



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**1999-2018 YILLARI ARASINDA CİNSİYET GELİŞİM
BOZUKLUĞU İLE ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ POLİKLİNİĞİNE
BAŞVURAN HASTALARIN KLİNİK, LABORATUVAR,
RADYOLOJİK VE GENETİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Bengü GÜRÜNLÜOĞLU

Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilimdalı

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ayşehan AKINCI

MALATYA-2019

TEZ ONAYI

T.C. Sağlık Bakanlığına

Bu alışma jürimiz tarafından uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Rehber Eğitim Görevlisi: Prof. Dr. Ayşehan AKINCI

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
AD, Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet BD

Üye:

Üye:

TEŞEKKÜR

Başta bilgi ve deneyimi ile eğitimime çok büyük katkıları olan ve tez çalışmamın tüm aşamalarında her konuda yardım ve desteğini esirgemeyen değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Ayşehan Akıncı'ya

Uzmanlık eğitim sürecimde, mesleki bilgi ve deneyim kazanmamı sağlayan, her konuda katkı ve desteğini esirgemeyen İnönü Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Serdal GÜNGÖR ve tüm öğretim üyelerine,

Tez çalışmam süresince benden yardımlarını esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi. Emine Çamtosun'a,

Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Poliklinik sekreteri Bahriye KAYA' ya, eğitim sürem boyunca birlikte olduğum asistan, hemşire, teknisyen, personel tüm çalışma arkadaşlarıma,

Tezimin yazılma aşamasında katkı ve desteğini esirgemeyen abim Dr. Öğr. Üyesi Kubilay GÜRÜNLÜOĞLU'na, hayatımın her aşamasında desteği ve sabrı ile yanımda olan sevgili anneme ve tüm aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Bengü GÜRÜNLÜOĞLU

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
ÖZET	VI
ABSTRACT.....	VIII
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	X
TABLolar DİZİNİ.....	XIII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XIV
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Genital Sistem Embriyolojisi	2
2.1.1 Gonadlar ve İç Genital Organların Gelişimi	3
2.1.1.1 Dişide Gonadlar ve İç Genital Organların Gelişimi.....	3
2.1.1.2 Erkekde Gonadlar ve İç Genital Organların Gelişimi.....	5
2.1.2 Dış Genital Organların Gelişimi	9
2.1.3 Gonad Gelişiminde Rol Alan Genetik Faktörler.....	11
2.1.3.1 Testis Gelişiminde Rol Alan Genetik Faktörler	11
2.1.3.2 Over Gelişiminde Rol Alan Genetik Faktörler	12
2.2 Cinsiyet Gelişim Bozuklukları (CGB) ve Sınıflaması.....	13
2.2.1 Cins Kromozom CGB	15
2.2.1.1 Klinefelter Sendromu (KS)	15
2.2.1.2 Turner Sendromu (TS).....	16
2.2.1.3 45,X0/46,XY CGB (Miks Gonadal Disgenezi)	18
2.2.1.4 Kimerizm	20
2.2.2 46, XY CGB.....	20
2.2.2.1 Gonadal Gelişim Bozuklukları	20
2.2.2.1.1 Tam veya Kısmi Gonadal Disgenezi	20
2.2.2.1.2 46, XY Ovotestiküler CGB	21
2.2.2.1.3 Vanişing Testis (Testis Regresyonu).....	23
2.2.2.2 Androjen Sentez Kusurları	24
2.2.2.2.1 LH Reseptör Bozukluğuna Bağlı 46, XY CGB.....	24
2.2.2.2.2 Smith-Lemli-Opitz Sendromu (SLOS).....	24

2.2.2.2.3 Lipoid Konjenital Adrenal Hiperplazi (Lipoid KAH).....	25
2.2.2.2.4 20,22 Desmolaz Eksikliği.....	26
2.2.2.2.5 3-beta Hidroksisteroid Dehidrogenaz Eksikliği (3 β -HSDE).....	26
2.2.2.2.6 17-alfa Hidroksilaz Eksikliği (17 α -OHE) /17-20 Liyaz Eksikliği	27
2.2.2.2.7 P450 Oksidoredüktaz Eksikliği (POR Eksikliği)	27
2.2.2.2.8 17 beta-Hidroksisteroid Dehidrogenaz Tip 3 Eksikliği(17 β -HSD3E) .	28
2.2.2.2.9 5 alfa-redüktaz Eksikliği.....	29
2.2.2.3 <i>Androjen Etki Kusurları</i>	30
2.2.3.3.1 Androjen Duyarsızlık Sendromları (ADS).....	30
2.2.2.4 <i>46,XY CGB' ye Yol Açan Diğer Nedenler</i>	32
2.2.2.4.1 Sendromik CGB	32
2.2.2.4.2 Kalıcı Müllarian Kanal Sendromu.....	32
2.2.2.4.3 Hipospadias	32
2.2.2.4.4 Konjenital Hipogonadotropik Hipogonadizm	33
2.2.2.4.5 Kriptoorşidizm.....	33
2.2.2.4.6 Çevresel Faktörler	33
2.2.3 <i>46 XX CGB</i>	34
2.2.3.1 <i>Gonad Gelişim Bozuklukları</i>	34
2.2.3.1.1 46, XX Ovotestiküler CGB	34
2.2.3.1.2 Gonadal Disgenezi.....	34
2.2.3.1.3 46, XX Testiküler CGB	35
2.2.3.2 <i>Androjen Fazlalığı</i>	35
2.2.3.2.1 Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH)	35
2.2.3.2.1.1 21-Hidroksilaz Eksikliği (21-OHE).....	35
2.2.3.2.1.2 11 beta-Hidroksilaz Eksikliği (11 β -OHE).....	37
2.2.3.2.1.3 3 beta-Hidroksisteroid Dehidrogenaz Eksikliği (3 β -HSDE).....	38
2.3.3.2.1.4 P450 Oksidoredüktaz Eksikliği (POR Eksikliği)	38
2.2.3.2.2 Glukokortikoid Direnci	38
2.2.3.2.3 Fetoplasental Aromataz (CYP19) Eksikliği	39
2.2.3.2.4 Maternal Virilizan Tümörler ve İlaçlar	40
2.2.3.3 <i>46,XX CGB' ye Yol Açan Diğer Nedenler</i>	40
2.3 CGB'de Tanısal Yaklaşım	41
2.4 CGB'de Cinsiyet Seçimi ve Etik Kurul	43
3. MATERYAL METOD	44

3.1 İstatistiksel Analiz.....	46
3.2. Etik Kurul İzni	46
4. BULGULAR.....	47
4.1 Cins Kromozom CGB.....	50
4.1.1 KS.....	50
4.1.2 TS ve Varyantları	50
4.1.3 Miks Gonadal Disgenezi (45, X0/46, XY)	50
4.2 46, XY CGB.....	51
4.2.1. Gonadal (testiküler) Gelişim Bozuklukları	51
4.2.1.1. Gonadal Disgenezi	51
4.2.1.2. Ovotestiküler CGB.....	51
4.2.2 Androjen Sentez Kusurları	51
4.2.2.1. Lipoid KAH.....	51
4.2.2.2. 17 α - OHE	51
4.2.2.3. 5 α -redüktaz Eksikliği	52
4.2.3 ADS.....	52
4.2.3.1 Kısmı Androjen Duyarsızlık Sendromu (KADS)	52
4.2.3.2 Tam Androjen Duyarsızlık Sendromu (TADS)	53
4.3 46, XX CGB.....	53
4.3.1. Gonadal (Testiküler) Gelişim Bozuklukları	53
4.3.1.1. Gonadal Disgenezi	53
4.3.2. Androjen Fazlalığı	53
4.3.2.1. 21-OHE	53
4.3.2.2. 11 β -OHE	55
4.3.3. Diğer.....	55
4.3.3.1. Müllarian Agenezi.....	55
5. TARTIŞMA.....	56
5.1 Cins Kromozom CGB.....	57
5.2 46, XY CGB.....	59
5.3 46, XX CGB.....	62
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	68
KAYNAKLAR	71

ÖZET

1999-2018 Yılları Arasında Cinsiyet Gelişim Bozukluğu İle Çocuk Endokrinoloji Polikliniğine Başvuran Hastaların Klinik, Laboratuvar, Radyolojik Ve Genetik Açından Değerlendirilmesi

Amaç: Cinsiyet gelişim bozukluğu (CGB) tanısı ile kliniğimizde takip edilen hastaları, klinik, laboratuvar, radyolojik, patolojik ve genetik açıdan değerlendirerek multidisipliner yaklaşımla izlemlerini sunmaktır.

Materyal ve Metot: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı Polikliniğine 1999-2018 tarihleri arasında başvuran yaşları 0-18 yaş arasında değişen ve CGB düşünülen toplam 91 hastanın poliklinik dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Çalışmaya alınan vakaların poliklinik dosya bilgilerinden yetiştirildiği cinsiyet, başvuru yaşı, özgeçmiş özellikleri, soygeçmiş özellikleri, antropometrik ölçümleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar sonuçları, radyolojik görüntüleme, genetik analiz sonuçları ve patoloji bulguları incelendi. Vakalar, Chicago Sınıflamasına göre, 46, XX CGB, 46, XY CGB ve cins kromozom CGB olmak üzere 3 gruba ayrılarak değerlendirildi. Klinik, laboratuvar, görüntüleme yöntemleri, genetik analiz ve gonad patoloji bulgularından faydalanılarak konulan tanılarla etiyolojik dağılım belirlendi.

Bulgular: CGB ile başvuran 91 vakanın etiyolojik sınıflaması sonucunda: 32'sinde (%35,2) 46, XX CGB, 34'ünde (%37,4) 46, XY CGB, 25'inde (%27,5) cins kromozom CGB saptandı. 46, XX CGB olan 32 vaka etiyolojik açıdan değerlendirildiğinde vakaların 27'si (%84,4) konjenital adrenal hiperplazi (KAH) [17'si (%53,1) 21-hidroksilaz eksikliği, 10'u (%31,3) 11beta-hidroksilaz eksikliği], üçü müllerian agenezi, ikisi gonadal disgenezi tanıları aldı. 46, XY CGB olan 34 vakanın etiyolojileri incelendiğinde 12 vaka androjen duyarsızlık sendromları [10'u kısmi androjen duyarsızlık sendromu (%29,4), ikisi tam androjen duyarsızlık sendromu (%5,9)], yedi vaka (%20,6) gonadal disgenezi, dört vaka (%11,8) 5-alfa redüktaz eksikliği, üç vaka (%8,8) 17 α -OHE, üç vaka (%8,8) ovotestiküler CGB, iki vaka (%5,9) izole perineal hipospadias, bir vaka (%2,9) lipoid konjenital adrenal hiperplazi, bir vaka (%2,9) vanishing testis, bir vakada (%2,9) ise miks gonadal disgenezi saptandı. Cins kromozom CGB'li vakalarda etiyoloji incelendiğinde

22 vakada (%88,0) klasik Turner sendromu (45, X0) ve varyantları[45,X0 /46,XY, 45,X0/46,XX, 45,X0/46,X İ(xq9), 45,X0/46,X del (X) (p21/2), 46,X (xq10)], 2 vakada (%8,0) Klinefelter sendromu (47, XXY), 1 vakada (%4,0) ise 45,X0/46, XY Miks Gonadal Disgenezi saptandı.

Sonuç: Vakalarımızın dağılımı literatürle uyumlu bulundu. Çalışmamızda en sık 46, XY CGB, daha az sıklıkla 46, XX CGB, en son olarak da cins kromozom CGB vakaları saptandı. 46, XX CGB vakalarının büyük çoğunluğunu KAH vakalarının oluşturduğu tespit edildi. KAH'lar arasında en sık 21-OHE saptandı. 46,XY CGB vakalarının çoğunluğunu androjen sentez/etki bozukluğu vakalarının oluşturduğu saptandı. ADS vakaları kendi içinde değerlendirildiğinde ise en sık KADS vakaları tespit edildi. Cins kromozom CGB vakaları arasında en sık TS ve varyantları saptandı.

Anahtar Kelimeler: Cinsiyet gelişim bozukluğu, kuşkulu genital yapı, sınıflama, etiyoloji

ABSTRACT

Clinical, Laboratory, Radiological and Genetic Evaluation of Patients Admitted to the Pediatric Endocrinology Polyclinic with Gender Development Disorder between 1999 and 2018

Aim: The aim of this study is to evaluate patients followed with a diagnosis of gender development disorder (GDD) in our clinic in terms of clinical, laboratory, radiological, pathological and genetic aspects and to present their follow-ups with a multi-disciplinary approach.

Material and Method: The polyclinic files of 91 patients between the ages of 0 and 18 who were admitted to İnönü University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Department of Pediatric Endocrinology and Diabetes polyclinics between the years 1999 and 2018 and who were thought to have GDD were evaluated retrospectively. The cases' ages, anamneses, family history, anthropometric measurements, physical examination results, laboratory results, radiological imaging results, genetic analysis results and pathology results were examined from their polyclinic file information. The cases were divided into three groups according to Chicago Classification as 46, XX GDD, 46, XY GDD and genus chromosome GDD. Etiologic distribution was determined with the diagnoses by using clinical, laboratory, imaging methods, genetic analysis and gonad pathology findings.

Results: As a result of the etiological classification of 91 cases who presented with GDD; 32 (35.2%) were found to have 46, XX GDD, 34 (37.4%) were found to have 46, XY GDD, and 25 (27.5%) were found to have genus chromosome GDD. When 32 cases with 46, XX GDD were evaluated etiologically, 27 (84,4%) were diagnosed with congenital adrenal hyperplasia (CAH) [17 (53.1%) with 21-hydroxylase deficiency, 10 (31.3%) with 11beta-hydroxylase deficiency], 3 were diagnosed with mullerian agenesis and 2 were diagnosed with gonadal dysgenesis. When the etiologies of 34 cases with 46, XY GDD were evaluated, 12 cases were diagnosed with androgen insensitivity syndrome [10 with partial androgen insensitivity syndrome (29,4%), 2 with complete androgen insensitivity syndrome (5,9%)], 7 (20,6%) cases were diagnosed with gonadal dysgenesis, 4 (11,8%) cases were diagnosed with 5-Alpha reductase deficiency, 3 (8,8%) cases were diagnosed with 17 α -OHE, 3 (8,8%) cases were diagnosed with ovotesticular GDD, 2 (5,9%) cases were diagnosed with isolated perineal hipospadias, 1 (2,9%) case was diagnosed with

lipoid congenital adrenal hyperplasia, 1 (2,9%) case was diagnosed with vanishing testicles and 1 (2,9%) case was diagnosed with mixed gonadal dysgenesis. When the etiologies of cases with genus chromosome GDD were examined, classical Turner syndrome (45, X0) and its variants [45,X0 /46,XY, 45,X0/46,XX, 45,X0/46,X İ(xq9), 45,X0/46,X del (X) (p21/2), 46,X (xq10)] were found in 22 cases (88,0%), Klinefelter syndrome (47, XXY) was found in 2 cases (8,0%) and 45,X0/46, XY Mixed Gonadal Dysgenesis was found in 1 case (4,0%).

Conclusion: The distribution of our cases was found to be in parallel with the literature. In our study, the largest number of cases had 46, XY GDD, followed by 46, XX GDD and genus chromosome GDD. The majority of 46, XX GDD cases were found to be KAH cases. 21-OHE was found the most among KAHs. It was found that a great majority of 46,XY GDD cases consisted of androgen synthesis/effect disorder. When ADS cases were evaluated, KADS cases were found the most frequently. The most frequent genus chromosome GDD cases were TS and variants.

Key Words: Gender development disorder, ambiguous genitalia, classification, etiology

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

CBG	: Cinsiyet gelişim bozukluğu
PGH	: Primitif germ hücreleri
Farklanmamış gonad	: Bipotansiyel gonad
Wolff	: Mezonefrik
Müller	: Paramezonefrik
TBF	: Testis belirleyici faktörü
MIF	: Müllerian inhibe edici faktör
AMH	: Anti-müllerian hormon
RXFP2	: Relaxin-family peptide-2
LHX1	: LIM homeobox gen 1
SOX 9	: SRY-9 box
EMX2	: Empty spiracles homeobox 2
IGFR1	: Insulin-like growth factor 1 receptor
WT1	: Wilms tümör 1
SF1	: Steroidogenik faktör 1
GATA4	: GATA binding protein 4
FOG-2/ZFPM2	: Zinc finger protein
CBX2	: Chromobox protein homolog 2
SRY	: Sex determining region Y
<i>TESCO</i>	: Testis spesifik <i>SOX9</i> artırıcı çekirdek element
<i>DMRT1</i>	: Doublesex and mab-3 related transcription factor 1
<i>DHH</i>	: Desert hedgehog
<i>SPO1</i>	: R-spondin
<i>FOXL2</i>	: Fork-headbox protein
<i>FST</i>	: Folistatin
HCG	: İnsan koriyonik gonadotropin hormonu
KS	: Klinefelter Sendromu
FSH	: Folikül uyarıcı hormon
LH	: Luteinleştirici hormon
T	: Testosteron
E2	: Östradiol

IGF1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
MRG	: Magnetik rezonans görüntüleme
TS	: Turner Sendromu
US	: Ultrasonografi
KAH	: Konjenital adrenal hiperplazi
DHT	: Dihidrotestosteron
21-OHE	: 21-Hidroksilaz eksikliği
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEA-S	: Dehidroepiandrosteron-sülfat
17-OHP	: 17-hidroksiprogesteron
11 β -OHE	: 11 beta-hidroksilaz eksikliği
11-DOC	: 11-deoksikortikosteron
PRA	: Plazma renin aktivitesi
DOC	: Deoksikortikosteron
3 β -HSD	: 3-Beta hidroksisteroid dehidrogenaz
3 β -HSDE	: 3-Beta hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği
GR	: Glukokortikoid reseptörleri
PYGD	: Primer yaygın glukokortikoid direnci
GnRH	: Goandotropin relasing hormon
17 α -OH	: 17 alfa -hidroksilaz
17 α -OHE	: 17 alfa -hidroksilaz eksikliği
17 β -HSD-3	: 17 beta-Hidroksisteroid dehidrogenaz tip 3
17 β -HSD-3E	: 17 beta-Hidroksisteroid dehidrogenaz tip 3 eksikliği
LHR	: Luteinize hormon reseptörü
POR	: P450 oksidoredüktaz
StAR	: Steroidojenik akut reglatuvar
ADS	: Androjen duyarsızlık sendromu
TADS	: Tam androjen duyarsızlık sendromu
KADS	: Kısmi androjen duyarsızlık sendromu
uT/uDHT	: uyarılmış T/ uyarılmış DHT
DHT	: Dihidrotestosteron
SLOS	: Smith-Lemli-Opitz Sendromu
DHCR7	: 7-Dehidrokolesterol redüktaz

TRS	: Testiküler Regresyon Sendromu
SD	: Standart Deviasyon
HH	: Hipogonadotropik Hipogonadizm
PMKS	: Persistan (kalıcı) müllerian kanal sendromu
AMHR2	: Anti-müllerian reseptör tip 2
NADPH	: Nikotin Adenin Dinükleotit Fosfat
CM	: Santimetre
VA	: Vücut ağırlık
SDS	: Standart sapma skoru
KY	: Kemik yaşı
TFT	: Tiroit fonksiyon testi
17 α -OHE	: 17 alfa- hidroksilaz eksikliği
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ECLIA	: Electrochemiluminescence immunoassay

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. CGB sınıflaması	14
Tablo 2. Çalışmada yer alan 91 CGB vakalarının etiyojilerinin dağılımı	48
Tablo 3. 46, XY CGB vakaları arasında 5- α redüktaz eksikliği olan 4 vakanın laboratuvar değerleri	52
Tablo 4. KADS olan 10 vakanın laboratuvar değerleri.....	52
Tablo 5. 46, XX CGB vakalarından 21- OHE olan 17 vakanın laboratuvar değerlerinin incelenmesi.....	54
Tablo 6. 21-OHE ve 11- β OHE vakalarında gen mutasyonlarının dağılımı.....	54
Tablo 7. 46, XX CGB vakalarından 11- β OHE olan 10 vakanın laboratuvar değerlerinin incelenmesi.....	55

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Bipotansiyel gonad oluşumu	2
Şekil 2. A: Yedi haftalık embriyoda pirimitif cinsiyet kordonlarının oositi saran follikül hücrelerine dönüşümü. B: Beş aylık fetüsün over görünümü	3
Şekil 3. Dişi iç genital yapının şekillenmesi	4
Şekil 4. Uterus ve vajinanın oluşumu	5
Şekil 5. Cinsiyet farklılaşmasının şematik anlatımı	7
Şekil 6. Erkek iç genital yapının şekillenmesi	9
Şekil 7. Dış genital yapıların farklılaşmamış evresi	10
Şekil 8. Erkek dış genital yapı farklılaşması	10
Şekil 9. Dişi dış genital yapı farklılaşması	11
Şekil 10. Bipotansiyel gonaddan testis ve over gelişimi	13
Şekil 11. CGB ayırıcı tanı algoritması	42
Şekil 12. Çalışmadaki vakaların kromozom analizi sonuçlarına göre dağılımı	47
Şekil 13. Cins kromozom CGB'lerin etiyolojik dağılımı	49
Şekil 14. 46, XY CGB'lerin etiyolojik dağılımı	49
Şekil 15. 46, XX CGB'lerin etiyolojik dağılımı	50

1. GİRİŞ ve AMAÇ

CGB, cinsiyet kromozomu, gonad ve dış genital yapının cinse ait özellikler taşımadığı veya atipik olduğu durumlar olarak tanımlanmaktadır (1).

Etiyolojisi heterojen olmakla beraber insidansı 4500-5500 canlı doğumda birdir (2). Genital fenotipin geniş bir spektrum göstermesi ve pek çok vakada genotip-fenotip ilişkisinin zayıf olması nedeni ile CGB'nin patolojilerini net sınırlar ile ayırmak zordur (3).

CGB' nin erken dönemde tespit edilmesi, etkilenen vakaların erken dönemde cinsel kimliklerinin belirlenmesi ve tedavisinin yönlendirilmesi açısından önemlidir (4).

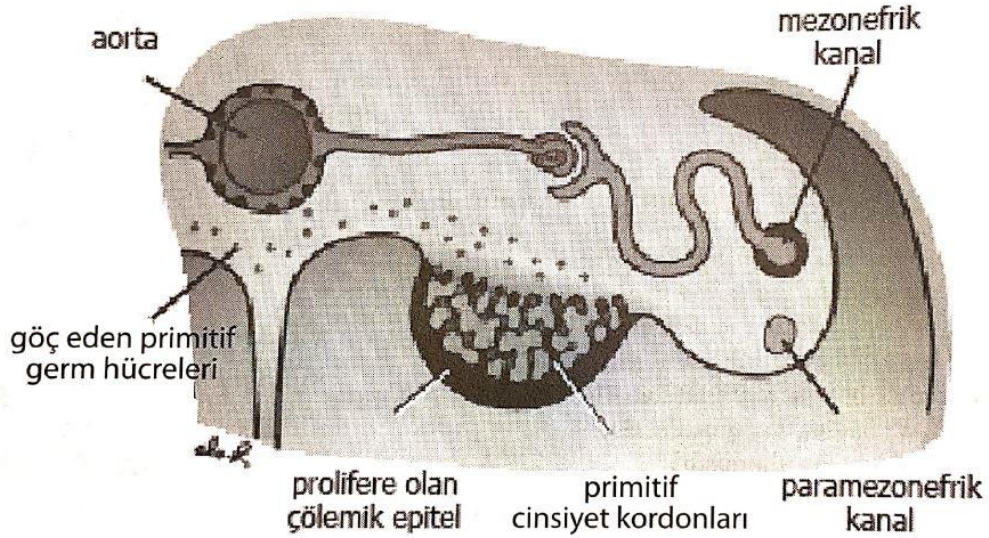
CGB'ler, 1) Cins kromozom CGB, 2) 46, XX CGB, 3) 46, XY CGB olarak sınıflandırılmaktadır (1).

Çalışmamızın amacı CGB tanısı ile kliniğimizde takip edilen hastaları, klinik, laboratuvar, radyolojik, patolojik ve genetik açıdan değerlendirerek multidisipliner yaklaşımla izlemlerini sunmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Genital Sistem Embriyolojisi

Primitif germ hücreleri (PGH), pluripotent epiblast hücrelerinden köken alır. PGH'leri oluşturacak öncü hücreler, ikinci hafta boyunca posterior primitif çizgiye doğru hareket eder ve primitif yarık içerisinde geçerek vitellus kesesine doğru ilerler (5). Embriyonun sefalokaudal ve lateral yönde katlanmasıyla vitellus kesesinin bir kısmı primitif barsağı oluşturmak üzere barsağın içine alınır (6). Barsak lümeni içerisinde hareketlenen PGH'leri barsak epiteli ve mezodermi aşır, dorsal mezenter boyunca göç ederek primitif gonadları oluşturmak üzere genital kabartılara yerleşir. Bu kabartıların kalınlaşmasından sonra embriyonik 6. haftada farklılaşmamış (bipotansiyel) gonad oluşur (Şekil 1). Bipotansiyel gonadlardan cinsiyet kromozomuna göre testis veya over gelişir (6).



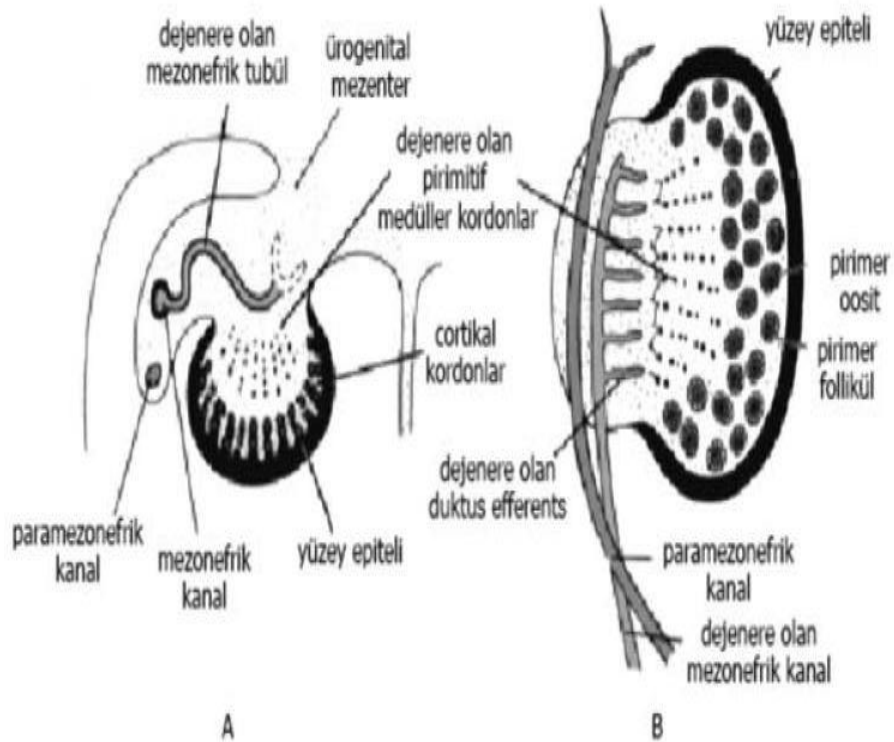
Şekil 1. Bipotansiyel gonad oluşumu (6)

2.1.1 Gonadlar ve İç Genital Organların Gelişimi

İnsanda embriyonik 6.haftaya kadar gonadlar arasında morfolojik olarak bir farklılık gözlenmez, bu periyod “farklanmamış veya bipotansiyel gonad evresi” olarak adlandırılır (6).

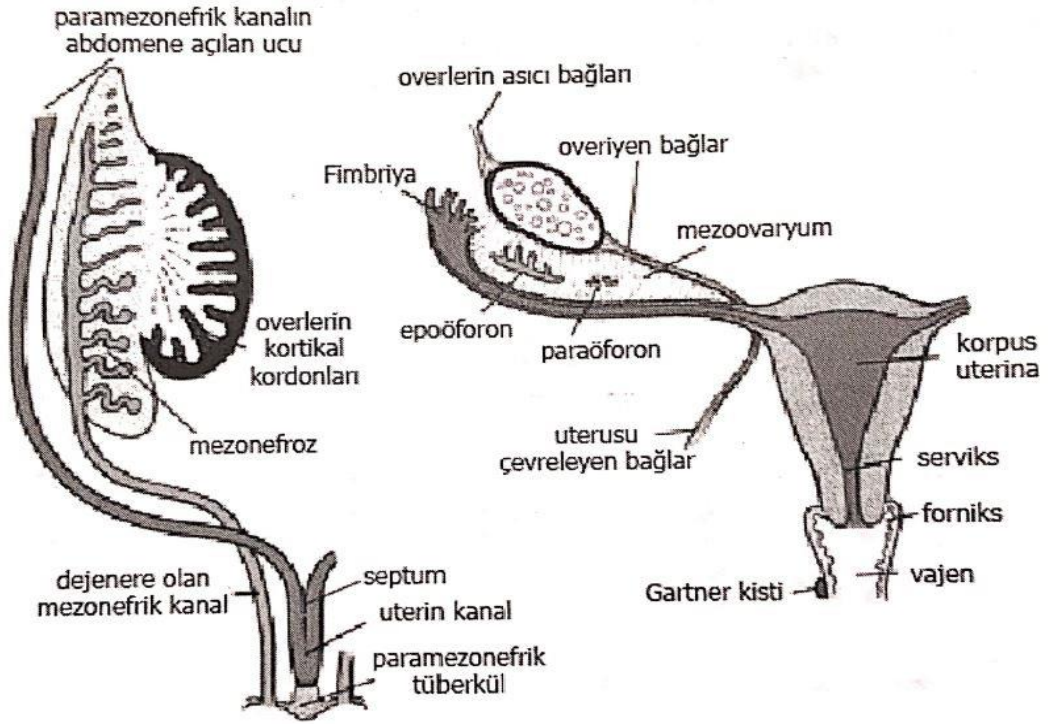
2.1.1.1 Dişide Gonadlar ve İç Genital Organların Gelişimi

46, XX kromozomuna sahip dişi embriyoda bipotansiyel gonad overe farklılaşır. Primitif cinsiyet kordonları overin medullar kısmına yerleşmiş olup daha sonra kaybolarak yerini over medullasını oluşturan vasküler stromaya bırakır. Yedinci haftada kortikal kordonlar oluşur (Şekil 2 A). Medullada yer alan PGH'den oogoniya oluşurken yüzey epitelinden aşağıya doğru göç eden ve germ hücrelerini çevreleyen epitel hücrelerinden folikül hücreleri oluşur. Onuncu haftada oogoniyaların mayozla girmesiyle primer oosit hücreleri oluşur. Bu hücreler folikül hücreleri tarafından sarılarak primer folikülleri oluştururlar. Oositler mayozun diploten evresine kadar bölünmeye devam eder, sonrasında mayoz bölünme duraksar ve pubertede ovulasyon dönemi başlayana kadar bu safhada kalırlar (Şekil 2) (6).



Şekil 2. A: Yedi haftalık embriyoda primitif cinsiyet kordonlarının oositi saran follikül hücrelerine dönüşümü. B: Beş aylık fetüsün over görünümü (6)

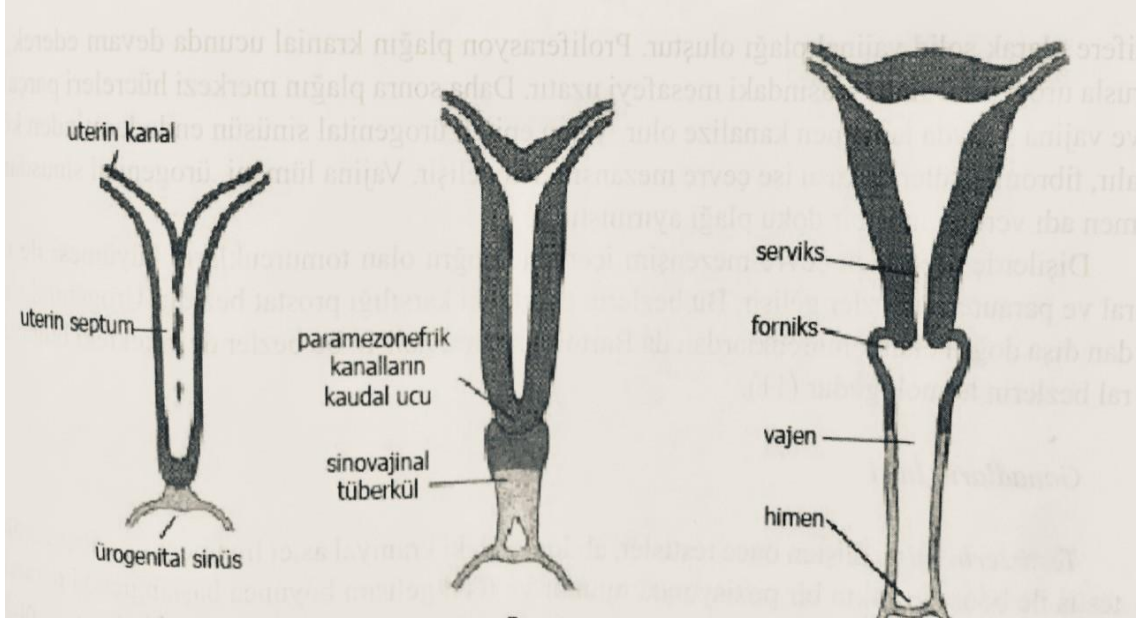
Erkek ve dişi fetusta gelişimin 8. haftasına kadar wolff (mezonefrik) ve müller (paramezonefrik) olarak adlandırılan iki grup kanal vardır. Testisten salınan testosteron olmadığı zaman mezonefrik kanallar, epoöforon, paraöforon ve gardner kalıntılarını bırakarak geriler. Diğer yandan ise paramezonefrik kanallar antimüllerian hormon yokluğunda gelişmeye başlar. Paramezonefrik kanal, ürogenital kabarıklığın anterolateral yüzeyindeki kölomik epitelin invajinasyonu ile belirir. Kanal, kranial uçtan kölomik boşluk içine huni şeklinde bir yapı ile açılır. Kaudal yönde de önce müller kanalın lateralinde seyrederek sonra onu çaprazlayıp kaudomedial yönde gelişmeye devam eder. Bu kanallar daha sonra birleşip uterus kanalını oluşturur. Birleşmiş kanalların kaudal ucu ürogenital sinüsün arka duvarına ilerleyerek paramezonefrik tüberkülü meydana getirir (Şekil 3) (6).



