılık %93, özgünlük %100). Hafez ve ark, (14) 46, XY CGB olgularında testis fonksiyonunu öngörmeye inhibin B için eşik değeri 41.9 pg/mL alındığında duyarlılığı %96,6, özgünlüğü %67,9, pozitif prediktif değeri %86,2 ve negatif prediktif değeri %90,5 olarak saptamıştır. Bu çalışmada, inhibin B'nin disgenetik testisi (testis yokluğu veya testiküler atrofi) yüksek duyarlılıkla saptadığı öne sürülmüştür (**D III**) (14).

Insulin-like peptide 3 (INSL3)

INSL3, Leydig hücre fonksiyonunu gösteren bir belirteçtir. INSL3 “knock-out” sıçanlarda bilateral inmemiş testisin gözlenmesi, INSL3'ün testislerin intraabdominal göçünde rol oynadığını desteklemektedir (23). INSL3'ün gebeliğin ilk yarısında fetal Leydig hücreleri tarafından en yüksek kapasitede sentez edildiği, doğumdan sonra INSL3 düzeyinin testosterona benzerlik gösterdiği ve postnatal 3-6 aylara kadar yüksekliğini koruduğu saptanmıştır. Altıncı aydan sonra ise puberte başlangıcına kadar düşük seviyelerde seyrettiği, pubertenin başlaması ile birlikte düzeyinin tekrar arttığı gösterilmiştir. INSL3 bir Leydig hücre belirteci olmasına karşın, LH ve HCG uyarısına akut olarak cevap vermemektedir ve hipofiz üzerine negatif bir geri bildirim etkisi yoktur (18). Leydig hücre farklılaşması ve fonksiyonunda önemli rol oynadığı ve pubertal bozukluklarda kullanımı ile ilgili çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (24).

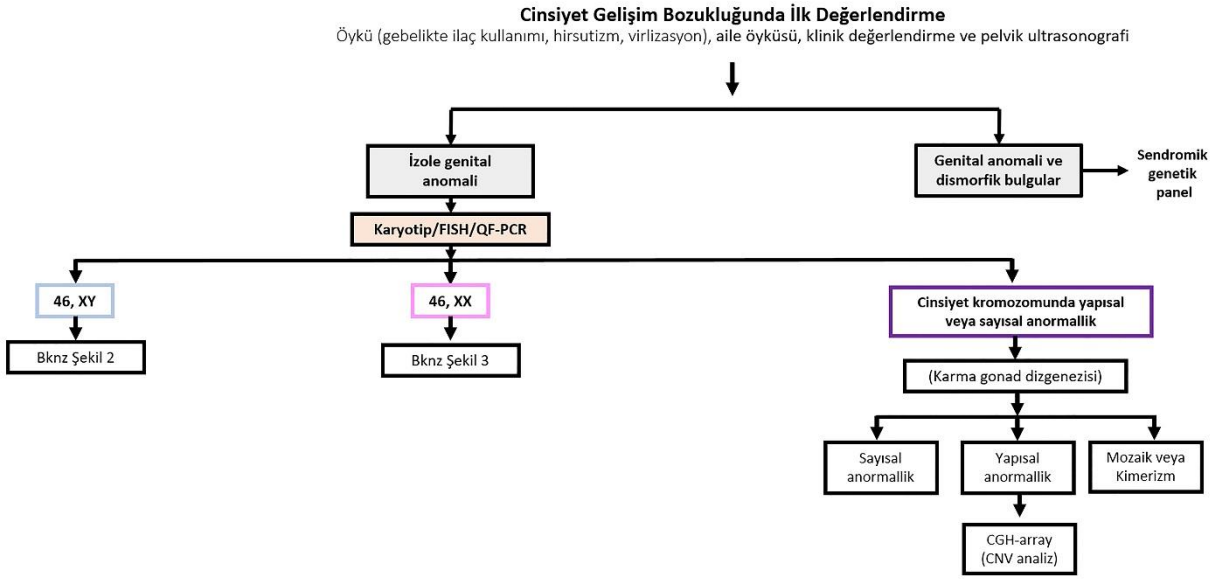
INSL3'ün germ hücre apoptozisine karşı koruyucu ve steroidogenezisde fonksiyonu olduğu öne sürülmektedir. Düzeyinin düşük olması CGB olgularında testiküler disfonksiyon göstergesidir. Ancak, 5-alfa redüktaz enzim eksikliği ve kısmi androjen duyarsızlık sendromunda INSL3 düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Literatürde CGB olgularında INSL3 ile ilgili çalışmalar ön çalışma düzeyinde yapılmış olup, ayırt ediciliği konusunda geniş çaplı araştırmalara gerek olduğuna dikkat çekilmiştir (**D III**) (25, 26).

CGB nedeniyle araştırılan bir olguda hem gonadı hem de adrenal bezi ilgilendiren bir steroidojenik anomaliden şüpheleniliyorsa ACTH uyarı testi yapılabilir (4).

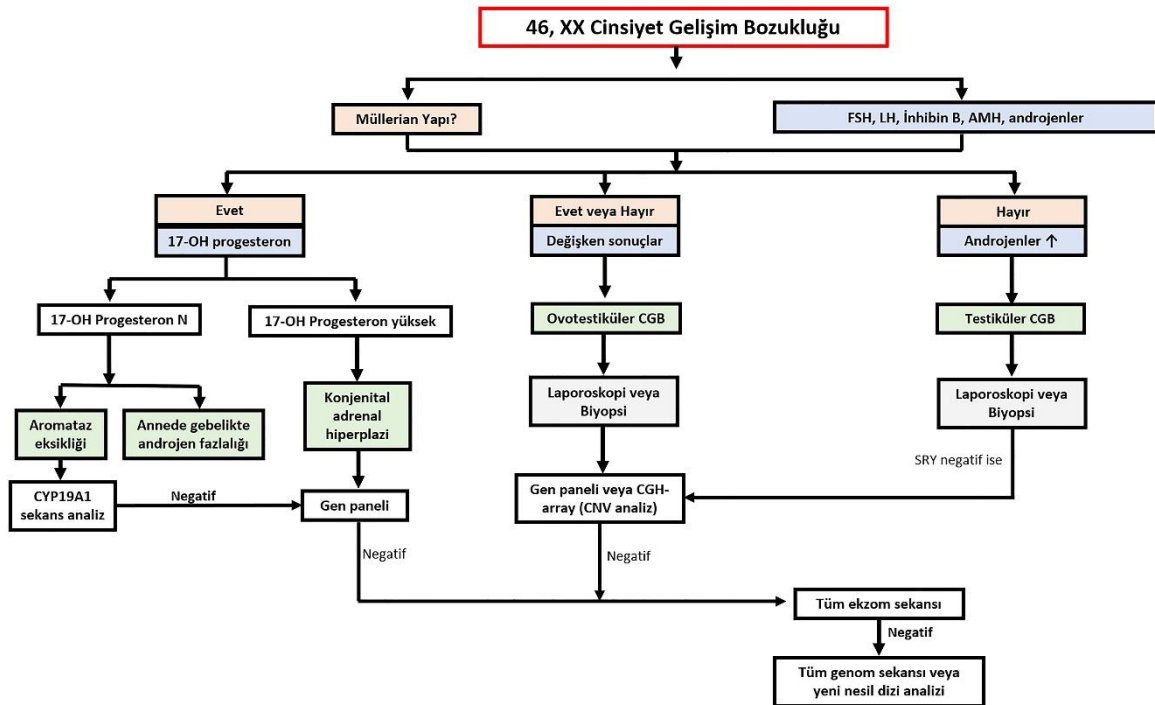
Eğer dış genital yapısı dişi fenotipte olup sitogenetik analizde iki X kromozomu saptanmış bir hastada görüntüleme veya laporoskopi ile Müllarian yapılar saptanamıyor ve hormonal incelemede androjen düzeyleri kız cinsiyet için yüksek bulunuyorsa ovotestiküler CGB veya testiküler CGB düşünülür. Tanıyı kesinleştirmek için biyopsi gerekir. Eğer FISH ve QF-PCR ile SRY pozitifse, tanı 46, XX ovotestiküler veya testiküler SRY pozitif CGB tanısı konulabilir. SRY-negatif CGB olgularında daha ileri moleküler yaklaşımlar gereklidir (4)

Tablo 2. Erkek cinsiyette yaşlara göre (0-17 yaş) serum inhibin B (pg/mL) değerleri

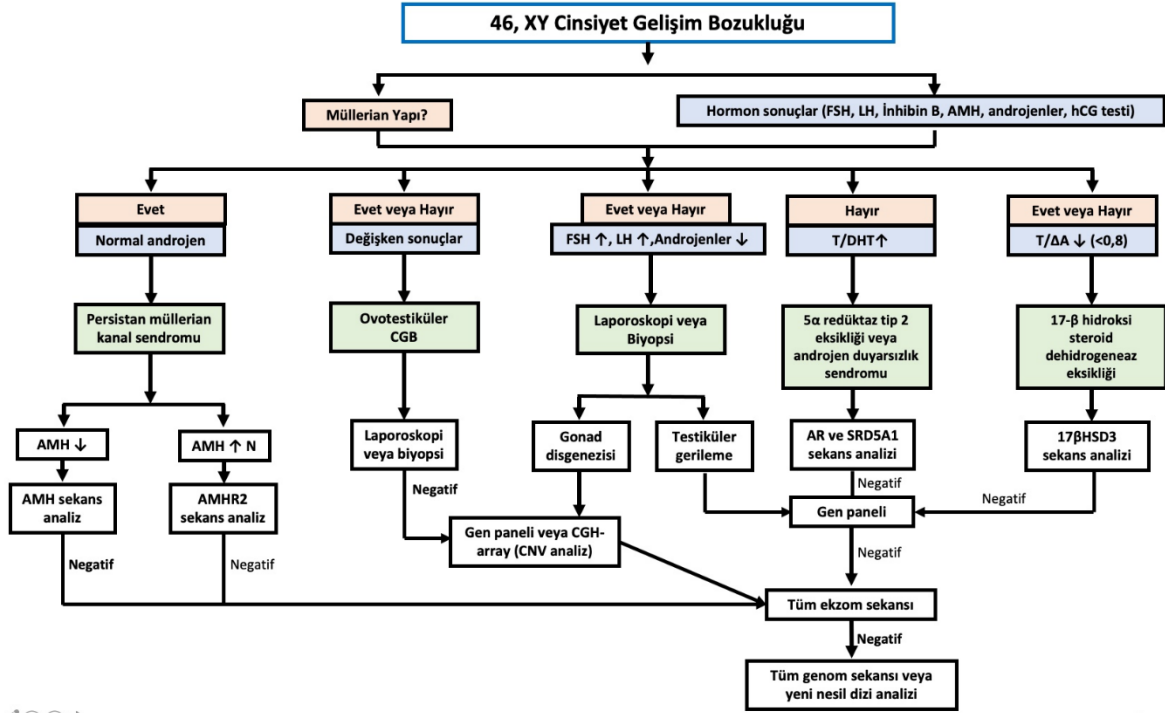
Yaş (yıl)	2,5p	10p	25p	50p	75p	90p	97,5p
0	99	140	183	238	301	362	439
1	89	129	170	223	283	343	418
2	43	72	104	146	196	246	310
3	23	46	71	107	150	195	251
4	16	34	57	90	129	171	224
5	13	31	52	84	122	162	214
6	14	31	53	85	123	164	216
7	17	36	59	92	131	173	227
8	22	43	68	103	145	189	245
9	29	53	81	119	164	210	269
10	40	67	98	139	187	236	299
11	53	84	118	162	214	267	333
12	68	103	140	188	244	300	370
13	85	123	164	216	275	335	408
14	102	144	188	243	306	368	444
15	118	163	209	268	333	398	478
16	132	179	228	289	357	424	506
17	141	191	241	304	374	444	528



Şekil 1. Cinsiyet gelişim bozukluğunda değerlendirme (Kaynak 3'dan değiştirilerek alınmıştır)



Şekil 2. 46,XX cinsiyet gelişim bozukluğunda tanısal algoritim (Kaynak 3’den değiştirilerek alınmıştır)



Şekil 3. 46,XY cinsiyet gelişim bozukluğunda tanısal algoritim (Kaynak 3’den değiştirilerek alınmıştır)

KAYNAKLAR

1. Nabhan ZM, Lee PA. Disorders of sex development. Curr Opin Obstet Gynecol. 2007;19(5):440-5.
2. Sultan C, Paris F, Jeandel C, Lombroso S, Galifer RB, Picaud JC. Ambiguous genitalia in the newborn: diagnosis, etiology and sex assignment. Endocr Dev. 2004;7:23-38.
3. Guerrero-Fernandez J, Azcona San Julian C, Barreiro Conde J, Bermudez de la Vega JA, Carcavilla Urqui A, Castano Gonzalez LA, et al. [Management guidelines for disorders / different sex development (DSD)]. An Pediatr (Engl Ed). 2018;89(5):315 e1- e19.
4. Leon NY, Reyes AP, Harley VR. A clinical algorithm to diagnose differences of sex development. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(7):560-74.
5. Paris F, Gaspari L, Philibert P, Maimoun L, Kalfa N, Sultan C. Disorders of sex development: neonatal diagnosis and management. Endocr Dev. 2012;22:56-71.

6. Forest MG, Sizonenko PC, Cathiard AM, Bertrand J. Hypophyso-gonadal function in humans during the first year of life. 1. Evidence for testicular activity in early infancy. *J Clin Invest.* 1974;53(3):819-28.
7. Hughes IA, Morel Y, McElreavey K, Rogol A. Biological assessment of abnormal genitalia. *J Pediatr Urol.* 2012;8(6):592-6.
8. Josso N, Rey RA. What Does AMH Tell Us in Pediatric Disorders of Sex Development? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:619.
9. Josso N, Rey RA, Picard JY. Anti-mullerian hormone: a valuable addition to the toolbox of the pediatric endocrinologist. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:674105.
10. Aksglaede L, Sorensen K, Boas M, Mouritsen A, Hagen CP, Jensen RB, et al. Changes in anti-Mullerian 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):5357-64.
11. Hagen CP, Aksglaede L, Sorensen K, Mouritsen A, Juul A. Clinical use of anti-Mullerian hormone (AMH) determinations in patients with disorders of sex development: importance of sex- and age-specific reference ranges. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2011;9 Suppl 1:525-8.
12. Ahmed SF, Keir L, McNeilly J, Galloway P, O'Toole S, Wallace AM. The concordance between serum anti-Mullerian hormone and testosterone concentrations depends on duration of hCG stimulation in boys undergoing investigation of gonadal function. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(6):814-9.
13. Rey RA, Belville C, Nihoul-Fekete C, Michel-Calemard L, Forest MG, Lahlou N, et al. Evaluation of gonadal function in 107 intersex patients by means of serum antimullerian hormone measurement. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(2):627-31.
14. Hafez M, El Dayem SM, El Mougy F, Atef A, Kandil M, Galal A, et al. The role of anti-Mullerian and inhibin B hormones in the evaluation of 46,XY disorders of sex development. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;27(9-10):891-9.
15. Ocal G. Current concepts in disorders of sexual development. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2011;3(3):105-14.

16. Ahmed SF, Rodie M. Investigation and initial management of ambiguous genitalia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24(2):197-218.
17. Rey R, Mebarki F, Forest MG, Mowszowicz I, Cate RL, Morel Y, et al. Anti-mullerian hormone in children with androgen insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(4):960-4.
18. 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(1-3):30-40.
19. Josso N, Rey R, Picard JY. Testicular anti-Mullerian hormone: clinical applications in DSD. *Semin Reprod Med.* 2012;30(5):364-73.
20. Misra M, MacLaughlin DT, Donahoe PK, Lee MM. Measurement of Mullerian inhibiting substance facilitates management of boys with microphallus and cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(8):3598-602.
21. Kelsey TW, Miles A, Mitchell RT, Anderson RA, Wallace WH. A Normative Model of Serum Inhibin B in Young Males. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153843.
22. Coutant R, Biette-Demeneix E, Bouvattier C, Bouhours-Nouet N, Gatelais F, Dufresne S, et al. Baseline inhibin B and anti-Mullerian hormone measurements for diagnosis of hypogonadotropic hypogonadism (HH) in boys with delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(12):5225-32.
23. Harrison SM, Bush NC, Wang Y, Mucher ZR, Lorenzo AJ, Grimsby GM, et al. Insulin-Like Peptide 3 (INSL3) Serum Concentration During Human Male Fetal Life. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:596.
24. Ferlin A, Garolla A, Rigon F, Rasi Caldogno L, Lenzi A, Foresta C. Changes in serum insulin-like factor 3 during normal male puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(9):3426-31.
25. Guaragna-Filho G, Calixto AR, Astur A, Paula GB, Oliveira LC, Morcillo AM, et al. Leydig and Sertoli cell function in individuals with genital ambiguity, 46,XY karyotype, palpable gonads and normal testosterone secretion: a case-control study. *Sao Paulo Med J.* 2022;140(2):163-70.

26. Ljubicic ML, Jorgensen A, Aksglaede L, Nielsen JE, Albrethsen J, Juul A, et al. Serum Concentrations and Gonadal Expression of INSL3 in Eighteen Males With 45,X/46,XY Mosaicism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:709954.
27. Guerrero-Fernández J, Azcona San Julián C, Barreiro Conde J, Bermúdez de la Vega JA, Carcavilla Urquí A, Castaño González LA, Martos Tello JM, Rodríguez Estévez A, Yeste Fernández D, Martínez Martínez L, Martínez-Urrutia MJ, Mora Palma C, Audí Parera L. 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 Nov;89(5):315.e1-315.e19.

CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLARINDA KLİNİK GENETİKÇİLERİN ROLÜ VE GENETİK TANIDA İZLENECEK YOL

Samim ÖZEN

Ege Üniversitesi

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

İletişim: samimozen@gmail.com, samim.ozen@ege.edu.tr, +90 505 3767385

Cinsiyet gelişim bozuklukları (CGB) özellikle birinci trimesterde cinsiyet gelişim basamaklarından birindeki aksaklık sonucu gelişen, kromozom yapısı, gonadlar veya anatomik yapının birbiriyle uyumsuz olduğu durumlar olarak tanımlanmaktadır (1-3). Bu tanımlama sistemi ile CGB'ları; (i)“cinsiyet kromozomuna ait nedenler”, (ii)“46, XY CGB” ve (iii) “46, XX, CGB”, olarak üç ana grupta sınıflandırılmıştır (3,4). En az 50 farklı doğumsal ürogenital farklılaşma anomalisi ile karakterize olan CGB'lar yaklaşık 4500-5500 doğumda 1 oranında görülmektedir (4,5). Ülkemiz gibi akraba evliliğinin yaygın olduğu toplumlarda daha sık görüldüğü tahmin edilmektedir. Etkilenen olgularda özellikle ilk iki yılda cinsel kimlik gelişim bozukluğu, hormonal bozukluklar, psikososyal farklılıklar gibi pek çok sorunu içinde barındırdığı için yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde tıbbi, sosyal ve adli bir acildir. Yenidoğan sağlığı ile ilgilenen hekimlere doğumdan hemen sonra aileler tarafından bebeğin klinik durumu ve cinsiyeti ile ilgili sorular sorulmaktadır. Bu nedenle, CGB olan bebeklerin doğum sonrası hızlı ve doğru tanısı çok önemlidir (1-5).

Cinsiyet gelişim bozuklukları genetik ve klinik olarak oldukça heterojen olması nedeni ile endokrinolojide tanısı en zor gruplardan biridir. Bu neden ile CGB gibi oldukça karmaşık moleküler ve hormonal etiyolojik nedeni olan hastalıklarda en başından itibaren multidisipliner yaklaşım gerekmektedir. CGB'nin genetik nedenleri içinde yanlış anlamalı tek nükleotid varyantlarından (SNV'ler) tam kromozom anöploidilerine kadar değişen çoklu genetik etiyolojiler gösterilmiştir. En az 75 gen, insanlarda bir CGB oluşumu ile ilişkilendirilmiştir ve değişken kanıt gücü vardır. Son yıllarda gelişen genetik teknolojiler sayesinde CGB olgularında daha düşük maliyetle, hızlı ve doğru tanı konulması sağlanmaktadır (6-8).

Cinsiyet gelişim bozukluklarının tanısında kullanılan genetik yöntemler

Cinsiyet gelişim bozukluklarına tanısız yaklaşımda karyotip analizi ve cinsiyet kromozomlarının belirlenmesi başlangıç noktasıdır. Karyotip analizi ile cinsiyet kromozomuna ait nedenler saptandığında ileri analize gerek yoktur. Ancak olguların çok

büyük kısmında çözünürlüğü daha yüksek moleküler ve moleküler sitogenetik genetik analizler gerekli olmaktadır (7-9).

Sitogenetik İncelemeler

Karyotip Analizi

İnsan kromozomlarının boyutları, şekli ve bant kalıpları esas alınarak, düzenlenmiş ve sınıflandırılmış hali karyotip olarak adlandırılır. İnsan kromozomlarının organizasyonunu ve genel morfolojisini, karyotip analizi ile değerlendirmek için, kullanılacak hücrelerin mutlaka kültürde proliferasyonu gereklidir. En sık karyotip analizi için tercih edilen hücreler, beyaz kan hücreleri, özellikle de T lenfositlerdir. Bu hücrelerin sitogenetik analizi için uygun olan “kısa süreli kültür” hazırlığı, periferik kan örneğinin doku kültür ortamına ekilmesinin ardından, bölünmeleri için uyarılmaları ile başlar. Birkaç gün sonra, bölünen hücreler, mitotik ağı inhibe eden çeşitli kimyasallar kullanılarak, mitozda durdurulur. Hücreler, ortama eklenen hipotonik solüsyon ile patlatılarak kromozomların salınması sağlanır. Daha sonra, sabitleme ve yayma yoluyla boyamaya hazır hale getirilir (10). Çalışma süresi 1-2 haftadır. Anöploidi ve/veya mozaizm ve yapısal varyantların saptanmasına olanak sağlar. Standart G-bantlama ile yapılan karyotiplemede, toplamda yaklaşık 400-550 bant görüntülenebilmektedir. Bu düzeydeki bir çözünürlük, yaklaşık 5-10 Mb (1 Mb=1 milyon baz)’dan daha büyük delesyon veya duplikasyonların tespit edilebilmesine olanak sağlamaktadır. CGB’de çoğunlukla mozaik kromozom yapısına sahip olanlar başta olmak üzere tanısal etkinliği %15 düzeyindedir (6).

Moleküler Sitogenetik İncelemeler

Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH)

Floresan in situ hibridizasyon tekniği moleküler çalışmalar için büyük ve tespiti zor, klasik sitogenetik çalışmalar için ise küçük ve saptanması mümkün olmayan anomalilerin tespiti için kullanılan moleküler ve sitogenetik tetkikler arasında bir köprü oluşturan, boyutu 500 kB’den büyük duplikasyonların ya da 100 kB’den büyük delesyonların araştırılmasında kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntemde “prob” olarak isimlendirilen spesifik insan DNA dizilerini içeren klonlar kullanılarak, metafaz ya da interfaz sırasında genomun ilgili bölgesinin varlığı ya da yokluğu belirlenebilmektedir. DNA probları, tüm bir kromozom için, sadece belirli bir kromozom bölgesi için ve hatta sadece gen düzeyinde hedefler için hazırlanabilir. Kullanılan problar farklı renklerde floresan ile işaretlenmiştir. Klinik materyalde anormal kromozom sayısının varlığını hızlıca belirlemek ya da kromozomal

yeniden düzenlenmeleri tespit etmek için kullanılabilir. FISH teknolojisi G-bantlamaya göre daha yüksek duyarlılık ve daha yüksek bir çözünürlük sağlasa da tüm sex kromozomların ve tüm genomun aynı anda analiz edilmesine izin vermemektedir (11).

Kromozomal Mikroarray

Genetik hastalıkların iyi tanımlanmış nedenlerinden birisi de kopya sayısı değişiklikleridir (CNV) Karyotip ve mikroarray analizleri CNV belirlenmesinde altın standart yöntemlerdir. Kopya sayısı değişikliği klasik olarak 1 kilobazdan (kb) büyük değişiklikler şeklinde tanımlanır. Kopya sayısı değişikliğine yol açan insersiyon, delesyon ve duplikasyonlar insanlarda genom boyunca bulunur ve insan genomunun yaklaşık %12'sini etkiler (12,13).

Kopya sayısı değişiklikleri popülasyonlarda farklı sıklıkta ortaya çıkabilir. CNV'nin görülme sıklığı %1'den fazla olduğunda kopya sayısı polimorfizmi (CNP) olarak adlandırılır. Genel popülasyonda delesyonlar duplikasyonlardan daha çok görülür (2:1) (14). Dozaj sensitif genlerin haplo yetmezliği tolere edememesi sebebiyle delesyonlar duplikasyonlardan daha zararlıdır. Birden fazla gen içeren CNV'ler, tek bir fenotip üzerinde farklı genlerin toplam etkisi veya tek bir genin çoklu fenotipler üzerindeki pleiotropik etkileri nedeniyle geniş bir spektrumda fenotipik etkilere sahip olabilir (6,7,13,14).

Kromozomal mikroarray, tüm genom boyunca DNA dizisindeki kopya sayısı değişimlerini inceleyen bir moleküler sitogenetik yöntemdir. Moleküler biyolojik ve robotik tekniklerin bir arada kullanımı sonucunda, cam matris üzerinde herbiri spesifik bir geni temsil eden binlerce DNA parçasının yapılandırılması ile elde edilen arrayler ile hücrelerde, gen ekspresyon analizleri ve tek nükleotid polimorfizmlerinin genotiplenmelerini yapmak mümkündür. Laboratuvarlarda sıklıkla kullanılan geleneksel sitogenetik yöntemleri 5 MB veya daha büyük kromozomal değişiklikleri saptayabilmektedir. Son yıllarda kromozomal mikroarray analizlerinin hızla gelişmesiyle birlikte 5Mb'lik çözünürlük sınırı önemli ölçüde düşmüştür (12).

Mikroarray yönteminin sık kullanılan iki tipi array CGH (Karşılaştırmalı genomik hibridizasyon array) ve "SNP" array (tek nükleotid polimorfizm array)'dir. CGH tabanlı diziler (aCGH) genomik DNA miktarını ölçer. Hastanın örneği ile normal bir kontrol örneğindeki genomik DNA'yı karşılaştırır. Array CGH tekniklerindeki gelişmeler >1 kb boyutundaki değişiklikleri referans genomla karşılaştırarak değerlendirme olanağı sunmuştur (15). SNP arrayde kopya sayısı değişikliği (CNV) tespitinde kullanılırken genomdaki tek bir baz çiftinin bireyler arasında farklılıklarını gösteren bölgelerden türetilen DNA problemlerini

kullanır. Her prob bir SNP'de bulunduğundan karşılık geldiği SNP genotipini belirleyebilir (16). Ayrıca mikroarray yöntemi; homozigotluk haritalaması yapılması, kimerizmin saptanmasına, uniparental dizomilerin ve kalıtılan genetik kimliğin tespitine ve poliploidi tanısına olanak verir (15).

Array CGH ve SNP array, tüm genom boyunca submikroskopik genom dengesizliğini ve kopya sayısı varyasyonunu 10 KB kadar küçük tespit edebilen yöntemlerdir. Klasik karyotip analizi normal CGB olgularında bilinen başka moleküler neden yok ise özellikle sendromik olgularda array CGH ve/veya SNP array analizi yapılmalıdır. Mikroarray analizi CGB'lerin tanısında kullanılan çok sayıda testin yerine yüksek verimli güçlü bir tam genom tarama olanağı sunmaktadır. Mikroarray yöntemi özellikle çoklu konjenital anomalisi olan ve sendromik olgularda ilk basamak test olarak da önerilmektedir (6,7,17).

Moleküler Genetik İncelemeler

Kantitatif Floresan Polimeraz Zincir Reaksiyonu (QF-PCR)

Kantitatif floresan polimeraz zincir reaksiyonu ("quantitative fluorescent polymerase chain reaction", QF-PCR) insanda major sayısal anoploidi nedeni olan kromozom 13, 18, 21, X ve Y kromozomlarının ve *SRY* geninin küçük ardışık tekrar (short tandem repeat, STR) analizi ile hızlı bir şekilde tanımlanmasını sağlayan bir yöntemdir. Bu yöntemi floresan in situ hibridizasyon (FISH) dahil diğer yöntemlerden üstün kılan avantajları daha hızlı, daha az materyale ihtiyacının olması, daha güvenilir ve düşük maliyetli olmasıdır. Ancak QF-PCR tekniği ile özellikle mozaik durumların saptanamayabileceği unutulmamalıdır (18).

Multipleks ligasyon bağımlı prob amplifikasyon (MLPA)

Multipleks ligasyon bağımlı prob amplifikasyon (MLPA), genom üzerinde tek bir nükleotid değişimini dahi ayırt edebilen genomik DNA veya RNA dizisindeki 50'den fazla bölge için doz değişimlerini saptayabilen, mikroarray ve SNP mikrodizin yöntemlerinin aksine basit, hızlı, düşük maliyetli, pratik bir teknik olarak genetik laboratuvarlarında geniş kullanım alanı bulan multipleks polimeraz zincir reaksiyonuna dayalı bir tekniktir. Multipleks ligasyon bağımlı prob amplifikasyon, hastalık yapıcı değişim (mutasyon) olarak sıklıkla delesyon/duplikasyon görülen tek gen hastalıklarının veya tek nükleotid değişimleri açısından taranıp normal bulunan ve büyük delesyon/duplikasyondan şüphelenilen hastalıkların tanısında kullanılabilir. Delesyon ve duplikasyonların rahatlıkla saptanabildiği diğer bir yöntem karşılaştırmalı genomik hibridizasyon array (array-CGH)'dir. Ancak Array-CGH, pahalı bir yöntem olduğu için bilinen bir bölgede ya da bilinen bir gende/genlerde delesyon/duplikasyon aranıyorsa MLPA tercih edilmelidir. Delesyon/duplikasyon analizleri

dışında, kromozomların bazı bölgelerine göre düzenlenen proplar ile kromozomun sayısı hakkında bir ön bilgi edinmek ve anöploidleri tespit edebilmek mümkün olabilir. Bu yöntemin kısıtlılıkları ise, dengeli translokasyonların ve nokta mutasyonlarının saptanmasında yeterli olmaması, kontaminasyona açık olması ve hedefe yönelik (genellikle tek gen) olup daha az çözünürlükte tarama yapmasıdır. MLPA tek bir gene ya da gen gruplarına özgü kısıtlı olarak tasarlanmış bir analiz yöntemidir. Ön tanıda birden fazla gen/gen grupları bulunduğu her genin ayrı ayrı analiz edilmesi gerekmekte, bu durum da analiz süresinin ve maliyetin daha da artmasına sebep olmaktadır. Birden fazla gen/gen gruplarının delesyonu/duplikasyonu düşünüldüğünde kromozomal mikroarray yöntemleri kullanılmalıdır (19,20).

Tek Gen Dizi Analizi

DNA birincil (temel) yapılarının belirlenmesinde DNA dizi analizleri ya da dizileme yöntemleri kullanılmaktadır. DNA dizi analizi, genetik kontrol mekanizmaları ve gen yapısı ile ilgili birçok bilgi edinmemize olanak sağlamıştır. Kalıtsal hastalıkların ortaya çıkma ve tedavi süreçleriyle ilgili mekanizmaların anlaşılabilmesi için, araştırılan hastalığa etki gösteren gen bölgelerinin aydınlatılması gerekmektedir. Bu açıdan DNA dizi analizlerinin yapılması, tedavi sürecinin başlangıcı ve seyrinde izlenecek yolun belirlenmesinde en önemli faktördür.

Geleneksel Sanger dizi analizi ile kısa dizi (en fazla 1000-1200 baz çifti) okumaları yapılabilen ve ön tanıya yönelik her gen ayrı ayrı sıra ile analiz edilmektedir. Bu işlem yüksek güvenilir sonuçlarla birlikte oldukça zaman alıcı ve yüksek maliyetlidir. Sanger dizi analiziyle gen dozajı dengesizliklerinin saptanamayacağı unutulmamalıdır. Ayrıca Sanger dizi analizi ile büyük delesyon ve duplikasyon mutasyonları saptanamamaktadır. Bu nedenle Sanger dizi analizi, çok sayıda genin veya büyük genlerin incelenmesi gereken durumlarda rutin kullanım açısından pratik bir yaklaşım sunamaz. Büyük gen delesyon ve duplikasyonları CGB'de moleküler defekterin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Bu sebeple Sanger dizi analizi ile mutasyon saptanamayan olgularda gene özgü olarak MLPA, tüm genom boyunca ise karşılaştırmalı genomik hibridizasyon array (array CGH) veya tek nükleotid polimorfizm (SNP) array analizleri yapılması gerekmektedir (6-9,21).

Yeni Nesil Dizi Analizi (YNDA)

Enzimatik reaksiyonlarla DNA'nın kesilerek çok sayıda DNA parçasıyla bir veri tabanı oluşturulması ve bu DNA parçalarının çoğaltılması yeni nesil dizileme (YND) yönteminin temelini oluşturmaktadır. Paralel dizilme ile milyonlarca küçük DNA parçasının

eş zamanlı dizilenmesi gerçekleştirilmekte; böylece genomdaki her bir bazın birden fazla kez okunması mümkün olmakta ve varyasyonların daha doğru bir şekilde tespit edilebilmesi sağlanmaktadır. Ana hatlarıyla sistem; çalışılacak biyolojik materyalin elde edilmesi, elde edilen biyolojik materyallerden genomik DNA'nın izolasyonu, ardından izole edilen DNA'daki hedef bölgelerin seçilmesi, DNA'nın enzimatik reaksiyonla kesilerek DNA veri tabanının oluşturulması, veri tabanını oluşturan DNA parçalarının çoğaltılması, DNA parçalarının dizilenmesi, dizileme sonrası ham verinin oluşturulması, kaynak dizi üzerine haritalama, olası değişimlerin tanımlanarak yorumlanması, Sanger dizileme veya NGS ile doğrulama ve ayrışma (segregasyon) analizi, aday patojenik değişimlerin belirlenmesi ve son olarak elde edilen bu verilerin raporlanması basamaklarından oluşmaktadır (22).

Hedeflenmiş Yeni Nesil Dizi Analiz Panelleri

Hedefe yönelik olarak oluşturulan YND panelleri ile CGB gibi etiyolojisi genetik heterojenite gösteren hastalıklar için çok sayıda gen aynı anda daha kısa sürede dizilenebilmektedir (23). Hedeflenmiş yeni nesil dizi analizi panelinde sonuçlar, klinik ekzom veya genom analizi sonuçlarına göre daha kolay analiz edilebilmektedir. Çünkü daha az sayıda varyant belirlenmektedir. Bu nedenle, YND panelleri klinik ekzom ve genom analizine kıyasla daha hızlı sonuç vermektedir. Genetik olarak oldukça heterojen olan CGB olgularında hedeflenmiş yeni nesil dizi analiz panelleri moleküler tanı için oldukça hızlı, başarı oranı yüksek ve ekonomiktir (24).

Tüm Ekzom Dizileme

Tüm ekzom dizileme (WES), insan genomunda bilinen 20.000'den fazla genin kodlama bölgelerini eşzamanlı analiz etme olanağı tanıyan, yüksek çıktılı ve tanı başarı oranı görece yüksek bir teknolojidir (25,26). Tüm ekzom dizileme, günümüzde insan genomunun protein kodlayan kısmını incelemek için kullanılan en yaygın teknolojik yaklaşımdır. Tüm ekzom dizileme insan genomunun sadece %1-1,5'ini kapsamakla birlikte, bu küçük genom kısmı bile hastalığa neden olan, bilinen mutasyonların yaklaşık %85'ini barındırmaktadır. Fakat hastalıkların genetik kökenini olguların %25-40'ında aydınlatılabilmektedir (27). Bu oran karyotip ve kromozomal mikrodizi (%15-20) gibi daha klasik yöntemlerle elde edilenden daha yüksek bir orandır (22). Tüm ekzom dizilemenin güçlü bir tanısal araç olmakla birlikte, bütün klinik endikasyonlar için en iyi tanısal yaklaşım olmadığını bilmek gerekir ve klinik bulgular ve ortaya çıkan fenotip varyantların tespit edilmesi için gerekli ilişkilerin kurulmasında en önemli basamaktır (28).

Tüm Genom Dizileme

Tek gen analizleri, panel testleri ve mikroarray analizi daha önceden belirlenmiş bir gendeki bilinen varyantları incelerken, WES analizi sadece fonksiyonel proteinleri kodlayan ekzon bölgelerini inceler. Tüm Genom Analizinde “Whole Genome Sequencing” (WGS) ise insan genomundaki tüm genlerin kodlanan ve kodlanamayan tüm bölgeleri dizilenmektedir. Böylece, genetik olarak karmaşık hastalıklara neden olabilecek nükleotid değişiklikleri tamamen incelenebilmektedir. Tüm Genom Analizi tek bir analizde eşzamanlı olarak birçok varyantın kapsamlı bir şekilde tanımlanmasına olanak sağlar. Günümüzde çok sayıda klinik çalışma ile kodlanmayan dizi varyantlarının da hastalıkların tanısında kritik rolü olduğunu ortaya çıkmıştır. Tüm ekzom analizi ile %85 oranında bilgi sağlanabilirken; “WGS” de kodlanan kodlanamayan varyantlar, delesyonlar duplikasyonlar, kopya sayısı değişiklikleri bakılarak genom hakkında ayrıntılı bilgi sağlanmaktadır (27).

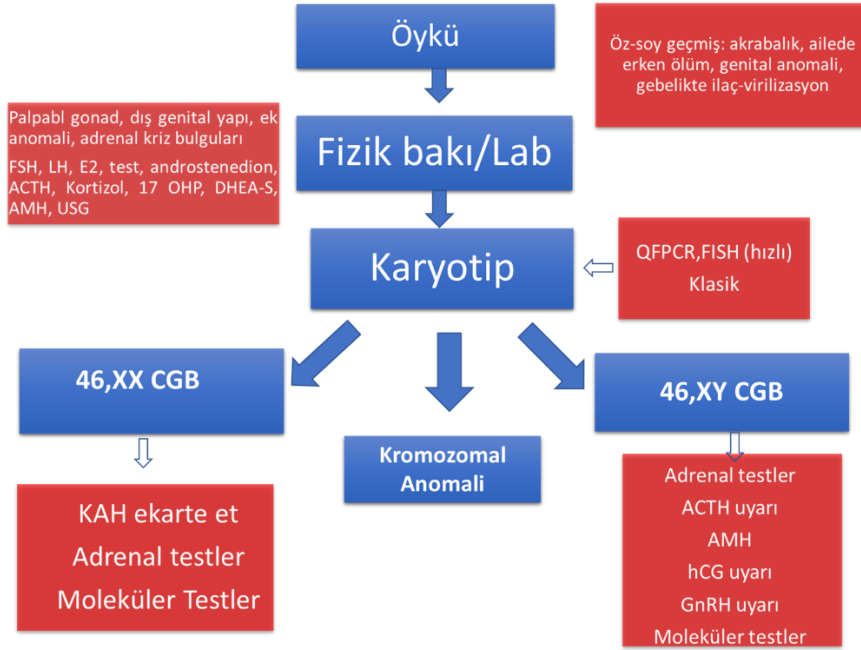
Tüm genom analizinin tanı başarısında da hastanın klinik bilgileri ve fenotipik özellikleri çok önemlidir. Klinik bilgi ne kadar ayrıntılı verirse binlerce gen arasında ilgili gen varyantını bulmak o kadar kolay olacaktır. Fenotip -genotip eşleşmesinin daha başarılı yapılarak hastanın tanısının daha hızlı belirlenebilmesi için çok geniş varyant veri tabanı da gerekmektedir (29).

Cinsiyet gelişim bozukluklarında tanı yaklaşımı:

Cinsiyet gelişim bozukluklarına hızlı ve doğru tanı konulması, cinsiyet seçimi ve olgunun yönetimi açısından aciliyet gerektirir. Erken dönemde yapılan yanlışlıklar ve tanı gecikmesi, çocuk ve ailesi için ciddi ve bazen geri dönüşümsüz tıbbi, anatomik ve psiko-sosyal sorunlara neden olabilir. Tanı zorluğu ve sürenin uzun olması sağlık çalışanları açısından ise olgunun yönetimini güçleştirmekte, ayrıca sağlık harcamalarını arttırmaktadır. Tüm bu nedenlerden dolayı CGB olgularında erken, doğru ve hızlı tanı konulması oldukça önemlidir. Günümüzde CGB olgularına tanı konulması klasik hormonal ve genetik analizler ile oldukça uzun zaman almaktadır. CGB tanısında en önemli sorunlardan biri genetik heterojenitenin fazla olmasıdır (1-4). Şekil 1’de CGB olgularında geleneksel tanı yaklaşımı verilmiştir.

Geleneksel olarak CGB olgularında tanı yaklaşımında ilk basamakta hastanın cinsiyet kromozomu ve SRY gen varlığının belirlenmesi gerekmektedir. Cinsiyet kromozomu tayini için altın standart test karyotip analizidir. Ancak karyotip analizi ile cinsiyet kromozomlarının belirlenmesi oldukça zaman alıcı olması nedeniyle hızlı cinsiyet kromozom tayini için QF-

PCR veya FISH analizi ile yapılabilir. SRY gen varlığının gösterilmesi için de FISH ve QF-PCR analizleri kullanılmaktadır (3,4,6,7,9).



Şekil 1. Cinsiyet gelişim bozukluklarında geleneksel tanı yaklaşımı

Cinsiyet kromozomlarının belirlenmesi ve *SRY* gen varlığının değerlendirilmesi sonrasında, klinik ve hormonal bulguların eşliğinde oluşturulan ön tanıya yönelik ileri moleküler genetik analiz yapılması gerekmektedir. Geleneksel olarak yaygın kullanılan Sanger dizi analizi ile kısa dizi (en fazla 1000-1200 bp) okumaları yapılabilmekte ve ön tanıya yönelik her gen ayrı ayrı sıra ile analiz edilmektedir. Bu işlem oldukça zaman alıcı ve yüksek maliyetlidir. Ayrıca, Sanger dizi analizi ile büyük delesyon ve duplikasyon mutasyonları saptanamamaktadır. Büyük gen delesyon ve duplikasyonları ise CGB’de moleküler kusurların önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Ön tanıya göre spesifik bir gende mutasyon olduğu düşünülen ancak Sanger dizi analizi ile mutasyon saptanamayan olgularda ilgili gene özgü MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) analizi yapılması gerekmektedir (6-9).

Günümüzde kullanılan yukarıdaki tanı akış şemalarına göre hastaların doğru ve hızlı tanısını koymak çoğunlukla zaman alıcı ve yüksek maliyetlidir. Endokrin acillerden biri olan CGB’ye hızlı ve doğru tanı konulması için geleneksel yöntemler yetersiz kalmaktadır.

Günümüzde yeni nesil dizi analizi (YNDA) genetik araştırma laboratuvarlarında ve klinik tanı merkezlerinde yaygın olarak kullanıma girmiştir. YNDA ile tüm genom, tüm ekzom veya hedeflenmiş gen analizleri yapılabilmektedir. Yeni nesil dizi analizi, CGB gibi genetik heterojen hastalıkların tanısında önemli avantajlar sağlamaktadır (30,31). Yeni nesil

dizi analizi ile etiyolojiden sorumlu genler aynı anda çalışılabilmekte ve böylece Sanger dizi analizine göre çok daha kolay olarak ve kısa sürede sonuç verilebilmektedir. 46, XY CGB olgularında hedeflenmiş YNDA gen paneli ile olguların %45'ine moleküler tanı konulduğu, tanı süresinin 3 güne indirilebildiği ve tanı maliyetinin geleneksel tanı yaklaşımının üçte biri kadar olduğu Özen S ve ark. tarafından gösterilmiştir (24). Tüm bu avantajlarına rağmen YNDA yönteminin bazı eksiklikleri bulunmaktadır. Özellikle okuma derinliğinin düşük olduğu durumlarda dizi hataları ve yanlış hizalama ile sonuçlanabilmektedir. Kısa okumalar yapması sebebiyle YNDA ile büyük delesyon veya insersiyon mutasyonlarının, üçlü nükleotid tekrar bölgelerinin ve bazı CNV'lerin saptanması mümkün değildir. Bu durum YNDA ile CGB tanısına bütüncül yaklaşım sağlanmasına engel oluşturmaktadır. Büyük delesyon ve duplikasyonların gösterilebilmesi için MLPA veya mikroarray analizi gibi ek moleküler analizlere gereksinim doğmaktadır (30,31).

Tablo 1'de CGB tanısında kullanılan güncel ve gelecek genetik teknolojilerinin özellikleri verilmiştir (6).

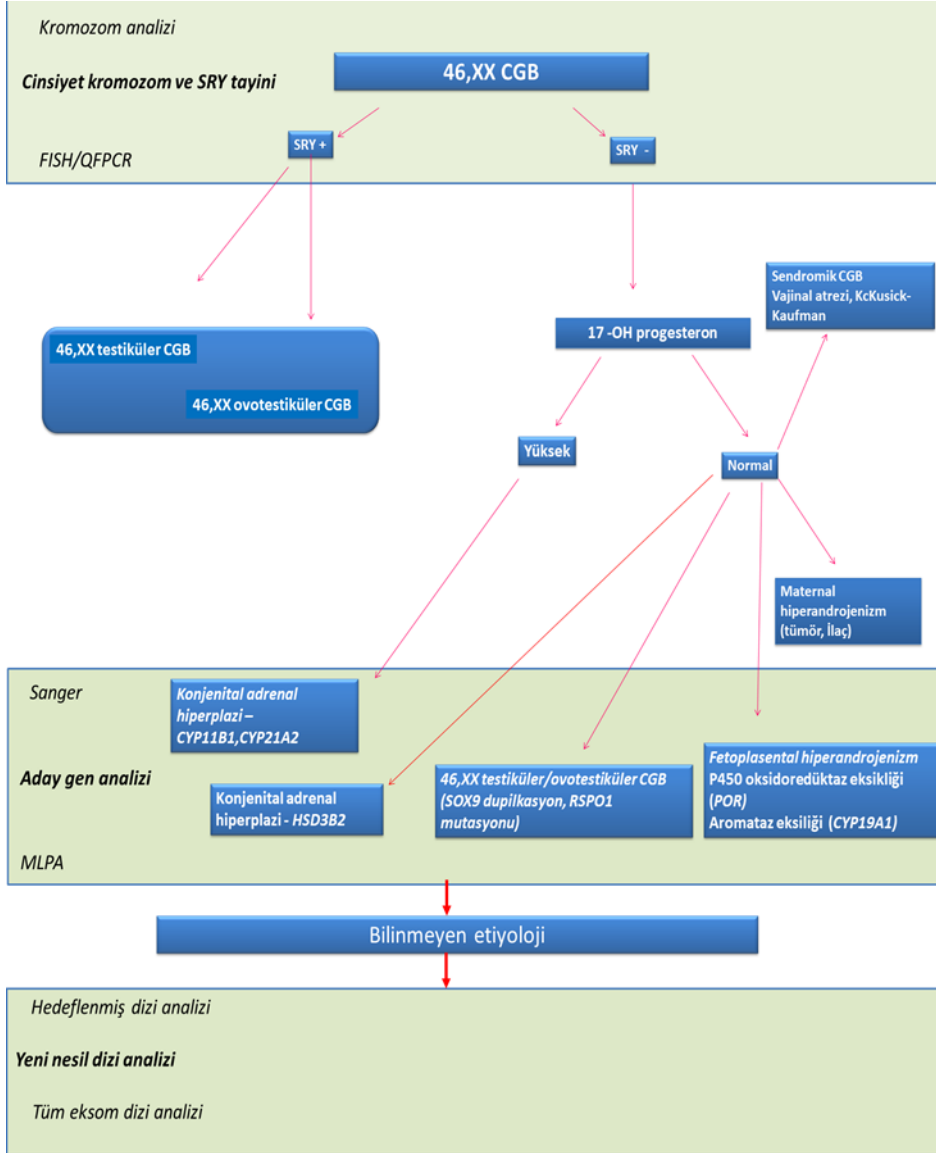
Tablo 1. Cinsiyet gelişim bozukluğu tanısında kullanılan genetik testlerin özellikleri ve kullanım alanları

Yöntem	Çalışma Süresi	Tespit Edilebilen Varyantlar					Çözünürlük	Tanısal Etkinlik
		Anöploidi ve/veya Mozaizizm	CNV	Kodlanan SNV	Kodlanmayan SNV	Yapısal Varyant		
Klinikte Uygulanabilir Yöntemler								
Karyotip	1-4 hafta	✓	x	x	x	✓	>5 Mb	%15 (çoğunlukla mozaikler)
İnterfaz FISH (X, Y veya SRY belirteçleri)	<3 gün	✓	x	x	x	x	uygulanamaz	Hızlı cinsiyet kararı
Mikroarray	2-3 hafta	✓	✓	x	x	x	<50 kb	%15
Tek gen analizi ya da gen paneli	~6 hafta	x	x	✓	x	x	SNV: 1 nükleotid Indels:<50 baz çifti	Panel bağımlı
Tüm ekzom dizileme	~12 hafta (acil durumlarda <1 hafta)	x	x	✓	x	x	SNV: 1 nükleotid Indels:<50 baz çifti	%30-45
Tüm genom dizileme	~16 hafta	x	✓ (doğrulama gerektirir)	✓	✓	✓ (doğrulama gerektirir)	SNV: 1 nükleotid	En az %30-45
Preklinik- Gelecek Yöntemler								
Optik genom haritalama	~12 hafta	✓	✓	x	x	✓	Yapısal varyant: >500 baz çifti	?
"Long-Read" dizileme	?	x	✓	x	x	✓	Yapısal varyant: 50	?

Genetik tanıda izlenecek yol

Öykü, fizik bakı bulguları, ailede CGB öyküsü veya üreme sorunları, kromozomal cinsiyet, ilk hormonal değerlendirme, ilişkili malformasyonların varlığı, fonksiyonel testis

veya Müllerian yapıların varlığına, yerel tercih edilen veya mevcut olan genetik test olanaklarına bağlı olarak, CGB'nin genetik tanısı için tanı yolları geliştirilebilir. 46, XY CGB ve 46, XX CGB olgularında klinik ve genetik tanı akış şemaları Şekil 2 ve Şekil 3'te verilmiştir.

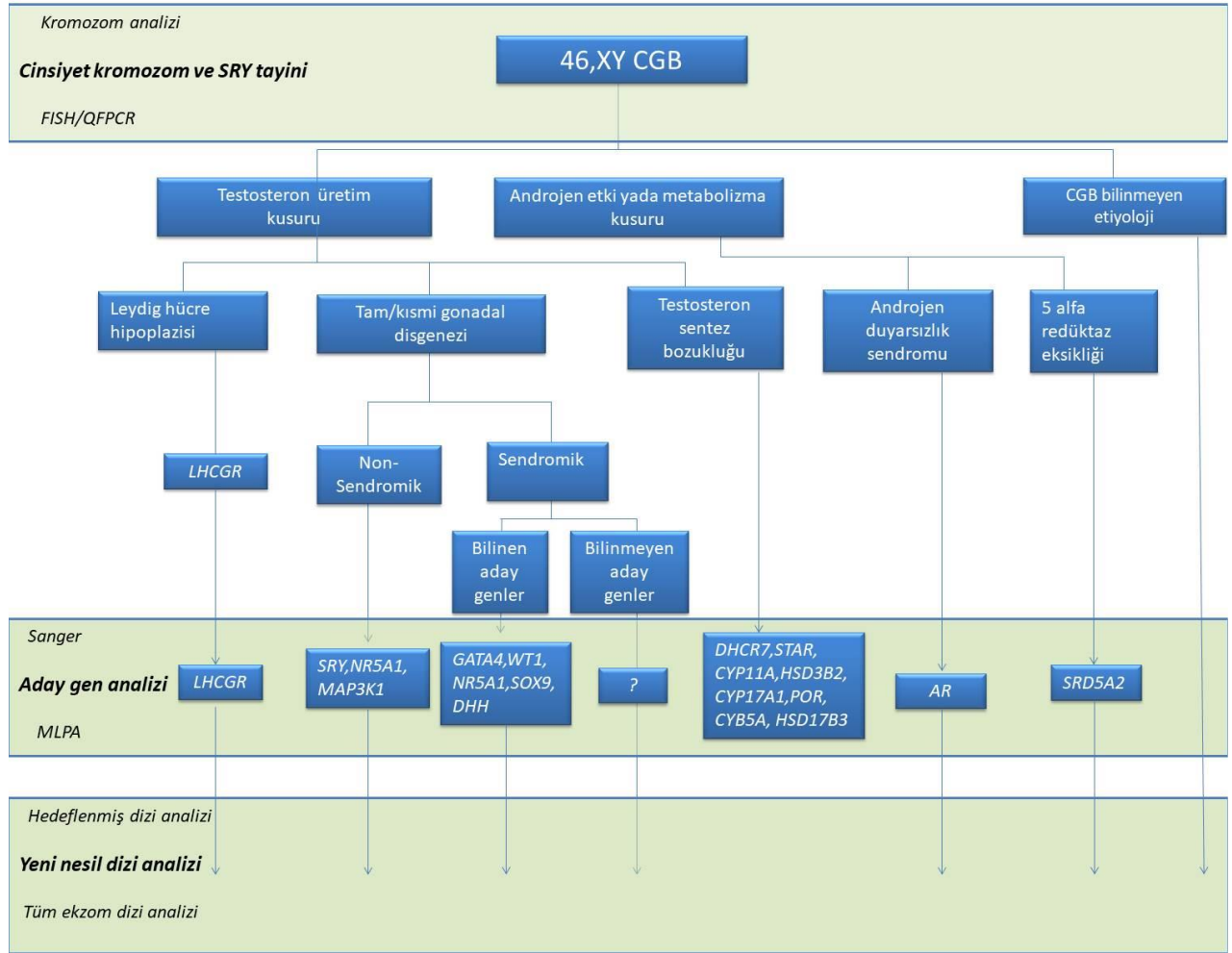


Şekil 2. 46,XX Cinsiyet Gelişim Bozukluğunda Genetik Temelli Tanı Yaklaşım Yolu

Genel olarak ilk fizik bakı ve hormonal değerlendirme ardından cinsiyet kromozom saptanması ile CGB alt grubu ön tanısı oluşturulur. Bu ön tanılara göre sırası ile yeni nesil dizi analizi temelli hedeflenmiş gen panelleri, tüm ekzom ve sonrasında tüm genom sekanslama analizleri yapılabilir. Ancak özellikle sendromik bulguları olan ve diğer testlerde herhangi bir patoloji saptanmayan olgularda ise kromozomal mikroarray analizi de yapılmalıdır. Atipik dış genital yapısı olan bir bebekte”, palpe edilebilen gonad varlığı, Müller yapılarının durumu

ve ilk kromozom analizleri ile hormonal değerlendirmeleri ile oluşturulacak ön tanılarına göre sonraki seçilecek genetik test de belirlenebilir. Günümüzde CGB gibi genetik heterojen hastalıklarda baştan itibaren multidisipliner bir tanı yaklaşımı önerilir. **Şekil 4**'de CGB olgularına klinik, hormonal ve genetik yaklaşımının bir arada verildiği tanı yolu gösterilmiştir (9).

Genetik laboratuvarların çoğu, Mendelian kalıtılılan hastalıklara neden olan genlerin

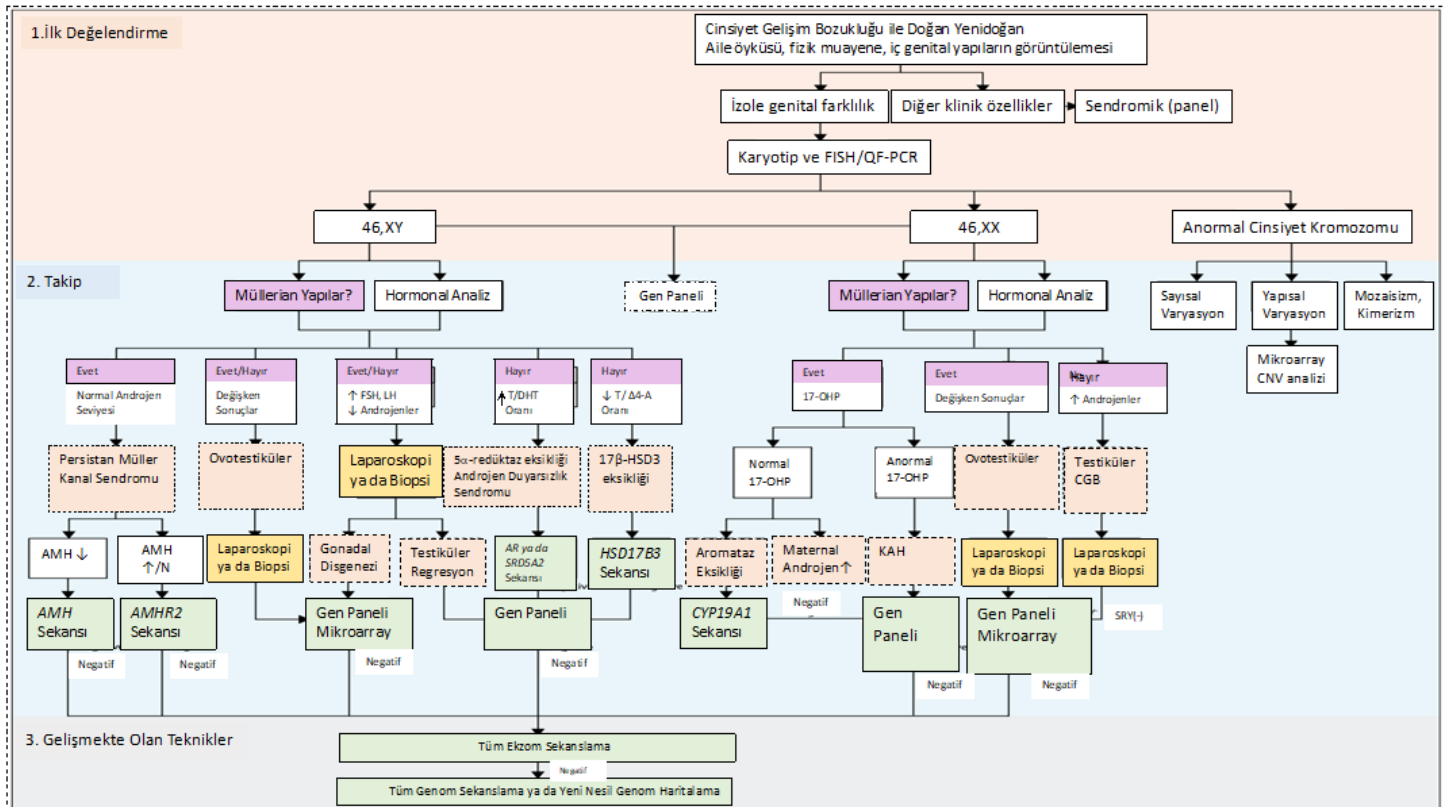


Şekil 3. 46,XY Cinsiyet Gelişim Bozukluğunda Genetik Temelli Tanı Yaklaşım Yolu

dizi analizinden elde edilen varyantlarının yorumlanması için "American College of Medical Genetics and Genomics" (ACMG) yönergelerini takip eder ve standart terminoloji ("patojenik", "olası patojenik", "önemi belirsiz", "olası iyi huylu" ve 'iyi huylu') kullanır. Güncel olarak ise genel öneri, hasta fenotipiyle ilgili gen (ler)de 'patojenik', 'olası patojenik' ve 'önemi belirsiz' olarak sınıflandırılan varyantların rapor edilmesidir (32).

Kromozom bozukluklarına bağlı CGB dışındaki olgularda hedeflenmiş gen paneli ve/veya tüm ekzom/genom dizileme, mikroarray teknolojilerinden elde edilen özellikle “önemi bilinmeyen varyantlar” başta olmak üzere, genetik çıktılarının değerlendirilmesinde çocuk endokrinoloji, genetik ve klinik biyokimya uzmanından oluşan multidisipliner ekip gerekir. Ekibin değerlendirmesi sonrası “önemi bilinmeyen” varyantların hastalık ile ilişkilendirebilmesi için ikinci basamak endokrin testler ve “in silico” ve/veya “in vitro” fonksiyonel analizler planlanmalıdır.

Sonuç olarak;



Şekil 4. Cinsiyet gelişim bozukluklarında klinik, hormonal ve genetik çalışmaların eş zamanlı yapıldığı güncel tanı yaklaşımı

Cinsiyet gelişim bozukluğu şüphesi olan olgularda ilk basamak; cinsiyet kromozomu ve *SRY* gen varlığının belirlenmesi gerekmektedir. Cinsiyet kromozomu saptanması için standart olarak karyotip analizi kullanılabilir. Ayrıca cinsiyet kromozomu ve *SRY* geni daha hızlı ve

maliyet etkin şekilde saptanabilmesi için QF-PCR veya FISH analizi kullanılabilir. Ancak QF-PCR analizinin özellikle mozaik durumları gösteremediği unutulmamalıdır (D III).

Özellikle ek malformasyonu olan ve/veya sendromik olgular ile diğer genetik testlerde varyant saptanamayan CGB'lerde tüm genom boyunca yüksek çözünürlüklü kopya sayısı değişikliklerini gösteren mikroarray analizi (array-CGH ve SNP Array) ilk basamak genetik testlere eklenebilir (D-III).

Multipleks ligasyon bağımlı prob amplifikasyon (MLPA), hastalık yapıcı değişim (mutasyon) olarak sıklıkla delesyon/duplikasyon görülen tek gen hastalıklarının veya tek nükleotid değişimleri açısından taranıp normal bulunan ve büyük delesyon/duplikasyondan şüphelenilen hastalıkların tanısında kullanılabilir. Cinsiyet gelişim bozukluğu ile ilişkili bilinen birgende/genlerde delesyon/duplikasyon aranıyorsa MLPA tercih edilmelidir. Delesyon/duplikasyon analizleri dışında, kromozomların bazı bölgelerine göre düzenlenen proplar ile kromozomun sayısı hakkında bir ön bilgi edinmek ve anöloidleri tespit edebilmek mümkün olabilir (D-III).

Belirsiz dış genital yapı ile başvuran tüm yenidoğanlar ve küçük bebeklerde potansiyel olarak yaşamı tehdit eden akut adrenal yetmezlik (örn. 21-hidroksilaz, 11 β -hidroksilaz veya 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz eksiklikleri gibi KAH formları) öncelikle acil olarak dışlanmalıdır. Bunun için öykü ve klinik bulgular ile birlikte ilk basamak hormonal analizler ve idrar ve/veya plazmadaki steroid profili ölçümü ile ön tanı oluşturulabiliyor ise hızla Sanger dizi analizi yapılabilir. Ayrıca bu olgularda klinik ön tanı ve yerel genetik laboratuvarın imkanlarına göre hedeflenmiş gen panelleri veya tüm ekzom dizileme analizleri yapılabilir. Diğer tüm durumlarda ise multidisipliner ekip olarak eş zamanlı olarak klinik fenotipleme yapılmalı, biyokimyasal/hormonal analizler ve genetik testler planlanmalıdır. Monogenik ailesel CGB nedenini doğrulamak için basit ve maliyet etkin olarak ilgili gen ve varyanta özgü Sanger dizi analizi yapılabilir. Bunun dışında oldukça heterojen genetik nedene sahip olan CGB olgularında aday genleri analiz etmek için tercihen aday genlerden oluşan bir hedeflenmiş gen paneli veya tüm ekzom dizileme kullanılmalıdır (D-III).

Tüm genom dizileme ise şu anda yeni CGB genlerinin araştırılması için veya CGB'nin oligojenik/poligenik temeli olduğundan şüphelenilen durumlarda ve daha çok araştırma için kullanılmaktadır. Şekil 5'te CGB genetik tanısında kullanılan genetik testlerin temel özellikleri verilmiştir.

Güncel günlük uygulamada yapılan genetik testlere rağmen olguların önemli bir kısmında halen genetik neden aydınlatılmamaktadır. Bu olgularda ileri yıllarda da büyük olasılıkla günlük kullanıma girecek olan optik genom haritalama ve tekniklerinin kullanılması düşünülebilir.

- KARYOTİP : Cinsiyet kromozom tayini
KLASİK- 2 hafta- 1 ay
HIZLI -12- 48 saat- (QFPCR- FISH)

BAŞLANGIÇ NOKTASI

+

- MOLEKÜLER GENETİK :
DİZİ ANALİZİ (TEK GEN)
HEDEFLENMİŞ YENİ NESİL DİZİ ANALİZİ
PANELLERİ

KLİNİK ÖN TANIYA GÖRE: TEK GEN- EKONOMİK- BASİT

PANEL: HIZLI, BAŞARI ORANI YÜKSEK , EKONOMİK

+/-

- MOLEKÜLER SİTOGENETİK :
KROMOZOMAL MİKROARRAY (GENOM BOYU KOPYA SAYISI
DEĞİŞİKLİKLERİ)
MLPA (GEN/GENLER (PANEL) SPESİFİK DELESYON/ DUPLİKASYON)

MİKRODELESYON/DUPLİKASYON
SENDROMİK DURUMLAR

+/-

- TÜM EKZOM DİZİ ANALİZİ
- TÜM GENOM DİZİ ANALİZİ

PAHALI, YENİ GEN KEŞFİ / MOLEKÜLER
TEMELLERİ ANLAMA /RUTİN ?

Şekil 5. CGB Tanısında Kullanılan Genetik Testlerin Temel Özellikleri

KAYNAKLAR

1. Ahmed, S. F., Bashamboo, A., Lucas-Herald, A., & McElreavey, K.. Understanding the genetic aetiology in patients with XY DSD. *British medical bulletin*, 2013;106, 67–89.
2. Mendonca, B. B., Domenice, S., Arnhold, I. J., & Costa, E. M. 46,XY disorders of sex development (DSD). *Clinical Endocrinology*. 2009; 70(2);173–187.
3. Hughes, I. A., Houk, C., Ahmed, S. F., Lee, P. A., & Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society/European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. *Journal of Pediatric Urology*. 2006; 2(3); 148–162.
4. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA, Achermann J, Ahmed F, et al. Consensus Statement on Management of Intersex Disorders. *Pediatrics*. 2006;118(2):e488–500.
5. Warne GL, Raza J. Disorders of sex development (DSDs), their presentation and management in different cultures. *Rev Endocr Metab Disord*. 2008; 9(3); 227–236.
6. Délot, E. C., & Vilain, E. (2021). Towards improved genetic diagnosis of human differences of sex development. *Nature Reviews. Genetics*, 2021; 22(9); 588–602.
7. Audi, L., Ahmed, S. F., Krone, N., Cools, M., McElreavey, K., Holterhus, P. M., Greenfield, A., Bashamboo, A., Hiort, O., Wudy, S. A., McGowan, R., & The EU COST Action. GENETICS IN ENDOCRINOLOGY: Approaches to molecular genetic

- diagnosis in the management of differences/disorders of sex development (DSD): position paper of EU COST Action BM 1303 ‘DSDnet’. *European Journal of Endocrinology*, 2018: 179(4); R197–R206.
8. Kremen, J., & Chan, Y. M. (2019). Genetic evaluation of disorders of sex development: current practice and novel gene discovery. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*, 2019:26(1); 54–59.
 9. León, N. Y., Reyes, A. P., & Harley, V. R. (2019). A clinical algorithm to diagnose differences of sex development. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2019: 7(7); 560–574.
 10. Montazerinezhad, S., Emamjomeh, A., & Hajieghrari, B.. Chromosomal abnormality, laboratory techniques, tools and databases in molecular Cytogenetics. *Molecular Biology Reports*. 2020: 47(11), 9055–9073.
 11. Fantes, J. A., Boland, E., Ramsay, J., Donnai, D., Splitt, M., Goodship, J. A., ... & Black, G. C. M. (2008). FISH mapping of de novo apparently balanced chromosome rearrangements identifies characteristics associated with phenotypic abnormality. *The American Journal of Human Genetics*, 2008: 82(4); 916-926.
 12. Gross, A. M., Ajay, S. S., Rajan, V., Brown, C., Bluske, K., Burns, N. J., Chawla, A., Coffey, A. J., Malhotra, A., Scocchia, A., Thorpe, E., Dzidic, N., Hovanes, K., Sahoo, T., Dolzhenko, E., Lajoie, B., Khouzam, A., Chowdhury, S., Belmont, J., Roller, E., ... Taft, R. J. Copy-number variants in clinical genome sequencing: deployment and interpretation for rare and undiagnosed disease. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 2019: 21(5); 1121–1130.
 13. Feuk, L., Carson, A. R., & Scherer, S. W. Structural variation in the human genome. *Nature reviews. Genetics*, 2009: 7(2); 85–97.
 14. Redon, R., Ishikawa, S., Fitch, K. R., Feuk, L., Perry, G. H., Andrews, T. D., Fiegler, H., Shapero, M. H., Carson, A. R., Chen, W., Cho, E. K., Dallaire, S., Freeman, J. L., González, J. R., Gratacòs, M., Huang, J., Kalaitzopoulos, D., Komura, D., MacDonald, J. R., Marshall, C. R., Hurles, M. E. Global variation in copy number in the human genome. *Nature*, 2009: 444(7118); 444–454.
 15. Keren B. The advantages of SNP arrays over CGH arrays. *Molecular cytogenetics*, 7(Suppl 1 Proceedings of the International Conference on Human), 2014: I31.
 16. Levy, B., & Burnside, R. D. Are all chromosome microarrays the same? What clinicians need to know. *Prenatal diagnosis*, 2019: 39(3); 157–164.

17. Miller, D. T., Adam, M. P., Aradhya, S., Biesecker, L. G., Brothman, A. R., Carter, N. P., Church, D. M., Crolla, J. A., Eichler, E. E., Epstein, C. J., Faucett, W. A., Feuk, L., Friedman, J. M., Hamosh, A., Jackson, L., Kaminsky, E. B., Kok, K., Krantz, I. D., Kuhn, R. M., Lee, C., ... Ledbetter, D. H. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *American Journal of Human Genetics*, 2010: 86(5); 749–764.
18. Plaseski, T., Noveski, P., Trivodalieva, S., Efremov, G. D., & Plaseska-Karanfilska, D. Quantitative fluorescent-PCR detection of sex chromosome aneuploidies and AZF deletions/duplications. *Genetic Testing*, 2008: 12(4); 595–605.
19. Schouten, J. P., McElgunn, C. J., Waaijer, R., Zwijnenburg, D., Diepvens, F., & Pals, G. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic acids research*, 2002: 30(12); e57.
20. Hawkins, S., & Guest, P. C. Multiplex Analyses Using Real-Time Quantitative PCR. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 2017: 1546; 125–133.
21. Beck, T. F., Mullikin, J. C., NISC Comparative Sequencing Program, & Biesecker, L. G. Systematic Evaluation of Sanger Validation of Next-Generation Sequencing Variants. *Clinical Chemistry*. 2016: 62(4); 647–654.
22. Buermans, H. P., & den Dunnen, J. T. Next generation sequencing technology: Advances and applications. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2014:1842(10); 1932–1941.
23. Slatko, B. E., Gardner, A. F., & Ausubel, F. M. Overview of Next-Generation Sequencing Technologies. *Current Protocols in Molecular Biology*. 2018: 122(1); e59.
24. Özen, S., Onay, H., Atik, T., Solmaz, A. E., Özkınay, F., Gökşen, D., & Darcan, Ş. Rapid Molecular Genetic Diagnosis with Next-Generation Sequencing in 46,XY Disorders of Sex Development Cases: Efficiency and Cost Assessment. *Hormone Rresearch in Paediatrics*, 2017: 87(2); 81–87.
25. Yang, Y., Muzny, D. M., Xia, F., Niu, Z., Person, R., Ding, Y., Ward, P., Braxton, A., Wang, M., Buhay, C., Veeraraghavan, N., Hawes, A., Chiang, T., Leduc, M., Beuten, J., Zhang, J., He, W., Scull, J., Willis, A., Landsverk, M., ... Eng, C. M. Molecular findings among patients referred for clinical whole-exome sequencing. *JAMA*, 2014: 312(18); 1870–1879.

26. Lee, H., Deignan, J. L., Dorrani, N., Strom, S. P., Kantarci, S., Quintero-Rivera, F., Das, K., Toy, T., Harry, B., Yourshaw, M., Fox, M., Fogel, B. L., Martinez-Agosto, J. A., Wong, D. A., Chang, V. Y., Shieh, P. B., Palmer, C. G., Dipple, K. M., Grody, W. W., Vilain, E., ... Nelson, S. F. Clinical exome sequencing for genetic identification of rare Mendelian disorders. *JAMA*, 2014: 312(18); 1880–1887.
27. Sawyer, S. L., Hartley, T., Dymont, D. A., Beaulieu, C. L., Schwartzentruber, J., Smith, A., Bedford, H. M., Bernard, G., Bernier, F. P., Brais, B., Bulman, D. E., Warman Chardon, J., Chitayat, D., Deladoëy, J., Fernandez, B. A., Frosk, P., Geraghty, M. T., Gerull, B., Gibson, W., Gow, R. M., ... Boycott, K. M. Utility of whole-exome sequencing for those near the end of the diagnostic odyssey: time to address gaps in care. *Clinical genetics*, 2016: 89(3); 275–284.
28. Tetreault, M., Bareke, E., Nadaf, J., Alirezaie, N., & Majewski, J. Whole-exome sequencing as a diagnostic tool: current challenges and future opportunities. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 2015: 15(6); 749–760.
29. Nisar, H., Wajid, B., Shahid, S., Anwar, F., Wajid, I., Khatoon, A., Sattar, M. U., & Sadaf, S. (2021). Whole-genome sequencing as a first-tier diagnostic framework for rare genetic diseases. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*, 2021: 246(24); 2610–2617.
30. Hughes, L. A., McKay-Bounford, K., Webb, E. A., Dasani, P., Clokie, S., Chandran, H., McCarthy, L., Mohamed, Z., Kirk, J., Krone, N. P., Allen, S., & Cole, T. Next generation sequencing (NGS) to improve the diagnosis and management of patients with disorders of sex development (DSD). *Endocrine Connections*, 2019: 8(2); 100–110.
31. Dong, Y., Yi, Y., Yao, H., Yang, Z., Hu, H., Liu, J., Gao, C., Zhang, M., Zhou, L., Asan, Yi, X., & Liang, Z. Targeted next-generation sequencing identification of mutations in patients with disorders of sex development. *BMC Medical Genetics*, 2016: 17; 23.
32. Richards, S., Aziz, N., Bale, S., Bick, D., Das, S., Gastier-Foster, J., Grody, W. W., Hegde, M., Lyon, E., Spector, E., Voelkerding, K., Rehm, H. L., & ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine : Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 2015: 17(5); 405–424.

CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUKLARINDA GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Zekiye Küpçü

S.B.Ü. Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Telefon No:0535 344 69 85

e-mail: zky@hotmail.com

Cinsiyet gelişim bozukluğu (CGB) varlığından şüphelenildiğinde ilk klinik değerlendirmenin bir parçası olarak iç organların ve ürogenital anatominin değerlendirilmesinde görüntüleme önemli bir rol oynar (1). Görüntüleme çalışmalarının amacı; gonadlar, böbrekler, adrenal bezler ve pelvis-inguinal, perineal ve anal bölgelerin yer ve durumunu değerlendirmektir. Genital anatominin görüntülenmesinde doğum öncesi ve sonrası ultrason (USG), iç genital organlar, gonadlar, adrenaller ve abdominal bölge hakkında kolayca bilgi sağlayabileceğinden, CGB tanısında ve ilk incelemesinde önemlidir. İç genital organların anatomik görüntülenmesi sadece cinsiyet tayininde değil, aynı zamanda psikolojik bozuklukları azaltan cerrahi düzeltici işlemlerin planlanmasında da önemlidir (2,3). Görüntüleme USG dışında, genitografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve laparoskopi de kullanılır. Görüntüleme hastaya göre özelleştirilmeli ve mümkün olduğunca standardize edilmelidir. Aşağıda sırası ile doğum öncesi ve sonrası CGB’nda görüntüleme yöntemlerinin özellikleri anlatılacaktır.

Doğum öncesi görüntüleme

Bir CGB olgusundan ilk olarak, rutin ultrasonografik muayenede fetal DNA ile teşhis edilen cinsiyet arasındaki uyumsuzluk nedeniyle şüphelenilebilir. Anne kanındaki fetal DNA aracılığıyla fetal kromozomal cinsiyetin doğru teşhisi gebeliğin 8. haftasından itibaren mümkündür (4,5). Fetal USG’de CGB düşündürülen bulgular tablo 1’de açıklanmıştır.

Tablo 1: Fetal USG’de CGB düşündürülen bulgular (4,5)

Normalden büyük mesane

Mesänenin görüntülenememesi

Genişlemiş bağırsak ansları
Batında çoklu kistik yapıların varlığı
Anormal veya <u>belirsiz genital yapı</u>
<u>Perine</u> muayenesinde anal dimple saptanması

CGB şüphesinde hem transabdominal hem de perineal görüntüleme kullanılarak pelvis muayene edilmelidir (2). Doğum öncesi görüntülemelerde CGB, USG, fetal MRG veya her ikisi kullanılarak teşhis edilebilir (5). USG muayenesinin temel özelliklerinden biri uterusun varlığını veya yokluğunu belirlemek olmalıdır. Doğrulanacak bir sonraki yapı vajinanın varlığı veya yokluğudur. Uterus görüldüğünde vajinanın en azından üst kısmı mevcuttur. Vajinanın alt kısmı uterustan farklı bir embriyolojik orijine sahip olduğu için uterus olmadan da var olabilir (2). Transperineal yaklaşım, özellikle eksik veya fazla sayıda perineal açıklıklar olduğunda lokal anatomiye değerlendirmeye oldukça katkıda bulunur. Çoğu durumda üretra, vajina, uterus ve rektum gibi pelvik yapıların ayrıntılı değerlendirilmesine izin verdiği için fetal MRG da yapılabilir. Ayrıca belirsiz genital yapının, konjenital adrenal hiperplazinin (KAH) sonucu olup olmadığını belirlemek için fetal adrenal bezlerin dikkatli bir şekilde incelenmesi de gerekmektedir (5). Nadiren sadece prenatal görüntüleme ile teşhis edilmesine rağmen, adrenal bezlerin USG ile hipoekoik büyümesi, fetal MRG ile izo-hipointens T2 ağırlıklı sinyal ile büyük adrenal bezler veya KAH vakalarında sol adrenal bezin asimetric büyümesi bildirilmiştir (6). Risk altındaki ailelerde, bu bulgulara dayalı olarak doğum öncesi tanı 18 hafta gibi erken bir tarihte belirlenebilmektedir. KAH için potansiyel bir görüntüleme belirteci de, 11-14 hafta arasında artan ense saydamlığıdır (5).

