



# Tıp Fakültesi

T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**CİNSİYET MEMNUNİYETSİZLİĞİ OLAN TRANS BİREYLERDE  
HORMON PROFİLİ VE METABOLİK PARAMETRELERİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. PINAR EREL

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2019





# Tıp Fakültesi

T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**CİNSİYET MEMNUNİYETSİZLİĞİ OLAN TRANS BİREYLERDE  
HORMON PROFİLİ VE METABOLİK PARAMETRELERİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. PINAR EREL

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: DOÇ. DR. ÖZLEM ÜSTAY

İSTANBUL, 2019

## İÇİNDEKİLER

	Sayfalar
Önsöz.....	5
Özet ve İngilizce Özet(Abstract).....	7-9
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini.....	10
Tablolar ve Şekiller.....	11
1.GİRİŞ.....	12
2.GENEL BİLGİLER.....	13
2.1 Cinsiyet Memnuniyetsizliği Tanımı ve Tanı Kriterleri.....	13
2.2. Cinsiyet Memnuniyetsizliğinin Kısa Tarihçesi.....	15
2.3. Cinsiyetin Biyolojik Belirleyicileri.....	16
2.4. “Transgenderism” Etiyolojisine Dair Hipotezler.....	17
2.4.1. Çevresel faktörler.....	17
2.4.1.1. Psikososyal teoriler.....	17
2.4.1.2. Endokrinolojik faktörler.....	18
2.4.2. Nöroanatomik faktörler.....	19
2.4.3.Genetik Faktörler.....	20
2.5. Ayırıcı Tanı.....	20
2.5.1. Androjen Duyarsızlık Sendromu.....	20
2.5.2. Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH).....	21
2.6. Tedavi.....	22
2.7. Takip.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	25
3.1. İstatistiksel Analiz.....	27
4. BULGULAR.....	27
4.1. Tüm Vakaların Analizi.....	27
4.2. PKOS Vakaları Dışlandıktan Sonra Yapılan Analiz.....	31

4.3. Korelasyon Analizi.....	33
5. Tartışma.....	37
6. Sonuç .....	41
7. Kaynaklar.....	41
8. Ekler.....	44
Ek 1- Özgeçmiş.....	44
Ek 2- Etik Kurul Onay Formu.....	45



## ÖNSÖZ

Nezaketi, çalışkanlığı ve azmiyle örnek teşkil eden, tez hazırlama sürecinde ve öncesinde beraber çalışmaktan oldukça keyif aldığım, teşvik ve desteğiyle hep yanımda hissettiğim tez danışman hocam Sayın Doç. Dr. Özlem Üstay'a;

Asistanlığımın ilk gününden itibaren her hareketi ve sözü ile iyi bir hekim ve akademisyen olmak konusunda hem canlı bir örnek hem de bir motivasyon kaynağı olan, Marmara Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Rafi Haner Direskeneli' ye,

Tez hazırlama sürecimde benden desteğini esirgemeyen, öğrencisi olmaktan onur duyduğum değerli hocam Endokrinoloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Dilek Gogas Yavuz'a,

Beraber çalışmaktan oldukça keyif aldığım, beraber geçirdiğimiz her anda sadece hekimliğiyle değil, insan ilişkileri ve erdemleriyle kendime örnek aldığım Sayın Doç. Dr. Aslı Tufan Çinçin'e;

Marmara Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda eğitim aldığım tüm süre boyunca desteklerini yanımda hissettiğim, her zaman öğretmeye hazır ve istekli olan başta Sayın Prof. Dr. Serhan Tuğlular ve sayın Prof. Dr. İzzet Hakkı Arıkan olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma;

Asistanlık hayatımı renklendiren her biri çok değerli ve biricik arkadaşlarım Dr. Ahmet Mert Yanık, Dr. Ali Emin Cinel, Dr. Cem Armağan Turan, Dr. Çiçek Tunçer Durmaz, Dr. İsmail Nazlı ve Dr. Seçkin Akçay'a; canım eşkıdemlerim Dr. Özge Can Bostan, Dr. Hayri Bostan, Dr. Tuğba Memiş, Dr. Tuğba Nur İzgi ve Dr. Ali Çetin'e;

Endokrinoloji Bilim Dalı'nın hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen çalışkan yan dal asistanlarından, çok değerli abim Dr. Eren İmre başta olmak üzere, beraber çalışmaktan çok keyif aldığım Dr. Onur Elbasan'a, çok sevgili Dr. Tuğçe Apaydın ve Dr. Ceyda Dinçer'e;

Asistanlık hayatımın her anında beraber çalıştığım, nöbet tuttuğum ve zor zamanları kolay kılan tüm asistan, intörn, hemşire ve personel arkadaşlarıma;

Sahip olduğum her değerın sebebi, gurur duyduğum her yanımda mimarları olan, sonsuz destek ve fedakarlıkları sayesinde bugünlere geldiğim biricik annem ve babam Saygı ve İsmail Erel'e;

Hayattaki en değerli varlıklarım olan, varlıklarına her gün şükrettiğim, her zaman kalbimin en değerli yerinin sahibi olacak olan kardeşlerim Pelin Erel ve İrem Erel'e,

Sonsuz teşekkürler...

Ekim 2019, İstanbul

## BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Pınar Erel

## ÖZET

**GİRİŞ:** Cinsiyet memnuniyetsizliği(CM), Amerikan Psikiyatri Derneği tarafından tanımlanan “Diagnostic and statistical manual of mental disorders” (DSM-5)kriterlerine göre bireyin doğuştan gelen cinsiyeti ile, kendini özdeşleştirdiği cinsiyet arasında belirgin bir uyumsuzluk bulunması durumudur. Bu çalışmada amaç, cinsiyet memnuniyetsizliği saptanan transerkek bireylerin, hormonal değerler ve metabolik parametreler açısından değerlendirilerek kadınların verileriyle karşılaştırılmasıdır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Aralık 2018 ve eylül 2019 tarihleri arasında psikiyatri hekimi tarafından CM tanısı konularak endokrinoloji polikliniğine yönlendirilen transerkek bireyler arasından daha önce hiç karşıt cinsiyet yönünde hormon kullanımı olmamış 39 kişi seçilerek çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak ise 19 sağlıklı natal kadın birey seçildi. Bu bireylere boy, kilo, vücut kitle indeksi, el kavrama gücü ölçüm testi uygulandı. Folliküler fazın 2-5. Günleri arasında hormon paneli ve metabolik parametreler incelendi. Bu verilerle serbest androjen indeksi (FAI), HOMA- $\beta$ , HOMA-IR ve glikoz ve insülin için area under the curve(AUC) hesaplandı. Rotterdam 2003 kriterlerine göre polikistik over sendromu (PKOS) tanılı bireyler belirlendi.

**BULGULAR:** Vaka grubunda FAI ve total testosteron düzeyleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı( $p=0,001$ ;  $0,004$ ). PKOS tanılı bireyler dışlanarak yapılan istatistiksel değerlendirmede, vaka grubundaki anlamlı androjen yüksekliğinin devam ettiği görüldü. Ayrıca ortalama kas gücü ve androjenler her iki istatistiksel analizde de birbiri ile korele bulundu. İnsülin direncinin bir göstergesi olan AUC insülin değerleri, FAI ile kuvvetli ölçüde korele bulundu. ( $p=0,002$ ;  $r=0,402$ )

**SONUÇ :** Transerkek bireylerde kontrollere göre serbest androjen indeksinin (FAI), ve kas gücünün, PKOS tanısından bağımsız olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir. Transerkek bireylerde artmış VKİ'nin hiperinsülinemi ve dislipidemiye neden olduğu, mevcut insülin direncinin ise bu grupta hiperandrojenemi ile doğrudan ilişkili olabileceği sonucuna varıldı.



**ANAHTAR KELİMELER:** Cinsiyet Memnuniyetsizliği, Hiperandrojenemi, Serbest Androjen İndeksi, Total Testosteron, Transerkek.



## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Gender dysphoria(GD), is defined by American Psychiatric Association in fifth edition of the DSM criteria, as the distress and unease experienced if gender identity and designated gender are not completely congruent. In this project we aimed to evaluate hormone profile and metabolic parameters of women diagnosed with GD(transmen), compared to cis women.

**MATERIALS AND METHODS:** Thirty nine transmen, who are diagnosed with gender dysphoria by skilled psychiatry specialist, and have no history of using cross sex hormone treatment before were included. As control group 19 women were chosen. Height, weight, body mass index were measured and handgrip strength test has been performed. Between second and fifth days of follicular phase, hormone panel and metabolic parameters have been measured and free androgen index (FAI), HOMA- $\beta$ , HOMA-IR, area under the curve(AUC) values for both glucose and insulin were calculated. Concurrent occurrence of polycystic ovary syndrome(PCOS) was assessed according to 2003 Rotterdam criteria.

**RESULTS:** FAI and total testosterone values were higher among the case group as statistically significant level compared to the control group ( $p=0,001$ ;  $0,004$ ). Androgen levels and mean muscle strength were also found significantly higher in the case group. This findings remained the same on analysis after PCOS patients had been excluded. Besides, mean muscle strength and androgen levels were found correlated on both analysis. AUC insulin parameter, which indicates insulin resistance, was found significantly correlated with FAI( $p=0,002$ ;  $r=0,402$ ).

**CONCLUSION:** FAI and muscle strength were found higher in the case group as statistically significant levels, regardless of PCOS. We suggest that increased body mass index in transmen group may cause hyperinsulinemia and dyslipidemia and insülin resistance may be directly related to hyperandrogenemia.