Şekil 3. Dişi iç genital yapının şekillenmesi (6).

Paramezonefrik kanallar, dişide ana iç genital organları oluşturur. Başlangıçta her bir kanalda kölomik boşluğa açılan kranial vertikal kısım, mezonefrik kanalları çaprazlayan horizontal kısım ve karşı tarafta eşiyile birleşen kaudal vertikal kısım olmak üzere üç kısım tanımlanır. İlk iki kısımdan uterus tüpleri gelişir. Distal kısımlar da birbirine yaklaşarak büyür. Pelvik uretranın duvarı bu noktada hafifçe kalınlaşıp sinovajinal tüberkülü oluşturur. Paramezonefrik kanalın sinovajinal tüberküle temas etmesiyle uterovajinal kanal oluşur. Bu kanal uterus ve vajinanın üçte bir üst kısmını

oluşturur. Paramezonefrik kanalın solid ucu ürogenital sinüse ulaşınca sinüsün pelvik duvarında sinovajinal bulbus oluşur ve bu yapı hızlıca proliferatif olarak solid vajinal plağı oluşturur. Beşinci ayda vajen tamamen kanalize olur. Vajenin lümeni ürogenital sinüsten himen adı verilen bir plak ile ayrılmıştır. Uterusun sonunda yer alan vajinal forniksler paramezonefrik yapı kökenlidir. Yani vajenin üst kısmı uterus kanalından alt kısmı ürogenital sinüsten olmak üzere iki farklı yerden köken alır (Şekil 4) (6).



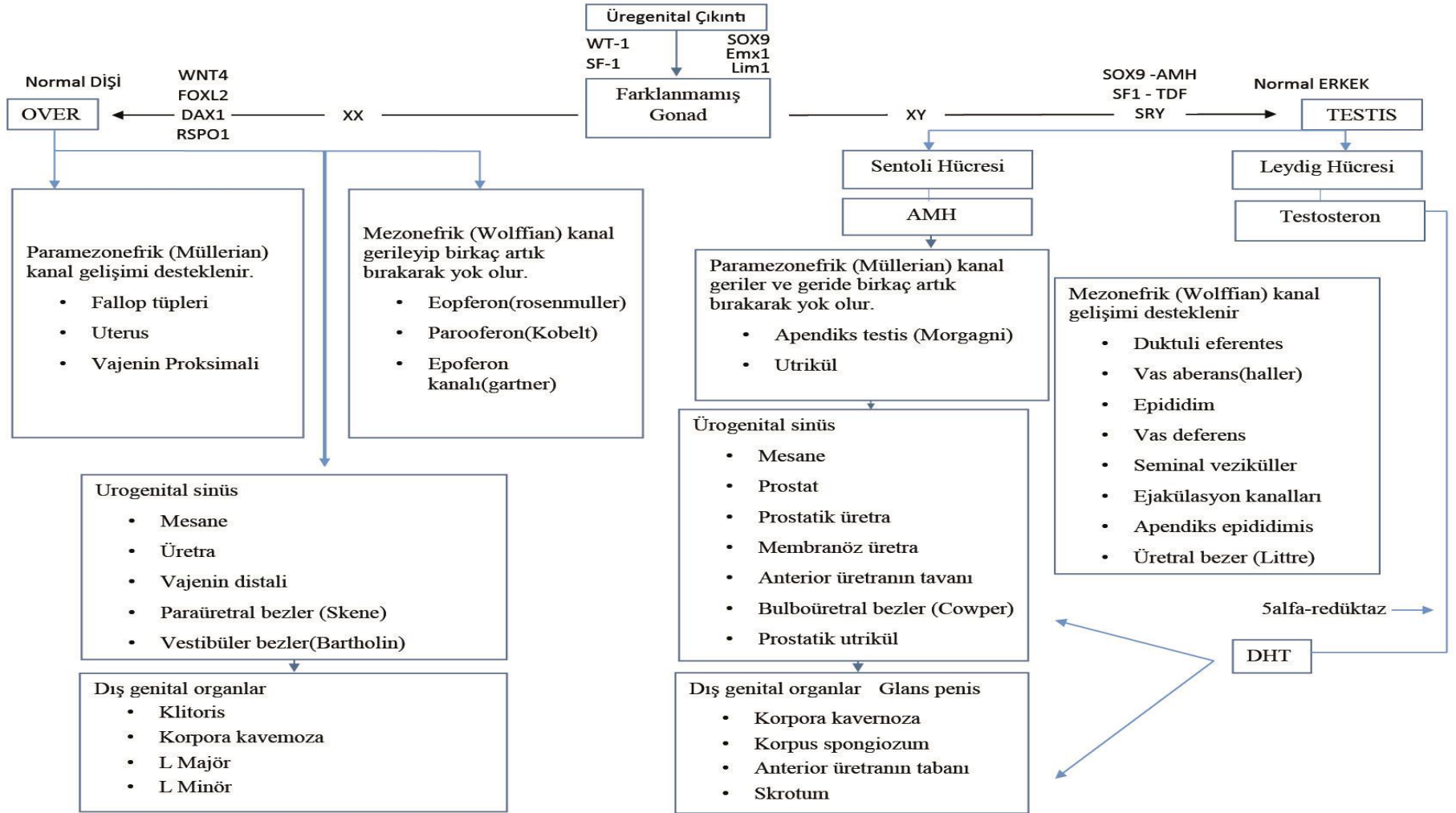
Şekil 4. Uterus ve vajinanın oluşumu (6).

2.1.1.2 Erkekte Gonadlar ve İç Genital Organların Gelişimi

Embriyo 46, XY kromozomu taşıyorsa Y kromozomu üzerinde yer alan ve testis belirleyici faktörü kodlayan Sex determining region Y (*SRY*) geni ile testis yönünde farklılaşmaya başlar (7). Erkek genital kanalların farklılaşması paramezonefrik kanalların gerilemesi mezonefrik kanallardan ise erkek eklenti organlarının oluşmasıyla gerçekleşir. Bu kanallardan hangisinin gerileyip hangisinin gerilemeyeceği leydig hücrelerinden salınan Müllerian inhibe edici faktör (MIF) diğer adıyla anti müllerian hormon (AMH) tarafından belirlenir (6, 8-11). Yapımı aynı zamanda *SRY* geni tarafından regüle edilen AMH'nın lokal etkisiyle paramezonefrik yapıların gelişimi durur. AMH aynı zamanda leydig hücrelerinin çevresinde androjen reseptörlerinin sayısını da arttırdığı için testosteron düzeyinin kontrolü üzerinde de etkilidir (12, 13). Böylece bir yandan

paramezonefrik yapılar AMH etkisi altında gerilerken bir yandan da leydig hücreleri tarafından salgılanan testosteron ile mezonefrik yapıların gelişimi desteklenir (Şekil 5) (7).





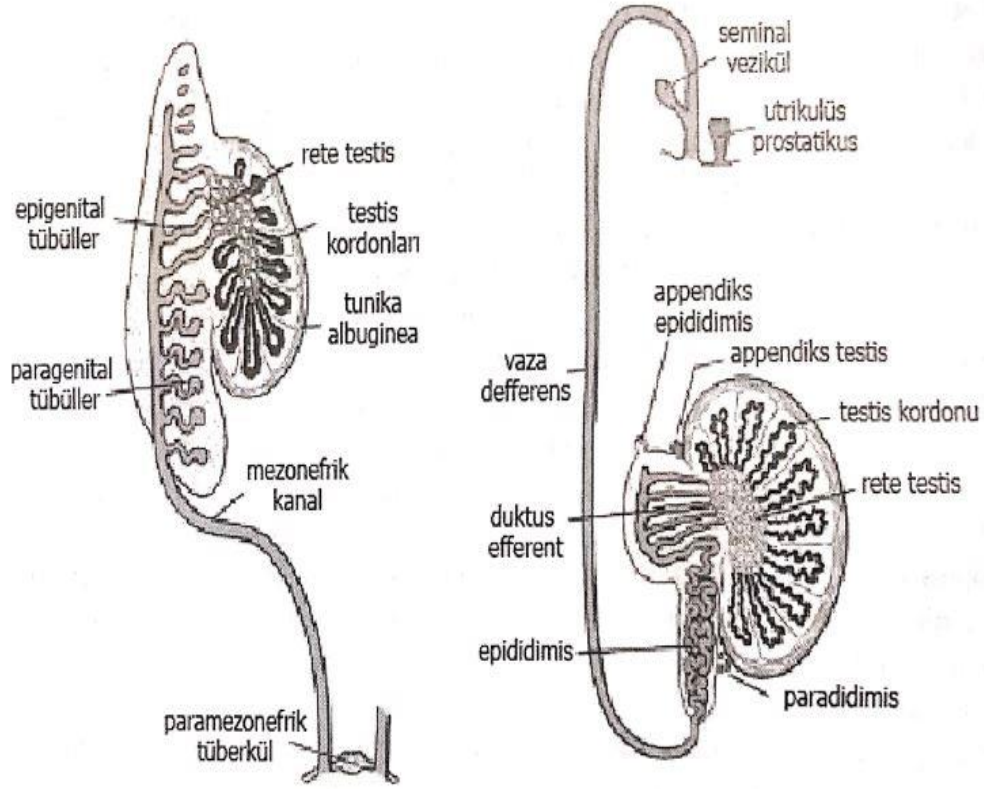
Şekil 5. Cinsiyet farklılaşmasının şematik anlatımı (7).

Testisler inguinal kanaldan ve pubik kemiğin üzerinden geçerek, doğumdan önce skrotal bölgeye iner. Embriyonun 8-15. haftaları arasında testisleri abdomende asılı tutan kaudal bağ ve gubernakulumun genişlemesiyle abdomenden inguinal bölgeye uzanan bir poş oluşur ve testisler buradan kayarak inguinal bölgeye iner. Bu inişte insülin benzeri faktör-3, ve reseptörü olan RXFP2 (relaxin-family peptide-2) aktivasyonu gerekmektedir. İnguinalden skrotuma iniş ise 27-30. haftalarda gerçekleşmektedir. Androjen bağımlı bu süreçte, testisler inguinal kanaldan geçer ve tunika vajinalis adı verilen periton tabakası ile sarılır. Testislerin inguinal bölgeye inişinde karın içi basınç önemli bir rol oynar. Aynı zamanda testosteron, dihidrotestosteron ve androjen reseptörleri de aktif fonksiyon göstermektedir. Doğumdan birkaç hafta önce testisler skrotuma inmiş olur (6).

Altıncı haftada oluşan mezonefrik tübül ve primitif gonad arasındaki bağlantı rete testisi oluşturur. Mezonefrik kanalın üst kısmı epididimise farklılaşır. Alt bölüm ise vas deferens oluşturur. Mezonefrik sistemden geriye kalan kaudal mezonefrik tübüller regrese olurken, kranial tübüller mezonefrik kanal ile ilişkisini sürdürmeye devam eder ve rete testis ile bağlantı kurarak duktus efferensleri oluşturur. Rete testis ile birleşmeyen ve regrese olan tübül kalıntıları ise testisin yanında paradidimis olarak görülmektedir (Şekil 6) (6). Seminal veziküller ve prostat gelişimi de erkek genital sistem ile ilişkilidir. Bu bezlerin gelişiminde epitelyal-mezenşimal etkileşim ve androjenik stimülasyon rol oynar (5).

Seminal veziküller, 10.haftada paramezonefrik kanalların kaudal uçlarının lateralinden dışa doğru tomurcuklar halinde belirir. Seminal veziküllerin duktusu ile üretra arasında kalan mezonefrik kanal bölümü ejakulatör duktus olarak adlandırılır (14, 15).

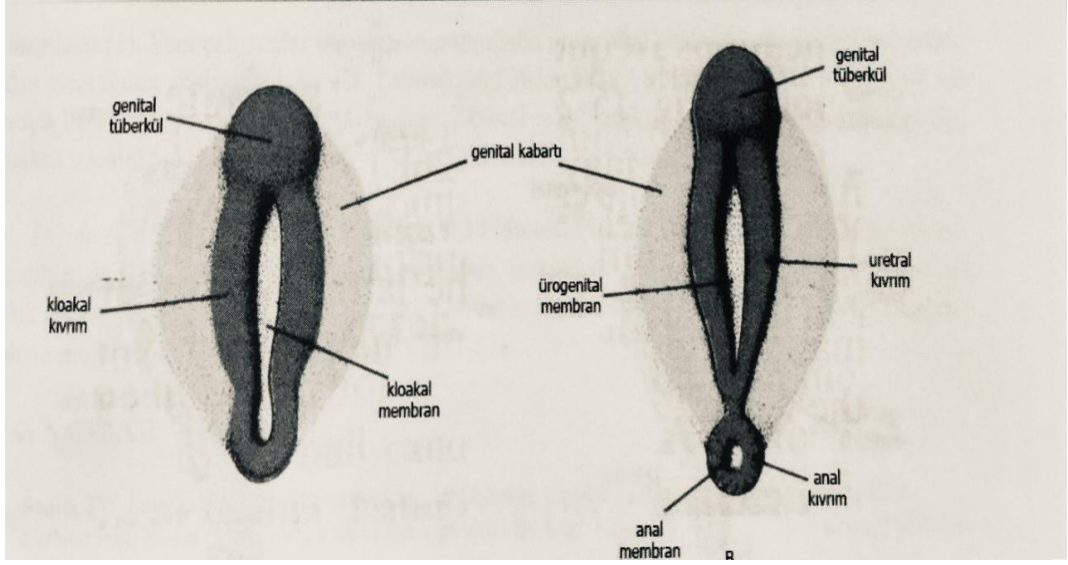
Prostat gelişimi, 10.haftada üretranın prostatik parçasından köken alan endodermal çıkıntının mezenşim içerisinde büyümesiyle başlamaktadır. Prostatik çıkıntı başlangıçta; bağımsız solid kordon olarak gelişir. 11.haftada bu kordonlar lümen kazanır ve 13-15.haftada sekretuvar aktivitesi başlar (15).



Şekil 6. Erkek iç genital yapının şekillenmesi (6)

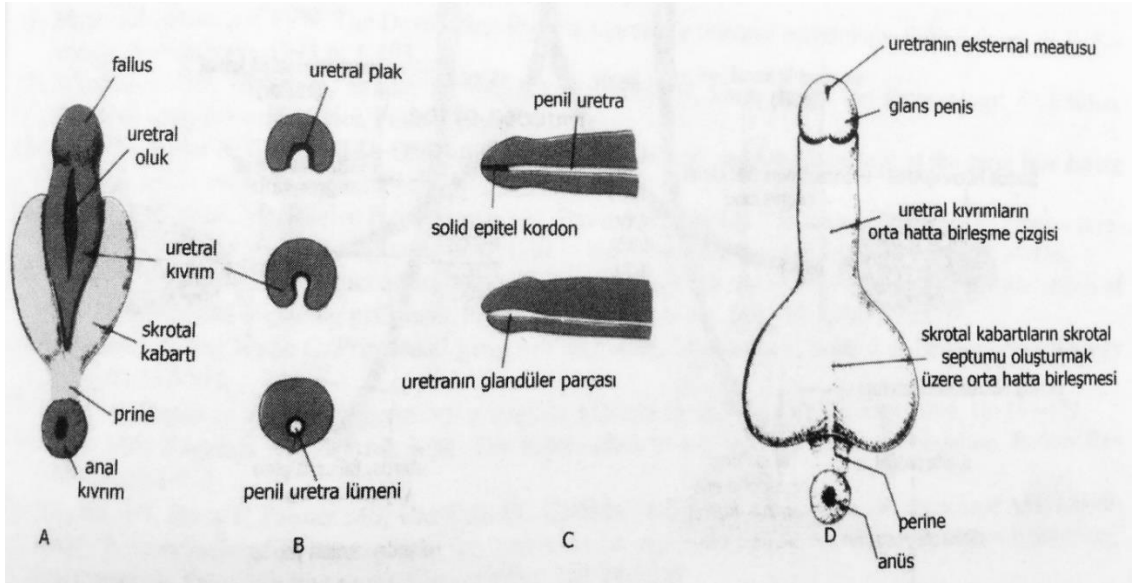
2.1.2 Dış Genital Organların Gelişimi

Embriyonun gelişiminin üçüncü haftasında, primitif çizgiden köken alan mezenşim hücreleri, kloakal membran çevresine bir çift kloakal katlantıyı oluşturmak üzere göç ederler. Bu katlantılar kranialde birleşerek genital tüberkülü oluşturur. Altıncı haftada kloakal membran anal ve ürogenital membranlara ayrılırken, kloakal katlantılar da üretral ve anal kıvrımları oluşturur. Bu sırada üretral kıvrımların her iki yanında bir çift kabartı belirir. Bu yapılardan erkekte skrotum, dişide labiya majorlar oluşur (Şekil 7) (6).

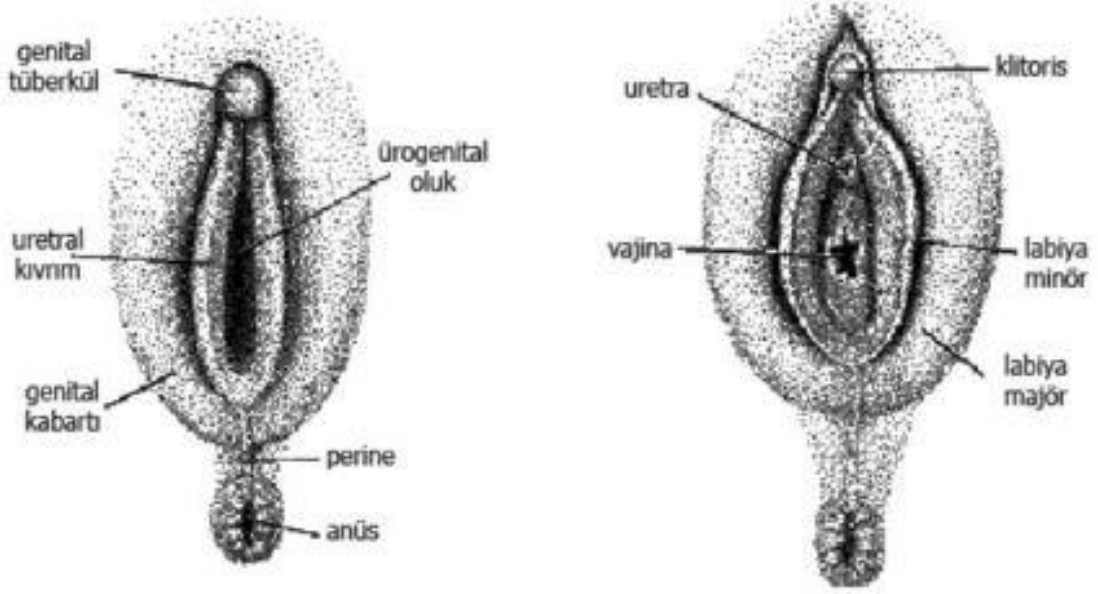


Şekil 7. Dış genital yapıların farklılaşmamış evresi (6).

Erkek dış genital yapı farklılaşması sırasında, labioskrotal şişliklerle üretral kıvrımlar orta hatta skrotumu ve penisi oluşturmak üzere birleşir. Testiküler androjenler ile düzenlenen bu süreç 9. haftada başlar, gestasyonun 14. haftasında tamamlanır. Erkekte genital tüberkül androjenlerin etkisiyle penisi oluşturmak üzere uzar (16-18). Bu uzama sırasında penis üretral kıvrımları öne doğru çekerek üretral oluğun lateral duvarlarının oluşmasını sağlar. Bu oluğun epitel yüzeyi üretral plağı oluşturur. Üretral kıvrım üretral plak üzerine kapanarak penil üretrayı oluşturur. Skrotal şişlikler inguinal bölgeye yerleşmiştir. İlerleyen evrelerde kaudal yönde ilerleyerek her skrotum kendi hemiskrotumunu oluşturur. İki skrotum skrotal septum ile birbirinden ayrılır (Şekil 8) (6).



Şekil 8. Erkek dış genital yapı farklılaşması (6).



Şekil 9. Dişi dış genital yapı farklılaşması (6)

Dişilerde genital tüberkül hafifçe uzar ve klitorisi oluşturur, anogenital mesafe kısa kalır ve labioskrotal şişlikler ile üretral yarık ortada birleşmez. Labioskrotal şişlikler labia majörü oluşturur, diğer üretral kıvrımlardan labia minör ve ürogenital sinüsün fallik kısmından vestibül oluşur. Ürogenital sinüs vajinal tabakanın aşağı büyümesiyle ayrılır, perineye yaklaşarak dışarıya doğru ayrı üretral ve uterovajinal girişlerin oluşmasını sağlar (Şekil 9) (16, 17).

2.1.3 Gonad Gelişiminde Rol Alan Genetik Faktörler

Ürogenital çıkıntının ve bipotansiyel gonadların gelişiminde LIM homeobox gen 1 (*LHX1*), empty spiracles homeobox 1 (*EMX1*), insülin-like growth faktör 1 reseptör (*IGFRI*), Wilms tümör 1 (*WT1*), Steroidogenik faktör 1 (*SFI*), *SOX9* (*SRY-9 box*) ve GATA binding protein 4 (*GATA4*) gibi çeşitli transkripsiyon faktörleri rol almaktadır (Şekil 5) (19).

2.1.3.1 Testis Gelişiminde Rol Alan Genetik Faktörler

Bipotansiyel gonadlar, konsepsiyondan sonra 6. haftada, 46, XY embriyoda Y kromozomu üzerinde yer alan ve testis belirleyici faktörü kodlayan Sex determining region Y (*SRY*) geni ile testis yönünde farklılaşmaya başlar. Testis gelişiminde anahtar role sahip olan *SRY* geninin ekspresyonu *SF-1*, *WT1*, *GATA4*, *GATA4*'ün kofaktörü olan "zinc finger protein" (*FOG-2/ZFPM2*) ve *CBX2* (chromobox protein homolog 2) tarafından düzenlenmektedir (Şekil 10) (20).

SRY geni, Y kromozomunun kısa kolunda, psödootozomal bölgede bulunmakta olup hedef geni *SOX9*'dur. *SRY* geni *SFI* geni ile birlikte testis spesifik *SOX9* arttırıcı

çekirdek elemente (*TESCO*) bağlanarak *SOX9* ekspresyonunu arttırmaktadır (21). *SOX9*, 17. kromozomunun uzun kolunda yer alır ve testis gelişiminde anahtar rol oynar. *SOX9* gen ekspresyonunun artışı, sertoli hücre oluşumu ve testis farklılaşmasını başlatmaktadır. *SOX9* aynı zamanda AMH ekspresyonunu artırır ve over gelişimini sağlayan genlerin ekspresyonunu baskılar (Şekil 10) (22).

DAX1 geni X'e bağlı antitestis geni olup Xp21.3-p21.1 kromozomu üzerinde yer alır. *DAX1* geni her iki gonadın gelişiminde rol oynayan bir genidir (Şekil 10) (20).

Doublesex and mab-3 related transcription factor 1 (*DMRT1*) geni, testise özgü faktör olarak rol oynamaktadır (Şekil 10) (20).

Desert hedgehog (*DHH*) geni bir sinyal peptid proteindir. Germ hücrelerinin mayoz ve mitoz bölünmesini düzenlenmektedir. Bu gendeki mutasyonlar kısmi veya tam gonadal disgeneziye yol açmaktadır (Şekil 10) (20).

2.1.3.2 Over Gelişiminde Rol Alan Genetik Faktörler

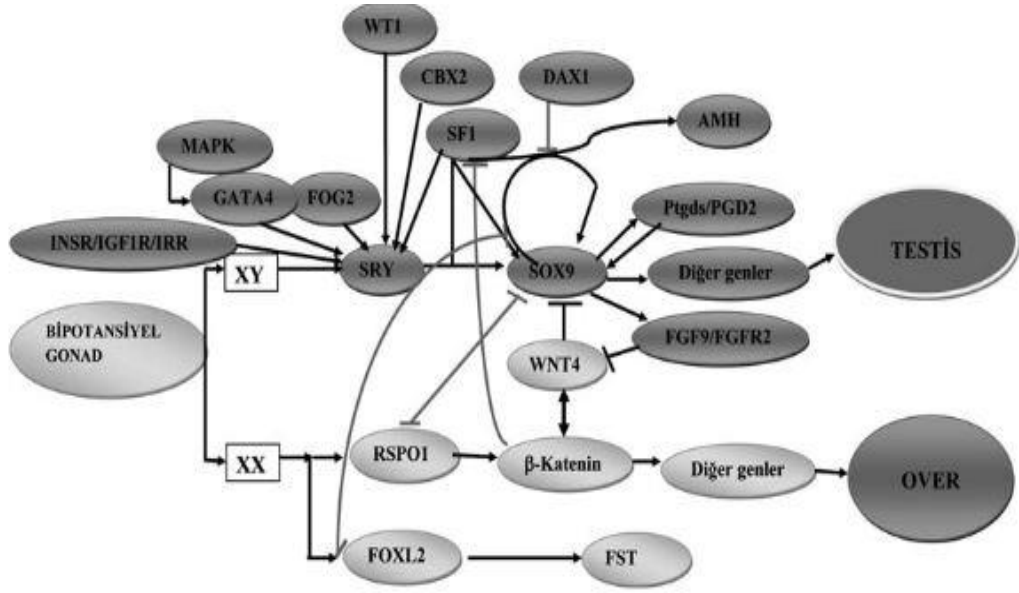
46, XX gonadda over gelişimini sağlayan *RSPO1* (R-spondin 1), *WNT4*, *FOXL2* (Fork-headbox protein), *DAX1*, *FST* (folistatin) genleri eksprese edilir (Şekil 10) (18).

β-katenin, normal hücre büyümesinde birleştirici kavşak proteini olarak rol oynamaktadır. *WNT4* ve *RSPO1* genleri tarafından uyarılan bu gen bipotansiyel gonadın dişi yönde farklılaşmasını sağlar (Şekil 10) (20).

RSPO1, *β-katenin* aktivatör genidir ve 1. kromozomun kısa kolu üzerinde yer almaktadır. Bu gen anti-testis etkisi gösterir. İnsanlarda 46, XX gonadda *RSPO1* genindeki homozigot mutasyonlar (çerçeve kayması, tam delesyon) testis veya ovotestis gelişimine yol açmaktadır (Şekil 10) (20).

FOXL2 geni, ovarian foliküllerin ve overin gelişimde rol alır. Bu genin fonksiyon kaybında 46,XX gonadal disgenezi geliştiği gösterilmiştir (Şekil 10) (20).

FST, TGF- β ailesi ile ilişkili, tek zincirli glikoliz proteindir. Granüloza hücrelerinden salınmaktadır. Oositin canlılığını sürdürmesinde ve oogenezde rol alır (Şekil 10)(20) .



Şekil 10. Bipotansiyel gonaddan testis ve over gelişimi (23)

2.2 Cinsiyet Gelişim Bozuklukları (CGB) ve Sınıflaması

CGB, cinsiyet kromozomu, gonad ve dış genital yapının cinse ait özellikler taşımadığı veya atipik olduğu durumlar olarak tanımlanmaktadır (1). Yakın zamana kadar CGB farklı şekilde sınıflandırılmaktaydı ve bu sınıflamada zaman zaman kavram karmaşası yaşanmaktaydı. Bu konuda bir uzlaşma raporu yayınlanarak yeni sınıflama önerisi getirilmiş ve bu sınıflama hızla pek çok merkezde kabul edilerek kullanılmaya başlanmıştır (Tablo 1). Yeni sınıflamaya göre daha önce kullanılan “intersex” terimi yerine “Cinsiyet Gelişim Bozuklukları (CGB)”; “erkek yalancı hermafrodit”, “yetersiz virilize erkek” terimleri yerine “46, XY CGB”; “dişi yalancı hermafrodit”, “aşırı virilize XX dişi” terimi yerine “46, XX CGB”; “gerçek hermafrodit” yerine “ovotestikuler CGB” terimleri önerilmiştir (24).

Tablo 1. CGB sınıflaması (24)

Cins Kromozom CGB	46,XY CGB	46,XX CGB
A: 47,XXY (Klinefelter Sendromu ve varyantları) B: 45,X (Turner Sendromu ve varyantları) C: 45,X/46,XY Cinsiyet gelişim bozukluğu(Miks gonadal disgenezi) D:46,XX/46,XY (Kimerizm)	A.Gonadal (testiküler) gelişim bozuklukları 1- Komplet veya parsiyel gonadal disgenezi(örn: SRY, SOX9, SF1, WT1 vb. gen defektleri) 2- Ovotestiküler CGB 3-Testis regresyonu	A.Gonadal (over) gelişim bozuklukları 1- Ovotestiküler CGB 2- Gonadal disgenezi 3- Testiküler CGB (örn:SRY+, SOX9 dup, RSPO1 gen defektleri)
	B.Androjen Sentezinde veya etkisinde bozukluk 1-Androjen sentez bozuklukları a)LH reseptör mutasyonları b)Smith-Lemli-Opitz sendromu c)Star protein mutasyonu d)20,22desmolaz eksikliği(CYP11A1) e)3β-hidroksisteroid dehidrogenaz(HSD3B2) eksikliği f)17α-hidroksilaz/17-20 liyaz(CYP17) eksikliği g)P450-oksidoredüktaz(POR) eksikliği h)17β-hidroksisteroid dehidrogenaz(HSD17B3) 1)5α-redüktaz2(SRD5A2) 2-Androjen etkisinde bozukluk a)Androjen insensivite sendromu b)İlaçlar ve çevresel faktörler	B.Androjen fazlalığı 1-Fetal a)21-hidroksilaz(CYP21A2) eksikliği b) 11β-hidroksilaz(CYP11B1) eksikliği c)3β-hidroksisteroid dehidrogenaz(HSD3B2) eksikliği d) P450-oksidoredüktaz(POR) eksikliği e)Glukokortikoid direnci 2-Fetoplazental a)Aromataz(CYP19) eksikliği b)P450-oksidoredüktaz(POR) eksikliği 3-Maternal a)Maternal virilizan tümörler b)Androjenik ilaçlar
	C.Diğer 1-Sendromik CGB 2-Kalıcı Mülleriyan kanal sendromu 3-Vanişing testis 4-İzole Hipospadias 5-Konjenital hipogonadotropik hipogonadizm 6-Kriptoorşidizm 7-Çevresel faktörler	C.Diğer 1-Sendromik CGB (kloakal anor mallikler) 2-Mülleriyan agenezi/hipoplazi (MURCS) 3-Uterin anormallikler (MODY5) 4-Vajinal atrezi(KcKusick-kaufman) 5-Labial yapışıklık

2.2.1 Cins Kromozom CGB

2.2.1.1 Klinefelter Sendromu (KS)

Klinefelter Sendromu (KS), erkeklerde en sık görülen cinsiyet kromozom bozukluğudur (25). Bu sendromda X kromozom çiftinin ayrılmasında başarısızlık söz konusudur. Etkilenen vakaların %80'i klasik XXY karyotipini taşırlar (26). Geri kalan %20'si ise yüksek derecede kromozomal anöploid (48, XXXY, 48, XXYY, 49, XXXXY) veya mozaikizm (46, XY/47, XXY) gösterirler. KS varyantları arasında SRY pozitifliği olan 46, XX karyotipi de yer almaktadır. Erkek yenidoğanlarda KS yaklaşık 1/660 oranında görülmektedir (27).

KS'li vakalarda doğumda şüpheli genital yapının olmaması fetal hayatın birinci trimestirinde ciddi primer hipogonadizm olmadığını gösterir. KS'li fetüste androjen salgılanmasında herhangi bir bozukluk gözlenmemiştir. Germ hücrelerine özel hipogonadizm erken çocukluk döneminde başlar (28). Pubertenin başlamasıyla testis dejenerasyonu hızlanmaktadır (27).

KS'li vakalarda normal bebeklere göre altı kat daha fazla inmemiş testis görülmektedir. Testis volümleri küçüktür. Erken çocukluk döneminde yetersiz penis büyümesi gözlenir. Farklı derecelerde hipospadias görülür. Yüz, vücut ve genital kıllanma seyrekdir. Erişkin dönemde azospermi ve infertilite önemli bir sorun teşkil etmektedir (27).

KS'li vakalarda puberteden önce yağ artışının olması belirgindir. Vücut kitle indeksi normal fakat vücut total yağı yüksektir. Puberte öncesi dönemden itibaren kas kütlelerinin vücut yağına oranının düşük olduğu saptanmıştır. Mediastinal tümörler ve meme kanseri riski artmıştır. Jinekomasti bu sendromun major klinik bulgularından biri olmasına rağmen tüm hastalarda bulunmayabilir. Mitral kapak prolapsusu, sistemik lupus eritematosus bu hastalarda sık görülmektedir. Erken osteoporoz, abdominal obezite, Tip 2 diyabet ve metabolik sendrom riski artmıştır. Bilişsel fonksiyonlarda bozulma ve sosyal adaptasyon zorluğu görülmektedir (27).