Prenatal USG



Cinsiyet gelişim bozukluğu

Fetal genitalya görülmedi

Kuşkulu fetal genitalya görüldü

Doğum sonrası detaylı değerlendirmedi

Fetal MRG

Fetal MRG

Fetal USG'ü daha sonraki bir gestasyonel yaşta tekrarla

Fetal USG'ü daha sonraki bir gestasyonel yaşta tekrarla

Detaylı postnatal değerlendirme

Şekil 1. Prenatal USG'de kuşkulu fetal genitalyanın görülmesi ya da fetal genitalyanın görülmemesine göre izlenecek basamaklar şekil 1'de göstermiştir (7).

Ultrasonografi

Gonadlar normal yenidoğanlarda tipik görünümlere sahiptir. Yenidoğan uterusu, geniş bir serviks ve daha ince bir gövde ile tipik bir armut görünümündedir. Yükseklik 30 ila 35 mm, overler yaklaşık 15-20 mm arasındadır ve anneden kaynaklanan hormonal uyarı nedeniyle

foliküller görülebilir. Endometrium hiperekoik çizgi şeklinde görüntülenebilir. Testisler ise oval bir şekle sahip, homojen ve izo-hiperekoik görünür, yaklaşık 10 mm boyutundadır (2). USG, invaziv olmadığı ve sedasyon, radyasyon veya kontrast madde kullanımı gerektirmediğinden klinik değerlendirmeden hemen sonra CGB olan bir yenidoğanı değerlendirmek için kullanılan ilk görüntüleme yöntemi olmalıdır (4). Yenidoğan döneminde yapılan USG'de uterus ve overlerin görülmesi, maternal hormonların etkisi altında bu yapıların öne çıkması nedeniyle daha kolaydır (8).

Görüntüleme ile gonadların varlığı veya yokluğu kontrol edilmelidir. Gonadlar ya beklenen yerde bulunabilirler (overler için iliak fossa, testisler için skrotum) ya da ektopik olabilirler. Her iki gonad tipi de bir arada bulunabilir. Tipleri over, testis veya belirsiz şeklinde tanımlanmalıdır (2). Bununla birlikte, uterus yapısının varlığının daha sonraki fonksiyonları öngörmediği de akılda tutulmalıdır (8). USG'nin inguinal kanalda testis varlığını belirlemedeki duyarlılığı %76, özgüllüğü %100 ve doğruluğu %84'tür (4). Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde, USG'nin, palpe edilemeyen bir intra-abdominal testisin lokalizasyonunda sırasıyla %44 ve %93'lük bir duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğunu göstermiştir (9). USG ile intraabdominal testis veya streakgonadların tespit edilmesi zordur (4). Sonuç olarak USG ile bir yapının tespit edilememesi yapının yokluğunu kesin olarak göstermez ve yapının olmadığını doğrulamak için daha fazla inceleme yapılması gerekir (10).

CGB vakalarının gecikmiş veya hatalı yorumlanma olasılığını azaltmak için; Primer amenore ile başvuran dişi fenotip vakaları, testis/ovotestis ve 46,XY CGB ve diğer Müllarian anomali olasılığını kontrol etmek için abdominal USG'nin yanı sıra yüzeysel inguinal/perineal USG yapılmalıdır. Jinekomasti ve inmemiş testis ile başvuran erkek fenotip olgularında ise dişi iç genital organlarının kontrolü için yüzeysel taramaya ek olarak abdomino-pelvik USG yapılmalıdır(3).

Karın boşluğunun geri kalanı, böbrekler, mesane, pankreas ve dalağın yanı sıra adrenallerin, karaciğer ve safra kanallarının normal görünümünü ve boyutunu doğrulamak için görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmelidir. Adrenal bezler neonatal dönemde tipik bir görünüme sahiptir. Böbreklerin üzerinde tipik bir V veya Y şekli gösterirler. Büyük bir fetal korteks nedeniyle hipertrofikler ve kortikomedüller yapı hiperekoik görünür. Normalde adrenal bez genişliği 4 mm, yüksekliği 20 mm'dir. Adrenal anomaliler, özellikle CGB ile yakından ilişkili olabilir. Adrenal bezler sistematik olarak analiz edilmelidir. Çoğu durumda normal görünürler. Yine de, KAH vakalarında, serebriform paterninde global olarak büyümüş görünebilirler, adrenal bezlerin serebriform görünümünün KAH için özgül olduğu

bildirilmektedir. Buna rağmen normal boyutlu adrenal bezlerin varlığı KAH tanısını dışlamaz (8). Adrenogenital sendromun aşırı bir formu olan konjenital adrenal lipodistrofide, olağan kortikomedüller farklılaşma olmaksızın daha kare şeklinde ve hiperekoik görünürler. Ayrıca, bazı polimalformatif sendromlarda hipoplastik (<10 mm) görünürler (2).

Genitografi (Floroskopi)

Genitografi üretra, vajina, serviks ve üetrovajinal birleşmenin iç anatomisini tanımlamada faydalıdır. İnvaziv bir işlemdir, hastanın kalçaları 90° fleksiyonda lateral yerleşimde ve radyokontrastmadde kullanılarak yapılır. CGB olan hastalarda genitografi, vajinanın varlığını veya yokluğunu, erkek veya dişi tipi üretral konfigürasyonu, üretra ile ilişkisini, dış sfinkter seviyesini ve servikal izlenimi ve vajina veya rektum ile herhangi bir fistül bağlantısı olup olmadığını gösterir. Birçok hastada kalıcı ürogenital sinüs vardır ve yeterli bir genitogram, üretra ile vajinanın birleştiği yerin tam olarak belirlenmesine yardımcı olur (8). Tüm perine orifisleri incelenmelidir (11,12). Virilizasyon derecesi, yatay ön üretra uzunluğunun dikey arka üretra uzunluğuna oranı belirlenerek değerlendirilir. Normal bir erkekte bu oran yaklaşık 3/2'dir. Genitogram, ürogenital sinüsün uzunluğunu ölçebilir ve özellikle KAH olgularında rekonstrüktif planlamada faydalıdır (4). Ameliyata hazırlık olarak yapılan bir genitogram, stentlerin çeşitli iç yapılara yerleştirilmesine izin vererek daha odaklı bir radyolojik incelemeye olanak tanır (13).

Son zamanlarda genitografiye alternatif olarak genitosonografi kullanımını öneren çalışmalar dikkati çekmektedir. Genitosonografinin amacı, üretra ve Müllerian kanaldan (vajina ve prostatik utrikül) kaynaklanan yapıların ilişkilerini ve bağlantılarını perine orifislerine kontrast madde vererek saptamaktır. Teknik ayrıca ameliyat sonrası bağlantıları yeniden incelemek ve fistül veya diğer komplikasyonları değerlendirmek için de kullanılır. Genitosonografide kullanılan kontrast madde, USG ile görüntülemeyi kolaylaştıran, 1-5 µm çapında kapsüllü, gaz dolu mikro kabarcıklardan oluşur. Kontrast maddenin intravenöz veya intrakaviter uygulanması, hedef ve çevre dokular arasındaki sonografik kontrastı arttırarak görüntü elde eder (7,14).

MRG, doğum sonrası dönemde CGB'nin teşhisine veya değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılmaz (4). Yaşı uygun hastalarda sedasyona ihtiyaç yoktur ve kontrast madde enjekte edilmez (2). Yaşı uygun ve uyumlu hastalar için idealdir, radyasyon kullanmadan yumuşak dokuların yüksek çözünürlüklü çok düzlemlili görüntülerini alma yeteneği nedeniyle tamamlayıcıdır (4). MRG ve USG, intrapelvik yapıların değerlendirilmesinde eşit derecede

duyarlı kabul edilir (3,4). MRG, USG'nin Müllerian yapılarının ilişkisini tanımlayamadığı ve üriner sistem anormalilerinin olduğu durumlar için tercih edilmelidir (4,15). MRG, gonadların değerlendirilmesinde USG'den daha duyarlıdır, ancak intraabdominal gonadları dışlamak için hala tam olarak güvenilir değildir (8). MRG'nin gonadları saptamak için USG'ye göre daha iyi bir duyarlılığı (%86) vardır (2). Palpe edilemeyen testislerin saptanması için MRG'nin duyarlılığı %86, özgüllüğü %79 ve doğruluğu %85'tir ve CGB vakalarında uterus (%93) ve vajinanın (%95) saptanmasında büyük bir duyarlılığa sahiptir (4). MRG, renal anormaliler için endişe varsa ve pelvik yapıları daha iyi tanımlamak için kullanılabilir, ancak bu, yenidoğan döneminde anestezi ihtiyacı ile sınırlıdır (12). Pubertede MRG, hematokolpos veya hidronefroz gibi yapısal anomalileri tanımlayabilir ve tümörlerinin yerini belirleyebilir (16,17).

MRG, intraabdominal testislerin veya streak gonadların değerlendirilmesi için güvenilir değildir (4). Streak gonadların MRG ile saptanması zordur ve streak gonadlardaki yüksek sinyal yoğunluklu odaklar neoplastik değişiklikleri temsil edebilir (8). USG'de testis dokusu görülüyorsa malignite riskinin artması nedeniyle MRG veya laparoskopi ile testis aranmalıdır (4). Bununla birlikte, tutulan testislerde erken neoplaziyi belirlemede USG taramasının yanı sıra MRG'nin değeri tartışmalıdır (13). MRG lenf nodlarını testis dokusuyla karıştırabilir ve %14'lük bir yanlış pozitiflik oranı vardır(18). Yukarıdakilerin dışında, adrenal kitle olmadıkça adolesanlarda üst batin MRG görüntülemesi gerekli değildir (16,17).

Bilgisayarlı tomografi

İyonize radyasyon ve pelvik yapıların değerlendirilmesinde daha düşük çözünürlük nedeniyle, bu yöntem CGB vakalarını değerlendirmek için iyi seçim değildir. Yalnızca maligniteler ve germ hücreli tümörlerin evrenmesi ile ilişkili olduğunda uygulanır. Tümör rezeksiyonu sonrası postoperatif komplikasyonları değerlendirmek için de yararlıdır (4,7).

Laparoskopi

İntraabdominal yapıların ve gonadların değerlendirilmesinde altın standart yöntem laparoskopidir (4). İntraabdominal gonadların lokalizasyonunun tespitini veya biyopsisini kolaylaştırır (9,19). Bununla birlikte, laparoskopi sadece intraperitoneal yapıları görüntüleyebildiğinden, pelvisin derinliklerinde veya mesaneye yakın şekilde yapışık Müllerian kalıntıları görülmeyebilir. 46,XY CGB'nda, gonadların belirlenmesi ve mümkünse

skrotuma indirilmesi gereken, ele gelmeyen testisi olan tüm bebeklerde laparoskopi endikedir. Laparoskopi, CGB ile başvuran pubertedeki hastalarda da kullanılabilir. Bununla birlikte, MRG, anatomi tanımlamak için daha uygun bir birinci basamak inceleme yöntemi olabilir (13). Tanısal laparoskopi genel anestezi gerektirse de, bebeklerde ve çocuklarda pelvik yapıların mükemmel bir şekilde görüntülenmesini sağlayan ve kesin tanıya ulaşmaya katkıda bulunacak kadar güvenli ve güvenilir bir incelemedir (9).

SONUÇ

Sonuç olarak doğum öncesi ve doğum sonrası CGB vakalarının değerlendirilmesinde görüntüleme tanı ve tedavi planlamasında önemli rol oynamaktadır. USG'nin invaziv olmaması, ucuz ve kolay ulaşılabilir olması, özellikle farklı yaklaşımlarla CGB'lerinin değerlendirilmesinde ilk tarama yöntemi olarak düşünülmelidir. MRG incelemesi, USG muayenesi başarısız olduğunda gonad tanımlaması ve klitoral hipertrofi ile mikropenis arasındaki ayırım ve düzeltici cerrahi öncesi uygun değerlendirme için esastır. BT yalnızca belirli ve seçilmiş vakalar için kullanılır. Laparoskopi ve genitografi, sırasıyla intraabdominal yapıların, gonadların, üretra ve vajinanın değerlendirilmesinde altın standarttır. Tüm bu radyolojik görüntüleme tekniklerinin avantaj ve dezavantajları vardır ve sonuçların dikkatle yorumlanması gerekir.

KAYNAKLAR

1. Nasir A. Al Jurayyan, Rushaid N.A. Al-Jurayyan, Sarar H. Mohamed, Amir M. I. Babiker, Hessah M.N. Al Otaibi. Radiological imaging of disorders of sex development (DSD). Sudan J Paediatr. 2013; 13(2): 10–16.
2. Avni FE, Lerisson H, Lobo M-L, Cartigny M, Napolitano M, Mentzel H-J, et al. Plea for a standardized imaging approach to disorders of sex development in neonates: consensus proposal from European Society of Paediatric Radiology task force. Pediatric Radiology. 2019;49(9):1240-7.
3. Mansour S, Hamed S, Adel L, Kamal R, Ahmed D. Does MRI add to ultrasound in the assessment of disorders of sex development? European Journal of Radiology. 2012;81(9):2403-10.
5. Guerra-Junior G, Andrade KC, Barcelos IH, Maciel-Guerra AT. Imaging techniques in the diagnostic journey of disorders of sex development. Sexual Development. 2018;12(1-3):95-9.

6. Goncalves LF, Hill H, Bailey S, editors. Prenatal and postnatal imaging techniques in the evaluation of disorders of sex development. *Seminars in Pediatric Surgery*; 2019: Elsevier.
7. Maki E, Oh K, Rogers S, Sohaey R. Imaging and differential diagnosis of suprarenal masses in the fetus. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2014;33(5):895-904.
8. Moshiri M, Chapman T, Fechner PY, Dubinsky TJ, Shnorhavorian M, Osman S, et al. Evaluation and management of disorders of sex development: multidisciplinary approach to a complex diagnosis. *Radiographics*. 2012;32(6):1599-618.
9. Chavhan GB, ParraDA, Oudjhane K, Miller SF, Babyn PS, Salle FLP. Imaging of ambiguous genitalia: Classification and diagnostic approach1. *Radiographics*.2008.;28(7):1891-904.
10. Steven M, O'Toole S, Lam J, MacKinlay G, Cascio S. Laparoscopy versus ultrasonography for the evaluation of Mullerian structures in children with complex disorders of sex development. *Pediatric surgery international*. 2012;28(12):1161-4.
11. Ahmed SF, Achermann JC, Arlt W, Balen A, Conway G, Edwards Z, 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). *Clinical endocrinology*. 2016;84(5):771-88.
12. Manzanares S, Benítez A, Naveiro-Fuentes M, López-Criado MS, Sánchez-Gila M. Accuracy of fetal sex determination on ultrasound examination in the first trimester of pregnancy. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2016;44(5):272-7.
13. McNamara ER, Swartz JM, Diamond DA. Initial management of disorders of sex development in newborns. *Urology*. 2017;101:1-8.
14. Ahmed SF, Achermann J, Alderson J, Crouch NS, Elford S, Hughes IA, et al. Society for Endocrinology UK Guidance on the initial evaluation of a suspected difference or disorder of sex development (Revised 2021). *Clinical endocrinology*. 2021;95(6):818-40.14.
15. Jeanne S Chow, Richard D Bellah, Kassa Darge, Aikaterini Ntoulia, Andrew S Phelps, Michael Riccabona, Susan J Back. Contrast-enhanced genitosonography and colosonography: emerging alternatives to fluoroscopy.*Pediatr Radiol*. 2021 Nov;51(12):2387-2395.
16. Alaniz V, Kobernik E, Dillman J, Quint E. 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):577-81.

17. Nakhal 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.
18. Ebert KM, Hewitt GD, Indyk JA, McCracken KA, Nahata L, Jayanthi VR. 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):154. e1-. e6.
19. Krishnaswami S, Fannesbeck C, Penson D, McPheeters ML. Magnetic resonance imaging for locating nonpalpable undescended testicles: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2013;131(6):e1908-e16.
20. Moriya K, Morita K, Mitsui T, Kitta T, Nakamura M, Kon M, et al. Impact of laparoscopy for diagnosis and treatment in patients with disorders of sex development. *Journal of Pediatric Urology*. 2014;10(5):955-61.

STEROİD HORMON ÖLÇÜM VE YORUMU

Tülay Güran,

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Bilim Dalı

Gelişmiş moleküler tanı yöntemlerine rağmen özellikle 46, XY cinsiyet gelişim bozukluğu (CGB) hastalarının yaklaşık %40'ı etyolojik tanı alabilmektedir. Oysaki bu hastalarda etyolojik tanıya ulaşılması sadece erken tedavi ve prognoz açısından uygun tedbirlerin alınması konusunda değil, malignite gelişim riski açısından da gerçekçi öngörülerin yapılması açısından da fayda sağlar **(1) (Derece I)**. Gelişmiş bioinformatik analiz yöntemleri kullanarak kopya sayısı değişiklikleri (copy number variations; CNV), kodlanmayan genom değişiklikleri (non-coding variants), digenik/oligogenik kalıtılan variantlar ve epigenetik değişikliklerin saptanması 46, XY CGB olan hastalarda etyolojik tanı alma oranlarını arttıracaktır **(2, 3) (Derece I)**. Yine de klinik ve biyokimyasal/hormonal testlerle yapılacak tanısal yaklaşımlar tanı sürecini hızlandıracak ve genetik çalışma sonuçlarının analizine yardımcı olacaktır **(1) (Derece I)**.

Cinsiyet gelişim bozukluğu (CGB) olan bireylerde ayırıcı tanıya ulaşırken kullanılabilecek akış şemaları ilişikte sunulmuştur **(Şekil 1)**. Bu bölümde önerilen CGB tanı akış şemalarında yer alan biyokimyasal testlerin yorumuna yer verilecektir.

17-OH progesteron (17OHP): (Derece IIa) (4).

17OHP; 21-hidroksilaz (21-OHE) eksikliği için önemli bir tanısal belirteçdir. Hastanın klinik ve biyokimya sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi tanı için çok önemlidir.

Bununla birlikte 17OHP için;

*Normal değerler (Immunoassay kullanılıyorsa) (Tablo 1 ve Tablo 2):

*Term yenidoğanda immunoassay yöntemler ile 17OHP < 6,30 ng/mL olmalıdır.

* Term yenidoğanda immunoassay yöntemler ile 17OHP > 10 ng/mL patolojiktir ve ileri tetkik gerektirir. Özellikle skrotal hiperpigmentasyon olgularında ileri değerlendirme kararında bu eşik değerler göz önüne alınmalıdır.

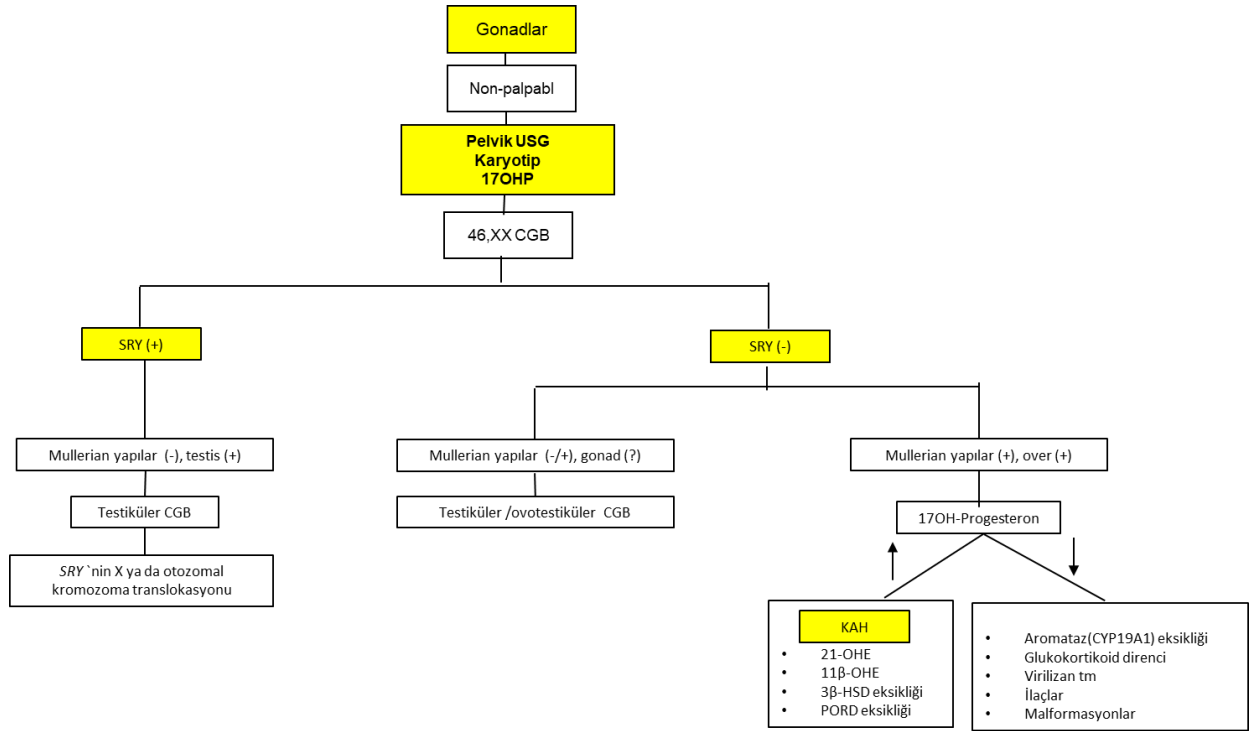
*Yenidoğan KAH taramasından geçmiş olan yenidoğanların skrotal hiperpigmentasyon sebebiyle KAH açısından tekrar tetkik edilmesine gerek yoktur.

*17-OH progesteron < 1,8 ng/mL 21-OHE`ni ekarte ettirir (Derece IIa) (5).

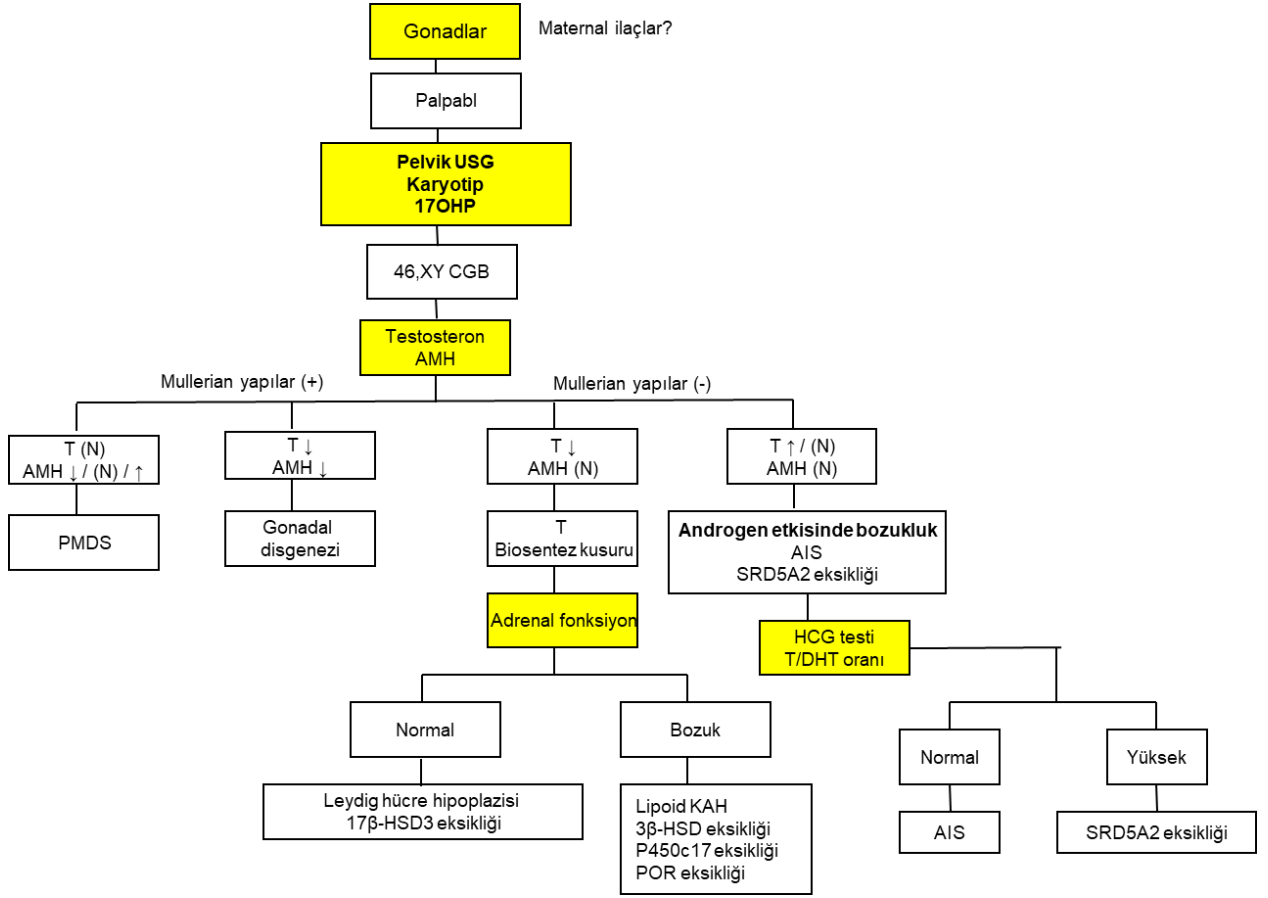
*Bir yaş sonrası 17-OH progesteron 2-8 ng/mL arası ise ACTH testi yapılması önerilir. 17OHP > 2 ng/mL olduğu durumlarda bu duruma yol açabilecek KAH ayırıcı tanısı (21-OHE, 11β-OHE, 3β-HSD, POR eksikliği) ilgili enzim eksikliğine özgün steroidlerin ölçülmesi ile

yapılır. Cinsiyet gelişim bozukluğuna yol açan KAH tipleri ve özgün steroid hormon profil özellikleri Tablo 3`de gösterilmiştir (6-9) (Derece IIa).

A



B



Şekil 1. 46, XX (A) ve 46, XY (B) cinsiyet gelişim bozukluğu olan bireylerde tanısal yaklaşım. Kısaltmalar: KAH: Konjenital adrenal hiperplazi, 17OHP: 17-OH progesteron, CGB: cinsiyet gelişim bozukluğu, PMDS: Persistan Mullerian Duktus Sendromu, AMH: Anti-Mullerian hormon, T: testosteron, DHT: dihidrotestosteron, 21-OHE: 21-hidroksilaz eksikliği, 11β-OHE: 11β-hidroksilaz eksikliği, 3β-HSD: 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz, POR: P450 oksidoredüktaz, AIS: Androjen direnç sendromu, SRD5A2: Steroid 5α-redüktaz tip 2 eksikliği, 17β-HSD3: 17β-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 3.

*Tüm steroid hormon ölçümleri için altın standart metod kütle spektrometrisi ile yapılanlardır **(Derece I)**.

Tablo 1. RIA ile 17-OH progesteron normal değerleri (**Derece IIa**) (10)

	Ay			T1 (Yıl)			T2-3 (yıl)	T4-5 (yıl)	
	<2	2-6	6-12	1-5	5-8	>8		Kız	Erkek
RIA Ekstraksiyonsuz 17OHP (ng/mL)	6,5 (1,6- 15)	1,2 (0,1-7)	1,2 (0,4- 2,0)	0,25 (0,25- 0,6)	0,51 (0,33- 1,2)	0,80 (0,55- 1,6)	0,76 (0,64- 1,7)	0,90 (0,67- 2,0)	1,7 (1,2- 3,4)
RIA Ekstraksiyonlu 17OHP (ng/mL)	1,1 (0,1- 3,5)	0,3 (0,1- 2,8)	0,12 (0,1- 0,7)						

Tablo 2. Prematüre bebeklerde ekstraksiyonlu 17OHP ve kortizol değerleri (RIA) (**Derece IIa**) (5)

	<30 hf	30 hf	31 hf	32 hf	33 hf	34 hf	35 hf	≥36 hf
90%								
Kortizol (µg/dL)	13.50	12.5	11.6	10.90	8.50	7.40	7.70	11.50
17OHP (ng/mL)	12.00	8.3	14.6	8.60	5.20	4.70	3.30	2.90
50%								
Kortizol (µg/dL)	4.90	5	3.8	3.00	2.40	2.60	1.30	2.80
17OHP (ng/mL)	4.80	4	4.2	2.80	2.40	2.50	1.90	1.70
10%								
Kortizol (µg/dL)	1.80	2.00	1.34	1.00	1.00	1.20	1.00	1.00
17OHP (ng/mL)	1.60	1.2	1.32	1.20	1.00	0.70	0.70	1.00

Tablo 3. Cinsiyet gelişim bozukluğuna yol açan KAH tipleri ve özgün steroid hormon profil özellikleri

	46,XX CGB		46, XX ve 46, XY CGB		46,XY CGB	
	<u>21OH</u> <u>eksikliği</u>	<u>11β-OH</u> <u>eksikliği</u>	<u>3β-HSD</u> <u>eksikliği</u>	<u>POR</u> <u>eksikliği</u>	<u>17OH</u> <u>eksikliği</u>	<u>StAR ve</u> <u>CYP11A1</u> <u>eksikliği</u>
ACTH	↑	↑	↑	↑	↑	↑
Kortizol	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Renin	↑	↓	↑	↓	↓	↑
Na	↓	N/↑	↓	N	N/↑	↓
K	↑	↓	↑	N/↓	N/↓	↑
17OH-Progesteron	↑↑↑	↑	↑	↑	↓	↓
11-deoksikortizol	N/↓	↑↑↑	N/↓	N/↓	N/↑	↓
11-deoksikortikosteron	N/↓	↑	N/↓	↑	↑↑↑	↓
Kortikosteron	N/↓	↓↓↓	N/↓	↑↑	↑↑↑	↓
Pregnenolon	N/↓	N/↑	↑↑↑	N/↑	N/↑	↓
Progesteron	↑	↑	N/↓	↑↑↑	↑↑↑	↓
17OH-Pregnenolon	N/↓	↑	↑↑↑	N/↑	N/↓	↓
Androstenedion	↑	↑↑↑	↓	↓	↓	↓
Testosteron	↑	↑	↓	↓	↓	↓
DHEA	N/↓	N/↓	↑↑↑	↓	↓	↓
DHEA-S	N/↓	N/↓	↑↑↑	↓	↓	↓
21-deoksikortizol	↑↑↑	↓	↓	↑	↓	↓
11-oksiandrojenler	↑↑↑	↓↓↓	↓↓↓	↓	↓	↓

CGB: Cinsiyet gelişim bozukluğu

21-Deoksikortizol: (Derece IIa) (11):

*21-Deoksikortizol, 21OHE'nin önemli bir hastalık belirteçidir ve yenidoğan KAH taramasının doğruluğunu artırmak için kullanılabilir.

*Tek başına 21-deoksikortizolün (kesme değeri, 0.85 ng/mL), 21OHE taraması için %91.7'lik bir pozitif tahmin değeri vardır.

HCG testi (12) (Derece IIa):

* HCG testi özellikle minipuberte ya da puberte döneminde olmayan ve dolayısıyla testosteron düzeyinin düşük olduğu ve testisin testosteron üretme potansiyelinin bazal testosteron düzeyleri ile yorumlanamayacağı durumlarda testisin testosteron üretme potansiyelinin değerlendirilmesi amacıyla yapılır.

* Puberte ve minipuberte döneminde yapılmasına gerek yoktur.

* İdeal koşullarda HCG testi için bazal ve uyarılmış koşullarda Testosteron (T), dihidrotestosteron (DHT), androstenedion (A4) ve seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeylerinin ölçülmesi önerilir.

* HCG testinin CGB ayırıcı tanısında en faydalı olduğu durumlar ve sonuçların yorumlanması ile ilgili hususlar **Tablo 4**'de belirtilmiştir **(12) (Derece IIa)**.

Tablo 4. HCG testinin CGB ayırıcı tanısında en faydalı olduğu durumlar ve sonuçların yorumlanması

Endikasyon	Değerlendirme	Anormal sonuç
Testosteron biyosentez kusuru	HCG öncesi ve sonrası T	T düzeyinde < 100-150 ng/dL (3.5-5 nmol/L) artış
SRD5A2 eksikliği	HCG sonrası T/DHT oranı	-Minipubertede ≥ 8.5 -Prepubertal ≥ 10 -Pubertede ≥ 17 -Genetik olarak kanıtlanmış olgularda LC-MSMS yöntemiyle > 20*
17β-HSD3 eksikliği	HCG sonrası T/A4 oranı	< 0.8
AIS	HCG öncesi ve sonrası T, SHBG	T artarken SHBG`de anlamlı değişiklik olmaması

SRD5A2: Steroid 5 α -redüktaz tip 2 eksikliği, 17 β -HSD3: 17 β -hidroksisteroid dehidrogenaz tip 3, HCG: human korionik gonadotropin, T: testosteron, DHT: dihidrotestosteron, A4: androstenedion, SHBG: Seks hormon bağlayıcı globulin, AIS: Androjen direnç sendromu, LC-MSMS: Likid kromatografi kütle spektrometri.

* Tam androjen direncinde:

- HCG testine T yanıtı sağlıklı bireylerle karışabilir.
- HCG testine T/DHT oranı SRD5A2 eksikliği hastaları ile karışabilir.
- HCG testine T/A4 oranı 17 β -HSD3 eksikliği hastaları ile karışabilir.

* İdrar HCG temin edilemeyen durumlarda rekombinan HCG test için kullanılabilir.

*HCG testi farklı protokollerle yapılabilir (**Tablo 5**). Sonuçların yorumları açısından protokoller arasında fark bulunmamaktadır.

Tablo 5. HCG testi için kullanılan farklı protokoller

İlaç	Veriliş şekli	Örnek alma zamanı
uhCG	1.000 IU im/gün x 3 gün	hCG yapılması öncesi ve 3. enjeksiyondan 24 st sonra
uhCG	2.000 IU im/gün x 3 gün	hCG yapılması öncesi ve ilk enjeksiyondan 72 st ve 120 st sonra
uhCG	5.000 IU/m ² tek doz	hCG yapılması öncesi ve ilk enjeksiyondan 24 st veya 72 st sonra
uhCG	1.000 IU im/haftada 2 gün x 3 hafta	hCG yapılması öncesi ve son enjeksiyondan 24 st sonra
uhCG	1.500 IU im/2 günde bir x 7 doz	hCG yapılması öncesi ve son enjeksiyondan 24 st sonra
rhCG*	250 μ g tek doz	hCG yapılması öncesi ve ilk enjeksiyondan 72 st ve 7 gün sonra

*rhCG: 250 μ g/ampul; ~ 6,500 IU uhCG, rhCG: rekombinan hCG, uhCG: idrar hCG.

Steroid 5 α -redüktaz tip 2 (SRD5A2) eksikliği

*Steroid 5 α -redüktaz tip 2 eksikliği (SRD5A2), testosterondan (T) 5 α -dihidrotestosterona (DHT) dönüşümün bozulmasından kaynaklanan, cinsiyet gelişiminin konjenital bir bozukluğudur. Biyokimyasal tanı aracı serum T/DHT oranlarının yükselmesi ve idrar 5 α /5 β steroid metabolitlerinin oranlarının azalmasıdır.

*5 α -Redüktaz aktivitesinin gaz kromatografi-kütle spektrometri (GC-MS) idrar steroid profili ile değerlendirmesinde 5 α /5 β steroid metabolitlerinin (androsteronun etiyokolanolona (A/Ae), 5 α -tetrahidrokortizol (5 α -THF)/tetrahidrokortizol (THF) ve 5 α -tetrahidrokortikosteronun tetrahidrokortikosterona (5 α -THB/THB)) oranları serum T/DHT oranlarının kullanılmasından daha güvenilir sonuçlar oluşturmaktadır. Ancak genetik olarak doğrulanmış vakalarda 5 α /5 β oranları için tanısal değerler kesinleşmemiştir.

* Steroid 5 α -redüktaz tip 2 eksikliği tanısında HCG ile uyarılmış T/DHT oranı için en iyi duyarlılığı veren kesim değerleri minipuberte için ≥ 8.5 , prepuberte için ≥ 10 ve puberte için ≥ 17 dir **(13) (Derece IIa)**. Yakın bir zaman önce yapılan bir çalışmada genetik tanısı doğrulanmış SRD5A2 eksikliği olgularında bu oran > 20 olarak tespit edilmiştir **(14) (Derece IIa)**.

*T/DHT fenotip ağırlığını öngörmez.

*5 α RD2, kısmi androjen duyarsızlık sendromu (PAIS), 17 β -hidroksisteroid dehidrojenaz tip 3 (17 β -HSD3) enzim eksikliği, NR5A1 (SF1) gen kusuru olan cinsiyet gelişim bozukluklarında klinik ve biyokimyasal fenotiplerin ayırt edilebilmesi güç olabilir.

*Cinsiyet tayininden önce T/DHT oranı ne olursa olsun yenidoğanlarda SRD5A2 geninin moleküler analizi mutlaka yapılmış olmalıdır.

* Steroid 5 α -redüktaz tip 2 eksikliği hastalarında T/A4 oranı normaldir.

KAYNAKLAR:

1-Cools M, Nordenström A, Robeva R, Hall J, Westerveld P, Flück C, Köhler B, Berra M, Springer A, Schweizer K, Pasterski V; 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.

2-Sreenivasan R, Bell K, van den Bergen J, Robevska G, Belluoccio D, Dahiya R, Leong GM, Dulon J, Touraine P, Tucker EJ, Ayers K, Sinclair A. Whole exome sequencing reveals copy number variants in individuals with disorders of sex development. Mol Cell Endocrinol. 2022;546:111570.

3- Atlas G, Sreenivasan R, Sinclair A. Targeting the Non-Coding Genome for the Diagnosis of Disorders of Sex Development. Sex Dev. 2021;15(5-6):392-410.

4-Guber HA, Oprea M, Rusell YX. Evaluation of endocrine function. In: McPherson RA, Pincus MR, eds. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 24th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2022: Chap 25. 365-40.

- 5-**al Saedi S, Dean H, Dent W, Cronin C. Reference ranges for serum cortisol and 17-hydroxyprogesterone levels in preterm infants. *J Pediatr.* 1995;126(6):985-7.
- 6-**Guran T, Kara C, Yildiz M, Bitkin EC, Haklar G, Lin JC, Keskin M, Barnard L, Anik A, Catli G, Guven A, Kirel B, Tutunculer F, Onal H, Turan S, Akcay T, Atay Z, Yilmaz GC, Mamadova J, Akbarzade A, Sirikci O, Storbeck KH, Baris T, Chung BC, Bereket A. Revisiting Classical 3 β -hydroxysteroid Dehydrogenase 2 Deficiency: Lessons from 31 Pediatric Cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3):dgaa022.
- 7-**Yildiz M, Isik E, Abali ZY, Keskin M, Ozbek MN, Bas F, Ucakturk SA, Buyukinan M, Onal H, Kara C, Storbeck KH, Darendeliler F, Cayir A, Unal E, Anik A, Demirbilek H, Cetin T, Dursun F, Catli G, Turan S, Falhammar H, Baris T, Yaman A, Haklar G, Bereket A, Guran T. Clinical and Hormonal Profiles Correlate With Molecular Characteristics in Patients With 11 β -Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(9):e3714-e3724.
- 8-** Seven Menevse T, Kendir Demirkol Y, Gurpinar Tosun B, Bayramoglu E, Yildiz M, Acar S, Erisen Karaca S, Orbak Z, Onder A, Sobu E, Anik A, Atay Z, Bugrul F, Derya Bulus A, Demir K, Dogan D, Cihan Emeksiz H, Kirmizibekmez H, Ozcan Murat N, Yaman A, Turan S, Bereket A, Guran T. Steroid Hormone Profiles and Molecular Diagnostic Tools in Pediatric Patients With non-CAH Primary Adrenal Insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(5):e1924-e1931.
- 9-** Kurnaz E, Kartal Baykan E, Türkyılmaz A, Yaralı O, Yavaş Abalı Z, Turan S, Bereket A, Çayır A, Guran T. Genotypic Sex and Severity of the Disease Determine the Time of Clinical Presentation in Steroid 17 α -Hydroxylase/17,20-Lyase Deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2020;93(9-10):558-566.
- 10-**Ballerini MG, Chiesa A, Morelli C, Frusti M, Ropelato MG. Serum concentration of 17 α -hydroxyprogesterone in children from birth to adolescence. *Horm Res Paediatr.* 2014;81(2):118-25.
- 11-**Held PK, Bialk ER, Lasarev MR, Allen DB. 21-Deoxycortisol is a Key Screening Marker for 21-Hydroxylase Deficiency. *J Pediatr.* 2022;242:213-219.e1.
- 12-**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(1-3):41-49.
- 13-** Abacı A, Çatlı G, Kırbıyık Ö, Şahin NM, Abalı ZY, Ünal E, Şıklar Z, Mengen E, Özen S, Güran T, Kara C, Yıldız M, Eren E, Nalbantoğlu Ö, Güven A, Çayır A, Akbaş ED, Kor Y, Çürek Y, Aycan Z, Baş F, Darcan Ş, Berberoğlu M. 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.

14- Gomes NL, Batista RL, Nishi MY, Lerário AM, Silva TE, de Moraes Narcizo A, Benedetti AFF, de Assis Funari MF, Faria Junior JA, Moraes DR, Quintão LML, Montenegro LR, Ferrari MTM, Jorge AA, Arnhold IJP, Costa EMF, Domenice S, Mendonca BB. Contribution of Clinical and Genetic Approaches for Diagnosing 209 Index Cases With 46,XY Differences of Sex Development. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(5):e1797-e1806.

CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUKLARININ TANI VE İZLEMİNDE PEPTİT HORMONLARIN ÖLÇÜMÜ VE YORUMU

Elvan Bayramoğlu, Olcay Evliyaoğlu

İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa- Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

E-mail: elvanbayramoglu@gmail.com

Cinsiyet gelişim bozuklukları (CGB), normal gonadal farklılaşma ve cinsiyet gelişimi sürecinde rol alan birçok özgül gen, transkripsiyon faktörü, sinyal ve hormonların etkinliğindeki bozukluk sonucu ortaya çıkan, kromozom yapısı, gonadlar ya da anatomik yapının birbiri ile uyumsuz olduğu durumdur. Karyotipe göre sınıflandırılan (46,XY CGB, 46,XX CGB ve cins kromozom bozukluğu ile CGB) CGB geniş bir klinik yelpazede görülebilir. Cinsiyet gelişim bozukluğundan şüphelenilen olgularda doğru tanı ve uygun tedavi izlemi için, dikkatli fizik inceleme, biyokimyasal hormonların ölçümü ve genetik analizler gereklidir. Bu durumun karmaşık doğası nedeni ile yüksek duyarlılık ve özgülüğe sahip laboratuvar analizlerinin yanı sıra yaşa göre ayarlanmış cinsiyete özgü referans değerlerinin belirlenmesi ve doğru yorumu, tanı koyma ve uygun tedavi izlemi için çok önemlidir.

Biyokimyasal hormon analizleri, peptit ve peptit olmayan (ağırlıklı olarak steroid) hormonlar olmak üzere iki gruptan oluşur. Cinsiyet gelişim bozukluklarının birinci basamak testlerinde ve izleminde önemli olan başlıca peptit hormonlar, folikül uyarıcı hormon (FSH), luteinize edici hormon (FSH), anti-Müllerian hormon (AMH) ve inhibin B dir.

Ön hipofiz bezinden sentezlenen FSH ve LH ortak olan α -alt biriminden ve farklı β -alt biriminden oluşan glikoproteinlerdir. LH, testis Leydig hücrelerinde ve over teka interna hücrelerinde testosteron üretimini uyarır.

FSH, testiküler Sertoli hücrelerinde ve over granüloza hücrelerinde AMH ve inhibin B üretimini uyarır. AMH, homodimerik disülfide bağlı bir glikoproteindir ve “Transforming Growth Faktör β ” ailesinin (TGF β) bir üyesidir.

Erkek fetüste AMH, testis farklılaşmasından hemen sonra üretilmeye başlar ve Müller kanallarının gerilemesi ve yok olmasını sağlar , kız fetüste ise AMH üretimi FSH ‘nın etkisi ile 36. gebelik haftasında başlar (1). Kız fetusta intrauterin hayatın son zamanlarına kadar AMH yokluğu fallop tüpleri, rahim ve vajinanın üst kısmının gelişimini sağlar.

İnhibin B, iki alt birimden (α ve β) oluşan dimerik disülfid bağlantılı bir glikoproteindir ve AMH gibi TGF β protein ailesinin bir parçasıdır. İnhibin B'nin ana görevi, FSH sentezinin aşağı regülasyonudur.

Testis dokusundan salgılanan bir diğer peptit hormon insülin benzeri faktör 3 (INSL3)dür. Testosteron gibi Leydig hücrelerinden salgılanır ve fetal testisin karın içinde inişinde görevlidir.

Öneri: Cinsiyet gelişim bozukluğu tanısı için ölçülmesi önerilen peptit hormonları FSH, LH, AMH ve İnhibin B dir. Bu peptit hormonların değerlendirilmesi klinik muayeneye dayanmalı, steroid hormonları ve genetik analizlerle desteklenmelidir (D III).

Peptit hormonların ölçümü

Peptit hormonlar sıklıkla plazma ve serumdan ölçülür. Sabah ilk idrar LH düzeylerinin serum bazal ve GnRH ile uyarılmış LH düzeyleri ile ilişkili olduğu bildirilse de çalışmalar sınırlıdır, klinik kullanımı yoktur (2).

Klinisyenler doğru hasta hazırlama ve uygun örnek alma konusunda dikkatli olmalıdır. Örneğin mini puberte döneminde gonadotropinlerdeki yükselme 1-2 haftadan sonra görülür ve gonadal steroidler yaşamın 1-2. haftasından sonra yükselir. Cinsiyet gelişim bozukluğundan şüphelenilen bir olguda tetkikler istenirken bu bilgiler göz önünde bulundurulmalıdır.

Peptit hormonlarının (LH, FSH, AMH ve İnhibin B) günümüzde immunoassay yöntemi ile ölçülmesi önerilmektedir. İmmunoassaylerde analitler tipik olarak kemilüminesan (ICMA), enzimatik (ELISA) veya floresan (IFMA) etiketli ligandlar kullanılarak ölçülür. İmmunolojik testlerin yaygın kullanımı ile elde edilen deneyim ve tüm laboratuvarlarda kullanılabilirliği bu yöntemin avantajlarıdır. Ancak çapraz reaksiyon ve/veya matris etkileri özgüllüğünü düşürebilir (3). Bu sınırlama dahilinde, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Biyolojik Standardizasyon Uzman Komitesi peptit hormon referans preparatlarının (RP'ler) geliştirilmesi konusunda hizmet sunmaktadır. Bu preparatların, prospektüsleri rutin referans bilgilerini içerir ve üreticilerin peptit hormonu test kiti kalibrasyonu için temel sağlar.

Ölçümün alt limiti işlevsel hassasiyeti gösterir. Nadir Endokrin Koşullar üzerine Avrupa Referans Ağ'ının (Endo-ERN) araştırmasında aynı üreticinin kiti farklı laboratuvarlarda kullanıldığında alt limit değerleri arasında farklılıklar gösterebildiği, alt limit değerlerinin FSH için 0,02 ila 0,5 IU/L, LH için 0,05 ila 0,5 IU/L, AMH için 0,07 ila 2,5 pmol/L ve İnhibin için 1 ila 10 pg/mL arasında olduğu bildirilmiştir (3).

Laboratuvarlar arasında sonuçların karşılaştırılabilirliğini sağlamak için iki yöntem vardır;

1. Standardizasyon: Uluslararası birimler sistemi (SI)
2. Uyumlaştırma: Standardizasyonun sağlanamadığı durumlarda rutin ölçüm yöntemleri ile karşılaştırma.

CGB nadir görülen durumlardır, bu nedenle bu durumların teşhis ve tedavi takibini iyileştirmek için uluslararası işbirliği gereklidir (4). Her laboratuvar, sistematik (yanlılık) ve rastgele (kesin olmayan) hataların saptanması, cinsiyet ve yaşa özel referans değerlerinin belirlenmesi için analitik doğrulama yöntemini kullanmalıdır.

FSH, LH ve İnhibin B ölçümleri için uluslararası standartlar bulunurken, AMH ölçümü için halen uluslararası bir standart bulunmamaktadır. Ancak yakın zamanda, AMH ölçümü için yaygın olarak bulunan iki otomatik testin (Roche Elecsys ve Beckman Coulter Access 2) çok çeşitli konsantrasyonlarda yüksek derecede tutarlılık sağladığı gösterilmiştir (5,6).

Endo-ERN ortak oturum belgesinde laboratuvarlar arasında sonuçların karşılaştırılabilirliğini sağlamak için dış kalite güvence (EQA) programlarına katılım bir ön koşul olmalıdır (3).

İnhibin B dışında, kanda bulunan peptid hormonlar için dış kalite güvence (EQA) programları yaygın olarak mevcuttur. Laboratuvarlar, İnhibin B için numune değişimi gibi akran karşılaştırma faaliyetlerine katılmalıdır.

Öneri: Peptid hormonların ölçülmesi için tercih edilen matris serum veya plazmadır. Günümüzde önerilen ölçüm yöntemi immunoassaydir (D III).

Peptid hormonların klinik kullanımı

Herhangi bir biyolojik belirtecin ölçülen konsantrasyonlarının klinik değerlendirmelerde kullanılabilmesi için sağlıklı gönüllülerden elde edilen referans veriler ile karşılaştırılmaları gereklidir. Cinsiyet, yaş ve gelişim evresi farkları hormon düzeylerinde fizyolojik dalgalanmalara neden olur. Bu nedenle, FSH, LH, AMH ve İnhibin B, peptid hormonlarının değerlendirilmesinde cinsiyet ve yaşa bağlı referans değerlerinin belirlenmesi zorunludur. Referans değerleri ve karar limitlerini içeren yayınlar, analitik yöntemler ile ilgili bilgileri içermelidir. FSH, LH, AMH ve inhibin B için bildirilen referans değerleri Tablo 1 de sunulmuştur (7-16) (D II-b).

Erkek çocuklarda, yaşamın ilk saatlerinde, ilk ayında ve ilk yıllarında kızlara göre daha yüksek LH konsantrasyonları ve daha düşük FSH konsantrasyonları ölçüldüğü bildirilmiştir (17,18). Bu nedenle, özellikle mini-puberte döneminde LH'nin FSH'ye oranı, cinsiyetleri

ayırmada iyi bir belirteçtir. Oran erkeklerde yüksek, kızlarda düşüktür. Mini puberte döneminde LH/FSH oranının 0,32 eşik değerinin %99,8 doğrulukla kızları erkeklerden ayırdığı bildirilmiştir (19). Gonadotropinler, primer gonadal yetmezlikte yüksek, hipogonadotropik hipogonadizmde düşük saptanarak tanısal değer gösterirler.

AMH ve inhibin B düzeyleri de cinsiyetler arası fark gösterir. Erkeklerde mini puberte döneminde, kızlara göre plazma AMH düzeyi 100 kat, inhibin B düzeyi ise 10 kat yüksektir (20,21). Bu nedenle AMH ve inhibin B düzeyleri, gonadın tipi ve işlevinin değerlendirilmesinde kullanılan önemli biyolojik belirteçlerdendir (D III). Ayrıca normal AMH düzeyleri hCG uyarı testine yeterli testosteron yanıtı ile ilişkili bulunmuş, ancak düşük AMH düzeylerinin her zaman hCG uyarı testine yetersiz yanıtı öngörmediği bildirilmiştir. Bu sonuçlar hCG testinin yerini alamasa da AMH ölçümünün, testis işlevlerini değerlendirmede önemli olduğunu göstermiştir (22). AMH gibi inhibin B de işlevsel testis dokusunun varlığı için yararlı bir serum belirteçidir. Cinsiyet gelişim bozukluğu olan hastalarda, testis dokusunun varlığını belirleyen eşik inhibin B düzeyini bulmak için yapılan bir çalışmada inhibin B düzeyi <41,9 pg/mL için %86'lık duyarlılık ve %90'lık özgüllük değeri bildirilmiştir.

Ayrıca serum inhibin B düzeyleri, erkek olarak yetiştirilen CGB olgularında ergenlik çağında seminifer tübül işlevlerinin değerlendirilmesinde özellikle yararlıdır.

Leydig hücreleri tarafından sentezlenen INSL3, testislerin karın içindeki inişinden sorumludur. Leydig hücre belirteci olarak kullanılabileceği bildirilmekle birlikte INSL3'ün CGB ile ilişkilendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır.

Öneri: Cinsiyet, yaş ve puberte evresi farkları hormon düzeylerinde fizyolojik dalgalanmalara neden olur. Bu nedenle, FSH, LH, AMH ve İnhibin B peptit hormonları cinsiyete, yaşa ve puberte evresine bağlı referans değerlerine göre değerlendirilmelidir (D II-b).

Öneri: Özellikle mini-puberte döneminde LH/FSH oranı, cinsiyetleri ayırmada belirteç olarak kullanılabilir (D IV).

Öneri: AMH ve inhibin B düzeyleri, gonadın tipi ve işlevinin değerlendirilmesinde kullanılan önemli biyolojik belirteçlerdendir (D III).

Cinsiyet Gelişim Bozukluğunda Peptit Hormonların Düzeyleri

Cins kromozomuna bağlı cinsiyet gelişim bozuklukları

Turner Sendromu

Klasik X-monozomik (45,X) Turner varyantı çoğunlukla over foliküllerinin doğum öncesi dejenerasyonu ve disgenetik gonadların gelişimi ile ilişkilidir. Mozaik Turner (45,X/46,XX) sendromu olan olgularda spontan pubertal gelişim görülebilir. Turner sendromunda mini puberte döneminde gonadotropin düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu ancak LH/FSH oranının benzer olduğu bildirilmiştir (19). Gonadotropin düzeyleri çocukluktan ergenliğin erken evresine kadar normal referans aralıklarında olup sonrasında yükselir. AMH ve inhibin B düzeyleri mini puberte döneminde saptanamayacak kadar düşük olabilir. AMH düzeyinin <3pmol/L saptanması over yetmezliğini gösterir (8,19,23).

45,X/46,XY mozaikliği

Fenotipik olarak erkek dominant, dişi dominant veya cinsiyet gelişim bozukluğu görülebilir. Bu karyotipe sahip olgularda gonadal işlevler ve buna bağlı olarak fenotip geniş bir yelpazede bulunur, gonadotropin, AMH ve inhibin B düzeyleri değişkenlik gösterir (24) (D III).

Serum AMH düzeyi miks-gonadal disgenezi ve 46,XY gonadal disgenezi ayırıcı tanısında yardımcı değildir. Her iki durumda da müller yapılar görülebilir. 45,X/46,XY karyotipine sahip erkek yetişen olgularda düşük inhibin B düzeyleri, bozulmuş pubertal gelişim ve infertilite ile ilişkilidir.

Klinefelter sendromu

Klasik Klinefelter sendromunda cinsiyet kromozomlarının anöploidisi sonucu meydana gelen 47,XXY karyotipi görülür ve olguları %80-90'ını oluşturur. Daha nadir olarak mozaik formlar görülebilir. Tipik bulguları küçük testisler, hipergonadotropik hipogonadizm, jinekomasti, infertilite ve öğrenme güçlüğüdür. Mini puberte döneminde gonadotropinlerin , AMH ve inhibin B düzeylerinin ve LH/FSH oranının sağlıklı erkek referans aralıklarında olduğu bildirilmiştir. Puberte dönemi ve sonrasında yaşa bağlı değişiklikler göstermekle birlikte sıklıkla Leydig hücre işlev bozukluğuna bağlı gonadotropinler artar, sertoli hücre işlev bozukluğuna bağlı AMH düşer (7,19). İnhibin B düzeylerindeki ilerleyici düşüş germ hücre kaybını gösterir (D II-b).

46, XX Cinsiyet Gelişim Bozuklukları

Over Gelişim Bozuklukları

46,XX Ototestiküler CGB

Gonadlar iki taraflı over ve testis dokularını (ovotestis) içerebilir veya bir tarafta over, diğer tarafta testis veya ovotestis şeklinde görülebilir. Fenotip oldukça değişkendir. Peptit hormon düzeylerinin ölçümü, gonadların işlevlerini değerlendirmede kullanılabilir. 46,XX karyotipine sahip bireylerde, mini puberte ve puberte döneminde, dişi cinsiyet için beklenenden yüksek AMH düzeyleri ovotestis varlığını düşündürür. Bu durum, aromataz eksikliği, androjen salgılayan tümörler veya konjenital adrenal hiperplazi gibi diğer 46, XX CGB nedenlerinden uzaklaştırır.

46, XX Gonadal Disgenezi

Primer ovarian yetmezliğe sebep olur, genetik olarak heterojendir. Dişi fenotiptedirler ve gecikmiş puberte veya primer amenore ile başvururlar. Gonadotropinler yüksek, AMH ve inhibin B düzeyleri düşüktür (D II-b).

Androjen Fazlalığı

Konjenital Adrenal Hiperplazi

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), 46,XX bireylerde en sık CGB nedenidir. Literatür verileri yetersiz olmakla birlikte KAH tanılı kız bebeklerde, minipuberte döneminde gonadotropin düzeylerinin sağlıklı erkek çocuklar ile benzer olduğu bildirilmiştir (3) (D II-b).

46, XY Cinsiyet Gelişim Bozukluğu

Testis Gelişim Bozuklukları

46,XY Gonadal Disgenezi

46,XY GD genetik olarak heterojendir ve birçok gen varyasyonu ile ilişkilendirilmiştir (örn. SRY, WT1, SF1 and SOX9). Tam disgenezide testis dokusu yoktur. Kısmi gonadal disgenezide ise değişik derecelerde testis gelişimi vardır. Dış genital yapı, genetik etkinin zamanlamasına ve var olan testis dokusundan salınan cinsiyet hormonlarının düzeyine göre değişkenlik gösterir. 46,XY GD'de fetal yaşam sırasında sertoli işlevlerine bağlı olarak AMH düzeyleri değişkenlik gösterir. AMH düzeyine göre Müller yapılar gelişir veya geriler.

46,XY tam gonadal dizgenezilerde; hormon paneli, pubertede başlayan hipergonadotropik hipogonadizm ve infant dönemden itibaren saptanamayacak kadar düşük AMH ve inhibin B düzeyleri şeklinde görülür. Kısmi formlarda ise disgenenezinin derecesine göre puberteden itibaren hipergonadotropik hipogonadizm, düşük AMH ve inhibin B düzeyleri belirlenebilir

(25) (D II-b). Serum AMH düzeyi, miks gonadal disgenezi ve 46,XY testiküler disgenezi ayırıcı tanısında yardımcı değildir (26).

Androjen biyosentez kusurları

Steroid akut düzenleyici protein (StAR) eksikliği,

P450 yan zincir bölünme enzimi (CYP11A1) eksikliği,

17-alfa hidroksilaz eksikliği (CYP17A1),

3β-hidroksisteroid dehidrojenaz eksikliği (HSD3B2),

17β-hidroksisteroid dehidrojenaz (HSD17B3) eksikliği

Leydig hücre hipoplazisi (LHCG-R mutasyonu)

Androjen sentez basamaklarındaki enzimlerin yetersiz çalışmasından kaynaklanan otozomal resesif geçişli bir grup bozukluktur. Testis dokuları vardır ve sertoli hücreleri sağlamdır. Yeterli AMH üretimi olduğu için Müller yapılar yoktur. Wolf yapılarının gelişim ve dış genital yapı ise testosteron ve dihidrotestosteron üretimindeki yetersizliğin derecesine bağlı olarak değişkenlik gösterir.

Hastaların hormon profillerinde tipik olarak hipergonadotropik hipogonadizm ile birlikte erkek cinsiyet için normal veya yüksek AMH ve normal inhibin B düzeyleri görülür (D II-b). Özellikle doğumdan sonraki ilk ay ve puberte döneminde AMH düzeylerinin yüksek saptanmasının nedeni, yüksek FSH düzeylerine bağlı sertoli hücre proliferasyonu ve bozulmuş androjen sentezinin AMH üretimini yeterli baskılayamaması olarak bildirilmiştir. Normal/yüksek AMH düzeyleri ve normal inhibin B düzeyleri androjen sentez bozuklukları ve gonadal disgenezi ayırıcı tanısında faydalıdır (26,27).

5α-redüktaz eksikliği

SRD5A2 genindeki mutasyonların neden olduğu otozomal resesif geçişli bir bozukluktur . Dış genital yapının erkek yönünde gelişimi için gerekli olan testosteronu daha güçlü bir androjen olan dihidrotestosterona dönüştürmede yetersizlik vardır. Yetersizliğin derecesine göre fenotip değişkenlik gösterir. Testosteron sentezi yeterli olduğu için gonadotropin düzeyleri normaldir. Testosteron üretimi ve androjen reseptör ekspresyonu normal olduğu için FSH yükselmez ve bu olgularda serum AMH düzeyi normal aralıkta kalır (26,28) (D II-b).

Androjen etkisindeki kusurlar

Androjen duyarsızlığı sendromu

Androjen duyarsızlık sendromu (ADS), normal androjen üretimine rağmen androjen reseptörünün dolaşımdaki androjenlere karşı tam (TADS) veya kısmi (KADS) direnci ile ortaya çıkar. Kısmi formlar değişen derecelerde kuşku genital yapı nedeni ile erken tanı alırken, TADS'lu olgular tam dişi fenotipe sahiptirler ve primer amenore nedeni ile ergenlik döneminde veya ergenlik öncesi inguinal herni nedeni ile ameliyat edildiklerinde testisin tanınması ile tanı alırlar. Androjen Duyarsızlık Sendromunda, mini puberte döneminde LH düzeylerinin TADS'da normal, KADS'da ise yüksek ölçüldüğü bildirilmiştir. Pubertenin başlangıcından itibaren hipotalamus ve hipofizdeki androjen direncine bağlı olarak serum LH düzeyleri her iki durumda da (TADS, KADS) yüksektir. Sertoli işlevleri normal olduğu için her iki grupta infantil dönemde AMH düzeyleri normal/yüksek, çocukluk döneminde AMH düzeyleri normal aralıkta kalır. Puberte döneminde gonadektomi yapılmamış ise TADS'da AMH düzeyleri çok yüksek seviyelere çıkar (D II-b). KADS'da ise artan androjen düzeyleri AMH üretimini kısmi olarak baskılayabilir. Pubertede KADS'da AMH düzeyleri TADS'na göre düşük olsa da dolaşımdaki testosterona oranla yüksek kalır (26). Androjen duyarsızlığı olan çocuk olgularda İnhibin B düzeylerini değerlendiren çok az çalışma vardır. Prepubertal dönemde İnhibin B düzeyleri normal erkek referans aralığında veya hafif yüksek olarak bildirilmiştir. Puberte dönemi ve sonrasında kısmi androjen duyarsızlığı sendromu olan olgularda inhibin B düzeyleri spermatojenik işlevi ve fertilitiyi doğru bir şekilde yansıtır (29) (D III).

AMH Sentezi veya Etki Kusurları

Persistan Müllarian kanal sendromu (PMKS), AMH veya AMH reseptör tip 2 gen varyasyonları sonucunda ortaya çıkar. Bulgular AMH eksikliği veya etkisizliğine bağlı gelişir. Normal erkek cinsel gelişimi olan olguda müller yapıların varlığı ile belirir. Genellikle inmemiş testis nedeni ile başvururlar. Anti-Müllarian Hormon geninde varyasyon olan olgularda AMH düzeyleri aşırı derecede düşüktür. İnmemiş testis ile başvuran bu olgularda anorşiden şüphelenilebilir ancak hCG testine testosteron yanıtının ve inhibin B düzeylerinin yeterli olması bu olasılığı dışlar (30). AMHR-2 genindeki mutasyonlarda ise AMH düzeyleri yüksek saptanır. Testosteron üretimi etkilenmediği için LH konsantrasyonları normaldir (D II-b).

Cinsiyet Gelişim Bozukluğunda Peptit Hormonların Yorumlanması

Cinsiyet gelişim bozukluğu olgularının endokrin değerlendirmelerinin sonuçları yaşa göre değerlendirilmelidir. Peptit hormon sonuçlarının yorumlanması postnatal ilk haftada geçici düşüklük nedeni ile zor olabilir. Bu nedenle yaşamın 2. veya 3. haftasında (mini puberte döneminde) yeniden değerlendirme gerekebilir. Mini puberte sonrası çocukluk döneminde, serum testosteron düzeyleri hCG uyarısı sonrası değerlendirilebilirken, bu dönemde AMH ve inhibin B'nin bazal ölçümleri testiküler dokunun varlığı ve işlevlerinin gösterilmesi açısından çok faydalıdır. Normal pubertal süreçte AMH düzeyleri düştüğü için puberte döneminde tanısal değeri azalır ancak inhibin B düzeyleri faydalıdır (Tablo 2) (D III).

46, XY CGB

Mini-Puberte döneminde

AMH, inhibin B ve INSL3 düzeyleri düşük saptanan olgularda en olası tanı disgenezidir.

Düşük testosteron ve yüksek LH ile birlikte erkek için normal AMH, normal inhibin B ve düşük INSL 3 düzeyleri Leydig hücre hipoplazisi tanısını düşündürür. Düşük testosteron ile birlikte normal veya yüksek AMH, inhibin B ve INSL 3 düzeyleri ise testosteron sentez defektlerini düşündürür (19,26) (D III).

Çocukluk döneminde;

İnfant dönemden sonra prepubertal çocuklarda bazal INSL3 (bazal testosteron gibi) ölçümünün tanısal değeri yoktur (26). Bazal AMH ve inhibin B düzeyleri, disgenezi ile androjen üretim (Leydig hücre aplazisi, steroidojenik kusurlar ve 5 α -redüktaz eksikliği dahil) veya etki (ADS) kusurları arasında ayırım yapmak için faydalıdır (29) (D III).

Puberte döneminde;

Gonadektomi yapılmayan olgularda, normal testosteron düzeyi ile nispeten yüksek AMH seviyelerinin devam etmesi KADS'ın göstergesidir. AMH düzeylerinde düşüş ise 5 α -redüktaz eksikliği ile daha uyumludur. İnhibin B düzeyleri spermatojenik gelişim ve fertilitenin göstergesidir, normal pubertal artışın olmaması, kötü prognoz işaretidir (25) (D III).

46, XX CGB

Herhangi bir yaşta kuşkulu genital yapı ile başvuran olgularda, normal dişi aralığının üzerinde ölçülen serum AMH ve inhibin B seviyeleri, ovotestiküler veya testiküler CGB tanısını düşündürür ve 46, XX CGB'nun diğer nedenlerinden (aromataz eksikliği, konjenital adrenal hiperplazi) uzaklaştırır (D III).

Gonadları ele gelmeyen, erkek dış genital yapısı olan 46, XX karyotipe sahip olguda erkek referans aralığında AMH ve inhibin B düzeyleri batın içi testislerin varlığını, dişi referans aralığında AMH ve inhibin B düzeyleri konjenital adrenal hiperplazi tanısını düşündürür.

Cins Kromozom CGB

Bu hastalarda serum AMH ve inhibin B seviyeleri, işlevsel testis dokusu miktarı ile orantılıdır (D II-b). Klinefelter sendromlu olgularda AMH ve inhibin B düzeyleri puberteye kadar normal erkek referans aralığındadır. Puberte sonrası gerileyerek seminifer tübüllerin işlev kaybını yansıtır (D III).

Sonuç olarak cinsiyet gelişim bozuklukları çok nadir heterojen bir grup hastalıktır. Klinik ve biyokimyasal yaklaşım zorunludur. Peptid hormon ölçümleri gonad tipi ve işlevlerinin değerlendirilmesinde oldukça faydalıdır. Ölçüm tekniklerinde yeterli hassasiyetin olmaması ve kısmi CGB formlarında örtüşen sonuçlar dezavantajlarıdır. Teşhis ve tedaviyi en iyi duruma getirmek için normatif veriler, cinsiyet ve yaşla ilgili referansların oluşturulması, laboratuvarlar arasında karşılaştırılabilirlik ve dış kalite programlarına katılım gereklidir. Klinik, peptid ve steroid hormonlar ve genetik analizler birlikte değerlendirilmelidir

Tablo 1: LH, FSH, AMH ve inhibin B için yaşa ve cinsiyete göre referans değerleri (7-16).

	Kız	Erkek
LH (IU/L) Yaşa göre	4 gün-3 ay: <0,02-2,41 3 ay-1 yıl: <0,02-1,19 1-10 yıl: <0,02-0,33 10-13 yıl: <0,02-4,34 13-15 yıl: 0,37-6,5 15-17 yıl: <13,08	4 gün-3 ay: 0,19-3,81 3 ay- 1yıl: <2,89 1-10 yıl: <0,33 10-13 yıl: <4,34 13-15 yıl: <4,11 15-17 yıl: 0,79-4,76
Puberte evresine göre	Evre 1: <0,07 Evre 2: <2,34 Evre 3: <7,43 Evre 4: 0,32-6,7 Evre 5: 0,4-21,2	Evre 1: <0,18 Evre 2: <1,18 Evre 3: <2,32 Evre 4: 4,89 Evre 5: 0,61-5,88
FSH (IU/L) Yaşa göre	<1 yıl: 0,38-10,3 1-9 yıl: 0,42-5,45 9-11 yıl: 0,44-4,22 11-19 yıl: 0,26-7,77	<1 yıl: 0,09-2,41 1-5 yıl: <0,91 5-10 yıl: <1,62 10-13 yıl 0,35-3,91 13-19 yıl: 0,78-5,1
Puberte evresine göre	Evre 1: 0,63-4,05 Evre 2: 0,27-5,76 Evre 3: 0,1-7,19 Evre 4: 0,32-7,43 Evre 5: 0,4-8,59	Evre 1: <1,52 Evre 2: <2,98 Evre 3: 0,36-6,2 Evre 4: 0,58-5,5 Evre 5: 0,79-7,19
AMH (ng/mL)	1-365 gün: 1,9 1-2 yıl: <3,9	1-3 gün: 3,1-48,1 4-30 gün: 7,8-121,5 31-60 gün: 11,2-174,2 61-120 gün: 14,1-218,5 121-180 gün: 15,7-243,8 181-240 gün: 18,7-289,8 261-300 gün: 19,9-307,8 300-365 gün: 21,7-336,3 1-2 yıl: 9,9-444,1

	2-4 yıl: <6,8 4-6 yıl: <8,1 6-8 yıl: 8,8 8-10 yıl: <8,9 10-12 yıl: <8,8 12-14 yıl: <8,6 14-16 yıl: <8,3 16-18 yıl: <8,1	2-4 yıl: 7,4-373,1 4-6 yıl: 4,9-264,5 6-8 yıl: 3,2-182,4 8-10 yıl: 2,3-139,1 10-12 yıl: 1,7-104,5 12-14 yıl: 1,3-83,9 14-16 yıl: 1,1-69,4 16-18 yıl: 0,7-47,3
<i>Inhibin B (pg/ml)</i> <i>Mini puberte döneminde</i>	2-3,5 ay: <20-184 3,5-5 ay: <20-174	2-3,5 ay: 229-631 3,5-5 ay: 222-662
<i>Puberte evresine göre</i>	Evre 1: <20-100 Evre 2: <20-240 Evre 3: 28-227 Evre 4: <20-205 Evre 5: <20-177	Evre 1: 35-182 Evre 2: 62-338 Evre 3: 78-323 Evre 4: 67-305 Evre 5: 95-323

Tablo 2: Cinsiyet gelişim bozuklukları tanısında baskın fenotipe ve puberte evresine göre peptid hormon düzeyleri

	LH	FSH	AMH	İnhibin B	INSL3
<i>Cins kromozom CGB</i>					
Turner Sendromu	Yüksek (K,P/MP)	Yüksek (K,P/MP)	Düşük (K) (*)	Düşük (K) (*)	-
45,X/46,XY	Değişken (P/MP)	Değişken (P/MP)	Değişken (*)	Değişken (*)	Değişken(*)
Klinefelter Sendromu	Yüksek (E,P)	Yüksek (E,P)	Düşük (E,P)	Düşük (E, P)	Düşük (E,P)
<i>46,XX CGB</i>					
Ovotestiküler	Değişken (P/MP)	Değişken (P/MP)	Değişken (*)	Değişken (*)	Değişken(*)
Gonadal disgenezi	Yüksek (K, P)	Yüksek (K,P)	Düşük (K,P)	Düşük (K,P)	-
KAH	Normal	Normal	Normal	Normal	-
<i>46, XY CGB</i>					
Tam gonadal disgenezi	Yüksek (K/E, P)	Yüksek (K/E, P)	Çok düşük (K/E, *)	Çok düşük (K/E, *)	Çok düşük (K/E, *)
Kısmi gonadal disgenezi	Değişken	Değişken	Değişken (*)	Değişken (*)	Değişken (*)
Leydig hücre hipoplazisi	Yüksek (E, P)	Yüksek/normal (E,P)	Normal/Yüksek (E, P/MP)	Normal (E, P/MP)	Düşük (E, P/MP)
Androjen sentez bozukluğu	Yüksek (E, P)	Yüksek (E, P)	Normal/Yüksek (E, P/MP)	Normal (E, P/MP)	Normal (E, P/MP)
TADS	Yüksek (K, P)	Yüksek (K, P)	Normal/Yüksek (K, P/MP)	Yüksek (K, P/MP)	Yüksek (K,*)
KADS	Yüksek (K/E,P/MP)	Yüksek (K/E,P/MP)	Normal/Yüksek (K/E, P/MP)	Normal/Düşük (E, P/MP)	Normal (E,*)

5α-Redüktaz Eksikliği	Normal (E, P/MP)	Normal (E, P/MP)	Düşük/Normal (E, P/MP)	Düşük/Normal (E,P/MP)	-
AMH gen mut	Normal (E,*)	Yüksek (E,P/MP)	Çok düşük (E,*)	Normal (E,*)	
AMHR gen mut	Normal (E,*)	Yüksek (E,P/MP)	Yüksek (E,*)	Normal (E,*)	

E: Erkek cinsiyet için referans aralıklarına göre, K: Kız cinsiyet için referans aralıklarına göre, P: Pubertal dönemde, MP: Mini-puberte döneminde, *:Puberteden bağımsız

KAYNAKLAR:

- 1- Rajpert-De Meyts, E., Jørgensen, N., Graem, N., Müller, J., Cate, R. L., & Skakkebaek, N. E. (1999). Expression of anti-Müllerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 84(10), 3836–3844. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.10.6047>
- 2- Kolby, N., Busch, A. S., Aksglaede, L., Sørensen, K., Petersen, J. H., Andersson, A. M., & Juul, A. (2017). Nocturnal urinary excretion of FSH and LH in children and adolescents with normal and early puberty. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 102(10), 3830-3838.
- 3- Johannsen, T. H., Andersson, A. M., Ahmed, S. F., de Rijke, Y. B., Greaves, R. F., Hartmann, M. F., Hiort, O., Holterhus, P. M., Krone, N. P., Kulle, A., Ljubicic, M. L., Mastorakos, G., McNeilly, J., Pereira, A. M., Saba, A., Wudy, S. A., Main, K. M., & Juul, A. (2020). Peptide hormone analysis in diagnosis and treatment of Differences of Sex Development: joint position paper of EU COST Action 'DSDnet' and European Reference Network on Rare Endocrine Conditions. *European journal of endocrinology*, 182(6), P1–P15.
- 4- Greaves, R. F. (2017). The central role of external quality assurance in harmonisation and standardisation for laboratory medicine. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 55(4), 471-473.
- 5- Fleming, R., Fairbairn, C., & Gaudoin, M. (2018). Objective multicentre performance of the automated assays for AMH and estimation of established critical concentrations. *Human Fertility*, 21(4), 269-274.
- 6- Jopling, H., Yates, A., Burgoyne, N., Hayden, K., Chaloner, C., & Tetlow, L. (2018). Paediatric Anti-Müllerian Hormone measurement: Male and female reference

intervals established using the automated Beckman Coulter Access AMH assay. *Endocrinology, diabetes & metabolism*, 1(4), e00021. <https://doi.org/10.1002/edm2.21>

- 7- Aksglaede, L., Sørensen, K., Boas, M., Mouritsen, A., Hagen, C. P., Jensen, R. B., ... & Juul, A. (2010). Changes in anti-Mullerian hormone (AMH) throughout the life span: a population-based study of 1027 healthy males from birth (cord blood) to the age of 69 years. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(12), 5357-5364.
- 8- Hagen, C. P., Aksglaede, L., Sørensen, K., Main, K. M., Boas, M., Cleemann, L., ... & Juul, A. (2010). Serum levels of anti-Mullerian hormone as a marker of ovarian function in 926 healthy females from birth to adulthood and in 172 Turner syndrome patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(11), 5003-5010.
- 9- Chellakooty, M., Schmidt, I. M., Haavisto, A. M., Boisen, K. A., Damgaard, I. N., Mau, C., ... & Main, K. M. (2003). Inhibin A, inhibin B, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, estradiol, and sex hormone-binding globulin levels in 473 healthy infant girls. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(8), 3515-3520.
- 10- Greaves, R. F., Pitkin, J., Ho, C. S., Baglin, J., Hunt, R. W., & Zacharin, M. R. (2015). Hormone modeling in preterm neonates: establishment of pituitary and steroid hormone reference intervals. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(3), 1097-1103.
- 11- Astrid Sehested, Anders Juul, Anna Maria Andersson, Jørgen Holm Petersen, Tina Kold Jensen, Jørn Müller, Niels E. Skakkebaek, Serum Inhibin A and Inhibin B in Healthy Prepubertal, Pubertal, and Adolescent Girls and Adult Women: Relation to Age, Stage of Puberty, Menstrual Cycle, Follicle-Stimulating Hormone, Luteinizing Hormone, and Estradiol Levels*, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 85, Issue 4, 1 April 2000, Pages 1634–1640.
- 12- Hatipoğlu, N., & Kurtoğlu, S. (2021). Çocuk endokrinolojisinde normaller ve referanslar. In F. Darendeliler, Z. Aycan, C. Kara, S. Özen, & E. Eren (Eds.), *Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet* (1., pp. 2206–2306). istanbul: istanbul tıp kitapçevleri.
- 13- Konforte, D., Shea, J. L., Kyriakopoulou, L., Colantonio, D., Cohen, A. H., Shaw, J., Bailey, D., Chan, M. K., Armbruster, D., & Adeli, K. (2013). Complex biological pattern of fertility hormones in children and adolescents: a study of healthy children

- from the CALIPER cohort and establishment of pediatric reference intervals. *Clinical chemistry*, 59(8), 1215–1227.
- 14- Bohn, M. K., Horn, P., League, D., Steele, P., Hall, A., & Adeli, K. (2021). Pediatric reference intervals for endocrine markers and fertility hormones in healthy children and adolescents on the Siemens Healthineers Atellica immunoassay system. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 59(8), 1421–1430.
- 15- Andersson, A. M., Juul, A., Petersen, J. H., Müller, J., Groome, N. P., & Skakkebaek, N. E. (1997). Serum inhibin B in healthy pubertal and adolescent boys: relation to age, stage of puberty, and follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, testosterone, and estradiol levels. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 82(12), 3976–3981.
- 16- Sehested, A., Juul, A. A., Andersson, A. M., Petersen, J. H., Jensen, T. K., Müller, J., & Skakkebaek, N. E. (2000). Serum inhibin A and inhibin B in healthy prepubertal, pubertal, and adolescent girls and adult women: relation to age, stage of puberty, menstrual cycle, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, and estradiol levels. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 85(4), 1634–1640.
- Corbier, P., Dehennin, L., Castanier, M., Mebazaa, A., Edwards, D. A., & Roffi, J. (1990). Sex differences in serum luteinizing hormone and testosterone in the human neonate during the first few hours after birth. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 71(5), 1344-1348.
- 17- Bergadá, I., Milani, C., Bedecarrás, P., Andreone, L., Ropelato, M. G., Gottlieb, S., ... & Rey, R. A. (2006). Time course of the serum gonadotropin surge, inhibins, and anti-Müllerian hormone in normal newborn males during the first month of life. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(10), 4092-4098.
- 18- Johannsen, T. H., Main, K. M., Ljubicic, M. L., Jensen, T. K., Andersen, H. R., Andersen, M. S., Petersen, J. H., Andersson, A. M., & Juul, A. (2018). Sex Differences in Reproductive Hormones During Mini-Puberty in Infants With Normal and Disordered Sex Development. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 103(8), 3028–3037.
- 19- Hagen, C. P., Aksglaede, L., Sørensen, K., Mouritsen, A., & Juul, A. (2011). Clinical use of anti-Müllerian hormone (AMH) determinations in patients with disorders of sex development: importance of sex- and age-specific reference ranges. *Pediatric endocrinology reviews : PER*, 9 Suppl 1, 525–528.