**KEY WORDS:** Free Androgen Index, Gender Dysphoria, Hyperandrogenism, Transmen.

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotrop Hormon
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AMH	: Anti Mulleryen Hormon
AST	: Aspartat Aminotransferaz
AUC	: Area Under the Curve
BST	: Bed Nucleus of Stria Terminalis
CM	: Cinsiyet Memnuniyetsizliği
DHEAS	: Dihidroepiandrostenodion sülfat
DSM-5	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- 5
FAI	: Free Androgen Index (Serbest Androjen İndeksi)
Family APGAR	: Family Adaptation, Partnership, Growth, Affection, and Resolve
F-G	: Ferrimann- Gallwey Skorlaması
FSH	: Folikül Uyarıcı Hormon
FtoM	: Female to Male (Transerkek)
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
HDL	: High Density Lipoprotein
HOMA-IR	: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance
HOMA-β	: Homeostatic Model Assessment of β-cell function
HsCRP	: High Sensitive C- Reaktif Protein
HSD	: Beta Hidroksisteroid Dehidrogenaz
ICD	: International Classification of Diseases
IGF-1	: İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü
IGFBP-1	: İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-1
KAH	: Konjenital Adrenal Hiperplazi
LDL	: Low Density Lipoprotein
LH	: Luteinizan Hormon
MtoF	: Male to Female (Transkadın)
OGTT	: Oral Glikoz Tolerans Testi
PBI	: Parental Bonding Instrument
PCB	: Polichlorinated Biphenil
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PPARγ	: Proliferator-activated Receptor Gamma
SHBG	: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
StAR	: Steroid Akut Regulator Protein
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WPATH	: World Professional Association of Transgender Health

<b>Tablo 1:</b> DSM-5' e Göre Cinsiyet Memnuniyetsizliği Tanı Kriterleri.....	14
<b>Tablo 2:</b> Transseksualizm ve kontrol grubunun ortalama değerlerinin karşılaştırılması.....	28
<b>Tablo 3:</b> İki grup arası bazı metabolik ve hormonal parametrelerin karşılaştırılması.....	29
<b>Tablo 4 :</b> PKOS tanılı bireyler dışlandıktan sonra iki grup karşılaştırılması.....	32
<b>Şekil 1 :</b> Gonadal hormonların fizyolojik yolları.....	17
<b>Şekil 2 :</b> Steroid sentez basamakları.....	22
<b>Şekil 3 :</b> İki grup arası anlamlı farklılık gözlenen metabolik parametreler.....	30
<b>Şekil 4 :</b> Total testosteron ve FAI karşılaştırılması.....	30
<b>Şekil 5 :</b> Her iki grup arası kas gücü ortalaması ve insülin açısından area under the curve değeri karşılaştırılması.....	31
<b>Şekil 6 :</b> PKOS tanılı vakalar dışlandıktan sonra vaka ve kontrol grupları arası total testosteron, FAI, ortalama kas gücü ve HOMA-IR karşılaştırılması.....	33
<b>Şekil 7 :</b> Total testosteron ve kas gücü, IGF-1, LDL, HsCRP, 17-OH progesteron ilişkisi.....	34
<b>Şekil 8 :</b> FAI kas gücü, 17-OH progesteron, IGF-1, HOMA-IR, VKİ karşılaştırması...35	
<b>Şekil 9 :</b> PKOS tanılı bireyler çıkarıldıktan sonra yapılan korelasyon analizi.....	36

## 1.GİRİŞ

Hastalıkların epidemiyolojisi, klinik manifestasyonları ve klinik gidişatının cinsiyetler ile yakından ilgili olduğu tıbbi çevrelerce iyi bilinen bir gerçektir(1). Erkek cinsiyette testosteron ve kadın cinsiyette östrojen hakimiyetindeki pubertede, baskın hormon etkisinde sekonder seks karakterlerinin gelişmesiyle fenotip oluşmaya başlar. Erkek cinsiyette testosteron kas kitlesinin artışı, sesin kalınlaşması, erektil fonksiyonun kazanılması, prostat dokusunun gelişmesi ve spermatogenez gibi durumlardan sorumluyken; kadın cinsiyette baskın olan östrojen ise meme gelişimi, menstrual siklus ve pubertal gelişimden sorumludur(1). Biyolojik cinsiyet intrauterin hayatta genetik faktörlerle belirlenen üreme organlarının anatomik karakterleri ve hormon profili ile belirlenirken, cinsel kimlik kişinin kendisini hangi cinsiyette hissettiği ile ilgilidir. Cinsel yansıma ise kişi tarafından cinsiyetin nasıl ifade edildiği veya topluma nasıl yansıtıldığı ile ilgili bir kavramdır (2).

Cinsiyet memnuniyetsizliği(CM), Amerikan Psikiyatri Derneği tarafından tanımlanan “*Diagnostic and statistical manual of mental disorders*” (DSM-5) kriterlerine göre bireyin doğuştan gelen cinsiyeti ile, kendini özdeşleştirdiği cinsiyet arasında belirgin bir uyumsuzluk bulunması durumudur (3). Kadın cinsiyete sahip olup kendisini erkek olarak hissetmekte olan bireyler “Transerkek birey”, erkek cinsiyette olup kendisini kadın olarak hisseden bireyler ise “Transkadın” olarak tanımlanmaktadır.

Bu çalışmada amaç, DSM-5 kriterlerine göre cinsiyet memnuniyetsizliği saptanarak psikiyatri tarafından endokrinoloji polikliniğine yönlendirilen transerkek bireylerin, hormonal ve metabolik ölçütler açısından değerlendirilerek natal kadınların verileriyle karşılaştırılmasıdır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 Cinsiyet Memnuniyetsizliği Tanımı ve Tanı Kriterleri

Cinsiyet memnuniyetsizliği, DSM-5 kriterlerine göre; kriterlerine göre bireyin doğuştan gelen cinsiyeti ile, kendini özdeşleştirdiği cinsiyet arasında belirgin bir uyumsuzluk bulunması durumudur. “*Transgenderism*” prevalansı toplumdan topluma göre değişmekle birlikte 2015 yılında yapılan bir meta-analize göre transkadın prevalansı 6,8/100.000 başka bir deyişle 14.705 kişide 1’dir. Transerkek prevalansı ise 2,6/100.000, başka bir deyişle 38.461 kişide 1 olarak bulunmuştur(4).

Amerika ve Avrupa Endokrin Derneklerinin 2017 yılında yayınladığı konsensus raporuna göre cinsiyet uyumsuzluğu belirtileri gösteren adölesan ve yetişkin bireylerin tanısını koyabilecek kişi; DSM kriterlerini kullanmak konusunda deneyimli olmalı; cinsiyet uyumsuzluğu/cinsiyet memnuniyetsizliği ve beden dismorfik bozukluğu gibi benzer klinik prezentasyona sahip durumlar arasında ayırım yapabilmeli; gerekli tedavi açısından uygun yönlendirmeleri yapabilmeli; psikososyal açıdan kişinin kavrama kapasitesini, mental sağlığını, sosyal şartlarını anlayabilmelidir. Adölesan çağda tanı konulduğunda, karşıt cinsiyete ait hormon tedavisine başlamak için acele edilmemesi, kişinin bilgilendirilmiş onam verebilecek mental kapasiteye eriştiği saptanana kadar beklenmesi önerilmektedir. Bu yaş çoğu adölesan için 16’dır. Bu süreçte pubertal gelişimi durdurmak amacıyla medikal müdahale yapılabilir hatta endikasyonu olduğunda GnRH analogları da kullanılabilir(3).

Erişkin hayatta cinsiyet memnuniyetsizliği tanısı almış olan bireylerde ise, hormon tedavisine başlanılmadan önce kişinin natal cinsiyete dair hormonunun eksikliği ve karşıt cinsiyete ait hormonun etkisi ile alevlenebilecek herhangi bir medikal problem olup olmadığı ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmelidir. Tedavi

başlandıktan sonra belirli aralıklarla kişinin endojen seks steroidlerinin baskılandığı ve karşıt cinsiyet hormonunun natal bireylerde normal kabul edilen aralıkta tutulmasına dikkat edilmelidir. Hormon tedavisine başlamadan önce kişi beklenen fizyolojik değişiklikler hakkında bilgilendirilmelidir. Ayrıca tedaviye başladıktan sonra hormon tedavisinin yaratabileceği bazı olumsuz sonuçlar (örneğin; lipid profilinde bozulma, osteoporoz, diyabetojenik değişiklikler, tromboz eğilimi...) hakkında birey bilgilendirilmeli ve bu olumsuz sonuçları yaşamamak için alınması gereken önlemler ayrıntılı bir şekilde anlatılmalıdır(3). DSM 5'e göre cinsiyet memnuniyetsizliği tanı kriterleri tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1. DSM-5' e Göre Cinsiyet Memnuniyetsizliği Tanı Kriterleri** (Amerikan Psikiyatri Derneği tarafından belirlenen "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders" (DSM-5)'ten alınmıştır.)

<p>A. Kişinin deneyimlediği ve kendisini ifade ettiği cinsiyeti ile doğuştan belirlenmiş cinsiyeti arasında belirgin bir uyumsuzluk bulunması; bu durumun en az 6 ay sürmesi ve aşağıdaki kriterlerden en az 2 tanesinin bulunması</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Kişinin deneyimlediği cinsiyeti ile primer ve/veya sekonder seks karakterleri arasında belirgin bir uyumsuzluk olması</li><li>2. Deneyimlediği ve kendisini ifade ettiği cinsiyeti ile uyumsuzluk bulunduğu için sahip olduğu primer ve/veya sekonder seks karakterlerinden kurtulmak istemek</li><li>3. Karşıt cinsiyetin primer ve/veya sekonder seks karakterlerine sahip olmak için kuvvetli bir istek duymak</li><li>4. Karşıt cinsiyete mensup olmak için kuvvetli bir istek duymak</li><li>5. Karşıt cinsiyetin mensupları gibi muamele görmek istemek</li><li>6. Karşıt cinsiyetin hisleri ve davranış paternlerine sahip olduğuna dair güçlü bir inanca sahip olmak</li></ol>
<p>B. Bu durumun sosyal hayat, iş hayatı ve diğer fonksiyonel alanlarda klinik olarak belirgin bir stres ve bozulma yaratması ya da anlamlı derecede artmış stres ve yetersizlik yaratması</p>
<p>Subtipler</p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Seksüel gelişim bozukluğu ile beraber</li><li>-Seksüel gelişim bozukluğu eşlik etmeyen</li></ul>

## 2.2. Cinsiyet Memnuniyetsizliğinin Kısa Tarihçesi

Cinsiyet memnuniyetsizliği, (DSM-5) kriterlerine göre bireyin doğuştan gelen cinsiyeti ile kendini özdeşleştirdiği cinsiyet arasında belirgin bir uyumsuzluk

bulunması durumudur(3). Daha önce DSM tarafından “*Cinsel Kimlik Bozukluğu*” olarak tanımlanmış olan bu kavram, 2013 yılında DSM-5 kriterlerinde “*Gender Dysphoria*” yani “*Cinsiyet Memnuniyetsizliği*” olarak yer bulmuş ve bu tanımlama ile eski tanımlamanın içerdiği “*bozukluk*” tabiri çıkarılarak toplumda bu bireylerin hasta olarak görülmesi ve dışlanmasına sebep olmaktan kaçınılmaya çalışılmıştır. (5)

İlk olarak 20. yüzyılın başlarında toplumda kişilerin kendilerini doğuştan gelen cinsiyetlerinin bedeninde hapsolmuş hissedebileceği, karşıt cinsiyetin görünümüne kavuşmak veya karşıt cinsiyetin yaşam tarzını benimsemek isteyebileceklerine dair düşünceler dile getirilmeye başlandı. Hirschfield M. ve Benjamin H. , bu hissiyat ile baş etmeye çalışan ve hayatının büyük bölümünde acı çeken bu bireylerin yardım arayışlarına dikkat çeken ilk sağlık profesyonellerinden oldular. Hirschfield 1923’te transseksualizm tanımını kişinin doğuştan belirlenmiş cinsiyetine karşı, kendisini yakın hissettiği ve deneyimlediği cinsiyet kimliğine daha uygun bulması olarak tanımlamıştır. Cinsiyet değişimi için endokrinolojik tedaviler ve cerrahi tedaviler ancak 20. Yüzyılın ikinci yarısından itibaren toplumda ses getirmeye başlamıştır. 1979 yılında “*Harry Benjamin International Gender Dysphoria Association*” kurulmuş olup, şu anda “*World Professional Association of Transgender Health (WPATH)*” adı altında faaliyet göstermeye devam etmektedir. WPATH, 1979 yılından bu yana transseksüel bireylerin tedavi ve takibinde bir standart belirleyebilmek amacıyla belirli aralıklarla rehberler yayınlamaktadır (3).