Vakaların beyin magnetik rezonans görüntülemelerinde (MRG) sosyal kognitif işlevlerde rol alan beyin bölgelerinde volüm azalması görülmektedir (27).

KS tanısı için FSH (folikül uyarıcı hormon), LH (luteinleştirici hormon), T (testosteron), östradiol (E2), prolaktin, kortizol, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeyi değerlendirilmelidir. KS'li vakalarda sıklıkla T düzeyi yaşa ve puberte evresine göre 25 persentilin altındadır. Düşük T ve yüksek östrojen düzeyi KS'nin temel

bulgularıdır. östrojen/T oranı artmıştır. LH ve FSH yükselmesi puberteden sonra hemen başlar ve evre-3 pubertede oldukça yüksek düzeylere ulaşır (27). AMH düzeyi, mini puberte ve puberte öncesinde normal iken sonrasında normalin alt sınırına iner (29). Pulmoner emboli ve derin ven trombozu riski açısından hematokrit kontrolleri yapılmalıdır. KS tanısı için temel tanı yöntemi karyotip analizidir. Sendromun tanısı prenatal olarak da konulabilir. Erken tanı hem tedavinin erken başlanması hem de gelişebilecek komplikasyonlar açısından önemlidir. Yenidoğan döneminde kriptoorşidizm, mikropenis, bifid skrotum, yarı damak, 5.parmak klinodaktilisi gibi malformasyonlar saptanan vakalarda KS'den şüphe duyulmalı ve karyotip analizi istenmelidir (30).

Yaşla birlikte testis dejenerasyonu arttığından puberte döneminde yapılan testis biyopsisinde germ hücre sayısının belirgin olarak azaldığı ve leydig hücrelerinde hipertrofi bulgularının olduğu görülebilmektedir (27).

Klasik genotipi olan vakalar daha kolay tanı alabilmektedir. Yapılan son çalışmalarda vakaların %10'unun prenatal dönemde tanı aldığı, %25'inin ise hayatın herhangi bir döneminde tanı aldığı saptanmıştır. Vakaların büyük bir bölümü ise tanı alamamaktadır (27).

KS'li hastalarda androjen replasman tedavisinin, erken-orta puberte arasında hipogonadizm başladığı zaman uygulanması önerilmektedir (31). Tedavide T esterleri ve T jel uygulanması kullanılmaktadır (32).

2.2.1.2 Turner Sendromu (TS)

Turner Sendromu (TS), kısmi veya tam X kromozomu monozomisi ile karakterize olan kromozomal bir bozukluktur. TS'nin yaklaşık yarısında 45, X karyotipi saptanmaktadır (33). TS fenotipi taşıyan vakaların yaklaşık dörtte biri mozaik yapıdadır. Diğerleri ise izokromozon Xq, ring X, Xp delesyonu yapısındadır (34). TS insidansı canlı doğan kızlarda 1/2000'dir (33).

TS'de fenotipik özellikler geniş bir spektrum göstermektedir. Ayrıca klinik özellikler yaşa göre farklılık göstermektedir. Tipik bulguları, kısa 4.metakarp, genu valgum, kısa boy, yele boyun, kulaklarda rotasyon, düşük saç çizgisi, kalkan göğüs, ayrık meme uçları, işitme kaybı, multiple pigmente nevuslar, kardiyovasküler bozukluklar, renovasküler anomaliler ve gonadal disgenezidir (35).

Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde TS düşündürülen bulgular; el ve ayaklarda ödem, ensede katlantı çizgisi, düşük ense saç çizgisi, düşük kulak, pitozis, küçük

mandibula, sol kalp anomalileri ve yüksek FSH düzeyinin saptanması olarak sıralanabilir. Çocukluk döneminde ise büyüme hızının 10.persentilin altına düşmesi, yüksek FSH düzeyi, kubitus valgus, hiperkonveks-hipoplazik tırnaklar, multiple pigmente nevuslar, 4.metakarp kısalığı, yüksek arklı damak, içe dönük meme başları TS düşündürülen bulgulardır. Pubertal dönemde atipik meme gelişimi, primer veya sekonder amenore, puberte duraksaması, yüksek FSH düzeyi, açıklanamayan boy kısalığı semptomları görülebilmektedir (36).

Boy kısalığı ve gonadal disgeneziye bağlı olarak meydana gelen hipogonadizm sendromunun ana unsurlarıdır. Bununla beraber tanı ve izlemede diğer sistemlerinde değerlendirilmesi gerekmektedir (36).

Hastaların yaklaşık yarısında kardiyovasküler anomaliler (biküspit aortik valv, aort koarktasyonu) görülebilmektedir. Hastalar obezite, insülin direnci, dislipidemi, tip 2 diyabet açısından incelenmelidir. Bu hastalarda çölyak ve inflamatuvar barsak hastalığı riski artmıştır. At nalı böbrek, çift toplayıcı sistem, rotasyon anomalileri TS'nin sık gözlenen renovasküler anomalileridir. Östaki kanalının küçük ve disfonksiyone olmasına bağlı olarak otitis media, mastoidit ve kolestatom özellikle 1-6 yaş arası olmak üzere sık görülür. Vakaların çoğunda uzun kemiklerdeki büyüme, vertebral büyümeye göre daha fazla etkilendiği için yaş ilerledikçe orantısız boy kısalığı meydana gelir. Bazı vakalarda bir veya birkaç servikal vertebradaki hipoplazi, yele boyun deformitesinden bağımsız olarak kısa boyuna sebep olabilir. Mikro ve retrognatia, kalkan göğüs, kısa 4. metakarp, kubitus valgus, genu valgum, patellar dislokasyon, gelişimsel kalça displazisi (%5) ve skolyoz (%10) da bu sendromda görülebilen iskelet sistemi patolojilerindedir (36). Hashimoto tiroiditine, TS'li çocuk ve genç erişkin kadınlarda yaklaşık %50 oranında rastlanmaktadır (37).

TS'de intrauterin yaşamda ultrasonografi (US) bulguları (kistik higroma, aort koarktasyonu, renal anomaliler brakisefali, oligohidroamniyoz) veya tarama testlerinden bozukluk saptandığı takdirde fetal karyotip analizi yapılarak tanı konulabilir (36). Bu durumda ailelere hekimler ve genetik danışmanlar tarafından TS'nin klinik özellikleri, prognozu, bu bireylerin yaşam kalitesi, infertilite sorunu, boy kısalığı ve tedavisi hakkında bilgi verilmesi hatta ailenin TS'li bireylerle görüştürülmesi ailenin gebeliğin devamı hakkında vereceği karar açısından önemlidir (35).

TS'li bireylerde Y kromozomu eksprese edilmesi halinde gonadoblastom riski artmaktadır. O nedenle marker kromozom veya Y kromozomu saptanan TS'li vakalara profilaktik olarak gonadektomi yapılması önerilmektedir (36).

TS'li vakaların tamamına yakınında boy kısalığı görülür. Bu vakalara mümkün olduğunca erken yaşta büyüme hormonu tedavisinin başlanması otoritelerce kabul görmüştür. Tedaviye kemik yaşı 14'ü geçinceye kadar veya yıllık uzama hızı 2 cm'in altına düşünceye kadar devam edilmelidir (36).

TS tedavisinde normal veya normale yakın puberte gelişimini sağlamak, büyüme potansiyelini en uygun şekilde değerlendirmek ve uterus kanseri riskini azaltmak amacıyla puberte indüksiyonu yapılmalıdır. Puberte indüksiyonu için östrojen düşük dozda başlanır ve tedrici olarak artırılır, tedavinin 1-21-24.günlerde östrojene medroksiprogesteron eklenir (33, 38).

2.2.1.3 45,X/46,XY CGB (Miks Gonadal Disgenezi)

Nadir görülen bir CGB olan 45, X/46, XY (X/XY) mozaizmi 1/15000 oranında gözlenmektedir (39).

45, X/46, XY karyotip oluşumunun nedeni, erken embriyonik mitoz sırasında anafaz gecikmesi veya kromozomlar arasındaki hatalı ayrılmasıdır. Bu durumda 45, X /46, XY/47, XYY üç farklı hücre dizini oluşur. 47, XYY dizini sonraki bölünmelerde kaybolur. Bu hastalığın, Y kromozomunda oluşan izokromozom, izodisentrik kromozom, ring kromozom, delesyon, translokasyon gibi yapısal anomaliler nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir (40, 41).

45,X/46, XY karyotipli vakalar değişen boyutta TS fenotipi gösterebilmektedir. Vakaların %48-89'unun kısa boy ile birlikte TS bulgularından en az bir tanesini taşıdığı saptanmıştır. Kız fenotipli vakalarda erkek fenotipli vakalara oranla TS fenotipi taşıma sıklığının daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu vakalar, Turner-benzeri semptomlar, yetersiz virilize erkek veya normal erkek yapısı gibi farklı klinik özellikler gösterebilmektedir (40).

Gonadlar skrotal, inguinal veya abdominal yerleşimli olabilir. Skrotal yerleşimli gonadların tamamı testis yapısında iken, inguinal yerleşimli gonadların %72'si testis, %28'i farklı yapıda gonad veya band gonad yapısındadır. Abdominal yerleşimli gonadların %45'i band gonad, %38'i disgenetik testis %3'ü ise testis yapısındadır (40).

Genital fenotipe bakılmaksızın 45, X/46, XY vakalarının tamamında unilateral testis ve karşı tarafta band gonad %54-85, bilateral testis %23-25 ve bilateral band gonad %19 oranlarında görülebilmektedir (40).

Tosson ve arkadaşlarının 16 45, X/ 46, XY miks gonadal disgenetik hasta arasında yaptığı çalışmada hastaların 9 (%56,25)'u dişi fenotipinde, 7 (43,75)'si erkek

fenotipinde idi. Dişı fenotipin hakim olduğu 9 vakada en az bir fibröz band gonad bulunma oranı %100, her iki gonadın intraabdominal yerleşimli olma oranının %89 olduğu saptanmıştır. Vakaların %67'sinde, bir tarafta immatür, disgenetik veya normal yapıda olan testise diğer tarafta band gonad eşlik etmiştir. Tek taraflı mezonefrik kanal gelişimi %33, buna bilateral inguinal herni eşlik etmesi %45 oranında saptanmıştır. Erkek fenotipi hakim olan 7 vakanın 4 (%57) 'ünde bilateral atrofik testis yapısı saptanmıştır. Bu 4 vakanın 2 (%50)'si 45, X0/45, XY karyotipine sahip iken 2'(%50)'sinin 45, X0/46, XY karyotipine sahip olduğu tespit edilmiştir. Yedi vakanın 3 (%43)'ünde unilateral band gonad ve inguinal herni saptanmıştır (39).

Erkek fenotipli vakaların %85-91'inde spontan pubetre gözlenebilir. Virilizasyonu yetersiz vakalarda pubete kendiliğinden başlasa da ilerleyen dönemde T replasmanı gerekebilir. Dişı fenotipik vakalarda gonad erken dönemde çıkarıldığı için gonadın fonksiyonu değerlendirilememektedir. Bu vakalarda kardiyak anomali, renal anomaliler, tekrarlayan otitis media ve otoimmün tiroidit görülebilmektedir. Ayrıca motor koordinasyon bozulukları, öğrenme güçlükleri, erkeksi davranışlar gibi problemlere rastlanılabilir. Erkek fenotipli vakalarda bu bulgular saptanmamıştır (39).

45, X/46, XY karyotipli vakalarda infertilite oranının erişkin dönemde %20-45 olduğu bildirilmiştir. Oligo-azospermi Y kromozomunun uzun kolunda bulunan yapısal anomalilerden kaynaklanmaktadır (40).

45, X/46, XY vakalarında malignite riskinin, gonadal farklılaşma ve dış genital yapının maskülinizasyon derecesi ile ters orantlı olduğu saptanmıştır (40).

Dişı fenotip hakim vakaların %67' si yenidoğan döneminde tanı alırken daha az sayıda vaka çocukluk veya adolesan dönemde boy kısalığı, puberte gecikmesi gibi bulgularla tanı alır (40).

Vakaların erkek cinsiyette yetiştirilme sıklığı %44-61, dişı cinsiyette yetiştirilme sıklığı %39-56 oranları arasında saptanmıştır (39, 41). Dış genital yapıda virilizasyon derecesi yüksek erkek vakalarda T tedavisi ile penisin gelişiminin sağlanması ve orşiopeksi operasyonu önerilmektedir. Takiplerinde pubertal dönem ve sonrasında yıllık testis US, 1-9 ve 17-27 yaşları arasında tümör riski açısından testis biyopsisi önerilmektedir. Kuşkulu genital yapı gözlenen erkek vakalarda T sentezinin yetersiz olması, gonadın skrotuma inmesinin mümkün olmaması ve malignite şüphesi olduğu durumlarda gonadektomi önerilir. Dişı fenotip ağırlıklı vakaların tamamına gonadektomi önerilmektedir (40).

2.2.1.4 Kimerizm

Bu bölüm 46, XY CGB Gonad gelişim bozuklukları içerisinde anlatılmıştır.

2.2.2 46, XY CGB

2.2.2.1 Gonadal Gelişim Bozuklukları

2.2.2.1.1 Tam veya Kısmi Gonadal Disgenezi

46, XY tam gonadal disgenezilerde (Swyer Sendromu), testis gelişmemiştir (42). Normal dişi dış genital yapı ve band gonad görülür. Vakalar sıklıkla gecikmiş puberte ve primer amenore ile başvururlar. Band gonadlarda T ve AMH üretimi olmadığından dış genital yapı dişi yönünde gelişir. Mezonefrik yapılar geriler ve paramezonefrik yapılar gelişir. Uterus ve fallop tüpleri sıklıkla bulunur. Nadiren meme gelişimi ve menturasyon görülebilir. Bu durum gonadların bir miktar çalışmasına veya tümör gelişimine bağlı olarak ortaya çıkabilir (43). Gonadal yetmezliğe bağlı olarak FSH ve LH yüksek, östrojen düzeyi düşüktür. Plazma T düzeyi normal veya hafif yüksektir. Bu vakalarda disgenetik gonadlardan %30 oranında gonadoblastom gelişme riski vardır. Tanı konulduktan sonra gonadektomi gerekmektedir (42).

46, XY kısmi gonadal disgenezide tamamlanmamış testis farklılaşması görülmektedir. Vakalar değişik derecelerde yetersiz virilizasyon gösteren CGB ile başvururlar. Gonad farklılaşma kusurunun derecesine göre iç ve dış genital yapılar şekillenir. Serum T düzeyi düşük, gonadotropin düzeyleri ise yüksektir. Mezonefrik kanallarının gelişimi T düzeyine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Müller kanallarının gerilemesi sertoli hücrelerinden salınan AMH düzeyi ile ilişkilidir. Gonadlar sıklıkla intraabdominal yerleşim gösterir. Gonadlar, band gonad veya disgenetik testis şeklindedir. Gonad tümörü gelişme riski %16-30'dur (42).

Gonadal disgenezilere yaklaşım, vakaların fenotipi, gonad işlevleri, psikocinsel gelişimleri ve gonadoblastom gelişme risklerine göre belirlenir. Cinsiyet tercihi dış genital organların yapısı, gonadların steroid sentezleme kabiliyeti, fertilité geliştirme gücü, gonadoblastom gelişime riski gibi birçok faktör göz önüne alınarak yapılır. Karar verildikten sonra da iç ve dış genital organlara cinsiyet seçimine uygun ameliyatlar uygun zamanda yapılmalıdır. Erkek cinsiyette yetiştirilme kararı verilen vakalarda disgenetik gonadlar skrotuma indirilir. Pubertede T replasman tedavisi verilir. Dişi cinsiyette yetiştirilme kararı verilen vakalarda gonadlar çıkarılır. Pubertede östrojen ve östrojen-progesteron replasman tedavisi verilir (43).

2.2.2.1.2 46, XY Ovotestiküler CGB

Ovotestiküler CGB'ye özgü hem over hem de testise ait yapılar içeren gonad türüne ovotestis denir. Ovotestiküler CGB'de en sık rastlanılan karyotip %60 oranıyla 46, XX'dir. %30-33 oranında 46, XX/46, XY; 46, XX/45, X0 karyotipleri, %7-10'unda 46, XY karyotipi görülmektedir (44). Ovotestiküler CGB nadir görülen bir durumdur. Tüm CGB vakalarının sadece %3-10'unun ovotestiküler CGB olduğu bildirilmektedir (45).

Patogenezi her hastada farklı olmakla beraber 46, XX ovotestiküler CGB'nin patogenezinde, Y kromozomu olmadan testis gelişimini sağlayan gen translokasyonları sorumlu tutulmaktadır. Paternal mayoz esnasında X ve Y kromozomlarının psödoootozomal bölgesini içeren X-Y translokasyonu SRY genini X kromozomu üzerinde taşıyabilir. Bu durumda da birey 46, XX karyotipine sahip olmasına rağmen testis taşıyabilir. SRY pozitif ovotestiküler CGB %10 oranında saptanmaktadır. Geri kalan %90'ında ise etioloji tam olarak aydınlatılamamıştır. SRY negatif 46, XX CGB'lerde X kromozomu veya otozomal genlerde meydana gelen bir mutasyon veya SOX9 duplikasyonlarının da testis gelişimine yol açabileceği bildirilmiştir (44).

Ovotestiküler CGB'lerin çok az bir kısmı 46, XY'dir. Bu vakaların bir kaçında SRY mutasyonu tespit edilmiştir. 46, XY olan bir bireyde gonad gelişimini açıklamak için birkaç teori öne sürülmüştür. Ancak over ve testis gelişimde rol alan birçok genin fonksiyonları henüz aydınlatılmadığından kesinleştirilememiştir (44).

46, XX/46, XY CGB (Kimerizm)' de iki farklı genetik materyal mevcuttur. Aynı ovumun iki farklı sperm ile döllenmesi sonucu veya dizigotik ikizlerin füzyonu neticesinde meydana gelebilir. 46, XX/46, XY kimerizmin meydana gelebilmesi için ovumun biri X, diğeri Y kromozomu taşıyan iki farklı spermle döllenmesi veya farklı cinsiyetteki dizigotik ikizlerin füzyonununun gerçekleşmesi gerekmektedir (46).

Zigot oluştuktan sonra mitoz esnasında kromozom ayrılma hatası 45, X/46, XY, 45, X/46, XY/47, XYY veya daha farklı bir mozaizm ile sonuçlanabilir. 45, X/46, XY mozaizme sahip şahısların çok azında ovotestiküler CGB gelişmektedir. Çoğunda miks gonadal disgenezi görülür. Mozaik vakalarda sıklıkla SRY pozitifliği saptanmaktadır. Bazı vakalarda ise periferik kanda mozaizm saptanmamasına rağmen gonadlarda SRY pozitifliği olan hücreler görülebilir (44).

Ovotestiküler CGB hastalarında ovotestis içerisindeki testis ve over oranı vakadan vakaya farklılık göstermektedir. %80 oranında iki cinse ait yapılar gonadın farklı bölümlerinde (bipolar ovotestis), %20 oranında ise karışık halde bulunur. En sık rastlanan

gonad ovotestis (%60), ikinci sıklıkla over (%31) daha az sıklıkla da testis (%9) görülmektedir. Ovotestis bilateral veya asimetrik bulunabilir; bu durumda karşı tarafta over veya testis bulunur. Bir tarafta over bir tarafta testis olan vakalar da görülebilir. En sık görülen durum ise bir tarafta ovotestis varken diğer tarafta over bulunmasıdır (47-51).

Ovotestisin makroskopik incelemesinde over bölgesi kıvrımlı, sert ve soluk haldeyken, testise ait kısım sarı yumuşak ve pürüzsüzdür. Histolojik incelemede hem overe ait olan foliküller hem de testise ait seminifer tübüller görülebilmektedir. Bipolar ovotestiste over ve testis bölgeleri birbirinden bağ dokusu ile net bir şekilde ayrılmış halde bulunurlar. Ovotestislerin çoğunda over folikülleri normal bir şekilde büyüyerek E2 üretirler. Hatta vakaların yaklaşık yarısında ovulasyonun da gerçekleştiği saptanmıştır. Östrojen artışı spermatogenezi inhibe ederek seminifer tübüllerde dejenerasyona yol açabilir. Bu nedenle ovotestiküler CGB'lerde spermatogenez çok nadir görülmektedir (44).

Ovotestiküler CGB'de iç genital yapılar kuşkuludur. Hastaların büyük bir bölümünde uterus ve vajen vardır, fakat uterus anomalileri oldukça sıktır. Buna rağmen 46, XX ovotestiküler CGB vakalarının yaklaşık %60'ında menstruasyon görülebilmektedir (46, 47). Vajen sıklıkla yetersizdir. Bu durumda ürogenital sinüs vajene açıldığından tek bir ürogenital açıklık vardır. Ovotestiküler CGB'de fenotipik olarak sıklıkla erkek cinsiyet hakimdir. Fallus boyutları değişken olmakla beraber hemen hemen tüm vakalarda fallus eğridir. Üretra sıklıkla ürogenital sinüse açılır ve çoğu hastada perineal hipospadias saptanmaktadır. Tamamen normal görünümlü labium olabileceği gibi, hemiskrotum, bifid skrotum, ve normal skrotum halinde de görülebilir. Labioskrotal yapışkanlık her hastada farklılık göstermektedir. 46, XX/46, XY kimerizmde over dokusunun olduğu tarafta paramezonefrik yapılar gelişmektedir. Testis dokusunun olduğu tarafta sertoli hücreleri tarafından salınan AMH etkisi ile paramezonefrik yapılar regrese olur. Mezonefrik yapılar ise leydig hücrelerinden salınan T'a yanıt vermediğinden epididimis ve vas deferens gibi erkek genital kanallar gelişemez. Bu nedenle 46, XX/46, XY kimerizmde iç genital yapılar kuşkuludur. Dış genital yapılar ise normal dişi veya erkek fenotipinden kuşkulu genital yapıya kadar son derece geniş bir spektrum göstermektedir (44).

Laboratuvar çalışmaları sıklıkla diğer CGB tiplerini ayırt etmek için yapılır. Laboratuvar da 17-OHP düzeyi KAH ayırıcı tanısı açısından değerlendirilmelidir. Bazal ve uyarılmış serum androjen ve östrojen düzeyleri değerlendirilmelidir. Uyarı testine yeterli

östrojen cevabı fonksiyonel over dokusunun varlığını göstermektedir. T'nin yeterli düzeyde yükselmesi ise fonksiyonel leydig hücresi varlığını göstermektedir (44).

Skrotal ve pelvik US, bilgisayarlı tomografi veya MRG gibi teknikler ile hem gonadların durumunu hem de iç genital organların anatomisini değerlendirilir (52-54). US gonadların ve paramezonefrik yapıların varlığını belirlemek için ilk seçilecek yöntemdir. Bu yöntem ile inguinal, perineal, renal ve adrenal bölgeler değerlendirilebilir (54, 55) Floroskopik-genitografi; üretranın erkek veya dişi tipte olup olmadığını anlamak, fistül varlığını, vajina-üretra, vajina-rektum ilişkisini değerlendirmek açısından en değerli yöntemdir (52, 53).

Vakaların çok az bir kısmı kuşkulu genital yapının farkedilmesi ile yenidoğan döneminde tanı alır. Pek çok vaka puberteye kadar gözden kaçır. Erkek olarak yetiştirilen bireyin dişiye ait sekonder seks karakterlerinin gelişmesi ile farkedilir (44).

Tedavide dişi cinsiyet seçilecek vakalara kliteroplasti, vajinal dilatasyon, labioskrotal redüksiyon operasyonları yapılabilir. Erkek cinsiyet tercihi olanlarda penis eğriliği düzeltici operasyonlar, hipospadias düzeltilmesi yapılır. Hangi cinsiyette yetiştirilecekse o cinsiyete ait gonadlar korunmaya çalışılır karşı cinse ait gonadlar çıkarılır. Yetersiz gonad yapısı olan vakalara puberteden sonra seks steroid replasmanı yapılır (44).

2.2.2.1.3 Vanishing Testis (Testis Regresyonu)

Vanishing testis, fetal yaşamın ilk dönemlerinde normal gelişen testisin zamanla atrofiye uğrayıp kaybolması ile sonuçlanan bir durumdur. Son yıllarda yapılan çalışmalar vanishing testisin endokrin bir sorun değil vasküler bir hata neticesinde geliştiğini göstermektedir (56).

Kliniği, testisleri ele gelmeyen dış genital görünümü normal bir erkekten, ağır mikropenis, kuşkulu genital yapı veya normal dişi dış genital yapıya kadar değişebilir. Bunun sebebi testislerin regrese olduğu dönem (embriyonik, erken/geç fetal dönem) ile ilişkilidir (57).

Tanısı muayene sırasında testisin ele gelmemesi neticesinde yapılan görüntüleme yöntemlerinde retroperitonumda spermatik kordonun kör sonlanması veya internal inguinal halkanın kapalı olması ile konulmaktadır (58).

Patolojik incelemede alınan fibrovasküler dokuda hemosiderin yüklü makrofajların ve distrofik kalsifikasyonun görülmesi vanishing testis tanısını koydurur (56).

Bu sendrom ile ilgili bilgilerin kısıtlı olması nedeniyle net bir tedavi yaklaşımı bulunmamaktadır. Potansiyel malignite riski nedeniyle laparoskopi ile testis kalıntılarının çıkarılması ve kozmetik açıdan testis protezi önerilmektedir (56).

2.2.2.2 Androjen Sentez Kusurları

2.2.2.2.1 LH Reseptör Bozukluğuna Bağlı 46, XY CGB

Luteinize hormon reseptörü (LHR) leydig hücrelerinin farklılaşmasında primer rol oynar. Embriyonik dönemde LHR yapımından sorumlu genlerdeki inaktivasyon nedeniyle testosteron az sentezlenir veya hiç sentezlenemez bu durum da hastalığın kliniğini belirler (59).

T'nin kısmen sentezlenebildiği bireylerde hipospadias, mikropenis gibi yetersiz virilizasyon bulguları görülebilir. Testisler inmemiş olabilir ve volümleri düşüktür. Etkilenme derecesine bağlı olarak hCG testine yetersiz T yanıtı vardır. T öncül maddelerin düzeylerinde artış saptanmaz. Pubertal dönemde virilizasyon bulgularında artış görülebilir. Bu dönemde testis volümü artmasına rağmen penis büyümesi yetersizdir. Jinekomasti gözlenmez. LH düzeyi yüksektir, bazal T düzeyinin yaşa göre düşük olduğu görülür (60-62).

T'nin hiç sentezlenemediği durumlarda birey dişi dış genital yapıda doğar. Pubertede amenore veya meme gelişiminin olmaması ile başvurur. Paramezinefrik yapılar gelişmemiştir. Testisler skrotuma inmemiş olup hacimleri normalden küçüktür. Seminifer tübüller korunmuştur fakat leydig hücreleri bulunmaz. Epididimis ve vas deferens sıklıkla rudimenterdir (60). Bu vakalarda FSH düzeyi normal/yüksek iken LH düzeyi çok yüksektir. Bazal T düzeyi ise düşüktür ve hCG testine yanıt alınmaz. T sentez basamaklarında yer alan öncül maddelerin düzeyinde artış olmaz. Dişi karyotipine sahip (46, XX) bireylerde CGB görülmez. Primer ya da sekonder amenoreye bağlı infertilite gelişir. Overler normal veya kistik yapıda olabilir. LH düzeyi ve LH/FSH oranında artış saptanır. Östradiol ve androjen düzeyleri normal olabilir (59, 61, 62).

2.2.2.2.2 Smith-Lemli-Opitz Sendromu (SLOS)

Smith-Lemli-Opitz sendromu (SLOS), otozomal resesif geçişli, çoklu malformasyon ve zeka geriliği ile karakterize bir hastalıktır. SLOS sendromunun nedeni kolesterol sentezinde rol oynayan 7-Dehidrokolesterol redüktaz (DHKR7) enziminin işlevsizliğidir. Bu enzimin işlevsizliği kendini kolesterol sentez eksikliği, adrenal hormon prekürsör eksikliği ve buna bağlı olarak adrenal ve gonadal steroid hormonlarının

yetersizliğiyle göstermekte olup fizyopatolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (63).

2.2.2.2.3 Lipoid Konjenital Adrenal Hiperplazi (Lipoid KAH)

KAH'ın nadir görülen bu formunda StAR (Steroidojenik akut regülatuvar) proteininde defekt mevcuttur. KAH'ın en ağır formu olup tüm steroid hormonların üretimi yetersizdir. Adrenokortikal dokuda kolesterolün masif birikimi karakteristik yağlı görünüme neden olur, hastalığın ismi de buradan gelir. LKAH'lı hastalarda birçok mutasyon saptanmıştır. Bu mutasyonlar içinde Japonlardaki allellerin %65-70'i, Koreli allellerin hemen hepsi Q258X mutasyonu taşımaktadır (64)

StAR proteini olmadığında intraselüler bölgede kolesterol birikir. Biriken kolesterol ve kolesterol esterlerinin mitokondride yol actığı tahribat sebebiyle steroidogenez bozulur. Fetal yaşamda T sentezinin önemli kısmı fetal testis tarafından sağlanır. LKAH'de Leydig hücreleri erken gestasyon döneminde hasar gördüğü için T üretimi yetersizdir. Bu nedenle etkilenen 46, XY fetüste virilizasyon meydana gelmez ve dişi dış genital yapı ile doğar. Mezonefrik kanalların gelişiminin normal olması ise fetal hayatta bir miktar T sentezinin olduğuna işaret etmektedir. Sertoli hücrelerinde hasar olmadığı için AMH sentezi bozulmaz ve fenotipik olarak dişi görünümünde olan 46, XY fetüste serviks, uterus ve fallop tüpleri bulunmaz. Adrenal bezin steroidogenezis olarak aktif olan fetal zonu erken dönemde etkilenir, DHEA sentezi bozulur. Fetal adrenal bezin glomeruloza ve fasikülata tabakaları az miktarda aldosteron üretir (64).

Klasik LKAH' de testisler inguinal bölge veya batin içinde olmasına rağmen disgenetik değildir. Leydig hücrelerindeki lipid birikimi adrenele göre daha yavaştır. Anormal lipid birikimi LKAH'lı hastaların testislerinde perinatal dönemde görülmez, genellikle postnatal 14.haftada görülür (64). Fetal over az miktarda steroid üretir veya hiç üretmez. Takiben, puberteye kadar overler büyük oranda hasarlanmadan kalır. Ancak, düşük seviyedeki steroidogenezis siklus ortasında LH artışına yanıt olarak yeterli miktarda progesteron üretmez. Overler meme gelişimi için yeterli miktarda östrojen üretimini sağlar. Östrojen StAR'dan bağımsız foliküllerde üretilir. Ancak hastalardaki yüksek LH/FSH nedeniyle menstrasyon görülmesine rağmen sikluslar anovulatuvardır (65).

Nonklasik LKAH, daha hafif seyreder. Bu hastalarda adrenal yetmezlik bulguları genellikle 2 yaşından sonra ortaya çıkar. Genetik olarak erkek vakalar normal dış genital yapıya sahiptir, ancak bu vakalarda hipergonadotropik hipogonadizm görülebilir (64).

Tedavisi fizyolojik dozlarda glukokortikoid ve minerolokortikoid tedavisine dayanır. Pubertal yaşlarda seks steroid replasmanı yapılır (64).

2.2.2.2.4 20,22 Desmolaz Eksikliği

20,22 desmolaz tüm steroid hormonlarının biyosentezindeki ilk adım olan kolesterolün pregnenolona dönüşümünü katalize eder. *CYP11A1* gen mutasyonu sonucu oluşur. Bu enzim eksikliklerinde tüm adrenal ve gonadal steroid hormon sentezi bozulur. Enzim eksikliğinin tam veya kısmi olmasına göre semptomların şiddeti değişir. Hastalarda adrenal kriz semptomları ve tamamen dışı dış genital yapı görülebilir (66).

Tedavisi seks steroid replasmanı ile birlikte glukokortikoid ve minerolokortikoid tedavisine dayanır (64).

2.2.2.2.5 3-beta Hidroksisteroid Dehidrogenaz Eksikliği (3 β -HSDE)

3- beta hidroksisteroid dehidrogenaz enzimi $\Delta 5$ inaktif steroid öncüllerinin (Pregnenolon, 17-hidroksipregnenolon, DHEA), $\Delta 4$ adrenal biyoaktif steroidlere (progesteron, 17-OHP, androstenedion) dönüşümü için gereklidir. Adrenal korteks, gonadlar ve plasenta hariç birçok dokuda bu enzim yer alır. Klasik ve non-klasik form olmak üzere ikiye ayrılır (67).

3- β hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği (3 β -HSDE) *HSD3B1* ve *HSD3B2* gen mutasyonu sonucu meydana gelmiş olup bu genlerde 40'dan fazla mutasyon saptanmıştır (68).

Klasik 3 β -HSDE'de yenidoğan döneminde tuz kaybı adrenal kriz ve şok semptomları görülebilir. Gonadlarda azalmış 3 β -HSD enzim aktivitesi ve T üretimindeki eksiklik etkilenmiş erkek çocuklarda yetersiz maskülinizasyona neden olur ve kuşkulu genitalya ile doğarlar. Erkek çocuklarda küçük bir fallus, perineal hipospadias, bifid skrotum görülebilmekle beraber bulgular enzim aktivitesinin düzeyine göre farklılık gösterdiğinden son derece geniş spektrumludur. Kızlarda ise artan DHEA-S düzeyleri periferde aktif androjenlere dönüşerek kliteromegali ve labioskrotal füzyona neden olabilir. Non-klasik formda tuz kaybı ve dış genitalde kuşkulu yapı görülmez. Hem kız hem de erkeklerde pubiste erken kıllanma görülür (67, 68).