- 20- Andersson, A. M., Toppari, J., Haavisto, A. M., Petersen, J. H., Simell, T., Simell, O., & Skakkebaek, N. E. (1998). Longitudinal reproductive hormone profiles in infants: peak of inhibin B levels in infant boys exceeds levels in adult men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 83(2), 675–681.
- 21- Lucas-Herald, A. K., Kyriakou, A., Alimussina, M., Guaragna-Filho, G., Diver, L. A., McGowan, R., Smith, K., McNeilly, J. D., & Ahmed, S. F. (2020). Serum Anti-Müllerian Hormone in the Prediction of Response to hCG Stimulation in Children With DSD. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 105(5), 1608–1616.
- 22- Lunding, S. A., Aksglaede, L., Anderson, R. A., Main, K. M., Juul, A., Hagen, C. P., & Pedersen, A. T. (2015). AMH as Predictor of Premature Ovarian Insufficiency: A Longitudinal Study of 120 Turner Syndrome Patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 100(7), E1030–E1038.
- 23- Dumeige, L., Chatelais, L., Bouvattier, C., De Kerdanet, M., Hyon, C., Esteva, B., Samara-Boustani, D., Zenaty, D., Nicolino, M., Baron, S., Metz-Blond, C., Naud-Saudreau, C., Dupuis, C., Léger, J., Siffroi, J. P., Donadille, B., Christin-Maitre, S., Carel, J. C., Coutant, R., & Martinerie, L. (2018). Should 45,X/46,XY boys with no or mild anomaly of external genitalia be investigated and followed up?. *European journal of endocrinology*, 179(3), 181–190
- 24- Rey, R. A., Belville, C., Nihoul-Fékété, C., Michel-Calemard, L., Forest, M. G., Lahlou, N., Jaubert, F., Mowszowicz, I., David, M., Saka, N., Bouvattier, C., Bertrand, A. M., Lecointre, C., Soskin, S., Cabrol, S., Crosnier, H., Léger, J., Lortat-Jacob, S., Nicolino, M., Rabl, W., ... Josso, N. (1999). Evaluation of gonadal function in 107 intersex patients by means of serum antimüllerian hormone measurement. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 84(2), 627–631.
- 25- Freire, A. V., Grinspon, R. P., & Rey, R. A. (2018). Importance of Serum Testicular Protein Hormone Measurement in the Assessment of Disorders of Sex Development. *Sexual development : genetics, molecular biology, evolution, endocrinology, embryology, and pathology of sex determination and differentiation*, 12(1-3), 30–40.
- 26- Lasala, C., Carré-Eusèbe, D., Picard, J. Y., & Rey, R. (2004). Subcellular and molecular mechanisms regulating anti-Müllerian hormone gene expression in mammalian and nonmammalian species. *DNA and cell biology*, 23(9), 572–585.

- 27- Stuchi-Perez, E. G., Hackel, C., Oliveira, L. E., Ferraz, L. F., Oliveira, L. C., Nunes-Silva, D., Toralles, M. B., Steinmetz, L., Damiani, D., Maciel-Guerra, A. T., & Guerra-Junior, G. (2005). Diagnosis of 5alpha-reductase type 2 deficiency: contribution of anti-Müllerian hormone evaluation. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*, *18*(12), 1383–1389.
- 28- Bouvattier, C., Mignot, B., Lefèvre, H., Morel, Y., & Bougnères, P. (2006). Impaired sexual activity in male adults with partial androgen insensitivity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *91*(9), 3310–3315.
- 29- Kubini, K., Zachmann, M., Albers, N., Hiort, O., Bettendorf, M., Wölfle, J., Bidlingmaier, F., & Klingmüller, D. (2000). Basal inhibin B and the testosterone response to human chorionic gonadotropin correlate in prepubertal boys. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *85*(1), 134–138.

İNSAN KORYONİK GONADOTROPİN (hCG) TESTİ

Ayhan Abacı

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnsan koryonik gonadotropin (hCG) testi, testis fonksiyonunu ve testosteron sentezindeki defekti göstermek amacıyla (bilateral inmemiş testis, testiküler disgenezi, mikropenis, v.b) kullanılmaktadır. Literatürde, hCG testinin uygulanma sıklığı ve dozu ile ilgili farklı görüşler mevcut olup, net bir doz ve süre uzlaşısı sağlanamamıştır (1, 2). Literatürde, hCG testinin uygulanması ile ilgili kısa ve uzun protokoller aşağıda özetlenmiştir. Uzun protokoller, testiküler disgenezi düşünülen olgularda, kısa protokollere yanıt alınamaması durumunda önerilmektedir (3).

KISA hCG TEST PROTOKOLLERİ

Davenport M ve ark. (4): Prepubertal 31 erkek olguya (ortanca yaş 9 yıl, 8 olgu anorşi, 23 olgu bilateral testis, 14 olgu bilateral normal volümde intraabdominal testis, 9 olgu unilateral veya bilateral displastik testis) hCG testi uygulanmıştır. Bu protokolda, gonad fonksiyonlarının değerlendirilmesinde hCG'nin üç gün (<1 yaş 500 IU, 1–10 yaş 1000 IU, >10 yaş 1500 IU) kas içi (IM) uygulanarak, ilk dozdan önce ve son dozdan 24 saat sonra kan örnekleri alınmıştır. hCG uygulamasından sonra; (i) bazal testosteron düzeyinde **iki kattan daha az yanıt** veya (ii) zirve testosteron düzeyinin <5nmol/L (<144,2 ng/dL) kalması **yetersiz testosteron yanıtı** olarak değerlendirilmiştir. İki eşik değer, duyarlılık, özgünlük, pozitif ve negatif prediktif değerleri **Tablo 1**'de özetlenmiştir. Bu protokolda, anorşik olguların hiçbirinde zirve testosteron düzeyinde iki kattan fazla artış ve zirve testosteron düzeyinde >144 ng/dL artış gözlenmemiştir (4) (**D II-b**).

Tablo1. Davenport ve arkadaşlarının önerdiği protokolünün duyarlılık ve özgünlük değerleri

hCG dozundan 24h sonra	Duyarlılık (%)	Özgünlük(%)	NPD (%)	PPD (%)
Zirve Testosteron >2 kat artış	100	96	100	89
Zirve Testosteron >144,2 ng/dL	100	65	100	53

NPD, Negatif prediktif değer; PPD, pozitif prediktif değer

Ahmed SF ve ark. (5): Yetersiz virilizasyon saptanmış 37 prepubertal erkek (ortanca yaşı 7 yıl, 21 olgu 46, XY, bir olgu 47, XXY, iki olgu 48, XXXY, iki olgu diğer nedenler) olguda uygulanmıştır. Bu çalışmada hCG test protokolü kısa ve uzun olmak üzere iki aşamada uygulanmıştır. Kısa hCG testi (n=11 prepubertal olgu, ortanca yaşı 7 yıl, 0,3-11.2 yıl) **üç gün üst üste 1500 IU/doz** uygulanmıştır. Bazal, 1. ve 4. günde kan örnekleri alınmış, dördüncü gün testosteron yanıtı >3.5 nmol/L (>**100 ng/dL**) ise yeterli yanıt kabul edilmiştir. Yetersiz bir yanıt söz konusu ise uzatılmış hCG testine geçiş önerilmektedir (5). **(D II-b)**.

Kolon TF ve ark (3): Çalışma grubu hipospadias, inmemiş testis veya mikropenis tanılı 10 yaştan küçük 77 prepubertal erkek olgudan oluşmaktadır.

hCG tek doz 100 IU/kg (maksimum 5000 IU) veya 5 000 IU/m² dozunda tek doz verilir. Enjeksiyondan 72-96 saat sonra kan örnekleri alınır. Tek dozluk tedavi protokolünde vücut ağırlığı esas alındığında testosteron düzeyinde **22-29 kat**, vücut yüzeyi esas alındığında **34-35 kat** artış saptanması normal yanıt olarak değerlendirilmiştir.

Genel olarak, tek doz (ağırlık veya vücut yüzeyi) uygulama protokolünde en az bazale göre 20 katlık artış normal yanıt olarak kabul edilmiş, 3 ve 4 günlerde alınan örneklerde düzey açısından fark saptanmamıştır (3). **(D III)**.

Sultan C, ve ark. (6): 1000 IU hCG 3 gün üst üste uygulanır veya haftada 2 doz, 2 hafta süresince 1500 IU/doz hCG uygulanır. Yetersiz testosteron cevabı <300 ng/dL gonadal disgenezi açısından uyumludur (Uygulamanın hangi hasta grubu üzerinde uygulandığı verisine ulaşılamamıştır) (6) **(D III)**.

Carrillo AA ve ark. (7): Bu protokolde hCG'yi dört doz hergün 3000 IU/m²/doz (maksimum: 5000 IU/gün) veya 3000 IU/m²/doz gün aşırı üç doz yapılmasını önermektedirler. Her bir dozdan 16-24 saat sonra total testosteron ve androstenedion için kan örnekleri alınır (2, 7) **(D III)**.

- Tek enjeksiyon sonrası testosteron > 170 ng/dL
 - İki enjeksiyon sonrası >200 ng/dL
 - Üç enjeksiyon sonrası >300 ng/dL
- } Normal testiküler yanıt

Lee PA. (2): hCG 3000 IU/m²/doz (maksimum doz 3000 IU) 5 gün (toplam doz 15 000 IU) uygulanır. Son dozdan 24 saat sonra alınan total testostere düzeyi >300 ng/dl ise yeterli

yanıt olarak değerlendirilir. Maksimum yanıt sağlamak için maksimum doz 5000 U uygulanmalı ve haftada 2-3 doz uygulanması önerilmektedir (**D IV**) (2).

Adıyaman P. ve ark. (8): Kısa hCG uyarı testini 34 izole mikropenis tanılı erkek olguda (8,25±3,99 yıl) yapmışlardır. Kısa hCG uyarı testi 3000 IU/m²/doz, gün aşırı üç gün uygulanmıştır. Örnekler son dozdan 24 ve 96 saat sonra alınmıştır. Son dozdan sonra 4.gün alınan total testosteron düzeyi 24. saate alınan delta total testosteronu göre yüksek saptanmıştır (sırasıyla, 253±141.74 & 190±132.75, p<0.001). Kısa hCG protokolünde testosteron düzeyinin son dozdan sonra 4. Gün alınması önerilmiştir. Bazale göre total testosteron yanıtında >100 ng/dl artış normal yanıt olarak değerlendirilmiştir (**D III**) (8).

UZUN hCG TEST PROTOKOLLERİ

Kısa teste yanıt yoksa uzun hCG testi yapılır. Disgenetik testis veya prepubertal olgularda daha iyi bir testosteron yanıtı için uzun (2-6 hafta) hCG testi yapılması gerekebilmektedir (3).

Ahmed SF ve ark. (5): Kısa teste yanıt alınamayan olgularda uzatılmış test yapılır. Uzatılmış hCG testi (n=15 olgu) ilk hafta 1., 2.,3. günler enjeksiyon yapıldıktan sonra, 2. ve 3. haftalar haftada iki doz 1500 IU/doz olarak uygulamaya devam edilerek tamamlanır. hCG'den önce, **4.gün** ve 22.gün kan örneklerinde testosteron yanıtı değerlendirilir. Dördüncü gün testosteron yanıtı <3.5 nmol/L (<**100 ng/dL**) ise uzatılmış test sonucu değerlendirilir. **22. gün** testosteron yanıtı >9.5 nmol/L (>**274 ng/dL**) ise normal yanıt olarak değerlendirilir (**D II-b**) (5).

Sultan ve ark. (6) hCG dozunu 1500 IU/doz, gün aşırı 2 hafta uygulamayı önermektedir. Son dozdan 24 saat sonra total testosteron düzeyi >300 ng/dl ise normal yanıt olarak kabul edilmektedir.

Adıyaman ve ark. (7) (8): Bu protokolda uzun hCG testini 49 ingüinal lokalizasyonlu inmemiş testis tanısı alan erkek olguda (4.48±3,39 yıl) uygulamışlardır. hCG, haftada 3 kez, 3 hafta 1500 IU/m²/doz kas içine uygulanmıştır. Örneklemeler son dozdan 24 ve 96 saat (4.gün) sonra alınmıştır. Uzun hCG protokolünde son dozdan 24 saat sonra alınan delta testosteron düzeyi 4. gün testosteron düzeyinden yüksek saptanmıştır (515.23±343.64 ve 393,38±43, p<0,01). Uzun protokolda, total testosteron düzeyinin son dozdan 24 saat sonra değerlendirilmesi önerilmiştir. Bazala göre testosteron düzeyinde >100 ng/dl artış normal yanıt olarak değerlendirilmiştir.

Kısa hCG Protokolleri				
	hCG doz	Süre	Örnekleme zamanı	Normal testosteron yanıt
Davenport M ve ark. (4)	<1 yaş 500 IU/doz 1-10 yaş 1000 IU/doz >10 yaş 1500 IU/doz	3 gün/her gün	Bazal ve son dozdan (4.gün) 24 saat sonra	İki şekilde değerlendirilmekte 1-Bazale göre >2 kat artış 2-Zirve testosteron düzeyinin >5nmol/L (>144.2 ng/dL)
Ahmed SF ve ark. (5)	1000-1500 U/doz	3 gün/her gün	Bazal ve son dozdan (4.gün) 24 saat sonra	>3,5 nmol/L (>100 ng/dL)
<u>Kolon TF.</u> (3)	100 IU/kg/doz 5000 IU/m2/doz	Tek doz	Bazal ve son dozdan 72-96 saat sonra	Tek doz protokolde en az bazale göre 20 katlık artış • Ağırlığa göre uygulanmışsa Normal yanıt bazale göre 22-29 kat • Vucut yüzeyine göre uygulanmışsa Normal yanıt bazale göre 34-35 kat
Sultan C ve ark. (6)	1000 IU /doz	3 gün, 3 doz	Bazal ve son dozdan 24 saat sonra	>300 ng/dL (yeterli yanıt)
Carrillo AA ve ark. (7)	3000 U/m2/günaşırı (max 3000 IU/gün)	Tek doz (1 gün) İki doz (2 gün) Üç doz (3 gün)	Son dozdan 24 saat sonra	Tek enjeksiyon sonrası > 170 ng/dL İki enjeksiyon sonrası >200 ng/ Üç enjeksiyon sonrası >300 ng/dL
Adıyaman ve ark. (8)	3000 U/m2/günaşırı	3 gün/günaşırı	Son dozdan 24 ve 96 saat sonra	Bazal göre >100 ng/dL

Uzun hCG Protokolleri				
Ahmed SF ve ark.(5)	1500 IU/doz	İlk hafta 3 doz hergün, Sonraki 2 hafta boyunca haftada 2 doz	Bazal ve son dozdan 24 saat sonra (22.gün)	Son dozdan 24 saat sonra (22.gün) total testosteron>9.5 nmol/L (>280 ng/mL) ise yeterli yanıt
Sultan C ve ark. (6)	1500 IU/doz	2 hafta, haftada 2 doz	Bazal ve son dozdan 24 saat sonra	Total testosteron >300 ng/dL yeterli yanıt
Carrillo AA ve ark. (7)	1500 U/m ² /doz (max:3000 U/gün)	3 hafta, haftada 2 kez	Bazal ve son dozdan 24 saat sonra	Bazale göre <ul style="list-style-type: none"> • İnfantlarda >2-20 kat yeterli yanıt • Çocuklarda >5-10 kat yeterli yanıt • Adolesanlarda >2-3 kat yeterli yanıt
Adıyaman ve ark. (8)	1500 U/m ² /gün aşırı	3 hafta, haftada 3 doz	Son dozdan 24 ve 96 saat sonra	Bazal göre >100 ng/dL

KAYNAKLAR

1. Ahmed SF, Cheng A, Hughes IA. Assessment of the gonadotrophin-gonadal axis in androgen insensitivity syndrome. *Arch Dis Child*. 1999;80(4):324-9.
2. Lee PA, Houk CP. Puberty and Its Disorders. In: Lifshitz F, editor. *Pediatric Endocrinology*. 11. *Informe Healthcare2007*. p. 274-303.
3. Kolon TF, Miller OF. Comparison of single versus multiple dose regimens for the human chorionic gonadotropin stimulatory test. *J Urol*. 2001;166(4):1451-4.
4. Davenport M, Brain C, Vandenberg C, Zappala S, Duffy P, Ransley PG, et al. The use of the hCG stimulation test in the endocrine evaluation of cryptorchidism. *Br J Urol*. 1995;76(6):790-4.
5. Ahmed SF, Keir L, McNeilly J, Galloway P, O'Toole S, Wallace AM. The concordance between serum anti-Mullerian hormone and testosterone concentrations depends on duration of hCG stimulation in boys undergoing investigation of gonadal function. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(6):814-9.
6. Sultan C, Paris F, Jeandel C, Lumbroso S, Galifer RB, Picaud JC. Ambiguous genitalia in the newborn: diagnosis, etiology and sex assignment. *Endocr Dev*. 2004;7:23-38.
7. Carrillo AA, Bao Y. Hormonal Dynamic Tests and Genetic Tests Used in Pediatric Endocrinology. In: Fima Lifshitz, editor. *Pediatric Endocrinology2007*. p. 737-67.
8. Adiyaman P, Ocal G, Berberoglu M, Aycan Z, Evliyaoglu O, Cetinkaya E. Plasma testosterone response at 1st and 4th day after short- and long-term hCG stimulation test. *Turk J Pediatr*. 2004;46(4):309-14.

46,XX CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUKLARI

Özge Yüce

Sanko Üniversitesi

Cinsiyet gelişim bozukluğu (CGB) terimi, kromozomal, gonadal veya anatomik cinsiyetin atipik gelişimi, anormal farklılaşması ile ilişkili bir grup durumu ifade eder. CGB'nin insidansı yaklaşık 1 4.500-5.500 olarak bildirilmektedir-(1,2). 46,XX CGB'ler ise tüm CGB'lerin yaklaşık dörtte birini oluşturmaktadır (3,4).

46, XX CGB sıklıkla prenatal/postnatal dönemde aşırı androjen düzeylerine maruziyetten ya da gonadal (overyan) gelişim bozukluklarından kaynaklanır. Bu bölümde 46, XX karyotipte cinsiyet gelişimi, gonadın over olarak farklılaşmasında etkinliği tanımlanmış ana transkripsiyon genlerinden, 46, XX CGB'na klinik yaklaşımdan bahsedilmiştir. Ayrıca, 46, XX CGB'nin en sık nedeni olan konjenital adrenal hiperplazilere yaklaşım detaylandırılmış ve genital sistem gelişiminde görülen nadir bozukluklardan da bahsedilmiştir.

NORMAL FETAL CİNSİYET GELİŞİMİ

Fetal cinsiyet gelişimi ardışık 3 aşamadan oluşur. Bu aşamaların ilk evresi olan farklılaşmamış evrede hem XX hem de XY embriyoda ara mezoderm tabakasının üzerinde ürogenital kabarıklık (ridge) gelişir. Yine bu evrede ürogenital kabarıklığın kalınlaşması ile yoğun somatik hücrelerden oluşan bipotansiyel gonadlar ve genital primordia belirir. İkinci aşama gonadal farklılaşma evresidir: Bu evrede gonadlar over ya da testis yönünde farklılaşmaya uğrar, üçüncü aşama ise erkek cinsiyet hormonlarının etkisinin varlığı/yokluğuna bağlı olarak iç ve dış genital yapıların geliştiği evredir.

46, XX CİNSİYET GELİŞİMİ

İntrauterin (İU) hayatın ilk haftalarında gonadlar cinsiyet ayrımı göstermeyen bipotansiyel karakterdedir. İU 4. haftada ara mezoderm çölemik epitelinden gelişen ve mezenşimal epitel tabakanın kalınlaşması ile oluşan ürogenital kabarıklık İU 6. haftada embriyonik böbreklerin ventromedial yüzünde medial gonadal kabarıklık ve lateral üriner kabarıklık olarak iki bölüme ayrılır (5). Lateral kabarıklıktan üriner sistem, Wolffian kanalları, medial kabarıklıktan ise gonadlar gelişir (5). Ürogenital kabarıklığın farklılaştığı bu başlangıç sürecinde, bazı transkripsiyon faktörleri (SHH, GLI3, SALL1, FOXD2, WT1, PBX1), sinyal yolları (WNT4) ve telomeraz aktivite düzenleyicileri (ACD) etkili olur. Adrenogonadal primordianında farklılaştığı ve vaskülarize olduğu süreçte ise NR5A1, NR0B1, CITED2, WNT4 etkilidir (5,6).

GERM HÜCRE GELİŞİMİ VE GONADAL FARKLILAŞMA

İntrauterin 4. haftanın sonunda allantois tabanındaki yolk kesesinde bulunan primordial germ hücreleri, 4. haftanın başında gelişmiş olan ürogenital kabarıklığa doğru çoğalarak göç eder (7). Bu sırada stem cell (kök hücre) faktöre (SCF) gereksinim vardır. Germ hücrelerinin göçü ve genital köprüde kolonize olması için ayrıca stromal hücre kaynaklı faktör 1 (SDF1=CXCL12) ve reseptörü olan CXCR4, fibronektin gibi faktörlerin de ortamda olması gereklidir (8). Germ hücreleri yerleştikten yaklaşık bir hafta sonra, gonadal primordia bipotansiyel özelliğini kaybetmeye başlayacak, testis ya da overe farklılaşacaktır.

İntrauterin 5.haftadan itibaren gonadal primordia farklılaşmaya başlar. Bu süreçte germ hücreleri gerekli değildir. Farklılaşma WT1, NR5A1, NR0B1, CBX1/2, LHX9, EMX2, GATA4 ve SIX1/4 genlerinin kontrolündedir. Bu genlerin ürettiği proteinlerin işlevi, gen dozu ve genin ifadenme düzeyi gonadlarda farklılaşmayı belirler. Bu haftalarda genital kabarıklık/çölemik hücreler ayrılarak gonadal öncül destek hücrelerine farklılaşmak üzere alttaki mezenşime doğru ilerler (XX gonadada pre-granulosa, XY gonadada pre-sertoli hücreleri) ve farklılaşma süreci başlar. Gonadal primordiada ilk farklılaşan hücreler bu öncül destek hücreleri olup WNT4, RSPO1, CTTNB1 (beta katenin), FST (folistatin) granulosa hücrelerinin, FGF9, SOX9, PGD2 sertoli hücrelerinin farklılaşması ile ilişkili genlerdir (9-12). Bu genler 46, XX ve 46, XY gonadada eşit düzeylerde eksprese olur. Ancak bu genlerin aktivasyonu SRY varlığı ya da yokluğu ile ilişkili olarak farklılık gösterir (9-12). Destek hücreleri aynı zamanda cinsiyet spesifik farklılaşmaya neden olacak ürogenital kabarıklıktan köken alan interstisiyel steroidojenik hücrelerin de (Leyding ve teka hücreleri) farklılaşmasını indükleyecektir (5,7,13,14).

OVERYAN FARKLILAŞMADA GENETİK TEORİLER

Overyan farklılaşmadan sorumlu genlerin (WNT4, RSPO1, CTTNB1, FST, FOXL2, IRX3, BMP2) geç aktivasyonu nedeniyle 46, XX fetüste gonadlar uzun süre farklılaşma göstermeden kalır (11,15). Bu durum uzun bir süre overlerin SRY geninin yokluğu ile ilişkili olarak pasif yollarla olduğu görüşünün hâkim olmasına sebebiyet vermiştir. “varsayılan yol teorisi” olarak kabul gören bu görüş insanlarda SRY gen mutasyonu ya da delesyonu söz konusu olduğunda bipotansiyel gonadların overiyen farklılaşma göstermeyip disgenetik gonad olarak farklılaşmasının farkedilmesi ile değerini yitirmiştir (15,16). Sonuç olarak; gonadal overyan farklılaşma aktif bir süreç olup, bu süreçte farklılaşma ve stabilizasyonda rol alan pek çok düzenleyici gen ve mekanizma etkindir.

WNT/RSP01/ β -katenin ve FST sinyal yolları

WNT sinyal yolağı gonadın over yönünde farklılaşmasında anahtar özelliğindedir. Wingless-type MMTV integration site family member 4 (WNT4) ve R-spondin family member 1 (RSP01) dişi yönde farklılaşmanın merkezinde bulunan β -katenin (CTNNB1 tarafından kodlanan) sinyalinin pozitif efektörüdür (17-19).

RSP01, SRY'nin yokluğunda ifadenmesi artarak, WNT4'ün ekspresyonunu sağlar. Bu iki gen sinerjistik olarak SOX ailesi proteinlerine karşı anti-testiküler etki gösterir. SOX9 ekspresyonunu engelleyerek gonadın erkek yönde farklılaşmasını antagonize ederler (20,21). WNT4 ve RSP01 proteinleri somatik hücreler tarafından salgılanır. RSP01 ayrıca germ hücrelerinin zarında da tespit edilir, bu da RSP01 proteinin çeşitli görevlerde yer aldığını düşündürmektedir (22). WNT4 ve RSP01, WNT sinyal yolağında yer alan transkripsiyon faktörü β -katenin ve β -kateninin hedef proteinlerinin transkripsiyonunu stabilize ederek overyan farklılaşmada kritik rol oynar (23-26).

β -kateninin (CTNNB 1 geni kodlar) over farklılaşmasındaki önemi SOX9 ekspresyonunu daha fazla baskılamasından ve WNT4 bağımlı genlerin transkripsiyonunu regüle etmesinden kaynaklanır (25). Ayrıca, WNT4/RSP01 sinyalinin korunmasına ve sürdürülmesinde gerekli olan β -kateninin bu etkinliği hem somatik hem de germ hücrelerinde ifadenmesini gerektirir (26, 27).

WNT4/RSP01 sinyal yolağının dişi yönde farklılaşmada etkinleştiriyor olabileceği ve bu yolaktaki sinyallerin korunmasını sağlayan alternatif yolların işleyişini düzenlediği de bildirilmektedir. İnsülin sinyal yolu bu yollardan biri olup tirozin kinaz ailesi üyelerinden insülin reseptör (INSR /IR), IGF tip 1 reseptör (IGF1r) ve insülin reseptör ilişkili peptitten INSR/IRR) oluşur. XX karyotipli farelerde INSR, IGF1r-null mutasyonunda WNT4 ekspresyonunu azaltmıştır ve tersi söz konusu iken de IGF1r ekspresyonu önemli ölçüde azalmıştır (28).

WNT4'ün hedef genlerinden runt-related transkripsiyon faktörü 1 (Runx1) de WNT4 ekspresyonunu koruyan pozitif feed-back döngüsü oluşturur (29). Son olarak, WNT4 bağımlı genlerden biri de FST (follistatin)'dir. FST, granüloza hücrelerinden salgınır, FSH salınımını uyarır, aktivin B'yi antagonize ederek testis farklılaşmasının erken aşamalarından olan testis spesifik vaskularizasyonu engeller. RSP01/WNT4/ β -katenin sinyal yolu Şekil-1'de özetlenmiştir.

FOXL2, (Forkhead box L2), transkripsiyon faktörü olup overlerde (fetal ve adult granüloza hücre) ve göz kapağı mezenşimal hücrelerinde eksprese edilir. Overyan farklılaşmanın erken evrelerinde, özellikle de foliküler gelişimin stimülasyonunda etkili önemli bir belirteçtir (15). Bu genin overlerde foliküler apoptoza neden olan öncül genleri baskıladığı düşünülmektedir. Postnatal süreçte de aktif olan bu nükleer protein erkek cinsine özgü DMRT1 ve SOX9 gibi faktörleri baskılar. Prenatal ve postnatal dönemde farelerde FOXL2 delesyonu sonucu folliküler matürasyonun durdurduğu ve takiben overlerin atreziye uğradığı gösterilmiştir. Bunun sonucunda da SOX9 ekspresyonuna (TESCO reaktivasyonu ile) bağlı erkek yönde farklılaşma olmuş, destek hücreleri Sertoli hücrelerine dönüşmüştür (15, 30).

FOXL2, farelerde overyan farklılaşma sırasında WT1'i antagonize ederek SF1 ekspresyonunu engeller ve granuloza hücrelerinde aromataz aktivitesini uyarır (15,30). FOXL2 erkeklerdeki DMRT1 gibi kızlarda testiküler gonadal farklılaşmayı baskılar ve overyan farklılaşmanın sürdürülmesinde rol alır (31,32) (şekil-1).

MAP3K1, erkek ve dişi farklılaşma arasındaki dengede kalır, AXIN1'i sekestre ederek β -katenin stabilizasyonunda role sahiptir. AXIN1, SOX9 ve FGF9 tarafından up-regüle edilen bir gen olup normalde β - katenerin stabilizasyonunu bozarak overyan gelişimi bloke eder (30,33) .

NR0B1 (DAX1 gen) testiküler gelişimin bilinen ilk potansiyel baskılayıcısıdır. 46, XY fetüste bu genin duplikasyonu cinsiyet gelişim bozukluğuna neden olur (30). Ancak bu genin 46, XX fetüste delesyonu overyan farklılaşmayı etkilemez (30). DAX1 adrenal korteks gelişiminde de etkili olup bu gendeki fonksiyon kaybettiren mutasyonlar 46, XY olgularda konjenital adrenal hipoplazi ve hipogonadizm ile ilişkilidir (34).

Overyan farklılaşmada etkili genler ve genetik mekanizmalar gonadal disgeneziler kısmında daha ayrıntılı anlatılmıştır.

46, XX CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUKLARINA YAKLAŞIM

46, XX CGB gonadal (overyan) gelişim bozuklukları, androjen fazlalığına bağlı bozukluklar (fetal, fetoplesantal ya da anne kaynaklı) ve diğerleri olarak alt başlıklara ayrılarak değerlendirilir (Tablo-1).

KLİNİK YÖNETİM

CGB tanı aşamasında klinik yönetim üç basamakta değerlendirme ile yapılmalıdır. Perinatal öykü ve aile öyküsünün ayrıntılı alınmasını takip eden ikinci aşamada fizik muayene ile cinsiyetin karakteristik özelliklerini tanımlamak ve de Prader sınıflandırmasına göre cinsiyet gelişim bozukluğunun derecelendirmesini yapmak gerekir.

Dış genitelya muayenesinde genital tüberkülün boyutu, labioskrotal katlantının füzyonu, katlantı içinde gonad varlığı/yokluğu ve de orifis lokalizasyonu ve sayısı belirlenmelidir. Bu bulguların değerlendirmesiyle yapılan Prader evrelemesi cinsiyet gelişim bozukluğunun derecelendirilmesine olanak sağlar (35,36).

Prader evrelemesine göre (37), Şekil-2 (41) ;

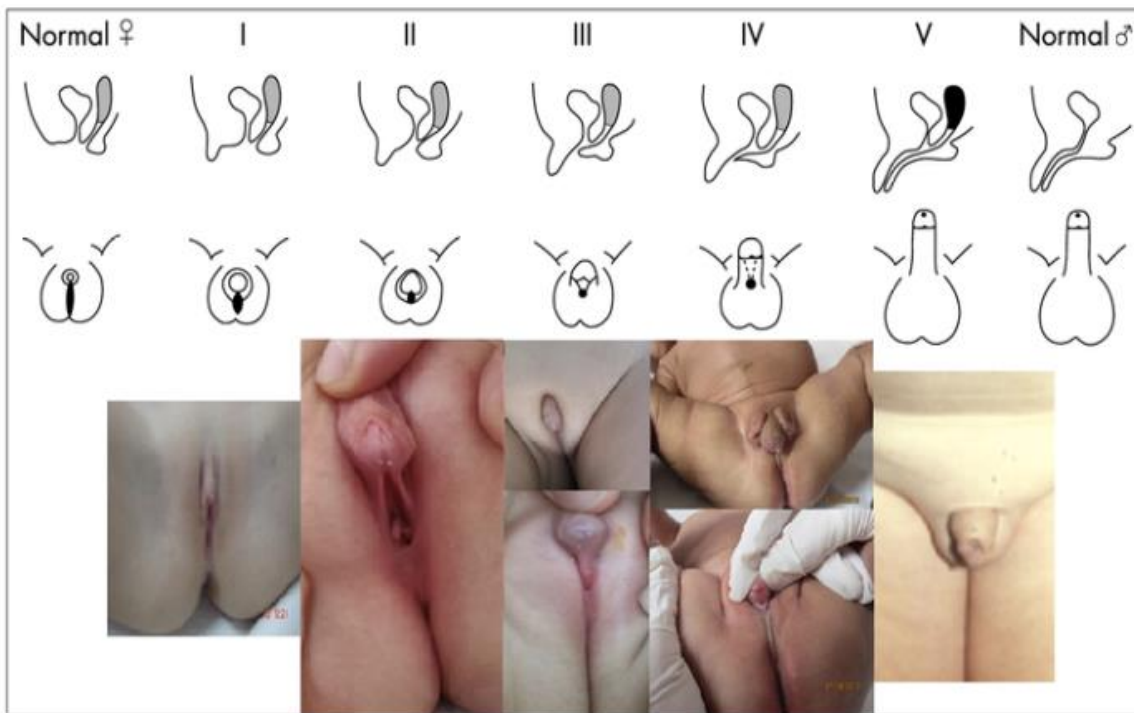
Evre 1: Labial füzyon olmaksızın kliteromegali

Evre 2: Kliteromegali ve posterior labial füzyon ürogenital sinus olmaksızın

Evre 3: İleri derecede kliteromegali, perineal açıklıkla birlikte tek bir ürogenital açıklık ve labial katlantının nerdeyse tam füzyonu

Evre 4: Penil organ görünümü , labial katlantının tam füzyonu, ürogenital açıklığın penis kökü ya da ön yüzüne yerleşimli

Evre 5 : Erkek dış genital görünüm (penis, skrotum ve üretral açıklık penil uçta yerleşimli)



CGB'da anogenital mesafe ölçümü tanısal değeri çok yüksek olmayan ancak fetal androjen maruziyetinin erken intrauterin haftalarda olduğunu gösteren bir tanı ölçütü olarak kullanılabilir (D4; 38). Bu mesafe doğumda kız cinsiyet için 0,9 +/-0.28 cm'dir (38).

LABORATUVAR (HORMONAL) DEĞERLENDİRME

Sıklıkla KAH'a bağlı cinsel gelişim bozukluğu olan 46,XX olgularda laboratuvar değerlendirmede öncelikli hedef adrenal glukokortikoid ve mineralokortikoid eksikliği sonucu hayatı tehdit edebilen sıvı-elektrolit bozukluğunun, hipoglisemi durumunun belirlenmesi olmalıdır.

Dış genitalya muayenesi kuşkulu, gonadal doku palpe edilemeyen, genital organların ve meme uçlarının hiperpigmentasyonu olan olgularda eş zamanlı 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) ölçümü de yapılmalıdır. Ancak doğumda ve postnatal ilk 2 günde 17-OHP düzeyleri yüksek olup, doğumu takip eden 1-2 gün içinde hızla düşer. Bu nedenle öneri postnatal 2. günden sonra değerlendirme yapılması yönündedir (D2, 39). Yanı sıra, plazma/serum steroidlerinin analizi için hangi biyokimyasal ölçüm yönteminin kullanıldığı da oldukça önemlidir. Bu anlamda en güvenilir yöntem ve de birden fazla steroidin aynı anda ölçülmesini sağlaması açısından Sıvı Kromatografisi - Kütle Spektrometresi (LC-MS/MS) dir (D2) (39 40).

Semptomatik bir yenidoğanda sabah saat 08:00 öncesi LC-MS/MS yöntemi kullanılarak yapılan ölçümlemede 17-OHP düzeyinin >10 ng/ml olması tanısal iken, <2 ng/ml tanıyı dışlar, ara değerler ise standart doz sentetik ACTH uyarısı ile değerlendirme gerektirir (D2; 39). Eş zamanlı enzim blokaj seviyesini belirlemek üzere LC-MS/MS ile adrenal steroid paneli verimli bir şekilde ölçülebilir.

Plazma renin aktivitesi, aldosteron eksikliğinin belirlenmesinde önemlidir. Özellikle tarama testi sonucunda KAH ön tanısı ile başvuran olgularda konjenital adrenal hiperplazi tanısı kesinleştiğinde plazma renin aktivitesi tuz kaybettiren form ile basit virilizan KAH ve 11 beta hidroksilaz eksikliği ayırıcı tanısı açısından bilgi sağlayacaktır.

Palpabl gonadı olan 46, XX karyotipli olgularda en öncelikli tanı ovotestiküler CGB iken, nadiren testiküler CGB'dur. Bu olgularda ise testiküler doku varlığını göstermek üzere yapılacak hormonal tetkikler testosteron ve AMH düzeylerinin ölçümünü içerir. Gonadotropinler de tanı için kullanılabilir ancak nihai tanı histopatolojik inceleme sonucu konulur.

RADYOLOJİK (ANATOMİK) DEĞERLENDİRME

Dış genitalyanın klinik değerlendirmesini takiben her zaman iç genital yapıların (Müllerian yapıların, gonadların), adrenal bezin ve bazen reno-üriner sistemin radyolojik olarak görüntülenmesi gereklidir (41). Ultrasonografik değerlendirme başlangıçta tercih edilen görüntülemedir. Ancak bu yöntem disgenetik /fibrotik gonadın, abdominal yerleşimli gonad/testislerin görüntülenmesinde yetersiz kalır (41). Bu durumda gonadların ve iç genital organların anatomisini tanımlamak ve detaylandırmak için manyetik rezonans görüntüleme (MRG) endikedir.

Laparoskopi özellikle gonadların daha spesifik değerlendirilmesi gerektiğinde endikedir (görüntüleme, biyopsi ve gonadektomi) (42,43). Ancak mesaneye yakın yerleşimli Müllerian yapıların ayrımını yapmakta yani derin pelvik yapıların belirlenmesinde çok da etkin değildir (41).

GENETİK DEĞERLENDİRME

Cinsiyet gelişim bozukluklarında genetik değerlendirme öncelikle kromozom analizi ve SRY geninin araştırılması ile başlar, bu değerlendirmeyi takiben genetik araştırma derinleştirilebilir.

SRY negatif olan 46,XX CGB durumunda, artmış 17-OHP düzeyleri de söz konusu ise etyolojide akla ilk gelen 21-hidroksilaz eksikliğidir, bu nedenle ilk amaç bu geni klasik dizileme yöntemi olan Sanger ve MLPA (multipleks ligasyon bağımlı prog amplifikasyonu) ile değerlendirmektir. Çünkü CYP21A2 geni ile CYP21A1 arasındaki çok benzer bir psödogenin varlığından dolayı yeni nesil dizileme ile değerlendirilmesi zordur. KAH dışında ki herhangi bir durumdan şüpheleniliyorsa (testiküler ya da ovotestüler CGB), genetik değerlendirme gonadal gelişime dahil olan spesifik genlerin (SRY, SOX9, SOX3, SOX10, RSPO1 veya WNT4) geleneksel moleküler yöntemlerle incelenmesi ile devam eder. Genetik testler bu genlerin delesyonu veya duplikasyonu gibi anormalliklerin değerlendirmesini kapsar (44,45)

21-Hidroksilaz Eksikliği

Sıklık

46, XX CGB'nin en sık nedeni konjenital adrenal hiperplazidir. 21-hidroksilaz eksikliği KAH'lı vakaların %95'inde gözlenmektedir (39). Klasik formlar için bildirilen sıklık 1:9000'den 1:15.000'e kadar değişmektedir. Sıklığı etnik/ırksal farklılıklar gösterir. Örneğin, Yupiks Eskimolar gibi bazı izole popülasyonlarda daha yüksek insidans ile 1:300–700 yenidoğanı etkilemektedir (46). Ülkemizde rutin taraması yapılan bu durumun sıklığı 1:15.067 olarak bildirilmiştir (47).

ETYOPATOGENEZ

21-hidroksilaz eksikliğine CYP21A2 gen mutasyonları (6p21.3) neden olur. Gen, 6p21.3 kromozomunda karmaşık bir genomik bölge içinde yer alır ve bir psödogen olan yaklaşık 30 kb CYP21A1P ile oldukça homologtur (%98). Bu benzerlik mayoz bölünme sırasında her iki gen arasında farklı rekombinasyonlara (hastaların %20'sinde), delesyon/duplikasyon gibi, neden olabilir. Bu nedenle de değişik fenotipik özelliklere sahip farklı seviyelerde adrenal yetmezliği olan olgulara rastlanabilir (39, 48). Geniş yapısal varyantlar genelde daha şiddetli klinik sonuçları olan hastalığa neden olur. Single-nukleotid varyantlar hastalığın en önemli nedenidir. Enzim aktivitesinin oranına bağlı olarak, kliniğin şiddeti değişkenlik gösterir. Otozomal resesif kalıtım modeli ile kalıtılan bu hastalıkta non-klasik formlar olarak isimlendirilen fenotipik özellikleri daha selim olan heterozigot hastalar tanımlanmıştır (49).

KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Enzim aktivitesi ile ilişkili olarak; klasik tuz kaybettiren, klasik basit virilizan ve non-klasik hafif klinik seyirli 3 farklı klinik tipi tanımlanmıştır.

Klasik 21-OHD eksikliğinde CYP21 geninin her iki allelinde de ağır mutasyonlar vardır. Etkilenen 46, XX bebekler, fonksiyon mutasyonlarının ağırlığı ile ilişkili olarak enzim aktivitesinin nerdeyse tama yakın kaybı ile karakterize (enzim aktivitesi %1'den az) tipik olarak kuşku genitalya ile birlikte doğar. Bu olgularda mineralokortikoid (aldosteron) eksikliği de belirgin olduğundan tanı geciktiğinde veya gözden kaçırıldığında renal tuz kaybı, kusma, hiponatremi, hiperkaleminin eşlik ettiği şiddetli dehidratasyon, metabolik asidoz, fatal hipovolemik şok tablosu gelişir. Prenatal kortizol maruziyetinin yokluğuna bağlı olarak adrenomedüller dokunun gelişimi de yetersizdir. Bu da epinefrin eksikliğine neden olarak tansiyon düşüklüğü ve hipoglisemi ile sonuçlanır (39).

Dış genital yapılar prenatal dönemden beri maruz kalınan aşırı androjen maruziyeti ile ilişkili olarak, genetik mutasyondan bağımsız, değişik derecelerde virilize olmuştur. Bazen

sadece kliteromegali bazen de tam erkek dış genital görünümüne sahip olan olgular olarak karşımıza gelebilirler. Gonadal farklılaşmaları over yönünde olan bu olgularda aşırı androjen maruziyetine rağmen iç genital yapıların yapısı ve yerleşimi normal konumdadır.

Basit virilizan formda enzim aktivitesi % 1-11 arasındadır. Bu olgular normal şartlarda tuz kaybı bulguları göstermezler ancak araya giren stres durumlarında adrenal kriz riski ile karşı karşıyadırlar. Sentez yolağındaki kısmi blokaja bağlı biriken 17-OHP'nun androjen sentezine yönelir ancak virilizasyon bulguları yenidoğan döneminde ya hiç yoktur ya da siliktir. Tanısız kaldıkları süreçte virilizasyonun devamlılığı söz konusu olduğu için genelde erken çocukluk döneminde erken pubarş, kemik yaşı ileriliği (“uzun çocuk, kısa yetişkin”), muskuler hipertrofi bulguları ile tanı alırlar (39). Bu grup hastalar için taramanın önemi erken tanı almalarına olanak tanıdığından önemlidir.

TEDAVİ

Tedavinin hedefi kortizol eksikliğini karşılanarak adrenal bez üzerindeki devamlı ACTH uyarısını böylece artmış androjen üretimini azaltmaktır (50). Çocuklarda hidrokortizon tedavisi tercih edilirken ideal doz 10-15 mg/m²/gün, kortizol sekresyonunun sirkadiyen ritmini taklit edecek (sabah yüksek, akşam daha düşük dozlarda) üç doz şekilde uygulanır (D2, 39). Mineralokortikoid replasmanı fludrokortizon ile 0.05-0.2 mg/gün dozlarında ayarlanır (D2, 39). Yenidoğanlarda fludrokortizon tedavisinin yanı sıra oral tuz desteğine de gereksinim vardır. Oral tuz (sodyum klorid) dozu 1-2 gr/gün (17-34 mEq/gün) olarak öğünlerinin bir kaçına paylaşılacak şekilde önerilmektedir (D2, 39).

Aşırı virilize olgularda önerilen erken cerrahi tedavi ürogenital mobilizasyon kullanılarak vajinoplasti, belirgin klitoromegali için ise nörovasküler koruyucu klitoroplastidir (39). Erken cerrahi müdahalenin anatomik farklılıktan kaynaklı algı karışıklığını engellemek, cinsiyet kimliğinin daha iyi gelişimi ve gelecekte daha iyi bir üreme potansiyeli sunması açısından avantajlar sunarken işlevsel/cinsel sekel riski veya tekrarlayan müdahalelere olası ihtiyaç nedeniyle bazı dezavantajları da vardır. Hafif virilize hastalarda ise erken cerrahinin ötelenmesine eğilimin olduğu bilgisi ve kararının aileyle tartışılması önerilmektedir (39).

PRENATAL TANI VE TEDAVİ

Prenatal tanı ve tedavinin öncelikli amacı 46,XX fetüste virilizasyonu engelleyerek hem postnatal süreçte cerrahi tedavi gereksinimini hem de sosyal, psikolojik stresi

azaltmaktır. Bu nedenle KAH'lı bir fetüse gebe olma ihtimali varsa prenatal tanı, tedavi ve tedavinin cinsel farklılaşmanın olduğu erken intrauterin haftalarda (6-7. haftalar) yapılması önerilmektedir (D2, 39). Yanı sıra 46,XY fetüsler için tedavinin uygunsuz olduğu da belirtilmektedir (D3, 39). Bu durumda fetal karyotipin bilinmesi ve de fetal biyolojik örneklerde CYP21A2 gen mutasyonu araştırılması önem kazanmaktadır. CYP21A2 gen mutasyonu koryonik villüs biyopsisi/amniyosentez yoluyla alınan örneklerde yapılan genetik değerlendirme ile yapılabilir. Ancak bu yollarla örnekleme gebeliğin 10-12. haftalarında yapılabildiği için bu haftalarda tanı konulsa da tedavi dış genitalyanın farklılaştığı (6-7. haftalar) süreden çok daha geç bir zamana denk gelecek ve amaca ulaşamayacaktır (39).

Maternal kanda fetal DNA analizi ile Y kromozom varlığının araştırılması 6. gebelik haftasından itibaren yapılabilir (ideal zamanlama 9.-10.haftalar), bu yöntem ile fetal cinsiyet %99 gibi bir doğruluk oranıyla teşhis edilebilir (51). Bu testin yapılması 46,XY fetüs gebeliklerde prenatal tedaviyi engellediği için önerilmektedir (D4, 39).

KAH riskinde prenatal tedavi önerisi annelere düşük doz deksametazon 20 µg/kg/gün (veya 0,5–1,5 mg/gün) verilmesi yönündedir (D3, 39). Tedavi başlandı ise fetal cinsiyet tayini ve/veya prenatal hastalık tanısı konuluncaya kadar devam edilir (D3, 39). Prenatal deksametazon kullanımının teratojenik etkileri ile ilgili yapılan değerlendirmelerde orofasiyal yarı riskinin arttığı, doğum kilosunun azaldığı, daha zayıf sözel belleğinin ve skolastik ve sosyal yeterliliğin, kendilik algısının daha zayıf olduğu yönündedir (39). Son yapılan değerlendirmelerde ise deksametazon kullanımının nörolojik yan etkileri nörogelişimsel süreçte etkili genlerin metilasyonu ile ilişkilendirilmiştir (52). Riskli gebeliklerde bu yan etkiler ile ilgili bilgilendirme mutlaka yapılmalıdır ve onay alınmalıdır.

YENİDOĞAN TARAMA

Yenidoğan KAH tarama programları 21-hidroksilaz eksikliğinde özellikle “tuz kaybı” olan formlarda komplikasyon oranını azaltarak mortalite ve morbidite riskini azaltmıştır (39). Aynı zamanda basit virilizan KAH hastalarının da erken tanı almasında önemli bir yeri vardır.

Taramada birinci kademe test, postnatal 3-5. günler arasında alınan topuk kanından 17-OHP düzeyinin florooimmünoassay yöntemi ile ölçülmesi önerilmektedir (D2, 39). Eğer birinci kademe testte 17-OHP düzeyi yüksekse pozitif prediktif değeri arttırmak üzere alınan topuk kan örneklerinin ikinci kademe testi olan LC-MS/MS yöntemi ile analizi önerilmektedir (D3, 39). Bu yöntemle 17-OHP ile eş zamanlı 21-deoksikortizol (21-S), kortizol (F), androstenodion (4AS) ve 11-deoksikortizol (11-S) düzeyleri ölçülür.

Birinci kademe teste 17-OHP için kesme değeri; ≥ 36 hafta ve/veya ≥ 2500 gr doğum ağırlığına sahip yenidoğan bebekler için 10 ng/mL ve 32-36 hafta ve/veya 1500-2500 gr doğum ağırlığı arasındaki yenidoğan bebekler için ise 15 ng/mL kabul edilir (D3, 39).

İkinci kademe testlerde ise 32-36 hafta ve/veya 1500-2500 gr doğum ağırlığı arasındaki yenidoğan bebekler için normal değerler 17-OHP < 8 ng/ml, 21-S: $< 1,5$ ng/ml, F: > 50 ng/ml, 4AS: $< 4,5$ ng/ml ve 11-S: $< 1,8$ ng/ml, ≥ 36 hafta ve/veya ≥ 2500 gr doğum ağırlığına sahip yenidoğan bebekler için normal değerler 21-S,F, 4AS ve 11-S için aynı iken 17-OHP düzeyi $< 1,5$ ng/ml' dir (D3) (39,53,54,55) .

İkinci kademe tüm steroid düzeyleri değerlendirilse de sevk için ana kriter (21-S+17-OHP)/F oranının $\geq 0,5$ olması olarak önerilmektedir (D3) (56,57,58). Ülkemizde yapılan KAH tarama çalışmalarında bu oran için kesme değeri $\geq 0,7$ olarak önerilmiştir (D3, 47).

11-BETA HİDROKSİLİZ EKSiKLiĞi

SIKLIK

11 β -hidroksilaz eksikliği, konjenital adrenal hiperplazinin ikinci en sık nedenidir ve hastaların yaklaşık %5-8'inde (1:100.000 yenidoğan) gözlenir (39,59).

ETYOPATOGENEZ

11 β -hidroksilaz enzim eksikliği, CYP11B1 genindeki mutasyonlarla ilişkilidir. CYP11B1 geni, aldosteron sentazı kodlayan kendisiyle oldukça homolog bir gen olan CYP11B2'ye yakın olarak 8q22 kromozomunda bulunur. Ancak, CYP11B1 esas olarak zona fasikülatada eksprese olurken, CYP11B2 esas olarak zona glomerulosada eksprese edilir.

Bu KAH formunda CYP11B1'deki fonksiyon kaybı mutasyonları 11-deoksikortizol (bileşik S) (sınırlı biyolojik aktivite) ve deoksikortikosteron (DOC) birikimine neden olur. Biriken mineralokortikoid aktivitesine sahip DOC ve metabolitleri plazma renin aktivitesini baskımlarken hipokalemik hipertansiyona ve metabolik alkaloza yol açar (43). Tanıda DOC artışı, PRA ve aldosteronun düşüklüğü ve 21-OHD'de olduğu gibi serum 17-OHP ve androjenlerin artışı yol göstericidir. Serum 11-deoksikortizol düzeyi genellikle 7 ng/ml üzerindedir (normal: 0,2-1,5 ng/ml) (D3) (60). Bu değer için ülkemizdeki tarama sonuç önerisi ise 10 ng/ml üzerindedir (D3), (47).

TEDAVİ

11 β -hidroksilaz eksikliğinde hastalar fludrokortizon desteğine ihtiyaç duymaz. Bu patolojinin tedavisi ve izlemi 21-hidroksilaz eksikliği olan hastalarinkine benzerdir. Bazen hipertansiyon varlığında kalsiyum kanal blokerleri (kaptopril) önerilir (60).

3- β HSD Tip 2 Eksikliği

3- β HSD'nin 23 aminoasit ile farklılık gösteren tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki izo enzimi vardır. Tip 1 karaciğer, deri, plasenta veya prostatta eksprese edilir, tip 2 ise sadece adrenal ve gonadlarda eksprese edilir. NAD⁺-bağımlı 3 β -hidroksisteroid α -hidrogenaz / Δ 5- Δ 4-izomeraz enzimi, Δ 5 steroid öncüleri, pregnenolon, 17-hidroksipregnenolon ve DHEA'nın sırasıyla Δ 4-ketosteroitlere, progesterona, 17-OHP'ye ve androstenediona dönüşmesini katalize eden iki işlevli bir enzimdir. Bu nedenle, mineralokortikoid, glukokortikoid ve seks steroidlerinin biyosentezi için gereklidir (61). Bu enzim genindeki (1p13.1) mutasyonlar sonucu düşük androjenik etkiye sahip Δ 5 steroid düzeyleri (pregnenolon, 17-hidroksipregnenolon, DHEA) artar. Δ 5 steroidler aynı zamanda estrojenin de prekürsörüdür, Bu nedenle hastalarda östrojen biyosentezi de bozulmuştur.

46, XX olgularda androjenik bulguların gelişmesi, 3- β HSD Tip 1 enzim aktivitesi sonucu DHEA'nun androstenodiona dönüşmesinden ve artan Δ 5 steroidlerden kaynaklanır (62). Artan androjenler klasik vakalarda, yenidoğan döneminde klitoral hipertrofi, posterior labial füzyona neden olurken; hafif ve klasik olmayan vakalarda dış genital yapıda belirsizlik yoktur: bunlar çocukluk yaş döneminde adrenarş bulguları (pubik-aksillar kıllanma, sivilcelenme gibi), kemik yaşı ileriliği ile ortaya çıkabilir. Adölesan yaşlarda ise hirsutizm, klitoromegali ve bazen polikistik over (PKOS) görülebilir. Yanı sıra 46,XX olgularda östrojen prekürsörü olan Δ 4 steroidlerin yetersizliği östrojen biyosentezini bozarak sekonder cinsiyet karakterlerinin yetersiz gelişimine de neden olabilir.

TANISAL HORMONAL DEĞERLENDİRME

3- β HSD tip 2 eksikliğinde pregnenolon, 17-OH pregnenolon, DHEA ve DHEA-S dahil olmak üzere Δ 5 steroidlerin konsantrasyonları önemli ölçüde yükselsede, bu steroidler 3- β HSD tip 2 Eksikliği olan ve olmayan hastalar arasında örtüşen değerler gösterebilir. Genetik olarak 3- β HSD tip 2 eksikliği kanıtlanmış hastalarla yapılan bir çalışmada LC-MS/MS kullanarak, 17-OH pregnenolon konsantrasyonunun ve 17-hidroksipregnenolon'un kortizole oranının tanısallığı gösterilmiştir (D4) (63). Genotipik olarak normal kadınlarda ise ACTH uyarı testine Δ 5 pregnenolon düzeyi 50 ng/ml (150 nmol/L) kadar yüksek konsantrasyonlarda ölçülmüştür. Bu çalışmada genetik olarak 3- β HSD tip 2 eksikliği tanısı

almış hastaların $\Delta 5 - 17\text{-OH}$ pregnenolon minimum serum konsantrasyonları yaşa göre değişiklik gösterip tanı için kısmen de olsa hormonal referans sağlayabilmektedir (D4) (63):

Yenidoğanlarda ≥ 126 ng/ml

Tanner evre 1 çocuklarda $\geq 54,9$ ng/ml

Prematüre pubarşlı çocuklarda $\geq 97,9$ ng/ml

Yetişkinlerde $\geq 96,2$ ng/ml

Bu yaklaşık değerler başka bir seri çalışma ile de desteklenmiştir. Bu çalışmaya göre uyarılmış $\Delta 5 - 17\text{-hidroksipregnenolon}$ değerinin 50 ng/mL veya üzerinde olması tanısal olarak önerilmiştir (D4) (64).

TEDAVİ

Glukokortikoid (hidrokortizon) ve mineralokortikoid (fludrokortizon asetat) tedavisi özellikle ergenlik döneminde adrenal öncülerden sentezlenen aşırı androjen üretimini önlemek için standart dozların biraz üzerinde önerilmektedir.(D4)(65). Klasik olgularda beklenen ergenlik döneminde, cinsiyete uygun dozlarda androjenlerin veya östrojenlerin başlanması gerekir. Kız cinsiyette östrojen tedavisine progestinler de eklenmeli ve dozlar yavaş yavaş yetişkinlerin ihtiyacı olan dozlara çıkarılmalıdır (D4) (65).

GLUKOKORTİKÖİD RESEPTÖR MUTASYONU

Primer generalize glukokortikoid direnci glukokortikoidlere karşı hedef doku duyarsızlığı ile karakterizedir. Bu bozukluk, glukokortikoid reseptör (NR3C1) genindeki (OMIM 615962) heterozigot fonksiyon kaybı mutasyonları ile ilişkili olabilir. Glukokortikoid reseptöründe (NR3C1) fonksiyon kaybı sonucu glukokortikoid direnci olan bu hastalarda kortizol düzeyleri artmış olsa da hiperkortizolemi bulguları yoktur. Tıpkı kortizol yetmezliklerinde olduğu gibi hastalarda artan ACTH uyarısı ile adrenal mineralokortikoid, androjen düzeyleri de artar. Klinik bulguların spektrumu 46,XX fetüslerin virilizasyonu, prematür pubarş, hipertansiyon, hipokalemi, ve adolesan /erişkin yaşlarda hirsutizm ve infertilitedir. Tedavide sentetik glukokortikoidler (deksametazon) kullanılır (30).

2-FETOPLESANTAL ANDROJEN FAZLALIĞI

P450 OKSİDOREDÜKTAZ (POR) EKSİKLİĞİ

P450 oksidoredüktaz (*POR*) geni kromozom 7q11.2'de lokalizedir. *POR* geni tarafından kodlanan bu enzim, NADPH'den mikrozomal steroidojenik enzimlere, CYP21A2

(21 hidroksilaz), CYP17A1 (17 alfa hidroksilaz) ve CYP19A1(aromataz), elektron vericisi olarak görev görür. *POR* genindeki mutasyonlar sonucu bu enzimlerin aktiviteri bozularak, enzim eksikliği varmış gibi, glukokortikoid ve seks hormonlarının sentezini etkiler (66).

POR eksikliğinde iskelet malformasyonları ayırt edici klinik özellik olup iskelet patolojilerinin altında yatan mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Steroidojenik enzimler dışında *POR* bağımlı bazı enzim aktiviterinde meydana gelebilecek fonksiyon bozuklukları ile ilgili bir takım hipotezler iskelet patolojilerinden sorumlu tutulmaktadır. Bunlardan biri retinoik asidi parçalamakla görevli *POR* bağımlı bir enzim olan CYP26B1'de gelişen fonksiyon bozukluğu embriyogenez sırasında uygun olmayan bir şekilde yüksek düzeylerde retinoik asit üretilmesine neden olmaktadır. Sonuçta yüksek düzeylerdeki retinoik asit etkisi ile çok çeşitli ekstremit malformasyonları gelişebildiği öne sürülmektedir (67). Diğer bir hipotez ise; yine *POR* bağımlı enzimler olan ve kollajen sentezinde görevli olan Skualen epoksidaz ve CYP51A1'de ortaya çıkan fonksiyon bozukluğu kusurlu kolesterol sentezine neden olarak, birçok embriyonik yapının büyümesinde, modellenmesinde ve morfogenezinde kritik olan hedgehog proteinin hatalı sinyal vermesine ve iskelet malformasyonlarına neden olmaktadır (68).

POR eksikliğinde glukokortikoid sentezindeki yetersizlik genellikle kısmidir, bazal kortizol düzeyleri genelde normaldir, ancak strese kortizol yanıtı yetersizdir (69). Mineralokortikoid eksikliği beklenmez. Ancak bazı hastalarda, spesifik *POR* mutantları tarafından 21-hidroksilaz yerine 17-hidroksilazın tercihli inhibisyonu, mineralokortikoid birikimine yol açarak kan basıncı yüksekliğine neden olabilir (70)

KLİNİK

46, XX karyotipli *POR* eksikliği olan yenidoğanlarda intrauterine aşırı androjene maruziyet sonucu dış genital organların virilizasyonu olur. Virilizasyonun derecesi genelde Prader evre 1-3 düzeyindedir. Virilizasyon artan 17 OHP'nun arka yolak aracılığıyla DHT ve diğer androjenlere dönüşümünden kaynaklanır (40). Bu patolojinin diğer konjenital adrenal hiperplazi formlarına kıyasla özelliği, progresif postnatal virilizasyonun olmamasıdır (71). Bu sonuç, DHT üretimine yol açan ve sadece doğum öncesi dönemde aktif olan alternatif "arka kapı yolunun" (CYP21A2 eksikliğine ikincil) varlığına bağlıdır. Doğumdan sonra yolun etkinliği azalır; bu nedenle, her iki cinsiyette de seks steroid eksikliği gelişir (61). Bunun sonucu olarak etkilenen 46, XX hastalar pubertal dönemde, sıklıkla belirgin hipergonadotropik hipogonadizmin varlığı ile karakterize sekonder seks karakterlerinin

gelişiminde gecikme gösterir ve torsiyon eğilimi olan büyük çaplı over kistleri tespit edilebilir (72).

POR eksikliği sonucu virilize olan hastalarda cinsiyet yönelimi dışı yöndedir. Literatürde Prader 4/5 düzeyinde virilize olan birkaç vakanın multidisipliner değerlendirme ve ebeveyn görüşleri dikkate alınarak atanmış erkek cinsiyeti dışı cinsiyete kaydırılmıştır (71).

Etkilenen fetüsün annelerinde akne, hirsutizm veya klitoral hipertrofi gibi androjenik bulgular, maternal virilizasyon, gözlemlenebilir. Bu bulgular postpartum geriler.

POR eksikliği olan yenidoğanlar Antley-Bixler (73) tarafından tarif edilene benzeyen karmaşık, ağırlıklı olarak kraniyofasiyal iskelet anomalilerinin belirgin olduğu klinik bulgularla da tanı alabilir (73). Kraniyofasiyal anomaliler; brakisefali, proptozis, koanal stenoz ve en sık koronal ve lambdoid sutureleri tutan ve şiddetli hidrosefali gelişimine yol açabilen orta yüz hipoplazisi ile karakterizedir. Diğer sık görülen iskelet anormallikleri, radyo-humeral sinostoz, femurların konjenital eğriligi, kamptodaktili ve araknodaktili gibi el ve ayak malformasyonlarını içerebilir (66).

Laboratuvar bulguları arasında, pregnenolon ve progesteron yüksekliği, 21-OHD'ne göre daha düşük düzeylerde olmakla birlikte 17OHP yüksekliği ve 17-alfa hidroksilaz/17,20 liyaz eksikliğine benzer şekilde azalmış androjen düzeyleri sayılabilir (D4) (40,74).

Karakteristik olarak, POR eksikliğinden etkilenmiş bir çocuğa gebe annelerde, doğum öncesi üçlü taramalarda serum estriol düzeyi düşük bulunur; takiben annenin üriner steroid düzeylerine bakılarak gözlemlenen yüksek androjen atılımı tanısız olarak ek bilgi sağlayabilir. (D4) (75).

TEDAVİ

POR eksikliğinde tedavinin öncelikli hedefi glukokortikoid eksikliğini replase etmek ve pubertal yaşta ikincil cinsiyet karakterlerinin gelişimini sağlamaktır. Cinsiyet gelişim kusuru olup olmadığına bakılmaksızın glukokortikoid replasmanı hastaların neredeyse %90'ına gerekirken bu hastaların %50'sinin ihtiyacı kalıcı, kalan %50'nin bir kısmında ise sadece hastalık ya da major cerrahi işlemler sırasında stres dozlarında replasman gerekir (D4) (76). Androjen birikimi olmadığı için tedavide ACTH baskılanmasını hedeflenmez bu nedenle glukokortikoid replasman dozunun mümkün olan en düşük dozlarda yapılması önerilir (D4) (77). Stres dozlarına ihtiyaç ACTH uyarı testlerine alınan kortizol yanıtlarına göre belirlenir (D4) (77).

Kız cinsiyette pubertal süreçte östrojen replasmanı gerekebilir bu amaçla hepatik ilk geçiş metabolizmasını önlemek için, tercihen bir östrojen yaması kullanılması önerilir (D4;

78). Östrojen ve glukokortikoidi metabolize eden CYP3A4 enzim aktivitesi POR mutasyonlarından etkilenebildiği için hormon replasmanı yapılırken hepatik klirensin azalabileceği ve replase edilen dozların beklenen dolaşım düzeylerinden daha yüksek olması muhtemeldir (D4) (78).

AROMATAZ EKSİKLİĞİ

Aromataz eksikliği kromozom 15q21.1 üzerinde yer alan CYP19A1 genindeki mutasyonların neden olduğu nadir bir genetik durumdur. Aromataz enzimi plasenta, overler, kas, karaciğer, yağ dokusu, beyin ve saç folikülleri gibi pek çok dokuda androjenlerin (C19 steroidler) östrojenlere (C18 steroidler) dönüşümünü sağlar. Bu enzim geninde meydana gelen inaktive edici mutasyonlar östrojen eksikliği ve androjen fazlalığı ile sonuçlanır (71).

Aromataz, androstenedion, testosteron ve 16- α -hidroksi-DHEA (16- α -hidroksiandrostenedion'a dönüştürüldükten sonra), bu üç öncül androjenu sırasıyla estron, estradiol ve estriol'a katalize eder. Aromataz aktivitesi olmayan fetüsler, fetal adrenal bez tarafından üretilen DHEA-S'yi plasentada östrojenlere dönüştüremezler; bu nedenle DHEA-S, hem fetüsün hem de annenin virilizasyonu ile sonuçlanan testosterona dönüştürülür (30).

KLİNİK

Aromataz eksikliği olan hastaların klinik özellikleri cinsiyete, yaşa ve enzimatik aktiviteye bağlı olarak değişir. Aromataz eksikliği, intrauterin androjen konsantrasyonunda artışa yol açar, bu da kızlarda dış genital bölgede değişen derecelerde postnatal virilizasyona neden olur. Bebeklik ve çocukluk döneminde, genellikle aromataz eksikliği semptomları yoktur, ancak bazı kız hastalarda, hipotalamik-hipofiz-gonadal ekseninde geri bildirim mekanizmalarındaki hafif değişiklikler nedeniyle yumurtalık kistiyle ilişkili abdominal semptomlar olabilir (79).

Aromataz eksikliği adölesan yaştaki kızlarda östrojen eksikliğine bağlı olarak gecikmiş puberte, hipergonadotropik hipogonadizm, multikistik overler ve primer amenore gibi bir takım klinik durumlara yol açabilir. Ayrıca gecikmiş epifiz kapanmasına, önikoid iskelet yapısına, her iki cinsiyette osteopeni/ osteoporozu neden olur. Androjen fazlalığına bağlı olarak akne, hirsutizm ve kliteromegali gibi virilizasyon belirtileri de mevcut olabilir (80).

Aromatize edilmemiş fetoplasental ve maternal androjen öncülleri, plasentada ve ayrıca periferik maternal dokularda testosterona dönüştürülür, bu da annelerinin çoğunda erken başlangıçlı (12 hafta) veya geç başlangıçlı (30 haftaya kadar) virilizasyon bulgularına yol açar. Gebelik sürecinde annede ortaya çıkan virilizasyon bulguları, sivilcelenme, hirsutizm, ses kalınlaşması, frontal kellik gibi bulgular tanı için uyarıcı bulgulardır. Bu bulgular varlığında annede artmış androjen düzeyleri (androstenodion, DHEA-S04 , özellikle testosteron), estrojen düzeylerinde (estriol) düşüklük önemlidir (D4, 81). Doğumdan sonra virilizasyon belirtileri yavaş yavaş kaybolur ve androjen seviyeleri normale döner (D3,D4) (82,83)

Tanısal süreç özetlenecek olursa: kuşkulu genitelyasi olan, gonad palpe edilmeyen bir yenidoğanda KAH ekarte edildikten sonra annede gebelikte virilizasyon öyküsünün varlığı, mini pubertede prime gonadal yetmezliğin biyokimyasal bulguları ile androjen düzeylerindeki yükseklik , estrojen (estradiol) düşüklüğü, multiple overyan kistler aromataz eksikliği için ön tanı oluşturur (D4) (80,81). İnfantil dönemde büyük hemorajik kistler ipucu olabilir. Ancak kesin tanı CYP19A1 gen analizi ile konulabilir (74).

TEDAVİ

Aromataz eksikliği tedavisinde kanıta dayalı bilgi düzeyi düşük olduğu için mevcut tedavi yaklaşımları özetlenecektir. Bugüne kadar, östrojen yetersizliğinin sonuçlarını önlemek için östrojen uygulamasının etkisine ilişkin bilgiler sınırlı ve belirsizdir. Etkilenen hastalarda uygun östrojen replasman tedavisi dozu ve bebeklik ve çocukluk döneminden itibaren düşük doz östrojen tedavisine başlamanın yararlılığı konusunda bir fikir birliği yoktur. Literatürde puberte öncesi ve pubertede olan farklı yaşlarda 10 hastaya uygulanan östrojen tedavisi ile ilgili bilgiler sunulmuştur. Çoğu hastaya, tedavi ergenliği indüklemek için 9,6 ila 14 yaşlarında uygulanmıştır. Genel olarak, östrojen yanıtının klinik belirtilerine göre artan dozlarda oral konjuge östrojen kullanılmış ve menarşi indüklemek için progestojenler eklenmiştir. Bununla birlikte, bu tedavi modelinin vakaların yaklaşık yarısında kemik matürasyonunu iyileştirdiği, yüksek gonadotropin seviyelerini baskıladığı, over kistlerini geriletmediği ve menarşi indüklediği, ancak kalan yarısında bunların sağlanmasında yetersizliklerin gözlemlendiği raporlanmıştır (D4) (84,85).

Aromataz eksikliğinde beynin fetal hiperandrojenemiye maruziyeti sonucu hastaların cinsel kimlik algısı ile ilgili literatürde çok az veri bulunmaktadır. Ayrıntılı psikoseksüel

çalışmalar rapor edilmemiş olmasına rağmen aromataz eksikliği olan olguların pek çoğunda dişi psikoseksüel yönelim gözlemlenmiş ve çoğu 46,XX olgu, kadın cinsiyette yetiştirilmiştir (D4,71).

Maternal Androjen Fazlalığı (Gestasyonel Hiperandrojenizm)

Genel olarak, 46, XX fetüs plasental aromatazasyon yoluyla maternal kaynaklı aşırı androjenik etkiden korunur. Ancak, bazen annenin gebelik boyunca maruz kaldığı androjen veya ekzojen kaynaklı progestojenler (örn., noretindron, etisteron, noretinodrel, medroksiprogesteron asetat veya danazol) plasental aromatazasyon kapasitesini aşarak fetal virilizasyona neden olabilir (30,86).

Normal gebelik, maternal serum androjenlerinde ilerleyici bir artışla karakterizedir ve son trimesterde gebelerde testosteron düzeyleri zirve yapar. Ancak serbest androjen düzeyleri (testosteron) gebelik sırasında seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) düzeylerinde ki artıştan dolayı ilk iki trimesterde minimum düzeyde artar. Son trimesterde ise testosterondaki artış SHBG'ninkini geçtiği için üçüncü trimesterde daha belirgin bir artış gösterir. Bu dönemde testosteron düzeyleri 50 ila 120 ng/dL aralığına çıkabilir (87).

Gestasyonel hiperandrojenizmi olan bir anneyi değerlendirirken, hedefler androjen fazlalığının kaynağını belirlemek, fetal virilizasyon riskini belirlemek ve hiperandrojenizmin benign ve malign nedenlerini ayırt etmektir. Maternal hiperandrojenizm gebelik öncesi ve gebelikte gelişen nedenler olarak değerlendirilmelidir. Polikistik over sendromu (PCOS) ve konjenital adrenal hiperplazi (KAH) gebelik öncesinde hiperandrojenemiye neden olan en sık durumlardır. Ancak her iki durumda da plasentalın güçlü aromatazasyon yeteneği sayesinde fetüsün virilizasyonunu nadirdir (88).

Gebelikte ilişkili olarak ortaya çıkan ve doğum sonrası gerileyen luteomalar ve teka lutein kistleri benign hiperandrojenizm nedenlerdendir. Luteomalar genelde ilk trimesterde ortaya çıktığından fetal virilizasyon riski teka lutein kistlerinden daha fazladır (89). Oldukça nadir görülen nedenler arasında ise Sertoli-Leydig hücreli tümörler ve Krukenberg tümörleri (gastrointestinal, özellikle gastrik karsinomların yumurtalık metastazları) yer alır (30,86).

MATERNAL HİPERANDROJENİZMDE TANI

Tanıda annede ortaya çıkan hiperandrojenik bulguların farkedilmesi önemlidir. Bulgular sivilcelenme, hirsutizm gibi hafif belirtilerden frontal kellik, klitoromegali ve ses kalınlaşması gibi daha şiddetli semptomlarla karakterize olabilir (87). Serum testosteron,

androstenedion, DHEAS düzeylerindeki artışın belirlenmesi tanısaldır. Görüntüleme yöntemleri ile overyan/adrenal kitle varlığı araştırılmalıdır.

Fetal virilizasyon bulguları ilk trimesterde androjenik maruziyet söz konusu ise kliteromegali, posterior labial füzyon ile karakterize olabilirken, intrauterin 12. haftadan sonra labial füzyon beklenmezken kliteromegali riski sürer (89).

TEDAVİ

Medikal tedavi seçenekleri (anti-androjenler, spiranolakton) kontrendikasyonları nedeniyle tercih edilemez. Kitle varlığında eğer malign bir kitle ise cerrahi gerekir. Ancak luteoma, luteal kist gibi durumlarda bası bulguları varlığında cerrahi düşünülebilir (87,89).