Birbirinin yerine geçen iki kavram olarak kullanılan ancak özünde farklı kavramlar olan “*Transgenderism*” ve “*Transseksualizm*” tanımları ancak 1940’lara gelindiğinde ayrı ayrı ele alınmaya başlanmıştır. “*Transgenderism*” kişinin kendisini karşıt cinsiyetin kimliğinde hissetmesi ve hayatta o yönde rol almak istemesidir. “*Transseksualizm*” ise kişinin kendisini karşıt cinsiyet kimliğinde hissetmesi ve o yönde yaşamını şekillendirmek istemesi ile birlikte; karşıt cinsiyet fenotipine sahip olmak amacıyla birtakım operasyonlar geçirmesi ve sahip olmayı arzuladığı cinsiyetin görünümüne tamamen dönüşmek istemesidir(5). Bu noktada “*Transgenderism*” kavramı daha geniş bir popülasyonu kapsamaktadır.

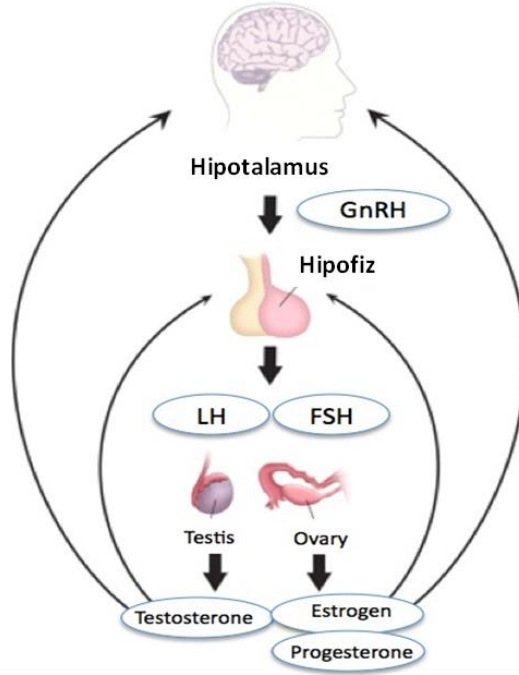


“*Transseksualizm*” tanısı ilk defa 1980 yılında DSM 3’te kendisine yer bulmuş (6), 1994’te ise yerini “*Cinsel Kimlik Bozukluğu*” tanımına bırakmıştır. Son olarak 2013’te yeniden düzenlenen DSM-5 kriterleriyle birlikte “*Cinsiyet Memnuniyetsizliği*” olarak adlandırılmıştır. Tanımlamada yapılan son değişiklik ile “bozukluk” kelimesi kaldırılarak bu durumun bir hastalık olmaktan çıkarılması, normalin bir varyantı olarak kabul edilmesi ve trans bireylerin toplumdaki kabulünün artırılması amaçlanmıştır (5). ICD-10 sınıflamasında ise “*Transseksualizm*” olarak geçmekte olan kavramın ICD-11’de “*Cinsiyet uyumsuzluğu*” olarak geçmesi önerilmiştir (3).

“*Gender Identity*” yani cinsiyet kimliği tanımı ise kişinin kendisini hangi cinsiyetin sosyal konumlanışına yakın hissettiği ile ilgili bir kavramdır. Kişi sosyal ilişkilerini kurarken toplumda kadın veya erkek cinsiyete biçilmiş olan roller üzerinden kendisini ifade edebilir. Çoğu bireyde bu ifade etme yönelimi biyolojik cinsiyetle uyumlu iken bazı bireylerde uyumsuzluk mevcut olabilmektedir (6).

### **2.3. Cinsiyetin Biyolojik Belirleyicileri**

Kadın ve erkek cinsiyetin belirleyicileri olan östrojen ve androjenler kadın cinsiyette overler ve erkek cinsiyette testislerden; daha az oranda da adrenal bezlerden salgılanmaktadır. Östrojen sentez edilebilmesi için önce androjen sentezlenir ve aromataz enzimi (*Sitokrom P-450 19*) ile geri dönüşsüz bir reaksiyon ile östrojene dönüşür. Testiste günde yaklaşık 7000 mikrogram testosteron üretilip bunun yaklaşık %1’i östrojene çevrilirken; overlerde günlük ortalama 300 mikrogram testosteron üretilip, yarısından fazlası östradiole çevrilir (1). Beyin, prostat, karaciğer, yağ doku, kemik gibi yapılarda aromataz aktivitesi mevcuttur ancak vücutta aromataz aktivitesinin asıl belirleyicisi karaciğer ve yağ dokudaki aromatazdır. Obezite, Klinefelter Sendromu, ve karaciğer hastalıklarında aromataz aktivitesi artmıştır.



**Şekil 1.** Gonadal hormonların fizyolojik yolları (*GnRH: Gonadotropin Releasing Hormone, LH: Luteinizing Hormone, FSH: Foliküler Uyarıcı Hormon*)

## 2.4. "Transgenderism" Etiyolojisine Dair Hipotezler

### 2.4.1. Çevresel faktörler

#### 2.4.1.1. Psikososyal teoriler

Kişinin kendi cinsiyeti hakkındaki farkındalığı bebeklik döneminden başlayarak kademeli bir şekilde artar. Her ne kadar prezente olan cinsel kimlikle doğuştan gelen biyolojik cinsiyetin arasındaki uyumsuzluğun sebebi hakkında literatürde net bir görüş birliği olmasa da; cinsel kimliğin gelişiminde akranlar ve aile ile olan sosyal ilişkiler gibi çevresel faktörlerin etkisi olduğu iddia edilmektedir (3).

Taiwan'da yaş ortalaması  $19,6 \pm 2,7$  olan 5010 üniversite öğrencisi ile yapılan bir anket çalışmasında cinsiyet memnuniyetsizliği oranı kadınlarda %7,3 ve erkeklerde %1.9 olarak saptanmış. Psikiyatrik sorgulamalarında azımsanamayacak bir kısmının aile kavramı ve ebeveynlik yönünden kendisini yeterince tatmin olmuş hissetmeyen

bireyler olduğu gözlemlenmiş. Bu sorgulamada “*parental bonding instrument (PBI)*” adı verilen, hayatın ilk 16 yılında aile tarafından benimsenen ebeveynlik paternlerini anlamaya yarayan bir değerlendirme sistemi ve yine ebeveynlerin fonksiyonlarını değerlendiren “*Family APGAR (Family Adaptation, Partnership, Growth, Affection, and Resolve)*” sistemi kullanılmış. Sonuçta cinsiyet memnuniyetsizliği olan bireylerin ailesel desteğinin ve ailelerinden gördükleri bakım ve ilginin daha az olduğu; ve cinsiyet memnuniyetsizliği olan kadın bireylere spesifik olmak üzere aşırı korumacı anne ve otoriter anne-baba figürünün daha sıklıkla görüldüğu saptanmıştır (7). Floransa’da Bandini et al. tarafından 109 MtoF bireyle yapılan bir çalışmada bu bireylerin aile tarafından kötü muamele, ihmal, fiziksel, seksüel veya duygusal istismar maruziyet oranının yüksek olduğu tespit edilmiştir (8).

2014 yılında yayınlanan çok merkezli bir çalışmada cinsiyet memnuniyetsizliği olan bireylerin psikiyatrik sorgulamaları yapılarak eşlik eden psikiyatrik bozukluk olup olmadığı sorgulanmış. Eş zamanlı psikotik semptomları olanlar, 17 yaş altındakiler ve dil bariyeri nedeniyle yeterli iletişim kuramayanlar çalışmaya dahil edilmemiş. Yedi yüz yirmi bir bireyle yapılan çalışmada duygulanım bozuklukları ve anksiyete gibi psikolojik bozuklukların bu bireylerde daha sık görüldüğu saptanmıştır (9).

#### **2.4.1.2. Endokrinolojik faktörler**

Endokrin bozucular hormonların sentezini, işlevlerini ve vücuttan eliminasyonunu etkileyebilen, bu sebeple de biyolojik hormonal işleyişi bozabilen kimyasallardır. Gelişimin erken safhalarında üreme sistemi üzerine etki ederek ilerleyen dönemde PKOS gelişimine sebep olabilecekleri düşünülmektedir (10). Takeuchi et al tarafından 2002 yılında yapılan bir çalışmada PKOS tanılı kadınların serum bisphenol A düzeylerinin sağlıklı kadınlara göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu ve total testosteron ile serum bisphenol A düzeyinin korele olduğu bulunmuştur. (11) Yine Takeuchi et al. tarafından yapılan başka bir çalışmada ise PKOS tanılı obez veya obez

olmayan kadınlar ve PKOS olmayan obez kadınlarda serum bisphenol A düzeyi, obez olmayan sağlıklı kadınlara göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (12).

Dickerson et al. tarafından 2011 yılında yayınlanan bir hayvan çalışmasında poliklorine bifenillerin(PCB) perinatal maruziyetinin hormonal yolları etkileyerek üreme sistemi gelişimini bozduğu ve preoptik alandaki nöroendokrin yapıların seksüel açıdan dimorfik yapıda gelişmesine sebep olduğu hipotezi araştırılmış ve PCB'lerin kadın hipotalamusunun seksüel gelişimini bozduğu görülmüştür (13).