Tedavisinde glukokortikoid yerine koyma tedavisi uygulanmaktadır. Böylece hem glukokortikoid eksikliği giderilir hem de hipofizden ACTH salınımı baskılanır ve adrenal korteksten aşırı androjen yapımı engellenmiş olur. Glukokortikoid tedavisinde hidrokortizon, kortizon asetat, prednizolon, deksametazon gibi ilaçlardan biri tercih edilmektedir. Tuz kaybıyla giden vakalara ise minerolokortikoid tedavisi eklenir (68).

2.2.2.2.6 17-alfa Hidroksilaz Eksikliği (17 α -OHE) /17-20 Liyaz Eksikliği

17 alfa-hidroksilaz (17 α -OH) enzimi mineralokortikoidlerin glikokortikoidlere dönüşümünde, 17,20 liyaz da glukokortikoidlerin seks steroidlerine dönüşümünde rol oynar. Bu enzimlerin eksiklikleri *CYP17A1* genindeki mutasyonlar sonucu oluşur ve çok nadir görülür. Bu gende 50'den fazla mutasyon tespit edilmiştir. *W406R*, *R362C*, *R347H*, *R358Q* gen mutasyonları saptanan mutasyonların bazılarıdır (69).

Bu hastalarda glukokortikoidler ve seks steroidlerinin üretimi bloke olduğundan tüm androjenlerin ve östrojenin üretimi azalır. Etkilenmiş kız çocuklarında doğumda dış genital yapı normal iken pubertede sekonder seks karakterleri gelişmez ve primer amenore görülebilir (70). Erkek çocuklarında ise yetersiz maskülinizasyon bulguları görülebilir. Dişi dış genital veya kuşkulu genital yapı ile doğarlar (63). Progesteron ve pregnenolon düzeyi arttığından aldosteron sentezi de artar buna bağlı hipertansiyon ve hipokalemik metabolik alkaloz gelişebilir (71).

Tanı ACTH uyarı testi ile konulur. Kortizol, 17-OHP, 11-DOC, DHEAS, androstenedion, T ve E2 seviyesinde azalmalar görülür ve bu hormonlar ACTH uyarısına zayıf yanıt verir. DOC ve kortikosteron düzeyi artar. Minerolokortikoid etkiye sahip bu hormonlar PRA ve serum aldosteron düzeyini baskılar (69).

Tedavide, minerolokortikoidlerin etkisi ve üretiminin azaltılması amacıyla glukokortikoid tedavisi verilir. Glukokortikoid dozu, kan basıncını ve plazma potasyum düzeyini normalleştirecek dozda olmalıdır. Kızlar puberte döneminde östrojene ihtiyaç gösterebilir. Genotipik erkeklere ise yetiştirildikleri cinsiyete göre östrojen veya androjen replasmanı yapılır. Abdominal testislerin malign malformasyonu nedeniyle dişi cinsiyette yetiştirilen erkek çocuklara adolesan dönemde veya öncesinde gonadektomi yapılmalıdır. Seks steroid replasmanı ile seks karakterlerinin kazanılması amaçlanır (69).

2.2.2.2.7 P450 Oksidoredüktaz Eksikliği (POR Eksikliği)

P 450 oksidoredüktazlar; nikotin adenin dinükleotit fosfatın (NADPH) elektron transferinde 21-OH, 17-alfa hidroksilaz / 17,20 liyaz, aromataz ve diğer sitokrom P450 enzimlerin önemli bir kofaktördür. P450 oksidoredüktaz (POR) eksikliğinde, 21-OH, 17alfa-hidroksilaz (17 α -OH) /17,20 liyaz ve aromataz enzimlerindeki aktivite azalması nedeniyle her iki cinsiyette de çeşitli genital anomaliler görülür. POR eksikliği, P450 oksidoredüktaz (*POR*) genindeki mutasyon sonucu görülür. Bu gende (7q11.2) 26 farklı mutasyon belirlenmiştir. *A287P* VE *R257H* mutasyonlarının *POR* genindeki mutasyonların %50'sinden sorumlu olduğu tespit edilmiştir (67).

Hastalarda kraniyosinotiz, brakisefali, yüzde hipoplazi, koanal stenoz veya atrezi, humeroradiyal sinotiz, ulnada eğilme gibi iskelet deformiteleri ile beraber kardiyak ve renal anomalilerin bulunduğu Antley- Bixler sendromu görülebilir. Etkilenen kız çocukları doğumda farklı derecelerde virilizasyon gösterir. Androjen düzeyleri düşük olmasına rağmen virilizasyon görülmesi sadece fetal dönemde aktif olan arka kapı yolağının aktivitesine bağlıdır. Adolesan dönemde puberte gecikmesi ve primer amenore ortaya çıkabilir. Erkek çocuklarında ise mikropenis perineal hipospadias kadar değişebilen yetersiz maskülinizasyon bulgularına neden olur (64).

POR eksikliğinde, standart ACTH testi öncesinde ve sonrasında, adrenal androjen düzeyinin düşük olduğu görülür. ACTH ve hCG uyarısına T yanıtı azalmıştır. Bazal ve ACTH uyarısı sonrasında progesteron, 17-OHP veya 17 α hidroksipregolon düzeyinde artış saptanır (72).

Tedavisi 21-OH, 17 α -OH/ 17,20 liyaz, aromataz eksikliklerinin derecesine göre düzenlenmektedir. ACTH testi sonrası kortizol düzeyi düşük vakalara glukokortikoid replasmanı yapılmalı, doğumda mikropenis tespit edilen erkek çocuklara parenteral testosteron tedavisi verilmeli, azalmış 17 α -OH/ 17,20 liyaz aktivitesi saptanan vakalara seks steroid replasman tedavisi verilmelidir (67).

2.2.2.2.8 17 beta-Hidroksisteroid Dehidrogenaz Tip 3 Eksikliği(17 β -HSD3E)

17 beta-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 3 (17 β - HSD3) eksikliği otozomal resesif kalıtılan nadir görülen CGB nedenidir. *HSD17B3* gen mutasyonu sonucu oluşur. Bu gende 29 farklı mutasyon saptanmıştır. En sık mutasyonlardan biri ekzon 3'te yer alan *R80Q* gen mutasyonudur (73).

Bu hastalar sıklıkla doğumda dışı dış genital yapıya sahip oldukları için kız kimliğinde büyütülürler. Hastalık çocukluk döneminde orta derecede virilizasyon bulguları, inguinal herni, testislerin inguinal kanalda veya labioskrotal bölgede ele gelmesiyle bulgu verir. Puberte dönemine kadar dışı kimliğinde yetiştirilip gonadektomi yapılmayan hastalar, primer amenore, hirsütizm, erkek tipi vücut gelişimi ve ses kalınlaşması bulguları ile başvurabilir (74).

Bu enzim testislerde zayıf androjen olan androstenedionun, T dönüşümünü katalize eder. Bu nedenle 17 β - HSD3 eksikliğinden androstenedion düzeyi artar, T düzeyi azalır (69). Aynı zamanda bu bireylerde serum östron ve östradiol düzeyi artar. Normal bireylere göre serum östron/E2 oranı çok artmıştır (75).

Dışi kimliğinde yetiştirilip gonadektomi yapılan hastalara uygun zamanda östrojen tedavisi başlanarak sekonder seks karakterlerinin gelişmesi sağlanmalıdır. Erkek

kimliğinde yetiştirilen hastalar ise spontan olarak veya T tedavisi ile virilize olur, kozmetik görünüm için kordi düzeltme operasyonları yapılması gerekebilir (74).

2.2.2.2.9 5 alfa-redüktaz Eksikliği

46, XY genotipinde, normal gonad gelişimini tamamlamış erkek cinsiyette, intrauterin dönemde dış genitalyanın virilizasyonu DHT tarafından sağlanmaktadır. Testiste leydig hücreleri tarafından sentezlenen T, 5 α -redüktaz-2 enzimi ile DHT'a dönüşmektedir. 5 α -redüktaz eksikliği, otozomal resesif kalıtılır ve 5 α -redüktaz tip 2 enzimini kodlayan *SRD5A2* genindeki delesyon veya mutasyonlar sonucu oluşmaktadır. En sık rastlanan ve enzim aktivitesini en fazla azaltan mutasyon *V89L* polimorfizmidir (76).

Klinik bulgular 5 α -redüktaz enzim eksikliğinin derecesine göre farklılık gösterebilmektedir. Dış genitalya dışı görünümde, kuşkulu genital yapıda veya erkek görünümde olabilmektedir. Kuşkulu genital yapıda kliteromegali, mikrofallus, değişik derecelerde (penil, penoskrotal) hipospadias, bifid skrotum görülebilir. 5 α -redüktaz eksikliği olan vakalarda en sık rastlanan fenotipik bulgunun kliteromegali (%49,1) ve değişik derecelerde hipospadiasın eşlik ettiği mikrofallus (%32,7) olduğu tespit edilmiştir. Prostat boyutları küçüktür. Testisler inguinal kanalda veya labioskrotal bölgede palpe edilebilmektedir. Testis gelişimi, T ve AMH yapımı normal olduğundan iç genitalyada paramezonefrik yapılar regrese olur ve mezonefrik yapıların (epididim, vas deferens ve veziko seminalis) gelişimi normaldir. 5 α -redüktaz eksikliği olan 46, XY hastalarda, pubertede T düzeylerinin yükselmesi ile virilizasyon başlar, sekonder cinsiyet karakterleri gelişir. Kas kitlesi artar, ses kalınlaşır ve penis boyu uzar. Testislerin etkilenme derecesine ve lokalizasyonuna bağlı olarak sperm yapımı ve fertilitede etkilenme gözlenir. Bu vakalarda DHT azlığına bağlı olarak pubertede sakal, bıyık seyrek veya yoktur. 5 α -redüktaz eksikliğinin tanısında; bazal ya da hCG uyarı testi sonrası serum T ve DHT düzeyleri ölçülerek, uT/uDHT (uyarılmış testosteron/uyarılmış dihidrotestosteron) oranlarının hesaplanması yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu oranın 10 un üzerinde olması 5 α -redüktaz eksikliği tanısını %72 oranında koydurduğu tespit edilmiştir. 5 α -redüktaz enzim eksikliği olan kızlarda dış genital yapı normaldir. Aksiller ve pubik kıllanma azalmıştır. Menarşta gecikme görülebilir (77).

Tek veya iki taraflı testislerin palpe edilemediği durumlarda testislerin lokalizasyonunu saptamak için kullanılan en uygun yöntem US'dir. Gerekli durumlarda MRG veya laparoskopik yöntemler de uygulanabilir (77).

5 α -redüktaz eksikliği olan hastaların cinsiyet seçimi son derece önemli olup, hastalar tecrübeli bir merkez tarafından çok disiplinli (cocuk endokrinoloji, cocuk cerrahi, üroloji, jinekoloji, genetik ve psikiyatri bilim dalları) değerlendirilerek karar verilmelidir. Cinsiyet seçiminde; hastanın başvuru yaşı, cinsel kimliğinin tamamlanıp tamamlanmadığı, dış genitalyanın görünümü ve yapılacak ameliyatların başarısı, androjen tedavisine alınan yanıt, fertilitte durumu ve hasta/ailenin icinde bulunduğu sosyo-kültürel çevre kapsamlı olarak değerlendirilmeli ve bütün parametreler dikkate alınarak karar verilmelidir (78). Erkek cinsiyette yetiştirilecek hastalara cerrahi düzeltme operasyonlarından önce testosteron verilerek gerekli penis büyümesi sağlanabilir. T'nin kemik maturasyonunu ilerletici etkisi ve östrojene aromatisasyonu sonucu jinekomasti gelişmesi nedeniyle daha potent olan ve aromatize olmayan DHT jel uygulaması tercih edilmektedir. Genital bölgeye küçük dozlarda topikal DHT uygulamasıyla düzeltici cerrahi müdahaleleri kolaylaştıracak penis büyümesi sağlanabilir. Pubertede yüksek doz T'nin haftada iki kez uygulanmasıyla maksimum penis uzaması ve kıllanma sağlanabilir. Kız cinsiyet verilecek hastalara ise kliteroplasti, vajen ve üretra açıklığının ayrılması gibi düzeltici cerrahi operasyonları, pubertede ise vajinoplasti yapılması önerilmektedir. Pubertede östrojen tedavisi verilerek sekonder seks karakterlerinin gelişmesi sağlanabilir, bununla beraber hastalar pubertede virilize olacaklarından prepubertal dönemde gonadektomi yapılabilir (76, 77).

2.2.2.3 Androjen Etki Kusurları

2.2.3.3.1 Androjen Duyarsızlık Sendromları (ADS)

Androjen duyarsızlık sendromu (testiküler feminizasyon) X'e bağlı geçiş gösteren, 46,XY bireyin farklı derecelerde yetersiz virilizasyonu ile karakterize bir hastalıktır (76).

T ve DHT, normal erkek fenotipin değişimi ve gelişimi için etkilerini androjen reseptörü üzerinden gösterdiklerinden bu hastalıkta androjen reseptör geninde (AR) mutasyon sonucu, periferde bu hormonlara direnç gelişimi söz konusudur. AR geni X kromozomunun uzun kolunda, Xq11-12 bölgesinde yer almaktadır ve reseptör proteini 8 ekzon tarafından kodlanmaktadır (76).

Androjen duyarsızlık sendromu, androjen direncinin derecesine göre, klinik olarak tam, kısmi ve hafif androjen duyarsızlık sendromu (ADS) olmak üzere üç gruba ayrılır (76).

Tam ADS'lu (TADS) bireylerde dış genital yapı normal dişi görünümündedir, kısa ve kör sonlanan vajen varken epididim, vas deferens, seminal veziküller gibi mezonefrik yapılar ve prostat yoktur. Pubertede aksiller ve pubik kıllanma olmaz, artan T aromataze olarak östrojene dönüştüğünden meme gelişimi olur (77).

TADS, klinik olarak doğum öncesi ve yenidoğan döneminden puberteye kadar farklı yaş dönemlerinde ortaya çıkabilir. Amniyosentezde 46, XY karyotip tespit edilmesine rağmen, fetal US'de dişi dış genital yapı görülürse TADS söz konusudur. Kızlarda yenidoğan ve çocukluk döneminde gonad palpe edilmesi, pubertede meme gelişimine rağmen primer amenore görülmesi durumunda TADS akla gelmelidir. Bu hastalarda pubis kılları seyrek iken aksiller kıllanma görülmez (78).

Bu vakaların yönetiminde, dış genital yapı tamamen dişi yönünde gelişmiş olduğu için cinsiyet tayini açısından ikilem yaşanmaz. Hemen tüm vakalarda dişi cinsiyet tercih edilir. En yaygın yaklaşım, testislerin çıkartılması ve pubertede östrojen replasmanı uygulanmasıdır (76).

Kısmi ADS'de (KADS) etkilenen bireylerde; belirgin yetersiz virilizasyon, baskın olarak dişi dış genital yapı, ılımlı kliteromegali, hafif düzeyde labial füzyon ve pubertede pubik kıllanma görülebilir. Ancak bazen baskın olarak erkek dış genital yapı, mikropenis, perineal hipospadias, kriptorşidizm de (ki bu durum Reifenstein sendromu olarak adlandırılır) bulunabilir. Vakalarda testis inguinal kanalda veya labioskrotal kıvrımlar içindedir ve sıklıkla mezonefrik kanal artıkları kısmi veya tam olarak gelişim göstermiştir. Duyarsızlık derecesi fazla ise, testiste germ hücre sayısı azalır bu durum azospermi ile sonuçlanır. Pubertede, fallus boyutlarında belirgin değişiklik olmaksızın, jinekomasti gelişir (77).

ADS vakalarının tanısı klinik ve laboratuvar bulgularının beraber değerlendirilmesi ile mümkün olabilmektedir. Bu vakalarda bazal veya uyarılmış T ve DHT düzeyi yüksek uT/uDHT oranı normaldir. Vakaların %70'inde AR gen mutasyonu saptanır (77, 79).

Bu vakaların yönetiminde dişi dış genital yapı baskınsa, yaklaşım TADS'daki gibidir. Prepubertal gonadektomi, pubertede gelişecek kliteromegali gibi bir durumu önler. Dış genital yapı erkek yönünde baskınsa, cinsiyet tayini çok disiplinli yaklaşımın gerektiği kompleks bir süreç sonrasında verilir. Bu süreç aile ile görüşmeyle başlar. Anatomik ve cerrahi hususların tespiti için çocuk cerrahisi, cinsel kimlik tayini için çocuk psikiyatrisi uzmanının olduğu bir ekip çalışması yapılır. T'ye yanıtın değerlendirilmesi; hem pubertedeki gelişimi ön görmede, hem de cerrahi işlem öncesi fallusun büyütülmesinde önemlidir (76).

2.2.2.4 46,XY CGB' ye Yol Açan Diğer Nedenler

2.2.2.4.1 Sendromik CGB

CGB'nin eşlik ettiği sendromlar; gonadal disgenezi ile birlikte görülen sendromlar, mikropenis ve/veya kriptoorşidizm ile birlikte görülen sendromlar, müller yapı malformasyonu ile birlikte görülen sendromlar ve CGB'nin eşlik ettiği diğer sendromlar olarak sınıflandırılabilir (80).

Trizomi 13' e hipospadias ve kriptoorşidizm eşlik ederken triplioidi sendromunda intrauterin büyüme geriliği, mikroftalmi, konjenital kalp hastalığı, hipospadias ve mikropenis görülür (80).

2.2.2.4.2 Kalıcı Müllerian Kanal Sendromu

Persistan (kalıcı) müllerian kanal sendromu (PMKS), nadir görülen bir genetik hastalık olup, müllerian yapıların (uterus fallop tüpleri, vajenin üst kısmı) gerilememesi ile karakterize 46, XY CGB ' dir. PMKS genellikle müllerian yapıların intrauterin dönemdeki gerilemesinde rol oynayan *AMH* veya *AMH reseptör tip 2 (AMHR2)* genlerinde meydana gelen mutasyonlar sonucu oluşur (81).

Kuşkulu genital yapı olmadığı için genellikle çocukluk çağında tesadüfi olarak inmemiş testis veya inguinal herni operasyonları sırasında saptanabilmektedir. Nadir olarak da erişkin dönemde tanı alan vakalar bulunmaktadır (82).

2.2.2.4.3 Hipospadias

Hipospadias genital tüberkülün yetersiz virilizasyonuna bağlı, üretral meatusun penis ucu yerine penisin ventral yüzüne anormal olarak açıldığı konjenital bir anomalidir. Tanısı sıklıkla fizik muayene sırasında konur (83).

Hipospadiasta sınıflama, üretral meatusun pozisyonuna ve ventral penil angulasyonunun miktarına göre yapılmaktadır. Hipospadias birinci derece (üretral açıklık glansta ve subkoronal, ikinci derece (üretral açıklık penil şaftta) ve üçüncü derece (üretral açıklık skrotum veya perinede) olarak sınıflandırıldığı gibi aynı zamanda üretral meatusun pozisyonuna göre; anterior, hafif veya distal (glanüler, koronal, subkoronal) hipospadias, orta: (mid-penil) hipospadias ve posterior: ağır veya proksimal (posterior penil, penoskrotal, perineal) hipospadias olarak da sınıflandırılabilir (83). Hipospadiaslı vakaların %60-65'inde distal, %20-30'unda mid-penil ve %10-15'inde de proksimal lokalizasyon saptanmaktadır (84).

Hipospadias gelişiminde rol alan faktörler; ailesel yatkınlık, testiküler ve penis gelişim kusurları, T sentez kusurları, T' un DHT dönüşümünün bozulması AR defektleri ve endokrin bozucular olarak sıralanabilir (83).

Tanısı sıklıkla yenidoğanın fizik muayenesi esnasında konulur. İzole vakalarda laboratuvar incelemesi gerekmez. Hastalık tanısı konulduktan sonra cerrahi tedavi düşünülmeli ve aile hipospadiasın tedavi edilmediği durumlarda oluşabilecek komplikasyonlar konusunda bilgilendirilmelidir. Mikropenisin eşlik etmediği durumlarda testosteron tedavisi önerilmemektedir (83).

2.2.2.4.4 Konjenital Hipogonadotropik Hipogonadizm

GnRH veya gonadotropin yetmezliğine bağlı olarak meydana gelen tablo HH (hipogonadotropik hipogonadizm) olarak adlandırılır. Prevelansı çok iyi bilinmemekle beraber erkeklerde 1/4000-10000, kızlarda ise 40000'de bir olduğu tahmin edilmektedir (85).

Yenidoğanda hipogonadizm kız bebeklerde bulgu vermezken, erkeklerde mikropenis, inmemiş testis, hipospadias ve kuşkulu genital yapı gözlenebilir. HH'nin en sık görülen genetik formlarından biri olan Kallman sendromu *KALI* gen mutasyonu neticesinde oluşan ve hipospadias ile karakterize olan bir sendromdur (86).

Yenidoğanda inmemiş testis, mikropenis ve kuşkulu genital yapı varlığında HH akla gelmelidir. FSF, LH, T veya gerekirse LH-RH testi ile tanı konulmalıdır. Tedavide mikropenise yönelik lokal veya sistemik T tedavisi verilebilir. Pubertal dönemde ise esas androjen replasman tedavisi verilir (85).

2.2.2.4.5 Kriptorşidizm

Kriptorşidizm testislerin bir ya da ikisinin skrotumdaki, normal konumuna konjenital olarak inmemesidir. Miadında doğan bebeklerde %2-8 sıklıkla görülmektedir (86). Kriptorşidizmin önemi oluşabilecek komplikasyonlarından kaynaklanmaktadır. İnfertilite, testiküler malignite riski, kriptorşidizmin başlıca komplikasyonlarıdır (86).

Tedavide hormonal ve cerrahi yöntemler uygulanmakta olup testislerin kendiliğinden inme şansı bulunduğu için ilk 6 ay tedavi edilmemesi ancak en geç bir yaşına kadar bekletilmesi önerilmektedir (43).

2.2.2.4.6 Çevresel Faktörler

Pestisitlerin yoğun olarak kullanıldığı bölgelerde fetal dönemde pestisit maruziyetine bağlı olarak genital malformasyon sıklığında artış saptanmıştır (76).

Anne idrarındaki fetalat miktarı ile bebeklerindeki testosteron düzeyinde azalma, sperm sayısında düşme ve anogenital mesafede azalma gibi antiandrojenik etkilerin

ilişkili olduğu görülmektedir (86). Anne sütündeki fetalat düzeyi ile bu annelerin bebeklerindeki anti- androjenik etkinin göstergesi olan LH/T oranındaki artış koreledir (76).

Son yıllarda prostaglandin sentezini inhibe ederek etki gösteren ağrı kesicilerin kriptorşidizm gelişmesine neden olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmaktadır (43).

2.2.3 46 XX CGB

2.2.3.1 Gonad Gelişim Bozuklukları

2.2.3.1.1 46, XX Ototestiküler CGB

Bu bölüm 46, XY CBG içerisinde anlatılmıştır.

2.2.3.1.2 Gonadal Disgenezi

46, XX gonadal disgenezi gonadal gelişim kusurları arasında olup sıklığı tam olarak bilinmemekle beraber 1/10000' den daha düşük olduğu tahmin edilmektedir (87).

Vakaların 2/3'ü genetikdir. Çoğu otozomal resesif geçiş gösterirken az bir kısmı ise sporadiktir. Bazı formlarında sadece gonadlarda problem varken bazı formlarda klinik tabloya sinirsel tipte sağırlık (Perrault sendromu) eşlik eder. Bu sendrom otozomal resesif geçişli olup her iki cinste de görülebilir. Ancak sağırlık ile birlikte görülen gonadal disgenezi yalnızca dişi cinsiyette görülür. Over disgenezili vakaların bazılarında FSH gen mutasyonu saptanmıştır (87).

46, XX gonadal disgenezi vakaları dişi fenotipindedir. Bununla birlikte normal iç ve dış genital yapıya sahip bu vakalarda dişiye ait sekonder seks karakterleri gelişmemekle beraber puberte ilerlemesi gerçekleşmemektedir. İnkomplet formlarında hipoplastik overler ve bu gonadlardan üretilen östojenle hafif meme gelişimi, birkaç menstruasyon periyodu görülebilir ve bunu sekonder amenore takip eder (87).

Genellikle bağ dokudan meydana gelen band gonadlar görülür. Band gonadlar nadiren östrojen ve androjen üretirler. Serum gonadotropin düzeyleri bu vakalarda artmıştır (88).

Ayırıcı tanıda primer over yetmezliği ve 46, XY tam gonadal disgenezili vakalar, otoimmün ve enfeksiyöz nedenler dışlanmalıdır. Tanıda, gonadal ve adrenal hormonlar değerlendirilmelidir. MRG yöntemi ve US ile pelvis içi yapılar değerlendirildiğinde, bilateral disgenetik gonad ve iyi gelişmemiş parametonefrik yapılar saptanır. Bu vakalar primer amenore ve dişi fenotip nedeniyle tam androjen duyarsızlık sendromu ile karıştırılabilirler. Fakat disgenetik gonadlardan AMH salınmadığından normal veya

hipoplastik mülleriyen yapılar oluşurken tam androjen direncinde müller yapılar oluşmaz. Ayrıca tanıda laparoskopi ve over dokusundan biyopsi alınması gibi yöntemler de uygulanmaktadır (87).

Puberte gelişimi olmayan hastaların meme gelişimini başlatmak ve sürdürmek üzere östrojen desteği kademeli olarak artan dozda verilir. Bu vakalarda Y kromozom parçacığı saptanırsa gonadlar gonadoblastom riski nedeniyle çıkarılmalıdır (89, 90).

2.2.3.1.3 46, XX Testiküler CGB

46, XX erkek CGB olarak da adlandırılan Testiküler CGB çok nadir görülmektedir. Temel patoloji paternal mayoz sırasında SRY geninin X kromozomu üzerine lokalize olmasıdır. Vakaların %85-90' ında SRY geninin varlığı gözlenmiştir. Ayrıca SOX9 duplikasyonu ve RSPO1 gen defektlerinde de görülebilmektedir. Sıklığı 1/1250 olarak saptanmıştır (91).

Testiküler CGB'de fenotip erkek görünümde, testisler küçük ve azospermiktir. Nadir olarak penil hipospadias, inguinal testis ve mikropenis tanımlanmıştır (92). Prostat ve iç genital yapılar normal erkek yapısındadır. Vücutta dişi tipinde kıllanma görülür. Vakalar puberteyi başlatacak gonadal fonksiyon olmadığı için sıklıkla puberte gecikmesi ile başvurur (91).

Laboratuarda hipergonadotropik hipogonadizm saptanır. Bu hastalarda sperm üretimi olmaz ve infertildir (91).

Tedavide testis protezi konulma operasyonu yapılabilir (92)

2.2.3.2 Androjen Fazlalığı

2.2.3.2.1 Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH)

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) kolesterolden kortizol sentezi için gerekli enzimlerden herhangi birinin eksikliği sonucu oluşan otozomal resesif geçişli bir hastalıktır (93). KAH'ın virilizasyon yapan alt grupları ise 21-hidroksilaz eksikliği, 11 β -hidroksilaz eksikliği, 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği P450-oksidoredüktaz (POR) eksikliğidir (24).

2.2.3.2.1.1 21-Hidroksilaz Eksikliği (21-OHE)

KAH vakalarında % 90-95 oranında 21-hidroksilaz eksikliği (21-OHE) görülür ve en sık nedenidir (94). Altıncı kromozomun kısa kolu üzerinde yer alan 21-hidroksilaz (*CYP21A2*) gen mutasyonu sonucu meydana gelir. Günümüze kadar bu gende yaklaşık 100 kadar mutasyon tespit edilmiştir. Büyük gen mutasyonları, gen koversiyonu ve nokta mutasyonlar saptanmıştır. Yapılan çalışmaların çoğunda genetik ve fenotip ilişkisinin

olduğu gösterilmiştir. Tuz kaybettiren tipte IVS2-13 C>G (IVS2), basit virilizan tipte p.I173N ve 8-bp del, non klasik tipte p.V282L, p.P31L mutasyonlarının daha sık görüldüğü saptanmıştır (68) .

Enzim aktivitesine göre klasik ve nonklasik tip olmak üzere ikiye ayrılır. Yenidoğan ve erken süt çocukluğu döneminde bulgu veren klasik tip olup, kendi içinde tuz kaybettiren ve basit virilizan olmak üzere ikiye ayrılır (95).

Klasik basit virilizan tip %25 oranında görülmektedir. Adrenal bezden steroid hormon sentezi gebeliğin 6-7.haftalarında başladığı için cinsiyet ayrımının gerçekleştiği kritik dönemde (7-12.haftalar) fetüsün aşırı androjene maruz kalması sonucu kız çocuklarında doğumda kuşkulu genital yapı (kliteromegali, labiyoskrotal yapışıklık) gözlenir. Dış genital yapının virilizasyon derecesi, hafif kliteromegaliden, penis görünümü alması, üretra ve vajinanın tek bir açıklıkla ürogenital sinüsün tepesine açılması ve labiyumların tam birleşerek skrotum halini almasına kadar farklılık gösterebilir. Ağır virilizasyon gösteren vakalar çoğu zaman erkek cinsiyette yetiştirilirler. Bu vakalar inmemiş testis, hipospadias gibi nedenlerle hekime başvurabilirler. 46, XX vakalarda dış genital yapı kuşkulu olmasına rağmen iç genital yapı normal over ve parametonefrik yapıların gelişimi şeklindedir. Erkeklerde dış genital yapı doğumda normal olmakla beraber peniste hafif büyüme, skrotumda hiperpigmentasyon görülebilir. Hastaların çoğu 2 yaşından sonra hızlı boy uzaması, penis büyümesi ve pubik kıllanma şikayetleri ile başvururlar (68).

Klasik tuz kaybıyla giden tip %75 oranında görülür. Kortizolün yanı sıra aldosteron da yetersiz salınır. PRA (plazma renin aktivitesi) düzeyindeki artış aldosteron düzeyi artışı ile kompanse edilemez kusma, ishal, hiponatremi, hiperpotasemi ve metabolik asidoz gelişir. Bazı vakalarda hipoglisemi de gözlenebilir. Fizik muayene bulguları basit virilizan tipe benzerdir. Bu vakalarda kız çocuklarında yenidoğan döneminde kuşkulu genital yapı nedeniyle tanı koymak kolay iken erkek çocuklarının doğumda dış genital yapıları normal olduğu için tanı alması daha zordur (68).

Non-klasik KAH ise daha geç dönemde bulgu verir. Prematür pubarş, hirşütizm, adet düzensizliği gibi bulgular ile ortaya çıkar (94). Hafif kortizol eksikliğinin yanı sıra adrenal androjenlerdeki aşırı artış her iki cinste de büyümede hızlanma, koltuk altı ve pubiste erken kıllanma görülür. Aldosteron salınımı normaldir (68).

Bu vakalarda erken tanı, yaşam kalitesi, psikolojik nedenler ve genetik danışma açısından önemlidir. Yenidoğan döneminde kilo alamama, tuz kaybı semptomları gösteren bir bebekte kuşkulu genital yapı da mevcutsa KAH mutlaka akla gelmelidir. Tuz

kaybı ile giden vakalarda, hiponatremi, hiperpotasemi, metabolik asidoz, PRA ve idrar sodyumunda artış ve aldosteron düzeyinde azalma gözlenir. Basit virilizan tipte ise PRA'daki artışa aldosteron artışı da eşlik eder (98). Klasik 21-OHE'de, 17-OHP (17-hidroksiprogesteron), 11-deoksikortikosterona (11-DOC) dönüştürülemediğinden yeterli miktarda kortizol sentezi gerçekleşemez. 17-OHP düzeyi artar. Kortizol ve 11-DOC düzeyi azalır. 17-OHP düzeyine paralel olarak androstenedion düzeyi de artar. Androstenedionun periferik dönüşümü neticesinde T düzeyi artar. DHEA (dehidroksiepiandrosteron), DHEAS (dehidroksiepiandrosteron sülfat) düzeyleri hafif veya orta derecede artmıştır. ACTH (adrenokortikotropik hormon), yeterli kortizol olmadığından geri bildirim ile baskılanamaz ve düzeyi aşırı miktarda artar. ACTH ile birlikte ACTH prekürsörleri olan pro-opiomelanokortin de artarak, özellikle genital bölge ve meme uçlarında olmak üzere hiperpigmentasyona neden olur(68, 94).

21-OHE tedavisinde glukokortikoid yerine koyma tedavisi uygulanmaktadır. Böylece hem glukokortikoid eksikliği giderilir hem de hipofizden ACTH salınımı baskılanır ve adrenal korteksten aşırı androjen yapımı engellenmiş olur. Yeni tanı almış vakalarda adrenal korteksi baskılamak amacıyla başlangıçta kısa bir dönem yüksek dozda glukokortikoid tedavi gerekebilir. Glukokortikoid tedavisinde hidrokortizon, kortizon asetat, prednizolon, deksametazon gibi ilaçlardan biri tercih edilmektedir. Tuz kaybıyla giden vakalara mineralokortikoid tedavisi eklenir. Çocukluk döneminde sıklıkla diğer glukokortikoid ilaçlara göre yan etkileri ve büyüme üzerine olumsuz etkisi daha az olan hidrokortizon tercih edilmektedir (94, 95).

Cerrahi tedavide 46, XX vakaların kuşkulu olan dış genitalyasına genital düzeltme ameliyatı yapılması önerilmektedir. Operasyon için en uygun zamanın tartışmalı olmakla birlikte deneyimli cerrahlar tarafından süt çocukluğu döneminde yapılması sıklıkla kabul edilen görüştür. Dış genital yapının düzeltilmesinde fonksiyonel bir yapı kazandırılması da önem taşır. Kuşkulu genitalyası olan kız çocuklarına kliteroplasti (damar ve sinir yapıları korunarak, klitoris küçültülmesi işlemi) ve vajinoplasti uygulanmaktadır. Ergenlik döneminde yeniden vajinoplasti revizyonu gerekebilir. Cerrahi düzeltme operasyonları bazen birkaç aşamalı olarak yapılabilir (95, 96).