DİĞER NEDENLER

Müllerian yapıların defektif morfogenezi

Müllerian kanal anomalileri (MDA), dişi üreme yollarının embriyonik gelişim sürecinde farklılaşmasından kaynaklanan gelişimsel bozukluklarıdır. Sıklığı genel kadın popülasyonunda %6.7 ve tekrarlayan düşükleri olan kadınlarda %16,7'dir. Bu anomalilerden etkilenen hastalar yüksek oranda infertilite, ilk trimester gebelik kayıpları, erken doğum, plasenta retansiyonu, fetal büyüme geriliği ve fetal malprezentasyonlar gibi risklerle karşı karşıyadırlar. Klinik önemlerine rağmen, MDA'ların etiyolojisi ve patogenezi, kısmen karmaşıklıklarından ve kısmen de çalışma ve hasta sayısındaki yetersizlikten dolayı tam olarak anlaşılammıştır. Bu anomaliler, genotip-fenotip korelasyonu olmayan tek bir üreme organının izole gelişim kusurundan çoklu organ aplazisine kadar değişen heterojen bir klinik çeşitlilik gösterir. Hastalar diğer sistemlerle ilişkili anomaliler veya sendromlarla birlikte ortaya çıkabilir. Fenotipik penetrasyonu değişken olan bu gelişimsel bozuklukta aynı genomik sapma farklı klinik tablolarla prezente olabilir. Bu da etyolojide genetik faktörlerin yanı sıra başka faktörlerin de etkili olduğunu düşündürmektedir (90).

Uterin farklılaşma sırasında oluşabilecek uterus füzyon ve septal rezorpsiyon anormallikleri sıklıkla karşılaşılr (91). Ancak bu alt başlıkta Müllerian yapıların defektif gelişimi ile ilişkili sendromlardan bahsedilecektir.

Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser sendromu

Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser (MRKH) sendromu, normal sekonder cinsel gelişimi ve 46, XX karyotipi olan kadınlarda uterus, serviks ve üst vajina dahil olmak üzere bazı Müllerian kaynaklı üreme yapılarının aplazisi ile karakterize konjenital morfogenez kusurudur. Müllerian farklılaşma bozukluklarının çoğunda Müllerian aplazi söz konusudur, bu özelliği gösteren klinik vakaların %90'ı MRKH olarak teşhis edilir ve bu durumun

insidansı 1 :4500-5000'dir. Etyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber hastaların az bir kısmında WNT4 geninde tanımlanmıştır. MRKH tipik olarak servikovajinal yokluk, bikornuat veya rudimenter uterus ile kendini gösterir (92). Anormal fallop tüp gelişimi, overian/tubal agenezi nadiren bildirilmiş olsa da, genellikle endokrin fonksiyonel bozukluk olmaksızın fallop tüpleri ve overler normal görünümüne sahiptir (93).

MRKH sendromu, yalnızca üreme sistemi anomalisi varsa Tip I, farklı sistemlerin etkilendiği durumlar ise Tip II olarak sınıflandırılır. Tip I bozukluklar, MRKH vakalarının %44'ünü oluşturur. Tip I MRKH'li hastalar, genellikle asemptomatiktir, sekonder seks karakterlerinin gelişimi normal olan hastalar primer amenore nedeniyle genellikle geç ergenlik döneminde teşhis edilir. MRKH Tip II tipik olarak renal ve spinal sistemlerle ilgili başka anormallikler de içerebilir. MRKH tip II'nin en şiddetli formu, Müllerian kanal aplazisi, tek taraflı renal agenezi ve servikotorasik somit anomalileri sendromudur (94). MURCS hastalarının yaklaşık %19'unda tespit edilir. Ek olarak, MRKH Tip II'de kalp malformasyonları ve işitme bozukluğu nadiren gözlenebilir (95). Müllerian kanallarının ve MRKH Tip II'deki farklı organların eşlik eden aberasyonları, organogenezi veya kromozomal yeniden düzenlemeleri yöneten korunmuş ana moleküler yollarda bir bozulma olduğunu düşündürür. Genel utero-serviks vajinal atrezisi sergileyen bir MRKH formu hiperandrojenizm ile ilişkilendirilmiştir (OMIM 158330)

Herlyn-Werner-Wunderlich sendromu (HWWS; OMIM 192050), El-Ayak-Genital sendromu (HFGS; OMIM 140000) sıklığı bile tam bilinmeyen nadir müllerian morfogenez defektleri arasındadır.

KAYNAKLAR

1. Sax L: How common is intersex? A response to Anne Fausto-Sterling. J Sex Res 2002;39:174-178.
2. 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;191:783–789.
3. Jaruratanasirikul, S. and Engchaun, V. Management of children with disorders of sex development: 20-year experience in southern Thailand. World J. Pediatr.2014; 10, 168-174.

4. Öcal G., Berberoğlu, M., Sıklar, Z., Aycan, 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, 6-11.
5. Rey, R.; Josso, N.; Racine, C. Sexual Differentiation. In *Endotext -NCBI Bookshelf ; Feingold, K.R., Anawalt, B., Boyce, A., Chrousos, G., de Herder, W.W., Dhatariya, K., Dungan, K., Hershman, J., Hofland, H., Kalra, S., et al., Eds.; MDText.com, Inc: South Dartmouth, MA, USA, 2020; pp. 2000–2027.*
6. Miller, L.W.; Flück, C.E.; Breault, D.T.; Feldman, B.J. The Adrenal Cortex and Its Disorders. In *Sperling Pediatric Endocrinology, 5th ed.; Sperling, M.A., Ed.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2021; pp. 425–490.*
7. Knarston I, Ayers K, Sinclair A. molecular mechanism associated with 46,XX disorders of sexual development. *Clinical Science* 2016; 130, 421–432.
8. Kucia M, Jankowski K, Reza R, Wysoczynski M, Bandura L, Allendorf DJ, Zhang J, Ratajczak J, Ratajczak MZ. CXCR4-SDF-1 signalling, locomotion, chemotaxis and adhesion. *J Mol Histol.* 2004; 35(3):233-45.
9. Karl, J. and Capel, B. (1998) Sertoli cells of the mouse testis originate from the coelomic epithelium. *Dev. Biol.* 203, 323–333.
10. Rotgers, E.; Jørgensen, A.; Yao, H.H.C. At the crossroads of fate-Somatic cell lineage specification in the fetal gonad. *Endocr. Rev.* 2018, 39, 739–759.
11. Stévant, I.; Nef, S. Genetic Control of Gonadal Sex Determination and Development. *Trends Genet.* 2019, 35, 346–358.
12. Nef, S.; Stévant, I.; Greenfield, A. Characterizing the bipotential mammalian gonad. *Curr. Top. Dev. Biol.* 2019; 134, 167–194.
13. Lin, Y.T.; Capel, B. Cell fate commitment during mammalian sex determination. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2015; 32, 144–152.
14. Ungewitter, E.K.; Yao, H.H.C. How to make a gonad: Cellular mechanisms governing formation of the testes and ovaries. *Sex. Dev.* 2013; 7, 7–20.
15. Lucas-Herald, A.K.; Bashamboo, A. Gonadal development. *Endocr. Dev.* 2014, 27, 1–16.
16. Jost, A. A new look at the mechanism controlling sex differentiation in mammals. *Johns Hopkins Med. J.* 1972, 130, 28–36.
17. Kim Y., Kobayashi A., Sekido R., DiNapoli L., Brennan, J., Chaboissier, M.-C., Poulat, F., Behringer, R.R., Lovell-Badge, R. and Capel, B. Fgf9 and Wnt4 act as antagonistic signals to regulate mammalian sex determination. *PLoS Biol.* 2006; 4, e187.

18. Vainio, S., Heikkilä, M., Kispert, A., Chin, N. and McMahon, A.P. Female development in mammals is regulated by Wnt-4 signalling. *Nature* 1999; 397, 405-409.
19. Chassot, A.-A., Ranc, F., Gregoire, E.P., Roepers-Gajadien, H.L., Taketo, M.M., Camerino, G., de Rooij, D.G., Schedl, A. and Chaboissier, M.C. Activation of beta-catenin signaling by Rspo1 controls differentiation of the mammalian ovary. *Hum. Mol. Genet.* 2008; 17, 1264–1277.
20. Cederroth CR, Pitetti JL, Papaioannou MD, Nef S: Genetic programs that regulate testicular and ovarian development. *Mol Cell Endocrinol* 2007;265-266:3–9.
21. Schuijers J, Clevers H: Adult mammalian stem cells: the role of Wnt, Lgr5 and R-spondins. *EMBO J* 2012;31:2685–2696.
22. Smith, C.A., Shoemaker, C.M., Roeszler, K.N., Queen, J., Crews, D. and Sinclair, A.H. Cloning and expression of R-Spondin1 in different vertebrates suggests a conserved role in ovarian development. *BMC Dev. Biol.* 2008; 8, 72.
23. Tomizuka, K., Horikoshi, K., Kitada, R., Sugawara, Y., Iba, Y., Kojima, A., Yoshitome, A., Yamawaki, K., Amagai, M., Inoue, A. et al. (2008) R-spondin1 plays an essential role in ovarian development through positively regulating Wnt-4 signaling. *Hum. Mol. Genet.* 17, 1278–1291.
24. Heikkilä, M., Prunskaitė, R., Naillat, F., Itäranta, P., Vuoristo, J., Leppäluoto, J., Peltoketo, H. and Vainio, S. (2005) The partial female to male sex reversal in Wnt-4-deficient females involves induced expression of testosterone biosynthetic genes and testosterone production, and depends on androgen action. *Endocrinology* 146, 4016–4023.
25. Maatouk, D.M., DiNapoli, L., Alvers, A., Parker, K.L., Taketo, M.M. and Capel, B. Stabilization of beta-catenin in XY gonads causes male-to-female sex-reversal. *Hum. Mol. Genet.* 2008; 17, 2949–2955.
26. Liu, C.-F., Parker, K. and Yao, H.H.-C. WNT4/beta-catenin pathway maintains female germ cell survival by inhibiting activin betaB in the mouse fetal ovary. *PLoS One* 2010; 5, e10382.
27. Manuylov, N.L., Smagulova, F.O., Leach, L. and Tevosian, S.G. Ovarian development in mice requires the GATA4-FOG2 transcription complex. *Development* 2008; 135, 3731–3743).
28. Chassot, A.-A., Bradford, S.T., Auguste, A., Gregoire, E.P., Pailhoux, E., de Rooij, D.G., Schedl, A. and Chaboissier, M.-C. WNT4 and RSPO1 together are required for cell proliferation in the early mouse gonad. *Development* 2012; 139, 4461–4472.

29. Naillat, F., Yan, W., Karjalainen, R., Liakhovitskaia, A., Samoylenko, A., Xu, Q., Sun, Z., Shen, B., Medvinsky, A., Quaggin, S. et al. Identification of the genes regulated by Wnt-4, a critical signal for commitment of the ovary. *Exp. Cell Res.* 2015; 332, 163–178.
30. Rey, R.A.; Houk, C.P.; Witchel, S.; Lee, P.A. Disorders of Sex Development. In Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 10th ed.; Gardner, D.G., Shoback, D., Eds.; McGraw-Hill Medical: New York, NY, USA, 2018; pp. 501–547.
31. Lindeman, R.E.; Gearhart, M.D.; Minkina, A.; Krentz, A.D.; Bardwell, V.J.; Zarkower, D. Sexual cell-fate reprogramming in the ovary by DMRT1. *Curr. Biol.* 2015, 25, 764–771.
32. Huang, S.; Ye, L.; Chen, H. Sex determination and maintenance: The role of DMRT1 and FOXL2. *Asian J. Androl.* 2017, 19, 619–624.
33. Loke, J.; Pearlman, A.; Radi, O.; Zuffardi, O.; Giussani, U.; Pallotta, R.; Camerino, G.; Ostrer, H. Mutations in MAP3K1 tilt the balance from SOX9/FGF9 to WNT/ β -catenin signaling. *Hum. Mol. Genet.* 2014, 23, 1073–1083.
34. McCabe, E.R.B. DAX1: Increasing complexity in the roles of this novel nuclear receptor. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2007, 265–266, 179–182.
35. Bouvattier, C. Disorders of Sex Development : Endocrine Aspects. In *Pediatric Urology*; Gearhart, J.P., Rink, R.C., Mouriquand, P.D.E., Eds.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2010; pp. 459–475.
36. Cools, M.; Nordenström, A.; Robeva, R.; Hall, J.; Westerveld, P.; Flück, C.; Köhler, B.; Berra, M.; Springer, A.; Schweizer, K.; et al. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): A Consensus Statement. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018, 14, 415–429.
37. Makiyan, Z. Systematization of ambiguous genitalia. *Organogenesis* 2016, 12, 169–182.
38. Sperling 2014 Backeljauw, P. F., Dattani, M. T., Cohen, P., Rosenfeld, R. G., Chapter 5 Ambiguous Genitalia. Sperling, M. (2014). *Pediatric endocrinology*.
39. Speiser, P.W.; Arlt, W.; Auchus, R.J.; Baskin, L.S.; Conway, G.S.; Merke, D.P.; Meyer-Bahlburg, H.F.L.; Miller, W.L.; Murad, M.H.; Oberfield, S.E.; et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018, 103, 4043–4088.
40. Kamrath, C.; Wudy, S.A.; Krone, N. Steroid biochemistry. *Endocr. Dev.* 2014, 27, 41–52.
41. Ahmed, S.F. ; Achermann, J.C.; Arlt, W.; Balen, A.H.; Conway, G.; Edwards, Z.L.; Elford, S.; Hughes, I.A.; Izatt, L.; Krone, N.; et al. UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development. *Clin. Endocrinol.* 2011, 75, 12–26.

42. Chavhan, G.B.; Parra, D.A.; Oudjhane, K.; Miller, S.F.; Babyn, P.S.; Salle, J.L.P. Imaging of ambiguous genitalia: Classification and diagnostic approach. *Radiographics* 2008, 28, 1891–1904.
43. 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? *Eur. J. Radiol.* 2012, 81, 2403–2410.
44. Tobias ES, McElreavey K: Next generation sequencing for disorders of sex development. *Endocr Dev* 2014;27:53–62.
45. Arboleda VA, Lee H, Sánchez FJ, Délot EC, Sandberg DE, Grody WW, Nelson SF, Vilain E: Targeted massively parallel sequencing provides comprehensive genetic diagnosis for patients with disorders of sex development. *Clin Genet* 2013;83:35–43.
46. Therrell, B.L.; Berenbaum, S.A.; Manter-Kapanke, V.; Simmank, J.; Korman, K.; Prentice, L.; Gonzalez, J.; Gunn, S. Results of screening 1.9 million Texas newborns for 21-hydroxylase- deficient congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics* 1998, 101, 583–590.
47. 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.
48. Krone, N.; Braun, A.; Weinert, S.; Peter, M.; Roscher, A.A.; Partsch, C.J.; Sippell, W.G. Multiplex minisequencing of the 21- hydroxylase gene as a rapid strategy to confirm congenital adrenal hyperplasia. *Clin. Chem.* 2002, 48, 818–825.
49. Abreu, A.P. ; Dauber, A.; Macedo, D.B.; Noel, S.D.; Brito, V.N.; Gill, J.C.; Cukier, P.; Thompson, I.R.; Navarro, V.M.; Gagliardi, P.C.; et al. Central Precocious Puberty Caused by Mutations in the Imprinted Gene MKRN3. *N. Engl. J. Med.* 2013, 368, 2467–2475.
50. Honour, J.W. 17-Hydroxyprogesterone in children, adolescents and adults. *Ann. Clin. Biochem.* 2014, 51 Pt 4, 424–440.
51. Hill M, Finning K, Martin P, Hogg J, Meaney C, Norbury G, Daniels G, Chitty LS. Non-invasive prenatal determination of fetal sex: translating research into clinical practice. *Clin Genet.* 2011; 80(1):68–75
52. Van't Westeinde A, Karlsson L, Nordenström A, Padilla N, Lajic S. First-Trimester Prenatal Dexamethasone Treatment Is Associated With Alterations in Brain Structure at Adult Age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(8).

53. 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;55:201-205.
54. Cavarzere P, Camilot M, Teofoli F, Tatò L. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in North-Eastern Italy: a report three years into the program. *Horm Res* 2005;63:180-186. Epub 2005 Apr 7
55. Lee JE, Moon Y, Lee MH, Jun YH, Oh KI, Choi JW. Corrected 17-alpha-hydroxyprogesterone values adjusted by a scoring system for screening congenital adrenal hyperplasia in premature infants. *Ann Clin Lab Sci* 2008;38:235-240.
56. Janzen N, Peter M, Sander S, Steuerwald U, Terhardt M, Holtkamp U, Sander J. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: additional steroid profile using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2581-2589. Epub 2007 Apr 24
57. Kim B, Lee MN, Park HD, Kim JW, Chang YS, Park WS, Lee SY. Dried blood spot testing for seven steroids using liquid chromatography- tandem mass spectrometry with reference interval determination in the Korean population. *Ann Lab Med* 2015;35:578-585.
58. Boelen A, Ruiter AF, Claahsen-van der Grinten HL, Endert E, Ackermans MT. Determination of a steroid profile in heel prick blood using LC-MS/ MS. *Bioanalysis* 2016;8:375-384. Epub 2016 Feb 19
59. Khattab, A.; Haider, S.; Kumar, A.; et al. Clinical, genetic, and structural basis of congenital adrenal hyperplasia due to 11-hydroxylase deficiency. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2017, 114, E1933–E1940.
60. White PC, Steroid 11- β hydroxylase deficiency and related disorders. *Endocrinol Metab Clin North* 2001; 30: 61-70
61. Arlt, W.; Walker, E.A.; Draper, N.; Ivison, H.E.; et al. Congenital adrenal hyperplasia caused by mutant P450 oxidoreductase and human androgen synthesis: analytical study. *Lancet Lond. Engl.* 2004, 363, 2128–2135.
62. Al Alawi, A.M.; Nordenström, A.; Falhammar, H. Clinical perspectives in congenital adrenal hyperplasia due to 3β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 deficiency. *Endocrine* 2019, 63, 407–421.
63. Newly proposed hormonal criteria via genotypic proof for type II 3β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. Lutfallah C, Wang W, Mason JI, Chang YT, Haider A, Rich B,

- Castro-Magana M, Copeland KC, David R, Pang S. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(6):2611.
64. Refining hormonal diagnosis of type II 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency in patients with premature pubarche and hirsutism based on HSD3B2 genotyping. Mermejo LM, Elias LL, Marui S, Moreira AC, Mendonca BB, de Castro M. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1287
65. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(6):2611
66. Idkowiak J, Cragun D, Hopkin RJ, Arlt W. Cytochrome P450 Oxidoreductase Deficiency. 2005. PMID: 20301592.
67. Laue K, Pogoda HM, Daniel PB, van Haeringen A, Alanay Y, von Ameln S, et al. Craniosynostosis and multiple skeletal anomalies in humans and zebrafish result from a defect in the localized degradation of retinoic acid. *Am J Hum Genet* 2011; 89:595-606.
68. Gofflot F, Hars C, Illien F, Chevy F, Wolf C, Picard JJ, et al. Molecular mechanisms underlying limb anomalies associated with cholesterol deficiency during gestation: implications of Hedgehog signaling. *Hum Mol Genet* 2003; 12:1187-98.
69. Fukami, M.; Ogata, T. Cytochrome P450 oxidoreductase deficiency: Rare congenital disorder leading to skeletal malformations and steroidogenic defects. *Pediatr. Int.* 2014; 56, 805–808.
70. Differential inhibition of CYP17A1 and CYP21A2 activities by the P450 oxidoreductase mutant A287P. Dhir V, Ivison HE, Krone N, Shackleton CH, Doherty AJ, Stewart PM, Arlt W. *Mol Endocrinol.* 2007;21(8):1958
71. 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 Sep 17;20(18):4605.
72. Idkowiak, J.; O’Riordan, S.; Reisch, N.; et al. Pubertal presentation in seven patients with congenital adrenal hyperplasia due to P450 oxidoreductase deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011, 96, E453–E462.
73. Antley R, Bixler D. Trapezoidocephaly, midfacial hypoplasia and cartilage abnormalities with multiple synostoses and skeletal fractures. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1975;11(2):397.
74. Shackleton C, Marcos J, Malunowicz EM, Szarras-Czapnik M, Jira P, Taylor NF, Murphy N, Crushell E, Gottschalk M, Hauffa B, Cragun DL, Hopkin RJ, Adachi M, Arlt W. Biochemical diagnosis of Antley-Bixler syndrome by steroid analysis.. *Am J Med Genet A.* 2004;128A(3):223]

75. Cragun DL, Trumpy SK, Shackleton CH, Kelley RI, Leslie ND, Mulrooney NP, Hopkin RJ. Undetectable maternal serum uE3 and postnatal abnormal sterol and steroid metabolism in Antley-Bixler syndrome. *Am J Med Genet A*. 2004 Aug 15;129A(1):1-7.
76. Hu,L.;Zhuo,W.;He,Y.-J.;Zhou,H.-H.;Fan,L.Pharmacogenetics of P450 oxidoreductase: Implications in drug metabolism and therapy. *Pharmacogenet. Genomics* 2012, 22, 812–819.
77. Fukami M, Nishimura G, Homma K, Nagai T, Hanaki K, Uematsu A, Ishii T, Numakura C, Sawada H, Nakacho M, Kowase T, Motomura K, Haruna H, Nakamura M, Ohishi A, Adachi M, Tajima T, Hasegawa Y, Hasegawa T, Horikawa R, Fujieda K, Ogata T. Cytochrome P450 oxidoreductase deficiency: identification and characterization of *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1723.
78. Tomalik-Scharte, D.; Maiter, D.; Kirchheiner, J.; et al. Impaired hepatic drug and steroid metabolism in congenital adrenal hyperplasia due to P450 oxidoreductase deficiency. *Eur. J. Endocrinol*. 2010, 163, 919–924
79. Janner, M.; Flück, C.E.; Mullis, P.E. Impact of estrogen replacement throughout childhood on growth, pituitary-gonadal axis and bone in a 46,XX patient with CYP19A1 deficiency. *Horm. Res. Paediatr*. 2012, 78, 261–268.
80. Belgorosky, A.; Guercio, G.; Pepe, C.; Saraco, N.; Rivarola, M.A. Genetic and clinical spectrum of aromatase deficiency in infancy, childhood and adolescence. *Horm. Res*. 2009, 72, 321–330.
81. Ludwikowski, B., Heger, S., Datz, N., Richter-Unruh, A., & González, R. (2012). Aromatase Deficiency: Rare Cause of Virilization. *European Journal of Pediatric Surgery*, 23(05), 418–422.
82. Conte, F.A.; Grumbach, M.M.; Ito, Y.; Fisher, C.R.; Simpson, E.R. A syndrome of female pseudohermaphroditism, hypergonadotropic hypogonadism, and multicystic ovaries associated with missense mutations in the gene encoding aromatase (P450 arom). *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1994, 78, 1287–1292.
83. Lin L, Ercan O, Raza J, Burren CP, Creighton SM, Auchus RJ, Dattani MT, Achermann JC: Variable phenotypes associated with aromatase (CYP19) insufficiency in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:982–990.
84. Zhu,W.-J.; Cheng, T.; Zhu, H.;et al. Aromatase deficiency: a novel compound heterozygous mutation identified in a Chinese girl with severe phenotype and obvious maternal virilization. *Mol. Cell. Endocrinol*. 2016, 433, 66–74.

85. Janner, M.; Flück, C.E.; Mullis, P.E. Impact of estrogen replacement throughout childhood on growth, pituitary-gonadal axis and bone in a 46,XX patient with CYP19A1 deficiency. *Horm. Res. Paediatr.* 2012, 78, 261–268.
86. Auchus, R.J.; Chang, A.Y. 46,XX DSD: The masculinised female. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010, 24, 219–242.
87. Kuijper EA, Ket JC, Caanen MR, Lambalk CB . Reproductive hormone concentrations in pregnancy and neonates: a systematic review. *Reprod Biomed Online.* 2013;27(1):33.
88. Deknuydt M, Dumont A, Bruyneel A, Dewailly D, Catteau-Jonard S. Recurrent maternal virilization during pregnancy in patients with PCOS: two clinical cases. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16(1):107
89. Malinowski AK, Sen J, Sermer M . Hyperreactio Luteinalis: Maternal and Fetal Effects.. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015;37(8):715
- 90.
91. Edelman M, Dinan D, Gee MS et all. Müllerian duct and related anomalies in children and adolescents. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2013 Nov;21(4):773-89.)
92. Santana González L, Artibani M, Ahmed AA. Studying Müllerian duct anomalies - from cataloguing phenotypes to discovering causation. *Dis Model Mech.* 2021; 14 (6): dmm047977.
93. Herlin, M. K., Petersen, M. B. and Brännström, M. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: a comprehensive update. *Orphanet J. Rare Dis.* 2020;15, 399-402.
94. Rall, K., Eisenbeis, S., Henninger, V., Henes, M., Wallwiener, D., Bonin, M. and Brucker, S. Typical and atypical associated findings in a group of 346 patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2015; 28, 362-368.
95. Duncan PA, Shapiro LR, Stangel JJ, Klein RM, Addonizio JC. The MURCS association: Müllerian duct aplasia, renal aplasia, and cervicothoracic somite dysplasia. *J Pediatr.* 1979 Sep;95(3):399-402.
96. Fontana L, Gentilin B, Fedele L, Gervasini C, Miozzo M. Genetics of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome. *Clin Genet.* 2017 Feb;91(2):233-246.

ANDROJEN SENTEZ KUSURUNA BAĞLI 46,XY CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUKLARI

Gülay Can Yılmaz

Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bölümü

46,XY cinsiyet gelişim bozukluklarının (CGB) bir kısmını androjen sentez kusurları oluşturur. Androjen sentezi testisin Leydig hücrelerinde ve adrenal bezde gerçekleşir. Androjen sentez defektleri Leydig hücre aplazi/hipoplazisi, steroid hormon sentez bozuklukları ve testosteron dihidrotestosteron dönüşümü ile ilgili bozuklukları içeren geniş bir hastalık grubunu kapsar (1). Testosteron Wolf kanallarının epididim, vas deferans, seminal vezikül ve ejakulatör kanallara dönüşmesinde önemli rol oynarken, dihidrotestosteron erkek dış genital yapılar, prostat ve üretranın normal gelişimi için gereklidir.

Androjen sentezinin herhangi bir basamağındaki anormallikler yetersiz androjen üretimine ve sonuçta yetersiz virilizasyona yol açar. Hastalar çoğu zaman kuşkulu genital yapı nedeni ile doğumda tanı alır. Ancak ciddi virilizasyon kusuru olan hastaların tanısı geç çocukluk dönemine hatta erişkin döneme kadar gecikebilir (2).

Leydig Hücre Hipoplazisi

Leydig hücre hipoplazisinde Leydig hücrelerinden yetersiz testosteron üretimi nedeniyle intrauterin ve pubertal virilizasyon yetersizdir (2). Leydig hücreleri hem koryonik gonadotropin hem de luteinizan hormon tarafından uyarılır. Her iki hormonda Leydig hücre zarında bulunan luteinizan hormon/ koryonik gonadotropin reseptörüne (LHCGR) bağlanır. LHCGR glikoprotein reseptör ailesine ait bir reseptördür. LHCGR geni 11 ekzondan oluşur ve 2p21 kromozomu üzerinde yer alır (3). Bu gendeki inaktive edici varyantlar Leydig hücre hipoplazisine yol açar. Ancak kuvvetli Leydig hücre hipoplazisi şüphesi olan hastaların bir kısmında LHCGR gen defektlerinin dışlanması hastalığın genetik olarak heterojen olduğunu ve farklı genetik bozukluklarında bu duruma yol açabileceğini düşündürmektedir (2).

LHCGR gen varyantları otozomal resesif geçiş gösterir. Hem komplet hem de kısmi Leydig hücre hipoplazisi olan hastalarda tanımlanmıştır. İlk kez 1995'te komplet Leydig hücre hipoplazisine bağlı 46,XY CGB olan iki kardeşte ekzon 11 de nonsense varyant tanımlanmış, hemen ardından parsiyel Leydig hücre hipoplazisine bağlı mikropenis olan bir çocukta da homozigot varyant bildirilmiştir (4-5).

Leydig hücre hipoplazisine bağlı 46,XY CGB olan hastalar farklı fenotiplere sahip olabilir. Komplet Leydig hücre hipoplazisi olan olgular klasik dışı dış genital yapı nedeni ile çoğunlukla kız olarak yetiştirilir. Bu olgularda puberte döneminde ikincil seks özellikleri gelişmez, kısmen korunmuş seminifer tübüller nedeni ile hafif küçük boyutlarda inmemiş testis vardır. Matür Leydig hücreleri yoktur. Ancak epididim ve vas deferans gibi Wolfian yapılar korunur. Anti Müllerian hormon (AMH) eksikliği olmadığı için Müllerian yapılar kaybolmuştur. Uterus ve fallop tüpleri yoktur. Parsiyel Leydig hücre hipoplazili olguların ise fenotipi çok değişken olabilir. Bu hastalar genellikle erkek egemen bir dış genital yapıya sahiptir. Mikropenis ve/veya hipospadias eşlik edebilir. Kriptorşidizm olabileceği gibi testisler skrotumda da bulunabilir. Komplet formlar kız olarak yetiştirildiği için genellikle geç tanı alırken, parsiyel formların birçoğu kuşkulu genital yapı nedeniyle erken dönemde saptanır. Parsiyel formda da sadece mikropenis, hipogonadizm ve yüksek LH düzeyleri ile tanı alan daha hafif formlar bildirilmiştir (2,6).

Komplet Leydig hücre hipoplazisinde gonadal steroid sentezi yoktur. HCG uyarı testine testosteron yanıtı yoktur. Pubertede FSH seviyelerine göre daha baskın yüksek LH ve düşük testosteron düzeyleri ölçülür. Kısmi formunda ise hCG testine kısmi yanıt alınabilir. Puberte döneminde testosteron seviyeleri bir miktar artsa da yüksek LH seviyelerine göre düşük düzeydedir (7).

ÖNERİ: *Dişi dış genital yapıya sahip kız olarak yetiştirilen pubertal gecikme, primer amenore nedeni ile başvuran 46,XY karyotipe sahip bireylerde ve mikropenis, hipospadias, inmemiş testis gibi kuşkulu genital yapıya sahip 46,XY karyotipe sahip bireylerde Leydig hücre hipoplazisi de akılda tutulmalıdır. Bu olgularda düşük testosteron ve FSH düzeylerine göre baskın yüksek LH düzeyleri ile birlikte Müllerian yapıların yokluğu, normal ya da hafif küçük testis ile birlikte epididim ve vas deferans gibi Wolf yapılarının saptanması Leydig hücre hipoplazisi için uyarıcı bulgulardır (DIII).*

- **Kolesterol sentez defekti ilişkili 46,XY Cinsiyet gelişim bozukluğu (Smith-Lemli-Opitz sendromu)**

Smith-Lemli-Opitz sendromu otozomal resesif geçiş gösteren sterol delta 7 reduktaz (DHCR7) genindeki varyantlar sonucu ortaya çıkan oldukça nadir görülen multipl konjenital anomaliler ile karakterize nadir bir hastalıktır. Sterol delta 7 reduktaz geni kromozom 11q12-13 yer alır ve 7 dehidrokolesterol redüktaz enzimini kodlar. Bu enzim 7 dehidrokolesterolün kolesterole dönüşümünü sağlayan enzimdir. Eksikliğinde kolesterol üretimi yapılamaz (8).

Testosteron biyosentezi kolesterolün hücre dışı boşluktan alınması ve/veya Leydig hücrelerinde kolesterolün endojen yapımı ile başlar. Her iki durumda da kolesterol üretimi için 7 dehidrokolesterol redüktaz enzimine ihtiyaç vardır. Dolayısı ile enzim aktivitesinin yetersiz olduğu Smith-lemli-opitz sendromunda testosteron biyosentezi etkilenebilir. 46,XY karyotipe sahip bireylerde yetersiz virilizasyona sebep olabilir. Dış genitalya kordi ve hipospadiası olan erkek egemen fenotipten dışı dış genitalyaya kadar değişiklik gösterebilir. Smith- Lemli- Opitz sendromunda genital anomaliler yanında karakteristik yüz görünümü (dar alın, pitozis, antevort burun delikleri, düşük kulak), mikrosefali, 2-3. ayak parmaklarında sindaktili, postaksiyel polidaktili, boy kısalığı ve büyüme geriliği, mental retardasyon görülebilir (8,9).

Biyokimyasal olarak düşük kolesterol, yüksek 7-dehidrokolesterol düzeyleri tanı koydurucudur. Ancak çoğu laboratuvarında kolesterol ölçümü 7-dehidrokolesterol 8-dehidrokolesterolu de içerdiğinden kolesterol düzeyinin normal olması tanıyı dışlamaz. Gaz kromotografi- kütle spektrometrisi ile ölçülen plazma 7-dehidrokolesterol düzeyi hastalık için hassas bir belirteçdir. 2mcg/ml üzerindeki değerler anormal kabul edilmektedir. Ancak 7 dehidrokolesterol düzeyide aripiprazol ve trazadon gibi ilaçlardan etkilenir. Bu nedenle son yıllarda saç telinden 7-dehidrokolesterol ölçümü ile ilgili çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Sonuçlar umut vericidir. Ancak henüz bu metod için bir sınır değer (cut-off) belirlenememiştir. Dolayısı ile klinik şüphenin yüksek olduğu durumlarda kesin tanı için moleküler analiz önerilmektedir (10).

ÖNERİ: *46,XY cinsiyet gelişim kusuru olan hastalarda özellikle de karakteristik yüz bulguları, sindaktili, mikrosefali, büyüme geriliği, mental retardasyon eşlik ediyorsa Smith-Lemli-Opitz akla gelmelidir. Bu hastalarda kolesterol ölçümü yapılması ve kolesterol seviyesinin düşük saptanması tanı için uyarıcı olmalıdır. Yine de normal kolesterol seviyesi tanıyı dışlatmayacağı için mutlaka 7 dehidrokolesterol ölçümü de yapılmalıdır. Klinik şüphenin yüksek olduğu durumlarda moleküler analizlere başvurulmalı ve tanı genetik olarak doğrulanmalıdır (DIII).*

▪ Testosteron sentezinde enzimatik kusurlar

StAR eksikliği ve P450scc eksikliği

StAR (steroidojenik akut regülatör proteini) eksikliği kolesterolün mitokondri içine geçişini sağlayan StAR proteinini kodlayan gendeki fonksiyon kaybı varyantları sonucu gelişir. Otozomal resesif kalıtım gösterir. *StAR* geni kromozom 8p11.2 üzerinde bulunur ve yedi ekzondan oluşur. Konjenital adrenal hiperplazinin en ağır tipidir. Kullanılmayan kolesterolün

birikimine bağlı aşırı büyük adrenal beze sebep olan bu durum lipoid konjenital adrenal hiperplazi olarak da adlandırılır.

Kolesterol yan zincir yıkıcı enzim (P450scc) ise kolesterolün pregnenolona dönüşümünü sağlar. Tüm steroid hormon biyosentezinin ilk basamağı ve hız kısıtlayıcı basamağıdır. P450scc enzimi 15q21.1 kromozom bölgesinde *CYP11A1* tarafından kodlanır.

StAR eksikliği ve P450scc eksikliğinde patofizyoloji benzerdir. Tek fark StAR proteini eksikliğinde adrenal bezde lipid birikimi ve bunun sonucu adrenal bezlerin büyük olmasıdır.

Her iki durumda da hem adrenal hem de gonadlarda ciddi bir steroidegenz defekti vardır. Glukokortikoid, mineralokortikoid ve androjenler üretilemez. Tüm gonadal ve adrenal steroidler düşüktür. Mineralokortikoid eksikliğine bağlı tuz kaybı vardır. ACTH ve renin yüksek saptanır. 46,XY karyotipe sahip bireylerde adrenal yetmezlik yanında kuşkulu genitalya ya da dişi dış genitalyaya sebep olur. Gonadal steroidogenez de etkilendiği için LH düzeyleri de yüksektir. Ancak AMH seviyesi normal aralıktadır. Bu nedenle Müllerialan yapılara rastlanmaz (11-13).

StAR eksikliğinin ayırt edici özellikleri iki vuruş teorisi hastalığı ile açıklanır. Bu teoriye göre ilk vuruş StAR eksikliğidir. Kolesterol mitokondriye alınamaz ve steroidegenz azalır. İkinci vuruş ise kolesterol ve kolesterol esterlerinin adrenal bezde birikmesi ve hücre ölümüne sebep olması sonucu ortaya çıkar. Adrenal bez aşırı büyür. StAR bağımsız steroidogenez mekanizmaları da ortadan kalkar.

Etkilenen 46,XY olgular, tipik olarak yenidoğan döneminde adrenal kriz ile başvururlar. Dış genital yapı dişi fenotipte veya kuşkulu genital yapı şeklinde olabilir. Ancak hafif virilizasyon kusuru olan ya da dış genital yapının normal olduğu ve adrenal yetmezliğin daha geç başladığı hafif formlarda bildirilmiştir (11).

ÖNERİ: *Klasik olarak yaşamın ilk haftasında hiperpigmentasyon, adrenal kriz, dişi dış genital yapı ya da ambigius genitalesi olan 46,XY olguda StAR eksikliği ve P450scc eksikliğinden şüphelenilmelidir. Tüm adrenal ve gonadal steroidlerin düşük olması diğer steroidogenez kusurlarından ayrılmasını sağlar. ACTH, renin ve LH düzeyleri yüksektir. Hiperpigmentasyon, yüksek ACTH ve renin seviyesi, adrenal steroidlerin düşük olması Leydig hücre hipoplazisi ile ayırıcı tanı yapılmasında yardımcıdır. StAR ve P450scc ayırıcı tanısında her ne kadar adrenal bezlerin büyük olması StAR eksikliği lehine olsa da kesin tanı için genetik analiz yapılmalıdır. (DIII)*

3β hidroksisteroid dehidrojenaz eksikliği:

3-beta hidroksisteroid dehidrojenaz Δ^5 steroidleri Δ^4 steroidlere dönüştürür. Glukokortikoid, mineralokortikoid ve cinsiyet steroidlerinin yapımı için gerekli bir enzimdir. 1p13.1

kromozom bölgesinde yer alan *HSD3B2* geni tarafından kodlanır. Otozomal resesif kalıttır. Eksikliğinde hem adrenal hem de gonadal steroidogenez bozulur. 46,XY bireylerde tuz kaybı ile giden adrenal yetmezlik ve yetersiz virilizasyona sebep olur (11). 3 β HSD2 eksikliğinde, Leydig hücrelerinden testosteron üretimi, gebeliğin sekizinci ve on ikinci haftaları arasındaki erkek cinsel farklılaşmasının kritik döneminde bozulur ve dihidrotestosteron azalır. Bu nedenle 46,XY karyotipe sahip bireylerde dış genital organların yetersiz virilizasyonu değişmez bir bulgudur. Değişik derecelerde mikrofalus, hipospadias, bifid skrotum, kısmi labioskrotal füzyon eşlik eder. Müllerian yapılar rastlanmaz. Testisler genellikle inguinal bölgede veya skrotum gelişmiş ise skrotumda bulunur (14). *HSD3B2* varyantlı erkeklerde daha sonraki yıllarda gonadal yetmezlik, azoospermi, infertilite ve testiküler adrenal rest tümör (TART) görülebileceği de bildirilmiştir (15-17).

Klasik olarak 3 β HSD2 eksikliği olan vakalarda beklenen tüm adrenal steroidlerin eksikliğidir. Ancak, Güran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, %5'in üzerinde kalıntı enzim aktivitesine neden olan *HSD3B2* varyantı olan hastalarda mineralokortikoid fonksiyonunun nispeten korunduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada 3 β HSD2 eksikliğinin *HSD3B2* varyantının tipine göre şiddetli tuz kaybettiren ve hafif/tuz kaybetmeyen 3 β HSD2 eksiklikleri olmak üzere 2 klinik fenotipi olduğu saptanmıştır. Çalışma, enzim aktivitesi ile glukokortikoid ve mineralokortikoid fonksiyonları arasında iyi bir korelasyonun varlığını gösterirken, genital fenotip ve gonadal fonksiyonlar arasındaki ilişkilerin daha karmaşık ve değişken olduğu öne sürülmüştür (14).

Biyokimyasal olarak kortizol, aldosteron ve androstenodion düşüktür. ACTH, renin, dehidroepiandrostenodion (DHEA), pregnanolon ve 17-OH pregnanolon düzeyleri artmıştır. Sonuç olarak Δ^5 steroidlerin Δ^4 steroidlere oranı hem serum hem de idrarda artmıştır. Pregnenolon, DHEA ve DHEA-S tanıyı desteklemek için kullanılabilir, ancak kesin tanı için yetersizdir. LC-MS/MS ile başlangıç 17OHPregnanolon/kortizol oranında 1000 kat yükselme 3 β HSD2 eksikliğinde tanısaldır (11,14).

ÖNERİ: *Yaşamın erken döneminde adrenal yetmezlik ve virilizasyon kusuru ile başvuran 46,XY olgularda 3 β HSD2 eksikliği akılda tutulmalıdır. Bunun yanında bazı olgularda mineralokortikoid ihtiyacı olmayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Olguların yaşamın ilerleyen dönemlerinde gonadal yetersizlik, infertilite ve TART gelişimi açısından izlenmesi önerilmektedir. Biyokimyasal olarak düşük kortizol, aldosteron, androstenodion ile birlikte yüksek ACTH, renin, DHEA düzeyleri bu tanıyı düşündürür. Tanı için serum ve idrarda Δ^5 steroidlerin Δ^4 steroidlere oranına bakılması önerilmektedir (DII).*

17 α hidroksilaz, 17-20 liyaz eksikliği:

P450c17 enzimi 17 α hidroksilaz ve 17-20 liyaz aktivitesini katalize eden mikrozomal bir enzimdir. Hem adrenal bezde hem de gonadlarda bulunur. Eksikliğinde hem adrenal bezde hem de gonadda steroid hormon sentezi etkilenir. *CYP17A1* geni tarafından kodlanır ve otozomal resesif olarak kalıtılır. 17 α hidroksilaz aktivitesi progesterondan 17 hidroksiprogesteron ve pregnenolondan 17 hidroksipregnenolon oluşumunu sağlar. 17,20 liyaz aktivitesi ise 17 OH progesteronu androstenediona, 17 hidroksipregnenolonun dehidroepiandrostediona dönüşümünü gerçekleştirir (11).

Androjen üretimi etkilendiğinden 46,XY bireylerde yetersiz virilizasyona sebep olur. Klasik olgular genellikle dışı dış genital yapıya sahiptir. İkincil cinsiyet özelliklerinin gelişmemesi ve primer amenore nedeniyle adölesan dönemde tanı alırlar. Anti-Müllerian hormon normal seviyede olduğundan Müllerian yapılar geriler, iç genital yapı erkek yönündedir. Etkilenen hastalarda 11 deoksikortikosteron artışı hipertansiyon ve hipokalemiye sebep olur. Ancak bebeklik dönemindeki mineralokortikoid direnci nedeniyle hipertansiyon ve hipokalemi genellikle geç çocukluk döneminde ortaya çıkar (11). Olgular fenotipik olarak gonadal disgeneziye benzer, ancak hipertansiyon varlığı ve pubik kılların olmaması P450c17 eksikliğini düşündürmelidir (7). Artan kortikosteron kortizol eksikliği bulgularının gelişmesine engel olur. Hormonal değerlendirmede ACTH, progesteron, pregnenolon, kortikosteron ve 11 deoksikortikosteron düzeyleri yüksek bulunurken; renin, aldosteron ve androjen düzeyleri düşüktür. Özellikle progesteron birçok laboratuvarında bakılabilen bir hormon olduğundan P450c17 eksikliği şüphesi olan hastalar için kullanışlı ve pratik bir tarama testidir. Olguların küçük bir kısmında ise enzim eksikliği kısmidir. 46,XY karyotipe sahip bireyler ambigus genitale ile karşımıza çıkabilir. Bu olgularda hipertansiyon hafif olabilir ya da hiç bulunmayabilir (18,19).

ÖNERİ: *Dişi dış genitelyaya veya ambigus genitaleye sahip 46,XY karyotipli olgularda özellikle hipertansiyon varlığında P450c17 enzim eksikliğinden şüphelenilmelidir. Bu bağlamda ambigus genitale ya da karyotiple uyumsuz dış genital yapı varlığından kan basıncı ölçümü muayenesinin bir parçası olmalıdır. P450c17 eksikliğinin komplet gonadal disgenezi ile ayırıcı tanısında yine sistemik hipertansiyon varlığı ve bunun yanında pubik kıllanmanın olmaması önemlidir. Klinik olarak 17 α hidroksilaz, 17-20 liyaz eksikliği düşünülen hastalarda progesteron pratik bir tarama testidir. Ancak kesin tanı genetik analiz ile konulmalıdır (DIII).*

P450oksidoredüktaz (POR) eksikliği:

P450 oksidoredüktaz (POR), mikrozomal sitokrom P450 enzimlerine elektron sağlayan ve 7q11.2 kromozom bölgesinde bulunan *POR* geni tarafından kodlanan flavoproteindir. 21-hidroksilaz, 17 α hidroksilaz /17-20 liyaz ve aromataz enzim aktivitesi için gereklidir. Bu nedenle POR eksikliğinde 21 hidroksilaz, 17 α hidroksilaz /17-20 liyaz ve aromataz enzim eksikliklerinin kombine bulguları gözlenir. Nadir görülen konjenital adrenal hiperplazi formlarından biridir ve 2004 yılında tanımlanmıştır (20). Klinik fenotip çok değişkendir. 46,XY olgularda yetersiz virilizasyon nedeniyle değişik derecelerde hipospadias, inmemiş testis, mikropenis görülür. Aromataz aktivitesinde azalma maternal virilizasyona sebep olabilir (21,22). Bunun yanında POR eksikliği olan hastaların birçoğunda Antley-Bixler sendromu benzeri bulgulara rastlanır. Antley-Bixler sendromunun tipik bulguları kraniyosinostoz, brakisefali, orta yüz hipoplazisi, koanal stenoz, radyo-humeral veya radyo-ulnar sinostoz, araknodaktili, çoklu eklem kontraktürleri, femur eğriliği, uzun kemik kırıklarıdır. Bazen kardiyak defektler de eşlik edebilir (23).

Adrenal yetmezlik çok belirgin değildir. Ancak yenidoğan taramasında yüksek 17 OH progesteron saptanan veya adrenal kriz ile başvuran hastalarda bildirilmiştir. Yine de 17 OH progesteron değerleri klasik 21 OH eksikliğine göre daha düşüktür. Bazal kortizol değerleri genellikle normal olmasına rağmen, ACTH uyarı testine yeterli kortizol yanıtı alınmaz. ACTH değeri normal ya da hafif yüksek olduğundan hiperpigmentasyon da beklenen bir bulgu değildir. ACTH uyarı testi ve idrar steroid metabolit taraması, 21 OH eksikliği ve 17 α hidroksilaz /17-20 liyaz eksikliğinin biyokimyasal bulgularını gösterdiğinden tanı için faydalıdır. Ancak tanının kesinleştirilmesi için moleküler analiz önerilmektedir (24).

ÖNERİ: *Ambigius genitale ve iskelet anomalisi olan olgularda POR eksikliği düşünülmelidir. Gebelikte anne de virilizasyon olması da POR eksikliği için uyarıcı bir bulgudur. Tanı için ACTH uyarı testi ve idrar steroid metabolit taraması yapılmalıdır. Tanının kesinleştirilmesi için moleküler analiz önerilmektedir (DII).*

İzole 17-20 liyaz eksikliği:

İzole 17-20 liyaz eksikliği *CYP17A1*, *POR* veya *CYB5A* olmak üzere üç farklı gendeki varyantların neden olduğu nadir bir konjenital adrenal hiperplazi nedenidir. *CYP17A1*'deki enzimin redoks partner bağlanma bölgesini etkileyen hatalı varyantlar, 17 α -hidroksilaz aktivitesini bozamaz ve izole 17,20 liyaz eksikliğine yol açar. Aynı şekilde P450 oksidoredüktaz eksikliği ve 17,20 liyaz enziminin allosterik kofaktörü olan sitokrom b5 varyantlarında da izole 17,20 liyaz eksikliği gelişebilir (11). 17,20 liyaz aktivitesi arka kapı yolağı içinde gerekli bir enzim olduğundan, 46,XY olgularda yetersiz virilizasyon görülür. Mikropenis ve hipospadias saptanabilir. Ayrıca gonadal yetmezlik eşlik edebilir. Hastalar

puberte de jinekomasti ve adrenarş yokluğu ile başvurabilir. Sadece izole mikropenisi olan olgularda bildirilmiştir (25, 26). 17,20 liyaz enzimi 17 OH Progesteronu androstenediona, 17 hidroksipregnenolonun dehidroepiandrostenediona dönüşümünü gerçekleştirdiğinden laboratuvarında androstenodion, DHEA ve total testosteron gibi Androjenler düşük saptanır. 17 pregnanolan ve pregnanolan da ciddi yükseklik varken, 17 OH progesteron ve progesteron artışı daha ılımlıdır. Bazal veya HCG uyarı testi sonrasında 17 OH progesteron/ androstenodion oranı >50 saptanır. Ayrıca bir diğer ayırt edici özellik yenidoğanlarda genelde >100µg/dL olan DHEAS düzeyinin doğumdan sonra çok hızlıca düşmesidir (25).

ÖNERİ: *İzole 17,20 liyaz eksikliği yetersiz virilizasyonu olan 46,XY olgularda akılda tutulmalıdır. Genellikle 17α hidroksilaz enzim eksikliği ile birlikte görülmesine rağmen, hipertansiyon ve hipokalemi saptanmaması izole 17,20 liyaz eksikliğini düşündürür (DIII).*

17 β hidroksisteroid dehidrojenaz 3 (17 β HSD) eksikliği:

17β HSD enzimi androjen sentezinin son basamağı olan androstenedionu testosterona dönüştüren enzimdir. 17β HSD eksikliği izoenzimi kodlayan *HSD17β3* geninde ki homozigot veya bileşik heterozigot varyantlardan kaynaklanır. En sık görülen androjen sentez bozukluklarından biridir. Özen ve ark. yaptığı bir çalışmada da olguların %30'unda 17 β HSD eksikliği saptanmıştır (27).

17 beta HSD eksikliğinde fenotip çok değişkendir. Olgular tamamen dişi dış genital yapıya sahip olabileceği gibi, ambigüus genitale ya da mikropenis ve hipospadiası olan erkek egemen görünüme sahip olabilir. Testisler inguinal kanalda ya da karın içinde olabilir. Olguların çoğu dişi egemen dış genitalya ile doğduğu için doğumda fark edilmeyebilir ve kız cinsiyette yetiştirilir. Ancak virilizasyon kusuru daha az olan olgulara erkek kimliği verilebilir. Kuşkulu genital yapıya sahip olgularda tanı daha erken dönemde konulurken, çocukluk döneminde genellikle bilateral inguinal herni nedeniyle başvuran çocuklarda testis dokusu saptanması sonucu tanı konur. Tanının daha sık olarak konulduğu puberte döneminde ise hastalar primer amenore ve değişik derecelerde virilizasyon gelişimi ile tanı alır (28).

Biyokimyasal olarak yüksek androstenodion, düşük testosteron düzeyleri 17βHSD tanısını destekler. Mini puberte döneminde bazal hormonal değerlendirme yol gösterici iken, mini puberte dönemi kaçırılan çocuklarda tanı için hCG uyarı testi gereklidir. Testosteron / androstenodion oranının <0,8 olması tanısaldır. Ancak testin güvenilirliği %100 değildir. Bu nedenle tanı mümkünse genetik testler ile doğrulanmalıdır. Ayrıca testosteron seviyesi düşük hastalar mutlaka gonadal disgenezi açısından dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir (28, 29).

ÖNERİ: *Yetersiz virilizasyonu olan 46,XY olgularda, çocukluk döneminde bilateral inguinal herni nedeniyle değerlendirilen kız çocuklarında, puberte döneminde ise primer amenore ve*

virilizasyon artışı nedeni ile başvuran kızlarda 17 β hidroksi steroid dehidrogenaz eksikliğinden şüphelenilmelidir. Yenidoğanda mini puberte döneminde bazal hormonal değerlendirme tanı için yeterli iken, mini puberte dönemi sonrasında hCG uyarı testi yapılmalıdır. Testosteron/androstenedion oranının $<0,8$ olması tanısız olmakla birlikte duyarlılığı %100 olmadığından tanı mümkünse moleküler analiz ile doğrulanmalıdır. (DII)

▪ 5 alfa redüktaz 2 enzim eksikliği

5alfa redüktaz tip 2 enzimi testosteronun daha aktif form olan dihidrotestosterona (DHT) dönüşümünü sağlayan enzimdir. 5alfa redüktaz tip 2 eksikliği SRD5A2 genindeki varyantlardan kaynaklanır. Otozomal resesif geçiş gösteren 46,XY cinsiyet gelişim bozukluğudur. Klinik ve biyokimyasal olarak ilk defa 1974'te tanımlanmıştır (30).

Klinik bulgular çok değişkendir. Dış genital yapı tamamen dişi fenotipte, kuşkulu yapıda veya yetersiz virilize erkek görünümünde olabilir. Bazen gözlenen tek bulgu kliteromegalidir. Ancak erkek egemen fenotipte olup, penil hipospadiyası ya da izole mikropenis olan olgularda tanımlanmıştır. Testosteron ve anti-Müllerian hormon normal olduğu için Müllerian yapılar kaybolur, iç genital yapı erkek iç genitalya ile uyumludur. Ancak prostat hipoplazisi yaygın görülür. Testisler inguinal kanalda ya da labio-skrotal yapı içiğinde bulunabilir. Pubertede testosteron düzeyinin yükselmesi ile ses kalınlaşması, kas kütlelerinin artması ve fallus büyümesi başlar. Androjen direnci ve 17 beta hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliğinde sık görülen jinekomasti, 5 alfa redüktaz enzim eksikliğinde nadiren gözlenir.

Tanı doğumda, bebeklik döneminde ya da pubertal dönemde konulabilir. Pubertede normal testosteron seviyesi ve düşük ya da düşük normal DHT düzeyleri saptanır. T/DHT oranı artmıştır. Prepubertal dönemde bazal hormonal değerlendirme ile tanı konulamaz. Bu nedenle hCH uyarı testi veya buna alternatif testosteron enantat enjeksiyonu kullanılabilir. Tanıda en zorlanılan dönem yenidoğan dönemidir. Yenidoğan döneminde T/DHT oranı normal olabilir ve bulgular androjen direnci sendromu ve diğer testosteron sentez defektleri ile örtüşür. Bu nedenle yenidoğan döneminde tanının gen analizi ile doğrulanması önerilir.

DHT testosterona göre çok daha düşük konsantrasyonda bulunur. Ayrıca testosteron ile çapraz reaksiyon verir. Bu nedenle özellikle de yenidoğanda güvenilirliği düşüktür. Literatürde T/DHT oranı için farklı sınır değerler belirlenmiştir. Abacı ve arkadaşlarının 2019'da yaptığı çalışmada uyarılmış T/DHT oranı mini puberte için $\geq 8,5$ olarak belirlenirken, prepubertal dönem için ≥ 10 ve pubertal dönem için ise ≥ 17 olarak saptanmıştır (31).

Özellikle radyoimmunoassay ile çapraz reaksiyon daha fazla olduğundan, daha güvenilir DHT ölçümü için Tandem kütle spektrometrisi kullanılabilir. Genetik analiz imkanı olmayan merkezler için tanıda T/DHT oranı kullanılabilceği belirtilse de, yalancı negatiflik göz önüne alınarak imkan sağlandığında genetik doğrulama yapılması önerilmiştir.

Günümüzde *SRD5A2* geninde 100'den fazla varyasyon saptanmıştır. Fenotipik heterojenitenin varyantın tipine bağlı olduğu öne sürülse de aynı aile içinde aynı varyanta sahip bireylerde bile klinik farklılıkların olması durumun sadece enzimatik aktivite ile açıklanamayacağı görüşünü doğurmuştur.

5 alfa redüktaz tip 2 eksikliği otozomal resesif kalıtım ile uyumlu olarak akraba evliliğinin sık bildirildiği bir hastalıktır. Abacı ve arkadaşlarının çalışmasında da akraba evliliği oranı %77,6 olarak bildirilmiştir. Tanı güvenilirliği açısından indeks olgunun ebeveynlerinin taşıyıcılık durumlarının belirlenmesine dikkat çekilmiştir. Diğer çalışmalarla benzer şekilde bu çalışmada da genotip-fenotip korelasyonu saptanmamıştır. Ancak varyant tipinde ve klinik bulgularda etnik farklılıklar olabileceği belirtilmiştir (31).

5 alfa redüktaz tip 2 enzim eksikliği olan olguların birçoğu doğumda kız cinsiyet kimliği alır. Ancak çalışmalar bu olguların yarısına yakınının ergenlik ve yetişkinlikte erkek cinsiyeti seçtiğini göstermektedir. Hem yüksek oranda cinsiyet değişikliği ihtimali olması hem de gonadal tümör riskinin düşük olması sebebi ile kız cinsiyette yetiştirilen olgularda geri dönüşümsüz cerrahi girişimlerin yapılmaması önemlidir. Bu girişimlerin bireyin kendi kararını verebileceği yaşlara ertelenmesi günümüzde en uygun yaklaşım olarak kabul edilmektedir (31).

ÖNERİ: 5 alfa redüktaz tip 2 enzim eksikliğinde fenotip çok değişken olup androjen direnci sendromu ve diğer 46,XY cinsiyet gelişim bozuklukları ile karışabileceğinden özellikle T/DHT oranının yanıtıcı olabileceği yenidoğan döneminde genetik analiz yapılmalıdır. Diğer yaş gruplarında da uyarılmış T/DHT oranının yaşa göre değişebileceği mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. İmkanlar elverdiği sürece genetik doğrulama yapılmalıdır. Tanı güvenilirliği için indeks olgunun ebeveynleri taşıyıcılık açısından taranmalıdır. Kız cinsiyette yetiştirilen olguların puberte ve erişkin dönemde erkek cinsiyet yönünde değişim ihtimali yüksek olduğundan, birey kendi kararını verebilecek yaşa gelene kadar geri dönüşümsüz cerrahi girişimlerden kaçınılmalıdır. (DII)

KAYNAKLAR:

- [1] P. A. Lee *et al.*, "Consensus statement on management of intersex disorders," *Pediatrics*, vol. 118, no. 2, 2006.

- [2] B. B. Mendonca, E. M. F. Costa, A. Belgorosky, M. A. Rivarola, and S. Domenice, “46,XY DSD due to impaired androgen production,” *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 24, no. 2, pp. 243–262, 2010.
- [3] M. Ascoli, F. Fanelli, and D. L. Segaloff, “The Lutropin/Choriogonadotropin Receptor, A 2002 Perspective,” *Endocr. Rev.*, vol. 23, no. 2, pp. 141–174, 2002.
- [4] L. Laue *et al.*, “A nonsense mutation of the human luteinizing hormone receptor gene in Leydig cell hypoplasia,” *Hum. Mol. Genet.*, vol. 4, no. 8, pp. 1429–1433, 1995.
- [5] M. A. C. Astro, “Brief Report: Testicular and Ovarian Resistance To Luteinizing Hormone Caused By Inactivating Mutations of the Luteinizing Hormone –,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 334, no. 8, pp. 507–513, 1996.
- [6] A. C. Latronico and I. J. P. Arnhold, “Gonadotropin resistance,” *Endocr. Dev.*, vol. 24, pp. 25–32, 2013.
- [7] B. B. Mendonca, S. Domenice, I. J. P. Arnhold, and E. M. F. Costa, “46,XY disorders of sex development (DSD),” *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 70, no. 2, pp. 173–187, 2009.
- [8] S. E. Bianconi, J. L. Cross, C. A. Wassif, and F. D. Porter, “Pathogenesis, epidemiology, diagnosis and clinical aspects of Smith-Lemli-Opitz syndrome,” *Expert Opin. Orphan Drugs*, vol. 3, no. 3, pp. 267–280, 2015.
- [9] S. Malgorzata and J. M. Nowaczyk, “Smith-Lemli-Opitz Syndrome Summary,” *Gene Rev.*, pp. 1–24, 2020.
- [10] Y. Luo *et al.*, “Measurement of 7-dehydrocholesterol and cholesterol in hair can be used in the diagnosis of Smith-Lemli-Opitz syndrome,” *J. Lipid Res.*, p. 100228, 2022.
- [11] G. P. Finkelstein, A. Vieites, I. Bergadá, and R. A. Rey, “Disorders of Sex Development of Adrenal Origin,” *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, vol. 12, no. December, 2021.
- [12] W. L. Miller, “Disorders in the initial steps of steroid hormone synthesis,” *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, vol. 165, pp. 18–37, 2017.
- [13] T. Zhang *et al.*, “Clinical and molecular characterization of thirty Chinese patients with congenital lipid adrenal hyperplasia,” *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, vol. 206, p.

- 105788, 2021.
- [14] T. Guran *et al.*, “Revisiting Classical 3 β -hydroxysteroid Dehydrogenase 2 Deficiency: Lessons from 31 Pediatric Cases,” *J Clin Endocrinol Metab*, no. 4, p. 105, 2020.
- [15] N. Alos *et al.*, “A Novel A10E Homozygous Mutation in the HSD3B2 French-Canadians: Evaluation of Gonadal Function after Puberty *,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 85, no. 5, pp. 1968–1974, 2000.
- [16] E. Lolis, C. Christofer Juhlin, A. Nordenström, and H. Falhammar, “Extensive bilateral adrenal rest testicular tumors in a patient with 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 deficiency,” *J. Endocr. Soc.*, vol. 2, no. 6, pp. 513–517, 2018.
- [17] A. Güven and S. Polat, “Testicular adrenal rest tumor in two brothers with a novel mutation in the 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase-2 gene,” *JCRPE J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.*, vol. 9, no. 1, pp. 85–90, 2017.
- [18] M. Maheshwari *et al.*, “17 α -Hydroxylase/17,20-Lyase Deficiency in 46,XY: Our Experience and Review of Literature,” *J. Endocr. Soc.*, vol. 6, no. 3, pp. 1–11, 2022.
- [19] E. Kurnaz *et al.*, “Genotypic Sex and Severity of the Disease Determine the Time of Clinical Presentation in Steroid 17 α -Hydroxylase/17,20-Lyase Deficiency,” *Horm. Res. Paediatr.*, vol. 93, no. 9–10, pp. 558–566, 2021.
- [20] A. V. Pandey, C. E. Flück, N. Huang, T. Tajima, K. Fujieda, and W. L. Miller, “P450 oxidoreductase deficiency: A new disorder of steroidogenesis affecting all microsomal P450 enzymes,” *Endocr. Res.*, vol. 30, no. 4, pp. 881–888, 2004.
- [21] L. Fan, X. Ren, Y. Song, C. Su, J. Fu, and C. Gong, “Novel phenotypes and genotypes in Antley-Bixler syndrome caused by cytochrome P450 oxidoreductase deficiency: Based on the first cohort of Chinese children,” *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 14, no. 1, pp. 1–10, 2019.
- [22] S. Yatsuga *et al.*, “Clinical characteristics of cytochrome p450 oxidoreductase deficiency: A nationwide survey in japan,” *Endocr. J.*, vol. 67, no. 8, pp. 853–857, 2020.
- [23] N. Krone *et al.*, “Genotype-Phenotype Analysis in Congenital Adrenal Hyperplasia due to P450 Oxidoreductase Deficiency,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 97, no. 2, pp. 257–267, 2012.

- [24] M. Fukami and T. Ogata, "Cytochrome P450 oxidoreductase deficiency: Rare congenital disorder leading to skeletal malformations and steroidogenic defects," *Pediatr. Int.*, vol. 56, no. 6, pp. 805–808, 2014.
- [25] Richard J. Auchus, "Steroid 17-Hydroxylase and 17,20-Lyase Deficiencies, Genetic and Pharmacologic Richard," *J. Steroid Biochem.*, vol. 165, pp. 71–78, 2017.
- [26] M. A. Saltarelli *et al.*, "A Novel Heterozygous Mutation of the CYP17A1 Gene in a Child with a Micropenis and Isolated 17, 20-Lyase Deficiency," *Int. J. Environ. Res. public Health*, vol. 19, no. 6880, pp. 1–9, 2022.
- [27] S. Özen *et al.*, "Rapid Molecular Genetic Diagnosis with Next-Generation Sequencing in 46,XY Disorders of Sex Development Cases: Efficiency and Cost Assessment," *Horm. Res. Paediatr.*, vol. 87, no. 2, pp. 81–87, 2017.
- [28] Y. S. Lee *et al.*, "Phenotypic variability in 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency and diagnostic pitfalls," *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, vol. 67, no. 1, pp. 20–28, 2007.
- [29] S. Faisal Ahmed, A. Iqbal, and I. A. Hughes, "The testosterone: Androstenedione ratio in male undermasculinization," *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, vol. 53, no. 6, pp. 697–702, 2000.
- [30] J. Imperato-McGinley, L. Guerrero, T. Gautier, and R. E. Peterson, "Steroid 5 α -reductase deficiency in man: An inherited form of male eudohermaphroditism," *Science (80-.)*, vol. 186, no. 5, pp. 1213–1215, 1974.
- [31] A. Abacı *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.*, vol. 42, no. 4, pp. 453–470, 2019.

ANDROJEN DUYARSIZLIK SENDROMU

Onur Akın,

SBÜ Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi

Giriş

Androjen duyarsızlık sendromu (ADS; OMIM#300068; ORPHA99429; ICD10-E34.5) 46,XY karyotipe sahip hastalarda görülen cinsiyet gelişim bozukluğudur.

ADS'nin fenotipik değişkenliği androjen reseptörü aktivite düzeyine bağlıdır. Androjen direnci tam ise dişi fenotip görülür, parsiyel ise klinik değişkendir. Bu neden ile olgular tam dişi fenotipten yetersiz virilize/infertil erkeğe kadar değişen fenotip ile başvurabilir. (1–4).

Etiyoloji

ADS, androjen reseptörü (AR) genindeki varyantlara bağlı oluşur (5). X'e bağlı kalıtılan bu genetik varyant androjen reseptöründe disfonksiyona neden olur. AR birçok dokunun hücrelerine testosteron ve dihidrotestosteron (DHT) bağlanmasını sağlayan bir nükleer reseptördür. Androjenik hormonlar erkek gelişiminin birçok aşamasında önemli görevler alırlar. Bu sebeple AR genindeki varyantlar 46, XY olgularda virilizasyon kaybı ve/veya infertiliteye neden olabilir. Tam ve parsiyel ADS fenotipik olarak farklılık gösterebilir ancak genetik, endokrin ve patofizyolojik mekanizmaları benzerdir (3).

Epidemiyoloji

Androjen duyarsızlık sendromu ve alt tipleri “nadir hastalık” olarak sınıflandırılır. Prevalansı 2:100.000 ile 5:100.000 arasında iken, insidansı 1:20.000 ile 1:99.000 arasındadır (6). ADS, en sık görülen 46, XY cinsiyet gelişim bozukluğu (CGB) tipidir ve bu grup hastaların %40-80'ni oluşturur (7–9).

Patofizyoloji

AR hormon-bağlayıcı kısım ve transaktivasyonla görevli N-terminal bölgeden oluşan nükleer reseptördür. Çoğu varyant hormon bağlayıcı bölgeyi etkiler ve androjen reseptör disfonksiyonuna neden olur (7).

Sınıflama

ADS tam androjen duyarsızlık sendromu (TADS) ve parsiyel androjen duyarsızlık sendromu (PADS) olmak üzere ikiye ayrılır.

PADS'nin en hafif formları ılımlı androjen duyarsızlık sendromu (IADS) olarak da adlandırılır (8)

TADS: AR gen varyantı TADS tanılı hastaların %95'inde saptanır. Bu varyantların %70'i kalıttır, %30'u ise de-novo oluşur. TADS 1/20.000 canlı erkek doğumda tanı alır. Bu hastalarda androjen hiç işlev göremez, östrojen ön plana çıkar bu sebeple fenotip dişi görünümde oluşur. Ancak, primordiyal testis tarafından üretilen anti-Müllerian hormon, dişi iç genital organların oluşumunu baskılar. Vajinanın alt kısmı Müllerian aktivite ile oluşmadığından mevcuttur, ancak normalden kısadır ve kör uçludur (10).

Doğumda fizik muayenede dişi fenotip görülür. Uterus bulunmaz, gonadlar alt abdomen veya inguinal kanalda olabilir. Pubertede büyüme sıçraması görülür, direnç nedeni ile yüksek olan androjenlerin aromataz enzimi ile östrojene dönüşümü nedeniyle meme gelişimi gerçekleşir. Olguların boyları ise Y kromozomu etkisiyle dişi fenotipe göre uzun olur. TADS sıklıkla kız olarak büyütülmüş olgularda adolesan dönemde primer amenore ile veya inguinal herni cerrahisi sırasında testislerin insidental saptanması ile tanı alır.

TADS olan hastalarda puberte bulguları normal kızlara göre daha geç başlar. Hipotalamus ve pitüiter bez testisleri testosteron sentezlemesi için uyarısı ile androjenler üretilir. Ancak reseptör düzeyindeki bozukluk nedeni ile aşırı yüksek olan androjenler, perifer dokularda aromataz aktivitesi ile östrojene dönüşür. Testosteron duyarsızlığına ek olarak östrojen de pubertede gelişecek meme büyümesi, pelvis şeklinin oluşması, vücut yağ dağılımı gibi dişi fenotip özelliklerini oluşturur. Pubik veya diğer androjenik kıllanma ile akne çok nadir görülür ancak olması tanıyı dışlatmaz (11). Çocukluk çağı boyunca normal hormon seviyeleri mevcuttur, bu sebeple tedavi almazlar (12).

PADS: Genellikle AR genindeki missense varyantlara bağlı oluşur (8). Androjen reseptörlerinin işlev düzeyine göre fenotip değişkenlik gösterir. Hipospadias, bifid skrotum ve mikropenis sık görülür. Varyantı saptamak önemlidir ancak her zaman mümkün olmaz.

Puberte ve yetişkin dönemde tanı virilizasyonu yetersiz 46, XY karyotipli olguların klinik ve biyokimyasal bulgularına bağlıdır. Tipik hormon profili artmış luteinize edici hormon (LH) ve testosteron düzeyleridir (13).

Bazal ve hCG ile uyarılmış testosteron, testosteron prekürsörleri ve dihidrotestosteron (DHT) düzeyleri androjen biyosentez defektlerini dışlamak için gereklidir (14) (D IV).

PADS terimi genetik varyantın tespit edildiği durumlarda kullanılmalıdır. Varyantın tespit edilmesi prognozu belirlemede de faydalıdır (15) (D IV).

Güncel kılavuzlar aile ve sağlık profesyonellerinin bu olguların infant döneminden itibaren olabildiğince erken izleme alınmasını önermektedir (1, 2)(D IV). Cinsiyet belirlenirken; dış genitalyanın görünüşü, olgunun virilizasyon kapasitesi, genitoplastinin zorluğu, fertilité şansı değerlendirilerek öngörülen cinsel kimlik esas alınır (16)(D IV). Daha virilize genitalyaya sahip olguların beyin virilizasyonunun da daha fazla olduğu varsayılır (17). Erkek olarak yetiştirilen olgularda hipospadias tamiri, orşidopeksi, jinekomasti durumunda redüksiyon mammoplasti ve puberte indüksiyonu için yüksek doz androjen replasmanı gerekebilir (15)(D IV). Kız olarak yetiştirilen hastalarda ise ileri dönemde gelişebilecek virilizasyonu ve gonadlardaki malign bir dönüşüm ihtimali yakın izlenerek bireysel karar verilmelidir (18)(D IV). Radikal cerrahiler ve organ kayıpları açısından alınacak karar uzun psikiyatrik izlem sonucunda ve multidisipliner komisyon kararı ile olmalı ve acele edilmemelidir (1, 19)(D III)

IADS: Genellikle izole mikropenis gözlenen normal erkek fenotipi ile başvururlar. Yetişkin dönemde jinekomasti ve infertilite görülebilir.

Değerlendirme

TADS ve PADS tanısı konulurken 46, XY karyotipli hastalarda klinik ve biyokimyasal özelliklerin değerlendirilmesi ve testosteron sentezindeki kusurların dışlanması gerekir. Tanı genetik testler ile doğrulanır.

Çalışmalar, yaşamın ilk yılında testosteron, luteinize edici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) düzeylerinin ölçülmesini önermektedir. Gonadotropinlerde ve testosteronda doğum sonrası beklenen artış genellikle PADS'de mevcuttur, ancak gonadotropin artışı androjene bağımlı olduğundan TADS'de oluşmayabilir (9) Bununla birlikte Sertoli hücre fonksiyonu normal olduğundan inhibin B veya anti-müllerian hormon (AMH) seviyeleri normal hatta yüksek saptanabilir (19). Çocuklarda, testosteron sentezinin değerlendirilmesi koryonik gonadotropin (hCG) stimülasyon testi gerektirir. Ancak androjen duyarsızlığı bulunan bazı hastalarda da hCG'ye yanıt yetersiz olabilir (20). Yetişkinlerde test, bazal hormon ölçümleri yoluyla yapılabilir. Testosteron düzeyleri yüksektir.

TADS ve PADS'in 5-alfa-redüktaz 2 eksikliğinden ayırt edilmesinde serum testosteronun DHT'ye oranı yardımcı olur. PADS'li olguların çoğunda DHT üretimi ve testosteronun DHT'ye oranı normaldir. TADS'li olgularda, normalde DHT üreten ürogenital sistem dokularının kütleindeki azalmaya bağlı olarak sekonder 5-alfa-redüktaz 2 eksikliği olabilir (21).

TADS tanısı androjen reseptöründe fonksiyon kaybı varyantlarının gösterilmesi ile doğrulanır. AR geni Xq11-12 kromozomu üzerindedir. Nükleer reseptör süper ailesinin tipik üç ana fonksiyonel alanını oluşturan bir proteini kodlar. ADS'li hastalarda 1000'den fazla varyantla birlikte delesyon duplikasyon gibi yapısal değişiklikler tanımlanmıştır. Multipleks ligasyona bağlı prob amplifikasyonu (MLPA) analizi ile delesyon ve duplikasyonlar tespit edilebilir (19). Varyant analizi, androjen duyarsızlığı sendromu tanısını doğrulayabilir. PADS için genotip-fenotip korelasyonunu tam olarak ortaya konulamamıştır. Ayrıca uzamış CAG ve CGG üçlü nükleotid tekrarlarının da androjen duyarsızlığı ve infertilite ilişkisi gösterilmiştir. (20, 21) Androjen reseptör fonksiyonu ile metilasyon dimorfizmi arasında da ilişki bulunmuştur (22). Bu sebeplerle varyant saptanamayan ancak klinik ve laboratuvar bulguları androjen duyarsızlığı ile uyumlu olgularda diğer genetik mekanizmalar da araştırılmalıdır.

Tedavi / Yönetim

Tam Androjen Duyarsızlığı Sendromu (TADS): TADS, inguinal herni onarımı sırasında rastlantısal olarak gonad dokusuna rastlanması veya primer amenore ile başvuru sonrası saptanabilir. İnguinal herni onarımı sırasında gonad biyopsisi alınması ve gonadların subkutan dokuya veya karın içine yerleştirilmesi önerilir ve gelecekteki yönetim planları daha sonra belirlenir (23) (D IV).

Gonadlar erken dönemde çıkarılırsa puberte indüksiyonu östrojen replasmanı yoluyla yapılabilir. Alternatif olarak gonadektomi erken yetişkinliğe kadar ertelenebilir (24). Bu durumda eksternal östrojen replasmanı ile puberte indüksiyonuna gerek yoktur. Puberte, meme gelişimi ve büyüme atağı spontan ortaya çıkar, ancak bunu menarş takip etmez.

TADS'da cerrahi tedavi öncelikle gonadektomiyi içerir, ayrıca normal cinsel işlev için vajinal dilatasyon ve nadiren vajinoplasti gerekebilir. Gonadektomi genellikle erken erişkinlikte önerilir çünkü testislerin ürettiği testosteron periferik dokularda östrojene dönüşür böylece pubertal değişiklikler replasmansız gelişir (8, 25).

Parsiyel Androjen Duyarsızlık Sendromu (PADS): TADS'den farklı olarak, PADS'li bebekler sıklıkla kuşkulu genital yapı ile doğarlar.

Erkek olarak yetiştirilmesine karar verilen bebeklere puberte döneminde androjen replasmanı yapılır. Cerrahi tedavi, hipospadias ve inmemiş testislerin düzeltilmesini içerir. Cerrahi prosedürler için yaşamın 2. ila 3. yılı tercih edilir. Puberte döneminde jinekomasti gelişebilir ve tümör oluşumunu önlemek için redüksiyon mamoplasti ile düzeltilmesi gerekebilir. Ancak PADS'li olgularda meme kanseri insidansı düşüktür (26).

Kız olarak yetiştirilmesine karar verilen bebeklerde tedavi puberte döneminde östrojen replasmanını ve ergenlik başlangıcından önce gonadektomi ile birlikte genitoplastiyi içerir. Teknik olarak yapılacaklar belirli olmasına rağmen, yukarıda belirtildiği üzere bu tip radikal cerrahiler, uzun izlem bireyin kendi seçimine olanak verecek şekilde yapılmalı ve multidisipliner komisyon kararı olmadan yapılmamalıdır (27, 28) (D III)

Ayırıcı Tanı

Androjen sentez bozuklukları, Leydig hücre disfonksiyonu, Mülleryen agenezi ve karma gonadal disgenezi gibi bozukluklar ayırıcı tanıları içerisindedir. Leydig hücre disfonksiyonu olan hastalar da 46, XY karyotipe sahiptir, pubertal gelişim olmaz, hipogonadotropik hipogonadizm gelişir. Primer amenore, uterus yokluğu ve kör vajinal poş ile başvuran bir olguda Mülleryen agenezi (Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser sendromu) de ayırıcı tanıya dahildir (29). Farklı olarak Mülleryen agenezisi olan hastaların over fonksiyonları normal, karyotipleri 46, XX'dir. Ayrıca bu hastalarda aksiller ve pubik kıllanma normal gelişir.

PADS'in ayırıcı tanı değerlendirmesi daha karmaşıktır. En sık androjen sentezi bozuklukları ve gonadal disgenezi bozuklukları ile karışır.