#### **2.4.2. Nöroanatomik faktörler**

Bao ve arkadaşları, 2011 yılında yayınladıkları bir çalışmada beyin intrauterin hayatta seksüel farklılaşmasının genital organların farklılaşmasından daha sonra gerçekleştiğini ve kişinin seksüel kimliği ile algısı; homoseksüel, biseksüel veya heteroseksüel olması gibi seksüel yöneliminin postnatal sosyal etmenlerden bağımsız olarak intrauterin hayatta kodlanmış olduğunu iddia etmiştir (14).

"*Transgender*" kimliğinin biyolojik temeline dair hipotezlerin önemli bir kısmı beyin gelişimindeki farklılaşmaya dayandırılmaktadır. Bazı postmortem çalışmalarda "*male to female(MtoF)*" bireylerde bazı subkortikal yapıların feminize olduğu saptanmıştır (15). Bu konudaki erken dönem çalışmalardan bir tanesi kadın ve erkek cinsiyette hacim ve nöron sayısı bakımından dimorfik özellikler gösteren "*bed nucleus of stria terminalis (BST)*" ile ilgilidir. Bu *nucleus*, stria terminalis ile amygdaloid nucleusu bağlayan bir akson demetidir. Çoğunlukla otonom, nöroendokrin ve somatik motor sistemler ile fizyolojik fonksiyonların ve davranışların koordine edilmesinden sorumludur. (16) 1995 yılında Zhou ve arkadaşları östrojen tedavisi altındaki 6 MtoF bireyde yaptıkları ölçümlerde seksüel davranışın gelişiminde gerekli olan *BST*'nin boyut bakımından natal kadın bireylerle benzer olduğunu saptadılar (17).

### **2.4.3.Genetik Faktörler**

Bentz et al. tarafından 102 MtoF, 49 FtoM birey ve 756 cis erkek 915 cis kadın kontrol ile yapılan bir çalışmada CYP17 gen analizi yapılmış ve CYP17 T34C allelinin FtoM transseksualizm ile ilgili olabileceği öne sürülmüştür (18). Foreman et al. tarafından 380 transkadın ve 344 erkek kontrol ile yapılan bir çalışmada, ER $\alpha$ , SRD5A2 ve STS allellerinin cinsiyet memnuniyetsizliği ile ilişkili olabileceği; CM'nin oligojenik bir geçiş gösterebileceği iddia edilmiştir (19). Ancak elimizdeki veriler doğrultusunda transseksüalitenin genetik geçişi veya etkileşimi ile ilgili kesin bir kanıt bulunmamaktadır.

## **2.5. Ayırıcı Tanı**

### **2.5.1. Androjen Duyarsızlık Sendromu**

Testiküler feminizasyon olarak da bilinen androjen duyarsızlık sendromu, seksüel gelişim bozukluklarının en sık görülenlerinden biridir ve androjen reseptörlerinin X'e bağlı bir mutasyon sonucu duyarsızlaşmasından kaynaklanır. 46, XY karyotipindeki bireyin, serum testosteron düzeyi normal düzeyde iken, fenotipin kadın yönünde farklılaşması ile sonuçlanır (20). Komplet, parsiyel ve ılımlı olmak üzere üç formda görülür. Komplet androjen duyarsızlık sendromu olan bireyler ya pubertede primer amenore ile ya da infantil dönemde inguinal bölgede şişliklerle kliniğe başvururlar. Androjenlerden aromatisasyonla oluşan östrojen sonucu sekonder seks karakterleri normal gelişimini tamamlar. Testisin Sertoli hücrelerinden sentezlenen anti-mullerian hormon (AMH) sebebiyle iç genitaler erkek cinsiyet yönünde farklılaşmıştır. Bu hastalar proksimal vajina, overler, serviks ve uterusu sahip değildir. Çoğu zaman kriptorşidizm eşlik eder ve testisler malignite riski taşıdığı için gonadektomi önerilmektedir.

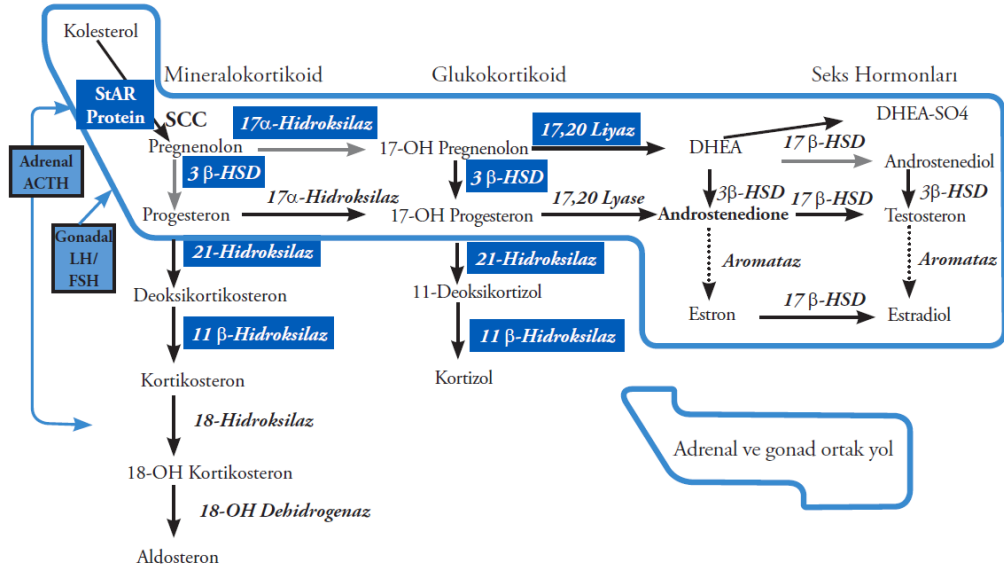
Parsiyel androjen insensitivite sendromunun klinik prezentasyonu dış genitalerin androjene cevaplılık derecesi ile belirlenir. Genellikle mikropenis,

hipospadias ve bifid skrotum görülür. İlimli formda ise dış genitaler normal erkek yönünde farklılaşmıştır ve yetişkinlikte infertilite sebebiyle kliniğe başvururlar (21).

### **2.5.2. Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH)**

Steroid sentez basamaklarındaki 5 enzimden birinin defekti sonucu gelişen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Bu enzimler, 21 hidroksilaz, 11  $\beta$  hidroksilaz, 17  $\alpha$  hidroksilaz, 3  $\beta$  hidroksi steroid dehidrogenaz ve yan zincir klivaj (P450 scc) enzim eksikliğidir. Dünyada en sık görülen tipi 21 hidroksilaz eksikliği iken ülkemizde daha çok 11  $\beta$  hidroksilaz eksikliği görülmektedir (22).

Klasik KAH ve geç başlangıçlı tip olarak iki formu vardır. Klasik KAH tuz kaybettiren form ve basit virilizan form olarak iki tipte görülmekle birlikte, vakaların büyük çoğunluğu tuz kaybettiren formdadır. Bu form yaşamın genellikle ilk haftasında hiponatremi, hipovolemi, bulantı-kusma, dehidratasyon gibi sebeplerle hayatı tehdit eden şok tablosu ile tanı alabilmektedir. Bunun sebebi, 21 hidroksilaz enziminin hem progesterondan deoksikortikosteron hem de 17-OH progesterondan 11-deoksikortizol sentezinde rol oynamasıdır. İlk reaksiyon aldosteron sentezi yolağına ait iken, ikinci reaksiyon kortizol sentezi yolağına aittir. Bu yolağın bloke olmasıyla biriken prekürsör hormonlar diğer yolağa kayarak seks steroidlerine dönüşür ve bu kız çocuklarda eksternal genitalerin virilizasyonuna sebep olur. Ancak sertoli hücreleri ve dolayısıyla AMH bulunmadığından iç genitaler normaldir. Erkek çocuklarda ise eksternal genitaler normal görünür, bu durum erkek çocuklarının kız çocuklarına göre daha geç tanı almasına sebep olabilir. Bu sebeple transbireylerin hormonal değerlendirilmesinde en önemli ayırıcı tanı KAH olmalıdır.



**Şekil 2.** Steroid sentez basamakları (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu, 2019'dan alınmıştır(22). StAR: Steroid Akut Regulator Protein, HSD: Beta Hidroksisteroid Dehidrogenaz)

## 2.6. Tedavi

Öncelikle tüm bireyler hormon profillerinin natal cinsiyetleriyle uyumlu olup olmadığı değerlendirilerek tedaviye uygunlukları açısından incelenmelidir. Kişiler fertilitenin korunması ile ilgili bilgilendirme ve yönlendirme yapılmalı, ayrıca hormon tedavisine başlarken karşıt cinsiyetin seks karakterlerine dair değişimlerin hangi sırayla ve ne kadar sürede gelişmesi öngörüldüğü ve hormona bağlı yan etkiler ile ilgili bilgilendirme yapılmalıdır.

Transgender kadın, yani “male to female” (MtoF) bireylerin tedavisinde östrojen preparatları, antiandrojen ilaçlar ve GnRH analogları kullanılır. Tedavi başlanmadan önce muhakkak bir psikiyatristin onayı gereklidir.

### 1- Östrojen

Estradiol (2-6 mg/gün, po)

Estradiol transdermal patch (0.025-0.2 mg/gün, tts)

Estradiol valerate (5-30 mg im, her 2 haftada 1)

Estradiol cypionate (2-10 mg im, her hafta)

2- Anti-androjen / GnRH agonisti

Spirolactone 100-300 mg/gün, po

Cyproterone acetate 25-50 mg/gün, po

Goserelin acetate 3.75 mg/ay, sc

Transgender erkek, yani "*female to male (FtoM)*" bireylerin tedavisinde ise testosteron preparatları kullanılır.