2.2.3.2.1.2 11 beta-Hidroksilaz Eksikliği (11 β -OHE)

11 beta-hidroksilaz eksikliği (11 β -OHE) pek çok toplumda KAH vakalarının %5-8'ini oluşturmaktadır (96). *CYP11B1* gen mutasyonu sonucu meydana gelir. Bu gende yaklaşık 50'den fazla nokta mutasyon, delesyon, insersiyon ve çerçeve kayması mutasyonları saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda sıklıkla *p.R448H*, *p.L299P*, [*int8*

DS+2(T>C), *p.Q356X*, *p.G379V* mutasyonlarının görüldüğü saptanmıştır (68). 11- β -OHE'de; 11-deoksikortizol kortizole, 11-DOC ise DOC'a dönüştürülemediğinden kanda 11-DOC ve 11-deoksikortizol düzeyi artar. Bu steroid prekürsörleri mineralokortikoid etkilidir. Dolayısıyla bu hastalarda hafif-orta derecede hipertansiyon ve hipertansiyonun yol açtığı hipertansif retinopati ve sol ventrikül hipertrofisi görülebilir. ACTH artışına bağlı olarak adrenal androjen yapımı arttığı için 21-OHE benzer şekilde hiperandrojenemi bulguları ortaya çıkar. Vakaların 2/3'ü klasik formda olup, hayatın ilk birkaç yılı içinde başvurur. Klasik formda kızlarda 21-OHE benzer şekilde adrenal androjenlerin artışına bağlı maskülinizasyon bulguları vardır. Erkeklerde penis büyük olabilir. Erken kıllanma, akne gibi bulgular ile gelebilirler (97, 98). Serum potasyum düzeyi, PRA ve aldosteron düzeyi düşüktür (97).

Tedavisinde glukokortikoid tedavisi olarak hidrokortizon verilir. Ağır hastalık, cerrahi girişim veya travmada adrenal krizi önlemek amacıyla günlük hidrokortizon dozunun yaklaşık 3-6 katı verilir (86). Tedavide ACTH, DOC ve aşırı androjen üretiminin baskılanması amaçlanır. Hipertansiyon tedaviden önce uzun süreli mevcut ise ilave olarak antihipertansif ilaçlara da ihtiyaç duyulmaktadır. Kuşkulu genital yapı için ağır maskülinizasyon gösteren vakalarda kliteroplasti, vajinoplasti ve ürogenital sinüsün düzeltilmesi gibi düzeltici operasyonlar yapılmaktadır (97).

2.2.3.2.1.3 3 beta-Hidroksisteroid Dehidrogenaz Eksikliği (3 β -HSDE)

Bu bölüm 46, XY CBG içerisinde anlatılmıştır.

2.3.3.2.1.4 P450 Oksidoredüktaz Eksikliği (POR Eksikliği)

Bu bölüm 46, XY CBG içerisinde anlatılmıştır.

2.2.3.2.2 Glukokortikoid Direnci

Glukokortikoidler glukokortikoid reseptörlerini (GR) aktive ederek etkilerini gösterirler. GR genindeki inaktive edici mutasyonlar primer yaygın glukokortikoid direncine (PYGD) neden olur. Glukokortikoid direnci GR- α gen mutasyonu sonucu meydana gelir. Bu mutasyonlar sıklıkla otozomal dominant kalıtım gösterir (99, 100).

PYGD' de hipotalamo-hipofizer-adrenal ekseninde kompensatuvar aktivasyon sonucu ACTH artar buna bağlı olarak adrenokortikal hiperplazi gelişir. Kortizol salınımında, mineralokortikoid ve androjen sentezinde artış görüldüğünden, kuşkulu genital yapı, hipoglisemi, hipertansiyon ve hipopotasemik alkaloz görülür. Androjen fazlalığı kız çocuklarında kuşkulu genital yapı, gonadotropin bağımsız erken puberte,

akne, hirsutizm, erkek tipi saç dökülmesi, adet düzensizliği ve oligo-anovulasyona neden olurken erkeklerde oligospermiye neden olur (101-104).

Tedavide deksametazon kullanımı ile glukokortikoid direnci azaltılır ve ACTH salınımı baskılanır (99).

2.2.3.2.3 Fetoplasental Aromataz (CYP19) Eksikliği

Aromataz, mikrozomal bir sitokrom P450 enzimidir. T'nin E2'ye ve androstenedionun östrona dönüşmesini sağlar (105, 106).

Aromataz eksikliği nadir görülen bir hastalık olup, otozomal resesif geçiş gösterir. *CYP19A1* genindeki mutasyonlar bu enzimin fonksiyon kaybına yol açar ve östojen sentezinde azalma görülür. Klinik bulgular enzim eksikliğin tam veya kısmi olmasına göre farklılık göstermektedir. Bu hastalıkta fetal adrenal androjenler birikerek hem anne de hem de dişi fetüste virilizasyona neden olur. Kızlarda akne, kliteromegali hirsutizm, erkeklerde makroşidizm görülür. Her iki cinste de karbonhidrat metabolizma bozuklukları, osteopeni, lipid metabolizma bozuklukları görülmektedir (105).

Aromataz enzim eksikliğinin maternal virilizasyon bulguları (akne, sacta erkek tipi dökülme, seste kalınlaşma, klitoris büyümesi) birinci trimesterin sonundan itibaren ortaya çıkmaya başlar (107-110). Doğumdan sonra, annedeki bulguların bazıları kademeli olarak geriler ve androjen düzeyleri normale gelir (105, 106).

Gebelik sırasında annede serum T, DHT ve androstenedion düzeyleri yüksek, östron, östriol ve E2 düzeyleri ise düşüktür (106).

Prenatal dönemde ve yenidoğan döneminde; enzim aktivitesi ile ilişkili olarak dişi vakalarda, intrauterin dönemde kliteromegaliden tam labiyoskrotal yapışıklığa kadar değişen virilizasyon bulguları görülebilir. Virilizasyon derecesi, intrauterin dönemde androjenlere maruziyet sırasındaki farklılaşma evresine ve hiperandrojenizmin şiddetine bağlıdır. Bu hastalarda iç genital yapıların farklılaşması etkilenmemiştir (105).

Çocukluk döneminde; kronik gonadotropin uyarısına bağlı olarak overler büyük ve kistik yapıdadır (105). Geç süt çocukluğu döneminden puberte dönemine kadar büyüme hızı normalken, iki yaşından sonra kemik yaşının geri kalması gözlenebilen bulgular arasındadır (105, 108).

Adolesan dönemde; meme gelişiminin ya hiç olmaması ya da minimal olması, primer amenore, infertilite ile beraber kliteromegali, hirsutizm ve akne gibi virilizasyon bulgularının saptanması hastalığın temel klinik özellikleridir (83, 86). Pubis ve aksilla kıllanması normaldir (108). Bu vakalarda, androjen düzeyi yüksek olmasına rağmen

östrojen düzeyinin düşük olması nedeniyle kemik yaşı geridir ve pubertede büyüme atağı gözlenmez (106, 108, 110).

Laboratuar değerlerinde bazal ve gonadotropin relasing hormon (GnRH) ile uyarılmış FSH ve LH düzeyleri sıklıkla artar. Yaş ve puberte evresine göre normal değerler ile kıyaslandığında serum T, androstenedion ve 17-OHP düzeyi yüksek iken, E2 ve östriol düzeyleri düşüktür (105)

Aromataz enzim eksikliğinde çocukluk çağının her döneminde pelvis US'de overlerin büyük ve polikistik yapıda olduğu gözlenir (105).

Tedavisinde fizyolojik E2 konsantrasyonunu sağlamak için östrojen replasman tedavisi verilmektedir (105).

2.2.3.2.4 Maternal Virilizan Tümörler ve İlaçlar

Annenin gebelikte androjen içerikli ilaç kullanımı, over tümörü (sıklıkla androblastom veya HCG'ye bağımlı gebelik luteoması), adrenal neoplazi ve yetersiz tedavi edilmiş KAH gibi virilizan bir hastalığın olduğu durumlarda dışı yenidoğanların dış genital yapısında maskülinizasyon gelişebilir (111).

Bazı pestisitler plasental aromataz enzimini inhibe edici özellikte olduğundan dışı fetüsta virilizasyona neden olabilirler (105). Maternal alkol alımı ise klitoral hipertrofiye neden olabilir (103).

Yüksek dozda dietilstilbestrol'ün maternal alımından sonra fetal adrenal 3 β -HSD'nin inhibisyonuna bağlı virilizasyon bulguları görülebilir. Bu vakalar serviks ve vajen adenokarsinomu açısından risk altındadır (16, 17).

Bu hastalığın tek tedavisi, dış genital yapının cerrahi olarak düzeltilmesidir. Hormon replasman tedavisine ihtiyaç duyulmayıp takip eden fiziksel ve psikoseksüel gelişimi tamamen normal seyreder (17).

2.2.3.3 46,XX CGB'ye Yol Açan Diğer Nedenler

Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) vajinanın konjenital yokluğu, uterus hipoplazisi veya aplazisi birlikte olan bir sendromdur. Renal anomaliler ve iskelet anomalileri de eşlik edebilir. Goldenhar sendromu müllerian kanal hipoplazisi ve fasiyo-aurikular-vertebral anomalilerin birlikte görüldüğü sendromdur (111).

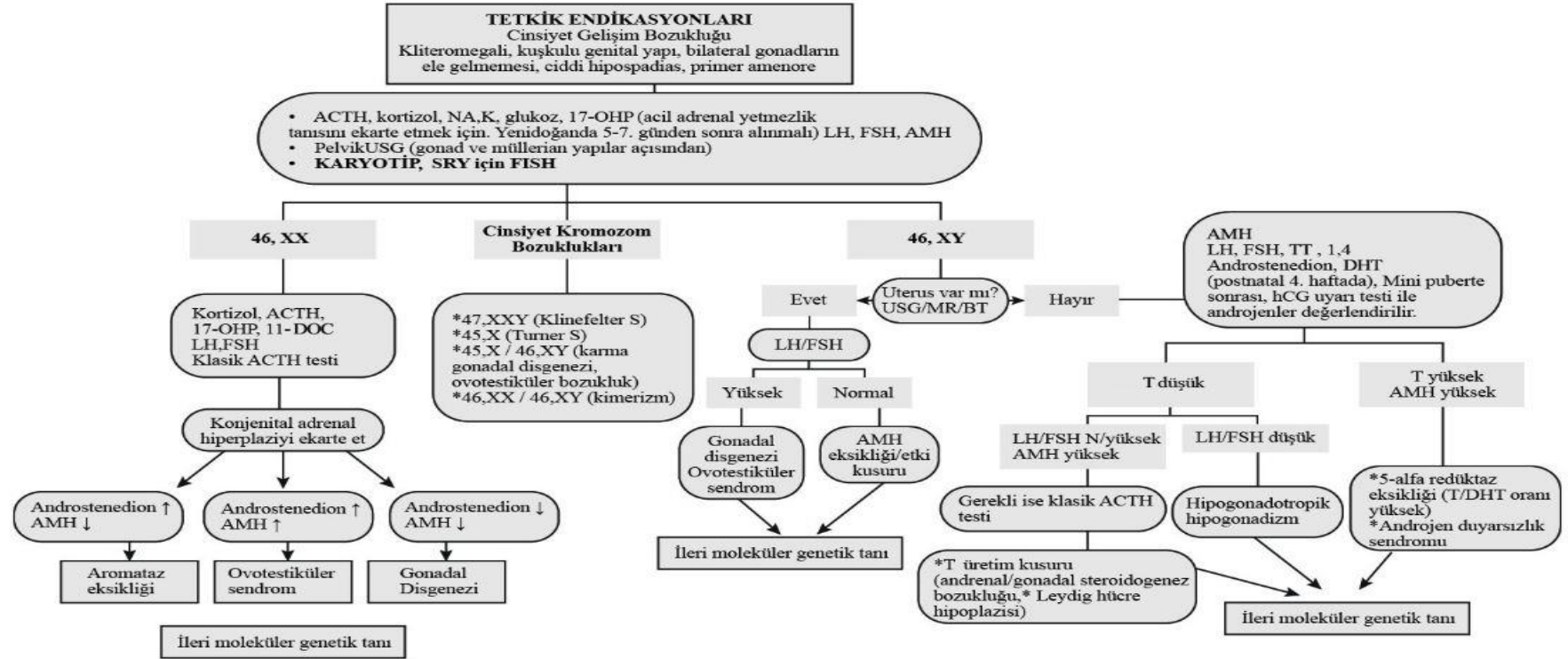
Hormonal bozukluk olmadan dış ve iç genital organların gelişimsel anomalileri CGB ile kendilerini gösterebilir. Bu nedenle CGB ile gelen vakalarda eşlik edebilecek anomaliler açısından üriner sistem ve gastrointestinal sistemin distal kesimi dikkatli değerlendirilmelidir. Fizik muayenede iskelet anomalileri, imperfore anüs, kloakal anomali gibi bulgular aranmalıdır (111).

2.3 CGB’de Tanısal Yaklaşım

CGB’ye tanısal yaklaşımda dikkate alınacak başlıca özellikler (Şekil 11);

- I. Fizik muayenede dış genital yapıdaki kuşkulu bulguların belirlenmesi ve bunlara sistemik bulguların eşlik edip etmediğinin denetlenmesi
- II. Hormonal değerlendirme
- III. Gonadların yerleşim yeri ve yapısal özelliklerinin saptanması
- IV. Paramezonefrik ve mezonefrik yapıların durumunun denetimi
- V. Kan ve/ veya gonad biyopsi örneklerinden sitogenetik çalışmalar
- VI. 46, XY CGB’ de gerekli ise ekzojen T’ye alınan yanıtın araştırılmasıdır (85, 112-116).





Şekil 11. CGB ayırıcı tanı algoritması (1)

2.4 CGB'de Cinsiyet Seçimi ve Etik Kurul

CGB yaşam boyu devam edecek bir sorundur. İzlemede karşılaşılan sorunlar ve alınacak önlemler seçilen cinsiyete, yaşa ve şahısa göre değişir. Tedavi ve izlem çok disiplinli olmalı ve hastalara psikolojik destek mutlaka verilmelidir. Vakaların tanısında, medikal ve cerrahi tedavisinde, psikolojik acıdan değerlendirilip izlenmesinde çok disiplinli yaklaşım ve deneyimlerin paylaşılıp, ortak dilin kullanılması sorunların daha sağlıklı çözülmesinde fayda sağlayacaktır. Konulan tanı, tanı yaşı, beyin virilizasyon derecesi yaş uygunsu cinsel yönelimin belirlenmesi, gonadların işlevsellik durumu, gonadların malignleşme riski, gonadın o zamana kadar korunup korunmadığı, iç ve dış genital yapıların durumu, penis boyutu ve tanıya göre lüzum görülümüşse ekzojen uT/uDHT uygulamasına alınan yanıt dikkate alınmalı ve karar Çocuk Endokrinolojisi, Çocuk Cerrahisi/Ürolojisi, Çocuk Psikiyatrisi, Klinik Genetik, uzmanlarından oluşan cinsiyet tespit komisyonu tarafından verilmelidir (117) .

Cinsiyet tespit komisyonunda seçeneklerin getireceği yarar ve zararlar tartışıldıktan ve çocuğun yaşı uygunsu deneyimli uzmanlarca cinsel yönelimi denetlendikten sonra ailenin de tercihleri dikkate alınarak cinsiyet seçimi karara bağlanmalıdır. Karar aileye anlatılmalı, hastalığın anlatıldığı ilgili onam formu imzalatılmalıdır (117).

3. MATERYAL METOD

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı Polikliniğinde 1999-2018 tarihleri arasında başvuran yaşları 0-18 yaş arasında değişen ve CGB düşünülen toplam 91 hastanın poliklinik dosyaları geriye dönük olarak incelendi.

Çalışmaya alınan vakaların poliklinik dosya bilgilerinden yetiştirildiği cinsiyet, başvuru yaşı, özgeçmiş özellikleri (kronik hastalık, annenin gebelikte ilaç kullanım öyküsü), soygeçmiş özellikleri (ebeveynler arasında akraba evliliği, ailede benzer hastalık öyküsü), antropometrik ölçümleri [boy, boy SDS (standart sapma skoru), vücut ağırlık (VA), VA SDS, KY (kemik yaşı)], fizik muayene bulguları (hiperpigmentasyon, hipertansiyon, dismorfik özellikler, puberte evreleri), laboratuvar sonuçları, radyolojik görüntüleme, genetik analiz sonuçları ve gonad patoloji bulguları incelendi. Hastaların boy, VA SDS' leri Neyzi ve ark.'nın Türk çocukları için hazırladıkları verilere göre değerlendirildi (117).

Vakaların boyları duvara monte edilmiş stadiometre (Seca ® marka) ile ayakta ve nötral pozisyondayken, ayakkabısız, topuklar bitişik olup boy ölçerin dikey parçasına degecek şekilde, ağırlık her iki ayağa eşit dağıtılmış biçimde dizlerini kırmadan, baş en çıkıntılı nokta (oksiput) seviyesinde arkaya dik yaslanmış duruş pozisyonunda ölçülüp sonuçlar için, dikey bölmedeki milimetrik duyarlılıktaki rakamların santimetre (cm) değerleri kaydedildi. Vakaların VA, 150 kg–100 gr'a duyarlı dijital tartı (Fakir Hausgerate marka) cihazıyla, her ölçüm öncesi tartı sıfırlanarak, hastalar üzerlerinde ince elbiseleri varken ve ayakkabısız olarak her iki ayağı ile tartının merkezine basacak şekilde tartıya çıkartılarak ölçüldü.

Vakaların KY tayini; çocuk endokrinoloji uzmanı tarafından, sol el bilek grafilerinden Greulich& Pyle atlası (118) kullanılarak belirlendi.

Vakaların testis boyutu “Prader orşidometresi” ile sağ ve sol testis volümleri ayrı ayrı ölçülerek kaydedildi (119). Fizik muayenede testislerin palpe edilemediği durumlarda ise vakalara çocuk radyoloji uzmanı tarafından skrotal US yapıldı.

Hastalar Chicago Sınıflamasına göre, 46, XX CGB, 46, XY CGB ve cins kromozom CGB olmak üzere 3 gruba ayrıldı (120).

Hormonal ölçümler: FSH, LH, progesteron, TFT (tiroid fonksiyon testi), östrojen, T, DHEA-SO₄, ACTH, kortizol düzeyleri İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda aynı gün içinde Unicell Dxl 800 immunoassay analizöründe (Beckman Coulter Inc. CA, USA) kemilüminesans immünyöntem ("immuno chemiluminescent microparticle assay" - ICMA) ile ölçüldü.

46, XX CGB grubunda, virilizasyon bulguları olan KAH ön tanılı hastalarda, 17-OHP, 11-DOC, T, DHEA-SO₄ düzeyleri ölçüldü. Ayırıcı tanıda 21-OHE düşünülen hastaların serum 17-OHP düzeyi ISO-DATA COUNTER cihazında RIA (radioimmunoassay) yöntemi ile İstanbul Ahenk Laboratuvarında ölçüldü. Bakılan bazal 17-OHP düzeyi yüksek olan vakalarda 21-OHE bağlı KAH düşünüldü (121). Kesin tanı için *CYP21A2* gen analizi yapıldı. Virilizasyon bulguları ile birlikte kan basıncı ölçümlerinde hipertansiyon saptanan vakalarda 11-β-OHE açısından serum 11-DOC düzeyi LCMS/MS yöntemi ile AGİLENT 6460 cihazında ölçüldü. Yükseklik saptanan vakalarda tanıyı doğrulamak amacıyla *CYP11B2* gen analizi yapıldı (121).

Hastalara çocuk radyoloji uzmanı tarafından suprapubik pelvik US yapılarak iç genital organların ve gonadların değerlendirilmesi yapıldı. Kesin tanı için laparoskopi yapılarak over dokusundan biyopsi alındı. Puberte gecikmesi ve primer amenoresi olan, yüksek gonadotropin düzeyleri ile birlikte görüntüleme çalışmalarında band gonad tespit edilen 46, XX CGB vakalarına gonadal disgenezi ön tanısı konuldu (122).

46, XY CGB hasta grubunda, gonadların T ve DHT üretme kabiliyetini belirlemek için hCG uyarı testi yapıldı. Test, bazal T ve DHT düzeyi ölçüldükten sonra ardışık üç gün boyunca günde 1500 IU/m²/gün hCG intramusküler uygulanarak gerçekleştirildi (123). Son dozdan 24 saat sonra ölçülen plazma T düzeyi yeterli saptanan vakalarda 5α-redüktaz eksikliği ve ADS ayırıcı tanısı için uT/uDHT oranına bakıldı. uT/uDHT 10'dan yüksek saptanan vakalarda ön planda 5α-redüktaz eksikliği düşünüldü. Tanıyı doğrulamak amacı ile *SRD5A2* gen analizi yapıldı. Bazal androjen düzeyi normal veya yüksek olan, hCG testinde uT/uDHT oranı 10'dan düşük saptanan vakalarda ise ADS açısından *AR* gen analizi yapıldı (124).

CGB ile başvuran kan basıncı ölçümlerinde hipertansiyon saptanan, plazma kortizol, PRA, T, DHEA, östrojen ve serum potasyum düzeyleri düşük olan, progesteron ve DOC

seviyeleri yüksek saptanan vakalara 17α -OHE ön tanısı konuldu. Tanıyı doğrulamak için *CYP17A1* gen analizi yapıldı (125).

Testiküler agenezi, testiküler disgenezi, ovotestiküler CGB ön tanılı vakalarda testiküler dokunun var olup olmadığını göstermek amacıyla inhibin B ve AMH düzeyi COBAS-601 cihazında ECLIA (electrochemiluminescence immunoassay) yöntemi ile inhibin B düzeyi ise ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile manuel olarak İstanbul Ahenk Laboratuvarı tarafından ölçüldü. Bu vakaların AMH düzeyi yaşa ve cinsiyete göre değerlendirildi (126).

3.1 İstatistiksel Analiz

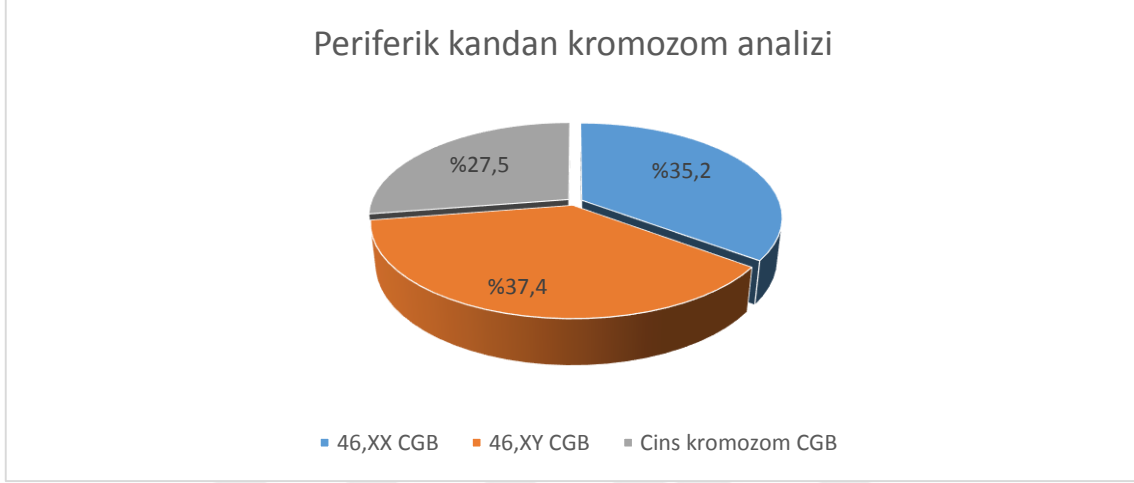
Çalışmada tanımlayıcı istatistikler kullanılmış olup nitel veriler (cinsiyet, kromozom analizi sonuçları vb.) sayı ve yüzde değerleri ile sunulurken, nicel veriler (yaş, laboratuvar değerleri vb.) ortalama \pm standart sapma ve minimum-maksimum değerleri ile gösterilmiştir. Analizler IBM © SPSS programı 20 sürümü ile gerçekleştirilmiştir. Grafiklerin oluşturulmasında Microsoft Excel 2013 programı kullanılmıştır.

3.2. Etik Kurul İzni

Bu çalışma için İnönü Üniversitesi Etik Kurulundan onay alındı. Onay no: 2018/9-20.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 91 CGB vakasının kromozom analizine göre dağılımına bakıldığında 25'ini (%27,5) cins kromozom CGB, 34' ünü (%37,4) 46, XY CGB ve 32'sini (%35,2) 46, XX CGB oluşturmaktadır (Şekil 12).



Şekil 12. Çalışmadaki vakaların kromozom analizi sonuçlarına göre dağılımı

Cins kromozom CGB olan 25 vakanın etiyolojileri incelendiğinde, 22 vakada (%88,0) klasik TS (45, X0) ve varyantları [45, X0 /46, XY, 45, X0/46, XX, 45, X0/46, X İ(xq9), 45, X0/46X del (X) (p21/2), 46, X (xq10)], 2 vakada (%8,0) KS, 1 vakada (%4,0) ise 45, X0/46, XY Miks Gonadal Disgenezi saptandı (Tablo 2) (Şekil 13).

46, XY CGB olan 34 vakanın etiyolojileri incelendiğinde, 12 vaka ADS [10'u KADS (%29,4), ikisi TADS (%5,9)], yedi vaka (%20,6) gonadal disgenezi, dört vaka (%11,8) 5 α -redüktaz eksikliği, üç vaka (%8,8) 17 α -OHE, üç vaka (%8,8) ovotestiküler CGB, iki vaka (%5,9) izole perineal hipospadias, bir vaka (%2,9) lipoid KAH, bir vaka (%2,9) vanişing testis, bir vaka (%2,9) ise miks gonadal disgenezi tanıları almıştır (Tablo 2) (Şekil 14).

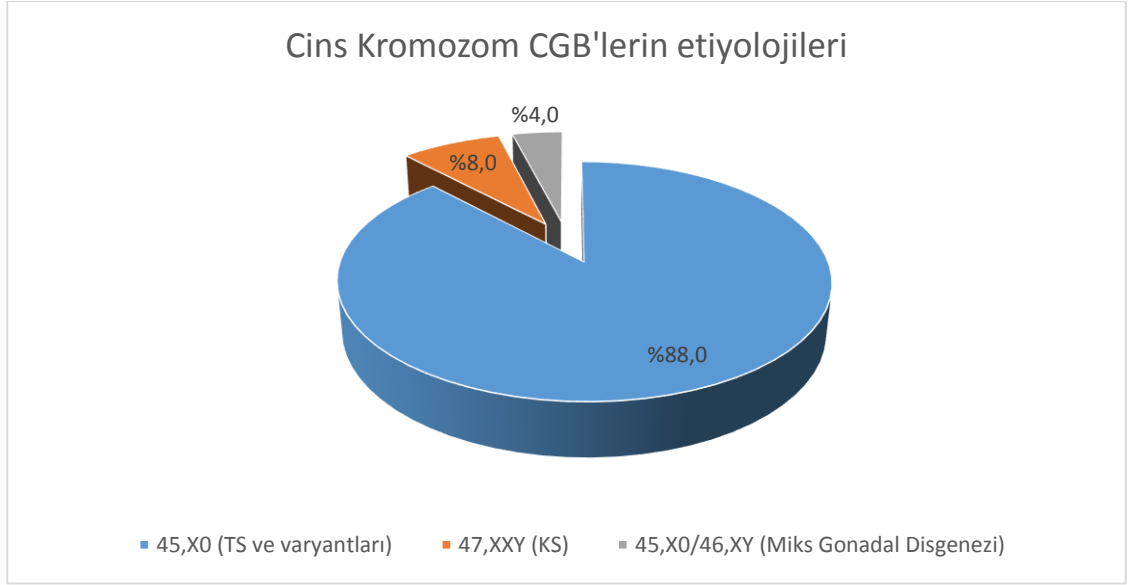
46, XX CGB olan 32 vaka etiyolojik açıdan değerlendirildiğinde, vakaların 27'si (%.84,3) KAH [17'si (%53,1) 21-OHE, 10'u (%31,3) 11 β -OHE], üçü müllerian agenezi, ikisi gonadal disgenezi tanıları almıştır (Tablo 2) (Şekil 15).

Tablo 2. Çalışmada yer alan 91 CGB vakalarının etiyojilerinin dağılımı

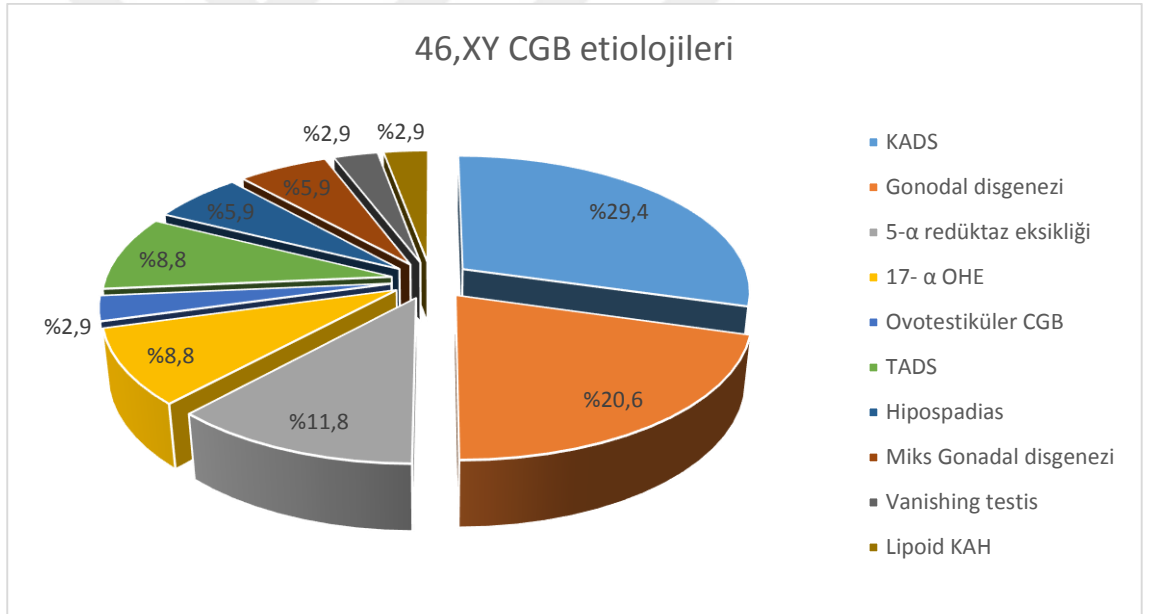
Cins kromozom CGB	N=25 (%)	46 XY CGB	N=34 (%)	46 XX CGB	N=32 (%)
TS ve varyantları	22 (%88,0)	ADS	12 (%35,3)	KAH	27 (%84,4)
		<i>KADS</i>	10 (%29,4)		
<i>Klasik TS (45,X0)</i>	17 (%68,0)	<i>TADS</i>	2 (%5,9)	<i>21-OHE</i>	17 (%53,1)
<i>Diğer TS*</i>	5 (%20,0)	Androjen sentez kusurları	8 (%23,5)	<i>11β OHE</i>	10 (%31,3)
KS	2 (%8,0)	<i>5α-redüktaz eksikliği</i>	4 (%11,8)	Müllerian agenezi	3 (%9,4)
Miks Gonadal Disgenezi**	1 (%4,0)	<i>17α- OHE</i>	3 (%8,8)	Gonadal disgenezi	2 (%6,3)
		<i>Lipoid KAH</i>	1 (%2,9)		
		Gonadal Disgenezi	7 (%20,6)		
		Ovotestiküler CGB	3 (%8,8)		
		Hipospadias	2 (%5,9)		
		Miks Gonadal disgenezi	1 (%2,9)		
		Vanişing testis	1 (%2,9)		

*45, X0/46, XY, 45, X0/46, XX, 45, X0/46, X İ(xq9), 45, X0/46,X del (X) (p21/2), 46, X (xq10)

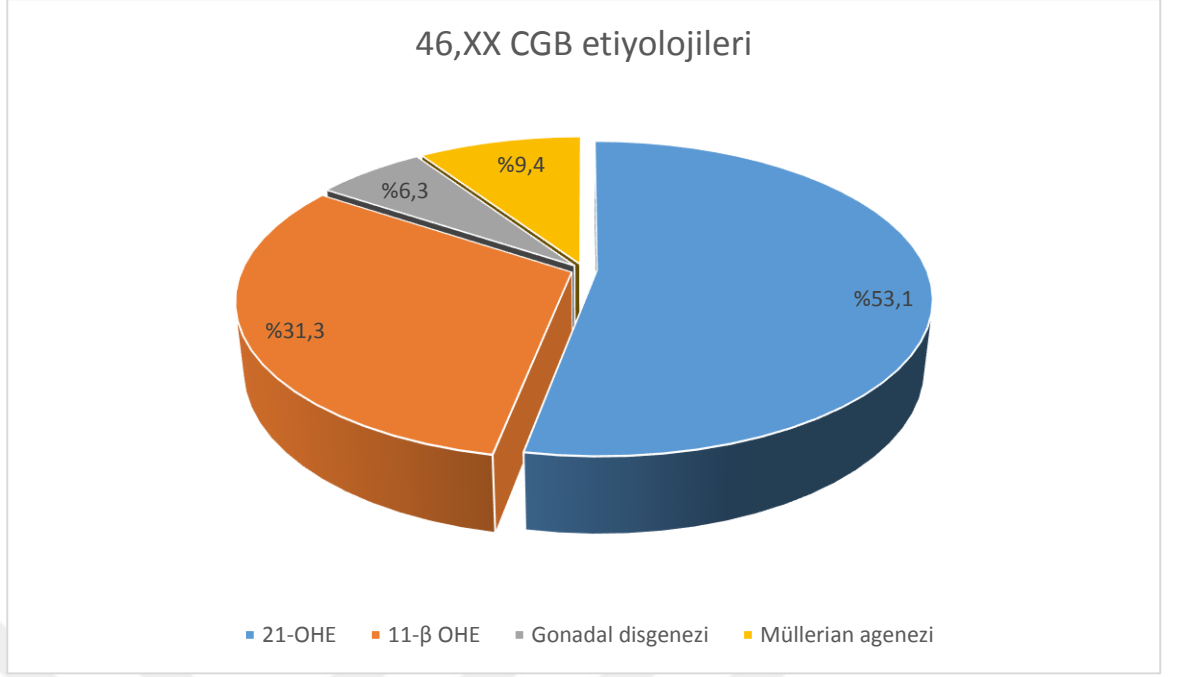
** 45, X0/46, XY



Şekil 13. Cins kromozom CGB'lerin etiolojik dağılımı



Şekil 14. 46, XY CGB'lerin etiolojik dağılımı



Şekil 15. 46, XX CGB'lerin etiyojistik dağılımı

Vakalar kromozom analizine göre aşağıda 3 ana bölümde incelenmiştir.