Cerrahi Tedavi

Androjen duyarsızlık sendromu ve kriptorşidizmi olan bireylerde testis kanseri riski yüksektir. En sık germ hücreli tümörler ve gonadoblastomlar görülür. Parsiyel androjen duyarsızlık sendromunda kriptorşidizm, testis fonksiyonunu korumak ve malignite riskini en aza indirmek için tanıdan hemen sonra cerrahi olarak düzeltilmelidir (30)(D III). PADS'de germ hücreli tümör riski TADS'e göre daha yüksektir (31)(D III). Tam androjen duyarsızlığı sendromu olan kızlar da, ileri yetişkinlik döneminde önemli ölçüde artabilecek tümör riski

nedeniyle gonadektomi yapturmalari şiddetle tavsiye edilir (32) (D III). Karsinom için izlem esas olarak görüntüleme yöntemleri ile yapılmaktadır.

Vajinal cerrahi, fonksiyonel bir vajina oluşturmak için nadiren endikedir. Vajinal dilatörler, mevcut kısa vajinanın uzunluğunu artırmak için etkili bir birinci basamak tedavidir (33)(D III).

Prognoz

Çalışmalar, gonadektomi yapılmazsa geç yetişkinlikte tümör riskinin %30'dan fazla arttığını göstermiştir (34). Genetik olarak doğrulanmış PADS'li erkek çocukların prognozunun, 46, XY CGB'li, normal testosteron sentezi olan ve tanımlanabilir bir AR varyantı saptanmamış hastalardan daha kötü olması muhtemeldir (35).

Parsiyel androjen duyarsızlığı sendromu olan erişkinlerde, erkek veya kız olarak yetiştirilmiş olmalarına bakılmaksızın, tam androjen duyarsızlığı sendromu olanlara göre psikiyatrik sorunlar daha sık görülür (36).

1. Ahmed SF, Achermann JC, Alderson J, Crouch NS, Elford S, Hughes IA, Krone NP, McGowan R, Mushtaq T, O'Toole S, Perry L, Rodie ME, Skae M, Turner HE. Society for S Faisal Ahmed, John Achermann, Julie Alderson, Naomi S Crouch, Sue Elford, Ieuan A Hughes, Nils Krone, Ruth McGowan, Talat Mushtaq, Stuart O'Toole, Leslie Perry, Martina E Rodie, Mars Skae, Helen E Turner Society for Endocrinology UK Guidance on the initial evaluation of a suspected difference or disorder of sex development (Revised 2021). Clin Endocrinol. 2021 Dec;95:818-840.

2. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA., LWPES Consensus Group. ESPE Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. Arch Dis Child. 2006 Jul;91:554-563.

3. Shukla GC, Plaga AR, Shankar E, Gupta S. Andrology. Androgen receptor-related diseases: what do we know? 2016 May;4:366-81.

4. Berglund A, Johannsen TH, Stochholm K, Viuff MH, Fedder J, Main KM, Gravholt CH. Incidence, Prevalence, Diagnostic Delay, and Clinical Presentation of Female 46,XY Disorders of Sex Development. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Dec;101:4532-4540.
5. Mongan NP, Tadokoro-Cuccaro R, Bunch T, Hughes IA. Androgen insensitivity syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015; 29: 569-580.
6. Boehmer AL, Brinkmann O, Brüggewirth H, van Assendelft C, Otten BJ, Verleun-Mooijman MC, Niermeijer MF, Brunner HG, Rouwé CW, Waelkens JJ, Oostdijk W, Kleijer WJ, van der Kwast TH, de Vroede MA, Drop SL. Genotype versus phenotype in families with androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4151-4160.
7. Werner R, Holterhus PM. Androgen action. *Endocr Dev.* 2014;27:28-40.
8. Hughes IA, Davies JD, Bunch TI, Pasterski V, Mastroyannopoulou K, MacDougall J. Androgen insensitivity syndrome. *Lancet.* 2012 Oct 20;380:1419-1428.
9. Bouvattier C, Carel JC, Lecointre C, David A, Sultan C, Bertrand AM, Morel Y, Chaussain JL. Postnatal changes of T, LH, and FSH in 46,XY infants with mutations in the AR gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Jan;87(1):29-32
10. Dey R, Biswas SC, Chattopadhyay N, Gupta D, Roybiswas R, Mukhopadhyay A. The XY female (androgen insensitivity syndrome)—runs in the family. *J Obstet Gynaecol India* 2012; 62: 332-333.
11. 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 Apr 9;16:1268.
12. Oakes MB, Eyvazzadeh AD, Quint E, Smith YR. Complete Androgen Insensitivity Syndrome – a review. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2008; 21: 305-310.

13. Pizzo A, Laganà AS, Borrielli I, Dugo N. Complete androgen insensitivity syndrome: a rare case of disorder of sex development. *Case Rep Obstet Gynecol* 2013; 2013: 232696.
14. Liu Q, Yin X, Li P. Clinical, hormonal and genetic characteristics of androgen insensitivity syndrome in 39 Chinese patients. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020 Apr 28;18:34
15. Lucas-Herald A, Bertelloni S, Juul A, Bryce J, Jiang J, Rodie M, Sinnott R, Boroujerdi M, Lindhardt Johansen M, Hiort O, Holterhus PM, Cools M, Guaragna-Filho G, Guerra-Junior G, Weintrob N, Hannema S, Drop S, Guran T, Darendeliler F, Nordenstrom A, Hughes IA, Acerini C, Tadokoro-Cuccaro R, Ahmed SF. 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.
16. Hornig NC, Holterhus PM. Molecular basis of **androgen** insensitivity syndromes. *Mol Cell Endocrinol.* 2021 Mar 1;523:111146.
17. Zuloaga DG, Puts DA, Jordan CL, Breedlove SM. The role of androgen receptors in the masculinization of brain and behavior: what we've learned from the testicular feminization mutation. *Horm Behav* 2008; 53: 613-626.
18. Erica M. Weidler, Maria E. Linnaus, Arlene B. Baratz, Luis F. Goncalves, Smita Bailey, S. Janett Hernandez, Veronica Gomez-Lobo, Kathleen van Leeuwen, A Management Protocol for Gonad Preservation in Patients with Androgen Insensitivity Syndrome *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2019 Dec; 32: 605–611.
19. 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 May; 97:403-409.
20. Lim HN, Chen H, McBride S, Dunning AM, Nixon RM, Hughes IA, Hawkins JR (March 2000). Longer polyglutamine tracts in the androgen receptor are associated with moderate to severe undermasculinized genitalia in XY males. *Hum. Mol. Genet.* 2000 Mar 9: 829–834.

21. Radpour R, Rezaee M, Tavasoly A, Solati S, Saleki A (2007). "Association of long polyglycine tracts (GGN repeats) in exon 1 of the androgen receptor gene with cryptorchidism and penile hypospadias in Iranian patients". *J. Androl.* **28**: 164–169.
22. Ole Ammerpohl¹, Susanne Bens, Mahesh Appari, Ralf Werner, Bernhard Korn, Stenvert L S Drop, Frans Verheijen, Yvonne van der Zwan, Trevor Bunch, Ieuan Hughes, Martine Cools, Felix G Riepe, Olaf Hiort, Reiner Siebert, Paul-Martin Holterhus. Androgen receptor function links human sexual dimorphism to DNA methylation. *PLoS One.* 2013 Sep; **8**:e73288
23. Deeb A, Hughes IA. Inguinal hernia in female infants: a cue to check the sex chromosomes? *BJU Int.* 2005 Aug; **96**: 401-403.
24. Hannema SE, Scott IS, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE, Coleman N, Hughes IA. Testicular development in the complete androgen insensitivity syndrome. *J Pathol.* 2006 Mar; **208**:518-527.
25. Gajić TM, Vujović S, Ivović M, Marina LV, Arizanović Z, Raković D, Micić D. Complete androgen insensitivity syndrome. *Srp Arh Celok Lek* 2015; **143**: 214-218
26. Jylling AMB, Jensen V, Lelkaitis G, Christiansen P, Nielsen SS, Lautrup MD. **Male breast cancer: clinicopathological characterization of a National Danish cohort 1980-2009.** *Breast Cancer.* 2020 Jul; **27**(4):683-695.
27. Sudai M. Changing ethical and legal norms in the management of differences of sex development. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; **5**: 764–66.
28. Nayla Y León*, Alejandra P Reyes*, Vincent R Harley. Differences of sex development: the road to diagnosis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; **18**: 1-15.
29. Herlin MK, Petersen MB, Brännström M. **Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: a comprehensive update.** *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Aug **20**;15:214.

30. Vereecken T, Parent AS, Van Linthout C, Laterre M, Fudvoye J, Nechifor V, Demarche M, Pintiaux A. Timing of gonadectomy in patients with complete androgen insensitivity syndrome. Rev Med Liege. 2022 Dec;77:728-732
31. 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 Aug;27:468-84.
32. Deans R, Creighton SM, Liao LM, Conway GS. Timing of gonadectomy in adult women with complete androgen insensitivity syndrome (CAIS): patient preferences and clinical evidence. Clin Endocrinol. 2012 Jun;76: 894-8.
33. Amies Oelschlagel AM, Debiec K. Vaginal Dilator Therapy: A Guide for Providers for Assessing Readiness and Supporting Patients Through the Process Successfully. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2019 Aug;32:354-358.
34. Lucas-Herald A, Bertelloni S, Juul A, Bryce J, Jiang J, Rodie M, Sinnott R, Boroujerdi M, Lindhardt Johansen M, Hiort O, Holterhus PM, Cools M, Guaragna-Filho G, Guerra-Junior G, Weintrob N, Hannema S, Drop S, Guran T, Darendeliler F, Nordenstrom A, Hughes IA, Acerini C, Tadokoro-Cuccaro R, Ahmed SF. The Long-Term Outcome of Boys With Partial Androgen Insensitivity Syndrome and a Mutation in the Androgen Receptor Gene. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Nov;101:3959-3967.
35. Bouvattier C, Mignot B, Lefèvre H, Morel Y, Bougnères P. Impaired sexual activity in male adults with partial androgen insensitivity. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Sep;91:3310-5

GONADAL GELİŞİM BOZUKLUKLARI

Eda MENGEN¹, Zeynep ŞIKLAR²

1: Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bölümü

2: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Gonadal gelişim bozuklukları, cinsiyet gelişim bozukluklarının (CGB) önemli bir kısmını oluşturan, klinik ve laboratuvar olarak heterojen bulgulara sahip cinsiyet belirlenme (sex determination) sorunlarını kapsamaktadır. Bu grubun içinde 46,XY testiküler gelişim bozuklukları (tam veya kısmi 46,XY Gonadal Disgenezi (GD), testiküler regresyon sendromu), 46,XX ovarian gelişim bozuklukları (46,XX GD, 46,XX testiküler CGB), 45,X/46,XY Karma GD, ovotestiküler CGB, 45,X Turner sendromu ve 47,XXY Klinefelter sendromu yer alır (1). Bu bölümde 45,X Turner sendromu ve 47,XXY Klinefelter sendromu dışındaki diğer gonadal gelişim bozuklukları ele alınacaktır.

46,XY GONADAL DİSGENEZİLER:

Etiyolojik ve klinik olarak heterojen bir grubu oluşturan 46,XY GD'ler morfolojik olarak tam (komplet) veya kısmi (parsiyel) şeklinde olabilir (2,3). Komplet GD'de dış genital yapı tamamen dişi görünümündedir. İnsidansı 1/30 000 olarak bildirilmiş olup, gonadlar fonksiyon göstermeyen band özelliğindedir. Testis dokusu yerine fibröz stoma ve organize olmamış seminifer tubulus yapıları görülebilir (3,4). Sertoli hücreleri olmadığından AMH üretimi yetersizdir. Buna bağlı olarak intrauterin dönemde Müller yapılar (uterus, fallop tüpleri ve vagina) gerilemez. Leydig hücreleri gelişmediği için testosteron üretimi olmaz ve dış genital yapı dişi fenotipindedir. Olgular kız yönüdeyetştirilmekte, kliniğe primer amenore, meme gelişiminin başlamaması nedeniyle başvurmaktadırlar (2,3,5). Tam GD'li olgular sporadik olabildiği gibi bazıları ailesel olabilir (5).

Parsiyel gonadal disgenezilerde ise farklı derecelerde testosteron üretimi vardır. Dış genital yapı buna bağlı olarak mikropenisden kuşkulu dişi benzeri fenotipe kadar değişkendir (4).

Bazı olgularda testosteron üretimi Wolf yapılarının gelişimi için yeterli olabilir. AMH üretiminin yetersiz olması ise Müller yapılarının varlığını sürdürmesi ile sonuçlanır. Olgularda kısmen gelişmiş Wolf yapıları yanında Müller yapılarının ortadan kaldırılamaması nedeniyle her iki yapı bir arada görülebilmektedir (3,5).

Laboratuvar değerlendirmesinde, gonadal yetmezliğe bağlı LH ve FSH artışı, AMH ve inhibin de düşüklük gözlenir (5).

46,XY GD'ler sendromik olmayan (izole) ya da çeşitli gonad dışı bozukluklarla birlikte yani sendromik özellikte olabilir. Günümüzde GD'li olguların önemli bir kısmında hala neden saptanamamakla birlikte, mikroarray ve yeni nesil dizileme gibi genomik analiz teknolojilerindeki ilerlemeler sonucu altta yatan etiyolojik nedenler giderek artan hızda saptanmaya başlanmıştır (5). Bu genler arasında bulunan *SRY* (MIM 480000), *NR5A1* (steroidogenic factor-1, *SF-1*; [MIM 184757]), ve *MAP3K1* (MIM 600982)'deki patojenik varyantlar en sık saptanan genetik nedenler olmakla birlikte tüm 46,XY GD'li olguların %40'ından daha azında etiyolojik nedeni oluştururlar. Diğer genler arasında *SOX9* (MIM 608160), *SOX8* (MIM 605923), *GATA4* (MIM 600576), *DMRT1* (MIM 602424), *FOG2* (MIM 603693), *WT1* (MIM 607102), *DHH* (MIM 605423), *CBX2* (MIM 602770), *ATRX* (MIM 300032), *FGF9* (MIM 600921), *ZNRF3* (MIM 612062) sayılabilir. Bu genlerdeki patojenik varyantların hem sendromik hem de sendromik olmayan 46,XY GD nedeni olabileceği bildirilmiştir (6).

SENDROMİK OLMAYAN 46,XY GD'LER

SRY geni (sex-determining region Y, OMIM#480000) sendromik olmayan 46,XY GD'lerde en sık etkilenen gendir. Mutasyonları 46,XY CGB'nin % 15'ini, sendromik olmayan GD'lerin %20-30'unu oluşturmaktadır (2, 7).

SRY geni Y kromozomu üzerinde p11.3 bölgesinde bulunmakta ve 204 aminosit içeren proteinini kodlamaktadır. Bipotansiyel gonaddan testis yönünde gelişimi başlatan *SRY* geni N-terminal, santral "high mobility group" (HMG) box ve C-terminal olmak üzere üç bölgeye sahiptir. HMG bölgesi, türler arası korunmuş bir bölgedir. Gonadal disgeneziye yol açan *SRY* mutasyonları, çoğunlukla HMG bölgesinde olmaktadır (8). *SRY*'nin testis farklılaşmasındaki ilk görevi *SOX9*'un üzerinde bulunan "Testis-spesifik Enhancer of Sox9 core" (TESCO) elementine bağlanarak geni aktive etmektir. *SRY* mutasyonlarında *SOX9* aktive olamamakta, daha sonraki basamakların aktivasyonu bozulmakta, sonuç olarak Sertoli hücre gelişimi ve testis farklılaşması oluşamamaktadır (9).

SFI (NR5A1) geni 9q33 kromozom bölgesinde bulunan, steroid sentezi, cinsiyet gelişimi ve üreme işlevleri için gerekli çeşitli genlerin transkripsiyonel düzenlemesi için gerekli bir genidir. Gonadlar ve adrenal bezde fazla miktarda eksprese edilir (10,112). *SFI* mutasyonları çoğu olguda heterozigot olup, 46,XY CGB, adrenal yetmezlik ve 46,XX primer over yetmezliğine neden olur (12). Heterozigot olan bu değişikliklerin 1/3'ünün anneden "cins-sınırlı dominant geçişli" olduğu bildirilmiştir (13).

NR5A1 geni 46,XY bireyde bipotansiyel gonadın gelişiminde, gonadın testis yönünde farklılaşmasında, *SOX9* geninin düzenlenmesinde, AMH gen ifadesinin aktivasyonunda, Leydig hücrelerinde steroid sentezinde rol alan enzimlerin düzenlenmesinde ve testosteronun biyosentezinde önemli rol oynar (10,11). Adrenal yetmezlik az oranda olguya eşlik edebilir. 46, XY bireylerde genin fonksiyon kaybı sonucu, tam veya kısmi gonadal disgeneziden infertil erkeklere uzanan farklı klinik tablolar ile ortaya çıkabilir. Tam gonadal disgeneziye yol açmışsa olgular tamamen dişi fenotipinde, gecikmiş puberte ve primer amenore ile başvurabilirler. Kısmi gonadal disgenezili olgular doğumda kuşkulu genital yapı veya kliteromegali, ürogenital sinüs, rudimente Müller yapılar ile tanı alabilir. Gonadlar, disgenetik olmasına bağlı, inguinal kanalda küçük olarak palpe edilebilirken Wolf yapılar kısmen gelişmiş olabilir. Kısmi veya tam gonadal disgeneziye bağlı olarak testosteron, inhibin B ve AMH'da düşüklük; FSH'da artış saptanır (11,13).

SFI direkt olarak *SOX9* üzerindeki TESCO bölgesine bağlanıp aktivasyonunu sağlar. *SFI* mutasyonuna sahip olguların klinik bulgularının farklı ve fenotipik değişkenliğin yüksek olmasının nedeni olarak TESCO bölgesindeki aktivasyon farklılıklarının olması ileri sürülmüştür. Farklı fenotiplerdeki 20 *SFI* mutasyonlu olgudan 15'inde, *SFI*'in TESCO üzerindeki aktivasyon etkisinin azaldığı gösterilmiştir. Üstelik bu azalma hem *SFI*'in tek başına olan etkisinde, hem de *SRY* ve *SOX9* ile birlikte olan (sinerjistik) etkisinde olmaktadır (12).

SFI gonadlar ve adrenal bez dışında hipofizde gonadotropalarda ve ventromedial nuklestadaki eksprese olabilmektedir. Pubertal yaşlarda gonadotropaların etkilenmesi ile hipogonadotropik hipogonadizm görülebileceği gibi, nadiren bazı olgularda pubertede virilizasyon görülebilir (11).

SFI mutasyonuna bağlı 46,XY CGB olan olgularda gonadın histolojik yapısı hafif veya ağır etkilenmeyi gösterir şekilde değişkendir. Testis dokusunda hiyalinizasyon, seminifer tubuluslarda azalma, germ hücre sayısında azalma, lipid birikimi gibi bulguların yanı sıra normal Sertoli ve Leydig hücreleri de bulunabilir (11,13).

MAP3KI, MAP kinaz kaskadında yer alan hücre içi sinyal iletiminde görev alan proteinlerin fosforilasyonunda rol oynayan bir genidir. **MAP3KI** mutasyonlarında gonad gelişiminde gerekli olan hücre içi MAP kinaz sinyal yolağı bozulur. Sonuçta testis gelişiminde yer alan SOX9 ve FGF9 gibi faktörler ile over gelişiminde yer alan WNT4 ve B-Katenin gibi faktörlerin arasındaki denge bozulur. SRY ve SOX9 ekspresyonu azalır (14,15). **MAP3KI** genindeki mutasyonlar 46,XY GD'li olguların %15-20'sini oluşturmaktadır (14). Klinik bulgular bazen gonadoblastoma ile başvuran tam GD'den kriptorşidizm ve mikropenis ile giden kısmi GD bulgular arasında değişken olabilir (16).

Hedgehog sinyal molekül ailesi embriyogenez sırasında pek çok organın gelişiminde rol oynar. Bunların içinde yer alan Desert hedgehog (**DHH**) geni cinsiyet gelişiminde görev yapar ve 12. kromozomun q12-q13.1 bölgesinde kodlanır (17,18). İnsanda testis gelişiminin erken evrelerinde Sertoli hücrelerinde üretilir. SRY ile birlikte bipotansiyel gonadın testise dönüşümünü başlatır. Morfolojik düzenleyici olarak fetal Leydig hücreleri ve peritubuler miyoid hücrelerinin farklılaşmasında yer alır. **DHH** mutasyonu 46,XY GD'nin nadir bir nedenidir ve bazı olgularda minifasiküler nöropati eşlik edebilir. Heterozigot mutasyonları cinsiyet gelişimi veya üreme fonksiyonlarını etkilememektedir (17). Bildirilen olgunların başvuru bulguları Tam GD, Kısmi GD, Leydig hücre hipoplazisi, gonadal kanser ve nöropati şeklinde değişkendir (18).

DHX37 geni ribozom biyogenezi için de gerekli olan bir RNA helikazı kodlar. Son dönemde **DHX37** mutasyonu ile ilgili yayınlarda, bu gene ait mutasyonlarda hem GD hem de testiküler regresyon sendromu (TRS) gelişebildiği gösterilmiştir (4,6). Mutasyonu sonucu nukleolus da stres geliştiği ve B-katenin stabilizasyonu ile 46,XY bireyde testis gelişiminin bozulabileceği belirtilmektedir (4). İki farklı seride, bilinen genlerin tarandığı ve mutasyonun bulunmadığı 46,XY GD'li olguların %11 ve %7.15'inde **DHX37** geninde mutasyonu saptanmıştır (4,6).

Sendromik bulguları olmayan 46,XY GD'li olgularda ayrıca nadiren "ferritinheavychain-like 17" (**FTHL17**) mutasyonu saptanabilir. **FTHL17** geni X kromozomu p21.2 bölgesinde kodlanır. Ailesel bir grup tam GD'li olguda etiyolojik neden olarak bildirilmiş, olgular X'e bağlı resesif geçiş örneği göstermiştir (5).

Chromobox homolog 2 (**CBX2**) genlerinde nadiren mutasyon saptanabilir. Birleşik heterozigot mutasyonu olan **CBX2** mutasyonlu bir XY bireyde komplet GD olduğu gösterilmiştir. Olgunun gonadının over yapısında geliştiği saptanmıştır (19)

TSPYLI geni otozomal bir genidir ve ani süt çocuğu ölümü ve testiküler disgenezili bir olguda bildirilmiştir(2). **DAXI** geni **SRY**, **WT1** ve **SF1** genlerini antagonize eder. **DAXI** içeren kromozomal bölgenin duplikasyonu 46,XY GD ya da kuşkulu genital yapıya neden

olabilmektedir. *DAX1*'in delesyonu ise adrenal hipoplazi ve hipogonadotropik hipogonadizme neden olur. 46,XY gonadal disgenezili bir olguda *DAX1* geninde mutasyon saptanmıştır (20).

EK DOĞUMSAL ANOMALİLERLE İLİŞKİLİ 46,XY GONADAL DİSGENEZİLER *SOX9* (Kampomelik Displazi; OMIM 114290)

Memeli embriyosunda, *SRY* ve *SOX9*, bipotansiyel gonadın gelişimini testise yönlendiren ve sonuçta erkek fenotipine yol açan temel Sertoli hücre proteinleridir. Cinsiyet gelişimi bozukluklarına (CGB) neden olan klinik *SRY* ve *SOX9* mutasyonları, *SRY* veya *SOX9* ile nükleer içe aktarım (importin-b ve kalmodulin) ve nükleer dışı aktarım (CRM-1) için gerekli olan taşıyıcı proteinler arasındaki kusurlu protein-protein etkileşimlerini vurgular (21).

SOX9, 508 aminoasit proteinini kodlayan otozomal bir gen olup kromozom 17q24.3-17q25.1'de bulunur (22). Ayrıca *SOX9* birçok dokuda rolleri olan *SRY* ile ilgili yüksek mobilite grubu (HMG) kutusu (SOX) transkripsiyon faktörleri ailesinin bir üyesidir (23). *SOX9*, embriyonik gelişim sırasında ve yetişkinliğe kadar, kıkırdak, beyin, hipofiz, akciğer, kalp, pankreas, testisler, saç folikülleri, retina ve çeşitli dokuya özgü kök hücre türleri dahil olmak üzere birçok doku ve hücre tipinde eksprese edilir (24). *SOX9* ekspresyonunu çarpıcı biçimde artıran ve Sertoli hücrelerinin farklılaşmasına ve testis gelişimine yol açan, XY gonadlarındaki destekleyici hücre öncülerindeki *SRY* aktivitesidir (23). *SOX9* artışı ile Sertoli hücre formasyonu ve testis farklılaşması başlar.

SRY, *SOX9*'un ekspresyonunu artırmak için *SF1* ile birlikte hareket eder (25). *SOX9* belirli bir eşiğe ulaştığında, *SRY* ekspresyonun baskılanmasında ve ayrıca *SF1* ile etkileşime girerek kendi ekspresyonun aktivasyonunda yer alır (26, 27). *SOX9* ayrıca Fibroblast Büyüme Faktörü 9 (FGF9) ve PGD2 (Prostaglandin D2 Synthase) sinyal yollarını aktive ederek, over gelişiminde yer alan, over belirleyici/anti-testis genlerini doğrudan veya dolaylı olarak baskılayarak ve muhtemelen ilgili gen *SOX8*'in ekspresyonunu aktive ederek, kendi ekspresyonunu daha da güçlendirebilir. Yani testis gelişiminde rol alan *FGF9*, *SOX9* ile pozitif geri bildirim etkileşimi içindedir (23, 25). *SOX8* ve *SOX9* daha sonra yaşam boyunca Sertoli hücrelerinde korunur ve Sertoli hücrelerinin farklılaşması ve işlevi için gerekli olan bir dizi genin ekspresyonun korunmasına yardımcı olmak için muhtemelen her zaman *SF1* ile hareket eder (23). Ayrıca, *SOX9*'un *COL2A1* ve *COL11A2* kollajen genleri ve testiküler *AMH* geni gibi çeşitli kondrosit ve testis farklılaşma genlerinin promotörlerine veya gelişiricilerine bağlandığı gösterilmiştir (28).

Kampomelik displazi, genellikle 46,XY cinsiyet değişiminin eşlik ettiği 17q'da *SOX9* geninin içindeki ve çevresindeki heterozigot de novo mutasyonlardan kaynaklanan, otozomal dominant geçişli, bir iskelet malformasyon sendromu olarak tanımlanır (28). Hastaların

çoğunda görülen, tam olarak ortaya çıkan hastalığın ayırt edici semptomları, femur ve tibia kemiğinde eğilme, hipoplastik skapula, 12 çift yerine 11 çift kaburga, mineralize olmayan torasik pediküller, pelvis ve vertebra malformasyonları, Pierre Robin Sekansı (PRS) ve iki taraflı çarpık ayak dahil olmak üzere iskelet anormallikleridir ve hastaların çoğunda görülmektedir (29, 30). Kalp, böbrek malformasyonları, olfaktör bulbus ve yollarının yokluğu kaydedilmiştir (28). Kampomelik displazi ağır bir sendromdur ve çocuklar genellikle üst solunum yollarındaki zayıflamış kıkırdak nedeniyle solunum güçlüklerinden dolayı genellikle bir yıl içinde ölürlür (31, 32).

Kampomelik displaziye neden olan *SOX9* mutasyonları, aynı mutasyonu taşıyan hastalar arasında gonadal disgenezi derecesinde belirgin değişkenlik ile 46,XY cinsiyet değişimi ile ilişkilendirilmiştir (33). XY erkeklerinin dörtte üçü, kısmi veya tam gonadal disgenezi ile birlikte otozomal cinsiyet değişimine sahiptir (28). Müllarian kanal türevlerinin kalıcılığı ve gonadal disgenezi tipiktir. XY hastalarının sadece %70'inin cinsiyetinin tersine döndüğü bulgusunun arkasındaki nedenin, erkek gelişimini yönlendirmek için gonadlarda gerekli olan *SOX9* ekspresyon seviyelerinin normal seviyelerin yaklaşık %50'si kadar olması olduğuna inanılmaktadır (23).

Kampomelik displazi fenotipine uygun olarak, *SOX9* kondrogenez boyunca eksprese edilir ve kıkırdak farklılaşmasının birçok aşamasında anahtar düzenleyici olarak görev yapar (34).

Kampomelik displazi hastalarında, kampomelia'nın (uzun kemiklerin eğilmesi) şiddeti, translokasyon kırılma noktasının *SOX9* geninden mesafesine bağlı olarak değişebilir. Daha uzak lezyonlarda kampomelik özellik yoktur ve bozukluk akampomelik kampomelik displazi olarak tanımlanır (32). Bu hastalarda, *SOX9* düzenleyici bölgenin önemli bir bölümünün mevcut olduğu ve dolayısıyla iskelet gelişiminin bazı yönlerinin normal olarak meydana gelebileceği tahmin edilmektedir.

SOX9'un düzenleyici bölgelerinde uzun mesafeli değişikliklerle ilişkilendirilen başka bir bozukluk, kraniyofasiyal iskeleti etkileyen bir bozukluk olan Pierre Robin Sekansı'dır (OMIM 261800) (23). Pierre Robin Sekansı, Kampomelik displazi hastalarının çoğunda görülür, ancak kampomelia sendromu olmadan da izole görülebilir.

Tüm Kampomelik displazi mutasyonları, *SOX9*'un yalnızca bir alleli üzerinde bulunduğu ve diğer allel etkilenmediği için, *SOX9* için haplo-yetersizliği, kampomelik displazi ve cinsiyet değişim fenotiplerinin en olası nedenidir (28). *SOX9* geninde birçok moleküler kusur bildirilmiş olsa da mutasyon tipi veya konumu ve hastalığın ciddiyeti ve ilişkili cinsiyetin tersine çevrilmesi ile ilgili belirgin bir genotip/fenotip korelasyonu görülmez, bu da hastalığın eksik penetrasyonuna veya değişken ekspresyonuna işaret eder (28).

Wilms Tümör Baskılayıcı Gen (*WT1*) Mutasyonları: Denys-Drash, Frasier ve WAGR Sendromları

Kromozom 11p13'te bulunan Wilms tümör baskılayıcı (*WT1*) geni, genitoüriner sistem ve mezotelyal dokuların normal oluşumu için gereklidir (35). *WT1* geni, hücresel veya kromozomal etkileşime bağlı olarak transkripsiyonel aktivatör veya baskılayıcı olarak işlev gören bir çinko parmak DNA bağlayıcı proteini kodlar (36). Tümör mutasyon analizi ve fonksiyonel veriler, *WT1*'in bir tümör baskılayıcı gen olduğunu göstermektedir. Alternatif ekleme, çoklu translokasyon başlangıç alanları ve çeviri sonrası RNA düzenleme yoluyla, bu tek genden 30'dan fazla izoform türetilir. WT1 proteininin karboksil terminal alanı, nükleik asit bağlama alanı olarak görev yapan dört çinko parmak içerir.

WT1 geni, alternatif ekleme yoluyla dört protein izoformuna yol açan on ekzona sahiptir: ekzon 5 tarafından kodlanan 17 amino asit segmentini, dahil edilebilir veya hariç tutulabilir; benzer şekilde, lizin, treonin ve serin (KTS) üçüncü ve dördüncü çinko parmaklar arasına dahil edilebilir (+KTS) veya hariç tutulabilir (-KTS). Subnükleer lokalizasyon çalışmaları, -KTS formunun ağırlıklı olarak transkripsiyon faktörleri ile birlikte lokalize olduğunu ve tercihen DNA'ya bağlandığını, oysa +KTS formunun esas olarak splay faktörleri ile birlikte çalıştığını ve RNA işlemede rol oynadığını göstermiştir (37). +KTS/-KTS izoformlarının oranının sıkı bir şekilde düzenlendiği görülmektedir. Dolayısıyla hücre içeriğine bağlı olarak, *WT1*, bir transkripsiyonel aktivatör, bir transkripsiyonel baskılayıcı veya tümör baskılayıcı olarak işlev görebilir.

WT1, hücrelerin mezenkimal ve epitelyal durumları arasındaki geçişleri, duruma bağlı olarak kontrol eden çok yönlü bir gen dir. Bu nedenle, *WT1* birçok organ ve dokunun normal gelişimi için vazgeçilmezdir. *WT1* ekspresyonu, örneğin fetal böbrekler ve gonadlar gibi mezenkimalden epitelyal geçişe maruz kalan hücrelerde mezodermal orijinli dokularda görülür (38). Wilms tümörü ve genitoüriner anormallikler heterozigot *WT1* delesyonları ile ilişkilendirilebilse de sporadik Wilms tümörlerinin sadece % 6 ila % 15'i *WT1* mutasyonları ile ilişkilidir (22).

Denys-Drash Sendromu (DDS; OMIM 194080):

Denys-Drash sendromu genitoüriner anomaliler, Wilms tümörü, nefropati ve Wilms tümör baskılayıcı genin heterozigot mutasyonları ile karakterizedir. Etkilenen 46,XY bireyleri arasında, dış genital organlar belirsizden normal dişiye kadar değişebilir. İç genital farklılaşma, tutarsız Wolffian ve/veya Müllerian yapı gelişimi ve gerilemesi nedeniyle değişir (39, 40).

Muhtemelen erken fetal gelişim sırasında böbrek ve gonadal dokuları etkileyen disgenetik bir süreçten kaynaklanmaktadır (41).

Nefropati erken yaşta (genellikle yaşamın ilk 2 yılında) proteinüri ile kendini gösterir, çoğu vakada progresif olarak nefrotik sendroma ve fokal veya diffüz mezangial sklerozun bir sonucu olarak son dönem böbrek yetmezliğine dönüşür (42). Wilms tümörü genellikle 2 yaşından küçük çocuklarda gelişir ve sıklıkla bilateraldir. Tipik olarak, gonadlar 46,XY bireylerde genellikle disgenetiktir. Etkilenen 46,XX bireyler tipik olarak normal kadın dış genital gelişimine sahiptir. Gonadoblastomlar da bildirilmiştir (22).

Şimdiye kadar açıklanan çoğu DDS hastası, *WT1* geni içinde heterozigot nokta mutasyonları taşır. Bu hastaların çoğu (%90), sırasıyla çinko parmak bölgeleri 2 ve 3'e karşılık gelen ekzon 8 ve 9'da mutasyonlar gösterir (43).

Frasier Sendromu (FS; OMIM 136680):

Frasier sendromu, gonadal disgenezi, ilerleyici glomerülopati ve gonadoblastom riskinde artış ile karakterizedir. Glomerüler semptomlar, spesifik olmayan fokal ve segmental glomerüler skleroz ile karakterize, ergenlik veya erken erişkinlik döneminde son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyen çocukluk çağı proteinürisi ve nefrotik sendromdan oluşur. Bu bireylerin böbrek biyopsileri, CGB vakalarında gözlenen yaygın mezangial sklerozun aksine fokal glomerüler skleroz gösterir (44). Wilms tümörü olağan bir özellik değildir (45).

Vakaların çoğu, intron 9'da, değiştirilmiş ekleme ve azalmış +KTS izoform miktarları ile ilişkili spesifik bir *WT1* noktası mutasyonu ile ilişkilidir. Sonuç olarak, bu hastalarda +KTS/KTS izoformlarının oranı daha düşüktür (44).

Wilms Tümörü, Aniridia, Genitoüriner Anomaliler ve Mental Retardasyon Sendromu (WAGR; OMIM 194072):

Kromozom 11p13'teki heterozigot delesyonlar, WAGR sendromu (Wilms tümörü, aniridia, genitoüriner anomaliler, gonadoblastoma ve zeka geriliği) olarak bilinen bitişik bir gen delesyon sendromunun parçası olabilir. Miller ve arkadaşları 1964 yılında ilk olarak aniridi, hemihipertrofi ve diğer konjenital anomalilerin Wilms tümörü ile ilişkisini tanımlamıştır (46). Sendrom daha sonra WAGR sendromu olarak bilinir hale geldi. 'Genitoüriner anormalliklere' ek olarak, WAGR sendromundaki 'G', 'belirsiz genitalya' veya 'gonadoblastoma' anlamına gelebilir (47,48).

WAGR sendromunda, aniridi *PAX6* geninden kaynaklanırken, diğer özellikler muhtemelen *WT1* geninden kaynaklanmaktadır. Genel olarak, ekson 6-9'daki yanlış anlamlı mutasyonlar, şiddetli gonadal disgenezi ve erken başlangıçlı nefropati ile ilişkilidir. (–) KTS formu Wilms

tümörü gelişiminden koruyucu gibi görünürken, N terminal baskı alanında yer alan mutasyonlar Wilms tümörü gelişimi ile ilişkilidir (22).

Etkilenen 46,XY hastalarında kriptorşidizmden ciddi virilizasyon eksikliğine kadar değişen genital anormallikler vardır. Gonadoblastomlar disgenetik gonadlarda gelişmiştir. Wilms tümörü genellikle 2 yaşında ortaya çıkar. Bazı vakalarda açıklanamayan obezite de vardır, bu da kromozom 11'in bu bölgesinde obezite ile ilişkili bir gen sorusunu gündeme getirmiştir ve sendrom obezitenin ilk harfi eklenerek WAGRO olarak adlandırılır. Obezitenin eşlik ettiği WAGR'nin bir alt fenotipi olan WAGRO, *BDNF* geni için haplo yetmezliği ile ilişkilendirilmiştir (49).

ARX (X'e Bağlı Lisensefali 2; OMIM 300215)

ARX geni, *Aristaless* ile ilişkili homeobox proteinini kodlar. Bu protein eşleştirilmiş homeodomain proteinleri sınıfının *Aristaless* ile ilgili alt kümesine aittir. *ARX* geni, eşleştirilmiş tip homeodomain transkripsiyon faktörü ailesinin bir üyesidir ve Xp21.3 ile eşlenir. Homeodomain transkripsiyon faktörleri, beyin gelişimi ve modellenmesinde çok önemli roller oynar (50).

Stromme ve arkadaşları, *ARX* geninin 5 kodlayıcı ekzondan oluştuğunu ve kabaca 12,5 kb'lik bir genomik bölgeyi kapsadığını belirlemiştir (51). *ARX*, nöronal proliferasyon, migrasyon, hücre olgunlaşması ve farklılaşması, özellikle GABAerjik nöronların üretimi ve göçü dahil olmak üzere beyin gelişiminin birçok yönüne katkıda bulunur (52, 53).

X'e bağlı lisensefali-2 (*LISX2*), *ARX* genindeki mutasyonun neden olduğu yapısal beyin anomalileri, erken başlangıçlı inatçı nöbetler, ağır psikomotor gerilik ve belirsiz genital organlarla karakterize gelişimsel bir bozukluktur. Erkekler ciddi şekilde etkilenir ve genellikle yaşamın ilk günlerinde veya aylarında ölürken, dişiler etkilenmeyebilir veya daha hafif bir fenotipe sahip olabilir (54-57).

ARX mutasyonları olan 29 erkek üzerinde yapılan bir incelemede, erken sonlandırma veya anlamsız mutasyonları olanlarda, *LISX2* ve Proud sendromu da dahil olmak üzere beyin malformasyon sendromları olduğu, buna karşın polialanin yolunun genişlemesi olanlarda beyin malformasyonları olmadan, epileptik ensefalopati veya zeka geriliği olduğu bildirilmiştir. Yanlış anlamlı mutasyonlar, 2 grup arasında eşit, ancak daha şiddetli fenotipler, yüksek oranda korunmuş bölgelerdeki mutasyonlarla korelasyon gösterdiği gösterilmiştir (54).

ARX nakavt farelerdeki bulgular, gelişen overlerde ekspresyon göstermemiş, ancak Leydig hücre farklılaşmasının bozulduğu bildirilmiştir (58). Mevcut veriler, *ARX*'in progenitör

aşamada fetal Leydig hücrelerinin farklılaşması için pozitif bir düzenleyici olduğunu göstermektedir (59).

XH2 (X'e bağlı Alfa Talasemi, Mental Retardasyon Sendromu ATRX; OMIM 301040)

Gibbons ve arkadaşları 1995 yılında, *XH2* genindeki mutasyonların(*ATRX* veya *XHP* olarak da bilinir), ciddi psikomotor gerilik, karakteristik yüz özellikleri, genital anormallikler ve alfa-talasemi içeren X'e bağlı bir bozukluk olan alfa-talasemi/mental retardasyon sendromuna (*ATR-X*; OMIM 301040) neden olduğunu göstermiştir.*XH2*, DNA rekombinasyonu, onarımı ve transkripsiyon regülasyonu dahil olmak üzere çok çeşitli hücresel işlevlerde yer alan proteinleri içeren helikaz süper ailesinin bir alt grubunun üyesidir. Karmaşık *ATR-X* fenotipi nedeniyle, *XH2* genindeki bir mutasyonun, alfa-globin genleri de dahil olmak üzere birkaç genin transkripsiyonel aşağı regülasyonu ile sonuçlandığı öne sürülmüştür (60).

ATRX geninde delesyonlar veya mutasyonlar bulunan XY hastaları, insan testisinin gelişiminde *ATRX*'in önemini belirten, değişen derecelerde cinsiyet değişimi sergilemiştir. *ATRX*'in memeli cinsiyet farklılaşmasındaki rolünü daha fazla araştırmak için yapılan bir çalışmada, keseli hayvanda homolog geni klonlamış ve karakterize edilmiştir (61, 62).

Kuşkulu genital yapı, kriptorşidizm, hipoplastik skrotum, hipospadias, şal skrotumu ve küçük penis gibi ürogenital anomaliler hastaların yaklaşık %80'inde görülür (63). Tipik olarak Wolffian kanal yapıları mevcuttur, oysa Mullerian kanal yapıları ve germ hücreleri yoktur (64).

Ek özellikler arasında boy kısalığı, psikomotor gerilik, mikrosefali, nöbetler, talipes ekinovarus ve gastrointestinal problemler bulunur. Kaba yüz olarak tanımlanan, orta yüz hipoplazisi, kısa burun ve geniş aralıklı kesici dişler tanımlanmıştır. Alfa-talasemi ile ilişkili hemoglobin H inklüzyonları, parlak kresil mavisi boyası ile periferik kan yaymalarında gösterilebilir (65).

ATRX geninin, C terminal alanının kaybıyla sonuçlanan mutasyonların, en şiddetli ürogenital anormallikler ile ilişkili olduğunu belirtilmiştir. Bununla birlikte, diğer bölgelerde, genotip ve fenotip arasında belirgin bir bağlantı yoktur ve aynı mutasyona sahip bireylerde görülen anormalliklerin derecesinde önemli farklılıklar vardır. Fenotip-genotip korelasyonları tutarsızdır (66).

Carpenter-Waziri sendromu olarak da bilinen bu bozukluk, Xq13.3'te bulunan *ATRX* genindeki mutasyonlardan kaynaklanır (67). *ATRX* proteini, SWI/SNF DNA sarmal ailesinin bir üyesidir (22). Sertoli hücreli *ATRX* nakavt farelerde küçük testisler, azalmış seminifer tübül hacmi, azalmış Sertoli hücre sayısı ve fetal yaşam sırasında uzamış G2/M fazı ile ilişkili Sertoli hücre apoptozisi artmıştır. Bu bulgu, *ATRX* protein ekspresyonunun G2-M

ilerlemesini etkilediği ve hücre sağkalımı üzerinde nihai sonuçlar doğurduğu kavramıyla tutarlıdır (68). Epigenetik düzenlemenin dokuya özgü sonuçları ve bozulmuş hücre döngüsü ilerlemesi, *ATRX* mutasyonları ile ilişkili farklı özellikleri açıklayabilir.

***DMRT1* (OMIM 154230)**

DMRT1 kromozom 9 'un kısa bölgesinde (9p24.3) bulunan, korunmuş bir çinko parmak benzeri DNA-bağlanma alanı (DM alanı) ile erkeğe özgü bir transkripsiyonel düzenleyiciyi kodlayan ve cinsiyet belirleme ve farklılaşmada rol oynayan kilit bir faktördür (69). Bu kromozomal bölge, insan XY cinsiyet değişimi ile ilişkilendirilmiştir. *DMRT1*'in insan ve fare testisine ek olarak beyin ve hücre dizilerinde eksprese edildiğini öne sürülmüştür (70).

DMRT1 geninin protein dizisi, testise özgü ekspresyonu ve haritalanması temelinde, bu genin erkek gelişimi için gerekli olduğu öne sürülmüştür (71). Testis farklılaşması için yüksek *DMRT1* ekspresyonu gerekli iken, düşük ekspresyonun ise over farklılaşması ile uyumlu olduğu öne sürülmüştür (72).

DMRT1, Sertoli ve hücre farklılaşmasında rol oynuyor gibi görünmektedir. Dış genital organlar belirsiz veya dişi olarak tanımlanmıştır. Dış genital bölge simetrik veya asimetric görünebilir. Mullerian ve Wolffian kalıntılarının varlığı bildirildiğinden, iç genital organların farklılaşması oldukça değişkendir. Cinsiyetin tersine çevrilmesine ek olarak, klinik özellikler arasında zeka geriliği, düşük kulaklar, trigonosefali, geniş burun köprüsü, tek palmar kırışıklıkları, kalp kusurları, epilepsi ve skolyoz bulunur. XY bireylerinde bildirilen genital anomaliler arasında gonadal disgenezi, ovotestis, hipospadias, penoskrotal inversiyon ve kriptorşidizm yer alır (73). Gonadoblastom bildirilmiştir (74). Fenotip/genotip korelasyonları belirgin olmasa da *DMRT1* için haplo yetmezliği gonadal disgeneziye neden olmak için yeterli görünmektedir (75).

***GATA4* (OMIM 615542)**

GATA bağlayıcı proteinler, çeşitli hücre tiplerinde gen ekspresyonunu ve farklılaşmasını kontrol eden yapısal olarak ilişkili transkripsiyon faktörleri grubudur. Bu DNA bağlayıcı protein ailesinin üyeleri, birçok genin promotörlerinde önemli bir element olan 'GATA' motifi olarak bilinen bir konsensus dizisini tanır (76). *GATA4* geni, kromozom 8p23.1 ile eşleştirilir. *GATA4* geni, erken insan fetal testis gelişiminden yetişkinliğe kadar eksprese edilir (77).

Heterozigot *GATA4* mutasyonları, konjenital kalp hastalığı ve cinsiyet gelişimindeki XY bozuklukları ile ilişkilidir (78). Gözlenen fenotipik heterojenlik, eksik penetrasyon ve oligojeniteye bağlanmıştır. Bir ailedeki üç erkeğin doğuştan kalp hastalığı ve erkek cinsiyet gelişiminde çeşitli anormallikler gösterdiği, oysa kadın taşıyıcının over fenotipi olmayan doğuştan kalp hastalığına sahip olduğu bildirilmiştir. Bu spesifik mutasyon, *GATA4*

proteininin ZFPM2/FOG2 proteini ile etkileşime girme yeteneğini ortadan kaldırmış ve AMH promotörünün *GATA4* ve *NR5A1* tarafından sinerjistik aktivasyonunu bozmuştur (79).

***PPP2R3C* (OMIM; 618419)**

PPP2R3C, farklı protein fosfataz katalitik alt birimleriyle etkileşime girdiği ve bunların aktivitesini düzenlediği tahmin edilen bir protein fosfataz düzenleyici alt birimidir (80).

Gonadal disgenezi, dismorfik yüz, retina distrofisi ve miyopatinin eşlik ettiği (GDRM) sendrom, kromozom 14q13 üzerindeki *PPP2R3C* genindeki homozigot mutasyondan kaynaklanmaktadır. GDRM, düşük doğum ağırlığı, tipik yüz görünümü, retina distrofisi, sensörinöral işitme kaybı, omfalosel, anal atrezi, renal agenezi, iskelet anormallikleri, kurupullu cilt, şiddetli miyopati ve nöromotor gecikme dahil olmak üzere ekstragonadal anomalilerle ilişkili 46,XY komplet gonadal disgenezi ile karakterizedir. Bulgular *PPP2R3C*'yi insan gelişimi için önemli bir faktör, özellikle testis gelişimi ve spermatogenez için yeni bir faktör olarak tanımlamaktadır (81).

Tabloda sendromik 46,XY GD durumları toplu halde özetlenmiştir.

Tablo 46,XY Gonadal Disgenezisi Ayırıcı Tanısında Dikkate Alınması Gereken Sendromik CGB Durumları (82).

Hastalık Adı	Gene	OMIM	Kalıtım Paterni	Klinik Özellikler
Alfa talasemi X'e bağlı mental retardasyon sendromu	<i>ATRX</i>	301040	XL	Belirgin kraniyofasiyal özellikler, genital anomaliler, hipotoni, ağır zeka geriliği, alfa talasemiye ikincil hafif-orta anemi
Kampomelik displazi	<i>SOX9</i>	114290	AD	Karakteristik yüz, yarık damaklı Pierre Robin dizisi, uzun kemiklerde kısalma ve eğrilik, çarpık ayaklar, solunum sıkıntısı ile laringotrakeomalazi

Hastalık Adı	Gene	OMIM	Kalıtım Paterni	Klinik Özellikler
<i>GATA4</i> -ilişkili bozukluklar	<i>GATA4</i>	615542	AD	Testis anomalileri ve doğuştan kalp defektleri
X'e bağlı lisensefali ile kuşkulu genital yapı	<i>ARX</i>	300215	XL	Ağır zeka geriliği ile lisensefali; XY bireylerinin genital organları belirsizden fenotipik dişiye kadar değişebilir
<i>WT1</i> -ilişkili bozukluklar	<i>WT1</i>	136680 194080	AD	Fraser sendromu. Renal fokal ve segmental glomerüloskleroz ve 46,XY CGB Denys-Drash sendromu. Renalmezangial skleroz, Wilms tümörü ve 46,XY CGB
11p13 mikrodelesyonları	<i>WT1</i>	194072	AD	Wilms tümörü, aniridi, genitoüriner anomaliler ve zeka geriliği sendromu (WAGR)
9p24 delesyonları	<i>DMRT1</i>	154230	AD	Trigonosefali, dismorfik özellikler (geniş aralıklı gözler, kemerli kaşlar, düşük kulaklar, uzun filtrum, üst dudağın ince vermilyonu), doğuştan kalp kusurları, erkeklerde az gelişmiş dış genital organlar, zeka geriliği
Gonadal Disgenezi, Dismorfik Yüz, Retinal Distrofi ve Miyopati; GDRM	<i>PPP2R3C</i>	618419	AR	Gonadal disgenezi, dismorfik yüz, retina distrofisi ve miyopati

AD = otozomal dominant; AR = otozomal resesif; XL = X'e bağlı

XY Gonadal Agenezi Sendromu (Embriyonik Testis Regresyon Sendromu)

Testiküler regresyon sendromu (TRS) ve kaybolan (vanishing) testis (OMIM 273250) terimleri, 46,XY GD grubu içinde yer alan, testis dokusunun erken intrauterin dönemde işlev

görmesi, ancak daha sonra atrofiye uğrayarak kısmi veya tamamen kaybolması durumu olarak tanımlanmaktadır (83).

Bazı durumlarda, bu durum muhtemelen 8 ile 14. gebelik haftaları arasında meydana gelen testis dokusunun gerilemesini temsil eden kuşkulu genital yapı ve yetersiz virilizasyon ile ilişkilidir. Fiziksel bulgular testis fonksiyonunun süresini yansıtır. Ameliyatta, ilkel bir spermatik kord ve immatür testis dokusu tanımlanabilir. İmmatür testislerin histolojik incelemesi sıklıkla hemosiderin yüklü makrofajları ve distrofik kalsifikasyonu ortaya çıkarır (84, 85).

Yaklaşık 1/20.000 erkekte görülür ve kriptorşidizm açısından değerlendirilen erkeklerin %0.5 ile 4.5'inde bulunabilir (86).

Doğumda erkek fenotipik dış genital organın varlığı, bu bireylerin gebeliğin ilk 12 haftasında işlevsel testis dokusuna sahip olduğunu ve tipik erkek genital gelişiminin meydana geldiğini fakat ardından testislerin intrauterin veya perinatal olarak hasar gördüğünü gösterir (87). Bu olay gebeliğin ikinci yarısında meydana gelir ve testosteron eksikliğine ve penis büyümesinin bozulmasına neden olursa, genellikle TRS'li yenidoğanların yaklaşık %50'sinde görülen mikropenise yol açar; olay doğumdan kısa bir süre sonra veya doğumdan hemen sonra meydana gelirse penis uzunluğu tipik olarak normaldir (87).

Fibrotik kalıntılar yaygın olarak bulunur (88). TRS'nin nedeni belirsizdir, ancak potansiyel mekanizmalardan biri, antenatal testis torsiyonu ile ilişkili ve testis regresyonuna yol açan antenatal bir vasküler kazayı içerir (88, 89). Diğer bir olasılık anormal damar gelişimidir (90). Genellikle sporadik olmakla birlikte, ailesel testiküler gerileme tanımlanmıştır (91). Bazı olguların ailesinde 46,XY GD veya agonadizm saptanması, bu fenotiplerin aslında aynı patolojinin devamlı fenotipi olduğunu düşündürmektedir (6).

Etiyolojik olarak sorun tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak *DHX37* genindeki heterozigot ve homozigot mutasyonlar sendromik olmayan GD'lerin yanı sıra, TRS'nun da önemli bir nedeninin oluştur. TRS'lu olguların %11-13.5'inde *DHX37* mutasyonu olduğu bildirilmiştir (6, 83). Ayrıca TRS'nun etiyojisinde testisin abdominal inişi sırasında torsiyona uğraması, Y kromozomunda mikrolezyon gibi bozukluklar öne sürülmüştür (92).

Öneri:

TRS tanısı konulduktan sonra, çeşitli tıbbi ve psikososyal yönlerinin ele alınması gerekir (DIII).

Kanıt:

Kriptorşidizmin değerlendirilmesi için kılavuzlar olmasına rağmen, bir hastada TRS teşhisinden şüphelenildiğinde değerlendirmek için önerilen net bir yaklaşım yoktur (93). Bu hastalarda hipergonadotropik hipogonadizm olacaktır. Bu nedenle sekonder cinsel özelliklerin, kemik sağlığının, pubertal büyümenin ve psikososyal iyilik halinin gelişmesini sağlamak için tipik ergenlik döneminde testosteron replasman tedavisine ihtiyaç duyulacaktır (94).

Erkek fenotipik dış genital organı ve bilateral palpe edilemeyen testisleri olan bir yenidoğanda TRS tanısı göz önünde bulundurulması gereken hususlardan biridir (86). Yenidoğan döneminde kriptorşidizmin değerlendirilmesine ilişkin, konjenital adrenal hiperplazi (KAH) nedeniyle ağır virilizasyona sahip genetik bir dişi (46,XX) dışlamak için karyotip, elektrolitler ve 17 hidrokspirogesteron düzeyi değerlendirilmelidir (93). Bir sonraki adım, fonksiyonel testis dokusunu değerlendirmek olacaktır. Cerrahi eksplorasyonda testiküler doku (veya kalıntı dokuların, kör uçlu damarlar veya spermatik kordlar) bulunması TRS için kesin olsa da hormonal değerlendirme daha az invaziv ve daha uygun maliyetli bir yöntemdir, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir (86). Gonadotropinler ve testosteron (kütle spektroskopisi ile en doğru şekilde değerlendirilir) ideal olarak 2 hafta ile 3 ay arasında, bebekliğin mini-pubertesi sırasında bakılmalıdır (95, 96).

Sertoli hücre fonksiyonunun bir belirteci olan AMH seviyeleri, erkek çocuklarda testis dokusunun yokluğu için yüksek bir duyarlılığa (%92-100), özgüllüğe (%98) ve pozitif prediktif değere (PPV, %92) sahiptir; hCG stimülasyon testine tercih edilir. Duyarlılığı %100 ancak özgüllüğü %80 ve PPV'si yalnızca %57 olan hCG stimülasyonu da yapılması külfetli bir testtir (86).

Literatürde TRS tanısı için cerrahi eksplorasyonun gerekli olup olmadığı (özellikle hormonal değerlendirmede fonksiyonel olmayan testisler gösteriliyorsa) veya kalıntıların çıkarılmasının malignite riskini azaltıp azaltmadığı konusunda bir fikir birliği yoktur (86).

Önceki çalışmalar, germ hücreleri ve seminifer tübülleri histolojide tanımlayarak, germ hücreli tümör riskinin teorik olarak arttığını bildirseler de, bilgimize göre, TRS hastalarında kalıntı dokudan ortaya çıkan testis germ hücreli tümörlere ilişkin bir rapor bulunmamaktadır (97).

46,XY Gonadal Disgenizili Hastaların Yönetimi

Öneri:

46,XY CGB hastalarının tedavisi, uygun şekilde eğitilmiş çok disiplinli bir ekip gerektirir. Erken teşhis, hastaların iyi sonuçlanması için önemlidir ve doğumda yenidoğanın genital bölgesinin dikkatli bir şekilde incelenmesi ile başlamalıdır. Disgenetik gonad izleminde

hastanın yaşı; gonadın anatomik konumu, endokrin ve doğurganlık potansiyeli; kısa ve uzun vadede cerrahi ve anestezinin yan etkileri; hormon takviyesi tedavisinin artıları ve eksileri dikkatlice gözden geçirilmelidir (DIII).

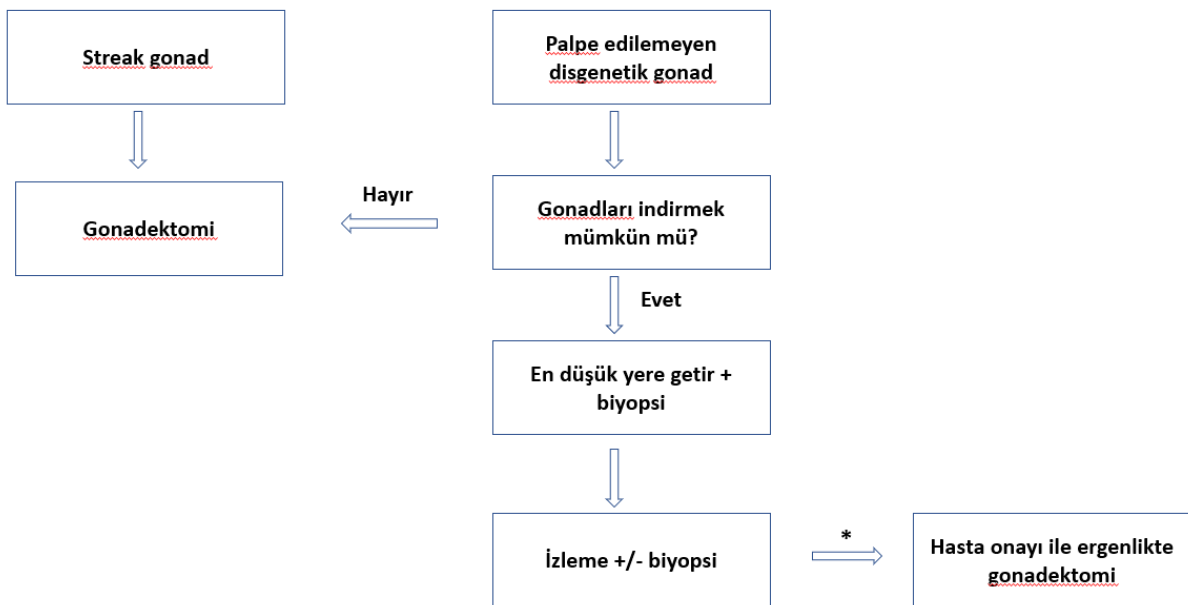
Kanıt:

Disgenetik gonadlarda (gonadoblastomlar ve/veya invaziv bir germ hücreli tümör) germ hücrelerinin neoplastik transformasyonu 46,XY CGB hastalarının %20-30'unda meydana gelir ve Y kromozomu veya bunun bir parçasının varlığı ile ilişkilidir (98).

Risk altındaki gonadların mevcut cerrahi tedavisi Şekil 1'de özetlenmiştir. Androjen duyarlılık sendromu hastaları dışında, tüm abdominal risk altındaki gonadların kendi kendine muayene ve görüntüleme ile izlemeye izin vermek için ekstra abdominal, kasık veya tercihen skrotal pozisyona mobilize edilmesi gerekir. Bu yer değiştirme başarısız olursa, kriptorşidizmi olan erkek çocuklarda inmemiş testis politikasına uygun olarak gonadın cerrahi olarak çıkarılması düşünülmelidir (99, 100).

Gonadektominin zamanlaması tartışmalıdır, ancak öncelikle gonadın beklenen malignite riskine bağlı olacaktır. Ergenlik öncesi yaşta risk çok düşük olduğundan, seks steroidlerinin erkeksi veya kadınsılaştırıcı etkilerini önlemek için önceden müdahale gerekmedikçe, gonadın güvenli bir şekilde izlenebilmesi koşuluyla, gonadektomi ile ilgili nihai karar genellikle daha sonraki bir yaşa ertelenebilir. Puberte başlangıcından sonra cinsiyet kimliği ile uyumsuz dokular çıkarılabilir (101).

Daha önce belirtildiği gibi, izleme prosedürleri için erişilebilir bir yere indirilemeyen gonadal disgenezili herhangi bir abdominal gonadın çıkarılması gerekecektir (99).



Şekil 1. Artmış germ hücre kanser riski olan gonadların cerrahi tedavisi için akış şeması (99, 100).

* Gonadektomi endikasyonları: (erken) germ hücre kanser; (beklenen) seks steroid salgılanmasının olumsuz etkileri; hastanın kendi kendine muayene ve görüntüleme yoluyla gözetime uymaması; görüntüleme için erişilemeyen gonad; hasta tercihi.

İnvaziv olmayan tarama araçlarının gelecekte uygulanması ve abdominal gonadlarda erken malign değişikliklerin saptanması için görüntüleme tekniklerinin geliştirilmesi, muhtemelen daha kişiselleştirilmiş bir yönetim politikasına izin verecektir.

KAYNAKLAR

1. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA; LWPES Consensus Group; ESPE ConsensusGroup. Consensus statement on management of intersex disorders. *ArchDis Child.* 2006 Jul;91(7):554-63.
2. Ledig S, Hiort O, Scherer G, HoffmannM, Wolff G, Morlot S, Kuechler A, Wieacker P. Array-CGH analysis in patientswithsyndromicandnon-syndromic XY gonadal dysgenesis: evaluation of array CGH as diagnostictoolandsearchfornewcandidate loci. *Human Reproduction* 2010; 25 (10): 2637–2646.
3. Berberoğlu M, Şıklar Z; Ankara UniversityDsdEthicCommittee. The Evaluation of Caseswith Y-ChromosomeGonadalDysgenesis: ClinicalExperienceover 18 Years. *J ClinRes Pediatr Endocrinol.* 2018;10(1):30-37.
4. Zidoune H, Martinerie L, Tan DS, Askari M, Rezgoune D, Ladjouze A, Boukri A, Benelmadani Y, Sifi K, Abadi N, Satta D, Rastari M, Seresht-Ahmadi M, Bignon-Topalovic J, Mazen I, Leger J, Simon D, Brauner R, Totonchi M, Jauch R, Bashamboo A, McElreavey K. Expanding DSD PhenotypesAssociatedwithVariants in the DEAH-Box RNA Helicase DHX37. *Sex Dev.* 2021;15(4):244-252.
5. Tang R, Liu X, Pan L, Chen R. Novelmutation in FTHL17 gene in pedigreewith 46,XY puregonadaldysgenesis. *Fertil Steril.* 2019 Jun;111(6):1226-1235.e1.
6. McElreavey K, Jorgensen A, Eozenou C, Merel T, Bignon-Topalovic J, Tan DS, Houzelstein D, Buonocore F, Warr N, Kay RGG, Peycelon M, Siffroi JP, Mazen I, Achermann JC, Shcherbak Y, Leger J, Sallai A, Carel JC, Martinerie L, Le Ru R, Conway GS, Mignot B, Van Maldergem L, Bertalan R, Globa E, Brauner R, Jauch R, Nef S, Greenfield A, Bashamboo A. Pathogenic variants in the DEAH-box RNA

- helicase DHX37 are a frequent cause of 46,XY gonadal dysgenesis and 46,XY testicular regression syndrome. *GenetMed*. 2020 Jan;22(1):150-159.
7. Xue M, Wang X, Li C, Zhao M, He F, Li X. Novel pathogenic mutations in disorders of sex development associated genes cause 46,XY complete gonadal dysgenesis. *Gene*. 2019 Nov 15;718:144072.
 8. Andonova S, Robeva R, Sirakov M, Mainhard K, Tomova A, Ledig S, Kumanov P, Savov A. A Novel SRY Gene Mutation p.F109L in a 46,XY Female with Complete Gonadal Dysgenesis. *Sex Dev*. 2015;9(6):333-7.
 9. Zhao L, Koopman P. SRY protein function in sex determination: thinking outside the box. *Chromosome Res*. 2012 Jan;20(1):153-62.
 10. Sudhakar DVS, Jaishankar S, Regur P, Kumar U, Singh R, Kabilan U, Namduri S, Dhyani J, Gupta NJ, Chakravarthy B, Vaman K, Shabir I, Khadgawat R, Deenadayal M, Chaitanya A D, Dada R, Sharma Y, Anand A, Thangaraj K. Novel NR5A1 Pathogenic Variants Cause Phenotypic Heterogeneity in 46,XY Disorders of Sex Development. *Sex Dev*. 2019;13(4):178-186.
 11. Sıklar Z, Berberoğlu M, Ceylaner S, Çamtosun E, Kocaay P, Göllü G, Sertçelik A, Öcal G. A novel heterozygous mutation in steroidogenic factor-1 in pubertal virilization of a 46,XY female adolescent. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2014;27(2):98-101.
 12. Sreenivasan R, Ludbrook L, Fisher B, Declosmenil F, Knowler KC, Croft B, Bird AD, Ryan J, Bashamboo A, Sinclair AH, Koopman P, McElreavey K, Poulat F, Harley VR. Mutant NR5A1/SF-1 in patients with disorders of sex development shows defective activation of the SOX9 TESCO enhancer. *Hum Mutat*. 2018;39(12):1861-1874.
 13. Ferraz-de-Souza, B., et al., Steroidogenic factor-1 (SF-1, NR5A1) and human disease. *Mol Cell Endocrinol* 2010: doi:10.1016/j.mce.2010.11.006.
 14. Chamberlin A, Huether R, Machado AZ, Groden M, Liu HM, Upadhyay K, O V, Gomes NL, Lerario AM, Nishi MY, Costa EMF, Mendonca B, Domenico S, Velasco J, Loke J, Ostrer H. Mutations in MAP3K1 that cause 46,XY disorders of sex development disrupt distinct structural domains in the protein. *Hum Mol Genet*. 2019;28(10):1620-1628.
 15. Pearlman A, Loke J, Le Caignec C, White S, Chin L, Friedman A, Warr N, Willan J, Brauer D, Farmer C, Brooks E, Oddoux C, Riley B, Shajahan S, Camerino G, Homfray T, Crosby AH, Couper J, David A, Greenfield A, Sinclair A, Ostrer H.

- Mutations in MAP3K1 cause 46,XY disorders of sex development and implicate a common signal transduction pathway in human testis determination. *Am J Hum Genet.* 2010;87(6):898-904.
16. Al Shamsi A, Al Hassani N, Hamchou M, Almazrouei R, Mhanni A. A novel missense heterozygous mutation in MAP3K1 gene causes 46, XY disorder of sex development: case report and literature review. *Mol Genet Genomic Med.* 2020; 8(11):e1514.
 17. Baldinotti F, Cavallaro T, Dati E, Baroncelli GI, Bertini V, Valetto A, Massart F, Fabrizi GM, Zanette G, Peroni D, Bertelloni S. Novel Familial Variant of the desert hedgehog Gene: Clinical Findings in Two Sisters with 46,XY Gonadal Dysgenesis or 46,XX Karyotype and Literature Review. *Horm Res Paediatr.* 2018;89(3):141-149.
 18. Pachernegg S, Georges E, Ayers K. The Desert Hedgehog Signaling Pathway in Human Gonadal Development and Differences of Sex Development. *Sex Dev.* 2021:1-14.
 19. Biason-Lauber A, Konrad D, Meyer M, DeBeaufort C, Schoenle EJ. Ovaries and female phenotype in a girl with 46, XY karyotype and mutations in the CBX2 gene. *Am J Hum Genet* 2009;84:658–63.
 20. Smyk M, Berg JS, Pursley A, Curtis FK, Fernandez BA, Bien-Willner GA, Lupski JR, Cheung SW, Stankiewicz P. Male-to-female sex reversal associated with an approximately 250 kb deletion upstream of NR0B1 (DAX1). *Hum Genet* 2007; 122(1): 63-70.
 21. Sim H, Argentaro A, Harley VR. Boys, girls and shuttling of SRY and SOX9. *Trends Endocrinol Metab.* 2008 Aug;19(6):213-22. doi: 10.1016/j.tem.2008.04.002. Epub 2008 Jun 26. PMID: 18585925.
 22. Witchel SF, Lee PA. Ambiguous Genitalia. In: Mark A. Sperling. *Pediatric Endocrinology.* 5 th ed. Philadelphia: Saunders Company, 2021: 123-173.
 23. Gonen N, Lovell-Badge R. The regulation of Sox9 expression in the gonad. *Curr Top Dev Biol.* 2019;134:223-252. doi: 10.1016/bs.ctdb.2019.01.004. Epub 2019 Feb 13. PMID: 30999977.
 24. Jo A, Denduluri S, Zhang B, Wang Z, Yin L, Yan Z, Kang R, Shi LL, Mok J, Lee MJ, Haydon RC. The versatile functions of Sox9 in development, stem cells, and human diseases. *Genes Dis.* 2014 Dec;1(2):149-161. doi: 10.1016/j.gendis.2014.09.004. PMID: 25685828; PMCID: PMC4326072.

25. Chaboissier MC, Kobayashi A, Vidal VI, Lützkendorf S, van de Kant HJ, Wegner M, de Rooij DG, Behringer RR, Schedl A. Functional analysis of Sox8 and Sox9 during sex determination in the mouse. *Development*. 2004 May;131(9):1891-901. doi: 10.1242/dev.01087. Epub 2004 Mar 31. PMID: 15056615.
26. Sekido R, Bar I, Narváez V, Penny G, Lovell-Badge R. SOX9 is up-regulated by the transient expression of SRY specifically in Sertoli cell precursors. *Dev Biol*. 2004 Oct 15;274(2):271-9. doi: 10.1016/j.ydbio.2004.07.011. PMID: 15385158.
27. Sekido R, Lovell-Badge R. Sex determination involves synergistic action of SRY and SF1 on a specific Sox9 enhancer. *Nature*. 2008 Jun 12;453(7197):930-4. doi: 10.1038/nature06944. Epub 2008 May 4. Erratum in: *Nature*. 2008 Dec 11;456(7223):824. PMID: 18454134.
28. Pop R, Zaragoza MV, Gaudette M, Dohrmann U, Scherer G. A homozygous nonsense mutation in SOX9 in the dominant disorder campomelic dysplasia: a case of mitotic gene conversion. *Hum Genet*. 2005 Jun;117(1):43-53. doi: 10.1007/s00439-005-1295-y. Epub 2005 Apr 2. PMID: 15806394.
29. Houston CS, Opitz JM, Spranger JW, Macpherson RI, Reed MH, Gilbert EF, Herrmann J, Schinzel A. The campomelic syndrome: review, report of 17 cases, and follow-up on the currently 17-year-old boy first reported by Maroteaux et al. in 1971. *Am J Med Genet*. 1983 May;15(1):3-28. doi: 10.1002/ajmg.1320150103. PMID: 6344634.
30. Mansour S, Hall CM, Pembrey ME, Young ID. A clinical and genetic study of campomelic dysplasia. *J Med Genet*. 1995 Jun;32(6):415-20. doi: 10.1136/jmg.32.6.415. PMID: 7666392; PMCID: PMC1050480.
31. Foster JW, Dominguez-Steglich MA, Guioli S, Kwok C, Weller PA, Stevanović M, Weissenbach J, Mansour S, Young ID, Goodfellow PN, et al. Campomelic dysplasia and autosomal sex reversal caused by mutations in an SRY-related gene. *Nature*. 1994 Dec 8;372(6506):525-30. doi: 10.1038/372525a0. PMID: 7990924.
32. Gordon CT, Tan TY, Benko S, Fitzpatrick D, Lyonnet S, Farlie PG. Long-range regulation at the SOX9 locus in development and disease. *J Med Genet*. 2009 Oct;46(10):649-56. doi: 10.1136/jmg.2009.068361. Epub 2009 May 26. PMID: 19473998.
33. Cameron FJ, Sinclair AH. Mutations in SRY and SOX9: testis-determining genes. *Hum Mutat*. 1997;9(5):388-95. doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(1997)9:5<388::AID-HUMU2>3.0.CO;2-0. PMID: 9143916.

34. Akiyama H, Chaboissier MC, Martin JF, Schedl A, de Crombrughe B. The transcription factor Sox9 has essential roles in successive steps of the chondrocyte differentiation pathway and is required for expression of Sox5 and Sox6. *Genes Dev.* 2002 Nov 1;16(21):2813-28. doi: 10.1101/gad.1017802. PMID: 12414734; PMCID: PMC187468.
35. Wagner KD, Wagner N, Schley G, Theres H, Scholz H. The Wilms' tumor suppressor Wt1 encodes a transcriptional activator of the class IV POU-domain factor Pou4f2 (Brn-3b). *Gene.* 2003 Feb 27;305(2):217-23. doi: 10.1016/s0378-1119(02)01231-3. PMID: 12609742.
36. Hossain A, Saunders GF. The human sex-determining gene SRY is a direct target of WT1. *J Biol Chem.* 2001 May 18;276(20):16817-23. doi: 10.1074/jbc.M009056200. Epub 2001 Feb 20. PMID: 11278460.
37. Larsson SH, Charlieu JP, Miyagawa K, Engelkamp D, Rassoulzadegan M, Ross A, Cuzin F, van Heyningen V, Hastie ND. Subnuclear localization of WT1 in splicing or transcription factor domains is regulated by alternative splicing. *Cell.* 1995 May 5;81(3):391-401. doi: 10.1016/0092-8674(95)90392-5. PMID: 7736591.
38. Miller-Hodges E, Hohenstein P. WT1 in disease: shifting the epithelial-mesenchymal balance. *J Pathol.* 2012 Jan;226(2):229-40. doi: 10.1002/path.2977. Epub 2011 Sep 29. PMID: 21959952.
39. Denys P, Malvaux P, Van Den Berghe H, Tanghe W, Proesmans W. Association d'un syndrome anatomo-pathologique de pseudohermaphrodisme masculin, d'une tumeur de Wilms, d'une néphropathie parenchymateuse et d'un mosaïcisme XX/XY [Association of an anatomo-pathological syndrome of male pseudohermaphroditism, Wilms' tumor, parenchymatous nephropathy and XX/XY mosaicism]. *Arch Fr Pediatr.* 1967 Aug-Sep;24(7):729-39. French. PMID: 4292870.
40. Drash A, Sherman F, Hartmann WH, Blizzard RM. A syndrome of pseudohermaphroditism, Wilms' tumor, hypertension, and degenerative renal disease. *J Pediatr.* 1970 Apr;76(4):585-93. doi: 10.1016/s0022-3476(70)80409-7. PMID: 4316066.
41. Pelletier J, Bruening W, Kashtan CE, Mauer SM, Manivel JC, Striegel JE, Houghton DC, Junien C, Habib R, Fouser L, et al. Germline mutations in the Wilms' tumor suppressor gene are associated with abnormal urogenital development in Denys-Drash syndrome. *Cell.* 1991 Oct 18;67(2):437-47. doi: 10.1016/0092-8674(91)90194-4. PMID: 1655284.