1- Testosteron enanthate /cypionate 100-200 mg, 2 haftada bir, im

2- Testosteron undecanoate 1000mg, 12 haftada bir, im

3- Testosteron gel %1.6 50-100 mg/gün, transdermal

4- Testosteron patch 2.5-7.5 mg/gün, transdermal

## 2.7. Takip

Transgender erkeklerde tedavinin ilk yılında üç ayda bir, daha sonra 6 ayda veya yılda bir virilizasyon ve yan etkilerin takibi açısından izlenmelidir. Eğer testosteron düzeyi natal erkekte beklenen aralığa (400-700 ng/dl) gelmezse, istenilen düzeye gelene kadar 3 ayda bir ilaç dozu ayarlanarak izleme devam edilmesi önerilir. Hematokrit, vücut ağırlığı, tansiyon ve lipid düzeylerinin ilk yıl 3 ayda bir daha sonra yılda bir veya iki kez izlemi önerilir. Kemik mineral dansitometri tetkiki, testosteron tedavisini bırakan, tedaviye uyumlu olmayan veya osteoporoz için risk faktörü bulunanlarda önerilir. Mastektomi yapılanada natal kadınlarda önerilen meme kanseri tarama programına bireyin yaşına göre uyulması, mastektomi sonrasında ise taramanın meme muayenesi ile yapılması önerilir. Ooferektomi hormonal geçiş tamamlandıktan sonra göz önünde bulundurulabilir (3).



Cinsiyet değişikliği, 743 Sayılı Medeni Kanun'a 4.5.1988 tarihli 3444 sayılı Kanun ile dahil edilmiştir. Yapılan bu kanun değişikliği neticesinde Türkiye, Avrupa'da cinsiyet değişikliğini öngören beşinci ülke olmuştur. 4721 Sayılı Türk Medeni Kanunu'nun m.40 hükmü ile günümüzde de geçerli olan son düzenleme getirilmiştir. Buna göre, cinsiyet değiştirmek isteyen kimse mahkemeye şahsen başvurarak cinsiyetinin değiştirilmesini talep edebilecektir. (1) İstem sahibinin 18 yaşını doldurmuş olması (2)Evli olmaması, (3)Transseksüel yapıda olup cinsiyet değişikliğinin ruh sağlığı açısından zorunluluğunu bir eğitim araştırma hastanesinden alınacak resmi bir sağlık kurulu raporuyla belgelemiş olması şartları aranacaktır. Bu izni alan başvuru sahibi yani cinsiyet değiştirmek isteyen kişi tıbbi yöntemlere uygun bir cinsiyet değiştirme ameliyatı sonucunda cinsiyetini değiştirdiğini ispat ederek nüfus sicilinden cinsiyetinin değiştirilmesini talep edebilecektir.

Transgender erkeklerde hormon tedavisi sonrası beklenen 1 ile 6 ay arasında değişen bir sürede ciltte yağlanma, bazı kişilerde akne gelişimi, yağ dağılımının erkek tipine dönüşmesi, menstruasyonun kesilmesi, klitoral büyüme ve vajinal atrofi gelişmesi beklenir. Altıncı onikinci aylar arasında başlamak üzere yüz ve vücutta kıllanmanın artışı, erkek tipi saç dökülmesi gelişmesi, kas kitlesinin ve kas gücünün artması beklenir. Transgender erkeklerde yan etki olarak en sık eritrositoz (Hct>50) görülmek üzere, transaminaz yüksekliği, serebrovasküler hastalık, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, meme ve uterin kanserlerin gelişme riski vardır.

"Male to female" bireylerde ise ilk yıl 3 ayda bir serum testosteron ve östrojen düzeyleri ölçülmeli, daha sonra yılda bir veya iki kez takibe devam edilmelidir. Serum testosteronu 50 ng/dl'yi geçmemeli, serum östradiolü ise pik fizyolojik aralık olan 100-200 pg/ml düzeyini aşmamalıdır. Spironolakton kullananlarda serum elektrolitleri de takibe eklenmelidir. Rutin kanser taramaları trans olmayan bireylerde önerildiği gibi devam ettirilmelidir. Bazal kemik mineral dansitometri ölçümü önerilir.

Transgender kadınlarda hormon tedavisi ile ses değişikliği olmaz. Bu bireyler ses terapisi konusunda özelleşmiş kulak burun boğaz uzmanlarına yönlendirilebilir.

Bunun dışında seksüel isteğin azalması ve spontan ereksiyonların azalması 1-3 ay arasında olan ve ilk görülen etkilerdir. Bunu yağ dağılımının kadın tipi yönünde değişmesi, kas kitle ve kuvvetinin azalması, ciltte yumuşama, cildin yağlılığının azalması, meme büyümesi ve testiküler hacmin azalması izler(3). Bu bireylerde tedavi ile beklenen olası yan etkiler tromboemboli, makroprolaktinoma, meme kanseri, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, kolelithiazis ve hipertrigliseridemidir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Aralık 2018 ve eylül 2019 tarihleri arasında psikiyatri hekimi tarafından DSM-5 kriterlerine göre cinsiyet memnuniyetsizliği tanısı konularak endokrinoloji polikliniğine yönlendirilen "female to male" trans bireyler arasından daha önce hiç karşıt cinsiyet yönünde hormon kullanımı olmamış veya olmuşsa en az 3 aylık bir ara vermiş olan 39 kişi seçilerek çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak ise benzer yaş aralığında, herhangi bir ilaç kullanımı olmayan ve psikiyatrik problemi bulunmayan 19 sağlıklı natal kadın birey seçildi.

Çalışmamız için Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alınmış olup, 09.2018.554 protokol no'lu ve 13.07.2018 onay tarihli etik kurul onayımız mevcuttur. Çalışmaya katılan tüm bireyler yapılacak tetkik ve değerlendirmeler ile ilgili bilgilendirilerek aydınlatılmış onamları alındı.

Çalışmadan hariç tutulma kriterleri 18 yaşın altında ve 50 yaşın üzerinde olmak, psikiyatri tarafından herhangi bir ek bozukluk saptanmış olması, inksüel patolojiler, herhangi bir nörolojik, endokrinolojik veya metabolik hastalık varlığı, psikiyatrik veya metabolik açıdan ilaç tedavisi almakta olmak, ya da daha önce seksüel fonksiyon bozukluğu tespit edilmiş olmak, halen hormon tedavisi kullanımı, geçirilmiş ooferektomi ve düşük entelektüel kapasite olarak belirlendi.

Çalışmaya dahil edilen bireylerin yaş, eşlik eden hastalıklar, kronik ilaç kullanımı, sigara ve alkol tüketimi sorgulandı. Vaka grubundaki bireylerin daha önce karşıt yönde hormon kullanımı olup olmadığı sorgulandı. Transseksualizm grubunda daha önce karşıt cinsiyet yönünde hormon kullanımı olmuş olan birey sayısı yalnızca 4 iken bu bireylerin tümü son 3 ay içerisinde testosteron alımı olmayan bireylerdi.

Hastalar polikliniğimize ilk başvuru sırasında boy, kilo ve vücut kitle indeksi (VKİ) açısından değerlendirildi. Kas gücünü değerlendirmek amacıyla "El kavrama gücü ölçüm testi (handgrip strength test)" uygulandı. El ve ön kol kaslarının maksimum kasılma gücünü ölçmek amacıyla her iki üst ekstremiteden üç kez yapılan ölçümlerin ortalaması alındı. Çalışmaya aldığımız bireylerin klinik hiperandrojenizm durumunu derecelendirebilmek amacıyla tüm dünyada yaygın olarak hirsütizm skorlamasında kullanılan Ferriman-Gallwey skorlaması(F-G) uygulandı. Buna göre vücudun farklı 9 bölgesindeki kıllanma dağılımı tek bir kişi tarafından değerlendirilerek skorlama yapıldı.

Foliküler fazın 2-5. Günleri arasında olacak şekilde bu bireylere insülin eşliğinde 75 gr oral glikoz tolerans testi (OGTT), FSH, LH, estradiol, 17-OH progesteron, total testosteron, seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) , prolaktin, androstenedion, DHEAS, TSH; AST, ALT, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, high sensitive CRP (HsCRP) tetkikleri yapıldı. Bu verilerle serbest androjen indeksi (FAI) "total testosteron( $\mu\text{g/L}$ )/ SHBG( $\text{nmol/L}$ ) x 100" formülü ile hesaplandı. HOMA- $\beta$ , "360 x açlık insülini( $\text{mU/L}$ )/ [açlık glikozu ( $\text{mg/dl}$ ) -63]" formülü ile; HOMA-IR ise "açlık insülini( $\text{Mu/L}$ ) x açlık glikozu( $\text{mg/dl}$ )/ 405" formülü ile hesaplandı.

OGTT verilerini değerlendirmek için ise eğri altında kalan alan [*area under the curve- AUC*] "[plazma açlık glikozu + (30.dk glikozu x 2) + (60.dk glikozu x 3) + (120.dk glikozu x 2)] / 4 " formülü ile glikoz ve insülin için ayrı ayrı hesaplandı.

Çalışmaya alınan tüm bireyler polikistik over sendromu varlığı, konjenital adrenal hiperplazi varlığı açısından değerlendirildi. Polikistik over sendromu (PKOS) tanı kriterleri açısından 2004'te revize edilmiş olan 2003 Rotterdam Kriterleri kullanıldı. Bu kriterlerden 2/3'ünü gösteren bireyler PKOS kabul edildi. Bu kriterler

(1) oligo veya amenore varlığı (2) klinik ve/ veya biyokimyasal hiperandrojenizm, (3) pelvik ultrason görüntülemesinde polikistik overlerin gösterilmesidir. Konjenital adrenal hiperplazi açısından ise 17-OH progesteron düzeyleri 2 µg/L üzerinde olan bireylere ekartasyon amaçlı ACTH stimülasyon testi uygulandı.

### 3.1. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin analizi "IBM SPSS Statistics 23" programı kullanılarak yapıldı. Grup verilerinin karşılaştırılması non parametrik testlerden Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Ki-kare testi ile iki grup arasındaki nominal değerlerin farklılıkları araştırıldı. İki grup arasında anlamlı farklılık bulunan parametrelerin korelasyon analizi ise Spearman testi ile yapıldı. p değeri <0,05 sınırında anlamlı kabul edildi. Veriler ortalama± standart deviasyon olarak gösterilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Tüm Vakaların Analizi

Cinsiyet memnuniyetsizliği grubunda 39 birey mevcut olup, yaş ortalamaları 24,15±4,6 idi. Kontrol grubunda ise 19 birey olup, yaş ortalamaları 26,2±6,03 olarak saptandı. Her iki grup arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı. Sigara kullanım oranı vaka grubunda %82(n=32); kontrol grubunda ise %21(n=4) olarak bulundu(p<0,001). Alkol kullanımı ise vaka grubunda %79,4(n=31); kontrol grubunda ise %63,1(n=12) olarak saptanmış olup iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı(p=0,192). PKOS varlığı açısından bakıldığında ise vaka grubunda %15 (n=6), kontrol grubunda ise %5,2 (n=1) olarak saptandı, istatistiksel açıdan iki grup arasında anlamlı fark yoktu(p=0,405).