4.1 Cins Kromozom CGB

4.1.1 KS

Cins kromozom CGB olan 25 vakanın 2'si (%8,0) KS tanısı almıştır. Bu vakaların başvuru yaşı $15,0 \pm 1,5$ yıldır. KS vakalarının her ikisi de uzun boy ve jinekomasti şikayeti ile başvurmuştur.

4.1.2 TS ve Varyantları

Cins kromozom CGB olan 25 vakanın 22'si (%88,0) TS ve varyantlarıdır. Bu 22 vakanın da 17'si (%77,2) klasik TS (45,X0), 5'i (%22,8) TS varyantları [45, X0 /46,XY, 45, X0/46,XX, 45, X0/46, X İ(xq9), 45, X0/46X del (X) (p21/2), 46, X (xq10)]'dır. TS ve varyantlarının ortalama başvuru yaşı $10,0 \pm 3,4$ yıldır. TS ve varyantlarının 17'sinde (%77,2) TS'na özgü dismorfik bulgular gözlenmiştir.

4.1.3 Miks Gonadal Disgenezi (45, X0/46, XY)

Cins kromozom CGB olan 25 vakanın biri (%4,0) Miks Gonadal Disgenezi (45, X0/46, XY) tanısı almıştır. Vakanın başvuru yaşı 5 aydır. Başvuru şikayeti kuşku genital yapıdır. Skrotal US değerlendirmesinde bilateral atrofik testis saptanmıştır.

4.2 46, XY CGB

4.2.1. Gonadal (testiküler) Gelişim Bozuklukları

4.2.1.1. Gonadal Disgenezi

Otuz dört 46, XY CGB vakasından gonadal disgenezi tanımlı vakalarının sayısı 7'dir (%20,6). Vakaların ortalama başvuru yaşı 17,0±0,0 yıldır. Vakaların başvuru şikayeti adet görememedir. Belirtilen 7 vakadan Pelvik MRG'de uterus saptanan vakaların sayısı 7 (%100), over saptanan vakaların sayısı 3'tür (%42,8). 4 vakanın pelvik MRG'sinde over saptanmamıştır. Vakalardan 1'i (%14,3) düzeltici cerrahi geçirmiş olup cerrahi operasyon vajinal dilatasyondur. Bu yedi vakanın tamamı cinsiyet tespit komisyonu kararı ile kız cinsiyette yetiştirilmiştir.

4.2.1.2. Ovotestiküler CGB

Otuz dört 46, XY CGB vakasından 3'ünde (%8,8) ovotestiküler CGB saptanmıştır. Vakaların ortalama başvuru yaşı 15,6±1,0 yıldır. Vakalar adet görememe şikayeti ile başvurmuştur. Vakaların tamamında patolojide ovotestis yapısı saptanmıştır. Üç vakanın tamamı cinsiyet tespit komisyonu kararı ile kız cinsiyette yetiştirilmiştir.

4.2.2 Androjen Sentez Kusurları

4.2.2.1. Lipoid KAH

Otuz dört 46, XY CGB vakasının biri (%2,9) lipoid KAH tanısı almıştır. Vakanın başvuru yaşı 18 aydır. Bu vaka nöbet geçirme şikayeti ile başvurmuştur. Fizik muayenesinde hiperpigmentasyon gözlenmiştir. Vakanın biyokimyasal parametrelerinde hiponatremi ve hipoglisemi saptanmıştır. Vakanın başvuru anındaki ACTH değeri 1250 pg/ml'nin üzerinde, kortizol düzeyi 1,21 µg/dl'dir. Vakanın surrenal MRG'sinde adrenal hiperplazi saptanmıştır. Vakanın genetik analiz sonucunda StAR proteinini kodlayan gende mutasyon saptanmıştır. Cinsiyet tespit komisyonu kararı ile kız cinsiyette yetiştirilmiştir.

4.2.2.2. 17α - OHE

Otuz dört 46, XY CGB vakasının 3'ünde (%8,8) 17α-OHE saptanmıştır. Vakaların ortalama başvuru yaşı 10,7±7,9 yıldır. Belirtilen 3 vakanın tamamında hipokalemi, 1'inde (%33,3) hipertansiyon saptanmıştır. Üç vakanın 2'sinde (%66,6), *CYP17A1* (1-6 ekzon arası homozigot delesyon) gen mutasyonu saptanmıştır. Vakalar cinsiyet tespit komisyonu kararı ile kız cinsiyette yetiştirilmiştir.

4.2.2.3. 5 α -redüktaz Eksikliği

Otuz dört 46, XY CGB vakasından 4'ünü (%11,8) 5 α -redüktaz eksikliği vakaları oluşturmaktadır. Vakalarının ortalama başvuru yaşı 0,9 \pm 1,2 yıldır. Vakalar kuşkulu genital yapı şikayeti ile başvurmuştur. 5 α -redüktaz eksikliği vakalarının laboratuvar değerleri aşağıdaki Tablo 3'te belirtilmiştir.

Tablo 3. 46, XY CGB vakaları arasında 5 α -redüktaz eksikliği olan 4 vakanın laboratuvar değerleri

N=4	Ortalama \pm SD	(Minimum-Maksimum)
Bazal T düzeyi (ng/dL)	1,3 \pm 0,6	(1,0-2,0)
uT düzeyi (ng/dL)	686,3 \pm 329,2	(394,0-1043,0)
Bazal DHT düzeyi (ng/dL)	4,3 \pm 2,3	(3,0-7,0)
uDHT düzeyi (ng/dL)	20,4 \pm 13,2	(6,9-33,2)
DHT düzeyi artış miktarı (ng/dL)	16,0 \pm 13,3	(3,9-30,2)
T düzeyi artış miktarı (ng/dL)	685,0 \pm 328,7	(393,0-1041,0)
uT/ uDHT (ng/dL)	39,4 \pm 15,4	(29,6-57,1)

SD: Standart Sapma

Belirtilen 4 vakanın 1'ine (%25,0) genetik analiz yapılmış olup bu vakada *SRD5A2* geninde[*ekzon1(c.164T>A/p.L55Qrs121434245+ekzon4(c.586G>A/p.G196Srs121434250)*] heterozigot mutasyonu tespit edilmiştir.

4.2.3 ADS

4.2.3.1 Kısmi Androjen Duyarsızlık Sendromu (KADS)

Otuz dört 46, XY CGB vakasından 10'unu (%29,4) KADS vakaları oluşturmaktadır. Vakaların ortalama başvuru yaşı 0,9 \pm 1,2 yıldır. Vakalar kuşkulu genital yapı şikayeti ile başvurmuştur. KADS vakalarının laboratuvar değerleri Tablo 4'te belirtilmiştir.

Tablo 4. KADS olan 10 vakanın laboratuvar değerleri

N=10	Ortalama \pm SD	(Minimum-Maksimum)
Bazal T düzeyi (ng/dL)	2,4 \pm 2,2	(0,0-6,0)
uT düzeyi (ng/dL)	199,2 \pm 136,5	(119,0-543,0)
Bazal DHT düzeyi (ng/dL)	2,7 \pm 2,4	(1,0-8,0)
uDHT düzeyi (ng/dL)	84,3 \pm 97,9	(16,0-314,0)
DHT düzeyi artış miktarı (ng/dL)	98,7 \pm 106,5	(14,0-313,0)
T düzeyi artış miktarı (ng/dL)	196,8 \pm 136,7	(113,0-540,0)
uT/ uDHT (ng/dL)	4,0 \pm 2,7	(1,5-8,9)

SD: Standart Sapma

Belirtilen 10 vakadan 6'sının (%60,0) genetik analiz sonucu mevcut olup 2'sinde (%20,0) *AR* gen mutasyonu saptanmıştır [1'inde (%10,0) *AR (P.Q712E)* mutasyonu, 1'inde (%10,0) *ekzon 1 (c44C>T/p.P15L)+ intron 7 (c2608-6C>Trs777185142)* mutasyonu] tespit edilmiştir.

4.2.3.2 Tam Androjen Duyarsızlık Sendromu (TADS)

Otuz dört 46, XY CGB vakasından 2'sini (%5,9) TADS vakaları oluşturmaktadır. Belirtilen iki vakadan biri 14 yaşında adet görememe şikayeti ile diğeri ise ablasında TADS olması sebebiyle 1 yaşında başvurmuştur. Vakaların ikisi de cinsiyet tespit komisyonu kararı ile kız cinsiyette yetiştirilmiştir.

4.3 46, XX CGB

4.3.1. Gonadal (Testiküler) Gelişim Bozuklukları

4.3.1.1. Gonadal Disgenezi

Otuz iki 46, XX CGB vakasından gonadal disgenezi tanımlı vakalarının sayısı 2'dir (%6,3). Bu vakaların her ikisi de meme gelişiminin olmaması şikayeti ile başvurmuştur. Vakaların ortalama başvuru yaşı $17 \pm 0,0$ yıldır. Bu vakalar hipergonadotropik hipogonadizm olarak değerlendirilmiştir. Pelvik US ve pelvik MRG değerlendirmesi yapılan vakaların her ikisinde de uterus saptanmıştır.

4.3.2. Androjen Fazlalığı

4.3.2.1. 21-OHE

Otuz iki 46, XX CGB vakasının 17'sini (%53,1) 21-OHE vakaları oluşturmaktadır. Vakaların ortalama başvuru yaşı $0,6 \pm 1,6$ yıldır. Vakaların tamamı kuşku genital yapı şikayeti ile başvurmuştur. Belirtilen 17 vakanın 11'inde (%64,7) akraba evliliği, 8'inde (%47,1) ailede benzer hastalık öyküsü mevcuttur. Sekiz vakada (%47,1) fizik muayenede hiperpigmentasyon saptanmıştır. Vakaların laboratuvar değerleri Tablo 5'te belirtilmiştir.

Tablo 5. 46, XX CGB vakalarından 21- OHE olan 17 vakanın laboratuvar değerlerinin incelenmesi

N=17	Ortalama±SD	(Min-Max)
ACTH (pg/ml)	223,2±272,5	(7,3-825,0)
Kortizol (µg/dl)	7,4±3,6	(2,0-16,2)
17-OHP (ng/mL)	127,8±56,7	(43,0-265,0)
PRA (ng/ml/saat)	72,9±65,0	(1,1-150,0)
DHEAS (µg/dL)	250,6±297,1	(15,0-1150,0)
Androstenedion (ng/mL)	16,5*	(16,5-16,5)
Total T (ng/dL)	457,2±567,7	(20,0-1800,0)

*Veri sayısı azlığından dolayı standart sapma değeri hesaplanmamıştır. SD: Standart sapma

21-OHE olan 17 vakanın tamamında genetik mutasyon tespit edilmiştir (Tablo 6). Vakaların 6'sında (%35,2) tuz yitimi bulunmakta iken 11'inde (%64,8) basit virilizan KAH saptanmıştır. Belitilen 17 vakanın 14'ü (%82,4) kız, 3'ü (%17,6) erkek cinsiyette yetiştirilmiştir. Vakaların tamamı (n:17) medikal tedavi almış olup bunlardan 2'si (%11,8) sadece hidrokortizon, 15'i (%88,2) hem hidrokortizon hem de fludrokortizon tedavisi almıştır. Belirtilen 17 vakanın 12'si (%70,6) düzeltici cerrahi operasyon geçirmiştir [10 vaka kliteroplasti (%58,8), 1 vaka vajinal dilatasyon (%5,8), 1 vaka kliteroplasti ile birlikte vajinal dilatasyon (%5,8)] .Vakaların düzeltici cerrahi geçirme ortalama yaşı 1,9±1,7 yıldır.

Tablo 6. 21-OHE ve 11β-OHE vakalarında gen mutasyonlarının dağılımı

	n (%)
21-OH eksikliği gen mutasyonları	
IN2G Homozigot	5 (%29,4)
IVS2-I3>G Homozigot	4 (%23,5)
Q318X Homozigot	3 (%17,6)
p.Q319 Homozigot	2 (%11,8)
ln2G+172N Homozigot	1 (%5,9)
ln2G Heterozigot+Q318X Heterozigot	1 (%5,9)
del8bp(Homozigot)	1 (%5,9)
11-β OH eksikliği gen mutasyonları	
c.G954A(p.T318T) Homozigot	4 (%40,0)
c.1179_1180dupGA Homozigot	2 (%20,0)
c.G873A(p.A291A) Heterozigot	1 (%10,0)
c.G873A(p.A291A) Homozigot	1 (%10,0)
p.N394Rfs*37(c1180_1181insGA) Homozigot	1 (%10,0)
p.R141(c.421C>T)Homozigot	1 (%10,0)

4.3.2.2. 11 β - OHE

Otuz iki 46, XX CGB vakasının 10'unda (%31,3) 11- β OHE saptanmıştır. Vakaların ortalama başvuru yaşı 4,3 \pm 6,5 yıldır. Vakaların tamamı kuşkulu genital yapı şikayeti ile başvurmuştur. Belirtilen 10 vakanın 5'inin ebeveynlerinde (%50,0) akraba evliliği, 4'ünde (%40,0) ailede benzer hastalık öyküsü bulunmaktadır. Vakaların 1'inde (%10,0) hipertansiyon saptanmıştır. Vakaların laboratuvar değerleri Tablo 7'de belirtilmiştir.

Tablo 7. 46, XX CGB vakalarından 11 β -OHE olan 10 vakanın laboratuvar değerlerinin incelenmesi

N=10	Ortalama \pm SD	(Minimum-Maksimum)
ACTH (pg/ml)	710,4 \pm 580,6	(53,3-1250,0)
Kortizol (μ g/dl)	2,0 \pm 0,9	(1,0-3,5)
11-DOC (ng/ml)	48,5 \pm 35,4	(15,0-116,0)
DHEAS (μ g/dl)	77,7 \pm 84,8	(15,0-280,0)
Androstenedion (ng/mL)	105,6 \pm 139,2	(7,2-204,0)
Aldosteron (ng/dl)	282,0 \pm 271,5	(90,0-474,0)
17-OHP (ng/mL)	17,2 \pm 15,4	(2,5-56,0)
PRA (ng/ml/saat)	23,6 \pm 20,3	(0,2-50,0)
Total T(ng/dL)	138,0 \pm 60,4	(75,0-219,0)

SD: Standart Sapma

11 β -OHE olan 10 vakanın 5'i (%50,0) kız, 5'i (%50,0) erkek cinsiyette yetiştirilmiştir. Bu on vakanın 4'ü (%40,0) düzeltici cerrahi geçirmiş olup [2 vaka vajinal dilatasyon (%20), 1 vaka kliteroplasti (%10), 1 vaka kliteroplasti ile birlikte vajinal dilatasyon (%10)] düzeltici cerrahi geçirme ortalama yaşı 2,8 \pm 1,2 yıldır. 11- β OHE tanısı alan vakaların tamamında genetik mutasyon tespit edilmiştir (Tablo 6).

4.3.3. Diğer

4.3.3.1. Müllerian Agenezi

Otuz iki 46, XX CGB vakası arasında müllerian agenezi tanılı vakalarının sayısı 3'tür (%9,4). Vakaların ortalama başvuru yaşı 16,3 \pm 1,3 yıldır. Bu vakalar adet görememe şikayeti ile başvurmuştur. Hormonal parametreleri normal sınırlarda olan vakalara yapılan pelvik MRG'de uterus saptanmamıştır.

5. TARTIŞMA

CGB, cinsiyet kromozomu, gonad ve dış genital yapının cinse ait özellikler taşımadığı veya atipik olduğu durumlar olarak tanımlanmaktadır (1). Cinsiyet gelişiminin genetik temeli ile ilgili önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Fakat CGB bulunan vakaların yalnızca %20,0'sine özgün moleküler tanı konulabilmektedir (112).

CGB vakaları karşımıza geniş bir klinik spektrum ile çıkabilir. Genotipik bir dişi aşırı virilizasyon sonucu tamamıyla erkek görünümü alabileceği gibi, saptanabilen tek bulgusu kliteromegali de olabilir. Genotipik bir erkek, yeterli oranda maskülinize olamadığından tamamıyla dişi görünümde olabileceği gibi, hipospadias dışında klinik bulgu vermeyebilir (127).

Doğumda kuşkulu dış genital yapı, dişi dış genital yapı ile beraber; klitoris hipertrofisi, posterior labial füzyon ve/veya inguinal-abdominal kitle varlığı, erkek dış genital yapıyla birlikte; inmemiş testis, mikropenis, izole perineal hipospadias veya hafif hipospadias ile birlikte inmemiş testisin olması, aile öyküsünde CGB olması, karyotip ile dış genital görünüm arasında uyumsuzluk olması CGB'yi düşündüreren bulgulardır (112).

CGB vakaları; tanıda ve tedavide uygulanacak yöntemlerin homojenliğini ve standardizasyonunu sağlamak, ilerde karşılaşılabilecek problemleri hafifletmek amacıyla pediyatrik endokrinolog, pediyatrik cerrah, genetik uzmanı ve çocuk psikiyatristinden oluşan bir ekip tarafından multidisipliner şekilde değerlendirilmelidir (128).

CGB'nin insidansı 4.500-5.500 canlı doğumda birdir (2). Hastalık insidansının düşük olması nedeniyle konunun ayrıntılı çalışılabilmesi için uzun yıllar beklenmesi ya da retrospektif bir çalışma yapılacaksa da seçilecek yılların geniş bir aralıkta olması gerekmektedir. Yaşar'ın yaptığı çalışmada 1986-2007 yılları arasında 206 hasta çalışmaya dahil edilmiştir (129). Al-Mutair ve arkadaşlarının Suudi Arabistan'da yaptıkları çalışmada 1989-1999 yılları arasında toplam 120 hasta değerlendirilmiştir (130). Erdoğan'ın yaptığı çalışmada ise 2006-2009 yılları arasında toplam 95 hasta çalışmaya dahil edilmiştir (123). Çalışmamızda da 1999-2018 yılları arasındaki 19 yıllık süreçte hastanemize başvuran 91 hasta incelenmiştir.

CGB, Chicago Sınıflamasına göre, cins kromozom CGB, 46, XY CGB ve 46, XX CGB olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır (120). Erdoğan'ın 2006-2009 yılları arasında 95 hasta üzerinde yaptığı çalışmada hastaların 45'i 46, XY CGB, 26'sı cins kromozom CGB, 24'ü ise 46, XX CGB, olarak saptanmıştır. Bu çalışmada hastaların en büyük kısmını

oluşturan 46, XY CGB grubu tüm çalışma grubunun yaklaşık yarısını (%48,0) oluşturmuştur (123). Yaşar'ın yaptığı 206 vakadan oluşan çalışmada vakaların 95 (%46,1)'ini 46, XX CGB, 91 (%44,2)'ini 46, XY CGB, 20 (%9,7)'sini cins kromozom CGB vakaları oluşturmuştur (129). Manzoor ve arkadaşlarının Pakistan'da 300 vaka üzerinde yaptığı çalışmada vakaların 163 (%54,3)'ü 46, XX CGB, 131 (%43,7)'i 46, XY CGB ve 6 (%2,0)'sı cins kromozom CGB olarak tespit edilmiştir (131). Öcal ve arkadaşlarının 208 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada vakaların 109 (%52,4)'u 46, XY CGB, 72 (%34,6)'si 46, XX CGB ve 27 (%12,99)'si cins kromozom CGB olarak değerlendirilmiştir (132). Çalışmamıza dahil edilen 91 CGB vakasının kromozom analizine göre dağılımına bakıldığında 34'ünü (%37,4) 46, XY CGB, 32'sini (%35,2) 46, XX CGB ve 25'ini (%27,5) cins kromozom CGB hastalarının oluşturduğu saptanmıştır. Çalışmamıza dahil edilen hastaların kromozom analiz gruplarına göre dağılımının literatür ile uyumlu olduğu söylenilebilir. Bu durum literatürle kıyaslama yapma olanağını arttırmaktadır.

5.1 Cins Kromozom CGB

Cins kromozom CGB'ler KS, TS, ovotestiküler CGB ve Miks Gonadal Disgenezi şeklinde dört alt gruba ayrılır. Erdoğan'ın yaptığı çalışmada 26 cins kromozom CGB vakasının 21 (%80,7)'i TS ve varyantları, 3 (%11,5)'ü Miks Gonadal Disgenezi, olarak saptanmıştır (123). Çalışmamızda da benzer şekilde 25 cins kromozom CGB vakasının 22 (%88,0)'sini TS ve varyantları, 2 (%8,0)'sini KS, birini (%4,0) ise Miks Gonadal Disgenezi oluşturmaktadır. Çalışma sonuçlarının literatür ile uyumlu olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak cins kromozom CGB'lerin en sık nedeni TS ve varyantlarıdır.

KS, erkeklerde en sık görülen cinsiyet kromozom bozukluğudur (25). KS, Erdoğan'ın yaptığı çalışmada 26 vakanın birinde (%3,8) tespit edilmiştir (123). Çalışmamızda 25 cins kromozom CGB vakasından ikisinde (%8,0) KS saptanmıştır. Vakalar beklendiği gibi uzun boy ve jinekomasti nedeniyle başvurmuşlardır.

Cins kromozom CGB grubunda en sık TS ve varyantları görülmektedir. Erdoğan'ın çalışmasında 26 cins kromozom CGB'nin 21'i (%80,7) TS ve varyantları olarak bildirilmiştir (123). Manzoor ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 6 cins kromozom CGB'nin 3'ü (%50) TS ve varyantları olarak tespit edilmiştir (131). Çalışmamızda 25 cins kromozom CGB'nin 22'sini (%88) TS ve varyantları oluşturmaktadır.

TS ve varyantlarının karyotip analizlerinde en sık 45, X0 (klasik TS) görülmektedir. Erdoğan'ın yaptığı çalışmada 21 TS'li hastanın 11'inin (%52,3) klasik TS olduğu tespit edilmiştir (123). Stocholm ve arkadaşlarının Danimarka'dan 781 TS'li hastada yaptıkları

çalışmada 349 (%44,6) hastada klasik TS saptanmıştır (133). Pasquino ve arkadaşlarının İtalya'dan yaptıkları çalışmada 522 TS'li hasta incelenmiştir. Karyotipi 45,X0 olan 272 (%52,1) hasta saptanmıştır (134). Bereket ve arkadaşlarının Türkiye'de yaptıkları çok merkezli çalışmada 134 TS'li vaka değerlendirilmiştir. Klasik TS olan 57 (%43,0) hasta saptanmıştır (135). Çalışmamızda ise 22 TS vakasının 17'sinin (%77,2) klasik TS olduğu tespit edilmiştir. Bu durum çalışmamızın sonuçlarının genel olarak literatür ile uyumlu olduğunu göstermektedir.

TS'de kısa boy, yele boyun, düşük saç çizgisi, kalkan göğüs, ayrık meme uçları gibi dismorfik bulgular gözlenmektedir (36). Erdoğan'ın çalışmasında 21 TS vakasının 18'inde (%85,7) TS'na özgü dismorfik bulgular tespit edilmiştir (123). Doğan ve arkadaşlarının çalışmasında 20 hastanın 12 (%60,0)'sinde TS'na özgü dismorfik bulgular tespit edilmişken, Yeşilkaya ve arkadaşların yaptığı çalışmada 842 hastanın 708 (%84,1)'inde bu bulgular tespit edilmiştir (136, 137). Çalışmamızda da benzer şekilde 22 TS ve varyantlarının 17'sinde (%77,2) TS'na özgü dismorfik bulgular saptanmıştır.

Miks gonadal disgenezi aynı zamanda atipik veya asimetric gonadal disgenezi olarak da adlandırılır. En sık görülen karyotip 45, XO/46, XY'dir (17). Çalışmamızda 25 cins kromozom CGB vakası arasında tek bir (%4,0) miks gonadal disgenezi vakası saptanmıştır ve karyotipi 45, XO/46, XY olarak tespit edilmiştir.

Wallace ve arkadaşları tarafından yaşları 9 ay ila 29 yaş arasında değişen miks gonadal disgenezi tanılı 15 vakanun 14 (%93,3)'ünde yapılan kromozom (kandan, gonad dokusundan ve/veya deri fibroblastan) analizi sonucunda; 11 (%78,6)'inde mozaik yapıda (9'unda 45, X/46, XY, 1'inde 46, XX/46, XY, 1'inde 45, X0/46, XX/46,XY) 3 (21,4)'ünde ise mozaik yapı göstermeyen 46, XY saptanmıştır. Bu çalışmada; 15 vakanın gonadlarının histopatolojik incelemesinde, 8 (%53,3)'inde bir tarafta testis, diğer tarafta band gonad veya gonadın olmadığı (7'sinde sağda, 1'inde solda testis), 4 (%26,6)'ünde iki taraflı band gonad, 1 (%6,6)'inde iki taraflı testis, 1 (%6,6)'inde sağda testis solda band gonad ve 1 (%6,6)'inde solda band gonad sağda gonadın olmadığı tespit edilmiştir (138). Çalışmamızda ise görülen tek vakanın skrotal USG'sinde bilateral testis saptanmıştır. Literatürde iki taraflı testis varlığı çok nadir görülen bir durumdur. Çalışmamızda sadece bir miks gonadal disgenezi vakasının olması kıyaslamaya olanak vermemekle birlikte nadir görülen bir vakanın çalışmamızda görülmüş olması açısından önemlidir.

5.2 46, XY CGB

46, XY CGB'nin etiolojisinde androjen sentez veya etki bozukluğu, gonad gelişim bozukluğu, AMH sentez veya etki bozukluğu gibi nedenler rol oynamaktadır. Androjen sentez veya etki kusurları ile gonadal gelişim bozuklukları öne çıkan nedenlerdir. Yaşar'ın yaptığı çalışmada 46, XY CGB gösteren 91 vakanın 70'ini (%76,9) androjen sentez veya etki bozukluğu, 21'ini (%23,1) gonadal gelişim bozukluğu vakalarının oluşturduğu saptanmıştır. Androjen etki bozukluğu olan vakalar kendi içinde değerlendirildiğinde ise 41 (%91,1)'ini KADS'ın oluşturduğu belirtilmiştir (129). Aynı şekilde Al-Mutair ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 46, XY kromozomuna sahip 22 vakanın 20'sini (%90,9) androjen sentez veya etki bozukluğu, 2'sini (%9,1) gonad gelişim bozukluğu vakaları oluşturmuştur (130). Erdoğan'ın yaptığı çalışmada ise 46, XY CGB'li 45 vakanın 20 (%44,4)'sinde androjen sentez veya etki bozukluğu olduğu saptanmıştır. Bu vakalar kendi içinde değerlendirildiğinde 20 vakanın 14 (%70)'ünde KADS tespit edilmiştir (123). Çalışmamızda 46, XY CGB olan 34 vakanın 20'sini (%58,8) androjen sentez veya etki bozukluğu oluşturmaktadır. Etiyolojide KADS saptanan vaka sayısı 10 (%29,4) ile ilk sıradadır. Çalışma sonuçları literatür ile uyumlu bulunmuştur. Sonuç olarak 46, XY CGB'lerin en sık nedenini androjen sentez ve etki bozuklukları oluşturmaktadır.

46, XY gonadal disgenezi vakaları; dış genital yapıları tamamen dişi görünümde olan, iyi gelişmiş mülleryen yapıları (uterus ve fallop tüpleri olan) bulunan ve gonadları band yapıda olan vakalardır (139). Kız cinsiyette yetiştirilen bu vakalarda en sık görülen bulgu primer amenoredir. Yaşar'ın yaptığı çalışmada 91 46, XY CGB'li vakanın 10'u (%9,9) gonadal disgenezi tanısı almıştır. Bu vakaların 2 (%20)'si primer amenore şikayeti ile hastaneye başvurmuştur. Dört (%40) vakada ise görüntüleme yöntemlerinde band gonad yapısı saptanmıştır (129). Çalışmamızda ise 34 46, XY CGB'li vakanın 7'sinde (%20,5) gonadal disgenezi tespit edilmiştir. Vakaların tamamının başvuru şikayeti primer amenoredir. Bu vakaların tamamında görüntüleme yöntemlerinde uterus saptanırken, 3 (%42,8)'ünde band gonad saptanmıştır.

Eski adı gerçek hermafrodit olan ovotestiküler CGB nadir görülen bir CGB'dir (140). Walia ve arkadaşlarının Kuzey Hindistan'da 194 vakayı değerlendirdikleri çalışmada ovotestiküler CGB tanısı konan hastaların 8 (%4,1)'i 46, XX, 2 (%1,0)'si ise 46, XY kromozom analizine sahiptir (141). Yaşar'ın çalışmasında 91 46, XY CGB vakasının 8 (%8,8)'inde ovotestiküler CGB tespit edilmiştir (129). Çalışmamızda ise 34 46,XY CGB'li 3 (%8,8) vakanın ovotestiküler CGB olduğu saptanmıştır. Vakaların tamamının gonad biyopsisinin patolojik değerlendirilmesi ovotestis olarak saptanmıştır.

Lipoid KAH otozomal resesif geçiş gösteren çok seyrek rastlanan bir hastalıktır. Bu hastalıkla doğan bebeklerde semptomlar hayatın ilk birkaç gün veya haftasında ortaya çıkmaktadır (142). Hastalık kendini adrenal yetmezlik semptomlarıyla gösterir. Bu hastalarda kusma, ishal, kilo kaybı, ciltte hiperpigmentasyon, idrarda tuz kaybı, hiponatremi ve hipoglisemi görülür. Hastalarda ACTH ve plazma renin aktivitesi artmaktadır (17). Çalışmamızda da 34 46, XY CGB vakasının 1 (%2,9)' inde Lipoid KAH görülmüştür. Vakanın başvuru yaşı 18 ay olup muayenesinde ciltte hiperpigmentasyon saptanmıştır. Yukarıda bahsedildiği gibi hastamızda da hiponatremi ve hipoglisemi görülmüş olup ACTH değeri yüksek saptanmıştır.

P450_{scc} aktivitesinin tamamen yokluğunda hem gonadlardan hem de adrenal korteksten steroid hormonların salgılanması bozulmaktadır. Bu bozukluğu ilk kez Brutschy tanımlamıştır ve masif lipoid adrenal hiperplazi olarak adlandırmıştır (17). Bununla beraber patolojik incelemelerde adrenallerde belirgin lipid depolanması izlendiği için bu hastalık ayrıca konjenital lipoid adrenal hiperplazi olarak da adlandırılmaktadır (16-18). Çalışmamızda vakanın sürrenal MR görüntülemesinde adrenal hiperplazi saptanmıştır.

Bu hastalıkta *StAR* proteinini kodlayan gende mutasyonlar gösterilmiştir. Bu gen 8. kromozomun kısa kolunda lokalizedir. řu ana kadar 15 farklı genetik mutasyon gösterilmiştir (16-18, 64, 143). Çalışmamızda da Lipoid KAH vakasında *StAR* proteinini kodlayan gende mutasyonu tespit edilmiştir.

17 α -OHE nadir görülen bir hastalıktır. Erkek vakalarda genellikle yeterli maskülinizasyon görülmez. Hipertansiyon, hipokalemi ile birlikte kuşkulu genitalya veya amenore semptomları olan hastalarda mutlaka adrenal kaynaklı enzim eksikliklerinin araştırılmasını gerekmektedir. Bir vaka bildiriminde, 37 yaşında erkek vaka, fizik muayenede kuşkulu genital yapı, hipertansiyon, biyokimyasal parametrelerinde hipokalemi ve US'de adrenal hiperplazi saptanması üzerine yapılan hormon tetkikleri sonucunda 17 α -OHE tanısı almıştır (144). Yaşar'ın 46, XY CGB' li 91 hasta ile yaptığı çalışmada 16,5 yaşında 17 α -OHE olan bir vaka tespit edilmiştir ve bu hastada hipertansiyon saptanmıştır. Hastaya dişi cinsel kimlik verilmiş ve kız cinsiyette yetiştirilmiştir (129). Çalışmamızda 34 46, XY CGB vakasının 3 (%8,8)' ünde 17 α -OHE tespit edilmiş olup bunların yaş ortalaması 10,7 yıldır. Vakaların tamamı kız cinsiyette yetiştirilmiş, tamamında hipokalemi saptanmış, bir vakada hipertansiyon saptanmıştır.