42. Jadresic L, Leake J, Gordon I, Dillon MJ, Grant DB, Pritchard J, Risdon RA, Barratt TM. Clinicopathologic review of twelve children with nephropathy, Wilms tumor, and genital abnormalities (Drash syndrome). *J Pediatr.* 1990 Nov;117(5):717-25. doi: 10.1016/s0022-3476(05)83327-x. PMID: 2172500.
43. Little M, Wells C. A clinical overview of WT1 gene mutations. *Hum Mutat.* 1997;9(3):209-25. doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(1997)9:3<209::AID-HUMU2>3.0.CO;2-2. PMID: 9090524.
44. Barbosa AS, Hadjiathanasiou CG, Theodoridis C, Papatheanasiou A, Tar A, Merksz M, Györvári B, Sultan C, Dumas R, Jaubert F, Niaudet P, Moreira-Filho CA, Cotinot C, Fellous M. The same mutation affecting the splicing of WT1 gene is present on Frasier syndrome patients with or without Wilms' tumor. *Hum Mutat.* 1999;13(2):146-53. doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(1999)13:2<146::AID-HUMU7>3.0.CO;2-I. PMID: 10094551.
45. Barbaux S, Niaudet P, Gubler MC, Grünfeld JP, Jaubert F, Kuttann F, Fékété CN, Souleyreau-Therville N, Thibaud E, Fellous M, McElreavey K. Donor splice-site mutations in WT1 are responsible for Frasier syndrome. *Nat Genet.* 1997 Dec;17(4):467-70. doi: 10.1038/ng1297-467. PMID: 9398852.
46. Miller, R. W., Fraumeni, J. F., Jr., Manning, M. D. Association of Wilms' tumor with aniridia, hemihypertrophy and other congenital malformations. *N Engl J Med.* 1964 Apr 30;270:922-7. doi: 10.1056/NEJM196404302701802. PMID: 14114111.
47. Riccardi VM, Sujansky E, Smith AC, Francke U. Chromosomal imbalance in the Aniridia-Wilms' tumor association: 11p interstitial deletion. *Pediatrics.* 1978 Apr;61(4):604-10. PMID: 208044.
48. Andersen SR, Geertinger P, Larsen HW, Mikkelsen M, Parving A, Vestermark S, Warburg M. Aniridia, cataract and gonadoblastoma in a mentally retarded girl with deletion of chromosome II. A clinicopathological case report. *Ophthalmologica.* 1977;176(3):171-7. doi: 10.1159/000308711. PMID: 613291.
49. *Patricia A. Donohue.* 46,XY DSD. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics.* 21 th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2019:11787-11807.
50. Bienvenu T, Poirier K, Friocourt G, Bahi N, Beaumont D, Fauchereau F, Ben Jeema L, Zemni R, Vinet MC, Francis F, Couvert P, Gomot M, Moraine C, van Bokhoven H, Kalscheuer V, Frints S, Gecz J, Ohzaki K, Chaabouni H, Fryns JP, Desportes V,

- Beldjord C, Chelly J. ARX, a novel Prd-class-homeobox gene highly expressed in the telencephalon, is mutated in X-linked mental retardation. *Hum Mol Genet.* 2002 Apr 15;11(8):981-91. doi: 10.1093/hmg/11.8.981. PMID: 11971879.
51. Strømme P, Mangelsdorf ME, Shaw MA, Lower KM, Lewis SM, Bruyere H, Lütcherath V, Gedeon AK, Wallace RH, Scheffer IE, Turner G, Partington M, Frints SG, Fryns JP, Sutherland GR, Mulley JC, Gécz J. Mutations in the human ortholog of *Aristaless* cause X-linked mental retardation and epilepsy. *Nat Genet.* 2002 Apr;30(4):441-5. doi: 10.1038/ng862. Epub 2002 Mar 11. PMID: 11889467.
52. Friocourt G, Parnavelas JG. Mutations in ARX Result in Several Defects Involving GABAergic Neurons. *Front Cell Neurosci.* 2010 Mar 11;4:4. doi: 10.3389/fncel.2010.00004. PMID: 20300201; PMCID: PMC2841486.
53. Curie A, Friocourt G, des Portes V, Roy A, Nazir T, Brun A, Cheylus A, Marcorelles P, Retzepe K, Maleki N, Bussy G, Paulignan Y, Reboul A, Ibarrola D, Kong J, Hadjikhani N, Laquerrière A, Gollub RL. Basal ganglia involvement in ARX patients: The reason for ARX patients very specific grasping? *Neuroimage Clin.* 2018 Apr 5;19:454-465. doi: 10.1016/j.nicl.2018.04.001. PMID: 29984154; PMCID: PMC6029499.
54. Kato M, Das S, Petras K, Kitamura K, Morohashi KI, Abuelo DN, Barr M, Bonneau D, Brady AF, Carpenter NJ, Ciperio KL, Frisone F, Fukuda T, Guerrini R, Iida E, Itoh M, Lewanda AF, Nanba Y, Oka A, Proud VK, Saugier-veber P, Schelley SL, Selicorni A, Shaner R, Silengo M, Stewart F, Sugiyama N, Toyama J, Toutain A, Vargas AL, Yanazawa M, Zackai EH, Dobyns WB. Mutations of ARX are associated with striking pleiotropy and consistent genotype-phenotype correlation. *Hum Mutat.* 2004 Feb;23(2):147-159. doi: 10.1002/humu.10310. PMID: 14722918.
55. Wallerstein R, Sugalski R, Cohn L, Jawetz R, Friez M. Expansion of the ARX spectrum. *Clin Neurol Neurosurg.* 2008 Jun;110(6):631-4. doi: 10.1016/j.clineuro.2008.03.007. Epub 2008 May 6. PMID: 18462864.
56. Marsh E, Fulp C, Gomez E, Nasrallah I, Minarcik J, Sudi J, Christian SL, Mancini G, Labosky P, Dobyns W, Brooks-Kayal A, Golden JA. Targeted loss of *Arx* results in a developmental epilepsy mouse model and recapitulates the human phenotype in heterozygous females. *Brain.* 2009 Jun;132(Pt 6):1563-76. doi: 10.1093/brain/awp107. Epub 2009 May 12. PMID: 19439424; PMCID: PMC2685924.

57. Bonneau D, Toutain A, Laquerrière A, Marret S, Saugier-Veber P, Barthez MA, Radi S, Biran-Mucignat V, Rodriguez D, Gélot A. X-linked lissencephaly with absent corpus callosum and ambiguous genitalia (XLAG): clinical, magnetic resonance imaging, and neuropathological findings. *Ann Neurol.* 2002 Mar;51(3):340-9. doi: 10.1002/ana.10119. PMID: 11891829.
58. Kitamura K, Yanazawa M, Sugiyama N, Miura H, Iizuka-Kogo A, Kusaka M, Omichi K, Suzuki R, Kato-Fukui Y, Kamiirisa K, Matsuo M, Kamijo S, Kasahara M, Yoshioka H, Ogata T, Fukuda T, Kondo I, Kato M, Dobyns WB, Yokoyama M, Morohashi K. Mutation of ARX causes abnormal development of forebrain and testes in mice and X-linked lissencephaly with abnormal genitalia in humans. *Nat Genet.* 2002 Nov;32(3):359-69. doi: 10.1038/ng1009. Epub 2002 Oct 15. PMID: 12379852.
59. Miyabayashi K, Katoh-Fukui Y, Ogawa H, Baba T, Shima Y, Sugiyama N, Kitamura K, Morohashi K. Aristaless related homeobox gene, Arx, is implicated in mouse fetal Leydig cell differentiation possibly through expressing in the progenitor cells. *PLoS One.* 2013 Jun 28;8(6):e68050. doi: 10.1371/journal.pone.0068050. PMID: 23840809; PMCID: PMC3695952.
60. Gibbons RJ, Picketts DJ, Villard L, Higgs DR. Mutations in a putative global transcriptional regulator cause X-linked mental retardation with alpha-thalassemia (ATR-X syndrome). *Cell.* 1995 Mar 24;80(6):837-45. doi: 10.1016/0092-8674(95)90287-2. PMID: 7697714.
61. Reardon W, Gibbons RJ, Winter RM, Baraitser M. Male pseudohermaphroditism in sibs with the alpha-thalassemia/mental retardation (ATR-X) syndrome. *Am J Med Genet.* 1995 Jan 30;55(3):285-7. doi: 10.1002/ajmg.1320550308. PMID: 7726224.
62. Pask A, Renfree MB, Marshall Graves JA. The human sex-reversing ATRX gene has a homologue on the marsupial Y chromosome, ATRY: implications for the evolution of mammalian sex determination. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 Nov 21;97(24):13198-202. doi: 10.1073/pnas.230424497. PMID: 11069290; PMCID: PMC27202.
63. Huyhn K, Renfree MB, Graves JA, Pask AJ. ATRX has a critical and conserved role in mammalian sexual differentiation. *BMC Dev Biol.* 2011 Jun 14;11:39. doi: 10.1186/1471-213X-11-39. PMID: 21672208; PMCID: PMC3133603.
64. Tang P, Park DJ, Marshall Graves JA, Harley VR. ATRX and sex differentiation. *Trends Endocrinol Metab.* 2004 Sep;15(7):339-44. doi: 10.1016/j.tem.2004.07.006. PMID: 15350606.

65. McPherson EW, Clemens MM, Gibbons RJ, Higgs DR. X-linked alpha-thalassemia/mental retardation (ATR-X) syndrome: a new kindred with severe genital anomalies and mild hematologic expression. *Am J Med Genet.* 1995 Jan 30;55(3):302-6. doi: 10.1002/ajmg.1320550311. PMID: 7726227.
66. Gibbons RJ, Higgs DR. Molecular-clinical spectrum of the ATR-X syndrome. *Am J Med Genet.* 2000 Fall;97(3):204-12. doi: 10.1002/1096-8628(200023)97:3<204::AID-AJMG1038>3.0.CO;2-X. PMID: 11449489.
67. Wada T, Kubota T, Fukushima Y, Saitoh S. Molecular genetic study of Japanese patients with X-linked alpha-thalassemia/mental retardation syndrome (ATR-X). *Am J Med Genet.* 2000 Sep 18;94(3):242-8. PMID: 10995512.
68. O'Shea LC, Fair T, Hensey C. X-linked α -thalassemia with mental retardation is downstream of protein kinase A in the meiotic cell cycle signaling cascade in *Xenopus* oocytes and is dynamically regulated in response to DNA damage†. *Biol Reprod.* 2019 May 1;100(5):1238-1249. doi: 10.1093/biolre/ioz001. PMID: 30649195.
69. Raymond CS, Shamu CE, Shen MM, Seifert KJ, Hirsch B, Hodgkin J, Zarkower D. Evidence for evolutionary conservation of sex-determining genes. *Nature.* 1998 Feb 12;391(6668):691-5. doi: 10.1038/35618. PMID: 9490411.
70. Ottolenghi C, Fellous M, Barbieri M, McElreavey K. Novel paralogy relations among human chromosomes support a link between the phylogeny of doublesex-related genes and the evolution of sex determination. *Genomics.* 2002 Mar;79(3):333-43. doi: 10.1006/geno.2002.6711. PMID: 11863363.
71. Raymond CS, Shamu CE, Shen MM, Seifert KJ, Hirsch B, Hodgkin J, Zarkower D. Evidence for evolutionary conservation of sex-determining genes. *Nature.* 1998 Feb 12;391(6668):691-5. doi: 10.1038/35618. PMID: 9490411.
72. Smith CA, McClive PJ, Western PS, Reed KJ, Sinclair AH. Conservation of a sex-determining gene. *Nature.* 1999 Dec 9;402(6762):601-2. doi: 10.1038/45130. PMID: 10604464.
73. Ounap K, Uibo O, Zordania R, Kiho L, Ilus T, Oiglane-Shlik E, Bartsch O. Three patients with 9p deletions including DMRT1 and DMRT2: a girl with XY complement, bilateral ovotestes, and extreme growth retardation, and two XX females with normal pubertal development. *Am J Med Genet A.* 2004 Nov 1;130A(4):415-23. doi: 10.1002/ajmg.a.30269. PMID: 15481033.

74. Zhao F, Franco HL, Rodriguez KF, Brown PR, Tsai MJ, Tsai SY, Yao HH. Elimination of the male reproductive tract in the female embryo is promoted by COUP-TFII in mice. *Science*. 2017 Aug 18;357(6352):717-720. doi: 10.1126/science.aai9136. PMID: 28818950; PMCID: PMC5713893.
75. Radi O, Parma P, Imbeaud S, Nasca MR, Uccellatore F, Maraschio P, Tiepolo L, Micali G, Camerino G. XX sex reversal, palmoplantar keratoderma, and predisposition to squamous cell carcinoma: genetic analysis in one family. *Am J Med Genet A*. 2005 Oct 15;138A(3):241-6. doi: 10.1002/ajmg.a.30935. PMID: 16158431.
76. Arceci RJ, King AA, Simon MC, Orkin SH, Wilson DB. Mouse GATA-4: a retinoic acid-inducible GATA-binding transcription factor expressed in endodermally derived tissues and heart. *Mol Cell Biol*. 1993 Apr;13(4):2235-46. doi: 10.1128/mcb.13.4.2235-2246.1993. PMID: 8455608; PMCID: PMC359544.
77. Ketola I, Pentikäinen V, Vaskivuo T, Ilvesmäki V, Herva R, Dunkel L, Tapanainen JS, Toppari J, Heikinheimo M. Expression of transcription factor GATA-4 during human testicular development and disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Oct;85(10):3925-31. doi: 10.1210/jcem.85.10.6900. PMID: 11061558.
78. Martinez de LaPiscina I, de Mingo C, Riedl S, Rodriguez A, Pandey AV, Fernández-Cancio M, Camats N, Sinclair A, Castaño L, Audi L, Flück CE. GATA4 Variants in Individuals With a 46,XY Disorder of Sex Development (DSD) May or May Not Be Associated With Cardiac Defects Depending on Second Hits in Other DSD Genes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Apr 4;9:142. doi: 10.3389/fendo.2018.00142. PMID: 29670578; PMCID: PMC5893726.
79. Lourenço D, Brauner R, Rybczynska M, Nihoul-Fékété C, McElreavey K, Bashamboo A. Loss-of-function mutation in GATA4 causes anomalies of human testicular development. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Jan 25;108(4):1597-602. doi: 10.1073/pnas.1010257108. Epub 2011 Jan 10. PMID: 21220346; PMCID: PMC3029689.
80. Kono Y, Maeda K, Kuwahara K, Yamamoto H, Miyamoto E, Yonezawa K, Takagi K, Sakaguchi N. MCM3-binding GANP DNA-primase is associated with a novel phosphatase component G5PR. *Genes Cells*. 2002 Aug;7(8):821-34. doi: 10.1046/j.1365-2443.2002.00562.x. PMID: 12167160.
81. Guran T, Yesil G, Turan S, Atay Z, Bozkurtlar E, Aghayev A, Gul S, Tinay I, Aru B, Arslan S, Koroglu MK, Ercan F, Demirel GY, Eren FS, Karademir B, Bereket A. PPP2R3C gene variants cause syndromic 46,XY gonadal dysgenesis and impaired

- spermatogenesis in humans. *Eur J Endocrinol.* 2019 May 1;180(5):291-309. doi: 10.1530/EJE-19-0067. PMID: 30893644.
82. Mohnach L, Fechner PY, Keegan CE. Nonsyndromic Disorders of Testicular Development. 2008 May 21 [updated 2016 Jun 2]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Mirzaa GM, Amemiya A, editors. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. PMID: 20301714.
83. Zidoune H, Martinerie L, Tan DS, Askari M, Rezgoune D, Ladjouze A, Boukri A, Benelmadani Y, Sifi K, Abadi N, Satta D, Rastari M, Seresht-Ahmadi M, Bignon-Topalovic J, Mazen I, Leger J, Simon D, Brauner R, Totonchi M, Jauch R, Bashamboo A, McElreavey K. Expanding DSD Phenotypes Associated with Variants in the DEAH-Box RNA Helicase DHX37. *Sex Dev.* 2021;15(4):244-252. doi: 10.1159/000515924. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34293745.
84. Witchel SF, Lee PA. Ambiguous Genitalia. In: Mark A. Sperling. *Pediatric Endocrinology.* 5 th ed. Philadelphia: Saunders Company, 2021: 123-173.
85. Antic T, Hyjek EM, Taxy JB. The vanishing testis: a histomorphologic and clinical assessment. *Am J Clin Pathol.* 2011 Dec;136(6):872-80. doi: 10.1309/AJCPWPSJSK58RFUI. PMID: 22095372.
86. Heksch RA, Matheson MA, Tishelman AC, Swartz JM, Jayanthi VR, Diamond DA, Harrison CJ, Chan YM, Nahata L. Testicular regression syndrome: practice variation in diagnosis and management. *Endocr Pract.* 2019 Aug;25(8):779-786. doi: 10.4158/EP-2019-0032. Epub 2019 Apr 23. PMID: 31013155.
87. Zenaty D, Dijoud F, Morel Y, Cabrol S, Mouriquand P, Nicolino M, Bouvatier C, Pinto G, Lecointre C, Pienkowski C, Soskin S, Bost M, Bertrand AM, El-Ghoneimi A, Nihoul-Fekete C, Léger J. Bilateral anorchia in infancy: occurrence of micropenis and the effect of testosterone treatment. *J Pediatr.* 2006 Nov;149(5):687-91. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.07.044. PMID: 17095345.
88. Bernasconi S, Ghizzoni L, Panza C, Volta C, Caselli G. Congenital anorchia: natural history and treatment. *Horm Res.* 1992;37 Suppl 3:50-4. doi: 10.1159/000182401. PMID: 1427642
89. Law H, Mushtaq I, Wingrove K, Malone M, Sebire NJ. Histopathological features of testicular-regression syndrome: relation to patient age and implications for management. *Fetal Pediatr Pathol.* 2006 Mar-Apr;25(2):119-29. doi: 10.1080/15513810600788806. PMID: 16908461.

90. Dangle P, Salgado C, Reyes-Mugica M, Schneck F, Ost M, Sims-Lucas S. Testicular Hypoplasia Is Driven by Defective Vascular Formation. *Urology*. 2017 Mar;101:94-98. doi: 10.1016/j.urology.2016.10.010. Epub 2016 Oct 17. PMID: 27765594.
91. Galazzi E, Duminuco P, Moro M, Guizzardi F, Marazzi N, Sartorio A, Avignone S, Bonomi M, Persani L, Bonati MT. Hypogonadotropic hypogonadism and pituitary hypoplasia as recurrent features in Ulnar-Mammary syndrome. *Endocr Connect*. 2018 Dec 1;7(12):1432-1441. doi: 10.1530/EC-18-0486. PMID: 30550377; PMCID: PMC6300862.
92. Hegarty PK, Mushtaq I, Sebire NJ. Natural history of testicular regression syndrome and consequences for clinical management. *J Pediatr Urol*. 2007 Jun;3(3):206-8. doi: 10.1016/j.jpuro.2006.08.007. Epub 2006 Nov 7. PMID: 18947736.
93. Kolon TF, Herndon CD, Baker LA, Baskin LS, Baxter CG, Cheng EY, Diaz M, Lee PA, Seashore CJ, Tasian GE, Barthold JS; American Urological Association. Evaluation and treatment of cryptorchidism: AUA guideline. *J Urol*. 2014 Aug;192(2):337-45. doi: 10.1016/j.juro.2014.05.005. Epub 2014 May 20. PMID: 24857650.
94. Lee PA, Nordenström A, Houk CP, Ahmed SF, Auchus R, Baratz A, Baratz Dalke K, Liao LM, Lin-Su K, Looijenga LH 3rd, Mazur T, Meyer-Bahlburg HF, Mouriquand P, Quigley CA, Sandberg DE, Vilain E, Witchel S; Global DSD Update Consortium. Global Disorders of Sex Development Update since 2006: Perceptions, Approach and Care. *Horm Res Paediatr*. 2016;85(3):158-80. doi: 10.1159/000442975. PMID: 26820577.
95. Grinspon RP, Rey RA. Anti-müllerian hormone and sertoli cell function in paediatric male hypogonadism. *Horm Res Paediatr*. 2010;73(2):81-92. doi: 10.1159/000277140. Epub 2010 Feb 9. PMID: 20190544.
96. Keevil BG. Novel liquid chromatography tandem mass-spectrometry (LC-MS/MS) methods for measuring steroids. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013 Oct;27(5):663-74. doi: 10.1016/j.beem.2013.05.015. Epub 2013 Jul 10. PMID: 24094637.
97. Pirgon Ö, DüNDAR BN. Vanishing testes: a literature review. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2012 Sep;4(3):116-20. doi: 10.4274/Jcrpe.728. PMID: 22985611; PMCID: PMC3459158.

98. Mendonca BB, Domenice S, Arnhold IJ, Costa EM. 46,XY disorders of sex development (DSD). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Feb;70(2):173-87. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03392.x. PMID: 18811725.
99. 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.jpurol.2016.08.015. Epub 2016 Oct 8. PMID: 27769830.
100. Mouriquand PD, Gorduza DB, Gay CL, Meyer-Bahlburg HF, Baker L, Baskin LS, Bouvattier C, Braga LH, Caldamone AC, Duranteau L, El Ghoneimi A, Hensle TW, Hoebeke P, Kaefer M, Kalfa N, Kolon TF, Manzoni G, Mure PY, Nordenskjöld A, Pippi Salle JL, Poppas DP, Ransley PG, Rink RC, Rodrigo R, Sann L, Schober J, Sibai H, Wisniewski A, Wolffenbuttel KP, Lee P. Surgery in disorders of sex development (DSD) with a gender issue: If (why), when, and how? *J Pediatr Urol*. 2016 Jun;12(3):139-49. doi: 10.1016/j.jpurol.2016.04.001. Epub 2016 Apr 9. PMID: 27132944.
101. Cools M, Looijenga LH, Wolffenbuttel KP, T'Sjoen G. Managing the risk of germ cell tumourigenesis in disorders of sex development patients. *Endocr Dev*. 2014;27:185-96. doi: 10.1159/000363642. Epub 2014 Sep 9. PMID: 25247655.

46,XY GONAL DİSGENEZİ DIŞI GONADAL GELİŞİM BOZUKLUKLARI

Zeynep ŐIKLAR¹, Eda MENGEN²

1: Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

2: Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bölümü

46,XX GONADAL DİSGENEZİ:

46,XX gonadal disgenezi (GD), karyotipin 46,XX olduğu, over gelişimini tam veya kısmi yetersizliği ile giden bir gonadal gelişim bozukluğudur. Uterus infantil boyutta, gonadlar sıklıkla disgenetik bant şeklindedir. Klinik bulgular bant gonaddan kısmi over disgenezisine bağlı olarak değişken olabilir (1, 2).

Öneri: İkincil cinsiyet özellikleri geciken, 46,XX karyotipine sahip, hipergonadotropik hipogonadizm bulguları gösteren olgularda 46,XX GD tanısı düşünölmelidir (DIII).

Kant:

46,XX-GD'de tanı klinik ve laboratuvar bulgularına göre konulur. 46,XX karyotipine sahip GD'li olgular, dişi fenotipinde olup ikincil cinsiyet özelliklerinin ortaya çıkmaması, adolesan

dönemde ergenlik bulgularının başlamaması ve primer amenore ile başvururlar. Adrenal androjen aktivitesinin göstergesi olarak pubik ve aksiller kıllanma görülebilir (1, 2). Boy genellikle normaldir ancak bazen uzun boylu bireyler görülebilir. (2). Sıklıkla eşlik eden anomali bulunmaz (1, 2).

Puberte bulgularının başlamaması ile başvurduklarından, 46,XX GD’li olguların tanısı sıklıkla gecikir. Olguların bir kısmı kalıtsal olup kardeşler arasında fenotipik değişiklikler gözlenebilir (3).

XX GD’ye neden olan mutant genler farklı ekspresyon gösterebilmekte ve bazı olgularda sporadik “prematür over yetmezliğine” neden olabilmektedir. Etiyolojide yer alan genetik neden olguların çoğunda bilinmemektedir. Pek çok aday gen çalışılmakla birlikte henüz tüm olgulardaki altta yatan mekanizmalar tam olarak ortaya konamamıştır. Over gelişiminde rol alan *WNT4*, *RSPO1*, *FOXL2*, *NUP107* ve *β-katenin* genlerindeki defektler ve *SOX9* duplikasyonu, gibi sorunlar disgeneziye yol açabilir (2).

“Blefarofimozis-pitozis-epikantus inversus sendromu (BPES, OMIM 110100” *FOXL2* mutasyonu sonucu oluşan, nadir, otozomal dominant bir hastalıktır. Prevalansı 50.000 doğumda bir olarak bildirilen bu bozukluk tip I ve tip II olarak iki alt gruba ayrılır. Tip I BPES over disgenezisi ile birlikte gider. *FOXL2* pek çok geni düzenler. Bunlar arasında steroidogenez ve gonadotropin salgınlığında etkili olan genler de bulunur. BPES tip I’li olgular ailesel özellik gösterebilir (4).

Over disgenezisi olan bazı 46,XX olgularda *NR5A1* mutasyonu saptanmıştır. *NR5A1* overdeki steroidogenezde rol oynayan genlerin transkripsiyonel düzenleyicisi olarak görev alır. Hem teka hücreleri, hem de granuloza hücrelerinde steroidogenez ve follikül gelişimi için gerekli olan genleri (*STAR*, *CYP11A1*, *CYP17A1*, *CYP19A1*, *LHCGR*, *INHA* gibi) etkiler (5).

Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser Sendromu (MRKHS) Müller kanallarının gelişiminde duraklama ile giden, dişi fenotip, normal kromozom yapısı, normal endokrinolojik bulgular ile giden bir durum olarak tanımlanır. Nadiren bazı olgular over disgenezisi ile birlikte olabilirler. Günümüze kadar 30’dan az MRKHS’lu olguda GD varlığı bildirilmiştir (6). Hiperandrojenizmle giden MRKHS’lu bazı olguların *WNT4* mutasyonuna sahip oldukları gösterilmiştir. *WNT4*, XX bireyde antitestis etki gösteren ve over gelişiminde gerekli bir genidir. Aynı zamanda Müller yapılarının ve germ hücrelerinin devamlılığının sağlanmasında görev alır (7). *WNT4* geninin heterozigot mutasyonunda XX bireyde MRKHS’u görülürken,

homozigot mutasyonlarında çeşitli anomaliler ve dışiden erkeğe cinsiyet değişiminin olduğu “Serkal sendromu” gelişebilmektedir (8).

RSPO1 mutasyonu palmoplantar hiperkeratozis, ciltte skuamöz hücreli karsinomu olan 46,XX CGB olan bir olguda gösterilmiş ve GD yapabileceği belirlenmiştir. 46,XX bireyde β -catenin stabilizasyonu sağlayan RSPO1, WNT4 ekspresyonunu arttırarak gonadın over yönünde gelişimini sağlar. Ayrıca fibroblastlarda eksprese edilmekte, keratinosit gelişiminde etkin olabileceği belirtilmektedir (9).

46,XX bireylerde *RSPO1* dışında Perrault sendromuna neden olan *LARS2*, *HSD17B4*, *HARS2*, *CLPP*-ilişkili; ayrıca *TWNK*, *ERAL* gibi genlerdeki mutasyonlar sendromik GD nedenleri olarak bildirilmiştir. Yakın dönemde 46,XX bireylerdeki *PPP2R3C* genindeki homozigot varyantların dismorfik bulgular, gelişimsel gerilik ve hipergonadotropik hipogonadizm ile giden over disgenезisine neden olduğu bildirilmiştir (10).

46,XX GD’ler içinde özel bir yere sahip olan Perrault sendromu, sensörinöral işitme kaybı ile birlikte görülen otozomal resesif geçişli nadir bir sendromdur. Overler bant şeklinde veya kısmen yetersiz olabilir. Overlerin kısmen yetersiz geliştiği olgular erken over yetmezliği ile başvurabilirler. Bazen olgulara gelişimsel gecikme, entelektüel yetersizlik, serebellar ataksi, motor ve duysal periferik nöropati gibi nörolojik bulgular eşlik edebilir (11).

Perrault sendromuna neden olan beş farklı gen saptanmış olup mutasyonların özelliğine göre Tip 1 (*HSD17B4*), tip 2 (*HARS2*), tip 3 (*CLPP*), tip 4 (*LARS2*) ve tip 5 (*C10ORF2*) olarak farklı alt tipleri tanımlanmıştır (11). Bazı olgularda boy kısalığı, mikrosefali, araknodaktili, epibulbar dermoid, metabolik asidoz, blefarophimosiz-pitoz-epikantus saptanabilir. Malouf sendromu (dilate kardiyomyopati, mental retardasyon, blefaroptozis), limb-mammary sendromu (ektrodaktili, ektodermal displazi, yarık damak-dudak) gibi çoklu malformasyonlar ile birlikte olabilir (12).

Bone morfojenetik protein 15 (BMP15), frajil X mental retardasyon 1 (*FMR1*) ve *FMR2* genlerindeki sorunlar, X kromozomundaki kırıklar over gelişimini etkileyebilmektedir (1). Çok nadir olarak LH reseptör geni ve FSH reseptör geni mutasyonları 46,XX GD’ye neden olabilir. *FSHR* mutasyonu ile overde folliküler olgunlaşma yetersiz kalır (1, 12).

Prematüre over yetmezliği (POY) 20 yaş altında her 10 000 kadından birini etkileyen, over rezervinin hızla tükendiği, infertiliteye yol açan bir sorundur (13). 46,XX GD’ler içinde yer

alan bir grup hastalığı içerir. POY nedenleri arasında cinsiyet gelişim basamaklarında rol oynayan *NR5A1*, *WT1*, *FOXL2*, *BMP15*, *otozomal growth differentiation faktör-9 (GDF9)*, *Factor in germline alpha (FIGLA)*, *Newborn ovary homeobox (NOBOX)*, *SALL4* gibi genlerinin sorumlu olabileceği belirtilmektedir. Ayrıca germ hücre gelişiminden DNA tamiri ve DNA replikasyonunda yer alan genlere kadar farklı pek çok gen POY ile ilgili bulunmuştur (14).

Laboratuvar bulguları: 46,XX GD'li olgularda hipergonadotropik hipogonadizm uyumlu olarak LH ve FSH yüksek, estradiol ve AMH düzeylerinde düşük olarak saptanır (2). Diğer nedenlerden de ayırt etmek ve tanı için karyotip analizi, pelvik US, gerekirse MR ile overler ve iç genital yapıların görüntülenmesi yapılır (1).

Tedavi:

Öneri: 46,XX GD'li olgularda puberte indüksiyonu bireysel olmakla birlikte, spontan pubertesi olmayan kızlarda estrogen replasmanı 11 yaşında başlatılmalı ve uygun şekilde sürdürülmelidir (DIII).

Kanıt:

46,XX GD'li olgularda ikincil cinsiyet özelliklerinin aynı yaş grubundaki normal olgulara benzer şekilde sağlanması önerilmektedir. Puberte indüksiyonunda gecikmeler uzun süreli olumsuz sonuçlara yol açabilmektedir. Yetersiz pubertal bulguları olan 46,XX GD'li kızlarda normal fizyolojik puberteyi taklit edecek hormon replasman tedavisi hem doz hem zaman olarak uygun bir süreç içinde sürdürülmelidir. Bu süreçte cinsel ve psikolojik fonksiyonların olgunlaşması sağlanırken, uterusun büyümesi, pik kemik kütlelerine ulaşım gibi hedeflerin de gözetilmesi önemlidir. Tedavide düşük doz estrogen ile puberte indüksiyonunun başlatılması, iki yıl içinde tam replasman dozuna çıkılması ve progesteron eklenmesi söz konusudur (15). Hormon replasman tedavisi ile meme ve uterus gelişimi normal şekilde sağlanır. Ancak pubik kıllanma yetersiz kalabilir (2). 46, XX GD'li olgularda osteoporoz gelişme riski östrojen replasmanı ile azalır (12).

46,XX gonadal disgenezili olgularda gonadlardan tümör gelişimi, Y kromozom varlığına bağlı olarak arttığından beklenen bir durum değildir (2).

KARMA GONADAL DİSGENEZİ:

Karma gonadal disgenezi, bir tarafta disgenetik testis, diğer tarafta bant gonadın varlığı ve karyotipin 45,X/46,XY olması ile tanımlanır (16). Tarihsel olarak bu gonadal fenotip

45,X/46,XY olgularda tanımlanmış olsa da günümüzde bazı yazarlar karyotipi dikkate almayan morfolojik tanımı kullanmaktadır (17). 45,X/46,XY mozaizm insidansı 10,000 yenidoğanda 1,5 olarak belirlenmiştir (18).

Öneri: Karma GD tanısı 45,X/46,XY karyotipine sahip bireylerde tanı uygun klinik ve laboratuvar verileri eşliğinde konulmalıdır (D II-2).

Kanıt:

45,X/46,XY karma GD'li olgular tam veya kısmi gonadal yetmezlik bulgularına sahip olabilirler (16). Testis farklılaşmasının tam olmaması yetersiz virilizasyon ve kuşkulu genital yapıya neden olur. Dış genital yapının virilizasyonu testis dokusunun fonksiyon derecesine bağlıdır. Olgulardaki 45,X hücre dizini varlığı Turner sendromu benzeri klinik bulgulara (boy kısalığı, kalp ve böbrek anomalileri, otoimmün tiroidit, işitme kaybı gibi) neden olabilir. 45,X/46XY Karma GD'li olgularda fenotip çok değişkendir. Hem gonadın özelliği, hem klinik bulgular 45,X hücre oranıyla bağlantılı değildir (17, 18). Ayrıca dokulardaki ve periferik kandaki mozaizm oranı farklı olabilir. Etkilenen her bir dokudaki mozaizm oranı bulguların ortaya çıkışını ve fenotipi etkileyebilir (19).

Sitogenetik incelemede karma GD'li olguların yarısında Y kromozomunda yapısal değişiklikler saptanmıştır. Bu değişikliklerin sıklıkla mitoz sırasında Y kromozom kaybına ve 45,X hücre dizilerinin artışına yol açtığı belirtilmektedir. Bir diğer deyişle anormal Y kromozomu, mozaizm ve karma GD'ye neden olmaktadır (17). Y kromozomundaki AZF mikrolelesyonu bakılan bir araştırmada, 8 olgunun 6'sında özellikle AZFb ve AZFc bölgesinde delesyonlar saptanmıştır (18).

Karma GD'li olgularda minipubertede testosteron sentezi düşük olup, puberte döneminde bazı olgularda testosteron düzeyleri normal olabilir. Ancak bu olgularda sonra hipergonadotropik hipogonadizm gelişmektedir. Bu durum fetal ve erişkin Leydig hücrelerinin morfolojik ve fonksiyonel farklılığına bağlı olabilir (17).

Y Kromozomu varlığında disgenetik gonadda tümör riski yüksektir. Gonadoblastoma ya da disgerminoma gelişme riski yaş ile artmakta, inmemiş testis varlığı da ek risk oluşturmaktadır (16).

Öneri:

Karma GD'li olgularda yetiştirilecekleri cinsiyet olgu bazında bireysel olarak ele alınmalı ve çok disiplinli değerlendirilmelidir (DII-2).

Kanıt:

Cinsiyet seçimi açısından olgular heterojen özellik gösterir. İntrauterin dönemdeki testosteron salınımı, dış genital yapının virilizasyonu tam yapamasa da beyin virilizasyonu sağlayacak düzeyde olabilmektedir. Fenotip tam GD özelliğindeyse olgular dişi yetiştirilmekte, kısmi GD özelliğindeyse olgu bazında değerlendirilerek karar verilmektedir. Berberoğlu ve arkadaşlarının yayınladığı bir makalede 45,X/46,XY karyotipine sahip 12 olgunun başvuruda 4'ü tam GD, 8'i kısmi GD özelliğindeyken, olguların yarısı dişi cinsiyette yetiştirilmiştir. Dişi yetiştirilen bir olguda cinsiyet karmaşası (gender disfori) yaşandığı belirtilmiştir (16). 46,XY ve 45,X/46,XY testiküler disgenezli olguların bildirildiği bir başka seride 25 olgunun 11'i dişi yetiştirilmiştir (17). Poyrazoğlu ve arkadaşlarının bildirdiği seride ise, 45 olgunun 14'ü dişi, 3'ü erkek fenotip ile başvurmuş ve fenotipe uygun cinsiyette yetiştirilmiştir. Kuşkulu genital fenotip ile başvuran 28 olgunun 18'inde erkek cinsiyet seçilmiştir (20).

OVOTESTİKÜLER CGB:

Ovotestiküler Cinsiyet Gelişim Bozukluğu (OT-CGB), “iyi gelişmiş seminifer tubulus ile testis dokusunun” ve “primordial follikül içeren over dokusunun” bireyde aynı anda bulunması ile karakterize bir bozukluktur (21,22). OT-CGB nadir görülen bir sorun olup insidansı 100 000 canlı doğumda 1'dir. Tüm CGB grubu içinde %3-10'luk bir kısmı oluşturur (21,22,23).

En sık Afrika'da görüldüğü belirtilmekle birlikte, son yıllarda Asya'dan daha sık olgu bildirilmektedir. Bildirilen olgular incelendiğinde, sıklık Afrika'da 100 milyonda 17, Avrupa'da 15.3, Asya'da 1.2 olgu şeklindedir (25)

Öneri: OT-CGB olgularında klinik ve laboratuvar verileri değişken olup, kesin tanı için, aynı bireyde hem over hem de testis dokusunun histolojik olarak gösterilmesi gerekmektedir (DII-3).

Kanıt:

OT-CGB olguları oldukça heterojen klinik, anatomik, hormonal ve genetik spektrum içinde dağılırlar. Karyotip değişken olup OT-CGB olgularında 46,XX ve 46,XY karyotipi dışında daha az sıklıkta 45,X/46,XY mozaizmi ve 46,XX/46XY kimerizmi görülmektedir (21).

Ayrıca 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 (22). En yaygın karyotip 46,XX olup OT-CGB olgularının %65-90’nını oluşturur (26).

OT-CGB’da gonadlarda over ve testis yapısı farklı kombinasyonlarda bulunabilmektedir. Bir gonad over, diğeri testis olabileceği 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 (21). “Bilateral tip” her iki tarafta ovotestis varlığını, “lateral tip” bir tarafta over, diğeri tarafta testis varlığını; “unilateral tip” tek tarafta ovotestis, diğeri tarafta over veya testis varlığını tanımlar. En sık görülen kombinasyon, %70 sıklıkta, her iki tarafta da ovotestis bulunmasıdır (25). Ovotestis ve bant gonad birlikteliği ise çok nadirdir. Bir yazıda sadece %1,2 olguda bulunduğu belirtilmiştir (23). Gonadların yerleşim yeri karın içinde, skrotal, ya da inguinal bölgede olabilir (21).

Ovotestis yapısı farklı histopatolojik özellikler gösterebilir. Santralde stroma ile over ve testis dokusunun karışık olduğu form “karışık”, üst pol over, alt pol testis ve over dokusu ile çevrelenmiş olan “kompartman”, demarkasyon hattı ile ayrılmış polar yerleşimli testis ve over dokusu varlığı “bipolar” olarak tanımlanmaktadır (22).

Klinik olarak olguların çoğu süt çocukluğu döneminde kuşkulu genital yapı ile başvurur. Virilizasyonun derecesi genellikle testis dokusunun testosteron sentez yeteneği ile ilişkilidir. Olguların %10’una yakın bir kısmı normal erkek fenotipinde doğarlar (27). Klinikte fenotip, hafif hipospadias ve kriptorşidizmlilerden kliteromegali ve labial füzyonlu kıza uzanan bir spektrumda görülebilir (28). Adolesan dönemde inguinal herni, jinekomasti, siklik hematüri, karında kitle bulguları ile veya nadir olarak puberte gecikmesi ile başvurabilirler (21, 22, 25). Over dokusu iyi gelişmiş olan olguların %50’sinde menstrüel sikluslar gözlenebilmektedir. Ovotestiküler CGB’ye sahip olgularda over dokusu, testis dokusuna göre daha iyi gelişmiştir. Testis dokusu gelişimi ve fonksiyonları yetersiz olabilir. Erkek yetişen olgular infertil olabilirler. İnfertilitenin nedeni overden salgılanan steroidlerin gonadotropinleri baskılaması ile testis dokusunda tubuler atrofi, Leydig hücre hiperplazisi, yetersiz germ hücre gelişimi ve sklerozise yol açmasıdır (22).

İç genital yapılar genellikle dış genital yapı virilizasyonu ile uyumludur. Daha az virilize olanlarda Müller yapılar görülebilir (28). Olguların bir kısmında tam gelişmiş veya hipoplastik özellikte uterus bulunabilir (21). Bununla birlikte ultrasonografik değerlendirme

yenidoğanlarda veya bebeklerde tanısal bir araç olarak aldatıcı olabilir. Gonadların histolojik analizi, tanısal tespit için zorunludur (28).

Etiyolojide 46,XX OT-CGB'nin %10-20'si SRY'nin X kromozomuna transloke olması ile açıklanmaktadır (28, 29). Ayrıca paternal mayoz sırasında X ve Y kromozomlarının anormal rekombinasyonu da nedenlerden biri olabilir. SRY negatif olan 46,XX OT-CGB olgularında testis farklılaşmasında rol alan genlerin aşırı ekspresyonu, over gelişimini uyaran anti testis genlerin ekspresyonundaki yetersizlik testis dokusunun gelişimine yol açabilir (26). SRY negatif olan 46,XX OT-CGB bireylerde testis gelişimine yol açan nedenlerden birisi *SOX9* gibi otozomal genlerin distal arttırıcı bölgesinin, düzenleyici RevSex bölgesinin veya *SOX9*'u içeren 17q kromozom bölgesinin duplikasyonları ile aşırı ekspresyonu veya eksta dozda olmasıdır. *SOX9*'un aşırı ekspresyonu ile SRY'den bağımsız aktivasyonu ve testis dokusu farklılaşması meydana gelir (24, 26, 28, 30).

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 (24).

NR5A1 genindeki mutasyonlar intrauterin dönemde overlerin gelişimi sırasında Wnt/ β -katenin yolağının yetersiz işlev görmesine ve testis genlerinin baskılanamamasına neden olur. β -kateninin işlevinin azalması ile *NR0B1* geni ekspresyonunda azalma, testis gelişiminde rol alan *SOX9* ve diğer genlerin ekspresyonunda artış olmaktadır (31). Aynı mutasyonu taşıyanlarda, etkilenmemiş bireylerden, 46,XX OT-CGB ve T-CGB spektrumuna uzanan farklı klinik bulguların olması, aynı defektin farklı fenotipe yol açtığını göstermektedir (31,32). Bu durum *NR5A1* geninin inkomplet penetransı ile açıklanmaktadır (26).

NR2F2 geni "chicken ovalbumin upstream promoter transkripsiyon faktör" (COUP-TF2)'yi kodlamaktadır. COUP-TF2 ise testis gelişimini baskılayan ve over gelişimini uyaran bir cinsiyet belirleyicisidir (33). *NR2F2* genindeki patojenik varyantlara bağlı olarak 46,XX OT-CGB gelişebilir. Erken gonadal embriyogenez döneminde eksprese olan *NR2F2* geni mutasyonlarında kardiyak anomali ve bleferofimozis de görülebilmektedir (29).

SOX10 genini içeren 22q13 kromozom bölgesindeki parsiyel duplikasyonlar da SRY negatif 46,XX OT-CGB nedeni olabilmektedir (34).

OT-CGB olgularında laboratuvar değerlendirme sonuçları hangi gonadın baskın olup olmadığı ile bağlantılıdır (25). Testosteron ve AMH değerleri normal erkek ile dişi cinsiyeti referans aralıkları içinde olup değişkendir. Estradiol düzeyi over dokusunun, testosteron düzeyleri de testis dokusunun fonksiyon durumu ile ilişkilidir (28). hCG uyarı testine testosteron yanıtı da Y kromozom varlığından bağımsız, testis dokusu fonksiyonuna bağlıdır (21).

Öneri:

OT-CGB'li olgularda yetiştirilecekleri cinsiyet olgu bazında bireysel olarak ele alınmalı, çok disiplinli değerlendirilmelidir. Erkek yetiştirilen olgularda izlemde testosteron replasmanı açısından değerlendirilmelidir (DIII).

Kanıt:

Olguların yetiştirileceği cinsiyetin seçimi her olgu için bireysel, çok disiplinli yaklaşım ile değerlendirilmeli ve yakın izlenmelidir. Cinsiyet seçimi bazı olgularda uzun zaman almakta olup, izlem sonuçları konusunda veriler kısıtlıdır (21). Cerrahi düzeltme işlemleri seçilen cinsiyete yönelik planlanır. Gonadların korunması ve mümkünse testis-over dokusunun ayrılması önerilir (26). Özellikle bireyin üreme fonksiyonunu etkileyebilecek geri dönüşümsüz cerrahi işlemler için acele edilmemelidir. Bir araştırmada OT-CGB tanısı alan olguların uzun süreli izleminde, %11 olguda cinsiyet karmaşası (gender disfori) görülebildiği bildirilmiştir (21,24).

Parsiyel gonadektomi özel bir yorum gerektirir. Erkek olarak yetiştirilen çocuklar için, jinekomasti ve diğer heteroseksüel pubertal gelişim özellikleri ile sonuçlanan östrojen yükselmesini önlemek ve ayrıca yüksek FSH'ye cevap olarak gelişebilecek kistik foliküllerin komplikasyonlarını önlemek için over kısmının pubertal yaştan önce çıkarılması gerekir. Nadir durumlarda, hipospadias ve kriptorşidizm öyküsü olan erkek hastaların, ergenlik döneminde döngüsel hematüri ile başvurdukları tarif edilmiştir (35). Kadın olarak büyütülen hastalarda, ergenlik döneminde virilizasyonu önlemek için testis dokusunun çıkarılması gerekir. Testis bölümündeki tümör gelişimi riski ile ilgili olarak, muhtemelen Y kromozom sekanslarının bulunmamasından dolayı doku disgenetik olsa bile riskin düşük olduğu bildirilmiştir (36).

Uzun süreli izlem konusunda da yeterli veri yoktur. Gonad işlevleri ile bağlantılı olarak spontan puberte oluşabilir. Erkek yetişen olgularda zamanla testis dokusu disgenetik hale

gelir. Seminifer tubullerde infertiliteye neden olan hiyalinizasyon ve yetersiz germ hücre gelişimi görülür. Olgulara ileri dönemlerde testosteron replasmanı gerekli olmaktadır. Over dokusu genellikle yeterli olup, dişi yetişenlerde spontan puberte ve normal fertilitte gözlenebilir. Ancak pubertal progresyon izlenmelidir (26,37). OT-CGB olgularında testis dokusu sıklıkla disgenetik olduğundan gonadal tümör gelişim riski açısından izlenmelidirler. Malignite riski %2,6-4,6 olarak bildirilmiştir. Olgularda “disgerminom, gonadolastom, seminom ve yolk kesesi tümörleri” gelişebilir. 46,XX OT-CGB olgularında Y kromozomu olmadığından malignite riski daha düşüktür Ancak SRY varsa disgerminoma riski yüksektir (21, 38). Görüntülemeler (yıllık US kontrolü, şüpheli olgularda MRI), serum tümör belirteçleri ve gerekirse biyopsi yapılmalıdır (23).

46, XX TESTİKÜLER CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUKLARI

46,XX Testiküler CGB (T-CGB) çok nadir bir CGB'dir. 46,XX karyotipli bir bireyde erkek fenotipi ile karakterize edilir. Bu CGB formu, SRY-pozitif ve SRY-negatif gruplar olarak alt sınıflara ayrılabilir. SRY negatif XX-erkeklerin 200.000 doğumda bir görüldüğü belirtilmiştir (39). Dış genital yapı genellikle normal erkek görünümünde olup, çeşitli derecede kuşkulu genital yapıya uzanan değişken bir spektrum gösterir. Çoğu olgu adolesan döneminden sonra infertilite nedeniyle araştırılırken tanı almaktadır. Olgular daha az sıklıkta, puberte yaş grubunda küçük testis ve boy kısalığı yakınması ile başvurabilir. Hipospadias, kriptorşidizm, infertilite, jinekomasti, hipergonadotropik hipogonadizm eşlik edebilen bulgulardır (40). Gonad yapıları testis özelliğinde olup over dokusu bulunmaz. İşlevi yetersiz testis dokusu varlığında farklı derecelerde kuşkulu genital yapı saptanır. Kuşkulu genital yapı ve jinekomastinin SRY negatif T-CGB olgularında daha belirgin olabileceği belirtilmektedir. Puberte öncesi testis hacminden özellikle Sertoli hücreleri sorumludur ve boyutları diğer erkek çocuklarınkine benzerdir. Normal puberteyle birlikte germ hücre artışı ile testis hacmi de artar. T-CGB olgularında ise germ hücreleri azdır. Buna bağlı 46,XX T-CGB olgularında puberte sonrası normal penil yapı ve pubik kıllanma gözlenirken,%80'inde testisler küçük, disgenetik özelliktedir. İzlemede azospermi gelişir (41, 42).

Laboratuvar incelemesinde, 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 (42).

T-CGB gelişiminde olguların %90'ında saptanan etiyolojik faktör, SRY geninin X kromozomu üzerine transloke olmasıdır. Bununla birlikte, bir otozoma translokasyon meydana gelebilir. Özellikle 46,XX SRY negatif olgularda testis dokusunun gelişimine yol açan moleküler nedenler tam olarak ortaya çıkarılamasa da bazı genetik bozukluklar sorumlu olabilir (33,41).

Normalde 46,XX bireylerde, SRY yokluğunda çeşitli overe özgü "WNT4/RSPO1" birlikte β -katenin üzerine etkili olmalıdır ayrıca "FOXL2'yi içeren yolak ve RUNX1'i içeren yolak" gibi yolaklar aktif olmalıdır (43). *WNT4* geni *RSPO1* ile birlikte β -katenin'i artırır. Artan β -katenin *SOX9*'u antagonize eder. Ayrıca *DAX1* ekspresyonunu artırarak 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 (42). *RSPO1* ve over farklılaşmasının en erken dönemlerinde rol alan *FOXL2* genlerindeki patojenik varyantlar da 46,XX T-CGB oluşumuna neden olabilirler. İnsanda *RSPO1* mutasyonuna sahip 46,XX olgularda ek olarak palmoplantar hiperkeratoz ve skuamöz hücreli karsinom, korneal opasite, işitme kaybı, tırnak distrofileri bildirilmiştir (42).

WT1 genindeki farklı varyantların WAGR (Wilms tümörü, aniridi, genitouriner anomaliler, mental retardasyon), Frasier ve Denys-Drash sendromlarına yol açtığı bilinmektedir. 46,XX, SRY negatif, hem T-CGB hem OT-CGB olan bir seride 78 olgunun 7'sinde *WT1* geninde patojenik varyant saptanmıştır. *WT1* genindeki değişikliklerin XX bireyde β -katenin geni stabilizasyonunu etkileyerek testis dokusunun gelişimine yol açtığı düşünülmektedir (43).

SOX9 geninin Sertoli hücrelerine özgü değişim ve testis farklılaşmasında önemli bir rolü vardır. Aşırı ekspresyonu 46,XX bireylerde gonadın testis yönünde farklılaşmasını uyarır (42). Bazı XX T-CGB olgularında *SOX9* geninin içeren 17q24.3 kromozom bölgesindeki mikroduplikasyon veya Xq17.1 bölgesinin duplikasyonu saptanmıştır (44).

SOX3 geni, *SRY* gibi *SF1* ile birlikte *SOX9* ekspresyonunu sağlayan bir gendir. Normal testis farklılaşması için gerekli olmasa da 46,XX olgularda ekspresyonunun artması gonadın testis yönünde gelişimine yol açar (42).

Normal gonad gelişimi sırasındaki işlevsel rolü tam olarak bilinmeyen *SOX10* geni, *SOX9* genine yakın 22q13.1 bölgesinde kodlanır. SRY negatif 46, XX T-CGB olgularında *SOX10* geninin içeren 22.kromozomdaki duplikasyonların over disgenезisi ve testis gelişimine yol açtığı belirlenmiştir. Nadiren *NR2F2* genindeki mutasyonlar da 46,XX T-CGB nedenidir (42). Testis baskılayıcı özelliğe sahip olan ve X kromozomunun dozaj duyarlı cinsiyet değişimi (dosage-sensitive sex (DSS) reversal) bölgesinde yer alan *NR0B1* genindeki duplikasyonlar erkek-dişi değişimine neden olabilir (44)

Öneri:

46,XX- T-CGB olguları bireysel özellikler dikkate alınarak, çok disiplinli değerlendirilmelidir. Olgular izlemde testosteron replasmanı açısından değerlendirilmelidir (DIII).

Kanıt:

Her CGB olgusunda olduğu gibi 46,XX T-CGB olguları bireysel olarak ele alınmalıdır. Normal erkek fenotipinde olsa da olgularda ileri dönemde testis fonksiyonu yetersiz olabilir. Erkek yetişen 46,XX T-CGB olgularında testis disgenetik olduğundan, testosteron replasmanına gereksinim gösterebilir (45).

KAYNAKLAR

1. Ladjouze A, Donaldson M. Primary gonadal failure. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019;33(3):101295.
2. 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.
3. Cox L, Liu JH. Primary ovarian insufficiency: an update. Int J Womens Health. 2014;6:235-43.
4. Méjécase C, Nigam C, Moosajee M, Bladen JC. The Genetic and Clinical Features of *FOXL2*-Related Blepharophimosis, Ptosis and Epicanthus Inversus Syndrome. Genes (Basel). 2021;12(3):364.
5. Lourenço D, Brauner R, Lin L, De Perdigo A, Weryha G, Muresan M, Boudjenah R, Guerra-Junior G, Maciel-Guerra AT, Achermann JC, McElreavey K, Bashamboo A. Mutations in *NR5A1* associated with ovarian insufficiency. N Engl J Med. 2009 Mar 19;360(12):1200-10.

6. Kisu I, Ono A, Iijma T, Katayama M, Iura A, Hirao N. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome with a uterine cervix and normal vagina associated with gonadal dysgenesis in a 46,XX female. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(7):1386-1390.
7. Biason-Lauber A, Konrad D. WNT4 and sex development. *Sex Dev.* 2008;2(4-5):210-8.
8. Mandel H, Shemer R, Borochowitz ZU, Okopnik M, Knopf C, Indelman M, Drugan A, Tiosano D, Gershoni-Baruch R, Choder M, Sprecher E. SERKAL syndrome: an autosomal-recessive disorder caused by a loss-of-function mutation in WNT4. *Am J Hum Genet.* 2008;82(1):39-47.
9. Parma P, Radi O, Vidal V, Chaboissier MC, Dellambra E, Valentini S, Guerra L, Schedl A, Camerino G. R-spondin1 is essential in sex determination, skin differentiation and malignancy. *Nat Genet.* 2006 ;38(11):1304-9.
10. Altunoglu U, Börklü E, Shukla A, Escande-Beillard N, Ledig S, Azaklı H, Nayak SS, Eraslan S, Girisha KM, Kennerknecht I, Kayserili H. Expanding the spectrum of syndromic PPP2R3C-related XY gonadal dysgenesis to XX gonadal dysgenesis. *Clin Genet.* 2022;101(2):221-232.
11. 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.
12. Bramble MS, Goldstein EH, Lipson A, Ngun T, Eskin A, Gosschalk JE, Roach L, Vashist N, Barseghyan H, Lee E, Arboleda VA, Vaiman D, Yuksel Z, Fellous M, Vilain E. 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.
13. Fortuño C, Labarta E. Genetics of primary ovarian insufficiency: a review. *J Assist Reprod Genet.* 2014;31(12):1573-85.
14. Di-Battista A, Moysés-Oliveira M, Melaragno MI. Genetics of premature ovarian insufficiency and the association with X-autosome translocations. *Reproduction.* 2020; 160(4):R55-R64.
15. Nordenström A, Ahmed SF, van den Akker E, Blair J, Bonomi M, Brachet C, Broersen LHA, Claahsen-van der Grinten HL, Dessens AB, Gawlik A, Gravholt CH, Juul A, Krausz C, Raivio T, Smyth A, Touraine P, Vitali D, Dekkers OM. Pubertal induction and transition to adult sex hormone replacement in patients with congenital

- pituitary or gonadal reproductive hormone deficiency: an Endo-ERN clinical practice guideline. *Eur J Endocrinol*. 2022;186(6):G9-G49.
16. Berberoğlu M, Şıklar Z; Ankara University DSD Ethic Committee. The Evaluation of Cases with Y-Chromosome Gonadal Dysgenesis: Clinical Experience over 18 Years. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018;10(1):30-37.
 17. Andrade JGR, Fabbri-Scallet H, Dos Santos AP, Cools M, Werner R, Hiort O, de Mello MP, Guerra-Júnior G, Maciel-Guerra AT. Clinical Findings and Follow-Up of 46,XY and 45,X/46,XY Testicular Dysgenesis. *Sex Dev*. 2019;13(4):171-177.
 18. Wu Q, Wang C, Shi H, Kong X, Ren S, Jiang M. The Clinical Manifestation and Genetic Evaluation in Patients with 45,X/46,XY Mosaicism. *Sex Dev*. 2017;11(2):64-69
 19. Hatano M, Fukuzawa R, Hasegawa Y. The Mosaicism Ratio of 45,X May Explain the Phenotype in a Case of Mixed Gonadal Dysgenesis. *Sex Dev*. 2018;12(4):175-179.
 20. 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 (Oxf)*. 2021; 94(6):973-979.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. Qian Z, Grand K, Freedman A, Nieto MC, Behlmann A, Schweiger BM, Sanchez-Lara PA. 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.
 25. 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.
 26. Lambert S, Peycelon M, Samara-Boustani D, Hyon C, Dumeige L, Peuchmaur M, Fiot E, Léger J, Simon D, Paye-Jaouen A, Bouligand J, Siffroi JP, Carel JC, McElreavey K, El Ghoneimi A, Brachet C, Bouvattier C, Martinerie L. SRY-negative 46,XX

- testicular/ovotesticular DSD: Long-term outcomes and early blockade of gonadotropic axis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;94(4):667-676.
27. Wang L, Zhu Y, Chen X, Zheng W. True hermaphroditism. *J Int Med Res*. 2008; 36(6):1445-6.
 28. 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.
 29. Carneiro G, Malinverni AM, Moysés-Oliveira M, Ueta R, Cardili L, Monteagudo P, Mathez ALG, Verreschi IT, Maluf MA, Shida MEF, Leite MTC, Mazzotti D, Melaragno MI, Dias-da-Silva MR. 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 Aug 28;3(11):2107-2113. doi: 10.1210/je.2019-00241. Erratum in: *J Endocr Soc*. 2020 Mar 10;4(3):bvaa022.
 30. López-Hernández B, Méndez JP, Coral-Vázquez RM, Benítez-Granados J, Zenteno JC, Villegas-Ruiz V, Calzada-León R, Soderlund D, Canto P. Duplication of SOX9 associated with 46,XX ovotesticular disorder of sex development. *Reprod Biomed Online*. 2018;37(1):107-112.
 31. Swartz JM, Ciarlo R, Guo MH, Abrha A, Weaver B, Diamond DA, Chan YM, Hirschhorn JN. 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.
 32. Baetens D, Stoop H, Peelman F, Todeschini AL, Rosseel T, Coppieters F, Veitia RA, Looijenga LH, De Baere E, Cools M. *NR5A1* is a novel disease gene for 46,XX testicular and ovotesticular disorders of sex development. *Genet Med*. 2017; 19(4):367-376.
 33. Bashamboo A, Eozenou C, Jorgensen A, Bignon-Topalovic J, Siffroi JP, Hyon C, Tar A, Nagy P, Sólyom J, Halász Z, Paye-Jaouen A, Lambert S, Rodriguez-Buritica D, Bertalan R, Martinerie L, Rajpert-De Meyts E, Achermann JC, McElreavey K. 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.
 34. Falah N, Posey JE, Thorson W, Benke P, Tekin M, Tarshish B, Lupski JR, Harel T. 22q11.2q13 duplication including *SOX10* causes sex-reversal and peripheral

- demyelinating neuropathy, central dysmyelinating leukodystrophy, Waardenburg syndrome, and Hirschsprung disease. *Am J Med Genet A*. 2017;173(4):1066-1070.
35. Dutta D, Shivaprasad KS, Das RN, Ghosh S, Chatterjee U, Chowdhury S, Dasgupta R. Ovotesticular disorder of sexual development due to 47,XYY/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):191-3.
 36. Cools M, Looijenga LH, Wolffenbuttel KP, T'Sjoen G. Managing the risk of germ cell tumourigenesis in disorders of sex development patients. *Endocr Dev*. 2014;27:185-96.
 37. 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.
 38. 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.
 39. Chassot AA, Gregoire EP, Magliano M, Lavery R, Chaboissier MC. Genetics of ovarian differentiation: *Rspo1*, a major player. *Sex Dev*. 2008;2(4-5):219-27.
 40. Maciel-Guerra AT, de Mello MP, Coeli FB, Ribeiro ML, Miranda ML, Marques-de-Faria AP, Baptista MT, Moraes SG, Guerra-Júnior G. XX Maleness and XX true hermaphroditism in SRY-negative monozygotic twins: additional evidence for a common origin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(2):339-43.
 41. Wu QY, Li N, Li WW, Li TF, Zhang C, Cui YX, Xia XY, Zhai JS. Clinical, molecular and cytogenetic analysis of 46, XX testicular disorder of sex development with SRY-positive. *BMC Urol*. 2014;14:70.
 42. 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.
 43. Eozenou C, Gonen N, Touzon MS, Jorgensen A, Yatsenko SA, Fusee L, Kamel AK, Gellen B, Guercio G, Singh P, Witchel S, Berman AJ, Mainpal R, Totonchi M, Mohseni Meybodi A, Askari M, Merel-Chali T, Bignon-Topalovic J, Migale R, Costanzo M, Marino R, Ramirez P, Perez Garrido N, Berensztejn E, Mekkawy MK, Schimenti JC, Bertalan R, Mazen I, McElreavey K, Belgorosky A, Lovell-Badge R, Rajkovic A, Bashamboo A. 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.

44. Dangle P, Touzon MS, Reyes-Múgica M, Witchel SF, Rajkovic A, Schneck FX, Yatsenko SA. 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.
45. 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, Gripp KW, Mirzaa GM, Amemiya A, editors. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. PMID: 20301589.

GONADAL TÜMÖR GELİŞME RİŐKİ

Leyla Akın

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Cinsiyet gelişim bozukluğu (CGB) olgularında gonadal germ hücreli tümör (GHT) gelişme riski belirgin artmıştır (1). Germ hücre neoplazileri fetal germ hücrelerinden (gonosit) kaynaklanır. Klinik ve histolojik olarak, GHT seminomatöz ve non-seminomatöz olmak üzere 2 alt gruba ayrılır. Seminomatz kanserler; embriyonik germ hücrelerine benzer özellikler gösteren neoplastik hücrelerden oluşur ve testiste gelişirse seminom, over ya da disgenetik gonadda gelişirse disgerminom, ektragonadal yerleşimde ise germinom olarak adlandırılır. Non-seminomatöz kanserler; homojen yapıda olmayıp, teratom (somatik farklılaşma), yolk kesesi tümörü ve koryokarsinom (ekstra-embriyonik farklılaşma) ve embriyonal karsinom (embriyonik kök hücreler) gibi farklı elemanlardan oluşabilir (2).

Güncel (2016) Dünya Sağlık rgt (DSÖ) adlandırmasına göre, germ hücreli neoplazi nc lezyonlarının gonadoblastom (GB) (over benzeri çevre) ve germ hücre neoplazi *in situ* (GCNIS) (testiküler çevre) olarak iki varyantı bulunur. GCNIS, önceden testiküler karsinoma *in situ* (CIS) ya da intratubular germ hücre neoplazi *in situ* olarak adlandırılmaktaydı. DSÖ testiküler GHT'leri GCNIS-ilişkili ve GCNIS-iliŐkisiz olmak üzere iki grupta incelemeyi önermektedir (3). Y kromozomu taşıyan CGB bireylerde testiküler somatik hücrelerden (Sertoli ve Leydig hücreleri) kaynaklı neoplaziler de genel topluma göre daha sık görülür (4, 5, 6) (DIII).

Tablo 1: GHT için bilinen risk faktörleri (6)

Y kromozomu ya da GBY (Gonadoblastom Y) bölgesindeki genleri içeren bir Y komponenti bulundurmak
Gonadal disgenezi
Germ hücrelerinin gecikmiş matürasyonu
Testiküler mikrolitiasis
Kriptoorşidizm
Testis hacminin kk olması
Azospermi ya da ağır oligospermi
Ailesel yatkınlık
Düşük ya da yüksek doğum ağırlığı (<2500 g ya da >4000 g)
Doğum sırası (ilk çocukta fazla)

Y kromozomu ve GBY bölgesi

Y kromozomunun sentromeri etrafındaki özgün bir bölgede (Gonadoblastom Y, GBY bölgesi) bulunan aday genler GHT gelişimi için çok önemlidir. Özellikle, testis-spesifik protein kodlayan *TSPY* geni GHT ile yakından ilişkili bulunmuştur. *TSPY*, germ hücrelerinde ekprese olur ve GCNIS, GB ve bazı seminomlarda aşırı ekspresyon söz konusudur. *DDX3Y*, GBY bölgesinde GHT ile ilişkili diğer bir güçlü aday gendir (7, 8) (DIII).

GBY bölgesi, mozaik durumda olabileceği gibi X kromozomu ya da herhangi bir otozomal kromozom üzerine translokasyon şeklinde de bulunabilir (ör: 45,X, 46,XY veya 46,XX+GBY). Bu nedenle, karyotip Y barındırmıyor görünse de, GBY içerebilir. Turner sendromlu olgularda gizli (mozaik) GBY bulunmasına bağlı GHT riski artmıştır.

Gonadal yerleşim

Testisin skrotum dışı yerleşimli olması GHT riskini artırır. Erken orşiopeksinin koruyucu etkisi vardır (9) (DII-a).

Yaş

Toplamda 2037 hastanın GHT ve öncü lezyonları bakımından gonadektomi verilerini içeren 386 makalenin incelendiği bir derlemede, ortalama gonadal cerrahi yaşı 17 bulunmuştur. Endikasyon ne olursa olsun (profilaktik ya da tümör tedavisi), risk kategorisinden bağımsız şekilde ≥ 15 yaşta yapılan gonadektomilerde GHT olasılığının belirgin arttığı ortaya konulmuştur (10) (DII-a).

Gonadal histolojiye göre GHT riski değerlendirilmesi

GHT sıklığı biyopsi veya gonadektomi yapılmış hastalara göre belirlenmektedir. Bu nedenle tanı almamış GHT sıklığının daha fazla olabileceği akılda tutulmalıdır. Gonad biyopsisinin histolojik ve immunohistokimyasal incelemesi, gonadal gelişim ve CGB bilgisi bakımından donanımlı bir patolog tarafından yapılmalıdır. GHT riski değerlendirmek için gonadal biyopsi altın standart olsa da, hücresel çeşitliliğin fazla olması nedeniyle özellikle küçük tümörlerin tanısında biyopsi yeterince güvenilir olmayabilir (11) (DIII). Tekrarlayan biyopsilerin gonad dokusuna hasar verme olasılığı vardır.

Histolojik olarak GHT ve öncü lezyonlar OCT3/4 (POU5F1), SOX17, NANOG, *TSPY*, cKIT ve ligandı KITLG (SCF) gibi immunohistokimyasal belirteçler ile karakterizedir (12).

Germ hücre maturasyonu fizyolojik olarak da 1 yaşa kadar gecikebilir ve histolojik olarak gecikmiş gonositler GB/GCNIS ile ayırt edilemez (13).

Testikularizasyon düzeyi, gonadal farklılaşma derecesi

Tamamen fibroze olmuş bir bant gonadda germ hücre bulunmadığından GHT riski çok düşük iken disgenetik bir gonadda yüksektir. Ancak makroskopik olarak bant görünen bir gonad histolojik olarak disgenetik olabilir. Bu nedenle biyopsi önemlidir. Gonadda testikularizasyon derecesi arttıkça GHT riski azalır. Gonadal farklılaşma bakımından GHT riski en fazla olan tam gonadal disgenezidir (GD). Ardından azalan oranla, parsiyel GD, birbirinden ayrılmış ovotestiküler gonad ve farklılaşmış over ya da testis olarak sıralanabilir (2).

Tümör Belirteçleri

AFP, β -hCG ve LDH artışı GHT ile ilişkili bulunmuş olsa da, öncü lezyonları tanılamada yetersizdir ve CGB olgularında bu belirteçler ile tarama yapılması konusunda kanıta dayalı veri yoktur (14). Son yıllarda, standart tümör belirteçleri ve görüntülemeyle daha duyarlı bir yöntem olarak mikro RNA ölçümleri öne çıkmaktadır. GHT varlığında miR-371a-3p gibi spesifik mikro RNA ekspresyonları artar, tümör eksizyonu sonrası ise düşer (15). Serum mikro RNA ölçümünün ilk tanı anında seminom ve non-seminomları doğru tanılamada duyarlılığı %90, özgünlüğü %86 bildirilmiştir (16). Ancak bu biyobelirteçler öncü lezyonların değerlendirilmesinde henüz yetersizdir (12) (DIII).

Hastalıklara göre GHT Riski

Geçmişte gonadektominin sıklıkla erken çocukluk yaşlarında yapılmış olmasına bağlı doğal seyirin izlenememesi, hastalığın nadir oluşu ve çalışmaların küçük gruplarda ve sınırlı sayıda olması nedeniyle CGB olgularında gerçek gonadal malignite riski bilinmemektedir.

Ayrıca, çalışmalarda olguların moleküler tanıların yeterli olmaması, histopatolojik değerlendirmede zaman içinde değişen GHT sınıflamaları nedeniyle zorluk yaşanması ve GHT risk değerlendirme yaşlarının değişken oluşu da risk oranlarını yorumlamada dikkate alınmalıdır.

2006 Chicago CGB sınıflamasından sonra, GHT risk derecelendirmesi bu tanısal gruplamaya göre yapılmış ve yüksek, orta, düşük risk grupları belirlenmişti. Yüksek riskli grupta; GBY+ abdominal GD (%35), Frasier sendromu (%60), Denys-Drash (%40), skrotum-dışı testis yerleşimli PADS (%50), orta riskli grupta; Y barındıran Turner Sendromu (%12), 17 beta hidroksisteroid dehidrogenaz (17-B-HSD) eksikliği (%28) ve PADS, düşük riskli grupta; Turner Sendromu (Y içermeyen karyotip), tam androjen duyarsızlık sendromu (TADS), 46,XX ovotestiküler CGB ve 46,XY ovotestiküler CGB sıralanmıştı. Skrotal yerleşimli testisi olan PADS olgularında risk belirsiz, 5 alfa reduktaz eksikliği, Leydig hücre hipoplazisinde ise risk olmadığı bildirilmişti (17).

Bir derlemede, 2006-2017 yılları arasında CGB olgularında GB/GCNIS değerlendirilen 96 makale incelenmiş ve risk değerlendirmesi bu ilk raporlar ile benzer bulunmuştur (18) (DIII). Altı Avrupa ülkesinden 14 multidisipliner CGB ekibinin yaptığı bir çalışmada (dsd-LIFE study) ≥ 16 yaş 1040 CGB olgusunun kayıtları incelendi. Bunlar içinde her iki gonadın biyopsi verisi olan 209 olgu vardı. Gonadal neoplazi verilerinin çoğunluğu GD ve TADS gruplarından elde edildi. Germ hücreli neoplaziler (preinvaziv GCNIS, GB ve aşıkâr GHT) en sık XY CGB olgularında (%14.1), özellikle GD olgularında (%36) görüldü. Karma GD olgularında %8.1 (3/37 olguda), TADS olgularında %6.3 oranında (2/32 olguda) GHT saptandı. 24 PADS olgusunun hiçbirinde GHT görülmedi (%0). Az sayıda biyopsi verisi bulunan (n=2-16) KAH, 46,XX CGB, Turner ve Klinefelter sendromları ya da androjen sentez bozukluklarında germ hücreli neoplazi görülmedi (6) (DIII).

Gonadal disgeneziler (Tam, parsiyel, karma): 46,XY GD'li hastalar, özellikle gonadlar abdominal yerleşimli ise GHT gelişimi açısından en riskli gruptur (1). Tam GD olgularında risk parsiyel GD olgularına göre daha yüksektir. Yaşam boyu GHT riski TSPY pozitif WT1 mutasyonlarında (Frasier ve Denys-Drash sendromu) %40-60, TSPY pozitif GD olgularında %12-40 arasında bildirilmektedir (18). Geniş bir seride Huang ve ark. 59 GD'li hastanın 21'inde (%35,5) GHT saptandığını bildirmiştir (19). Karma GD (45,X/46,XY) olgularında hem fenotip hem GHT riski (%2.2-%54.5) geniş bir yelpaze oluşturur. Artan yaş, kuşkulu dış genital yapı, gonadın abdominal yerleşimli oluşu GHT riskini artırır (20, 21) (DII-b, DIII).

Y Barındıran Turner Sendromu: Y kromozomu materyali bulundurmeyen Turner sendromu olgularında, gonadlar genellikle bant şeklinde olup GHT riski taşımaz. Ancak, 45, X0 karyotipinde Turner sendromu olgularının % 3-39'unda Y kromozomu materyali bulunabildiği bildirilmiştir (22). Y barındıran Turner olgularında GHT görülme sıklığı %25 civarındadır (23) (DIII).

Androjen Duyarsızlık Sendromu (ADS): Tam androjen duyarsızlığı sendromunda androjen uyarımının eksikliği germ hücre apopitozuna yol açar ve invaziv GHT'ye karşı bir korunma söz konusudur. Yine de, prepubertal TADS olgularda GCNIS insidansı <%1 iken, puberte sonrası kadınlarda %10 bulunmuştur. Ancak, bu olgularda GCNIS'den GHT'e dönüşme riski çok düşüktür (24). Öte yandan, ADS olgularında somatik hücreli tümör görülme sıklığı %20-23 bildirilmiştir (3, 4).

TADS olgularında GHT sıklığı %0.8-27.1 bildirilmektedir, gonadlar batın içinde kalırsa puberte sonrası GHT gelişme riski artar (17, 25).

Profilaktik gonadektomiye dayalı kohortlarda, PADS'lı bireylerde risk %15 bildirilmiştir, tedavi edilmemiş inmemiş testisler için daha yüksek tahminler (%50 kadar) bulunmaktadır

(17). PADS olgularında skrotal yerleşimli testislerde GHT riski ile ilgili yeterli veri yoktur. TADS olguları testikularizasyon düzeyinin daha iyi olması ve germ hücrelerinin çoğunluğunun apoptoza uğraması nedeniyle PADS'a göre daha düşük risk taşır. Ancak son yıllarda bazı çalışmalarda TADS'da risk daha fazla bulunmuştur (19, 25). Çalışmalarda tanıların moleküler genetik analiz ile doğrulanmadığı durumlarda, ADS, özellikle 5 alfa redüktaz eksikliği ile karışabilir ve bu durum düşük risk saptanmasına yol açmış olabilir. Benzer şekilde parsiyel GD, PADS ile karışabilir ve yüksek GHT riski bulunmasına neden olabilir (DIII).

Ovotestiküler CGB: Bu grup hastalarda gonadal tümör gelişimi ile ilgili olgu raporları olup, GHT riski %2.6 olarak bildirilmiştir (18).

Konjenital Adrenal Hiperplazi: 46,XX virilizasyon ile giden KAH olgularında adrenal rest tümörü başta olmak üzere germ hücreli olmayan tümörlerde artış vardır, ancak GHT riski yoktur (6).

17-alfa-hidroksilaz eksikliği: Bu olgularında gonadal malignite riskine ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır. Bir çalışmada 46,XY karyotipinde 17 alfa-hidroksilaz eksikliği olan 20 kadın hastanın 2'sinde (%10) gonadal tümör (1 Leydig hücreli, 1 Sertoli hücreli) geliştiği bildirilmiştir (25). Bir başka çalışmada 22 olguda 1 GHT, 1 Sertoli hücreli gonadal tümör (%9) saptanmıştır (19) (DIII).

17-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 3 (17-B-HSD-3) eksikliği: 2006 Chicago CGB Konsensusu 17-B-HSD-3 eksikliğinde GHT riskini %28 bildirmişti, ancak bu, toplam 7 olgu içeren 2 çalışmanın verileri idi (17). 2017 yılına kadar literatürde bildirilmiş 17-B-HSD-3 eksikliği tanıılı 40 hastanın histopatolojik gonad incelemelerini değerlendiren bir çalışmada GHT prevalansı %5.0 bulunmuştur (26) (DIII).

Smith-Lemli-Opitz Sendromu (SLOS): SLOS olgularının %74'üne genital anomali eşlik edebilir. 46,XY SLOS bireylerde dış genitya, tipik dişi, tipik erkek ya da kuşkulu yapıda olabilir. Gonadlar normal testis, ovotestis olabilir ya da hiç bulunmayabilir. Karyotip ve morfolojiye bakıldığında artmış GHT riski beklense de literatürde ancak birkaç olgu bildirimi bulunmaktadır (17).

5-Alfa-redüktaz Eksikliği: Literatürde 5-Alfa redüktaz eksikliği olgularında gonadal tümör gelişimi bildirilmemiştir.

Persistan Müllarian Kanal Sendromu (PMKS): Bu olgularda gonadal tümör gelişme riski abdominal testis bulunduran erişkin erkek bireylerdekine benzerdir. Ancak, PMKS olgularında ektopik olmayan testiste de tümör görülebildiği, bu nedenle kriptoorşidizm dışında mekanizmaların da rol alabileceği düşünülmektedir (27) (DIV).

Klinefelter Sendromu: Klinefelter Sendromunda testiküler GHT riski artmamıştır ancak, mediastinum ve beyinde artmış GHT riski vardır (2).

46,XX gonadal disgenezi: GBY bölgesi için mozaik değilse, 46,XX GD bireylerde artmış risk bulunmamaktadır.

Günümüzde, gonad biyopsisinin histolojik değerlendirilmesi dışındaki parametrelere dayalı risk gruplarının belirlenmesi çalışmaları yapılmaktadır. Ancak genetik tanı koymadaki ilerlemelere rağmen, CGB olgularında bireyselleştirilmiş GHT riski değerlendirilme başarısı henüz sınırlıdır (12).

KAYNAKLAR

1. Lee PA, Nordenström A, Houk CP, Ahmed SF, Auchus R, Baratz A, Baratz Dalke K, Liao LM, Lin-Su K, Looijenga LH 3rd, Mazur T, Meyer-Bahlburg HF, Mouriquand P, Quigley CA, Sandberg DE, Vilain E, Witchel S; Global DSD Update Consortium. Global Disorders of Sex Development Update since 2006: Perceptions, Approach and Care. **Horm Res Paediatr.** 2016;85(3):158-80.
2. Spoor JA, Oosterhuis JW, Hersmus R, Biermann K, Wolffenbuttel KP, Cools M, Kazmi Z, Ahmed SF, Looijenga LHJ. Histological Assessment of Gonads in DSD: Relevance for Clinical Management. **Sex Dev.** 2018;12(1-3):106-122.
3. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. **Eur Urol.** 2016 Jul;70(1):93-105.
4. Siminas S, Kokai G, Kenny SE. Complete androgen insensitivity syndrome associated with bilateral Sertoli cell adenomas and paratesticular leiomyomas: case report and review of the literature. **J Pediatr Urol.** 2013 Feb;9(1):e31-4.
5. Asl Zare M, Kalantari MR, Asadpour AA, Kamalati A. Bilateral laparoscopic gonadectomy in a patient with complete androgen insensitivity syndrome and bilateral sertoli-leydig cell tumor: a case report and brief review of the literature. **Nephrourol Mon.** 2014 Apr 21;6(3):e15278.
6. Slowikowska-Hilczler J, Szarras-Czapnik M, Duranteau L, Rapp M, Walczak-Jedrzejowska R, Marchlewska K, Oszukowska E, Nordenstrom A; dsd-LIFE group. Risk of gonadal neoplasia in patients with disorders/differences of sex development. **Cancer Epidemiol.** 2020 Dec;69:101800.