Öncelikle her iki grupta PKOS tanısı konulan bireyler de dahil olmak üzere tüm vakaların istatistiksel analizi yapıldı. Buna göre her iki grup arasında vücut ağırlığı,

sistolik ve diastolik kan basıncı, F-G açısından arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. (Tablo 2) (p değeri sırasıyla 0,12; 0,13; 0,82) Vücut kitle indeksi ortalaması vaka grubunda  $[26,13 \pm 6,12]$  , kontrol grubunda  $[22,8 \pm 3,34]$  ve p değeri 0,031 olarak bulundu. Bel çevresi ise vaka grubunda ortalama  $[83,05 \pm 14,01]$  kontrol grubunda  $[72,3 \pm 9,32]$  ve p değeri 0,002 olarak saptandı (Tablo 2).

**Tablo 2.** Transseksualizm ve kontrol grubunun ortalama değerlerinin karşılaştırılması (VKİ: Vücut Kitle İndeksi, F-G: Ferriman Gallwey)

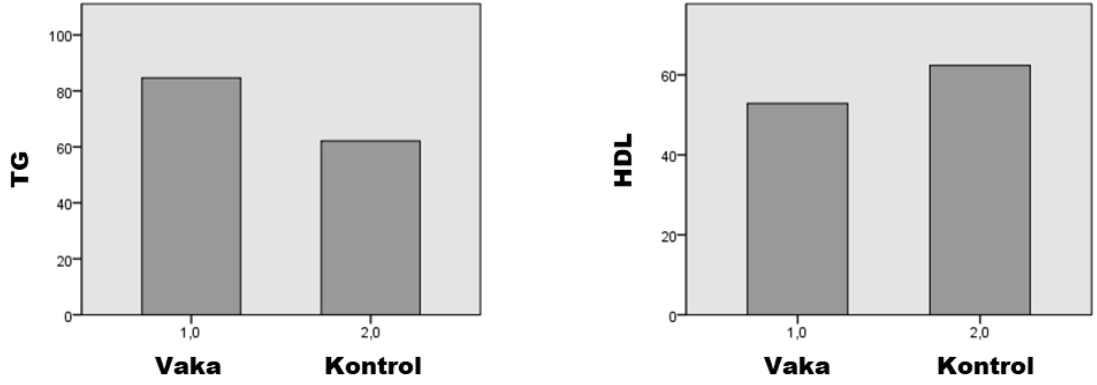
	Cinsiyet Memnuniyetsizliği (n=39)	Kontrol (n=19)	P
Yaş (Yıl)	24,15± 4,6	26,2± 6,03	0,112
Vücut ağırlığı(kg)	69,05± 16,01	61,8± 8,6	0,121
VKİ	26,13± 6,12	22,8± 3,34	<b>0,031</b>
Bel çevresi (cm)	83,05± 14,01	72,3± 9,32	<b>0,002</b>
Sistolik arteryel basınç (mmhg)	119,94± 14,01	114,55± 7,6	0,133
Diastolik arteryel basınç(mmhg)	78,66± 16,4	76,05± 11,02	0,817
F-G Skoru	4,73± 3	4,31± 2,68	0,707

Metabolik değerlere bakıldığında ise trigliserid ve HDL düzeylerinin her iki grup arasında anlamlı ölçüde farklı olduğunu gördük. Vaka grubunda trigliserid ortalama değeri  $84,65 \pm 42,75$ ; kontrol grubunda ise  $62,15 \pm 20,33$  ve p değeri 0,038 olarak bulundu. HDL açısından bakıldığında ise vaka grubunda ortalama  $52,86 \pm 8,25$ ; kontrol grubunda ise  $62,37 \pm 12,16$  ve p değeri 0,04 olarak karşımıza çıktı. Bunun yanında açlık kan şekeri, total kolesterol ve LDL gibi verilerde anlamlı farklılık bulunmadı. (p değerleri sırasıyla 0,293; 0,576; 1).

**Tablo 3.** İki grup arası bazı metabolik ve hormonal parametrelerin karşılaştırılması

	CM (n=39)	Kontrol (n=19)	P
Açlık kan şekeri (mg/dl)	85,42± 7,22	83,31± 6,28	0,293
Trigliserid (mg/dl)	84,65± 42,75	62,15± 20,33	<b>0,038</b>
Total kolesterol (mg/dl)	179,71± 40,02	178,93± 21,17	0,576
LDL (mg/dl)	109,84± 34,12	104,06± 17,36	1
HDL (mg/dl)	52,86± 8,25	62,37± 12,16	<b>0,04</b>
IGF-1 (µg/L)	199,82± 57,60	172,75± 58,58	0,056
FSH (U/L)	7,11± 2,32	8,07± 3,74	0,188
LH (U/L)	6,25± 2,95	6,61± 2,44	0,426
Estradiol (ng/L)	56,39± 53,68	52,77± 21,51	0,375
Total testosteron (µg/L)	0,69± 0,27	0,47± 0,24	<b>0,004</b>
SHBG (nmol/L)	52,8± 24,25	70,2± 34,30	0,056
FAI	1,63± 1,03	0,96± 1,06	<b>0,001</b>
Androstenedion (µg/L)	3,65± 1,49	2,74± 1,53	<b>0,008</b>
DHEAS (µg/L)	291,73± 125,91	223,58± 102,49	<b>0,042</b>
Prolaktin (µg/L)	19,6± 8,59	18,28± 10,03	0,351
17-OH progesteron (µg/L)	1,15± 0,49	1,1± 0,73	0,458
HsCRP (mg/L)	2,41± 2,58	1,61± 2,06	0,297
Kas gücü	28± 4,7	24,08± 4,05	<b>0,006</b>
HOMA-IR	2,41± 1,55	1,66± 0,57	0,070
HOMA-β	212,371± 178,23	155,49± 94,47	0,236
AUC (Glikoz)	212,14± 44,25	201,39± 41,49	0,502
AUC (İnsülin)	128,05± 100	73,54± 57,98	<b>0,004</b>

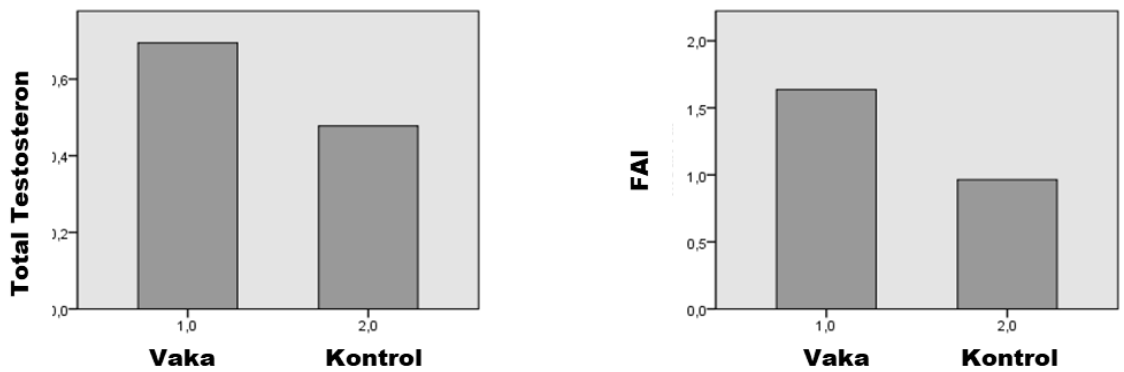
(LDL: Low Density Lipoprotein, HDL: High Density Lipoprotein, IGF-1: Insulin Benzeri Büyüme Faktörü, SHBG: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin, FAI: Free Androgen Index, DHEAS: Dihidroepiandrosetenedion Sülfat, HsCRP: High Sensitive C Reaktif Protein, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance, HOMA-β: Homeostatic Model Assessment of β-cell function, AUC: Area Under the Curve)



**Şekil 3.** İki grup arası anlamlı farklılık gözlenen metabolik parametreler

(TG: Trigliserid, HDL: High Density Lipoprotein)

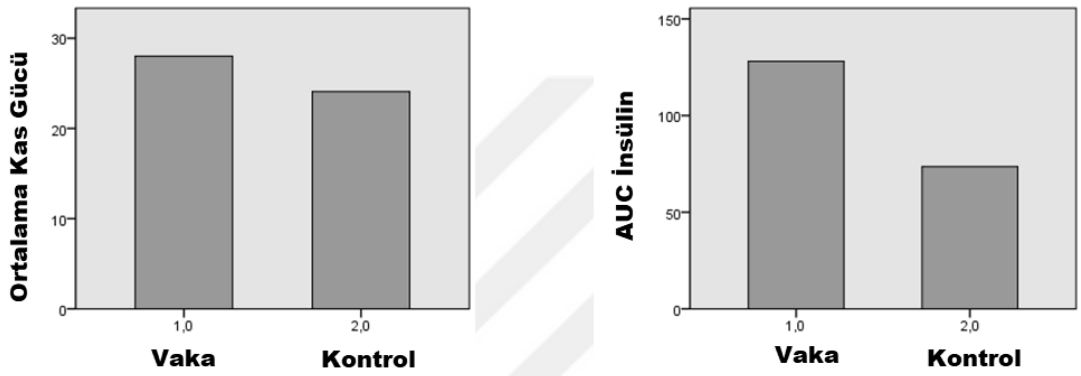
Hormonal değerlere bakıldığında ise total testosteron vaka grubunda ortalama  $[0,69 \pm 0,27]$  ; kontrol grubunda ise  $[0,47 \pm 0,24]$  olarak saptanmış olup, iki grup arasında anlamlı farklı görüldü. ( $p=0,004$ ) FAI'nin de vaka grubunda  $[1,63 \pm 1,03]$  ; kontrol grubunda  $[0,96 \pm 1,06]$  ortalama ile iki grup arasında anlamlı derecede farklı olduğu izlendi. ( $p=0,001$ ). Androstenedion ve DHEAS açısından da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ( $p$  değeri= 0,008; 0,042) IGF-1, FSH, LH, estradiol, SHBG, prolaktin ve 17-OH progesteron değerlerinde gruplar arası anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3).



**Şekil 4.** Total testosteron ve FAI karşılaştırılması

(FAI: Free androgen index)

Her iki üst ekstremite için üç kez ölçümle belirlenerek ortalaması alınan kas gücü değerlerinin iki grup arası kıyaslanmasında vaka grubunda  $28 \pm 4,7$ ; kontrol grubunda ise  $24,08 \pm 4,05$  ortalaması ile gruplar arası anlamlı olarak farklılık olduğu saptandı. ( $p=0,006$ ) High sensitive CRP, HOMA-IR VE HOMA- $\beta$  her iki grup arasında anlamlı farklılık göstermedi. AUC(Glikoz) değeri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmazken AUC(İnsülin) açısından anlamlı fark saptandı ( $p=0,004$ ).