17 α -OHE, *CYP17A1* geninde fonksiyon kaybettiren mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (145). Türkkahraman ve arkadaşlarının 17 α -OHE olan üç hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların tamamında *CYP17A1* (ekzon1-6) homozigot

mutasyon saptanmıştır (146). Aynı şekilde Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 17 α -OHE olan bir hastada *CYP17A1* (ekzon1-6) homozigot mutasyon saptanmıştır (147). Yang ve arkadaşlarının Çinli 8 çocukta yaptığı çalışmada, Katsumata ve arkadaşlarının Japonyada bir hastada yaptığı çalışmada aynı mutasyon tespit edilmiştir (148, 149). Çalışmamızda 17 α -OHE olan 3 vakanın ikisine (%66,6) gen analizi yapılmış ve ikisinde de *CYP17A1* (1-6 ekzon arası homozigot delesyon) gen mutasyonu saptanmıştır.

Androjen biyosentez bozukluğu grubunda olan 5 α -redüktaz enzim eksikliği Yaşar'ın çalışmasında 91 46, XY CGB vakası arasında 12 (%13,2) vakada görülmüştür (139). Berkovitz ve arkadaşları tarafından incelenen 25 erkek psödohermafrodit vakasında 2 (%8,0) hastada 5 α -redüktaz enzim eksikliği tespit edilmiştir (150). Çalışmamızda ise 34 46, XY CGB vakasının dördünde (%11,8) 5 α -redüktaz enzim eksikliği saptanmıştır.

Dış genital yapının virilizasyonu T'den 5 α -redüktaz enzimi ile dönüşümü sonucu oluşan DHT ile sağlanır. 5 α -redüktaz enzim eksikliğinde DHT oluşamaz ve 46, XY erkek dış genital yapı yeterince maskülinize olamaz. Enzim eksikliğinin derecesine göre dış genital yapı dişi genitelden yetersiz maskülinize olmuş erkek görünümüne kadar geniş bir spekturumda olabilir (129). Çalışmamızda vakaların tamamı kuşkulu genital yapı şikâyeti ile başvurmuştur.

Bazal T ve/veya hCG uyarısına T yanıtı yüksek, DHT yanıtı düşük ve uT/uDHT oranı yüksek olan vakalar (10'un üzerinde) 5 α -redüktaz enzim eksikliği olarak kabul edilmektedir (122). Erdoğan'ın yaptığı çalışmada stimülasyon sonrası uT/uDHT oranı ortalama 22,9 ng/dl olarak saptanmıştır (123). Yine Joshi ve arkadaşlarının Hindistan'da yaptığı çalışmada vakaların hepsinin (n=109) stimülasyon sonrası uT/uDHT oranı ortalama 20 ng/dl' nin üzerinde olduğu saptanmıştır (151). Çalışmamızda ise bu oran ortalama 39,4 ng/dl bulunmuştur.

5 α -redüktaz eksikliği *SRDA2* gen mutasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır (76). Akçay'ın çalışmasında 5 α -redüktaz eksikliği olan iki hastada *SRDA2* geninde ekzon 1 gen bölgesinde (Tyr91His) nokta mutasyon saptanmıştır (152). Çalışmamızda bir vakada *SRDA2* geninde [ekzon1 (c.164T>A/p.L55Qrs121434245 + ekzon4 (c.586G> A/p.G196Srs121434250)] mutasyonu saptanmıştır.

ADS X' e bağlı geçiş gösteren 46, XY bireyin farklı derecelerde yetersiz virilizasyonu ile karakterize bir hastalıktır (76). Yaşar'ın çalışmasında 91 46, XY CGB vakasının 45 (%49,4)'i ADS tanısı almıştır. Bu vakaların da 41 (%91,1)'i KADS tanısı almıştır (129). Benzer şekilde Erdoğan'ın yaptığı çalışmada 45 46, XY CGB vakasının 17 (%37,7)'si ADS tanısı almıştır. Bu vakaların 14 (%82,3)'ü KADS, 3 (%17,7)'ü TADS

tanısı almıştır (123). Joshi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 109 vakanın 11 (%10,1)'inde KADS, 5 (%4,5)'inde TADS saptanmıştır (151). Çalışmamızda benzer şekilde 34 46, XY CGB vakasının 10 (%29,4)'una KADS, 2 (%5,9)'sine TADS tanısı konulmuştur. Sonuç olarak ADS'nin en sık nedeninin KADS olduğu tespit edilmiştir.

TADS vakaları dişi dış genital yapıdadır. Gonadlar inguinal bölge, mons veya labiyum yerleşimli olabilir. Kısa ve kör sonlanan vajina mevcuttur (17, 153, 154). Çalışmamızda TADS vakalarının ikisi de dişi dış genital yapıya sahip olduğundan kız cinsiyette yetiştirilmiştir. Vakalardan biri 14 yaşında adet görememe şikayeti ile başvurmuştur. TADS vakalarında uterusun olmaması ve kör sonlanan vajinanın olması durumu düşünüldüğünde bu bulgu beklenen bir durumdur.

46, XY CGB' de gonadların T üretme kabiliyetini belirlemek için hCG uyarı testi yapılmaktadır (123). ADS' de hCG uyarı testi sonrası uT/uDHT oranının 10'un altında olması beklenir (122). hCG uyarı testi sonrası 17 gün ile 6 ay arasındaki normal çocuklarda uT/uDHT oranı $5,2 \pm 1,5$ olarak saptanmaktadır (154). 46, XY karyotipine sahip kuşkulu genitelyalı vakalarda, bazal veya hCG uyarı testi sonrası T düzeyinin artması ve uT/uDHT oranının normal olması androjen duyarsızlığına işaret eder (155). Erdoğan'ın yaptığı çalışmada KADS vakalarında uyarı sonrası uT/uDHT ortalama 13,1 ng/dl olarak saptanmıştır (123). Akçay'ın çalışmasında bu oran ortalama 5,55 ng/dl ve uyarı sonrası T değeri ortalama 164 ng/dl tespit edilmiştir (152). Benzer şekilde bizim çalışmamızda ise bu oran ortalama 4,0 ng/dl ve uyarı testi sonrası T düzeyi ortalama 199 ng/dl olarak saptanmıştır.

AR gen mutasyonları ADS'ye neden olabilmektedir. 46,XY CGB gösteren ve gonadları testislere farklılaşmış 133 vakanın incelendiği bir çalışmada, vakaların 59'unda (%44,4) AR geninde mutasyonlar saptanmıştır (156). Akçay'ın yaptığı çalışmada ADS olan vakalarda gen analizi yapılan 15 hastanın 8 (%53,3)' inde ekzon 1 nokta mutasyonları görülmüştür (152). Çalışmamızda 14 KADS vakasının ikisinde (%20,0) AR gen mutasyonu saptanmıştır. Çalışmamızda sadece 2 hastada mutasyon tespit edilebildiği için literatür ile kıyaslamak zorlaşmaktadır.

5.3 46, XX CGB

46, XX CGB'ler sıklıkla androjen fazlalığı, gonadal gelişim bozukluğu gibi nedenlerle meydana gelmektedir. Yaşar'ın yaptığı çalışmada 95 46, XX CGB vakasının 87 (%91,6)'sinde KAH saptanmıştır (129). Suudi Arabistan'da yapılan ve kuşkulu genital yapı nedeniyle başvuran 120 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, 46, XX kromozomuna sahip vakaların tamamı (39 vaka) KAH tanısı almış olup, bunların 33

(%84,0)'ünde 21-OHE, 6 (%16,0)'sında 11 β -OHE saptanmıştır (130). Çalışmamızda 46, XX CGB olan 32 vaka etiyolojik açıdan değerlendirildiğinde vakaların 27'si (%84,3) KAH ve bunların da 17'si (%53,1) 21-OHE, 10'u (%31,3) 11 β -OHE tanısı almıştır. Al-Agha ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 72 46, XX CGB vakasının 64 (%88,8)'ünün KAH olduğu saptanmıştır (157). Aynı şekilde Lambert ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 22 46, XX CGB vakasının 16 (%72,7)'sının KAH olduğu tespit edilmiştir (158). Çalışmamızın sonuçlarının literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumlu olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak 46, XX CGB'lerin en sık nedeninin KAH olduğu anlaşılmaktadır.

Gonadal Disgenezi 46, XX CGB nedenlerinden biridir. Yaşar'ın yaptığı çalışmada 95 46, XX CGB vakasının 8 (%8,4)'inde gonadal gelişim bozukluğu tespit edilmiştir (129). Erdoğan'ın yaptığı çalışmada 24 46, XX CGB vakasının 4 (%16,6)'ünde gonadal disgenezi tespit edilmiştir (123). Çalışmamızda 32 46, XX CGB vakasının 2 (%6,3)'sinde gonadal disgenezi saptanmıştır.

Gonadal disgenezi olan 46, XX CGB vakaları normal dişi fenotipinde olmasına rağmen sekonder seks karakterlerinin gelişmesi beklenmez. Normal dişi dış ve iç genital yapıya sahip olan bu vakalar genellikle puberte gecikmesi nedeni ile başvurumaktadırlar. Böylece başvuru yaşı gecikmektedir (159). Çalışmamızda vakaların ortalama tanı yaşı 17 yıl olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki iki vakamız da meme gelişiminin olmaması nedeniyle başvurmuştur. Bu vakalar radyolojik olarak değerlendirildiklerinde müller yapıların olduğu saptanmıştır (160). Vakalarımıza yapılan pelvik US ve pelvik MRG'de literatür ile uyumlu olarak uterus saptanmıştır.

KAH vakalarının en sık görülme nedeni 21-OHE'dir (24). 21-OHE, 21-hidroksilaz genindeki (*CYP21A2*) mutasyonlar neticesinde ortaya çıkmaktadır (161, 162). Yaşar'ın çalışmasında 87 KAH vakasının 73 (%76,8)'ünde 21-OHE tespit edilmiştir (129). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak 27 KAH vakasının 17'sinde (%68,0) 21-OHE saptanmıştır.

21-OHE'de hastaların başvuru yaşı enzim eksikliğinin düzeyine göre değişmektedir (161, 162). Yaşar'ın yaptığı çalışmada KAH'lı vakaların başvuru yaşları incelendiğinde; 21-OHE tuz kaybeden tipte ortalama 28 gün, 21-OHE basit virilizan tipte ortalama 25 aydır (129). Çalışmamızda ise 21-OHE vakalarının başvuru yaş ortalaması 6 aydır.

21-OHE'de, dişilerde dış genital yapı maskülen özellikler gösterir ve başvuru nedeni sıklıkla kuşkulu dış genital yapıdır (129). Kandemir ve arkadaşlarının çalışmasında 46, XX CGB'li 206 vakanın 136'sının (%66,0) ilk gelişte başlıca klinik bulgusunun dış genital yapıda belirsizlik olduğu saptanmıştır (163). Benzer şekilde Akdeniz'in yaptığı

çalışmada da 46, XX CGB'li 80 vakanın 56'sı (%70,0) şüpheli dış genital yapı nedeni ile başvurmuştur (164). Çalışmamızda ise vakaların tamamı (n=17) kuşku ile genital yapı şikayeti ile başvurmuştur. Bu durum çalışmamıza katılan vakaların dış genital yapılarının virilizasyonlarının fazla olması veya 21-OHE'nin diğer semptomlarının aile tarafından farkedilememesi ile ilişkili olabilir.

KAH'da 21-OHE nedeniyle yeterli kortizol sentezlenemez ve kortizolün ACTH sekresyonu üzerindeki "negatif feedback" etkisi ortadan kalkar (155, 165, 166). ACTH aşırı miktarda salgılandığında melanositleri uyarak ciltte hiperpigmentasyona yol açar (165). Çalışmamızda 21-OHE tanısı alan 17 vakanın 8'inde (%47,1) ciltte hiperpigmentasyon olduğu görülmüştür.

KAH ile akraba evliliği ilişkisi bir çok çalışmada incelenmiştir. Akraba evliliği Ercan ve arkadaşlarının (167) çalışmasında 75 hastanın 41 (%55,0)'inde, Kandemir ve arkadaşlarının (163) çalışmasında 273 hastanın 154 (%56,4)'ünde, Sadeghi ve arkadaşlarının (168) çalışmasında 100 hastanın 56 (%56,0)'sında, çalışmamızda ise 17 vakanın 11 (%64,7)'inde saptanmıştır. Çalışmamızda saptanan akraba evliliği oranı Türkiye'de yapılan diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Ailede benzer hastalık öyküsü araştırıldığında; Yaşar'ın yaptığı çalışmada 21-OHE tanısı alan 73 vakanın 39 (%52,0)'unda ailede benzer vaka saptanmıştır (129). Çalışmamızda yer alan 21-OHE tanısı alan 17 vakanın 8'inde (%47,1) ailede benzer hastalık öyküsü saptanmıştır. Bu vakaların 3'ünün (%37,5) ebeveynlerinde akraba evliliği bulunmaktadır.

21-OHE sonucunda kortizol üretimi bozulur ve kortizol seviyeleri düşer. Kortizol sentezinin bozukluğu ACTH'ın hipofizer salgısında artışa neden olur. Bu da hem 17-OHP hem de progesteronun fazla üretimine yol açar. 17-OHP'nin yan zincirinin parçalanması ile androstenedion oluşur ve buna bağlı olarak androstenedion düzeyinde de artış olur. Hastalarda plazma ACTH düzeyi yüksektir. 17-OHP, progesteron, androstenedion, T, 11-DOC seviyeleri belirgin artmıştır. DHEA ve DHEAS daha ılımlı olarak artmıştır. Tuz kaybeden vakalarda PRA aktivitesi artar (17, 18, 169). Çalışmamızda elde edilen laboratuvar verileri incelendiğinde; kortizol seviyesinin düştüğü, ACTH, total T, DHEAS, androstenedion ve 17-OHP seviyelerinin arttığı saptanmıştır.

21-OHE vakaları temel olarak tuz kaybettiren ve basit virilizan tip şeklinde iki gruba ayrılabilir. Erdoğan'ın yaptığı çalışmada 16 KAH vakasının 10 (%62,5)'unda tuz kaybı saptanmıştır (123). Ercan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 75 KAH vakasının 40 (%54,0)'unda tuz kaybettiren form saptanmıştır (167). Kandemir ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmada 273 KAH vakasının 139 (%51,0)'unda tuz kaybettiren form görülmüştür (163). Bazı kaynaklara göre tuz kaybettiren 21-OHE'nin görülme oranı %70,0'e kadar çıkabilmektedir (170). Çalışmamızda ise 17 21-OHE vakasının 5'inde (%29,4) tuz kaybettiren form tespit edilmiştir. Çalışmamızda ve Türkiye'de yapılan diğer çalışmalarda tuz kaybı olan hasta oranlarının daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu durum ülkemizde tuz kaybı olan hastaların tanı almadan kaybedilmesine bağlı olabilir.

21-OHE tedavisinde amaç adrenal bez tarafından sentezlenemeyen kortizol eksikliğini giderilmesi ve bu sayede artmış ACTH sekresyonunu baskılayarak adrenal androjenlerin aşırı sekresyonun inhibe edilmesidir. Bunun için glukokortikoid ve mineralokortikoid tedavisi uygulanır. Diğer uzun etkili glukokortikoidlere göre yan etkileri daha az olduğundan tedavide tercih edilen başlıca glukokortikoid hidrokortizondur. Mineralokortikoid replasmanı ise fludrokortizon ile yapılır (162). Çalışmamızda da vakaların tamamı medikal tedavi almıştır.

21-OHE nedeniyle oluşan KAH'larda dış genital yapı virilize olmuşsa düzeltici cerrahi yapılmaktadır. Thilen ve arkadaşlarının çalışmasında KAH'lı 83 dışi vakanın 53'ü (%63,8) dış genital cerrahi düzeltme operasyonu geçirmiştir (171). Lim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 21-OHE olan vakalarda cerrahi uygulama yaşı 18 ay olarak saptanmıştır (172). Çalışmamızda 21-OHE olan 17 vakanın 12'si (%70,6) düzeltici cerrahi operasyon geçirmiş ve vakaların düzeltici cerrahi geçirme yaşı 21 ay olarak saptanmış olup literatürdeki yayınlar ile benzer sonuçlar elde edilmiştir.

CYP21A2 gen mutasyonlarında 21-OHE'ne bağlı KAH ortaya çıkmaktadır. Bu gende 100'den fazla mutasyon tanımlanmıştır (68). Ahmadova'nın yaptığı çalışmada klasik KAH'lı 37 hastanın 24 (%64,9)'ünde homozigot, 13 (%35,1)'ünde ise heterozigot *CYP21A2* mutasyonu saptanmıştır (173). Çalışmamızda 17 klasik KAH vakasının sadece birinde (%5,9) heterozigot mutasyon saptanmış olup kalan 16 (%94,1) hastada homozigot mutasyon saptanmıştır. Homozigot vakaların ağırlıklı olmasının muhtemel nedeni heterozigot mutasyonu olan vakaların kliniğinin daha hafif seyrediyor olması ve homozigot vakaların hastaneye başvuru oranlarının daha yüksek olması olabilir.

21-OHE'ne bağlı KAH'da en sık rastlanan mutasyonlardan biri IVS2 mutasyonudur (163). Ülkemizde yapılan çalışmalarda bu mutasyonun görülme sıklığı %22-28 civarındadır (123). Ahmadova'nın çalışmasında da IVS2 mutasyonu %28,3 ile saptanan en sık mutasyon olmuştur (173). Ayrıca ABD, Almanya, İspanya, Meksika ve Japonya gibi bazı ülkelerde de IVS2 en sık saptanan mutasyon olarak bildirilmiştir (162).

Çalışmamızda da saptanabilen mutasyonlardan en sık gözlenenlerden biri IVS2 mutasyonu olup görülme oranı literatürdekine benzer şekilde %23,5 olarak saptanmıştır.

11 β -OHE, *CYP11B1* gen mutasyonu neticesinde meydana gelir (68). 11 β -OHE vakaları ağır virilizasyon nedeniyle sıklıkla erkek cinsiyette yetiştirildiğinden daha geç yaşlarda hastaneye başvurmaktadır. Yaşar'ın yaptığı çalışmada başvuru yaşı 11 β -OHE vakalarında ortalama 46 ay olarak saptanmıştır (129). Çalışmamızda ise hastaların başvuru yaş ortalamasının 51 ay olduğu görülmüştür. Bu vakaların erken tanınması için her çocuğun dış genital muayenesinin mutlaka yapılması, özellikle erkek dış genital yapıda olan ancak bilateral kriptoorşidili vakaların iyi virilize olmuş 46, XX CGB olabileceğinin akılda tutulması gerekmektedir (129).

Yukarıda da bahsedildiği üzere 11 β -OHE vakaları ağır virilizasyon nedeniyle 21-OHE vakalarına kıyasla daha fazla erkek cinsiyette yetiştirilmektedir (129). Çalışmamızda 11 β -OHE olan 10 vakanın 5'i (%50) erkek cinsiyette yetiştirilirken 21-OHE olan 17 vakanın 3'ü (%17,6) erkek cinsiyette yetiştirilmiştir.

11 β -OHE ve 21-OHE hem ebeveynlerin akraba evliliği yapmış olmaları hem de ailede benzer hastalık öyküsü olması konusunda benzerdir. Akdeniz'in yaptığı çalışmada 11 β -OHE olan 17 hastanın 15 (%90,0)'inde ebeveynlerin akraba evliliği yaptığı saptanmış, aynı zamanda vakaların 7 (%40,0)'sinin ailesinde benzer hastalık öyküsü tespit edilmiştir (164). Çalışmamızda ise 10 vakanın 5'inin (%50) ebeveynlerinde akraba evliliği öyküsü, 4'ünde (%40) ailesinde benzer hastalık öyküsü bulunmaktadır. Bir vakada ise hem ebeveynler arasında akraba evliliği hem de ailede benzer hastalık öyküsü bulunmaktadır. Çalışmamızın sonuçları ailede benzer hastalık varlığı açısından literatür ile uyumluken akraba evliliği oranları çalışmamızda daha düşük bulunmuştur. Bu durum akraba evliliklerinin bölgesel farklılıkları ile ilişkili olabilir.

11 β -OHE olan vakaların %50-80'inde hipertansiyon gelişmekte, hatta buna bağlı ani hipertansif ataklar ile hastalar kaybedilebilmektedir (97, 174, 175). Suudi Arabistan'da Jurayyan ve arkadaşlarının (176) çalışmasında 11 β -OHE olan 20 vakanın 6 (%30,0)'sında, Zachmann ve arkadaşlarının (159) çalışmasında 25 vakanın 10 (%40,0)'unda, Rösler ve arkadaşlarının (97) çalışmasında 38 vakanın 23 (%60,0)'ünde, Kandemir ve arkadaşlarının (163) çalışmasında da 37 vakanın 24 (%65,0)'ünde hipertansiyon saptanmıştır. Ayrıca Akdeniz'in yaptığı çalışmada 17 vakanın 11 (%65,0)'inde hipertansiyon tespit edilmiştir (164). Çalışmamızda ise 10 vakanın birinde (%10) hipertansiyon saptanmıştır. Gerek literatürdeki çalışmalar arasında, gerek ise bizim çalışmamız ile literatürdeki diğer çalışmalar arasında farklılıklar gözlenmesinin nedeni hastaların rutin muayenesinde

tansiyon ölçümlerinin yapılmamasına veya 11-DOC'a maruz kalma süresi ile ilişkili olabilir. Tanı yaşı düştükçe 11-DOC maruziyeti de azalacağından hipertansiyon gelişme riski azalabilir ve bu durum çalışmalar arasında hipertansiyon sıklığında oransal farklılıklara neden olmuş olabilir.

11 β -OHE'de 11-DOC'un kortizole dönüşümü bozulur. Buna bağlı olarak ACTH artışı ve kortizol ön maddeleri olan 17-OHP, androstenedion ve 11-DOC düzeyleri artar (64). Çalışmamızda da 11- β -OHE tanısı alan vakalarda ortalama kortizol değerleri normalin altında, ACTH, 17-OHP, 11-DOC, T ve androstenedion değerleri beklenildiği üzere yaşa göre belirlenen normal değerlerin üzerinde saptanmıştır.

Akdeniz'in yaptığı çalışmada 11- β OHE tanısı alan 17 vakanın 9 (%52,9)'una cerrahi düzeltme uygulanmış, cerrahi uygulama yaşı da ortalama 2,4 yıl olarak tespit edilmiştir (164). Çalışmamızda da benzer şekilde 10 vakanın 4 (%40,0)'üne cerrahi düzeltme uygulanmış olup ortalama uygulama yaşı 2,8 yıl olarak saptanmıştır.

46, XX CGB olan 32 vakanın 3'üne (%9,3) müllerian agenezi tanısı konulmuştur. Müllerian agenezi, genital traktın konjenital malformasyonu ile oluşan primer amenorenin en sık ikinci nedenidir. Primer amenore için hormonal ve karyotipik incelemelerin normal olduğu hastalarda tanı sıklıkla radyolojik olarak konulur (173). Çalışmamızda hastalar adet görememe şikayeti ile başvurmuştur. Hormonal parametreleri normal sınırlarda olduğu için de vakalara radyolojik inceleme yapılmış ve radyolojide uterus saptanamamış olup vakaların geliş yaşı 16,3 yıl olarak tespit edilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı Polikliniğine 1999-2018 tarihleri arasında başvuran yaşları 0-18 yaş arasında değişen ve CGB düşünülen toplam 91 hastanın poliklinik dosyaları geriye dönük olarak incelendi ve aşağıdaki sonuçlar çıkarıldı.

➤ Kuşkulu genital yapı saptanan 91 vakanın etiyolojik sınıflaması sonucunda: 25'inde (%27,5) cins kromozom bozukluğuna bağlı CGB, 34'ünde (%37,4) 46, XY CGB, 32'sinde (%35,2) 46, XX CGB saptanmıştır.

➤ Hastaların bu üç gruba göre dağılımı literatür ile uyumlu bulunmuştur.

➤ Cins kromozom CGB olan vakalarda etiyoloji incelendiğinde, 22 vakada (%88,0) klasik TS (45, X0) ve varyantları [45,X0 /46,XY, 45,X0/46,XX, 45,X0/46,X İ(xq9), 45,X0/46,X del (X) (p21/2), 46,X (xq10)], 2 vakada (%8,0) KS (47, XXY), 1 vakada (%4,0) ise 45,X0/46,XY Miks Gonadal Disgenezi saptanmıştır.

➤ 47,XXY CGB olan iki vakanın ikisi de uzun boy ve jinekomasti şikayeti ile başvurmuştur.

➤ Cins kromozom CGB'ler arasında en fazla TS tespit edilmiştir.

➤ TS ve varyantları tanısı alan 22 hastanın 17'sinde dismorfik bulgular saptanmıştır.

➤ Miks gonadal disgenezi olan bir vaka tespit edilmiştir.

➤ 46, XY CGB olan 34 vakanın etiyolojileri incelendiğinde 12 vaka ADS [10'u KADS (%29,4), ikisi TADS (%5,9)], yedi vaka (%20,6) gonadal disgenezi, dört vaka (%11,8) 5-alfa redüktaz eksikliği, üç vaka (%8,8) ovotestiküler CGB, üç vaka (%8,8) 17 α -OHE, iki vaka (%5,9) izole perineal hipospadias, bir vaka (%2,9) lipoid KAH., bir vaka (%2,9) miks gonadal disgenezi, bir vakada ise (%2,9) vanishing testis, saptanmıştır.

➤ Ovotestiküler CGB olan vakaların tamamının 46, XY karyotipinde olduğu saptanmıştır ve adet görememe şikayeti ile başvurmuşlardır.

➤ Lipoid KAH saptanan bir vaka bulunmaktadır ve onda da ciltte hiperpigmentasyon, laboratuvar değerlerinde ise hiponatremi ve hipoglisemi tespit edilmiştir.

➤ Lipoid KAH saptanan vakanın genetik analizi sonucu StAR proteinini kodlayan gende mutasyon saptanmıştır.

- 17 α -OHE olan vakaların tamamında hipokalemi, %33,3'ünde de hipertansiyon görülmüştür.
- 17 α -OHE olan vakaların 2'sinde (%66,6) 17 α -OH gen analizi yapılmış ve ikisinde de *CYP17A1* (1-6 ekzon arası homozigot delesyon) saptanmıştır.
- 5 α -redüktaz eksikliği olan vakaların tamamı kuşkulu genital yapı şikayeti ile başvurmuştur.
- 5 α -redüktaz eksikliği olan vakaların %25'inde *SRD5A2* geninde[*ekzon1(c.164T>A/p.L55Qrs121434245+ekzon4(c.586G>A/p.G196Srs121434250)*] heterozigot mutasyon saptanmıştır.
- 46, XY CGB vakalarının çoğunluğunu androjen sentez veya fonksiyon bozukluğu oluşturmaktadır. KADS oranı %29,4 ile ilk sıradadır.
- 46, XY CGB olan 34 vakanın 10'una KADS, 2'sine TADS tanısı konulmuştur.
- KADS vakalarının %20'sinde *AR* gen mutasyonu [1'inde *AR (P.Q712E)* mutasyonu, 1'inde *ekzon 1 (c44C>T/p.P15L)+ intron 7 (c2608-6C>Trs777185142)* mutasyonu] tespit edilmiştir.
- 46, XX CGB olan 32 vaka etiyolojik açıdan değerlendirildiğinde vakaların, 27'si (%.84,4) KAH [17'si (%53,1) 21- OHE, 10'u (%31,3) 11 β -OHE], üçü müllerian agenezi, ikisi gonadal disgenezi tanıları almıştır.
- 46, XX CGB'de görülen gonadal disgenezi vakalarının hepsinde hipergonadotropik hipogonadizm olduğu görülmüştür.
- 21- OHE ve 11 β -OHE olan hastaların tamamı şüpheli genital yapı nedeniyle hastaneye başvurmuştur.
- 21- OHE olan vakaların tamamında genetik mutasyon tespit edilmiştir ve en fazla IN2G Homozigot ikinci sıklıkla IVS2 mutasyon görülmüştür.
- 21- OHE olan vakaların %64,7'sinde akraba evliliği, %47,1'inin ailesinde benzer hastalık öyküsü bulunmuştur.
- 21- OHE olan vakaların %35,2'si tuz kaybettiren formda, %64,8'i ise basit virilizan tipte bulunmuştur.
- 21- OHE olan vakaların %82,4'ü kız cinsiyette yetiştirilmiştir.
- 21- OHE olan vakalarının tamamı medikal tedavi almıştır.
- 21- OHE olan vakaların %70,6'sı düzeltici cerrahi operasyon geçirmiştir [10 vaka kliteroplasti (%58,8), 1 vaka vajinal dilatasyon (%5,8), 1 vaka kliteroplasti ile

birlikte vajinal dilatasyon (%5,8)] ve düzeltici cerrahi geçirme yaşı 21 ay olarak saptanmıştır.

➤ 11β-OHE olan vakaların %50,0'sinde akraba evliliği, %40,0'ının ailesinde benzer hastalık öyküsü bulunmuştur.

➤ 11β-OHE olan vakaların tamamında genetik mutasyon görülmüştür ve en fazla *c.G954A(p.T318T)* homozigot mutasyonu görülmüştür.

➤ 11β-OHE olan vakaların %10'unda hipertansiyon görülmüştür.

➤ 11β-OHE olan vakaların %40'ı düzeltici cerrahi operasyon geçirmiştir [2 vaka vajinal dilatasyon (%20), 1 vaka kliteroplasti (%10), 1 vaka kliteroplasti ile birlikte vajinal dilatasyon (%10)] ve düzeltici cerrahi geçirme yaşı 2,8 yıl olarak saptanmıştır

➤ Müllerian agenezi olan vakaların tamamı adet görememe şikayeti ile gelmiştir ve hiçbirinde uterus saptanmamıştır.

CGB, cinsiyet kromozomu, gonad ve dış genital yapının cinse ait özellikler taşımadığı veya atipik olduğu durumlar olarak tanımlanmaktadır. Etiyolojisi heterojen olmakla beraber insidansı 4500-5500 canlı doğumda birdir. Cinsiyet gelişiminin genetik temeli ile ilgili önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Fakat cinsiyet gelişim bozukluğu bulunan vakaların yalnızca %20,0'sine özgün moleküler tanı konulabilmektedir. Türkiye'de yapılan çalışmalarda en sık 46, XY CGB (%48-52), ikinci sıklıkla 46, XX CGB (%25-34) ve son olarak da cins kromozom CGB vakaları (%13-27) saptanmıştır. Ancak Pakistan'da yapılan bir çalışmada hastaların %54,3'ü 46, XX CGB, %43,7'si 46, XY CGB ve %2,0'si cins kromozom CGB olarak saptanmıştır. 46, XX CGB vakalarının büyük çoğunluğunu (%90-100) KAH oluşturmaktadır. Bu vakalar da sıklık sırasına göre 21-OHE (%80-85), 11β-OHE (%15-20) şeklindedir. 46,XY CGB olan vakaların çoğunluğunu androjen sentez/etki bozukluğu (%75-80), daha az sıklıkla da gonadal gelişim bozukluğu (%20-25) vakaları oluşturmaktadır. ADS vakaları kendi içinde değerlendirildiğinde ise en sık KADS (%70-90) vakaları görülmektedir. Cins kromozom CGB vakalarında en sık TS ve varyantları (%80-90) görülmektedir. Diğer ülkelerde yapılan çalışmalarda da bu oran korunmaktadır. Çalışma sonuçlarımız ülkemizde ve diğer ülkelerde yapılan çalışmalar ile benzerlik göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. McCann-Crosby B, Sutton VR. Disorders of sexual development. *Clin Perinatol*. 2015, 42: 395-412.
2. Lee PA, Nordenstrom A, Houk CP, Ahmed SF, Auchus R, Baratz A, Baratz Dalke K, Liao LM, Lin-Su K, Looijenga LH, Mazur T, Meyer-Bahlburg HF, Mouriquand P, Quigley CA, Sandberg DE, Vilain E, Witchel S. Global Disorders of Sex Development Update since 2006: Perceptions, Approach and Care. *Horm Res Paediatr*. 2016, 85: 158-80.
3. Ostrer H. Disorders of sex development (DSDs): an update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014, 99: 1503-9.
4. Al-Alawi I, Goud TM, Al-Harasi S, Rajab A. Cytogenetic studies of 1232 patients with different sexual development abnormalities from the Sultanate of Oman. *Reprod Biomed Online*. 2016, 32: 162-9.
5. Carlson B. *Human Embryology and Developmental Biology*, 4 ed. Philadelphia, Mosby Elsevier, 2009. 122-276.
6. Sadler T. *Langhman's Medical Embryology*. Başaklar, C. (Çeviri editörü). 7. Baskı. Ankara, Palme Yayıncılık, 1995: 274-96.
7. Başaklar C. *Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları*, 1. Baskı. Ankara, Palme Yayıncılık, 2006: 1664
8. Chernausk SD, Leslie ND, Bloch CA, Sperling MA. Endocrine disorders in children. *Surg Clin North Am*. 1985, 65: 1527-49.
9. Green O. Ambiguous Genital Development. In: Raffensperger J, (eds). *Swenson's Pediatric Surgery*. 5 ed. Appleton lange, Connecticut, 1990: 949-59.
10. Sadler T. *Langhman's Medical Embryology*, 9 ed. Baltimore, Williams and Wilkins, 2004.
11. Sharp R. Intersex. In: Aschraft K, (eds). *Pediatric Surgery*. Philadelphia, WB Saunders Company, 2000: 806-20.
12. Josso N, Racine C, di Clemente N, Rey R, Xavier F. The role of anti-Mullerian hormone in gonadal development. *Mol Cell Endocrinol*. 1998, 145: 3-7.
13. Racine C, Rey R, Forest MG, Louis F, Ferre A, Huhtaniemi I, Josso N, di Clemente N. Receptors for anti-mullerian hormone on Leydig cells are responsible for its effects on steroidogenesis and cell differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998, 95: 594-9.
14. Moore K, Persound T. *The Developing Human: Clinically oriented embryology*, 5 ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1993. 1-493.
15. Schoenwolf G, Bleyl S, Brauer P, Francis- West P. *Larsen's Human Embryology*, 4 ed. Philadelphia, Churchill Livingstone Elsevier, 2009. 141-77.
16. Forest MG, Quigley CA. Diagnosis and treatment of Disorders of Sexual Development. Genetic basis of Sex Determination and Differentiation. In: Groot LJD, Jameson JL, Burger HG, Odel WD, (eds). *Endocrinology*. 4 ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2001: 1885 -2001.