7. Fosså SD, Cvancarova M, Chen L, et al. Adverse prognostic factors for testicular cancer-specific survival: a population-based study of 27,948 patients. **J Clin Oncol** **2011**;29:963-70.
8. Vogt PH, Besikoglu B, Bettendorf M, Frank-Herrmann P, Zimmer J, Bender U, Knauer-Fischer S, Choukair D, Sinn P, Lau YC, Heidemann PH, Strowitzki T. Gonadoblastoma Y locus genes expressed in germ cells of individuals with dysgenetic gonads and a Y chromosome in their karyotypes include DDX3Y and TSPY. **Hum Reprod.** **2019** Apr 1;34(4):770-779.
9. Walsh TJ, Dall'Era MA, Croughan MS, Carroll PR, Turek PJ. Prepubertal orchiopexy for cryptorchidism may be associated with lower risk of testicular cancer. **J Urol.** **2007** Oct;178(4 Pt 1):1440-6.
10. 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** Oct;16(5):576-582.
11. Steinmacher S, Brucker SY, Kölle A, Krämer B, Schöller D, Rall K. Malignant Germ Cell Tumors and Their Precursor Gonadal Lesions in Patients with XY-DSD: A Case Series and Review of the Literature. **Int J Environ Res Public Health.** **2021** May 25;18(11):5648.
12. 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** Oct 10;20(20):5017.
13. Cools M, Looijenga LH, Wolffenbuttel KP, T'Sjoen G. Managing the risk of germ cell tumourigenesis in disorders of sex development patients. **Endocr Dev.** **2014**;27:185-96.
14. McCann-Crosby B, Mansouri R, Dietrich JE. State of the art review in gonadal dysgenesis: challenges in diagnosis and management. **Int J Pediatr Endocrinol** **2014**;2014:4.
15. Dieckmann KP, Radtke A, Spiekermann M, Balks T, Matthies C, Becker P, Ruf C, Oing C, Oechsle K, Bokemeyer C, Hammel J, Melchior S, Wosniok W, Belge G. Serum Levels of MicroRNA miR-371a-3p: A Sensitive and Specific New Biomarker for Germ Cell Tumours. **Eur Urol.** **2017** Feb;71(2):213-220.
16. van Agthoven T, Looijenga LHJ. Accurate primary germ cell cancer diagnosis using serum based microRNA detection (ampTSMiR test). **Oncotarget** **2016**;8:58037-49

17. 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 Sep;21(3):480-95.
18. 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 Jun;175(2):304-314.
19. 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 (Oxf).** 2017 Apr;86(4):621-627.
20. Pan L, Su Z, Song J, Xu W, Liu X, Zhang L, Li S; multidisciplinary collaboration team of DSD management at Shenzhen Children's Hospital. Growth data and tumour risk of 32 Chinese children and adolescents with 45,X/46,XY mosaicism. **BMC Pediatr.** 2019 May 6;19(1):143.
21. Tam YH, Wong YS, Pang KK, To KF, Yiu AK, Wong HY, Tsui SY, Mou JW, Chan KW, Lee KH. Tumor risk of children with 45,X/46,XY gonadal dysgenesis in relation to their clinical presentations: Further insights into the gonadal management. **J Pediatr Surg.** 2016 Sep;51(9):1462-6.
22. Levin HS. Tumors of the testis in intersex syndromes. **Urol Clin North Am.** 2000 Aug;27(3):543-51.
23. Dabrowski E, Johnson EK, Patel V, Hsu Y, Davis S, Goetsch AL, Habiby R, Brickman WJ, Finlayson C. Turner Syndrome with Y Chromosome: Spontaneous Thelarche, Menarche, and Risk of Malignancy. **J Pediatr Adolesc Gynecol.** 2020 Feb;33(1):10-14.
24. Cools M, Wolffenbuttel KP, Hersmus R, Mendonca BB, Kaprová J, Drop SLS, Stoop H, Gillis AJM, Oosterhuis JW, Costa EMF, Domenice S, Nishi MY, Wunsch L, Quigley CA, T'Sjoen G, Looijenga LHJ. Malignant testicular germ cell tumors in postpubertal individuals with androgen insensitivity: prevalence, pathology and relevance of single nucleotide polymorphism-based susceptibility profiling. **Hum Reprod.** 2017 Dec 1;32(12):2561-2573.
25. 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):338-41.
26. Mendonca BB, Gomes NL, Costa EM, Inacio M, Martin RM, Nishi MY, Carvalho FM, Tibor FD, Domenice S. 46,XY disorder of sex development (DSD) due to 17 β -

hydroxysteroid dehydrogenase type 3 deficiency. **J Steroid Biochem Mol Biol.** 2017 Jan;165:79-85.

27. Rane SR, Dangmali DP, Vishwasrao SD, Puranik SC. Persistent Mullerian Duct Syndrome with Testicular Seminoma in Transverse Testicular Ectopia. **J Hum Reprod Sci.** 2018 Jul-Sep;11(3):300-302.

CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA CERRAHİ

YAKLAŞIM

Muammer Büyükinan, Şükran Darcan

GİRİŞ

Cinsiyet gelişim bozukluğu (CGB) ile doğan bebeklerde tanı koyma süreci, cinsiyet tayini ve cerrahi kararlar hem multidisipliner tedavi ekibi hemde aileleri için stres ve zorluklar içermektedir. CGB olgularının pek çoğu cerrahi gereksinim göstermektedir. Cerrahi endikasyonlar, uygulanacak işlem, cerrahinin zamanlaması veya sonucunun değerlendirilmesi konusunda halen tam bir fikir birliği yoktur, artan sayıda bilimsel araştırma ve literatüre rağmen kanıta dayalı öneriler halen yetersizdir (1).

Cinsiyet tayini ve bununla ilişkili cerrahi kararlar için hastanın karyotip analizi, moleküler tanı, tanıyla ilişkili prenatal beyin virilizasyonu, gonadın işlevsel fonksiyonu, iç ve dış genital yapı, gelecekteki cinsel ilişki ve fertilitate potansiyeli, olası malignite riski göz önünde bulundurulmalı; kararlar, yapılacak tam bir klinik, hormonal, genetik ve psikiatrik değerlendirme sonrasında Çocuk Endokrinolojisi uzmanı, Çocuk Cerrahisi/Çocuk Ürolojisi uzmanı, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı uzmanı, Genetik uzmanı, Deontoloji uzmanı ve Adli Tıp uzmanının yer aldığı ‘‘Cinsiyet belirleme ve izlem kurulu’’ tarafından verilmelidir (D III) (2).

Gerekli acil medikal tedaviler mümkün olan en kısa sürede başlanmalı ancak cerrahi tedavi ve cinsiyet seçimi konusunda acele edilmemelidir. Özellikle geri dönüşümsüz cerrahi kararlar son derece dikkatli verilmelidir. Genellikle cerrahi operasyonlar cinsiyet seçiminden sonra yapılmakta ve bu süreç bazen yıllarca sürebilecek bir izlemin sonucunda, çocuğun yararına olacak şekilde tanıdan çok sonraki bir dönemde tamamlanabilmektedir. Bazı durumlarda çocuğun kendi cinsel kimliği oluşuncaya kadar cerrahi müdahalelerden kaçınmak gerekebilir. Cinsiyet seçimi ve cerrahi karar sürecinde

aileler uygun ve açık bir şekilde bilgilendirilmeli, her türlü seçenekten ve ileride oluşabilecek sorunlardan haberdar edilmeli, ailelerin endişe ve düşüncelerine saygı gösterilmelidir (D III).

Son yıllarda CGB'li olgularda "neonatal cerrahi girişim" yerine aile bilgilendirilmesi, medikal ve psikososyal destek ve cerrahinin ötelenmesini benimseyen bir görüş vardır. Teknik olarak cerrahi ileri yaşlara ertelenebilir. Ancak atipik genitalya ile büyütülmenin çocuk ve ebeveynler üzerine olan etkilerini gösteren kanıta dayalı veri yoktur, cerrahinin geç yapılmasının faydalarını gösteren karşılaştırmalı çalışmalarda bulunmamaktadır (3).

CGB olan hastalarda cerrahinin amaçları: 1) Fonksiyonel genital anatomiye gelecekte olağan cinsel ilişkiye izin verecek şekilde düzeltmek (erkek veya kadın olarak), 2) Gelecekteki üremeyi (erkek veya dişi olarak) kolaylaştırmak, 3) Anormal genitoüriner anatomi nedeni ile üriner inkontinans, üriner sistem enfeksiyonu gibi komplikasyonları önlemek 4) Vajinal veya uterin kavitede sıvı veya kan retansiyonunu önlemek, 5) Kız olarak yetiştirilen bireylerde ergenlik döneminde gelişebilecek geç virilizasyon bulgularına engel olmak veya erkek olarak yetiştirilen bireylerde meme gelişimini önlemek, 6) Gonadal kanser riskini azaltmak, 7) Atipik genital anatomi ile ilgili çocuğun damgalanmasına engel olmak, 8) Ebeveynlerin çocuğunu mümkün olan en iyi koşullarda yetiştirme isteğine cevap vermektir (1).

Chicago 2005 CGB konsensüs toplantısından beri, CGB cerrahisinde çeşitli CGB kategorilerindeki endikasyonlar, zamanlama ve prosedürlerle ilgili çözülmemiş sorular ve ikilemler günümüze kadar devam etmiştir. Literatür verileri heterojen patolojiler ve heterojen yönetim nedeniyle karşılaştırılamayan küçük hasta serilerinden oluşmakta ve kanıt düzeyleri düşük veriler sunmaktadır. Genel olarak çoğu uzmanın görüş birliği sağladığı hususlar: 1) Multidisipliner bir yaklaşım sunmak üzere uzmanlık

merkezlerinin oluşturulması, 2) TADS'li hastalarda gonadların konservatif tedavisi, 3) Çocukluk döneminde vajinal dilatasyondan kaçınılması, 4) Çocukluk çağında asemptomatik müllerian kalıntılarının bırakılması, gerektiğinde daha sonra çıkartılması, 5) Biyopsi ile doğrulanmış streak gonadların çıkarılması ve 6) 46,XY kloakal ekstrofil hastalarının erkek cinsiyette büyütülmesidir (D III) (4, 5).

46,XX CGB'Lİ HASTALARDA CERRAHİ YAKLAŞIM

46,XX CGB üç ana gruba ayrılır:

1. Aşırı androjen ile ilgili bozukluklar: Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), P450 oksidoredüktaz eksikliği ve aromataz eksikliğini içerir,
2. 46,XX testiküler CGB, 46,XX ovotestiküler CGB ve 46,XX gonadal disgeneziden oluşan over gelişim bozukluklarını içerir,
3. Müllerian agenezi/hipoplazi, uterus anormallikleri, vajinal atrezi ve labiyal adezyon ve MURCS (müllerian kanal aplazisi, renal displazi, servikal somit anomaliler) sendromu gibi nadir görülen bozukluklar ve sendromları içerir. KAH en yaygın 46,XX CGB'dir ve en sık sebepte 21 hidroksilaz eksikliğidir (6).

46 XX Konjenital adrenal hiperplazi

Yenidoğan döneminde tanı alan 46,XX KAH'lı hastaların % 90'ın üzerinde kız olarak büyütülmektedir. Yenidoğan dönemi veya cinsel kimlik oluşmadan (18 ay öncesinde) tanı alan 46,XX KAH'lı hastalar ne kadar virilize olursa olsun fertilité potansiyeli göz önüne alınarak kromozomal cinsiyette yetiştirilmesi önerilmektedir. İleri yaşta (18 aydan sonra) tanı almış, ağır virilize KAH'lı çocuklarda cinsiyet yönetimi ve ilişkili cerrahi kararlarda çocuğun cinsel kimliği, ailenin sosyokültürel durumu dikkate alınmalıdır (7). KAH ile doğan çocuklarda değişik derecelerde virilizasyon bulguları

saptanır. Olguların çoğunda hafiften belirgin boyutlara kadar ulaşan klitoral hipertrofi mevcuttur; olgularda hafiften ağır dereceye kadar ilerleyen labial füzyon saptanabilir. Virilize KAH'lı kızlarda, üretra distalinden mesane boynuna kadar herhangi bir noktada, vajina ile idrar yolu arasında kalıcı bir bağlantı ile, iki yapı ortak bir “ürogenital sinüs (UGS)” kanalı olarak perineye kadar devam eder (Şekil 1). Bu anatomik bulgular göz önüne alındığında virilize KAH'lı kızlarda ameliyatın genellikle üç bileşeni vardır: Kliteroplasti, labioplasti ve vajinoplasti (D III) (4).

İlk tanısal değerlendirmede veya herhangi bir cerrahi müdahaleden önce genitografi ve sistoskopi-vajinoskopi ile genitoüriner sistem mesane, üretra, vajina-üretra birleşim lokalizasyonu, vajinal boyut açısından değerlendirilmelidir. Vajinanın mesane boynu ile ilişkisi ve ürogenital sinüsün uzunluğu yapılacak vajinoplasti tipi için en kritik belirleyici faktördür. Endoskopik değerlendirme KAH'lı hastalarda ek anesteziden kaçınmak için rekonstrüktif cerrahinin hemen öncesinde yapılabilir (D III) (8).

KAH 46, XX feminizan cerrahi zamanlaması

KAH'lı hastalarda kliteroplasti, labioplasti ve vajinoplastiyi içeren rekonstrüktif feminizan cerrahinin zamanlaması tartışmalıdır (8). Erken yapılmasını savunanlar: 1) Ebeveyn kaygısı, 2) Sosyal damgalanma ve olumsuz psikososyal sonuçlardan kaçınma, 3) Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonunu önleme, 4) Maternal östrojenin doku iyileşmesine olumlu etkisi, 5) Erken tek aşamalı cerrahide (kliteroplasti+ vajinoplasti) kozmetik sonuçların daha iyi olması, 6) Erişkin dönemdeki cerrahinin daha fazla kanama ve morbiditeye sebep olmasını öne sürmektedir. Cerrahi girişimin ötelenmesi ve geç dönemde yapılmasını savunanların tezleri ise: 1) Erken cerrahide klitoral duyu hasarının fazla olması, 2) Menstruasyona kadar veya cinsel aktif yaşa kadar vajinaya gereksinimin olmaması, 3) Puberte sonrası tekrar cerrahi girişim gerekebiliyor olması, 4) Kişinin cerrahi kararını kendisinin verebilmesidir (7). Bir diğer yaklaşımda kliteroplasti ve

labioplastinin yenidoğan döneminde yapıldığı ve vajinoplastinin ergenliğe kadar ertelendiği iki görüşün karışımıdır (4).

Pediyatrik Endokrin Derneği'nin 2018 yılında yayınlanan KAH ile ilgili uzlaşma rehberinde, konjenital adrenal hiperplazili minimal virilize kız çocuklarda, ebeveynlerin cerrahi seçenekler hakkında bilgilendirilmesi, çocuk büyüyene kadar cerrahinin ertelenmesi önerilmektedir (*D III*). Konjenital adrenal hiperplazili küçük çocukların tedavisinde, deneyimli cerrahi danışman rehberliğinde tüm cerrahi kararların ebeveynlerin (daha büyük çocukların kendi onmalarıyla) insiyatifinde olması tavsiye edilmektedir. Şiddetli virilize 46,XX hastalarda ise ürogenital sinüs düzeltilmesi için erken cerrahi önerilmektedir (*D III*). KAH'lı 46,XX hastalarda feminizan cerrahi olarak ürogenital mobilizasyonun kullanıldığı vajinoplasti ve şiddetli kliteromegalide operasyon tercih edilecekse nörovasküler koruyucu klitoroplasti önerilmektedir (*D II-2*) (9).

KAH'lı hastalarda erken cerrahi ile gecikmiş cerrahi karşılaştıran uzun izlem çalışmaları veya herhangi bir prospektif çalışmanın olmaması kanıta dayalı tedavi önerilerini engellemektedir. Cerrahi zamanlama ve yöntem ile ilgili bugüne kadar yayınlanmış literatür verileri genellikle ilk ameliyattan 20 yıl veya daha fazla bir süre geçtikten sonra, geç ergenlik veya yetişkinlikteki değerlendirmelere dayanmaktadır (18). Genellikle bebeklik veya çocuklukta cerrahi tedaviye başlama eğiliminde olan pediyatrik disiplinlerin aksine erişkin kadınlarda erken cerrahiden kaynaklanan komplikasyonlarla karşı karşıya kalan yetişkin servisleri, cerrahi müdahalelerin ergenliğe veya yetişkinliğe kadar ertelenmesini önermektedir (10).

Genital rekonstrüktif cerrahinin, bu işlemi düzenli olarak yapan deneyimli merkezlerde yapılması önerilmekte, cerrahi uzmanlık "önceki 8 yılda en az 10 genitoplasti gerçekleştirmek" olarak tanımlanmaktadır (*D III*) (9).

Normal dişi dış genitalya görünümü ve fonksiyonel anatomiyi sağlamak için üreter ve üreme sistemlerini restore eden olağan tedavi yaklaşımı genellikle, ortak ürogenital kanalın düzeltilerek üretra ve vajinanın ayrılması ve vajinal introitusun perineye yeniden lokasyonunu içeren vajinoplasti ile klitoral maskülinizasyonun şiddetli olduğu hastalarda kliteroplastiden oluşan genital rekonstrüktif cerrahidir. Bu cerrahi prosedürler teknik olarak karmaşıktır, intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlara yol açabilir ve daha sonraki düzeltici ameliyatlara ihtiyaç duyulabilir. Hastanın ameliyat sırasındaki yaşı, ameliyat yılı, ameliyat tekniği, cerrahın deneyim ve teknik becerileri ile tıbbi müdahalenin yapıldığı ortam cerrahi sonuçlarını etkileyebilir (11).

KAH'lı hastalarda yenidoğanda gözlenen büyümüş bir klitoris, standart medikal tedavi ile zamanla küçülebildiği için prader evre 1-2 virilize KAH'lı olguların steroid tedavisi ile izlenmesi önerilmektedir. 2005'teki Chicago CGB uzlaşısı bildirisinde, kliterol cerrahinin sadece şiddetli virilizasyon vakalarında (Prader evre III-V) düşünülmesi ve uygun olduğunda UGS onarımı ile birlikte uygulanması önerilmektedir (D III) (5).

Kliterol cerrahi kozmetik bir işlemdir. Klitorisin bilinen tek işlevi cinsel haz ve orgazma ulaşmaktır. Çalışmalar, organın herhangi bir cerrahi prosedür sırasında bozulan yoğun bir sinir ağına sahip olduğunu göstermiştir. Kliteroplastide erektil duyu bozulabileceğinden, cerrahi prosedür erektil fonksiyonu ve klitoris innervasyonunu koruyan ‘nörovasküler koruyucu’ cerrahidir. Nörovasküler koruyucu redüksiyon kliteroplastisi en yaygın olarak kabul edilen ve uygulanan cerrahi yaklaşımdır (D II-2) (12, 13). Bu yaklaşım ile klitorisin duysal işlevi korunurken tatmin edici bir klitoral estetik görünüm oluşturulur. Bununla birlikte, farklı cerrahi yaklaşımlar arasında uzun vadeli karşılaştırmalı çalışmalar yoktur. Literatürdeki veriler sınırlı takibe sahip küçük kohortlardan oluşmaktadır. Klitoral cerrahiden sonra klitoral duyarlılıkta nispi bir azalma

bildiren çalışmaların yanısıra (D II-3), sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında cinsel işlevde herhangi bir bozulma olmadığı gösteren çalışmalarda mevcuttur (D II-2) (14).

46,XX KAH'lı hastalarda vajinoplastinin gerekli olduğu genel olarak kabul edilir, kliteroplasti gibi yapıp yapılmaması tartışmalı bir konu değildir. Vajinanın, erken çocukluk döneminde herhangi bir fonksiyonu olmadığından vajinoplasti puberte sonuna kadar ertelenebilir. Bu yaklaşımın avantajı hastanın onay sürecine dahil edilmesi ve aynı zamanda postoperatif vajinal dilatasyonlara da uyumun sağlanmasıdır. Ayrıca yüksek östrojen seviyelerinin olduğu ortamlarda vajinanın manüplasyonu daha kolaydır. Diğer taraftan kliteroplasti yapılırken vajinoplastinin yapılmaması ürogenital sinüsten elde edilen mukozanın ve klitoral dokunun kullanılmasını imkansızlaştırmaktadır (D II-3) (8).

Son yıllara kadar vajinoplasti, labioplasti ve klitoromegali tedavisi için bir çok yöntem geliştirilmiştir. Mevcut verilere dayanılarak, vajina ve üretranın ürogenital birleşimi düşük olan hastalarda (**Şekil 1a**) deneyimli cerrahlar tarafından, erken yaşta tam cerrahi onarımı (ürogenital sinüsün ayrılması, vajinal açıklığın perineye açılımının sağlanması, eğer tercih edilecekse birlikte kliteroplasti) yapılması önerilmektedir (D II-2, D II-3) (15-19).

Son yıllarda vajinoplasti tekniklerinde dikkate değer bir ilerleme kaydedilmiş, birçok değişik vajinoplasti tekniği geliştirilmiştir. Vajinoplastide amaç vajina ve üretrayı birbirinden ayırmak ve böylece üriner kontinansın devamı ile birlikte menstrasyon ve seksüel birleşmeye uygun bir vajina yaratmaktır. Bu prosedürler basit flep vajinoplastiden daha kompleks cerrahi girişimlere, total veya parsiyel USG mobilizasyonuna, vajinal pull through tekniğine kadar uzanabilir. Prosedür seçimi vajinanın anatomik yapısına ve UGS içinde vajina ve üretranın uzunluğuna bağlıdır. Vajina ve üretranın perineye yakın bir

yerde yerleşmesi durumunda düşük seviyeli UGS söz konusudur ve bu olgularda cerrahi, teknik olarak daha kolaydır (20).

Düşük-orta seviyeli vajinal birleşimli olan UGS olan çocuklar “flep” vajinoplasti ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilmektedir (21, 22). Flep vajinoplasti sınırlı bir introitoplasti tekniği olup introitusu genişletir ve posterior vajinanın mobilizasyonunu içerir. UGS tıkanıklığı olasılığında, klitorise müdahaleyi içeren bir işlem ile birlikte veya tek başına UGS onarılmalıdır. Ertelenmiş rekonstrüksiyonlarda ise mümkünse UGS'nin tek başına düzeltilmesi düşünülmelidir (D III) (8).

UGS birleşme noktası ne kadar yüksek seviyede olursa, rekonstrüksiyon o kadar karmaşık ve komplikasyon gelişme ihtimali o kadar büyük olur. Cerrahi tedavi, dikkatli doku kullanımı ile ayrıntılara büyük özen gösterilmesini gerektirir (8). Yüksek birleşime sahip USG'li bireyler için (**Şekil 1b**) cerrahi zamanlaması daha az kesindir. Retrospektif çalışmalar, erken cerrahinin normal kontrollerle karşılaştırıldığında cinsel fonksiyonlar açısından uzun vadede daha başarılı olduğunu bildirmektedir (D II-2, D II-3) (15-19).

Yüksek seviyeli UGS için "pull-through" vajinoplasti tekniği kullanılabilir. Bu prosedürde vajina, üriner sistemden tamamen ayrılır ve daha sonra birden fazla cilt flebi kullanılarak perineye doğru ilerletilir, ürogenital sinüs üretra olur (21, 22). KAH cerrahisinde uygulanan bir başka vajinoplasti yöntemi “total ürogenital mobilizasyon” (TUM) olup, tüm ürogenital sinüs, mesane ve vajinanın çevresel olarak perineye doğru mobilize edildiği bir tekniktir. Total ürogenital mobilizasyon, KAH'lı hasta cerrahi tedavisinde önemli ilerlemeler göstererek, üriner kontinans için gerekli olan sfinkterik kas sistemini içeren sinir açısından zengin bölgelerin korunduğu ve daha az üriner inkontinansa ve duyu kaybına sebep olan parsiyel ürogenital mobilizasyon (PUM) tekniğine dönüşmüştür. Bu teknikte vajina UGS birleşim noktasından ayrılarak, ortak ürogenital flep ile vajina ön duvarı, posterior perineal deri flepi kullanılarak posterior

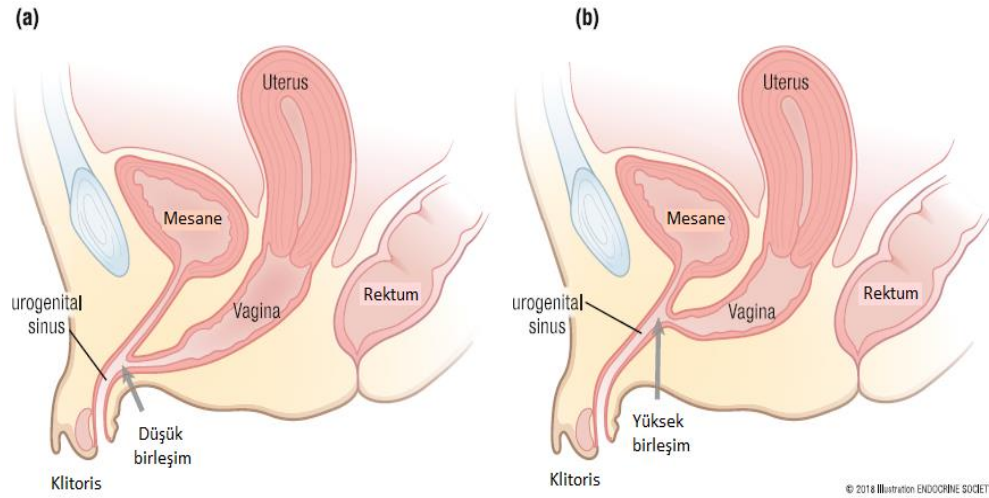
vajinal duvar oluşturulur (**Şekil 2**) (5, 23). Kozmetik olarak görünümü iyileştiren bu teknikte, mukazol yapıları içeren bir vestibül ve ön -arka vajinal duvar oluşturmak için mobilize ürogenital doku kullanılmaktadır (8), mobilize sinüs dokusunun rekonstrüksiyonda kullanılması, stenoz riski taşıyan deri fleplerine olan ihtiyacı ortadan kaldırmaktadır (8, 24). TUM'un basitleştirilmiş diseksiyonu ve mobilize sinüs dokusunun onarımda kullanılması avantajlarını sağlayan PUM cerrahisi ile intraoperatif komplikasyon gelişmediği, kısa dönem kozmetik sonuçların mükemmel olduğu, işeme disfonksiyonu gelişmediği ve genital rekonstrüksiyon cerrahisindeki potansiyel morbiditeyi azalttığı bildirilmiştir (D II-3) (5, 23).

Şiddetli virilizasyonu olan ve cerrahi uygulanmayan 46,XX KAH'lı hastalar, vajina ortak ürogenital sinüse açıldığı için olası idrar yolu enfeksiyonları ve pubertede menstrüel akışın tıkanmasına bağlı vajinal veya uterin retansiyon açısından sürekli takip edilmelidir. 46,XX KAH ve tam virilizasyonlu hastalarda (glans içinde üretral meatus bulunan, normal görünümde penis, Prader evre 5 virilize) optimal cinsiyet ataması ile ilgili kanıta dayalı veriler yetersizdir. Dişi cinsiyet kimliği ile cerrahi feminizasyon, aşırı virilizasyona ikincil olarak özellikle zorlayıcıdır öte yandan gelecekte dişi olarak fertilité mümkündür. Aynı hasta bebeklik döneminden veya erken çocukluk döneminden itibaren erkek olarak yetiştirilmişse, cinsiyete uygun olmayan vücut gelişimini önlemek için ergenlik öncesi uterus ve overlerin çıkartılması için operasyon veya medikal hormonal supresyon tedavisi gerekebilir (5, 9). 46,XX KAH ve ağır virilizasyonlu hastalarda optimal steroid tedavisinin verilmesi, periyodik olarak cinsel kimlik değerlendirmelerinin yapılması, fertilizasyon potansiyelini ortadan kaldıracak erken, geri dönüşümsüz cerrahilerden kaçınılması önerilmektedir (D II-3) (25).

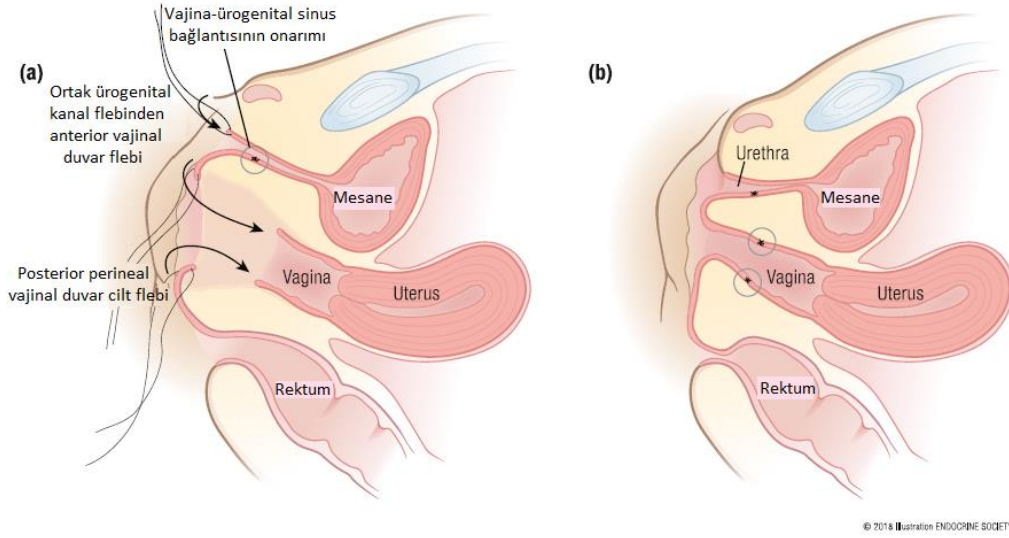
46, XX CGB hastalarda ürogenital rekonstrüksiyonu takip eden en sık komplikasyon vajinal stenoz, daha az sıklıkla fistül, üriner inkontinans, üriner sistem

enfeksiyonlarıdır. Bu hastaların uzun süreli takibinde çoğu hastanın cinsel olarak aktif ve cerrahi sonuçlardan memnun olduğu ancak klitoris hassasiyetinde önemli ölçüde bozulma, vajinal penetrasyon güçlükleri gibi cinsel işlev fonksiyonlarında bozuklukların sık geliştiği bildirilmektedir (D II-2) (26).

Müllerian kalıntılar çoğu durumda asemptomatiktir. 46,XX KAH'lı erkek olarak yetiştirilmiş hastalarda dizüri, üriner enfeksiyonlar, periyodik ağrı, taş oluşumu gibi semptomlara sebep olan müllerian yapılar laparoskopik veya açık cerrahi ile çıkartılmalıdır (D III) (4). Nadiren müllerian kalıntılardan gelişen kanserler bildirilmiştir (D II-3) (27).



Şekil 1: KAH'lı hafif ve ağır virilize hastalarda alt ürogenital anatomi. **(a)** Düşük birleşim UGS (vajina-üretra, distal çıkışa yakın birleşmiş) **(b)** Yüksek birleşim UGS (vajina-üretra, mesane boynuna yakın birleşmiş). (Görsel kaynak (12)'den alınmıştır) [©2018 Illustration Endocrine Society]



Şekil 2: Normal dişi anatomisinin restore edildiği “parsiyel ürogenital mobilizasyon” tekniği. Vajina ve üretranın ayrılması (a), ortak ürogenital sinüsün hazırlanarak (a) anterior vajinal duvarı oluşturmak için normal vajinal anterior duvar ile anastomoz edilmesi (b), posterior perineal deri flebinin hazırlanması (a), posterior vajinal duvarın oluşturulması (b). (Görsel kaynak (12)’den alınmıştır) [©2018 Illustration Endocrine Society]

46,XY CGB’Lİ HASTALARDA CERRAHİ YAKLAŞIM

46,XY CGB, 46,XY gonadal gelişim bozuklukları (komplete gonadal disgenezi, parsiyel gonadal disgenezi, gonadal regresyon ve ovotestiküler CGB) ve androjen sentez kusurları veya androjen etkisindeki bozukluklar: 1) Androjen biyosentez kusurları (17 β -hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği, 5 α RD2 eksikliği, StAR mutasyonları, 2) Androjen etki kusurları (TADS, KADS), 3) LH reseptör kusurları (Leydig hücre hipoplazi/aplazisi) ve 4) Anti-müllerian hormon ve anti-müllerian hormon reseptör bozuklukları (persistan müllerian kanal sendromu) olarak gruplandırılır (5).

46,XY CGB'li hastalar, değişen derecelerde gelişim gösteren wolffian ve müllerian kanallardan gelişen yapılar ile birlikte, dış genital organlarda değişken derecelerde virilizasyon ile kendini gösterebilirler. Yetersiz virilizasyon derecelerine

bakılmaksızın, etkilenen bireylerin hepsinde olmasa da çoğunda testisler tanımlanır. Virilizasyonun tamamen yokluğu, kadınlara özgü dış genital organlarla sonuçlanır, bu durumda tanı, ergenliğe kadar veya meme gelişiminin olmaması ve/veya birincil amenore araştırılırken tanı konacak şekilde oldukça gecikebilir. Yetersiz virilizasyonun boyutundan bağımsız olarak, 46,XY CGB'nin altında yatan nedenler 1) Fetal cinsiyet farklılaşması sırasında testosteron (T) veya dihidrotestosteron (DHT) gibi androjenlerin üretiminin azalması veya 2) Hedef dokularda androjen etkisinin yaşam boyu bozulmuş olmasına bağlıdır (28).

46,XY CGB yenidoğanlar için yetiştirilecek cinsiyet ve cerrahi ile ilgili kararları, etiyoloji, genital görünüm, cerrahi seçenekler, hormonal değerlendirme, fertilitite potansiyeli, aile tercihleri ve kültürel hususlar etkiler (*D III*) (29).

Ameliyat öncesi değerlendirme için yapılan fizik muayenede fallus uzunluğu ve çapı ölçülmeli, üretral meatusun konumu ve potansiyel bir vajinal boşluğu ait olabilecek orifis varlığı araştırılmalıdır (30, 31). Tek bir perineal açıklık gözleendiğinde bir UGS'den şüphelenilmelidir. Yetersiz virilizasyon derecesine bağlı olarak hastalarda normal olarak oluşmuş bir skrotumdan, hemiskrotum, ayrılmış labioskrotal kıvrımlar veya bir dereceye kadar penoskrotal transpozisyona kadar ilerleyen bulgular saptanabilir. Skrotumda, inguinal bölge veya labioskrotal kıvrımlardaki gonadları belirlemek için dikkatli palpasyon gereklidir (29).

46,XY CGB ile ilişkili dış genital organların konjenital malformasyonları, işemeyi etkilemediğinden, yenidoğan döneminde tipik olarak cerrahi müdahale gerekli değildir. Bazı aileler için hastanın cinsel organının atipik görünümü sıkıntıya neden olur, ayrıca atipik genital anatomi, uzun süreli üriner sistem ve üreme fonksiyonlarını etkileyebilir. 46,XY CGB'li hastalarda cerrahi müdahalenin amaçları: 1) Yetiştirilen cinsiyete daha iyi uyum sağlayacak şekilde genital görünümü değiştirmek, 2) Gelecekteki

cinsel aktiviteye izin vermek ve doğurganlık potansiyelini optimize etmek için anatomiye yeniden yapılandırmak, 3) Cinsiyete uygun olmayan iç genital yapıların çıkarılması, 4) Enfeksiyon ve gonadal malignite gelişimi gibi üriner ve genital sistem komplikasyonların gelişimini önlemektir (4, 32). 46,XY CGB heterojen bir gruptur, cinsiyet seçimi ve seçilen cinsiyete yönelik cerrahi tedavi, tanıya göre bireysel olarak değerlendirilmesi, genel olarak geri dönüşümsüz cerrahiden kaçınılması önerilmektedir (D III) (4).

Geç dönemde tanı alan ve dişi olarak yetiştirilen 46,XY CGB'li hastalar için laparoskopik gonadektomi ve uygunsa iç genital organların rezeksiyonu ideal yöntemdir (D II-3) (33).

Erkek olarak yetiştirilen 46,XY CGB'li hastalarda maskülinizan cerrahi: Ortofalloplasti, hipospadias onarımı için proksimal ve distal üretroplasti, skrotal anormalliklerin düzeltilmesi, vajinal poş varlığında rezeksiyon, testislerin skrotuma indirilmesi veya disgenetik ise çıkarılması ve müllerian kalıntılarının rezeksiyonu içerir (34, 35).

Hipospadias onarımı için 6 ila 18 aylıkken cerrahi önerilmekle birlikte, karşılaştırılabilir komplikasyon riski, fonksiyonel ve kozmetik sonuçlarla her yaşta düzeltilebilir, optimal onarım yaşı hala tartışılmaya devam etmektedir (D III) (36, 37). Ağır hipospadiaslı hastalarda ameliyatlara iki veya üç aşamalı olarak yapılabilir. Hipospadiasın düzeltilmesi, fallik eğriliğin düzeltilmesi (ortofalloplasti) ve glansın ucuna üretra yapımını (üretroplasti) içerir. Mikropenis olan hastalar için, preoperatif testosteron uygulaması penil büyümeyi sağlar ve dokunun cerrahi müdahaleye karşı direncini artırabilir. Üretroplasti sonuçlarını iyileştirmek için testosteron kullanımına ilişkin olumlu raporlara rağmen, bunun en iyi şekilde nasıl yapılacağı konusunda rehber önerileri yetersizdir (D II-1) (38, 39).

Ortofalloplasti, fallusun eğrilik derecesine bağlı olarak üretral plakayı keserek veya ayırmadan penisin degloving'i ile elde edilir. Eğrilik hafifse ($<30^\circ$), penisin dorsal yüzünün orta hattına bir ila üç adet emilmeyen dikişle üretral plakayı kesmeden düzeltme sağlanabilir (40). Eğrilik $>30^\circ$ ise, ilk olarak üretral plak kesilmeli ve ventral kordi ya rezeke edilmeli ya da çoklu korporotomilerle kesilmelidir (41). Hangisinin en iyi olduğu konusunda fikir birliği olmayan bir dizi üretroplasti tekniği mevcuttur (42). Hem tek aşamalı (yani eş zamanlı ortofalloplasti ve üretroplasti) hem de iki aşamalı (yani önce ortofalloplasti, ardından 6 ila 9 ay sonra üretroplasti) prosedürler kullanılır; Proksimal hipospadiasta en sık iki aşamalı onarım; distal hipospadiasta ise TIP (tübülarize insize plak) tercih edilen cerrahi onarım tekniklerdir (D II-3) (43). Uygun cerrahi yaklaşım ve deneyimli cerrahi ile maskülinizan cerrahinin sonuçları hem estetik hem de fonksiyonel açıdan oldukça iyidir, en sık görülen komplikasyonlar üretral fistül ve üretral darlıktır (D II-3) (44).

46,XY CGB'li mikropenisli hastalar en az 6 cm penis boyuna sahip oldukları sürece tatmin edici cinsel performans sergilerler. Üretra ve penisi uzatmak için donör-greftleme dokusunun kullanılması gibi yeni yaklaşımlar gelecekte mikropenisli hastalara uygulanabilir (D III) (28).

Amerikan Üroloji Derneği'nin güncel yönergelerinde inmemiş testisli hastalarda orşiopeksinin 6-18 ay arasında yapılması önerilmektedir (D III) (34). Parsiyel gonadal disgenezi, parsiyel androjen duyarsızlığı veya testosteron- DHT biyosentez bozukluğu olan ve erkek yetiştirilmiş 46,XY CGB hastalarda orşiopeksi yapılmalıdır(D III) (29).

46,XY CGB hastalarda müllerian kalıntılar

Müllerian yapılar bazı hastalarda rudimentedir ve kistik prostat utrikülü olarak ortaya çıkar. Bu utriküller asemptomatik olduklarında yerinde bırakılabilirler, ancak tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, taşlar veya işeme sonrası damlama şeklinde

inkontinansa neden olabilir. Semptomatik olduklarında laparoskopik olarak veya perinenin sagittal posterior insizyonu yoluyla cerrahi girişim yapılarak çıkarılabilir. Her iki yaklaşımda da olası gelişebilecek infertilite, erektil disfonksiyon ve üriner inkontinansı önlemek için vas deferens, seminal veziküller ve pelvik sinirlerin yaralanmasını önlemek için büyük özen gösterilmelidir (45-47).

Disgenetik veya inmemiş gonadlar ve tümör gelişimi

Disgenetik gonadlardaki (gonadoblastom ve/veya invaziv germ hücreli tümör) germ hücrelerinin neoplastik transformasyonu, 46,XY CGB hastalarının %20-30'unda meydana gelir; aynı zamanda 46,XY CGB'li inmemiş testisli hastalarda da germ hücreli tümör riski artmıştır (48). Disgenetik gonad ve germ hücrelerinde neoplastik transformasyon riski taşıyan hastalarda gonadektomi yapılmalıdır (D III, D II-3) (49, 50).

5 alfa redüktaz eksikliği (SRD5 α 2) ve 17 β hidroksterooid dehidrogenaz 3 eksikliği (17 β HSD3)

Geçmişte SRD5 α 2 ve 17 β HSD3 eksikliği sıklıkla kız olarak yetiştirilmekte idi. Prenatal dönemde yüksek testosteron etkileri ile serebral virilizasyon gelişen bu iki hastalıkta, izlem çalışmalarında kız olarak yetiştirilen tüm bireylerin cinsiyet karmaşası içinde oldukları gözlenmiştir. Kız olarak yetiştirilen SRD5 α 2 olgularının %56-63'ü (erkeklerin tamamı) ve 17 β HSD3 olgularının %39-64'ünde pubertede maskulinizasyon ortaya çıktığı ve erkek yönünde cinsel kimlik değişimi olduğu bildirilmiştir (51). SRD5 α 2 ve 17 β HSD3 eksikliği olan bireylerin genotipine uygun cinsiyette yetiştirilmesi, küçük yaşlarda geri dönüşümsüz cerrahi işlemlerden kaçınılması önerilmektedir (D II-3) (5, 51).

Tam androjen duyarsızlık sendromu (TADS)

46,XY CGB grubunda hem yenidoğan döneminde hemde daha ileri yaşlarda tanı alan TADS hastaların kız olarak yetiştirilmesi konusunda uzlaşma vardır. Bu bebeklerde doğumda dış genitelyada kuşkulu görünüm olmadığı için kız cinsiyeti verilmekte; çoğu

zaman inguinal kanal veya labiumlar içindeki testisler ise inguinal herni olarak yorumlanmaktadır (D III) (5, 52, 53). Uzun izlem çalışmaları TADS olan olguların yetişkinlikte heteroseksüel erotik ilgi alanları, kadınlara özgü cinsiyet kimliği ve kadın cinsiyet rol davranışı benimsedikleri, cinsiyet değişimi talebinde bulunulmadıklarını göstermektedir (D II-2) (54).

TADS'li hastalarda karın içi gonadlarda malignite gelişme riski nedeniyle profilaktik gonadektomi önerilmektedir. Gonadektominin optimal zamanlaması ise tartışma konusudur (D III) (55). Erken malign değişiklikleri saptamak için güvenilir tarama parametreleri mevcut değildir. Puberte öncesi tümör gelişme riski çok düşük olduğundan, spontan puberte gelişimine izin vermek ve hastaların verilecek cerrahi kararlara dahil olmalarını sağlamak için gonadektominin en azından pubertal döneme kadar ertelenmesi önerilmektedir (D II-3) (56).

Kısmi androjen duyarlılık sendromu (KADS)

TADS'nin klinik tablosu oldukça homojen olmakla birlikte KADS'de fenotip oldukça değişkendir ve 46,XY CGB'nin diğer nedenleriyle tanısal karışıklık sık ve yönetilmesi zor bir gruptur (57). Palpe edilebilen gonadları olan belirsiz dış genitelyalı bir yenidoğanda KADS ayırıcı tanıda düşünülmelidir. KADS'nin klinik görünümü, dış genital organların androjen yanıtının Dsine bağlıdır. Tipik fenotip mikropenis, şiddetli hipospadias (perineal-skrotal) ve gonadlar içerebilen bifid skrotumdur. Hastaların çoğu erkek olarak yetiştirilmektedir. KADS'li erişkinlerde, erkek ya da dişi yetiştirilmiş olmalarına bakılmaksızın her iki cinsiyette de cinsiyet memnuniyetsizliği yaygındır (D III) (58).

Dış genital organların virilizasyon derecesi, rezidüel androjen reseptör işleviyle ilişkili olup ergenlikteki virilizasyonu öngörebilir. Erkek yetiştirilecek hastalarda orşiopeksi ve hipospadiasın düzeltilmesi, ergenlik döneminde jinekomasti gelişimi

açısından izlem önerilir. PAIS'de testis germ hücreli tümör riski yüksek olup testisler bu açıdan dikkatle takip edilmelidir (D III) (59-61).

KADS'li dişi olarak yetiştirilen bebeklerde feminizan cerrahi ve gonadektomi kararı detaylı olarak tartışılmalı, virilizasyondan kaçınmak ve gonadal malignite riskini ortadan kaldırmak için çocuklukta bilateral gonadektomi ve ardından feminizan genitoplasti yapılmalıdır (D III) (58).

OVOTESTİKÜLER VE CİNSİYET KROMOZOM CGB'Lİ HASTALARDA CERRAHİ YAKLAŞIM

Ovotestiküler CGB'de cerrahi

Ovotestiküler CGB'de aynı bireyde hem seminifer tubulus içeren testis dokusu hem de overyan foliküller içeren over dokusu birlikte yer alır. Karyotip 46,XX, 46,XY veya 46,XX/46,XY; gonadlar bir yanda ovotestis diğer yanda over, testis, streak gonad veya ovotestis olabilir (62). Bebeklerin çoğu belirsiz dış genitalya ile başvurmakla birlikte, genital fenotip yelpazesi normal dişi veya erkek görünümüne kadar değişebilir (63). Ovotestiküler CGB'de, hemen hemen tüm vakalarda belirsiz dış genital görünüm ve değişik derecelerde erkek ve dişi iç genital kanal yapıları izlenir. İç genitalya gelişimi gonadlarla yakından ilişkili olup testis tarafında fallop tüpü ve uterus gelişimi olmaz; over tarafında ise fallop tüpü, hemiuterus- rudimenter uterus ve vajina tek taraflı müllerian kanaldan gelişir (64). Ovarian doku varlığı nedeniyle hastaların önemli bir kısmında puberte döneminde meme gelişimi hatta mensturasyon izlenebilir. Testis dokusu varlığı nedeniyle pubertede virilizasyon gelişir. Bu hastalarda fonksiyonel testis dokusunun varlığı serum AMH düzeyi ve hCG stimülasyonuna testosteron yanıtları kontrol edilerek araştırılabilir. İşlevsel over dokusunun biyokimyasal belirteçlerle değerlendirilmesi tam olarak araştırılmamış olmakla birlikte tekrarlanan FSH stimulusları

sonrası östradiol ölçümü, veya inhibin A gibi overe spesifik markerların bakılması faydalı olabilir (65).

Ovotestiküler CGB'de yetiştirilecek cinsiyet ve bununla ilişkili cerrahi kararlar, gonadal farklılaşma ve iç genitalya gelişim ile ilişkili olarak fertilité potansiyeli ve dış genital görünümün yetiştirilecek cinsiyetle uyumlu olup olmaması veya dış genital görünümün yetiştirilecek cinsiyetle uyumlu hale getirilip getirilmeyeceğine göre verilir (D III) (66).

Ovotestiküler CGB bozukluklarda yenidoğan döneminde cinsiyet yönetimi dış genital yapının virilizasyon derecesi, hormon düzeyleri ve gonadın hCG testi hormonal yanıtına göre yapılır. İleri yaşlarda tanı alan ovotestiküler CGB cinsiyet yönetimi ise çocuğun cinsel kimliği ve aile, süreç içinde değerlendirilerek yönlendirme yapılır. Kalıcı cerrahi değişiklikler izlem sırasında cinsel kimlik konusunda karar verilmeden yapılmaz. Bu bireylerde cinsel kimlik pubertede sekonder cinsiyet özellikleri çelişkili olsa bile, yetiştirilen cinsiyet ile uyum içindedir (D III) (5, 65, 67).

Ovotestiküler CGB'de ameliyatın zamanlaması tartışmalıdır. Çalışmalarda olgu grupları küçük, kanıta dayalı veriler yetersizdir (5). Erken tanı ideal olsa da, gonadların ve iç genital organların fonksiyonel potansiyeli puberteden önce tam olarak değerlendirilememekte ve bu nedenle operasyon zamanı seçimini tartışmalı hale getirmektedir (1). Bebeklerde şüpheli vakaların gonadal fonksiyonunun değerlendirilmesinde serum AMH düzeyi ve/veya hCG stimülasyon testleri yardımcı olabilir, ancak uterus gibi iç genital organların potansiyeli ancak ergenlikten sonra tam olarak değerlendirilebilir (D II-3) (64).

Ovotestiküler gonad dokusu içeren olgularda önerilen tedavi, over ve testis bileşenleri arasındaki sınırların intraoperatif olarak belirlenerek, yetiştirilen cinsiyet ile

uyumsuz gonadal dokunun çıkarıldığı konservatif gonadal cerrahi ve dış genital organların rekonstrüksiyonunu içerir (D II-3) (68).

Dişi olarak yetiştirilen ovotestiküler CGB'li hastalarda feminizan cerrahide ovotestiküler dokuda, çoğu olguda belirgin olan over-testis dokusu demarkasyon hattından over dokusunu koruyacak şekilde testis dokusunun ve varsa diğer gonaddaki testiküler veya streak gonadal dokunun çıkartılması, gerekli olan olgularda kliteroplasti ve vajinoplasti uygulanmasıdır (D II-3) (68). Erkek olarak yetiştirilen ovotestiküler CGB'li çocuklarda maskülinizan cerrahide testis dokusunu koruyarak ovotestiküler dokudan over dokusunu, diğer gonadda varsa over dokusunun veya streak gonadın çıkartılması, gereken olgularda üretroplastisi, skrotoplastisi ve uterokolpektomi ve testis protezi uygulamalarını içermektedir (D II- 3) (68).

Ovotestiküler CGB'li, erken çocukluk döneminde, büyütülen cinsiyete uygun gonadların korunduğu gonadal cerrahi ve genitoplasti yapılmış çocuklarda normal pubertal gelişim izlendiği, takipte cinsiyet kimlik bozukluğu veya cinsiyet disforisi gelişmediği bildirilmiştir (D II-3) (62, 69).

Cinsiyet kromozom CGB'de cerrahi

Cinsiyet kromozom CGB grubu içerisinde 47,XXY (Klinefelter sendromu ve varyantları), 45,X (Turner sendromu ve varyantları), 45,X/46,XY (karma gonadal disgeneziler, ovotestikuler CGB), 46,XX/46,XY (kimerizm, ovotestikuler CGB) yer almaktadır (5). Bu grupta özellikle karma gonadal disgenezilerde cinsiyet tayini ve ilişkili cerrahi kararlar ve zamanlaması ile Turner sendromu ve varyanlarında Y kromozom varlığında gonektomi kararı ve zamanlama kararları zorluklar içermektedir.

45,X/46,XY Karma gonadal disgeneziler (KGD)

Cinsiyet kromozom CGB için cinsiyet seçimi ve cerrahi kararları zor olan bir gruptur. 45,X/ 46,XY KGD'de cerrahi yaklaşım yıllar içinde değişiklikler göstermiştir.

Eski yıllarda erken gonadektomi ve dişi cinsiyet tayini sık uygulanırken son zamanlarda bu yaklaşım değişmiş, konservatif yaklaşım ve geri dönüşü olmayan cerrahinin yetişkinliğe kadar ertelenmesi görüşü benimsenmeye başlamıştır (D II-3) (70).

Güncel yaklaşım erken yaşlarda geri dönüşümsüz cerrahi uygulamalardan kaçınarak erişkin döneme kadar izlemektir. I) Dış genitalya virilizasyon derecesi yüksek, erkek fenotip egemen olgularda, gelişimi yetersiz olan penisin puberte öncesi testosteron tedavisi ile iyileştirilmesi, orşiopeksi operasyonu, malignite gelişimi açısından pubertal dönem sonrası yıllık testis ultrasonu ile izlem önerilmektedir (70). Erkek cinsiyette büyütülmüş, disgenetik testisleri olan hastalarda, artmış gonadal malignite riski nedeniyle orşiopeksi esnasında ve puberte sonrasında testis biyopsisi ile hastaların malignite açısından değerlendirilmesi, malignite düşündürülen değişikliklerin saptanması halinde gonadektomi yapılması önerilmektedir, II) Kuşkulu genital yapı gösteren olgularda, gonadın işlevsel fonksiyonları değerlendirilmeli, yetersiz testosteron üretimi varlığında, gonadın skrotuma indirilmesi ve gonadın takibinin mümkün olmadığı olgularda ve malignite kuşkusu varlığında gonadektomi yapılması önerilmektedir, III) Dişi fenotip egemen, dişi olarak yetiştirilen olgularda gonadektomi ve ardından genital rekonstrüktif cerrahi önerilmektedir (D II-3) (71-73).

Germ hücre tümörü prevalansı 45,X/ 46,XY mozaik karyotipli gonadal disgenezili hastalarda %15, intraabdominal yerleşimli gonad varlığında ve belirsiz dış genitalya fenotipinde malignite riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (D II-3) (74). Çoğu merkez, gonadal tümörlerin oluşma olasılığını göz önünde bulundurarak disgenetik bir gonadın erken gonadektomisini tercih etmektedir (D II-3) (71).

Turner sendromlu (TS) olgularda cerrahi

TS hastaların %5-12'sinde normal veya yapısal olarak anormal Y kromozomuna sahip bir hücre dizisi için mozaisizm tanımlanır; çok az bir kısmında ise geleneksel

sitogenetik yöntemlerle tespit edilemeyen, yapısal olarak anormal bir kromozom, Y kromozomundan veya başka bir kromozomdan kaynaklanan bir marker kromozom saptanır (D II-3) (75).

Mevcut kılavuzlar Turner sendromunda yüksek gonadoblastom riski taşıyan bireyleri saptamak için yalnızca marker kromozom ve virilizasyonu olan hastalarda Y kromozom materyali için test yapılmasını önermekle birlikte (D III) (76), son yıllarda yapılan çalışmalarda TS'de saptanan yüksek Y kromozom dizilerinin varlığı (%4.6 ile %60) ve gonadoblaston riski (%0- %30) nedeniyle, karyotiplerinden bağımsız TS'li hastalarda Y kromozom sekanslarını saptamak için, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve floresans in situ hibridizasyon (FISH) gibi moleküler analizlerin gerekli olduğu bildirilmektedir (D II-3) (77).

Mevcut kılavuzlar, gonadal tümör geliştirme ve potansiyel malign transformasyon riski nedeniyle TS'li Y kromozom materyali içeren bireylere tanı anında gonadektomi yapılmasını önermektedir (D II-2) (76). Ancak gonadektomi kararı acil verilmesi gereken bir karar olmayıp, tümör riski nedeniyle gonadektomi kararı alınırken aile ve hastaya yaşamın ikinci on yılından önce malignitenin oldukça nadir olduğu, gelecekte olası spontan pubertal gelişim ve over fonksiyonlarının tahmin edilmesinin zor olduğu ayrıntılı olarak anlatılmalı; gonadektomi için bilinçli, bireyselleştirilmiş karar vermeye olanak tanımak için multidisipliner bir ekip danışmanlığında aile ve hasta birlikte karar vermelidir (D II-3) (78, 79).

KAYNAKLAR

1. 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(3):139-49.

2. Berberoğlu M, Darcan Ş, Yüksel B ve ark. Cinsiyet Gelişim Bozukluğu. Saka N, Akçay T, ed. Çocuk Endokrinolojisinde Uzlaş 1. Baskı. İstanbul: Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Yayınları-V: 2014;75-98.
3. Weidler EM, Grimsby G, Garvey EM, et al. Evolving indications for surgical intervention in patients with differences/disorders of sex development: Implications of deferred reconstruction. *Semin Pediatr Surg.* 2020;29(3):150929.
4. Mouriquand PD, Gorduza DB, Gay CL, Meyer-Bahlburg HF, Baker L, Baskin LS, Bouvattier C, Braga LH, Caldamone AC, Duranteau L, El Ghoneimi A, Hensle TW, Hoebeke P, Kaefer M, Kalfa N, Kolon TF, Manzoni G, Mure PY, Nordenskjöld A, Pippi Salle JL, Poppas DP, Ransley PG, Rink RC, Rodrigo R, Sann L, Schober J, Sibai H, Wisniewski A, Wolffenbuttel KP, Lee P. Surgery in disorders of sex development (DSD) with a gender issue: If (why), when, and how? *J Pediatr Urol.* 2016 Jun;12(3):139-49.
5. Lee, P.A. Consensus statement on management of intersex disorders international consensus conference on intersex. *Pediatrics.* 2006; 118, E488–500.
6. Knarston I, Ayers K, Sinclair A. Molecular mechanisms associated with 46,XX disorders of sex development. *Clin Sci (Lond).* 2016;130(6):421-32.
7. Lee PA, International Consensus Conference on Intersex. *Pediatrics* 2006, Dessens AB,. *Arch Sex Behav* 2005;34(4):389-97.
8. Rink RC, Cain MP. Urogenital mobilization for urogenital sinus repair. *British Journal of Urology International.* 2008;102:1182–1197.
9. 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.

10. Wolffenbuttel KP, Crouch NS. Timing of feminising surgery in disorders of sex development. *Endocr Dev* 2014; 27: 210-21. .
11. Almasri J, Zaiem F, Rodriguez-Gutierrez R, et al. Genital Reconstructive Surgery in Females With Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(11):4089-4096.
12. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, Meyer-Bahlburg HFL, Miller WL, Murad MH, Oberfield SE, White PC. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Nov 1;103(11):4043-4088.
13. Baskin LS, Erol A, Li YW, Liu WH, Kurzrock E, Cunha GR. Anatomical studies of the human clitoris. *J Urol.* 1999;162(3 Pt 2):1015–1020
14. Wolffenbuttel KP, Crouch NS . Timing of feminising surgery in disorders of sex development. *Endocr Dev* 2014; 27: 210-21
15. Lesma A, Bocciardi A, Corti S, et al. Sexual function in adult life following Passerini-Glazel feminizing genitoplasty in patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Urol.* 2014;191(1):206–211.
16. Houben CH, Tsui SY, Mou JW, et al. Reconstructive surgery for females with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: a review from the Prince of Wales Hospital. *Hong Kong Med J.* 2014;20(6): 481–485.
17. Yankovic F, Cherian A, Steven L, et al. Current practice in feminizing surgery for congenital adrenal hyperplasia; a specialist survey. *J Pediatr Urol.* 2013;9(6 Pt B):1103–1107.
18. van der Zwan YG, Janssen EH, Callens N, et al. Dutch Study Group on DSD. Severity of virilization is associated with cosmetic appearance and sexual function in

- women with congenital adrenal hyperplasia: a cross-sectional study. *J Sex Med.* 2013;10(3):866–875.
19. Binet A, Lardy H, Geslin D, et al. Should we question early feminizing genitoplasty for patients with congenital adrenal hyperplasia and XX karyotype? *J Pediatr Surg.* 2016;51(3):465-8.
 20. Demircan M. Cinsiyet Gelişim Bozukluklarında Cerrahi Yaklaşımlar. Akıncı A, Saka N, ed. Cinsiyet Gelişim Bozuklukları 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015;325-330.
 21. Rink RC, Kaefer M. “Surgical Management of Intersexuality, Cloacal Malformation and Other Abnormalities of the Genitalia in Girls.” in *Campbell-Walsh Urology 9th Edition.* Elsevier, Philadelphia, PA.
 22. Yerkes, E, Rink, RC. “Surgical Management of Female Genital Anomalies, Disorders of Sexual Development, Urogenital Sinus and Cloacal Anomalies.” in *Gearhart, Rink, Mouriquand, Elsevier, 2010, Chapter 36, pp. 476–499.*
 23. Rink, RC, Metcalfe, PD, Kaefer, M, et al. “Partial Urogenital Mobilization: A Limited Proximal Dissection.” *Journal of Pediatric Urology.* 2006;3(5):351.
 24. Rink, RC, Metcalfe, PD, Cain, MP, et al. “Use of Mobilized Sinus with Total Urogenital Mobilization.” *Journal of Urology,* 2006;176(5):2205–2211.
 25. Savaş-Erdeve Ş, Aycan Z, Çetinkaya S, Öztürk AP, Baş F, Poyrazoğlu Ş, Darendeliler F, Özsu E, Şıklar Z, Demiral M, Unal E, Özbek MN, Gürbüz F, Yüksel B, Evliyaoğlu O, Akyürek N, Berberoğlu M. Clinical Characteristics of 46,XX Males with Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2021 Jun 2;13(2):180-186.
 26. Almasri J, Zaiem F, Rodriguez-Gutierrez R, Tamhane SU, Iqbal AM, Prokop LJ, Speiser PW, Baskin LS, Bancos I, Murad MH. Genital Reconstructive Surgery in

- Females With Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Nov 1;103(11):4089-4096.
27. Farikullah J, Ehtisham S, Nappo S, Patel L, Hennayake 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): E1084-9.
 28. Mendonca BB, Domenice S, Arnhold IJ, Costa EM. 46,XY disorders of sex development (DSD). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(2):173-87.
 29. 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.
 30. Sircili, M.H., Mendonca, B.B., Denes, F.T. et al. Anatomical and functional outcomes of feminizing genitoplasty for ambiguous genitalia in patients with virilizing congenital adrenal hyperplasia. *Clinics*, 2006;61, 209–214.
 31. Kearsey I, Hutson JM. Disorders of sex development (DSD): not only babies with ambiguous genitalia. A practical guide for surgeons. *Pediatr Surg Int.* 2017; 33(3):355–361.
 32. Mouriquand P, Caldamone A, Malone P, Frank JD, Hoebeke P. The ESPU/SPU standpoint on the surgical management of disorders of sex development (DSD). *J Pediatr Urol.* 2014;10(1):8–10.
 33. Denes, F.T., Cocuzza, M.A., Schneider-Monteiro, E.D. et al. The laparoscopic management of intersex patients: the preferred approach. *BJU International*, 2005;95, 863–867.

34. Kolon TF, Herndon CD, Baker LA, et al. American Urological Association. Evaluation and treatment of cryptorchidism: AUA guideline. *J Urol.* 2014;192(2):337–345.
35. 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(3):1122–1127.
36. Timing of Feminising Surgery in Disorders of Sex Development.
37. Van der Horst HJ, de Wall LL. Hypospadias, all there is to know. *Eur J Pediatr.* 2017;176(4):435-441.
38. Romao RLP, Pippi Salle JL. Update on the surgical approach for reconstruction of the male genitalia. *Semin Perinatol.* 2017; 41(4):218-226.
39. Wright I, Cole E, Farrokhyar F, Pemberton J, Lorenzo AJ, Braga LH. Effect of preoperative hormonal stimulation on postoperative complication rates after proximal hypospadias repair: a systematic review. *J Urol.* 2013; 190(2):652-59.
40. Snodgrass W, Prieto J. Straightening ventral curvature while preserving the urethral plate in proximal hypospadias repair. *J Urol.* 2009;182(4Suppl):1720–1725.
41. Pippi Salle JL, Sayed S, Salle A, et al. Proximal hypospadias: a persistent challenge. Single institution outcome analysis of three surgical techniques over a 10-year period. *J Pediatr Urol.* 2016;12(1):28.e1–28.e7.
42. van der Horst HJ, de Wall LL. Hypospadias, all there is to know [published correction appears in *Eur J Pediatr.* 2017;176(10):1443]. *Eur J Pediatr.* 2017; 176(4):435–441.
43. Springer A, Krois W, Horcher E. Trends in hypospadias surgery: results of a worldwide survey. *Eur Urol.* 2011;60(6):1184–1189.

44. Sircili MH, e Silva FA, Costa EM, Brito VN, Arnhold IJ, D'enes FT, Inacio M, de Mendonca BB. Long-term surgical outcome of masculinizing genitoplasty in large cohort of patients with disorders of sex development. *J Urol.* 2010;184(3):1122–1127.
45. Wisniewski AB, Batista RL, Costa EMF, Finlayson C, Sircili MHP, Dénes FT, Domenice S, Mendonca BB. Management of 46,XY Differences/Disorders of Sex Development (DSD) Throughout Life. *Endocr Rev.* 2019 Dec 1;40(6):1547-1572. doi: 10.1210/er.2019-00049. .
46. Romao RL, Pippi Salle JL. Update on the surgical approach for reconstruction of the male genitalia. *Semin Perinatol.* 2017;41(4):218–226.
47. Dénes FT, Cocuzza MA, Schneider-Monteiro ED, Silva FA, Costa EM, Mendonca BB, Arap S. The laparoscopic management of intersex patients: the preferred approach. *BJU Int.* 2005;95(6):863-7.
48. Cools M, Drop SL, Wolffenbuttel KP, et al. Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. *Endocr Rev.* 2006;27(5):468–484.
49. 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(5):468–484.
50. Liu AX, Shi HY, Cai ZJ, Liu A, Zhang D, Huang HF, Jin HM. Increased risk of gonadal malignancy and prophylactic gonadectomy: a study of 102 phenotypic female patients with Y chromosome or Y-derived sequences. *Hum Reprod.* 2014;29(7):1413-9.
51. Cohen-Kettenis PT. Gender change in 46,XY persons with 5 α reductase-2 deficiency and 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency. *Arch Sex Behav.* 2005;34(4):399-410.

52. Kohler B, Kleinemeier E, Lux A, et al. Satisfaction with genital surgery and sexual life of adults with XY disorders of sex development: results from the German clinical evaluation study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(2):577-88.
53. Wilson JD. Androgens, androgen receptors, and male gender role behavior. *Horm Behav.* 2001;40(2):358-66.
54. Hines M, Ahmed SF, Hughes IA. Psychological outcomes and gender-related development in complete androgen insensitivity syndrome. *Arch Sex Behav.* 2003;32(2):93-101. .
55. Dohnert U, Wunsch L, Hiort O. Gonadectomy in complete androgen insensitivity syndrome: why and when? *Sex Dev.* 2017;11(4):171–174.
56. Hannema, S.E., Scott, I.S., Rajpert-De Meyts, E. et al. (2006) Testicular development in the complete androgen insensitivity syndrome. *The Journal of Pathology*, 208, 518–527.
57. Hughes, I.A. & Deeb, A. Androgen resistance. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2006;20:577–598.
58. Hughes IA, Davies JD, Bunch TI, et al. Androgen insensitivity syndrome. *Lancet.* 2012;20;380(9851):1419-28.
59. Batista RL, Costa EM, Rodrigues AS, Gomes NL, Faria JA Jr, Nishi MY, Arnhold IJP, Domenice S, Mendonca BB. Androgen insensitivity syndrome: a review. *Arch Endocrinol Metab.* 2018;62(2):227–235.
60. Hughes, I.A. & Deeb, A. (2006) Androgen resistance. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*, 20, 577–598.
61. Hughes IA, Davies JD, Bunch TI, Pasterski V, Mastroyannopoulou K, MacDougall J. Androgen insensitivity syndrome. *Lancet.* 2012 Oct 20;380(9851):1419-28.

62. Matsui F, Shimada K, Matsumoto F, et al. Long-term outcome of ovotesticular disorder of sex development: A single center experience. *Int J Urol*. 2011;18(3):231-6. .
63. Kropp BP, Keating MA, Moshang T, Duckett JW. True hermaphroditism and normal male genitalia: an unusual presentation. *Urology* 1995; 46: 736–9.
64. Deng S, Sun A, Chen R, et al. Gonadal Dominance and Internal Genitalia Phenotypes of Patients with Ovotesticular Disorders of Sex Development: Report of 22 Cases and Literature Review. *Sex Dev*. 2019;13(4):187-194.
65. Ahmed SF, Rodie M. Investigation and initial management of ambiguous genitalia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24(2):197-218.
66. Ahmed SF, Rodie M. Investigation and initial management of ambiguous genitalia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24(2):197-218.
67. 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(10):4501-8.
68. 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.
69. Sircili MH, Denes FT, Costa EM, Machado MG, Inacio M, Silva RB, Srougi M, Mendonca BB, Domenice S. Long-term followup of a large cohort of patients with ovotesticular disorder of sex development. *J Urol*. 2014;191(5 Suppl):1532–1536.
70. 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. *J Pediatr Urol*. 2013;9(2):139-44.

71. Das DV, Jabbar PK. Clinical and Reproductive Characteristics of Patients with Mixed Gonadal Dysgenesis (45,X/46, XY). *J Obstet Gynaecol India*. 2021;71(4):399-405.
72. Mgd1 Tosson H, Rose SR, Gartner LA. Description of children with 45,X/46,XY karyotype. *Eur J Pediatr*. 2012 Mar;171(3):521-9.
73. Mgd3 Farrugia MK, Sebire NJ, Achermann JC, Eisawi A, Duffy PG, Mushtaq I. Clinical and gonadal features and early surgical management of 45,X/46,XY and 45,X/47,XYY chromosomal mosaicism presenting with genital anomalies. *J Pediatr Urol*. 2013 Apr;9(2):139-44.
74. Cools M, Pleskacova J, Stoop H, Hoebeke P, Van Laecke E, Mosaicism Collaborative Group. Gonadal pathology and tumor risk in relation to clinical characteristics in patients with 45,X/46,XY mosaicism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):E1171-80. doi: 10.1210/jc.2011-0232.
75. Bispo AV, Burégio-Frota P, Oliveira dos Santos L, et al. Y chromosome in Turner syndrome: detection of hidden mosaicism and the report of a rare X;Y translocation case. *Reprod Fertil Dev*. 2014;26(8):1176-82.
76. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, Lin AE, Mauras N, Quigley CA, Rubin K, Sandberg DE, Sas TCJ, Silberbach M, Söderström-Anttila V, Stochholm K, van Alfen-van derVelden JA, Woelfle J, Backeljauw PF; 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 Sep;177(3):G1-G70. .

77. de Marqui AB, da Silva-Grecco RL, Balarin MA. Prevalência de sequências do Y e de gonadoblastoma em síndrome de Turner [Prevalence of Y-chromosome sequences and gonadoblastoma in Turner syndrome]. Rev Paul Pediatr. 2016;34(1):114-21.
78. Dabrowski E, Johnson EK, Patel V, et al. Turner syndrome with Y chromosome: spontaneous thelarche, menarche, and risk of malignancy. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2020;33:10–14.
79. Gravholt CH, Fedder J, Naeraa RW, Müller J. Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosome material: a population study. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Sep;85(9):3199-202.

CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA CİNSİYET HORMONU YERİNE KOYMA TEDAVİSİ

Emine Çamtosun

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Gonad disfonksiyonu veya gonadektomi nedeniyle hipogonadizmi olan cinsiyet gelişim bozukluğu (CGB) hastalarında, hayatın farklı dönemlerinde farklı amaçlarla cinsiyet hormonu yerine koyma tedavisi (CHYKT) uygulanmaktadır.

CGB tanılı hastalarda uygulanan CHYKT'nin amaçları;

- 1) seçilen cinse özgü ikincil cinsiyet karakterlerini (dişilerde; memenin büyümesi, varsa uterusun büyümesi, erkeklerde; penisin büyümesi, varsa iç genital organların büyümesi) oluşturmak ve erişkin dönemde devamını sağlamak,
- 2) seçilen cinse özgü vücut kompozisyonunu (yeterli yağ ve kas kitlesi, dağılımı) sağlamak,
- 3) normal pubertal büyüme sıçramasını ve normal vücut oranlarını oluşturmak,
- 4) optimal pik kemik kitlesine ulaşmayı sağlamak ve kemik kitlesini korumak,
- 5) cinse özgü psikoseksüel ve psikososyal olgunlaşmayı sağlamak,

6) normal sosyal/seksüel yaşam ve iyilik halini sağlamak olarak özetlenebilir (1,2).DIII

CGB TANILI OLGULARDA PUBERTE ÖNCESİ DÖNEMDE HORMON TEDAVİSİ

Erkek cinsiyette yetiştirilen ve mikropenis olan olgularda bebeklik döneminde intramüsküler testosteron esterleri ile penis büyümesi sağlanabilir. Bu amaçla ayda bir 25 mg testosteron enantat 3 ay süreyle kullanılabilir. Bu tedaviyle androjen duyarsızlık sendromunda (ADS) duyarsızlığın derecesine göre penil büyüme cevabı yetersiz olabilir, 5 α redüktaz enzim eksikliğinde ise penil büyüme gözlenmez (3). Mikropenis ve hipospadiası olan farklı tanılardaki bir pediatrik hasta grubunda parenteral testosteron ile ortalama penis uzunluğunda %20 artış saptanmıştır (4). Okul öncesi yaşlarda mikropenis olan olgularda da fonksiyonel ve sosyal endikasyonla testosteron tedavisi (ayda bir 25-50 mg, 3 ay) verilebilir (3).

Parsiyel ADS (PADS) olan bebek ve çocuklarda mikropenis tedavisinde kısa süreli (4-6 ay) 0,2-0,3 mg/kg/gün dozda dihidrotestosteron (DHT) jel topikal uygulamayla penise sürülerek kullanımı ile penis boyutunda artış bildirilmiştir. Kemik yaşında anlamlı artış veya diğer önemli bir yan etki gözlenmemiştir (5,6).

5-alfa redüktaz tip 2 eksikliği olan olgularda, prepubertal dönemde penis uzunluğunu artırmak için DHT jel (penise sürülerek) kullanımının etkin olduğu ancak puberte sonrası dönemde etkinliğin yetersiz olduğu gözlenmiştir (6-8). Türkiye’de DHT preparatı olarak yurtdışından temin edilen Andractim® jel %2,5 kullanılmaktadır.

CGB TANILI OLGULARDA PUBERTE OLUŞTURMA

Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Derneği (ESPE), Kuzey Amerika Pediatrik Endokrinoloji derneği (PES-NA), Asya Pasifik Pediatrik Endokrinoloji Derneği (APPES), Japon Pediatrik Endokrinoloji Derneği (JSPE), Latin Amerikan Pediatrik Endokrinoloji Derneği (SLEP) ve Çin Pediatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin (CSPM) 2016 yılında onayladığı global uzlaşma rehberine göre; CGB tanılı çocuğun olgunluğu, çocuğun ve ailenin istekleri ve onamı doğrultusunda puberte oluşturma amaçlı CHYKT’ye genellikle kızlarda 10-12 yaş, erkeklerde 11-13 yaşında başlanmaktadır (2) (DIII). Beraberinde büyüme hormonu eksikliği olan veya ciddi boy kısalığı olan olgularda başlangıç zamanı biraz ertelenebilir (9,10).

Uygulanan CHYKT, pubertal evrelerin normal pubertal süreçte olduğu gibi ilerlemesine olanak sağlamalıdır. Tedaviye düşük dozlarda başlanır, normal ergenlik temposunu taklit edecek şekilde doz aşamalı olarak artırılır ve 2-3 yıl sonra erişkin tedavi dozlarına çıkılır (2,11) DIII. Böylece, puberte oluştururken erken epifiz kapanmasının önüne geçilerek optimal boy uzaması sağlanmaya çalışılır.

En uygun hormon yerine koyma tedavisi şeması ve dozları ile ilgili kanıta dayalı bilgi yoktur. Tedavi seçenekleri, steroid hormon preparatlarının farmakokinetik özellikleri ve etkinliği, bulunabilirliği ve hasta tercihi gibi pratik hususlarla sınırlıdır (2,9) (DIII).

ERKEK CİNSİYETTE YETİŞTİRİLEN OLGULARDA PUBERTE OLUŞTURMA

Testosteron (T), testislerden salgılanan ana androjendir. Etkisini hedef dokularda direkt olarak gösterebildiği gibi dihidrotestosterona dönüşerek veya östradiole (E2) aromatize olarak da gösterebilir. T ve DHT androjen reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterirler. Androjen yerine koyma tedavisinde temel olarak T kullanılmaktadır.

Primer gonad yetersizliği olan ve erkek yetiştirilen CGB'li olgularda puberte oluşturmak için androjen yerine koyma tedavisi kullanılır. Androjen duyarlılığı normal olan hipogonadizimli adolesanlarda (46,XY mikst veya parsiyel gonadal disgenezi, 5-alfa redüktaz eksikliği, 17-beta hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği gibi) puberte oluşturma amaçlı T tedavisine düşük dozlarda başlanır, doz aşamalı olarak artırılarak erişkin dozlara çıkılır (1). Bu şekilde yaşa uyumlu androjen seviyeleri sağlanarak normal pubertal evreler taklit edilir, jinekomasti gibi istenmeyen yan etkilerden sakınılır ve erişkin boyun olumsuz etkilenmesi önlenir.

Puberte oluşturma amaçlı T tedavisi için kullanılan çeşitli ilaç şekilleri ve uygulama şemaları mevcuttur (Tablo 1). Mevcut protokoller, CGB dışı nedenle hipogonadizmi olan erkeklerdeki tedavi deneyimlerinden faydalanılarak oluşturulmuştur. Adolesanlarda T içerikli ilaçlardan en yaygın kullanılan ve tedavi deneyimi en fazla olanı kas içi (İM) enjeksiyon yoluyla uygulanan kısa/orta yarı ömürlü T esterleri (T enantat, T sipiyonat) ve karışım T esterleridir (11-12) ve Amerikan İlaç ve Gıda İdaresi (FDA) onayı mevcuttur. Amerika ve İtalya'da endokrinologların %88-89'u androjen yerine koyma tedavisine T esterleri ile başlamaktadır (12). Kısa/orta yarı ömürlü T esterlerinin; maliyeti düşük, doz ayarlaması kolay ve uygulama sıklığı açısından hasta uyumu iyidir. Ancak farmakokinetik özellikleri nedeniyle fizyolojik testosteron salınımını taklit etmezler, enjeksiyon sonrası T düzeyleri ilk birkaç gün fizyolojik düzeylerin çok üzerine çıkar ve yavaş bir şekilde (2-3 hafta) bazal düzeylere iner. Enjeksiyona bağlı ağrı da bu grup ilaçların diğer bir dezavantajıdır. Türkiye'de yaygın kullanılan karışım T esterleri formu Sustanon ® (250 mg/ml; 30 mg T propiyonat, 60 mg T fenilpropiyonat, 60 mg T izokaproat, 100 mg T dekanat) 176 mg etkin T içermektedir. İçerikteki T propiyonatın yarı ömrü en kısadır (2-3 gün), T dekanat ise en uzun ömürlü olandır (12-14 gün). İlacın nihai etki süresi 3-4 haftadır.