**Şekil 5.** Her iki grup arası kas gücü ortalaması ve insülin açısından area under the curve değeri karşılaştırılması (*AUC: Area under the curve*)

#### 4.2. PKOS Vakaları Dışlandıktan Sonra Yapılan Analiz

Çalışmaya katılan tüm bireyler arasında transseksualizm grubunda 6, kontrol grubunda ise 1 kişi 2003 Rotterdam PKOS tanı kriterlerine göre PKOS tanısı aldı. Bu bireyler hariç tutulduğunda elde edilen ortalama değerler ve p değerleri ise tablo 4'te gösterilmiştir.

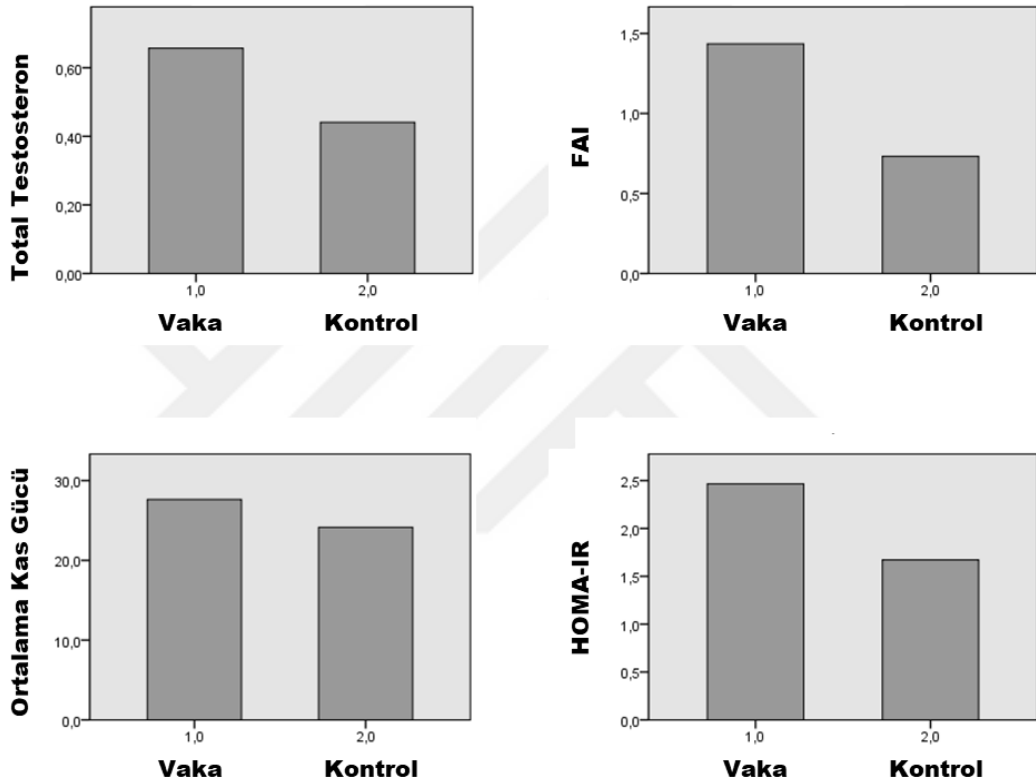


**Tablo 4.** PKOS tanılı bireyler dışlandıktan sonra iki grup karşılaştırılması

	CM (n=32)	Kontrol (n=18)	P
Yaş (Yıl)	24,25± 4,93	26,38± 6,15	0,092
Vücut Ağırlığı (kg)	69,13± 16,13	61,54± 8,76	0,110
VKİ	26,26± 6,1	22,57± 3,23	<b>0,017</b>
Bel Çevresi(cm)	84,32± 14,87	71,94± 9,44	<b>0,001</b>
F-G Skoru	4,12± 2,17	4,27± 2,76	0,975
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	85,90± 7,70	83,38± 9,44	0,253
Trigliserid (mg/dl)	86,96± 44,93	61,73± 20,98	<b>0,029</b>
Total Kolesterol (mg/dl)	183,06± 41,75	177,73± 21,33	0,888
LDL(mg/dl)	112,29± 36,09	103,93± 17,97	0,935
HDL (mg/dl)	53,29± 8,08	61,4± 11,92	<b>0,013</b>
IGF-1 (µg/L)	204,45± 62,23	166,46± 54,77	<b>0,027</b>
FSH (U/L)	7,26± 2,47	8,22± 3,79	0,203
LH (U/L)	6,06± 2,49	6,65± 2,51	0,402
Estradiol (ng/L)	57,85± 58,35	53,81±21,64	0,342
Total testosteron (µg/L)	0,65± 0,22	0,44± 0,19	<b>0,002</b>
SHBG (nmol/L)	55,55± 24,22	72,84± 33,25	0,064
FAI	1,45± 0,84	0,73± 0,4	<b>0,001</b>
Androstenedion(µg/L)	3,47± 1,47	2,45± 0,86	<b>0,008</b>
DHEAS(µg/L)	283,76± 127,44	208,51± 80,92	0,057
Prolaktin(µg/L)	19,89±7,46	18,23± 10,33	0,232
17-OH progesteron(µg/L)	1,14± 0,47	0,90± 0,34	0,256
HsCRP (mg/L)	1,93± 1,94	1,61± 2,06	0,542
Kas gücü	27,62± 4,91	24,14± 4,15	<b>0,029</b>
HOMA-IR	2,46± 1,41	1,67± 0,59	<b>0,026</b>
HOMA-β	215,28± 184,57	154,72± 97,15	0,203
AUC (Glikoz)	214,67± 36,76	200,01± 42,24	0,266
AUC (İnsülin)	117,69± 61,41	72,88±59,59	<b>0,003</b>

(LDL: Low Density Lipoprotein, HDL: High Density Lipoprotein, IGF-1: Insulin Benzeri Büyüme Faktörü, SHBG: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin, FAI: Free Androgen Index, DHEAS: Dihidroepiandrosetenedion Sülfat, HsCRP: High Sensitive C Reaktif Protein, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance, HOMA-β: Homeostatic Model Assessment of β-cell function, AUC: Area Under the Curve)

PKOS tanılı bireyler dışlandıktan sonra bakılan değerlerde total hasta grubunda olduğu gibi total testosteron, FAI, androstenedion ve kas gücü her iki grupta anlamlı ölçüde farklı çıkmıştır. Bu parametrelere ek olarak HOMA-IR ortalama değerinin de vaka grubunda  $[2,46 \pm 1,41]$  ; kontrol grubunda  $[1,67 \pm 0,59]$  değeri ile anlamlı olarak farklılık gösterdiği görüldü ( $p=0,0026$ ). Ancak total grubun aksine PKOS negatif grupta DHEAS açısından iki grup arasında farklılık gözlenmedi ( $p=0,057$ ).

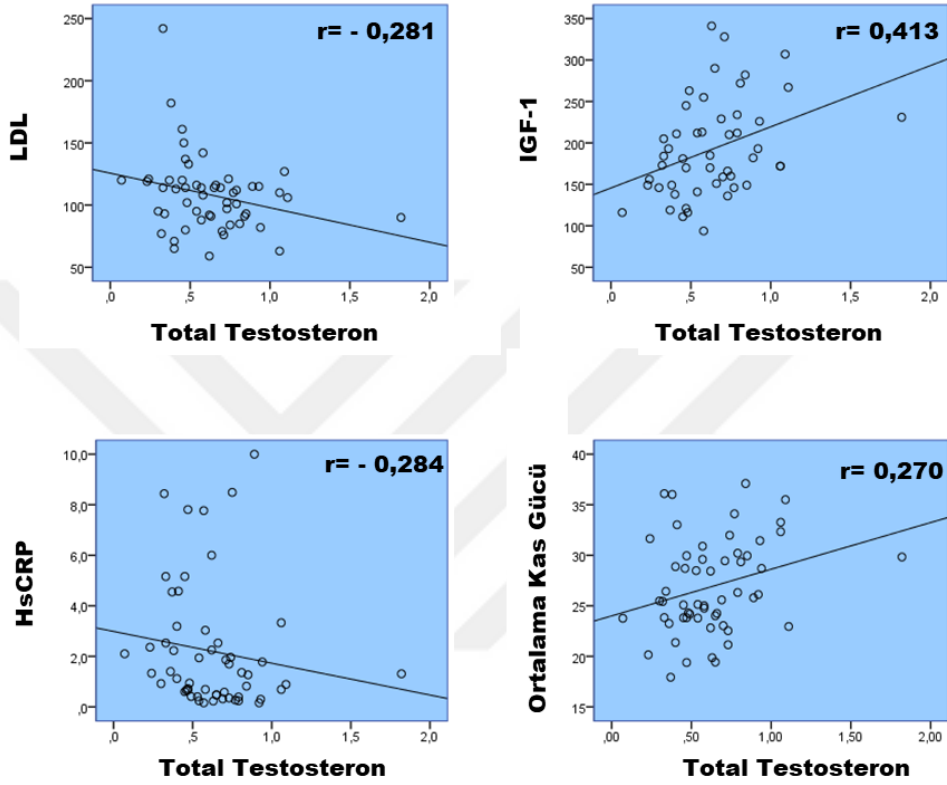


**Şekil 6.** PKOS tanılı vakalar dışlandıktan sonra vaka ve kontrol grupları arası total testosteron, FAI, ortalama kas gücü ve HOMA-IR karşılaştırılması (PKOS: Polikistik over sendromu, FAI: Free androgen index, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance)