17. Couch R, Winter J. Sexual Differentiation. In: Feling P, Frohman L, (eds). *Endocrinology Metabolism*. 4 ed. United States, McGraw-Hill companies, 2001: 779-817
18. Jaffe R. Disorder of Sexual Development. In: Yen S, Jaffe R, Barbieri R, (eds). *Reproductive Endocrinology*. 4 ed. Philadelphia, Elsevier SaundersElsevier Saunders, 1999: 363-83.
19. Quigley C, Vilain E. Genetic basis of gonadal and genital development. In: DeGroot L, Jameson J, (eds). *Endocrinology*. 5 ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2006: 223-56.
20. Ansari K. Cinsiyet Kromozom Düzensizliklerinin Sitogenetik ve Moleküler Sitogenetik Verilerinin Değerlendirilmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Genetik Anabilim Dalı. Eskişehir: Osmangazi Üniversitesi, 2017.
21. Biason-Lauber A. Control of sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010, 24: 163-86.
22. Şıklar Z. Normal Cinsiyet Gelişimi. İçinde: Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, Dündar B, Abacı A, Akçay T, (editorler). *Temel Çocuk Endokrinolojisi*. 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2013: 95.
23. Kayserili H, Baş F, Saka N. Cinsiyet Farklılaşmasının Genetik Kontrolü İçinde: Akıncı A, Saka N, (editorler). *Cinsiyet Gelişim Bozuklukları*. 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2015: 21.
24. Akıncı A. Cinsiyet Gelişim Bozukluğunda Sınıflama. İçinde: Akıncı A, Saka N, (editorler). *Cinsiyet Gelişim Bozuklukları*. 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2015: 34.
25. Peynirci H, Ertürk E. Klinefelter Sendromu. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2013, 17: 63-8.
26. Ersoy B. Klinefelter Sendromu. İçinde: Akıncı A, Saka N, (editorler). *Cinsiyet Gelişim Bozuklukları*. 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2015: 49-60.
27. Messina MF, Sgro DL, Aversa T, Pecoraro M, Valenzise M, De Luca F. A characteristic cognitive and behavioral pattern as a clue to suspect Klinefelter syndrome in prepubertal age. *J Am Board Fam Med*. 2012, 25: 745-9.
28. Klinefelter HF, Jr., Reifenstein EC, Jr., Albright F, Jr. Syndrome Characterized by Gynecomastia, Aspermatogenesis without A-Leydigism, and Increased Excretion of Follicle-Stimulating Hormone¹. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1942, 2: 615-27.
29. Bay K, Hartung S, Ivell R, Schumacher M, Jurgensen D, Jorgensen N, Holm M, Skakkebaek NE, Andersson AM. Insulin-like factor 3 serum levels in 135 normal men and 85 men with testicular disorders: relationship to the luteinizing hormone-testosterone axis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005, 90: 3410-8.
30. Wikstrom AM, Dunkel L, Wickman S, Norjavaara E, Ankarberg-Lindgren C, Raivio T. Are adolescent boys with Klinefelter syndrome androgen deficient? A longitudinal study of Finnish 47,XXY boys. *Pediatr Res*. 2006, 59: 854-9.
31. Visootsak J, Graham JM, Jr. Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. *Orphanet J Rare Dis*. 2006, 1: 42.

32. Rogol AD, Tartaglia N. Considerations for androgen therapy in children and adolescents with Klinefelter syndrome (47, XXY). *Pediatr Endocrinol Rev.* 2010, 8: 145-50.
33. Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. *N Engl J Med.* 2004, 351: 1227-38.
34. Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007, 92: 10-25.
35. Gadhia P, Balar P, Gonawala T, Parekh N, Patel R, Vaniawala S. Cytogenetic Study of Turner Syndrome and Its Variants. *International Journal of Human Genetics.* 2014, 14: 155-9.
36. Bereket A, Abalı S. Turner sendromu. İçinde: Akıncı A, Saka N, (editorler). *Cinsiyet Gelişim Bozuklukları.* 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2015: 37-47.
37. Lippe B. Turner syndrome. *A Current Review of Pediatric Endocrinology (abstract book).* Washington, The Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society, 1993: 161-77.
38. Davenport M, Calikoglu A. Turner syndrome. In: Pescovitz O, Eugster E, (eds). *Pediatric Endocrinology.* Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 203-19.
39. Tosson H, Rose SR, Gartner LA. Description of children with 45,X/46,XY karyotype. *Eur J Pediatr.* 2012, 171: 521-9.
40. Akcurin A. 45X/46XY Cinsiyet Gelişim Bozukluğu. İçinde: Akıncı A, Saka N, (editorler). *Cinsiyet Gelişim Bozuklukları.* 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2015: 61-5.
41. 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. *Journal of pediatric urology.* 2013, 9: 139-44.
42. Evliyaoğlu O. 46.XY Tam veya Kısmi Gonadal Disgeneziler. İçinde: Akıncı A, Saka N, (editorler). *Cinsiyet Gelişim Bozuklukları.* 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2015: 89-92.
43. Carrillo A, Damian M, Berkovitz G. Disorders of sexual differentiation. In: Lifshitz F, (eds). *Pediatric endocrinology.* 5 ed. New York, Marcel Dekker, 2007: 365-90.
44. Ökten A. Ovotestiküler Cinsiyet Gelişim Bozukluğu. İçinde: Akıncı A, Saka N, (editorler). *Cinsiyet Gelişim Bozuklukları.* 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2015: 67-77.
45. Matsui F, Shimada K, Matsumoto F, Itesako T, Nara K, Ida S, Nakayama M. Long-term outcome of ovotesticular disorder of sex development: a single center experience. *Int J Urol.* 2011, 18: 231-6.
46. Bayraktar Z. Potential autofertility in true hermaphrodites. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018, 31: 542-7.
47. Raygorodskaya NY, Chernykh VB, Morozov DA, Olutoye OO, Bolotova NV, Averyanov AP, Maslyakova GN, Shilova NV, Zolotukhina TV. A 3-year-old boy with ovotestes: gender reassignment and surgical management. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011, 24: 587-9.

48. van Niekerk WA, Retief AE. The gonads of human true hermaphrodites. *Hum Genet.* 1981, 58: 117-22.
49. Bidarkar SS, Hutson JM. Evaluation and management of the abnormal gonad. *Semin Pediatr Surg.* 2005, 14: 118-23.
50. Verkauskas G, Jaubert F, Lortat-Jacob S, Malan V, Thibaud E, Nihoul-Fekete C. The long-term followup of 33 cases of true hermaphroditism: a 40-year experience with conservative gonadal surgery. *J Urol.* 2007, 177: 726-31.
51. Wiersma R, Ramdial PK. The gonads of 111 South African patients with ovotesticular disorder of sex differentiation. *J Pediatr Surg.* 2009, 44: 556-60.
52. Choi HK, Cho KS, Lee HW, Kim KS. MR imaging of intersexuality. *Radiographics.* 1998, 18: 83-96.
53. Chen CP, Chern SR, Sheu JC, Lin SP, Hsu CY, Chang TY, Lee CC, Wang W, Chen HE. Prenatal diagnosis, sonographic findings and molecular genetic analysis of a 46,XX/46,XY true hermaphrodite chimera. *Prenat Diagn.* 2005, 25: 502-6.
54. Pires CR, De Moura Poli AH, Zanforlin Filho SM, Mattar R, Moron AF, Debs Diniz AL. True hermaphroditism-the importance of ultrasonic assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005, 26: 86-8.
55. al Jurayyan NA, Patel PJ, al Herbish AS, Abdullah MA, Abo-Bakr AM, al Rabeeah AA, Jawad AJ, al Sammarai AI. Ambiguous genitalia: comparative role of pelvic ultrasonography and genitography. *Ann Trop Paediatr.* 1995, 15: 203-7.
56. Pirgon Ö, Dündar B. Testiküler Regresyon Sendromu. İçinde: Akıncı A, Saka N, (editorler). *Cinsiyet Gelişim Bozuklukları.* 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2015: 95-9.
57. Spires SE, Woolums CS, Pulito AR, Spires SM. Testicular regression syndrome: a clinical and pathologic study of 11 cases. *Arch Pathol Lab Med.* 2000, 124: 694-8.
58. Van Savage JG. Avoidance of inguinal incision in laparoscopically confirmed vanishing testis syndrome. *J Urol.* 2001, 166: 1421-4.
59. Rice A, Rivkees S. Receptor Transduction Of Hormone Action. In: Sperling M, (eds). *Pediatric Endocrinology.* Philadelphia, Saunders Elsevier, 2008: 26-73.
60. Aydın M, Kara C. LH reseptör bozukluğuna bağlı CGB. İçinde: Akıncı A, Saka N, (editorler). *Cinsiyet Gelişim Bozuklukları.* 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2015: 109-13.
61. Mendonca BB, Costa EM, Belgorosky A, Rivarola MA, Domenice S. 46,XY DSD due to impaired androgen production. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010, 24: 243-62.
62. Mendonca BB, Domenice S, Arnhold IJ, Costa EM. 46,XY disorders of sex development (DSD). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009, 70: 173-87.
63. Waterham HR, Wijburg FA, Hennekam RC, Vreken P, Poll-The BT, Dorland L, Duran M, Jira PE, Smeitink JA, Wevers RA, Wanders RJ. Smith-Lemli-Opitz syndrome is caused by mutations in the 7-dehydrocholesterol reductase gene. *Am J Hum Genet.* 1998, 63: 329-38.
64. Cinaz P, Demirel F. Konjenital Adrenal Hiperplazi. İçinde: Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, Dündar B, Abacı A, Akçay T, (editorler). *Temel Çocuk Endokrinolojisi.* 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2013: 237-90.

65. Bhangoo A, Buyuk E, Oktay K, Ten S. Phenotypic features of 46, XX females with StAR protein mutations. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2007, 5: 633-41.
66. Kolli V, Kim H, Torky A, Lao Q, Tatsi C, Mallappa A, Merke DP. Characterization of the CYP11A1 Nonsynonymous Variant p.E314K in Children Presenting With Adrenal Insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019, 104: 269-76.
67. Miller W, Fluck C. Adrenal cortex and its disorders. In: Sperling M, (eds). *Pediatric Endocrinology.* 4 ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2013: 471-508.
68. Saka N, Baş F. Konjenital Adrenal Hiperplazi. İçinde: Akıncı A, Saka N, (editorler). *Cinsiyet Gelişim Bozuklukları.* 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2015: 115-31.
69. Cinaz P, Emeksiz H. 17 Alfa Hidroksilaz /17-20 Liyaz Eksikliği. İçinde: Akıncı A, Saka N, (editorler). *Cinsiyet Gelişim Bozuklukları.* 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2015: 143-7.
70. Biglieri EG, Herron MA, Brust N. 17-hydroxylation deficiency in man. *J Clin Invest.* 1966, 45: 1946-54.
71. Scaroni C, Opocher G, Mantero F. Renin-angiotensin-aldosterone system: a long-term follow-up study in 17 alpha-hydroxylase deficiency syndrome (17OHDS). *Clin Exp Hypertens A.* 1986, 8: 773-80.
72. Kyriakie S, Harrington K, Bockting W. Congenital Adrenal Hyperplazia. In: Sarafoglu K, Hoffmann G, Roth K, (eds). *Pediatric endocrinology and Inborn Errors of Metabolism.* 2 ed. China, McGrawHill, 2009: 385-405.
73. Rosler A, Silverstein S, Abeliovich D. A (R80Q) mutation in 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 3 gene among Arabs of Israel is associated with pseudohermaphroditism in males and normal asymptomatic females. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996, 81: 1827-31.
74. George MM, New MI, Ten S, Sultan C, Bhangoo A. The clinical and molecular heterogeneity of 17betaHSD-3 enzyme deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2010, 74: 229-40.
75. Rosler A. 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase 3 deficiency in the Mediterranean population. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2006, 3: 455-61.
76. Aycan Z, etinkaya S. 46,XY Cinsiyet Gelişim Bozuklukları. İçinde: Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, zkan B, Dündar B, Abacı A, Akçay T, (editorler). *Temel ocuk Endokrinolojisi.* 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2013: 121-34.
77. Akıncı A, Bilir P. Steroid 5-redüktaz Enzim Eksikliği İçinde: Akıncı A, Saka N, (editorler). *Cinsiyet Gelişim Bozuklukları.* 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2015: 165-73.
78. Holterhus PM, Wiebel J, Sinnecker GH, Bruggenwirth HT, Sippell WG, Brinkmann AO, Kruse K, Hiort O. Clinical and molecular spectrum of somatic mosaicism in androgen insensitivity syndrome. *Pediatr Res.* 1999, 46: 684-90.
79. Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB, el-Awady MK, Wilson EM, French FS. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocr Rev.* 1995, 16: 271-321.

80. Tarim O. Cinsiyet Gelişim Bozuklukları ile Birlikte Olan Sendromlar. İçinde: Akıncı A, Saka N, (editorler). *Cinsiyet Gelişim Bozuklukları*. 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2015: 3299-304.
81. Farikullah J, Ehtisham S, Nappo S, Patel L, Hennayake S. Persistent Mullerian 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 Mullerian remnants. *BJU Int*. 2012, 110: E1084-9.
82. Smith-Harrison LI, Patel MS, Smith RP, Schenkman NS. Persistent Mullerian duct structures presenting as hematuria in an adult: Case report of robotic surgical removal and review of the literature. *Urol Ann*. 2015, 7: 544-6.
83. Orbak Z, Zor B. Hipospadias. İçinde: Akıncı A, Saka N, (editorler). *Cinsiyet Gelişim Bozuklukları*. 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2015: 207-13.
84. Soomro NA, Neal DE. Treatment of hypospadias: an update of current practice. *Hosp Med*. 1998, 59: 553-6.
85. Della Valle E, Vezzani S, Rochira V, Granata AR, Madeo B, Genovese E, Pignatti E, Marino M, Carani C, Simoni M. Prevalence of olfactory and other developmental anomalies in patients with central hypogonadotropic hypogonadism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013, 4: 70.
86. Berberoglu M. Yenidoğanda Hipogonadizme Yaklaşım. İçinde: Kurtoğlu S, (editor). *Yenidoğan Dönemi Endokrin Hastalıkları*. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2011: 355-61.
87. Semiz S. 46,XX Gonadal Disjenezi. İçinde: Akıncı A, Saka N, (editorler). *Cinsiyet Gelişim Bozuklukları*. 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2015: 235-8.
88. Migeon CJ, Wisniewski AB. Human sex differentiation and its abnormalities. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2003, 17: 1-18.
89. Fleischman A, Gordon C. Adolescent Menstrual Abnormalities. In: Lifshitz F, (eds). *Pediatric Endocrinology*. 5 ed. New York, Informa Healthcare, 2007: 349-63.
90. Neely E, Fechner P, Rosenfeld R. Turner Syndrome. In: Lifshitz F, (eds). *Pediatric Endocrinology*. 5 ed. New York, Informa Healthcare, 2007: 305-24.
91. Vorona E, Zitzmann M, Gromoll J, Schuring AN, Nieschlag E. Clinical, endocrinological, and epigenetic features of the 46,XX male syndrome, compared with 47,XXY Klinefelter patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007, 92: 3458-65.
92. Böber E, Ayhan A. 46, XX Erkek Cinsiyet Gelişim Bozukluğu. İçinde: Akıncı A, Saka N, (editorler). *Cinsiyet Gelişim Bozuklukları*. 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2015: 81-6.
93. Decrecchio L. L.Sopraun casodiapparenze virileinuna donna. *Morgagni*. 1951: 1865-7.
94. Speiser P. Congenital Adrenal Hyperplasia. In: Pescovitz O, Eugster E, (eds). *Pediatric Endocrinology: Mechanisms, Manifestations and Management*. 4 ed. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2004: 601-13.
95. Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE, Ritzen EM, Sippell WG, Speiser PW. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for

- Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Horm Res.* 2002, 58: 188-95.
96. Schnitzer JJ, Donahoe PK. Surgical treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001, 30: 137-54.
 97. Rosler A, Leiber E, Cohen T. High frequency of congenital adrenal hyperplasia (classic 11 beta-hydroxylase deficiency) among Jews from Morocco. *Am J Med Genet.* 1992, 42: 827-34.
 98. White PC, Curnow KM, Pascoe L. Disorders of steroid 11 beta-hydroxylase isozymes. *Endocr Rev.* 1994, 15: 421-38.
 99. Charmandari E. Primary generalized glucocorticoid resistance and hypersensitivity. *Horm Res Paediatr.* 2011, 76: 145-55.
 100. Poyrazoglu S, Saka N. Glukokortikoid Reseptör Mutasyonları. İçinde: Akıncı A, Saka N, (editorler). *Cinsiyet Gelişim Bozuklukları*. 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2015: 255-9.
 101. Charmandari E, Kino T, Souvatzoglou E, Vottero A, Bhattacharyya N, Chrousos GP. Natural glucocorticoid receptor mutants causing generalized glucocorticoid resistance: molecular genotype, genetic transmission, and clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004, 89: 1939-49.
 102. Charmandari E, Raji A, Kino T, Ichijo T, Tiulpakov A, Zachman K, Chrousos GP. A novel point mutation in the ligand-binding domain (LBD) of the human glucocorticoid receptor (hGR) causing generalized glucocorticoid resistance: the importance of the C terminus of hGR LBD in conferring transactivational activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005, 90: 3696-705.
 103. Charmandari E, Kino T, Ichijo T, Jubiz W, Mejia L, Zachman K, Chrousos GP. A novel point mutation in helix 11 of the ligand-binding domain of the human glucocorticoid receptor gene causing generalized glucocorticoid resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007, 92: 3986-90.
 104. Charmandari E, Kino T, Ichijo T, Zachman K, Alatsianos A, Chrousos GP. Functional characterization of the natural human glucocorticoid receptor (hGR) mutants hGRalphaR477H and hGRalphaG679S associated with generalized glucocorticoid resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006, 91: 1535-43.
 105. Abaci A, Ercan O. Aromataz Enzim Eksikliği. İçinde: Akıncı A, Saka N, (editorler). *Cinsiyet Gelişim Bozuklukları*. 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2015: 263-72.
 106. Witchel S, Lee P. Ambiguous Genitalia. In: Sperling M, (eds). *Pediatric Endocrinology*. 3 ed. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2008: 127- 64.
 107. Verma N, Jain V, Birla S, Jain R, Sharma A. Growth and hormonal profile from birth to adolescence of a girl with aromatase deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012, 25: 1185-90.
 108. Zirilli L, Rochira V, Diazzi C, Caffagni G, Carani C. Human models of aromatase deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008, 109: 212-8.
 109. Jones ME, Boon WC, McInnes K, Maffei L, Carani C, Simpson ER. Recognizing rare disorders: aromatase deficiency. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007, 3: 414-21.

110. Grumbach MM. Aromatase deficiency and its consequences. *Adv Exp Med Biol.* 2011, 707: 19-22.
111. Carrillo AA, Berkovitz GD. Disorder of Sexual Differentiation. In: Lifshitz F, (eds). *Pediatric Endocrinology.* 4 ed. Switzerland, Marcel Dekker AG, 2003: 319-40.
112. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. *Pediatrics.* 2006, 118: e488-500.
113. Hughes IA. Disorders of Sexual Differentiation. *Hormone Research in Paediatrics.* 2007, 67: 91-5.
114. Klein M, Sathasivam A, Novoa Y, Rapaport R. Recent consensus statements in pediatric endocrinology: a selective review. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2009, 38: 811-25.
115. Arboleda V, Flaming A, Vilain E. Disorders of sex development In: Weiss R, Retetoff S, (eds). *Textbook of Genetic Diagnosis of Endocrine Disorders.* London Elsevier, 2010: 227-43.
116. Lee PA. A perspective on the approach to the intersex child born with genital ambiguity. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004, 17: 133-40.
117. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2008, 51: 1-14.
118. Greulich W, Pyle S. *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist,* 2 ed. California, Stanford University Press, 2005. 185.
119. Styne D. The Physiology Of Puberty. In: Brook C, Hindmarsh P, (eds). *Clinical Pediatric Endocrinology.* 4 ed. Oxford, Blackwell Science, 2001: 140-64.
120. Hughes IA. Disorders of sex development: a new definition and classification. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008, 22: 119-34.
121. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet.* 2017, 390: 2194-210.
122. Meyers CM, Boughman JA, Rivas M, Wilroy RS, Simpson JL. Gonadal (ovarian) dysgenesis in 46,XX individuals: frequency of the autosomal recessive form. *Am J Med Genet.* 1996, 63: 518-24.
123. Erdoğan S. Cinsel Gelişim Bozukluğu Olan Çocuk ve Adelenlerin Sınıflandırılması ve Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi, 2009.
124. Bertelloni S, Russo G, Baroncelli GI. Human Chorionic Gonadotropin Test: Old Uncertainties, New Perspectives, and Value in 46,XY Disorders of Sex Development. *Sex Dev.* 2018, 12: 41-9.
125. Hung Y, Chou K, Chung H. Hypokalemic hypertension associated with hypogonadism-a case report of 17 alpha – hydroxylase deficiency. *Acta Nephrol.* 1998, 12: 26-9.
126. 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: 814-9.
127. Darendeliler F, Baş F, Saka N, Kayserili H, Apak M, Karaaslan N, Bundak R, Salman T, Gönüz H. Kuşkulu Genitalyalı 103 Hastanın Etiyoloji, Tanı ve Cinsel Kimlik Açısından Değerlendirilmesi. *Klinik Gelişim*. 2000, 13: 109-14.
 128. Winter J. Ambiguous Genitalia: A Clinician's Approach. *The Endocrinologist*. 1992, 2: 312-20.
 129. Yaşar E. Kuşkulu Genital Yapılı Olguların Demografik ve Klinik Özelliklerinin, Tanı ve Cinsel Kimliğin Belirlenmesinde Etkin Faktörlerin Araştırılması. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Büyüme-Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı. İstanbul: İstanbul Üniversitesi, 2010.
 130. Al-Mutair A, Iqbal MA, Sakati N, Ashwal A. Cytogenetics and etiology of ambiguous genitalia in 120 pediatric patients. *Ann Saudi Med*. 2004, 24: 368-72.
 131. Manzoor J, Aftab S, Yaqoob M. Ambiguous genitalia: An overview of 7 years experience at the Children's Hospital & Institute of Child Health, Lahore, Pakistan. *Pak J Med Sci*. 2019, 35: 151-5.
 132. Ocal G, Berberoglu M, Siklar Z, Bilir P, Uslu R, Yagmurlu A, Tukun A, Akar N, Soygur T, Gultan S, Gedik VT. Disorders of sexual development: an overview of 18 years experience in the pediatric Endocrinology Department of Ankara University. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010, 23: 1123-32.
 133. Stochholm K, Juul S, Juel K, Naeraa RW, Gravholt CH. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006, 91: 3897-902.
 134. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997, 82: 1810-3.
 135. Bereket A, Turan S, Elcioglu N, Hacıhanefioglu S, Memioglu N, Bas F, Bundak R, Darendeliler F, Gunoz H, Saka N, Ercan O, Arslanoglu I, Isguven P, Yildiz M, Can S, Ozerkan E, Coker M, Darcan S, Ozkan B, Orbak Z, Oztas S, Palanduz S, Sezgin I, Atabek E, Erkul I, Erdogan G. Adult height in Turkish patients with Turner syndrome without growth hormone treatment. *Turk J Pediatr*. 2008, 50: 415-7.
 136. Dogan M, Eröz R, Bolu S, Yüce H. Turner Sendromlu Olgularımızın Karyotip Kompozisyonlarının Başvuru Şikayetleri ve Antropometrik Verileri ile Birlikte Değerlendirilmesi. *Konuralp Medical Journal*. 2018, 10: 248-52.
 137. Yesilkaya E, Bereket A, Darendeliler F, Bas F, Poyrazoglu S, Kucukemre Aydin B, Darcan S, Dundar B, Buyukinan M, Kara C, Sari E, Adal E, Akinci A, Atabek ME, Demirel F, Celik N, Ozkan B, Ozhan B, Orbak Z, Ersoy B, Dogan M, Atas A, Turan S, Goksen D, Tarim O, Yuksel B, Ercan O, Hatun S, Simsek E, Okten A, Abaci A, Doneray H, Ozbek MN, Keskin M, Onal H, Akyurek N, Bulan K, Tepe D, Emeksiz HC, Demir K, Kizilay D, Topaloglu AK, Eren E, Ozen S, Abali S, Akin L, Selver Eklioglu B, Kaba S, Anik A, Bas S, Unuvar T, Sağlam H, Bolu S, Ozgen T, Dogan D, Deniz Cakir E, Sen Y, Andiran N, Cizmecioglu F, Evliyaoglu O, Karaguzel G, Pirgon O, Catli G, Can HD, Gurbuz F, Binay C, Bas VN, Fidanci K, Polat A, Gul D, Acikel C, Demirbilek H, Cinaz P, Bondy C. Turner syndrome and

- associated problems in Turkish children: a multicenter study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015, 7: 27-36.
138. Wallace TM, Levin HS. Mixed gonadal dysgenesis. A review of 15 patients reporting single cases of malignant intratubular germ cell neoplasia of the testis, endometrial adenocarcinoma, and a complex vascular anomaly. *Arch Pathol Lab Med*. 1990, 114: 679-88.
 139. Akyürek N, Atabek ME, Eklioğlu BS, Yuca SA. 46 XY Gonadal Dysgenesis. *European Journal of General Medicine*. 2012, 9: 292-4.
 140. Chouhan JD, Chu DI, Birs A, Pyle LC, Van Batavia JP, Linn RL, Back SJ, Russo P, Darge K, Kolon TF, Srinivasan AK. Ovotestis in Adolescence: 2 Case Reports. *Urology*. 2017, 105: 171-4.
 141. Walia R, Singla M, Vaiphei K, Kumar S, Bhansali A. Disorders of sex development: a study of 194 cases. *Endocr Connect*. 2018, 7: 364-71.
 142. Kirk JMW, Perry LA, Shand WS, Kirby RS, Besser GM, Savage MO. Female Pseudohermaphroditism Due to a Maternal Adrenocortical Tumor. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1990, 70: 1280-4.
 143. Saenger P, Klonari Z, Black SM, Compagnone N, Mellon SH, Fleischer A, Abrams CA, Shackelton CH, Miller WL. Prenatal diagnosis of congenital lipoid adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995, 80: 200-5.
 144. Hermans C, de Plaen J-F, de Nayer P, Maiter D. 17 Alpha-Hydroxylase/17,20-Lyase Deficiency: A Rare Cause of Endocrine Hypertension. *The American Journal of the Medical Sciences*. 1996, 312: 126-9.
 145. Koçyiğit C, Çatli G, DüNDAR B. Nadir Bir Vaka: Primer Amenore ve Hipertansiyon; 17 alfa-hidroksilaz/17,20-liyaz Eksikliği. *Türkiye Klinikleri J Case Rep*. 2016, 24: 13-7.
 146. Turkkahraman D, Guran T, Ivison H, Griffin A, Vijzelaar R, Krone N. Identification of a novel large CYP17A1 deletion by MLPA analysis in a family with classic 17alpha-hydroxylase deficiency. *Sex Dev*. 2015, 9: 91-7.
 147. Chen Y, Wang W, Wang XM, Dong ZY, Xiao Y, Ni JH, Wang DF. [Genetic mutation analysis of a kindred with a patient suffering from 17 alpha-hydroxylase/17, 20-lyase deficiency]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2009, 47: 789-91.
 148. Yang J, Cui B, Sun S, Shi T, Zheng S, Bi Y, Liu J, Zhao Y, Chen J, Ning G, Li X. Phenotype-genotype correlation in eight Chinese 17alpha-hydroxylase/17,20 lyase-deficiency patients with five novel mutations of CYP17A1 gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006, 91: 3619-25.
 149. Katsumata N, Satoh M, Mikami A, Mikami S, Nagashima-Miyokawa A, Sato N, Yokoya S, Tanaka T. New compound heterozygous mutation in the CYP17 gene in a 46,XY girl with 17 alpha-hydroxylase/17,20-lyase deficiency. *Horm Res*. 2001, 55: 141-6.
 150. Berkovitz GD, Lee PA, Brown TR, Migeon CJ. Etiologic Evaluation of Male Pseudohermaphroditism in Infancy and Childhood. *American Journal of Diseases of Children*. 1984, 138: 755-9.
 151. Joshi RR, Rao S, Desai M. Etiology and clinical profile of ambiguous genitalia an overview of 10 years experience. *Indian Pediatr*. 2006, 43: 974-9.

152. Akçay T. Androjen Duyarsızlığı Ön Tanılı 46,XY Cinsel Farklılaşma Bozukluğu Olan (Erkek Psödohermafroditizmi) Olgularımızın Klinik ve Hormonal Özellikleri ile Androjen Reseptör Geni ve 5-Alfa Redüktaz Geni Mutasyon Analizleri. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı. İstanbul: Marmara Üniversitesi, 2009.
153. Balducci R, Ghirri P, Brown TR, Bradford S, Boldrini A, Boscherini B, Sciarra F, Toscano V. A clinician looks at androgen resistance. *Steroids*. 1996, 61: 205-11.
154. Schweikert H-U. The androgen resistance syndromes: Clinical and biochemical aspects. *Eur J Pediatr*. 1993, 152: 50-7.
155. Goto M, Piper Hanley K, Marcos J, Wood PJ, Wright S, Postle AD, Cameron IT, Mason JI, Wilson DI, Hanley NA. In humans, early cortisol biosynthesis provides a mechanism to safeguard female sexual development. *J Clin Invest*. 2006, 116: 953-60.
156. Hughes IA, Deeb A. Androgen resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006, 20: 577-98.
157. Al-Agha AE, Thomsett MJ, Batch JA. The child of uncertain sex: 17 years of experience. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2001, 37: 348-51.
158. Lambert SM, Vilain EJN, Kolon TF. A Practical Approach to Ambiguous Genitalia in the Newborn Period. *Urologic Clinics of North America*. 2010, 37: 195-+.
159. Zachmann M, Tassinari D, Prader A. Clinical and biochemical variability of congenital adrenal hyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency. A study of 25 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983, 56: 222-9.
160. Chavhan GB, Parra DA, Oudjhane K, Miller SF, Babyn PS, Pippi Salle FL. Imaging of ambiguous genitalia: classification and diagnostic approach. *Radiographics*. 2008, 28: 1891-904.
161. Krone N, Arlt W. Genetics of congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009, 23: 181-92.
162. White PC, Speiser PW. Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency*. *Endocr Rev*. 2000, 21: 245-91.
163. Kandemir N, Yordam N. Congenital adrenal hyperplasia in Turkey: a review of 273 patients. 1997, 86: 22-5.
164. Akdeniz M. Konjenital Adrenal Hiperplazili 114 Vakanın Retrospektif Değerlendirilmesi. Çocuk Sağlığı Enstitüsü. İstanbul: İstanbul Üniversitesi, 1998.
165. Glatt K, Garzon DL, Popovic J. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Spec Pediatr Nurs*. 2005, 10: 104-14.
166. New MI. An update of congenital adrenal hyperplasia. *Ann N Y Acad Sci*. 2004, 1038: 14-43.
167. Ercan O, Hatemi S. Konjenital adrenal hiperplazili 75 olgumuzun değerlendirilmesi. *Turk Pediatri Ars*. 2000, 35: 1.
168. Sadeghi F, Yurur-Kutlay N, Berberoglu M, Cetinkaya E, Aycan Z, Kara C, Ilgin Ruhi H, Ocal G, Siklar Z, Elhan A, Tukun A. Identification of frequency and distribution of the nine most frequent mutations among patients with 21-hydroxylase deficiency in Turkey. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008, 21: 781-7.

169. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med.* 2003, 349: 776-88.
170. Rapaport R. Disorders of sexual disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, HJenson HB, (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics.* 18 ed. Philadelphia, Saunders Elseiver, 2008: 1939-46.
171. Thilen A, Larsson A. Congenital adrenal hyperplasia in Sweden 1969-1986. Prevalence, symptoms and age at diagnosis. *Acta Paediatr Scand.* 1990, 79: 168-75.
172. Lim YJ, Batch JA, Warne GL. Adrenal 21-hydroxylase deficiency in childhood: 25 years' experience. *J Paediatr Child Health.* 1995, 31: 222-7.
173. Ahmadova AA. Fenotip ve Genotip İlişkisinin 21-Hidroksilaz Eksikliği Olan Olgularda Değerlendirilmesi. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. İstanbul: İstanbul Üniversitesi, 2018.
174. Neo IM, Ghizzoni L, Sperier WP. Update on congenital adrenal hyperplasia. In: Lifshitz F, Dekker M, (eds). *Pediatric Endocrinology A Clinical Guide.* 2 ed. Switzerland, Spinger Nature, 1990: 305–20.
175. Danish RK, Dahms WT. *Abnormalities Of Sexual Differentiation And Congenital Adrenal Hyperplasia.* St. Louis, Mosby Years Book, 1997. 1521-63.
176. Al-Jurayyan N. Congenital adrenal hyperplasia due to 11 β -hydroxylase deficiency in Saudi Arabia: clinical and biochemical characteristics. *Acta Pædiatrica.* 1995, 84: 651-4.