Uzun etkili testosteron esteri T undekanoat'ın parenteral formu (yarı ömrü 19-21 gün, etki süresi 12-15 hafta) uzun süreli ve stabil hormon seviyeleri sağladığından erişkin dönem CHYKT'de tercih edilir (1000 mg/12 haftada bir intramüsküler). Adolesanlarda puberte oluşturmada, etkinliği ve güvenilirliği konusunda yeterli veri olmadığından, tercih edilmemektedir (9,11,12). Pubertesini tamamlamış olgularda tercih edilebilir.

T undekanoat oral formunun, yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan dört olguda virilizasyonu etkin ve güvenilir bir şekilde artırdığı 1990'lı yıllarda bildirilmiştir (13). Ancak hipogonadizmi olan adolesanlarda yapılmış çalışma yoktur. (DIII) Emilimin iyi olması için yağ içerikli gıdalarla birlikte alınmalıdır.

Transdermal testosteron preparatlarıyla (yama veya jel) fizyolojik ve sabit testosteron düzeyleri elde edilebilmektedir. Bu ilaçlar günlük kullanım gerektirirler ve genellikle erişkin doz kullanımına uygun olarak piyasaya sürülmüşlerdir. Daha düşük dozlar için T yama bölünememektedir, ancak sınırlı süre kullanarak (8-12 saat) bu sorun aşılmaya çalışılmaktadır. Adolesanda (talasemi majör, yapısal puberte gecikmesi, Klinefelter sendromu, anorşi olgularında) transdermal T kullanımları ile ilgili sınırlı veriler vardır (14-17) (Tablo 1). Transdermal preparatlar karaciğerden ilk geçiş etkisine maruz kalmazlar. Böylece karaciğere toksik etki de yapmadıklarından karaciğer disfonksiyonlu hastalarda tercih edilebilirler (18).

Subkutan uzun etkili T implantların, daha önce farklı T preparatları kullanmış olan hipogonadizimli 16 adolesanda 18 ay kullanımı sonucunda; pubertal virilizasyonun sağlanabildiği, kemik yaşının ve büyümenin olağan ilerlediği saptanmıştır (19). Başka bir çalışmada, T esterlerine uyumsuz 14-20 yaşlarındaki dört Klinefelter sendromlu hastada tedavi uyumunu artırdığı ve stabil testosteron seviyeleri sağladığı gösterilmiştir (20). İlaç 3-6 ayda bir 0,5 cm boyutunda bir kesiden cilt altına yerleştirilmektedir. Adolesanlarda androjen replasmanı amacıyla kullanım için FDA onayı vardır ancak puberte oluşturma tedavisinde kullanımı ile ilgili veri yoktur (18).

Erişkinlerde kullanılan transbukkallı T kapsül/biyoadesif tabletlerin, son yıllarda yeni geliştirilen subkutan T ester otoenjeksiyonunun, nazal T jelin ve yeni oral T undekanoat formlarının adolesanlarda kullanımı ile ilgili çalışma henüz yoktur (10,11,18).

PADS olan hipogonadizimli olgularda suprafizyolojik dozda T ile puberte oluşturulabileceğine, virilizasyon sağlanabileceğine dair sınırlı veriler vardır (12,21-23). Yüksek doz testosteronun aromatisasyonu sonucu gelişebilecek jinekomastinin önlenmesi

veya tedavisi için aromataz inhibitörü kullanılabilmekte veya mastektomi yapılabilir (3). Androjen replasmanına cevabı tahmin ettirecek genetik ve klinik parametreler henüz net olarak belirlenmemiştir (9).

5-alfa redüktaz tip 2 eksikliği olan olgularda virilizasyonu geliştirmek amaçlı yüksek doz testosteron kullanımı ile DHT seviyelerinin arttığı, virilizasyon ve kas dokusunda artış sağlandığı bildirilmiştir (24). Ancak virilizasyonu geliştirmek amaçlı DHT jel kullanımı konusunda deneyim yetersizdir (1,21). DIII

Tablo 1. Adolesanlarda androjen replasmanında kullanılan Testosteron preparatları ve dozları

Uygulama şekli / Formülasyon	Puberte oluşturma dozu	Erişkin İdame Dozu
KAS İÇİ		
Kısa/orta etkili T esterleri T enantat (y.ö. 5-7 gün) (Testoviron® 250mg/1ml) T sipiyonat (y.ö. 6-7 gün)	25-50mg/ay İM başlanır, 6-12 ayda bir 50 mg artırılarak erişkin doza çıkılır (11,21)	250 mg/3-4 hafta 250 mg/2-3 hafta
	25-50 mg/ay İM başlanır, 4-12 ayda bir doz artırılarak aşamalı olarak erişkin doza çıkılır (12)	200-250mg/2-3 hafta
	25-50 mg/ay 3-6 ay 100mg/ay 6ay 150 mg/ay 6ay 100mg/2 hafta 6 ay 150 mg/2 hafta idame (25)	150-200 mg/2 hafta
	50 mg/4-6 hafta İM 6-12 ay 100 mg/4-6 hafta İM 6-18 ay sonra erişkin doza çıkılır (1)	75-100 mg/ hafta 150-250 mg/2-4 hafta
T ester kombinasyonları (Sustanon® 250 mg/1ml)	25-50 mg/ay 3-6 ay 100mg/ay 6ay 150 mg/ay 6ay 100mg/2 hafta 6 ay 250 mg/3-4 hf idame (25)	250mg/3-4 hafta
	50 mg/4-6 hafta İM 6-12 ay 100 mg/4-6 hafta İM 6-18 ay sonra erişkin doza çıkılır (1)	75-100 mg/ hafta 150-250 mg/2-4 hafta
TRASDERMAL		
Yama (skrotal olmayan) (Türkiye’de yok)	14-16 yaş: 2,5mg/12 saat gece 17-19 yaş: 2,5mg/gün >20 yaş: 5,0mg/gün (14) (9 olgu)	2,5-5mg/gün
	12.5-15 yaş: 5 mg/8-12 saat (15) (8 olgu)	
	0,5-2,5 gr/gün başlanır. İzlemde T düzeyine göre doz artırılır (16)	
Jel %1 (Testogel ® 5gr saşe, 50mg T)	10 mg/gün ile başlanır (26)	5-10g/gün saşe (50-100 mg T)
Jel %2	10 mg/gün	40-80 mg/gün
ORAL		
T Undekanoat (Virigen testocaps ® 40mg)	40 mg/gün (sabah) 6-12 ay, sonra 80 mg/gün 6-12 ay, sonra erişkin doza veya diğer erişkin preparatlara geçilir (1,12,13) (4 olgu) DIII	2-3 x 40-80 mg/ gün 80-160 mg/gün
SUBKUTAN İMPLANT (Türkiye’de yok)	İlk olarak 8-10 mg/kg dozunda uygulanır, 6 ay aralarla implant değiştirilir (19,1)	600-1200 mg/4-6 ayda bir

İzlem:

Testosteron tedavisi uygulanan adolesanların izleminin amacı; uygun büyüme ve virilizasyonun sağlanması, potansiyel ilaç yan etkilerinin taranması ve hipogonadizmle ilişkili komorbiditelerin (düşük kemik kitlesi ve kardiyometabolik riskler) değerlendirilmesidir (25). Adolesan dönemdeki T tedavisi sırasında izlemin nasıl yapılacağı konusunda standart rehberler yoktur, ancak literatürde erişkin rehberlerden uyarlanarak önerilen bazı şemalar mevcuttur (Tablo 2) (1,10,25).

Klinik açıdan her 3-6 ayda bir pubertal olgunlaşmanın ilerlemesine, büyüme hızına ve vücut kompozisyonundaki değişikliklere bakılmalıdır, tam pubertal gelişime ve final boya ulaşılnca takip aralığı açılabilir (1,10). Tedaviyle; hastada penis uzunluğunda artış, yüzdeki ve pubik/aksiller bölgedeki kıllanmada artış, ses kalınlaşması, kas yapısında artış ve büyümede hızlanma beklenir. Testis hacminde büyüme beklenmez. Epifizler kapanana kadar kemik yaşı da düzenli olarak takip edilir. Klinik vizitlerde seksüel fonksiyonlar ve fiziksel performans sorgulanır. Tedavinin psikososyal etkisini değerlendirmek için standardize yaşam kalitesi ölçekleri kullanılabilir. DIII

Tedavinin etkinliği ve yan etkileri açısından hastaların izleminde; serum total testosteron, luteinizan hormon, folikül stimulan hormon düzeyleri, tam kan sayımı, lipit profili gibi laboratuvar parametreleri ve kemik mineral yoğunluğu ölçümünün de yer alması önerilmektedir (1,10,25). Tedavi başlangıcında karaciğer fonksiyonlarının ve hematokrit düzeyininin normal olduğundan emin olunmalıdır. Bu şekilde olası bir kontrendikasyon durumu saptanabilir veya ilaç şekli seçimi için bilgi edinilebilir. Örneğin karaciğer enzim yüksekliği durumunda transdermal ürünler tercih edilebilir. Adolesan dönemde T tedavisinin prostat üzerine etkisi tam bilinmese de izlemde prostat muayenesi ve prostat spesifik antijen düzeyi takibini önerenler de vardır (1). DIII

Serum testosteron düzeyi Tanner evresine göre istenen değerlerin (Tablo 3) orta normallerinde olmalıdır. Gonadotropinlerin normal düzeylere getirilmesi hedeflenmez.

Total testosteron ölçüm zamanı, kullanılan T preparatına göre farklılık gösterir. İntramüsküler T enantat veya T sipiyonat kullananlarda iki enjeksiyon arasında, uzun etkili testosteron esterlerinde sonraki dozdan önce, transdermal yamalarda uygulamadan 3-12 saat sonra (ilk uygulamadan 2 hafta sonra), transdermal jelde uygulamadan 2 saat sonra (ilk uygulamadan 2

hafta sonra), oral testosteron undekanoatta uygulamadan 3-5 saat sonra (ilk uygulamadan 2 hafta sonra) serum örneği alınmalıdır (1,25).

Tablo 2. Hipogonadizmlilerde erkek çocuklarda puberte gelişimi tamamlanana kadar önerilen testosteron tedavisi izleme şeması (1,10)

	Başlangıç	3 ay	6 ay	12 ay	18 ay	24 ay	Sonra yıllık	1-2 yılda bir
Klinik değerlendirme • Puberte • Büyüme	*	*	*	*	*	*	*	
Kemik yaşı	*		*	*		*	*	
Total testosteron	*	*	*	*	*	*	*	
LH, FSH	*							
Hemoglobin, hematokrit	*	*	*	*	*	*	*	
ALT, AST, GGT	*							
Lipit profili	*			*				*
PSA	*					*		*
Kemik mineral yoğunluğu	*					*		*

LH: luteinizan hormon, FSH: folikül stimulan hormon, ALT: alanin aminotransferaz, AST: aspartat aminotransferaz, GGT: gama glutamil transferaz, PSA: prostat spesifik antijen. Kemik yaşı epifizler kapanana kadar izlenir.

Tablo 3: Erkek çocuklarda Tanner evrelerine göre beklenen serum testosteron düzeyleri (1)

Tanner evresi	Ortalama (minimum-maksimum) ng/ml
Evre 1	0,1 (0,03-0,11)
Evre 2	0,2 (0,02-3)
Evre 3	0,5 (0,3-9,1)
Evre 4	1,7 (0,9-8,4)
Evre 5	3,5 (2-10)

Yan Etkiler:

Testosteron tedavisinin, özellikle doza ve uygulama yollarına bağlı potansiyel yan etkileri mevcuttur. Suprafizyolojik T seviyelerine ulaşılması yan etki riskini artırmaktadır. Adolesanlarda optimal dozda uygulanan puberte oluşturma tedavilerinde androjene bağlı yan etkiler pek görülme de sıvı retansiyonu, sinirlilik, erken epifiz kapanması, akne ve jinekomasti olası yan etkiler arasındadır (9). Ancak bu grupta yan etkilerin düzenli taranmadığına dair yayınlar da mevcuttur (10,11). Erişkin erkeklerde libido artışı, priapizm, polistemi, jinekomasti, obstrüktif uyku apnesi, HDL kolesterol düşüklüğü yan etkileri nadiren bildirilmektedir, bu etkiler hafif şiddette olup geri dönüşlüdür (9). Hematokrit seviyesinin %54 ve üzerine çıkması durumunda seviye normale dönene kadar T tedavisine ara verilmesi önerilmektedir. Polisteminin doza bağımlı bir yan etki olduğu ve erişkin dozlarda ortaya çıktığı öne sürülmektedir (25). Transdermal preparatlar ciltte tahriş yapabilirler, ayrıca jel formlarında diğer aile bireylerine cilt yoluyla hormon bulaşı gözlenebilir. Küçük bir insizyonla yerleştirilen subkutan implantların olası istenmeyen etkileri ise lokal reaksiyonlar (kaşıntı, enfeksiyon) ve implantın yerinden çıkması olarak bildirilmiştir (11).

DİŞİ CİNSİYETTE YETİŞTİRİLEN OLGULARDA PUBERTE OLUŞTURMA

Primer gonad yetersizliği olan ve kız yetiştirilen CGB olgularında 10 yaş ve sonrasında (boy gelişimi, kültürel özellikler dikkate alınarak) puberte oluşturmak için östrojen (E) replasman tedavisi başlanır. Uzun boy riski olmayan hastalarda hızlı kemik maturasyonunu önlemek için östrojene düşük dozda (erişkin dozların 1/6-1/8'i kadar) başlanır (21). Tedaviye düşük dozla başlayıp dozu kademeli olarak artırmak memenin uygun şekillenmesi, tübüler olarak büyümemesi için de önemlidir (27). Her 6 ayda bir klinik cevaba göre (meme Tanner evresi, kemik yaşı) doz artırılarak 2-3 yılda tam pubertal olgunlaşma sağlanması hedeflenir. Bu

sürecin sonunda erişkin doz östrojen replasmanına geçilir. İstenmeyen şekilde uzun boya sahip olgularda başlangıç dozu daha yüksek tutulabilir ve daha hızlı erişkin doza çıkılabilir (21).

Puberte oluşturma amaçlı östrojen replasmanı için farklı östrojen preparatları, farklı uygulama yolları (oral, transdermal) ve dozları mevcuttur (Tablo 4), ancak optimal doz ve yolu değerlendiren uzun dönem çalışmaları mevcut değildir. Bu konudaki verilerin çoğu Turner sendromlu olgularda CHYKT konusunda yapılan çalışmalardan elde edilmiştir.

Replasman için en çok tercih edilen, doğal östrojen olan 17β -östradioldür (oral veya transdermal) ve metaanalizlerde sentetik östradiole göre kemik mineral dansitesini artırmada daha etkin olduğu ve tromboz açısından daha güvenli olduğu bildirilmiştir (28,29) DI. Doğal östrojenlerin etinil estradiole oranla uterus boyutlarını daha iyi artırdığı gözlenmiştir. Transdermal uygulama; östrojenin hepatik birinci faz metabolizmadan etkilenmesini önler, daha az tromboz riski oluşturur (1,21) ve kemik mineral dansitesi üzerinde daha olumlu etkiye sahiptir (30) DI. Bir çalışmada transdermal östrojenin uterus boyutlarını artırmada konjuge östrojene (at kaynaklı) göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (31). Oral östrojenlerin ise LDL kolesterolü azaltma ve HDL kolesterolü artırma etkisi daha belirgindir (30) DI. Günümüzde östrojen replasmanı için transdermal yolun en iyi yol olduğu düşünülmektedir (32).

Transdermal östrojen preparatlarının temini daha güç olduğundan ve adolesan deneyimi az olduğundan ülkemizde transdermal östrojen kullanımı henüz yaygınlık kazanmamıştır. Transdermal E2 flasterleri genellikle erişkin doz kullanımına uygun üretildiğinden puberte oluşturma tedavisi sürecinde bunları keserek küçük parçalara ayırmak gerekmektedir. Matriks dizaynı olan ürünler rahatlıkla kesilebilirken rezervuar teknolojisiyle üretilenler buna uygun değildir (33).

17β -östradiol dışında, konjuge östrojenler (at kaynaklı veya sentetik), mikronize östrojenler (östradiol hemihidrat), esterifiye östrojenler (östradiol valerat) ve sentetik östradiol (etinil östradiol) oral kullanılabilen diğer formlardır (34). Sadece östrojen replasmanı yapmak için ülkemizde östradiol hemihidratın oral (Estrofem® tb) ve transdermal (Climara® flaster) formları bulunmaktadır. Yalnız konjuge östrojen (at kaynaklı), östradiol valerat veya etinil östradiol içeren preparatlar günümüzde ülkemizde bulunmamaktadır. Hasta uyumu önemli olduğundan ilaç seçiminde hasta tercihi de mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Uterusu olmayan olgularda yalnız östrojen replasmanı yeterlidir (35) DIII. Uterusu olan olgularda; endometrial siklusu ve menstrüasyonu sağlamak, karşılanmamış östrojene bağlı

ortaya çıkabilecek endometriyal hiperplazi veya kanser riskini azaltmak için östrojen replasmanı yanısıra progesteron (P) da gereklidir. Östrojen replasmanı alan hastada; endometrial kalınlık 5mm ve üzerine çıktığında veya östrojen tedavisinin 2 yılı tamamlandığında ara kanamalar başladıktan sonra tedaviye progesteron eklenir. Progesteron her ay veya iki ayda bir 10-14 gün uygulanır (1,2,21,27,32) DIII. Bu amaçla kullanılabilir farklı progesteron preparatları mevcuttur (Tablo 5). En iyi progesteronun hangisi olduğu konusunda veri yoktur. Üçüncü ve dördüncü jenerasyon progesteronların venöz tromboemboli riski ilk iki jenerasyona göre hafif daha fazladır (36) DIII. Uterusu olmayan dişilerde progesteron tedavisinin ek faydası olduğuna dair veri yoktur (1,21).

Puberte indüksiyonunda oral östrojen tercih edilmişse, erişkin doza çıkılıp yanına progesteron eklendiğinde, kullanım kolaylığı açısından kombine östrojen-progesteron içeren preparatlara geçilebilir. Bu amaçla östradiol valerat + norgestrel (Cycloprogynova®), östradiol valerat + medroksiprogesteron asetat (Divina®), estradiol valerat + dienogest (Qlairista®), östradiol hemihidrat + noretisteron asetat (Trisequens®) gibi kombine preparatlar kullanılabilir. Yurtdışında kombine östrojen ve progesteron içeren transdermal ürünler de mevcuttur (17β-östradiol 50µg + noretindronasetat 0,14 mg /0,25 mg içeren Combipatch®), ancak ülkemizde bulunmamaktadır.

Hormon replasmanı (E veya E+P) menopoza yaşına (50 yaş) kadar sürdürülmelidir. Daha sonrasında yarar zarar ilişkisi göz önünde tutularak bireysel karar verilmelidir (2) DIII.

Tablo 4. Adolesanlarda östrojen replasmanında kullanılan preparatlar ve dozları (1,21)

Formülasyon	Puberte oluşturma dozu	Erişkin İdame Dozu
-------------	------------------------	--------------------

TRANSDERMAL		
17β-östradiol transdermal flaster	Başlangıç dozu: 3,1-6,2 µg/gün, 6 ayda bir dozu 3,1-6,2 µg/gün artırılır	50-100µg/gün E salan flasterden haftada 2 kez
Östradiol hemihidrat transdermal Climara patch ® 50µg/gün 12,5cm ² 3,9mg Climara forte patch ® 100µg/gün 25cm ² 7,8mg	50µg/gün salan flasterin 1/8'i haftada bir yapıştırılır, 6 ayda bir doz 1/8 flaster artırılır	50-100µg/gün E salan flasterden haftada 2 kez
ORAL		
17β-östradiol oral	Başlangıç dozu: 5 µg/kg/gün Her 6-12 ayda bir 5 µg/kg/gün artırılır	1-2mg/gün
	0,25 mg/gün (günaşırı 0,5 mg) 6 ay; 0,5 mg/gün 6 ay; sonra 6-12 ayda bir 0,5 mg artırılır	2mg/gün
Östradiol hemihidrat oral Estrofem ® 2mg tb	0,25 mg/gün (günaşırı 0,5 mg) 6 ay; 0,5 mg/gün 6 ay; sonra 6-12 ayda bir 0,5 mg artırılır	2mg/gün
Östradiol valerat oral (Türkiye'de yok)	Başlangıç: Günaşırı 0,5 mg/gün, 6-12 ayda bir 0,5 mg artırılır	1-2mg/gün
Konjuge at östrojeni oral (Türkiye'de yok)	0,3 mg/gün ile başlanır doz 6 ayda bir artırılır, 2 yılda erişkin doza çıkılır	0,625-1,25 mg/gün
Etinil östradiol oral (Türkiye'de yok)	2,5-5 µg/gün (50-100 ng/kg/gün) ile başlanır doz 6 ayda bir artırılır, 2 yılda erişkin doza çıkılır	20-25 µg/gün

Tablo 5. Adolesanlarda siklik progesteron tedavisinde kullanılan preparatlar, dozları (1,2) ve Türkiye’de bulunan ticari ürünler

Progesteron türü	Doz
Medroksiprogesteron asetat Farlutal ®, Tarlusal ® 5mg tb	5-10mg/gün 2,5-5mg/gün
Didrogestron Duphaston ® 10mg tb	10-20mg/gün
Noretisteron Primolut-N ® 5mg tb	10-15mg/gün
Levonorgestrel Bu amaca uygun preparatı yok	60-90µg/gün
Mikronize progesteron Progynex 100 mg	100-200mg/gün

İzlem:

Östrojen (\pm Progesteron) tedavisi uygulanan adolesanların izleminin amacı uygun büyüme ve pubertal gelişimin sağlanması, potansiyel ilaç yan etkilerinin ve hipogonadizmle ilişkili komorbiditelerin (düşük kemik kitlesi ve kardiyometabolik riskler) değerlendirilmesidir.

İzlemin nasıl yapılacağı konusunda standart rehberler yoktur, ancak literatürde önerilen bazı şemalar mevcuttur (1) (Tablo 6).

Klinik açıdan her 3-6 ayda bir pubertal olgunlaşmanın ilerlemesine (Tanner evreleme), büyüme hızına ve vücut kompozisyonundaki değişikliklere bakılmalıdır (1). Klinik takip sırasında kemik yaşı 6-12 ayda bir izlenir, tam pubertal gelişime ve final boya ulaşıncaya kadar takip aralığı açılabilir. Uterusu olan olgularda ultrasonografi ile uterus hacmi (Tablo 7) ve endometriyum kalınlığı takip edilerek progesteron tedavisinin eklenme zamanı belirlenir. Laboratuvar olarak serum LH, FSH takibi rutin önerilmemektedir (32), çünkü gonadal yetmezliği olan olgularda östrojen dozu yüksek seviyelere çıkana kadar serum LH ve FSH yüksek düzeylerde kalmaktadır. Oral östrojen preparatları kullanıldığında karaciğer enzimleri tedavi başlangıcında ve izlemde değerlendirilmelidir. Etinil estradiol kullanılan hastalarda kan basıncı izlemde değerlendirilmelidir. Kemik mineral yoğunluğu tedavi başında ve izlemde kemik dansitometrisi (DEXA) ile değerlendirilebilir. Tromboemboli riski açısından rutin

hematolojik değerlendirme önerilmez, ancak venöz tromboemboli öyküsü, diğer risk faktörleri veya aile öyküsü varsa düşünülebilir (32).

Yan etkiler:

Östrojen replasman tedavisinin erişkin postmenopozal hastalarda, venöz tromboembolizm, inme ve safra yolu hastalıkları riskini artırdığı; östrojen-progesteron kombine tedavisinin ayrıca myokard infarktüsü ve meme kanseri riskini artırdığı güncel cochrane veri tabanında bildirilmektedir (38) DI Sentetik östrojenler kan basıncını artırabilmektedir (32). Karaciğer disfonksiyonu ve tromboembolizm riski sentetik östrojenlerde daha belirgindir. Transdermal östrojen karaciğere uğramadığından hepatik toksisiteye yol açmamaktadır.

Adolesanlarda ve menopoz öncesi kadınlarda CHYKT'nin yan etkileri konusunda kesin kanıtlar yoktur. Adolesan yaş grubunda seks steroidlerinin uzun süre yetersiz kalmasının genel sağlık üzerine yapacağı olumsuz etkiler (kardiyovasküler sorunlar ve yetersiz kemik mineralizasyonu) hormon replasmanının oluşturacağı olumsuzluklardan daha fazladır (32). Östrojenin yüksek dozları erken epifiz kapanmasına yol açarak erişkin boyu olumsuz etkileyebilir, ancak standart düşük dozlarda başlanan CHYKT ile böyle bir yan etki beklenmemektedir.

Tablo 6: Östrojen yerine koyma tedavisi uygulanan CGB'li olguların izlemi (1)

	Başlangıç	3 ay	6 ay	12 ay	18 ay	24 ay	Sonra yıllık	1-2 yılıda bir
Klinik değerlendirme <ul style="list-style-type: none">• Puberte• Büyüme	*	*	*	*	*	*	*	
Kemik yaşı	*		*	*		*	*	
Uterus hacmi, endometriyum kalınlık	*	*	*	*	*	*	*	
LH, FSH	*							
ALT, AST, GGT	*	*	*	*	*	*	*	
Kan basıncı	*	*	*	*	*	*	*	
Kemik mineral yoğunluğu	*					*		*

LH: luteinizan hormon, FSH: folikül stimulan hormon, ALT: alanin aminotransferaz, AST: aspartat aminotransferaz, GGT: gama glutamil transferaz. Kemik yaşı epifizler kapanana kadar izlenir.

Tablo 7: Puberte evrelerine göre pelvik ultrasonografi bulguları (37)

Tanner evresi	Uterus uzunluğu	Fundus/serviks oranı
Evre 1	3,3±0,9 (2,2-4,9)	0,8±0,3 (0,4-1,3)
Evre 2	3,5±0,7 (2,3-5,2)	0,9±0,2 (0,6-1,2)
Evre 3	5,8±0,5 (5,3-6,9)	1,4±0,2 (1,1-1,9)
Evre 4	5,5±1,0 (3,5-7,1)	1,5±0,2 (1,1-1,7)
Evre 5	6,9±0,6 (5,9-7,7)	1,7±0,2 (1,3-2,0)

TAM ANDROJEN DUYARSIZLIK SENDROMUNDA HORMON REPLASMANI

46,XY tam adrojen duyarsızlığı (TADS) nedeniyle dişi yetiştirilen olgularda önceleri, germ hücreli kanser riski nedeniyle, gonadların çıkarılması ve ardından östrojen replasmanı yapılması tercih edilmekteydi. Fakat daha sonra bu riskin düşük olduğu (%2) ve malign germ hücreli tümörlerin daha sık olarak puberte sonrasında ortaya çıktığının ortaya konması üzerine günümüzde gonadların puberte sonrasına kadar korunması tercih edilmektedir. Çünkü bu hasta grubunda pubertal yaşlarda androjen salınımı belirgin artmakta (negatif geribildirim etkisi olmadığından) ve artan testosteronun östradiol aromatzasyonu ile spontan meme ve dişi vücut yapısı gelişimi olmaktadır (3). Genellikle puberte başlangıcı normal kızlara benzer zamanda olur, pubik kıllanma gecikir ve zayıftır, aksiller kıllanma gözlenmez. Erişkin boylar ortalama erkek hedef boyuyla uyumludur (39). Pubertal gelişim sağlandıktan sonra gonadektomi uygulandığında erişkin dozda östrojen replasmanına devam edilmelidir. Aromatzasyon ile sağlanan östrojenin aynı yaştaki sağlıklı dişilere göre düşük düzeyde olması ve testosteronun kemikler üzerindeki etkisinin olmaması nedeniyle bu grup hastalarda osteoporoz riski artmıştır (3). Gonadektomi yapılmadığı dönemde bile ek östrojen replasmanına ihtiyaçları olduğu düşünülmektedir.

Spontan meme gelişimi olan primer amenore ile başvuran TADS tanılı kızlarda gonadektomi sonrası östrojen replasmanına düşük dozlarda başlamaya gerek yoktur, direkt erişkin dozlarda başlanabilir. Puberte öncesinde gonadektomi yapılan hastalarda ise diğer dişi yetiştirilen CGB'li olgulardaki gibi puberte oluşturma amaçlı östrojen replasmanına düşük dozlarda

başlanmalı ve 2-3 yılda erişkin doza çıkılmalıdır. Olgularda uterus olmadığından progesteron replasmanına gerek yoktur.

Son yıllarda gonadektomi sonrası östrojen replasmanına alternatif olarak testosteron tedavisi verilmesi konusunda yapılan bir randomize çalışmada testosteronun iyi tolere edildiği ve replasman için östrojen kadar güvenli olduğu, testosteron tedavisinin cinsel isteği iyileştirmede östradiole üstün olduğu, ruh sağlığı ile ilgili yaşam kalitesi, psikolojik iyilik hali ve genel seksüel fonksiyon indeksi ise her iki tedaviyle de benzer olduğu bildirilmiştir (40) DI. Ayrıca bu tedavinin uzun dönemde psikolojik konular, kemik metabolizması ve kardiyovasküler koruma üzerine etkilerinin araştırılması gerekmektedir (41).

REFERANSLAR

- 1) Bertelloni S, Dati E, Baroncelli GI. Disorders of sex development: hormonal management in adolescence. **Gynecol Endocrinol**. 2008 Jun;24(6):339-46. doi: 10.1080/09513590802055708. PMID: 18584414.
- 2) Lee PA, Nordenström A, Houk CP, Ahmed SF, Auchus R, Baratz A, Baratz Dalke K, Liao LM, Lin-Su K, Looijenga LH 3rd, Mazur T, Meyer-Bahlburg HF, Mouriquand P, Quigley CA, Sandberg DE, Vilain E, Witchel S; Global DSD Update Consortium. Global Disorders of Sex Development Update since 2006: Perceptions, Approach and Care. **Horm Res Paediatr**. 2016;85(3):158-80. doi: 10.1159/000442975. Epub 2016 Jan 28. Erratum in: *Horm Res Paediatr*. 2016;85(3):180. Koopman, Peter [added]. Erratum in: *Horm Res Paediatr*. 2016;86(1):70. PMID: 26820577.
- 3) Hewitt J, Zacharin M. Hormone replacement in disorders of sex development: Current thinking. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**. 2015 Jun;29(3):437-47. doi: 10.1016/j.beem.2015.03.002.
- 4) Luo CC, Lin JN, Chiu CH, Lo FS. Use of parenteral testosterone prior to hypospadias surgery. **Pediatr Surg Int**. 2003 Apr;19(1-2):82-4. doi: 10.1007/s00383-002-0717-3. Epub 2003 Mar 22. PMID: 12721732.
- 5) Becker D, Wain LM, Chong YH, Gosai SJ, Henderson NK, Milburn J, Stott V, Wheeler BJ. Topical dihydrotestosterone to treat micropenis secondary to partial androgen insensitivity syndrome (PAIS) before, during, and after puberty - a case series. **J Pediatr Endocrinol Metab**. 2016 Feb;29(2):173-7. doi: 10.1515/jpem-2015-0175. PMID: 26352087.
- 6) Xu D, Lu L, Xi L, Cheng R, Pei Z, Bi Y, Ruan S, Luo F. Efficacy and safety of percutaneous administration of dihydrotestosterone in children of different genetic

- backgrounds with micropenis. **J Pediatr Endocrinol Metab.** 2017 Nov 27;30(12):1285-1291. doi: 10.1515/jpem-2016-0400. PMID: 29176021.
- 7) Odame I, Donaldson MD, Wallace AM, Cochran W, Smith PJ. Early diagnosis and management of 5 alpha-reductase deficiency. **Arch Dis Child.** 1992 Jun;67(6):720-3. doi: 10.1136/adc.67.6.720. PMID: 1626992; PMCID: PMC1793798.
 - 8) Sasaki G, Ishii T, Hori N, Amano N, Homma K, Sato S, Hasegawa T. Effects of pre- and post-pubertal dihydrotestosterone treatment on penile length in 5 α -reductase type 2 deficiency. **Endocr J.** 2019 Sep 28;66(9):837-842. doi: 10.1507/endocrj.EJ19-0111. Epub 2019 Jun 8. PMID: 31178538.
 - 9) Birnbaum W, Bertelloni S. Sex hormone replacement in disorders of sex development. **Endocr Dev.** 2014;27:149-59. doi: 10.1159/000363640. Epub 2014 Sep 9. PMID: 25247652.
 - 10) Stancampiano MR, Lucas-Herald AK, Russo G, Rogol AD, Ahmed SF. Testosterone Therapy in Adolescent Boys: The Need for a Structured Approach. **Horm Res Paediatr.** 2019;92(4):215-228. doi: 10.1159/000504670. Epub 2019 Dec 18. PMID: 31851967.
 - 11) Suarez A MC, Israeli JM, Kresch E, Telis L, Nassau DE. Testosterone therapy in children and adolescents: to whom, how, when? **Int J Impot Res.** 2022 Jan 7. doi: 10.1038/s41443-021-00525-5. Epub ahead of print. PMID: 34997199.
 - 12) Bertelloni S, Baroncelli GI, Garofalo P, Cianfarani S. Androgen therapy in hypogonadal adolescent males. **Horm Res Paediatr.** 2010;74(4):292-6. doi: 10.1159/000320390. Epub 2010 Oct 5. PMID: 20938205.
 - 13) Butler GE, Sellar RE, Walker RF, Hendry M, Kelnar CJ, Wu FC: Oral testosterone undecanoate in the management of delayed puberty in boys: pharmacokinetics and effects on sexual maturation and growth. **J Clin Endocrinol Metab** 1992; 75: 37–44. <https://doi.org/10.1210/jcem.75.1.1619029>
 - 14) De Sanctis V, Vullo C, Urso L, Rigolin F, Cavallini A, Caramelli K, Daugherty C, Mazer N. Clinical experience using the Androderm testosterone transdermal system in hypogonadal adolescents and young men with beta-thalassemia major. **J Pediatr Endocrinol Metab.** 1998;11 Suppl 3:891-900. PMID: 10091163.
 - 15) Mayo A, Macintyre H, Wallace AM, Ahmed SF. Transdermal testosterone application: pharmacokinetics and effects on pubertal status, short-term growth, and bone turnover. **J Clin Endocrinol Metab.** 2004 Feb;89(2):681-7. doi: 10.1210/jc.2003-031086. PMID: 14764781.

- 16) Rogol AD, Swerdloff RS, Reiter EO, Ross JL, ZumBrunnen TL, Pratt GA, Brennan JJ, Benesh J, Kan-Dobrosky N, Miller MG. A multicenter, open-label, observational study of testosterone gel (1%) in the treatment of adolescent boys with klinefelter syndrome or anorchia. **J Adolesc Health**. 2014 Jan;54(1):20-5. doi: 10.1016/j.jadohealth.2013.07.021. Epub 2013 Sep 13. PMID: 24035132.
- 17) Mehta A, Clearman T, Paduch DA. Safety and efficacy of testosterone replacement therapy in adolescents with Klinefelter syndrome. **J Urol**. 2014 May;191(5 Suppl):1527-31. doi: 10.1016/j.juro.2013.09.015. Epub 2014 Mar 26. PMID: 24679877.
- 18) Chioma L, Cappa M. Hypogonadism in male infants and adolescents: new androgen formulations. **Horm Res Paediatr**. 2021 Dec 16. doi: 10.1159/000521455. Epub ahead of print. PMID: 34915486.
- 19) Zacharin MR, Warne GL. Treatment of hypogonadal adolescent boys with long acting subcutaneous testosterone pellets. **Arch Dis Child**. 1997 Jun;76(6):495-9. doi: 10.1136/adc.76.6.495. PMID: 9245845; PMCID: PMC1717210.
- 20) Moskovic DJ, Freundlich RE, Yazdani P, Lipshultz LI, Khera M. Subcutaneous implantable testosterone pellets overcome noncompliance in adolescents with Klinefelter syndrome. **J Androl**. 2012;33(4):570-573.
- 21) Wisniewski AB, Batista RL, Costa EMF, Finlayson C, Sircili MHP, Dénes FT, Domenice S, Mendonca BB. Management of 46,XY Differences/Disorders of Sex Development (DSD) Throughout Life. **Endocr Rev**. 2019 Dec 1;40(6):1547-1572. doi: 10.1210/er.2019-00049. PMID: 31365064.
- 22) Grino PB, Isidro-Gutierrez RF, Griffin JE, Wilson JD: Androgen resistance associated with a qualitative abnormality of the androgen receptor and responsive to high dose androgen therapy. **J Clin Endocrinol Metab** 1989; 68: 578–584.
- 23) Weidemann W, Peters B, Romalo G, Spindler KD, Schweikert HU: Response to androgen treatment in a patient with partial androgen insensitivity and a mutation in the deoxyribonucleic acid-binding domain of the androgen receptor. **J Clin Endocrinol Metab** 1998; 83: 1173–1176. 20)
- 24) Price P, Wass JA, Griffin JE, et al. High dose androgen therapy in male pseudohermaphroditism due to 5 alpha-reductase deficiency and disorders of the androgen receptor. **J Clin Invest** 1984;74(4):1496e508

- 25) Vogiatzi M, Tursi JP, Jaffe JS, Hobson S, Rogol AD. Testosterone Use in Adolescent Males: Current Practice and Unmet Needs. **J Endocr Soc.** 2020;30;5(1):bvaa161. doi: 10.1210/jendso/bvaa161. PMID: 33294762; PMCID: PMC7705876.
- 26) Contreras MF, Raisingani M, Prasad K, Franklin B, Shah B. Transdermal testosterone gel for induction and continuation of puberty in adolescent boys with hepatic dysfunction. **J Pediatr Endocrinol Metab.** 2017 Jan 1;30(1):105-109. doi: 10.1515/jpem-2016-0201. PMID: 27997352.
- 27) <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2014/07/primary-ovarian-insufficiency-in-adolescents-and-young-women>.
- 28) Gravholt, C.H. Hormone replacement therapy in Turner syndrome is important—a new meta-analysis points at many shortcomings in the available literature. **Endocrine,** 2017;55, 329–330.
- 29) Zucker R, Reisman T, Safer JD. Minimizing Venous Thromboembolism in Feminizing Hormone Therapy: Applying Lessons From Cisgender Women and Previous Data. **Endocr Pract.** 2021 Jun;27(6):621-625. doi: 10.1016/j.eprac.2021.03.010. Epub 2021 Apr 2. PMID: 33819637.
- 30) Zaiem F, Alahdab F, Al Nofal A, Murad MH, Javed A. Oral versus transdermal estrogen in turner syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Endocr Pract.** 2017 Apr 2;23(4):408-421. doi: 10.4158/EP161622.OR.
- 31) Elsedfy HH, Hamza RT, Farghaly MH, Ghazy MS. Uterine development in patients with Turner syndrome: relation to hormone replacement therapy and karyotype. **J Pediatr Endocrinol Metab.** 2012;25(5-6):441–445
- 32) Klein KO, Phillips SA. Review of Hormone Replacement Therapy in Girls and Adolescents with Hypogonadism. **J Pediatr Adolesc Gynecol.** 2019 Oct;32(5):460-468. doi: 10.1016/j.jpag.2019.04.010. Epub 2019 May 3. PMID: 31059821.
- 33) Klein KO, Rosenfield RL, Santen RJ, Gawlik AM, Backeljauw PF, Gravholt CH, Sas TCJ, Mauras N. Estrogen Replacement in Turner Syndrome: Literature Review and Practical Considerations. **J Clin Endocrinol Metab.** 2018 May 1;103(5):1790-1803. doi: 10.1210/jc.2017-02183. PMID: 29438552.
- 34) Ruggiero RJ, Likis FE. Estrogen: physiology, pharmacology, and formulations for replacement therapy. **J Midwifery Womens Health.** 2002 May-Jun;47(3):130-138. doi: 10.1016/S1526-9523(02)00233-7. PMID: 12071379.

- 35) Cools M, Nordenström A, Robeva R, Hall J, Westerveld P, Flück C, Köhler B, Berra M, Springer A, Schweizer K, Pasterski V; COST Action BM1303 working group 1. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a Consensus Statement. **Nat Rev Endocrinol**. 2018 Jul;14(7):415-429. doi: 10.1038/s41574-018-0010-8. PMID: 29769693; PMCID: PMC7136158.
- 36) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline. **Fertil Steril**. 2017;107(1): 43–51.
- 37) Orbak Z, Sağsöz N, Alp H, Tan H, Yildirim H, Kaya D. Pelvic ultrasound measurements in normal girls: relation to puberty and sex hormone concentration. **J Pediatr Endocrinol Metab** 1998;11:525–530.
- 38) Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. **Cochrane Database Syst Rev**. 2017 Jan 17;1(1):CD004143. doi: 10.1002/14651858.CD004143.pub5. PMID: 28093732; PMCID: PMC6465148.
- 39) Papadimitriou DT, Linglart A, Morel Y, Chaussain JL. Puberty in subjects with complete androgen insensitivity syndrome. **Horm Res** 2006; 65(3):126-31.
- 40) Birnbaum W, Marshall L, Werner R, Kulle A, Holterhus PM, Rall K, Köhler B, Richter-Unruh A, Hartmann MF, Wudy SA, Auer MK, Lux A, Kropf S, Hiort O. Oestrogen versus androgen in hormone-replacement therapy for complete androgen insensitivity syndrome: a multicentre, randomised, double-dummy, double-blind crossover trial. **Lancet Diabetes Endocrinol**. 2018 Oct;6(10):771-780. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30197-9. Epub 2018 Jul 31. PMID: 30075954.
- 41) Batista RL, Mendonca BB. Testosterone replacement in androgen insensitivity: is there an advantage? **Ann Transl Med**. 2018 Nov;6(Suppl 1):S85. doi: 10.21037/atm.2018.10.73. PMID: 30613660; PMCID: PMC6291578.

CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU OLAN BİREYLERİN UZUN DÖNEM İZLEMİ

Heves Kırmızıbekmez

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Çocuk Endokrinolojisi Kliniği

Cinsiyet gelişim bozukluğu olan bireylerin kromozom yapısı, gonad özellikleri, iç ve dış genital yapının durumuna göre multidisipliner ekip değerlendirmesi sonucu yetiştirileceği cinsiyet belirlenir. Bu zor sürecin ardından bebeklikten çocukluğa, ergenliğe ve erişkin yaşlara kadar bireyin anatomik özellikleri, psikoseksüel gelişimi, olası cerrahi düzeltmelerin zamanlaması, hormon tedavilerinin değerlendirilmesi, eşlik edebilecek sağlık sorunlarının zamanında tanısı için rutin incelemeler, cinsel fonksiyonlar ve fertilité durumunun değerlendirilmesi uzun dönem izlemin temelini oluşturmaktadır. Son yıllarda yapılan araştırmalar özellikle bu hastaların erişkin yaşlarda karşılaştıkları fonksiyonel ve psikososyal sorunlara, ve komorbiditelere daha fazla odaklanmıştır. Bunların sonuçları da zor olgularda cinsiyet seçimi aşamasında yol gösterici olmaktadır. Multidisipliner deneyimli bir ekipçe izlenen ve yapılandırılmış standart erişkinine geçiş protokolleri olan merkezlerde izlenen hastaların uzun dönemde fiziksel ve psikolojik sağlık parametrelerinin daha iyi olduğu gözlenmektedir (1) D III.

Cinsiyet gelişim bozukluğu (CGB) olgularının uzun dönem izleminde büyümenin izlenmesi, kalp-damar sağlığı açısından riskli durumların saptanması, kemik sağlığının değerlendirilmesi, cerrahi ve hormonal tedavi etkinliklerinin denetimi, psikiyatrik izlem, bilgilendirme, sosyal uyumun değerlendirilmesi, tümör riski ile ilgili önlemlerin alınması ve sağlıklı geçiş sürecinin sağlanması gerekmektedir.

Büyümenin İzlemi:

Cinsiyet gelişim bozukluğu olgularında, özellikle de ömür boyu glukokortikoid replasman tedavisinin uygulandığı konjenital adrenal hiperplazide (KAH), izleminde vücut ağırlığı, boy ve vücut kitle indeksinin (VKİ) düzenli ölçümü ve büyümenin izlemi önemlidir. Büyüme hızının izlemi ve hormon düzeylerine göre doz düzenlemesinin üç ayda bir yapılması gerekmektedir

Konjenital adrenal hiperplazi olgularında glukokortikoid tedavisinin yetersiz olduğu durumlarda baskılanamayan adrenal androjenler kemik yaşının hızlı ilerlemesine neden olurken, fazla tedavi durumunda ise uzun sürede glukokortikoidlerin büyümeyi baskılayıcı etkisi ortaya çıkar ve ideal denge sağlanamadığında erişkin boy olumsuz etkilenir (2) D III.

Günde 17 mg/m² üzerindeki hidrokortizon dozları her iki cinsiyette de büyüme hızının azalmasıyla ilişkili bulunmuş ve final boyun genetik potansiyelin alt sınırında olmasına yol açtığı sonucuna varılmıştır (3) D II-3. Bu nedenle, glukokortikoid dozları ayarlanırken hastanın androjen fazlalığı semptom ve bulguları ve serum steroid hormon düzeyleri, büyüme hızı, fiziksel gelişim ve kemik yaşı olgunlaşma hızının tümü göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavi izleminde 17OHP düzeyinin çok baskılı olması fazla tedavinin göstergesi olup normalleştirmeye çalışmamak gerektiği ve 4-12 ng/ml arasında tutulmasının yeterli olduğu belirtilmektedir. Androstenedion düzeyi ise yeterli tedavinin göstergesi olarak yaşa ve cinsiyete göre normal referans değerlerde tutulmalıdır (4) D III. Büyüme hızının izlemi ve hormon düzeylerine göre doz düzenlemesinin üç ayda bir yapılması gerekmektedir (5) D III. Final boyun daha iyi olabilmesi için cins steroidlerin blokajı, büyüme hormonu ve GnRH analog tedavileri denenmektedir. Henüz kullanımları güçlü kanıta dayalı olmayan bu tedavilerin özellikle öngörülen erişkin boyu <-2,25 SDS olan hastalarda kullanımı düşünülebilir ve kontrollü çalışmalara öncülük edebilir (5).

Kalp-Damar Sağlığı:

Metabolik sendrom ve ilişkili komorbiditelerden korunmak için KAH'li hastalarda VKİ'ni normal aralıkta tutmaya yönelik sağlıklı yaşam tarzı benimsenmesi konusunda erken yaşta danışmanlık verilmesi önerilmektedir.

Çalışmalarda KAH'li çocukların neredeyse yarısının fazla tartılı olduğu, obezite sıklığının ise %16-24 arasında değiştiği saptanmıştır (6-8) D II-3. 2017'de geniş bir kohortta boya-göre düzeltilmiş beden kütle indeksi persentilleri kullanılarak yapılan bir çalışmada obezite sıklığı eski çalışmalara göre daha az olmakla birlikte yine de fazla tartılı olma ile obezite riskinin yüksek olduğu ve adipoz rebound yaşının erkene kaydığı bildirilmiştir (9) D II-3. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında KAH hastalarında artmış sistolik ve diyastolik kan basınçları, HOMA-IR değerleri ve karotis intima media kalınlığı saptanmıştır. Bazı çalışmalar hipertansiyon, hiperlipidemi, atriyal fibrilasyon, venöz tromboembolizm, obezite ve diyabet sıklığının daha yüksek olabileceğini düşündürmekle birlikte kardiyak olaylarla ilgili veriler yetersiz ve bunlar kanıt düzeyleri yüksek çalışmalar değildirler (10) D I-2. Genel olarak KAH'li kadınlar fazla tartılı olmakla birlikte 30 yaş üzeri bireylerde gerek yağ kütlesi, gerekse metabolik ve kardiyak komplikasyonların prevalansı anlamlı derecede yüksek saptanmamıştır. Prevalansı sağlıklı popülasyona göre belirgin olarak artmış tek metabolik bozukluk gestasyonel diyabettir (11) D III. Bu nedenle KAH hastalarında rutin kardiyak ve metabolik taramalar önerilmemekte, tüm bireylerde olduğu gibi metabolik ve kardiyak sorunlar açısından erken dönemde yaşam tarzı düzenlemesi önerilmektedir (5). Özellikle

adölesan dönemde adrenal hiperandrojenizmi baskılamak için glukokortikoid dozunu artırmak gerekebileceğinden glukokortikoid fazlalığı bulguları ve ateroskleroz açısından risk faktörleri daha dikkatli değerlendirilmelidir.

Mineralokortikoid öncüllerinde artış ile karakterize KAH olgularında düzenli kan basıncı izlemi gerekmektedir.

11-beta hidroksilaz eksikliği olgularında obezite sıklığının 21-hidroksilaz eksikliğinde olduğu gibi artmış olarak saptandığı bazı çalışmalar vardır, fakat tip-2 diyabet ve gestasyonel diyabet sıklığının arttığına dair yeterli veri bulunmamaktadır. Takipte kan basıncının ve potasyumun normal düzeylerde tutulması, yeterli mineralokortikoid supresyonu belirteci olarak “ölçülebilir renin düzeyi” kullanılması, virilizasyon bulguları, steroid yan etkilerinin klinik bulguları, büyüme hızı ve kemik yaşının izlenmesi önerilmektedir. Hem yeterince kontrol edilemeyen hipertansiyon, hem de steroid fazlalığı kardiyak ve metabolik sorunlara yol açacağı için dengenin sağlanması önemlidir. Mineralokortikoid öncüllerinde artış ile karakterize 17-alfa hidroksilaz ve POR (p-450 oksidoredüktaz) eksikliğinde de dikkatli kan basıncı izlemi önemlidir (12) D III. 17-alfa hidroksilaz eksikliğinde deoksikortikosteron ve kortikosteron düzeyleri artmış olduğundan hipertansiyon ve hipokalemi görülebilir. Hipertansiyonu kontrol altında tutmak için düşük doz deksametazon (0,125-0,5 mg/gün) etkilidir. Bazen mineralokortikoid antagonistleri de kullanılabilir. Östrojen verilen kız hastalarda hipertansiyon eğilimi daha fazla olduğundan kan basıncı izlemi daha dikkatli yapılmalıdır (13) D III.

Androjen insensitivitesi olgularında androjen etkisinde azalma obezite ve insülin direnci riskini artırır, lipid profilindeki değişiklikler hızlanmış ateroskleroza zemin hazırlar. Kalp-damar sağlığı açısından da düzenli izlem ve gerekirse medikal tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir (14) D III.

Kemik Sağlığı:

Tüm KAH olgularında geçiş döneminde ve sonrasında erişkin izlemde, ortalamanın üzerinde uzun süreli glukokortikoid dozuna maruz kalan veya minör travma ile kırığı olan tüm hastalarda kemik mineral yoğunluğu taraması yapılması önerilir.

Kemik sağlığı açısından çocukluk yaşlarından itibaren yeterli D vitamini ve kalsiyum alımı ile birlikte düzenli fizik aktivite ve ağırlık egzersizleri özendirilmelidir (5).

Çocukluk çağında yapılan çalışmalarda kullanılan ilacın ne olduğu, tedavi süresi ve androjen düzeylerinden bağımsız olarak kemik yoğunluğu üzerinde olumsuz bir etki saptanmamışken, erişkin kadınlarda kümülatif steroid dozu ile kemik mineral yoğunluğu arasında negatif korelasyon ve osteopeni sıklığında artış saptanmıştır (15-19).

Androjen insensitivitesi olgularında gonadektomi yapılmışsa optimal kemik sağlığı için hormon replasman tedavilerine tam uyum, sağlıklı yaşam tarzı, düzenli egzersiz, kalsiyum ve D vitamini yeterli alınmasına dikkat edilmelidir. Östrojen replasmanının genç erişkin yaşlarda daha yüksek dozlarda olmak üzere transdermal 17-beta östradiol ile yapılması önerilmektedir. Progesteron gereksiz, hatta kemik üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle kontraendikedir (14).

Tümör Riski Olanlarda İzlem:

Erişkin KAH hastalarında yapılan bir çalışmada, özellikle yetersiz glukokortikoid tedavi alanlarda, normal popülasyona oranla iyi huylu adrenal kitlelerin prevalansında artış bildirilmiştir (20) D II-3. Birkaç erişkinde kitle basısı nedeniyle cerrahi tedavi gerektiren büyük adrenal miyelolipomlar bildirilmiş (21) D II-3. Fakat KAH hastalarının uzun dönem izleminde adrenal kitleler için rutin tarama önermek için yeterli veri bulunmamaktadır.

Tam XY gonadal disgenezi (Swyer sendromu) durumunda normal kadın iç ve dış genital yapısı ile birlikte bant gonadlar bulunur. Gonadoblastom ve disgerminom riski nedeniyle tanı sonrası en kısa zamanda gonadektomi yapılmalıdır (22) D III. Kısmi gonadal disgenezi, geniş bir testiküler fonksiyon yelpazesine ve buna bağlı olarak da geniş bir fenotip yelpazesine sahip olabilir. Gonadal disgenezi ve Y kromozomunun varlığı disgenezi derecesine bağlı olarak değişen gonadoblastom riski oluşturur. Ancak parsiyel gonadal disgenezide gonadektomi zamanlaması konusunda literatürde kanıta dayalı ve net bir öneri bulunmamaktadır. Parsiyel gonadal disgenezisi olan erkek çocuklar için fibrotik (bant) gonadların çıkarılmasını ve disgenetik gonadların skrotuma getirilmesi önerilmiştir. Ancak disgenetik gonad skrotuma getirilse veya zaten skrotal pozisyonda olsa bile gonadal tümör riski azalmaz ve yıllık ultrasonografi ile rutin klinik izlem ve şüpheli olgularda gonadal biyopsi önerilmektedir (23) D III.

Testiküler veya ovotestiküler CGB'de seminoma, gonadoblastoma ve disgerminoma gibi tümörler gelişebilir. Malignite riski 46,XY bireylerde %3 kadarken 46,XX olanlarda daha düşüktür. Yetiştirilen cinsiyete uygun cerrahi düzeltmeler, cins steroid replasmanı ve tümör varlığı durumunda cerrahi ve kemoterapi uygulanabilir (24) D III. Karma gonadal disgenezi (46,X0/46,XY): Genellikle sağ gonad testis, sol gonad bant olarak gelişir. Disgenetik gonadda gonadoblastom riski yüksektir (%15-35) ve en kısa zamanda gonadektomi yapılır. Diğer taraftan normal veya disgenetik olabilecek olan gonad skrotal yerleşimli ise periyodik fizik muayene ve USG ile izlenebilir. Fonksiyonel testis dokusunun varlığını saptamak için HCG testi yapılabilir. Kız olarak yetiştirilen olgulara prepubertal dönemde erken bilateral gonadektomi hem virilizasyonu hem de tümör oluşumunu önlemek için yapılır (25) D II-3.

46,XY CGB olgularında 5-alfa redüktaz eksikliği gonadal tümör açısından bilinen bir riske sahip değilken testislerin skrotuma indirilme süresi neoplazi riski konusunda belirleyici olmaktadır (23, 26) D II-1. Tam androjen duyarsızlığında genelde çocukluk çağında gonadektomi yapılmakla birlikte son yıllarda düşük tümör riski, pubertede androjenlerin aromatisasyonu ile meme büyümesi ve normal kemik yoğunluğunun sağlanması açısından gonadektominin adölesan yaşa ertelenmesi kabul görmektedir. Germ hücreli tümör sıklığı %1-2 olarak bildirilmiştir ve gonadektomiye kadar ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme yapılabilir fakat in-situ germ hücreli tümörlerde görüntüleme başarılı değildir. Ayrıca tümör belirteçleri (alfa-fetoprotein, beta-hCG) en sık germ hücreli tümör olan seminomalarda artmadığından takipte değerli değildir. Yeni belirteçler (spesifik mikro-RNA, tek nükleotid polimorfizmleri (SNPs)) üzerinde çalışılmaktadır. Kısmi duyarsızlıkta tümör sıklığı daha yüksek (yaklaşık %15) olup, intraabdominal olanlar için %50'ye kadar çıkmaktadır. Kız olarak büyütülenlerde erken gonadektomi, erkeklerde ise gecikmeden orşidopeksi yapılmalıdır (14).

Psikososyal Durumun İzlemi:

Son yıllarda nadir hastalıklarda bireylerin yaşam kalitesini anlamaya yönelik yapılan çalışmalara ağırlık verilmiş, özellikle erişkin dönemde psikiyatrik sorunlar ve cinsiyet hoşnutsuzluğu değerlendirilmiştir. Kadın olarak yetişen KAH olgularında ağır enzim eksikliğinde dahi cinsiyet değişimi yönelimi olmadığı, erkek olarak yetiştirilmiş bireylerde psikiyatrik sorunlar ve cinsiyet hoşnutsuzluğunun daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir (27) D I-2. Ülkemizde adölesanlarda yapılan bir çalışmada ise 46,XX kız yönünde yetiştirilmiş KAH olgularında yaşam kalitesi göstergeleri 46,XY androjen sentez kusuru olanlardan daha düşük saptanmıştır (28) D II-1. Bu olgular yalnızca atipik genital gelişimin ötesinde ömür boyu süren, düzenli ilaç kullanması ve kontrollere gelmesini gerektiren, tedavinin aksaması durumunda ciddi mortalite ve morbidite olasılığı olan bir hastalığa sahip olmaları nedeniyle psikososyal desteğe daha fazla ihtiyaç duyarlar. Psikolojik etkileri nedeniyle KAH olan kızlarda cerrahi düzeltmenin ardından tekrar bir müdahale planlanmıyorsa, gecikmiş veya ağrılı menstruasyon yoksa, cinsel aktivite veya gebelik planlanmıyorsa rutin kontrollerde genital muayene yapılmaması önerilmektedir. Adölesan kızlarda muayene veya düzeltici girişim gerekiyorsa genel anestezi altında yapılmalıdır.

46,XY CGB olgularında ağır virilizasyon kusuru olanlarda cinsiyet kararı zorluğu yaşanmış, hatta genetik ve anatomik yapısına uygun olmayan yanlış cinsiyette yetiştirilmiş olma olasılığı yüksektir. Bu durumda cinsel kimliği gelişmiş bireyde hayatına devam edeceği

cinsiyete uygun cins steroid replasman tedavileri uygulanmaktadır. Hormon replasman tedavileri genel iyilik halini, psikoseksüel ve psikososyal gelişimi olumlu etkiler (29) D III.

Ağır 5-alfa redüktaz eksikliği ve kısmi androjen insensitivitesi olanlardan kız olarak yetişmiş fakat gonadektomi yapılmamış olan olgular pubertede virilizasyon nedeniyle cinsiyet değişimi talebinde bulunabilir ve bu durumda multidipliner cinsiyet araştırma komisyonu tarafından değerlendirme gerekir.

Androjen duyarsızlık sendromu olgularında psikiyatrik bozukluklar, davranış bozuklukları, artmış kaygı düzeyi ve obsesif-kompulsif bozukluk sıklığı artmıştır ve bu olgular yaşam boyu psikiyatrik değerlendirmeye ihtiyaç duyabilmektedir (30, 31) DII-2.

Geçiş Süreci:

Adölesan yaş dönemi bireylerin hem biyolojik hem de psikososyal açıdan en fazla farklılaştıkları ve bu nedenle profesyonel desteğe en çok ihtiyaç duydukları dönemdir. Geçiş sürecinde mutlaka genç bireyin ilgili disiplinlerle görüşmelerini birebir kendisinin yapması ve fiziksel ve ruhsal sağlık sorumluluğunu kendisinin üstlenmesi için teşvik edilmesi gerekmektedir (32) D III.

Konjenital adrenal hiperplazi ömür boyu glukokortikoid tedavisi ve genellikle ek olarak mineralokortikoid replasmanı gerektirir. Erişkin takibine geçişin pediatrik endokrinolojiden çıkarılmadan birkaç yıl önce başlaması, bu geçiş sırasında pediatrik ve erişkin endokrinologlar, pediatrik cerrahlar, üreme konusunda uzman jinekolog ve ürologlardan oluşan ekibin değerlendirmesi önerilmektedir (5). Pediatrik endokriniden ayrılmadan önce vurgulanması gereken en önemli nokta glukokortikoid tedavisinin aksatılmasının ciddi hayati tehlikesi olan adrenal krize ve depresyona yol açabileceğidir (33) D I.

Adrenal steroidogenez kusurunun da eşlik ettiği testosteron sentez kusuru olgularında uzun dönemde glukokortikoid eksikliği veya fazlalığının klinik bulguları açısından takibi, büyümenin izlemi, stres durumlarında acil önlemlerin alınması önemlidir.

Geçiş öncesi kemik sağlığı açısından kemik mineral yoğunluğu ölçümü, ayrıca erkeklerde testiküler rest tümörü açısından ultrasonografi incelemesi önerilir (5).

Geçiş sürecinde cerrahi ekip ile işbirliği: Kadın yönünde genital düzeltme yapılmış olan olguların adölesan dönemde yapılacak olan vajinal dilatasyon uygulamaları, erkek yönünde yetişmiş olanların ürogenital düzeltmelerinin tamamlanması, gerektiğinde histerektomi, mastektomi operasyonlarının gerçekleştirilmesi için geçiş döneminde multidisipliner ekip tarafından mutlaka bir yeniden-değerlendirme yapılmalıdır.

Adrenal kitleler, testiküler adrenal rest tümörler açısından gerekli görüntülemeler yapılmalıdır. Cins kromozom bozukluğu olanlarda gonadların bant veya disgenetik olduğu durumda ve kız cinsiyette bilateral gonadektomi yapılması gerekir. Fakat, skrotal yerleşimli ve normal görünümde olan testisin çıkarılması veya biyopsi ile incelemenin zamanlaması konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Ancak tümör riski bu bireylerde yaşla birlikte belirgin olarak artmaktadır (23).

46,XY CGB olgularında erkek olarak yetiştirilmiş bireylerde inmemiş testis, azalmış sperm sayısı, üretral striktürler, fistüller sıktır. Kız olarak yetiştirilenlerde ise erken dönemde gonadektomi, dış genital yapının rekonstrüksiyonu yapıp, adölesan dönemde vajinoplasti uygulanacağından cerrahi ekibin takibinden çıkması sağlanmalıdır.

Bireyin tanısı, erkek veya kadın yönünde yetişmiş olması, gonadlar ve genital yapının anatomik ve fizyolojik durumuna göre fertilité potansiyelinin değerlendirilip geçiş sonrası ilgili disiplin ile bağlantısının kurulması gerekir.

Geçiş sürecinde jinekoloji ile işbirliği: Kadınlarda fertilité açısından mevcut hormonal döngünün ve anatomik durumun jinekolog tarafından detaylı değerlendirmesi gerekir. Klasik KAH olan kadınlarda gebelik oluşumu yaklaşık %90 civarında iken canlı doğum oranı normal popülasyona göre oldukça düşüktür (34) D II-3. Gebelikte normalde fizyolojik olarak seks hormon bağlayıcı globulin ve kortizol bağlayıcı globulin arttığından kortizol ve androjenler artmakta olup, klasik KAH hastası olan gebede androjen düzeylerine göre glukokortikoid dozu ayarlaması yapılamayacaktır. Adrenal yetmezliğin klinik bulgularının yakından takibi ve 24. gebelik haftasından itibaren glukokortikoid ve mineralokortikoid dozlarında %20-40 oranında artış yapılması, doğum veya cerrahi durumlarında stres dozu uygulaması gerekmektedir. Gebelikte veya gebelik planlanan dönemlerde glukokortikoid tedavisinde deksametazon veya plansetada inaktive olmayan ve fetüse geçebilecek olan steroidlerin kullanılmaması önerilmelidir (35) D II-2.

Ülkemizde yapılan tarama programı kapsamında 2020'de yayınlanan son pilot çalışma sonuçlarına göre 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH insidansı 1:15,067; 11-beta hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH insidansı 1:60,270 olarak bildirilmiş olup, otozomal resesif kalıtım paterni göz önüne alınarak klasik KAH hastalarına geçiş döneminde, erişkin non-klasik KAH hastalarına gebelik düşünmeden öncesinde ve KAH hastalarının partnerlerine genetik danışmanlık önerilmelidir (5, 35)

Geçiş sürecinde üroloji ile işbirliği: Parsiyel gonadal disgenezisi olan hastaların bir çoğunda spermatogenez kusuruna da bağlı infertilite varken bazıları fertil de olabilir. 5-alfa redüktaz eksikliği olan ve erkek olarak yetiştirilmiş hastalarda daha yüksek dihidrotestosteron

düzeyi elde edebilmek için yüksek doz testosteron gerekmektedir. Tedavide testosterondan çok daha potent olan, virilizasyonu daha kısa sürede sağlayan, aromatize olmadığı için kemik yaşı ilerlemesi ve jinekomastiye yol açmayan dihidrotestosteron jel kullanımı tercih edilir. Tam ve kısmi androjen duyarsızlığı hastaları infertildir. Yüksek doz testosteron uygulanması sonrası intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu yöntemi ile fertilitte sağlanabilmiş bir kısmi androjen insensitivitesi olgusu bildirilmiştir. Çok hafif formu olan hafif androjen insensitivitesi olanlarda fertilitteyi sağlayacak kadar reseptör aktivitesi bulunabilmektedir (36, 37) D III. Hipospadias için tamamlayıcı prosedür uygulanabileceğinden ve uzun dönemde komplikasyonlar açısından izlemde olması gerekebilir.

Geçiş Süreci evreleri (38) D III:

12-13 yaş: Puberte bulgularının değerlendirilmesi ve gerekirse yetiştiği cinsiyete uygun puberte indüksiyonu

14-16 Yaş: Mevcut cinsiyet gelişim farklılığı durumunun açıklanması, sebep ve sonuçlarının anlatılması, muayene ve gelecekteki takip durumunun birlikte planlanması

16-18 yaş: Gerekli ise cerrahi düzeltmeler, kızlarda vajinal dilatasyon uygulama süreci

18-21 yaş: Gonadektomi veya diğer geri dönüşümsüz cerrahi tedavilerin planlanması, hormon replasman tedavileri, erişkin kliniklere nakil

Erişkin Kliniklere Nakil Öncesi Kontrol Listesi:

1. Adrenal yetmezlikli hastaların tedavilerinin hayati önemi, stres durumlarında önlemler, acil durumlarda bilgilendirici (kart, bileklik ...), tedavi aksarsa risklerin hastaya birebir anlatılması
2. Epikrizde geçirmiş olduğu cerrahi tedaviler, kullanmış olduğu ve kullanmaya devam edeceği ilaç ve hormon tedavilerin bilgisinin verilmesi
3. Büyüme en iyi şekilde sağlamak amacıyla verilmiş olan ek tedaviler (antiandrojenler, aromataz inhibitörleri, büyüme hormonu) varsa bunların uygulandıkları süre ve etkinlik konusunda epikrizde bilgi verilmesi
4. Boy, vücut ağırlığı, VKİ, kan basıncı, glukoz ve lipid profilinin denetlenmesi
5. Kemik sağlığı açısından risk durumları ve gerekirse kemik mineral yoğunluğu ölçümü
6. Testiküler adrenal rest tümör açısından KAH hastalarına skrotal ultrasonografi
7. Tümör riski açısından gereken önlemlerin alınmış olması
8. Geçiş süreci ve nakil öncesi psikososyal değerlendirme için Çocuk Psikiyatrisi konsültasyonu ve gerekirse psikolog ve sosyal hizmet uzmanı desteğinin sağlanması
9. Fertilitte potansiyelinin değerlendirilip Jinekoloji veya Üroloji ile konsültasyonu

10. Genetik danışmanlık açısından değerlendirilmesi

KAYNAKLAR:

1. Cools, M., Nordenström, A., Robeva, R., Hall, J., Westerveld, P., Flück, C., Köhler, B., Berra, M., Springer, A., Schweizer, K., Pasterski, V., & COST Action BM1303 working group 1 (2018). Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a Consensus Statement. *Nature reviews. Endocrinology*, 14(7), 415–429.
2. Trapp, C. M., Speiser, P. W., & Oberfield, S. E. (2011). Congenital adrenal hyperplasia: an update in children. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 18(3), 166–170.
3. Bonfig, W., Pozza, S. B., Schmidt, H., Pagel, P., Knorr, D., & Schwarz, H. P. (2009). Hydrocortisone dosing during puberty in patients with classical congenital adrenal hyperplasia: an evidence-based recommendation. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 94(10), 3882–3888.
4. Merke, D. P., & Bornstein, S. R. (2005). Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet (London, England)*, 365(9477), 2125–2136.
5. Speiser, P. W., Arlt, W., Auchus, R. J., Baskin, L. S., Conway, G. S., Merke, D. P., Meyer-Bahlburg, H., Miller, W. L., Murad, M. H., Oberfield, S. E., & White, P. C. (2018). Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 103(11), 4043–4088.
6. Völkl, T. M., Simm, D., Körner, A., Rascher, W., Kiess, W., Kratzsch, J., & Dörr, H. G. (2009). Does an altered leptin axis play a role in obesity among children and adolescents with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency?. *European journal of endocrinology*, 160(2), 239–247.
7. Völkl, T. M., Simm, D., Beier, C., & Dörr, H. G. (2006). Obesity among children and adolescents with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics*, 117(1), e98–e105.
8. Cornean, R. E., Hindmarsh, P. C., & Brook, C. G. (1998). Obesity in 21-hydroxylase deficient patients. *Archives of disease in childhood*, 78(3), 261–263.
9. Sarafoglou, K., Forlenza, G. P., Yaw Addo, O., Kyllö, J., Lteif, A., Hindmarsh, P. C., Petryk, A., Gonzalez-Bolanos, M. T., Miller, B. S., & Thomas, W. (2017). Obesity in children with congenital adrenal hyperplasia in the Minnesota cohort: importance of adjusting body mass index for height-age. *Clinical endocrinology*, 86(5), 708–716.
10. Tamhane, S., Rodriguez-Gutierrez, R., Iqbal, A. M., Prokop, L. J., Bancos, I., Speiser, P. W., & Murad, M. H. (2018). Cardiovascular and Metabolic Outcomes in Congenital Adrenal

Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 103(11), 4097–4103.

11. Moyer, V. A., & U.S. Preventive Services Task Force (2014). Screening for gestational diabetes mellitus: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of internal medicine*, 160(6), 414–420.
12. Bonamichi, B. D., Santiago, S. L., Bertola, D. R., Kim, C. A., Alonso, N., Mendonca, B. B., Bachega, T. A., & Gomes, L. G. (2016). Long-term follow-up of a female with congenital adrenal hyperplasia due to P450-oxidoreductase deficiency. *Archives of endocrinology and metabolism*, 60(5), 500–504.
13. Mendonca, B. B., Costa, E. M., Belgorosky, A., Rivarola, M. A., & Domenice, S. (2010). 46,XY DSD due to impaired androgen production. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 24(2), 243–262.
14. Kosti, K., Athanasiadis, L., & Goulis, D. G. (2019). Long-term consequences of androgen insensitivity syndrome. *Maturitas*, 127, 51–54.
15. Girgis, R., & Winter, J. S. (1997). The effects of glucocorticoid replacement therapy on growth, bone mineral density, and bone turnover markers in children with congenital adrenal hyperplasia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 82(12), 3926–3929.
16. Gussinyé, M., Carrascosa, A., Potau, N., Enrubia, M., Vicens-Calvet, E., Ibáñez, L., & Yeste, D. (1997). Bone mineral density in prepubertal and in adolescent and young adult patients with the salt-wasting form of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics*, 100(4), 671–674.
17. Mora, S., Saggion, F., Russo, G., Weber, G., Bellini, A., Prinster, C., & Chiumello, G. (1996). Bone density in young patients with congenital adrenal hyperplasia. *Bone*, 18(4), 337–340.
18. Arlt, W., Willis, D. S., Wild, S. H., Krone, N., Doherty, E. J., Hahner, S., Han, T. S., Carroll, P. V., Conway, G. S., Rees, D. A., Stimson, R. H., Walker, B. R., Connell, J. M., Ross, R. J., & United Kingdom Congenital Adrenal Hyperplasia Adult Study Executive (CaHASE) (2010). Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 95(11), 5110–5121.
19. Finkelstein, G. P., Kim, M. S., Sinaii, N., Nishitani, M., Van Ryzin, C., Hill, S. C., Reynolds, J. C., Hanna, R. M., & Merke, D. P. (2012). Clinical characteristics of a cohort of 244 patients with congenital adrenal hyperplasia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 97(12), 4429–4438.

20. Jaresch, S., Kornely, E., Kley, H. K., & Schlaghecke, R. (1992). Adrenal incidentaloma and patients with homozygous or heterozygous congenital adrenal hyperplasia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 74(3), 685–689.
21. Nermoen, I., Rørvik, J., Holmedal, S. H., Hykkerud, D. L., Fougner, K. J., Svartberg, J., Husebye, E. S., & Løvås, K. (2011). High frequency of adrenal myelolipomas and testicular adrenal rest tumours in adult Norwegian patients with classical congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase deficiency. *Clinical endocrinology*, 75(6), 753–759.
22. Capito, C., Leclair, M. D., Arnaud, A., David, A., Baron, S., Corradini, N., & Hérouy, Y. (2011). 46,XY pure gonadal dysgenesis: clinical presentations and management of the tumor risk. *Journal of pediatric urology*, 7(1), 72–75.
23. Abacı, A., Çatlı, G., & Berberoğlu, M. (2015). Gonadal malignancy risk and prophylactic gonadectomy in disorders of sexual development. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM*, 28(9-10), 1019–1027.
24. Li, Z., Liu, J., Peng, Y., Chen, R., Ge, P., & Wang, J. (2020). 46, XX Ovotesticular disorder of sex development (true hermaphroditism) with seminoma: A case report. *Medicine*, 99(40), e22530.
25. Kim, Y. M., Oh, A., Kim, K. S., Yoo, H. W., & Choi, J. H. (2019). Pubertal outcomes and sex of rearing of patients with ovotesticular disorder of sex development and mixed gonadal dysgenesis. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism*, 24(4), 231–236.
26. Verp, M. S., & Simpson, J. L. (1987). Abnormal sexual differentiation and neoplasia. *Cancer genetics and cytogenetics*, 25(2), 191–218.
27. de Jesus, L. E., Costa, E. C., & Dekermacher, S. (2019). Gender dysphoria and XX congenital adrenal hyperplasia: how frequent is it? Is male-sex rearing a good idea?. *Journal of pediatric surgery*, 54(11), 2421–2427.
28. Şentürk Pılan, B., Özbaran, B., Çelik, D., Özcan, T., Özen, S., Gökşen, D., Ulman, İ., Avanoğlu, A., Tiryaki, S., Onay, H., Çoğulu, Ö., Özkınay, F., & Darcan, Ş. (2021). Quality of Life and Psychological Well-being in Children and Adolescents with Disorders of Sex Development. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 13(1), 23–33.
29. Wisniewski, A. B., Batista, R. L., Costa, E., Finlayson, C., Sircili, M., Dénes, F. T., Domenice, S., & Mendonca, B. B. (2019). Management of 46,XY Differences/Disorders of Sex Development (DSD) Throughout Life. *Endocrine reviews*, 40(6), 1547–1572.
30. Engberg, H., Strandqvist, A., Nordenström, A., Butwicka, A., Nordenskjöld, A., Hirschberg, A. L., & Frisén, L. (2017). Increased psychiatric morbidity in women with

complete androgen insensitivity syndrome or complete gonadal dysgenesis. *Journal of psychosomatic research*, 101, 122–127.

31. Callens, N., Van Kuyk, M., van Kuppenveld, J. H., Drop, S., Cohen-Kettenis, P. T., Dessens, A. B., & Dutch Study Group on DSD (2016). Recalled and current gender role behavior, gender identity and sexual orientation in adults with Disorders/Differences of Sex Development. *Hormones and behavior*, 86, 8–20.

32. Brain, C. E., Creighton, S. M., Mushtaq, I., Carmichael, P. A., Barnicoat, A., Honour, J. W., Larcher, V., & Achermann, J. C. (2010). Holistic management of DSD. Best practice & research. *Clinical endocrinology & metabolism*, 24(2), 335–354.

33. Jenkins-Jones, S., Parviainen, L., Porter, J., Withe, M., Whitaker, M. J., Holden, S. E., Morgan, C. L., Currie, C. J., & Ross, R. (2018). Poor compliance and increased mortality, depression and healthcare costs in patients with congenital adrenal hyperplasia. *European journal of endocrinology*, 178(4), 309–320.

34. Casteràs, A., De Silva, P., Rumsby, G., & Conway, G. S. (2009). Reassessing fecundity in women with classical congenital adrenal hyperplasia (CAH): normal pregnancy rate but reduced fertility rate. *Clinical endocrinology*, 70(6), 833–837. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03563.x>

35. Güran, T., Tezel, B., Çakır, M., Akıncı, A., Orbak, Z., Keskin, M., Selver Eklioğlu, B., Ozon, A., Özbek, M. N., Karagüzel, G., Hatipoğlu, N., Gürbüz, F., Çizmecioglu, F. M., Kara, C., Şimşek, E., Baş, F., Aydın, M., & Darendeliler, F. (2020). Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia in Turkey: Outcomes of Extended Pilot Study in 241,083 Infants. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 12(3), 287–294.

36. Tordjman, K. M., Yaron, M., Berkovitz, A., Botchan, A., Sultan, C., & Lombroso, S. (2014). Fertility after high-dose testosterone and intracytoplasmic sperm injection in a patient with androgen insensitivity syndrome with a previously unreported androgen receptor mutation. *Andrologia*, 46(6), 703–706.

37. Hiort, O., & Holterhus, P. M. (2003). Androgen insensitivity and male infertility. *International journal of andrology*, 26(1), 16–20.

38. Crouch, N. S., & Creighton, S. M. (2014). Transition of care for adolescents with disorders of sex development. *Nature reviews. Endocrinology*, 10(7), 436–442.