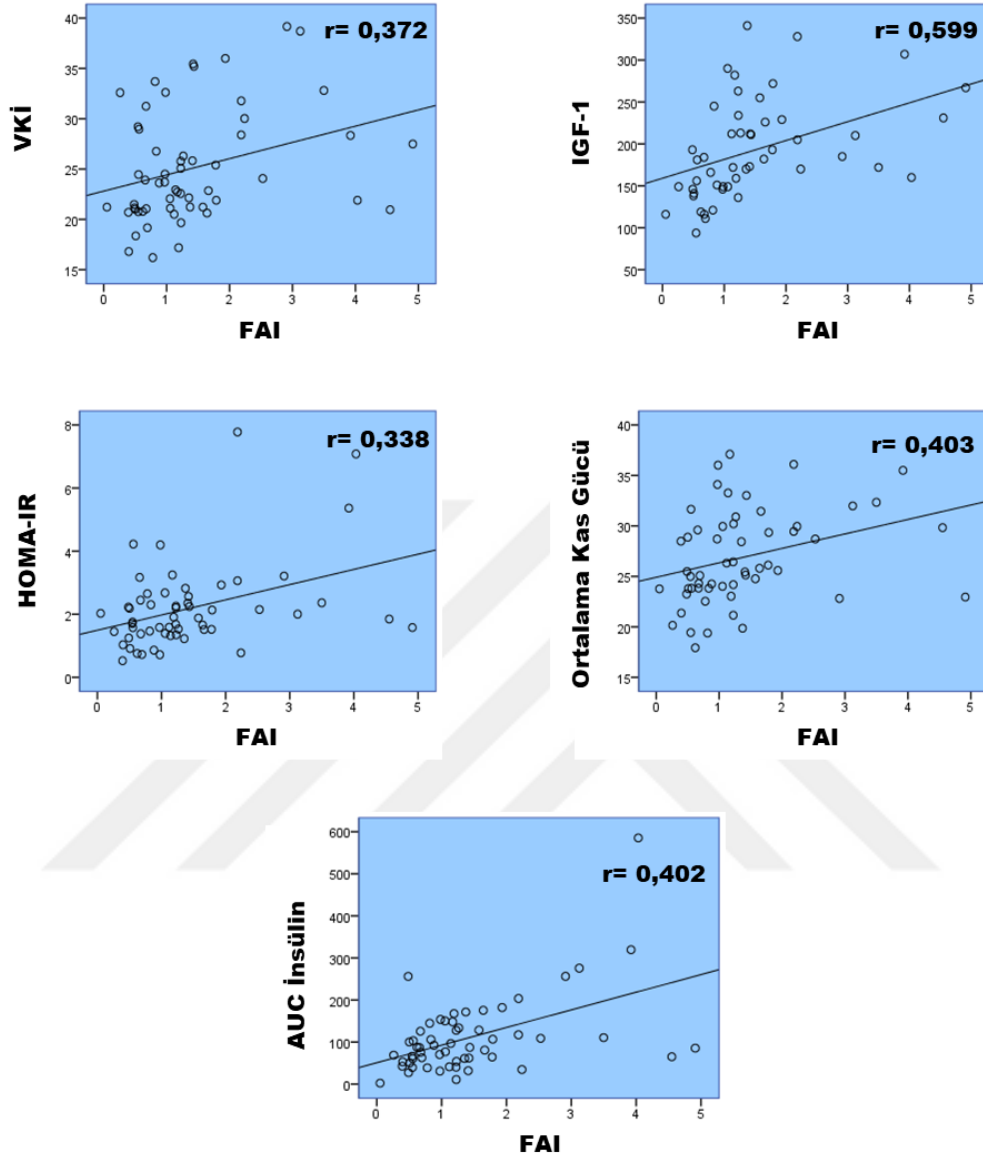
### 4.3. Korelasyon Analizi

Korelasyon açısından total testosteron, FAI, ortalama kas gücü, IGF-1, LDL, HsCRP, 17-OH progesteron, VKİ, AUC ve HOMA-IR arasındaki ilişki incelendi. Total testosteron; ortalama kas gücü, IGF-1, LDL, HsCRP ve 17-OH progesteron ile ilişkili

bulundu. FAI ise hem ortalama kas gücü hem de IGF-1 ile ilişkiliyken; LDL ve HsCRP ile ilişkisiz, ancak VKİ ve HOMA-IR ile anlamlı ölçüde ilişkili bulundu. Ortalama kas gücünün sadece total testosteron ve FAI'den, HsCRP'nin ise sadece total testosteron ve VKİ'den etkilendiği görüldü.

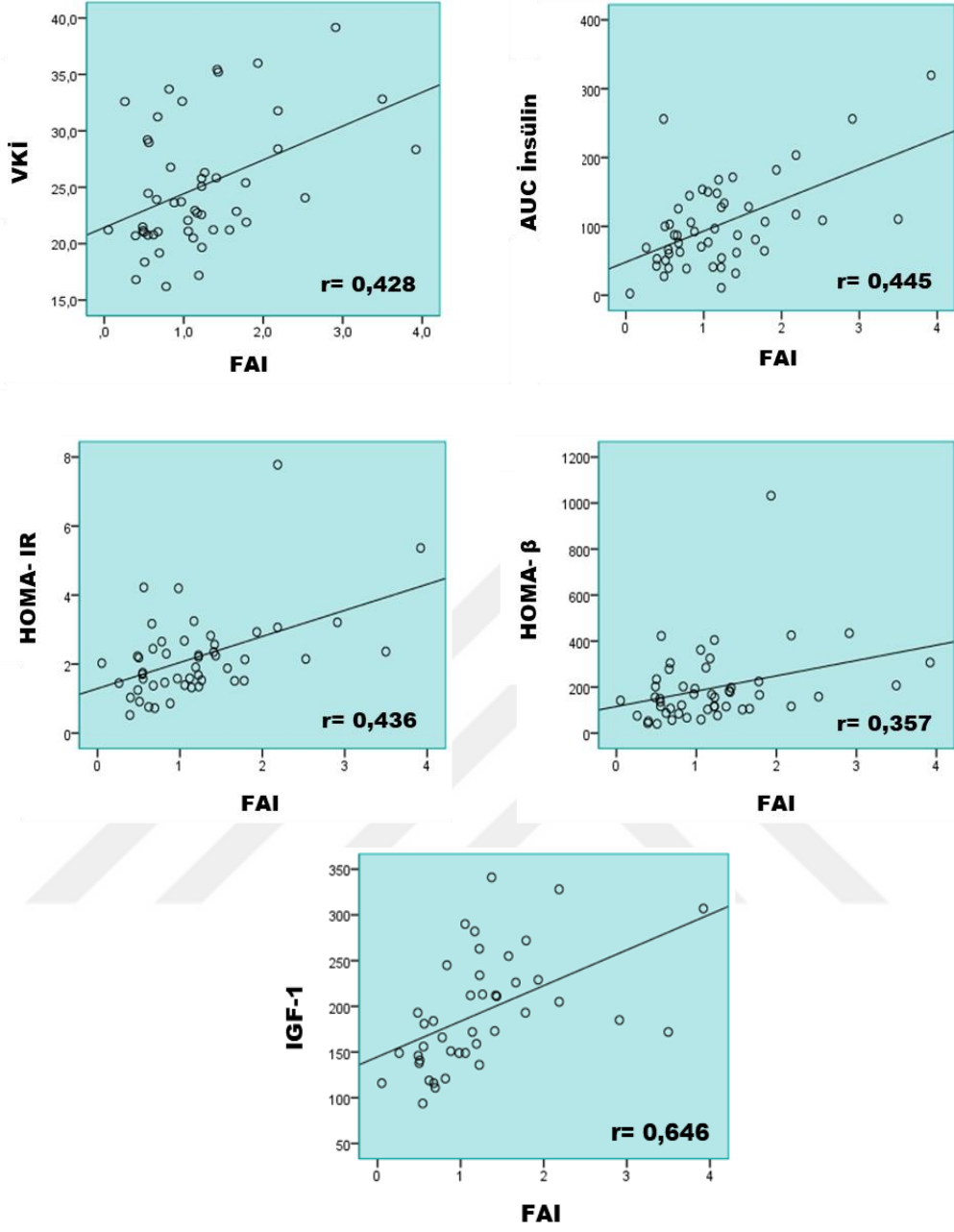


**Şekil 7.** Total testosteron ve kas gücü, IGF-1, LDL, HsCRP, 17-OH progesteron ilişkisi (LDL: Low Density Lipoprotein, HsCRP: High sensitive C-reaktif protein)



**Şekil 8.** FAI kas gücü, 17-OH progesteron, IGF-1, HOMA-IR, VKİ karşılaştırması.  
(FAI: Free androgen index, VKİ: Vücut kitle indeksi, IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance, AUC: Area under the curve)

PKOS tanılı bireyler dışlandıktan sonra yapılan korelasyon analizinde, FAI'nin VKİ ( $p=0,002$ ), IGF-1 ( $p<0,001$ ), HDL, ortalama kas gücü ( $p=0,002$ ), HOMA-IR ( $p=0,002$ ) ve HOMA- $\beta$  ( $p=0,012$ ), AUC insülin ( $p=0,001$ ) ile istatistiksel olarak anlamlı ve kuvvetli düzeyde ilişkili olduğu görüldü (Şekil 9).



**Şekil 9.** PKOS tanılı bireyler çıkarıldıktan sonra yapılan korelasyon analizi (VKİ: Vücut kitle indeksi, AUC: Area under the curve, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance, HOMA-β : Homeostatic model assessment of β-cell function, FAI: Free androgen index)

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmaya başlarken amacımız DSM-5 kriterlerine göre cinsiyet memnuniyetsizliği tanısı alarak psikiyatri tarafından polikliniğimize hormon tedavisi başlanması açısından yönlendirilen bireylerin metabolik ve hormonal parametrelerini karşıt cins yönünde hormon tedavisi öncesinde değerlendirmek ve natal kadın bireylerle aralarında farklılık olup olmadığını tespit etmektir.

Çalışmaya alınan tüm bireyler incelendiğinde transerkek grubunda PKOS oranının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı. Yine transerkeklerde hormon analizlerinde total testosteron, FAI, androstenedion, DHEAS daha yüksek tespit edildi. Bu grupta androjen düzeyleri ile doğru orantılı şekilde kas gücü de artmış bulundu.

PKOS tanısı konmuş olan bireyler dışlanarak yapılan analizde ise DHEAS hariç olmak üzere bu anlamlı farklılığın devam ettiği görüldü. Vaka grubunda ortalama total testosteron düzeyi kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde yüksek tespit edildi. Hormon naif olarak kabul edilen bu 39 bireyde kontrol bireyelerine göre total testosteron ve FAI düzeylerinin anlamlı ölçüde yüksek olması altta yatan başka bir hiperandrojenemi sebebine işaret ediyor olabilir.

Daha önce bir çok çalışmada FtoM bireylerde hiperandrojenemi oranının yüksek olduğu ve bu hiperandrojenemi daha çok PKOS ilişkili olduğu gösterilmiştir. İspanya'da Becerra- Fernandez et al. Tarafından 77 "female to male" transgender birey ile yapılan retrospektif ve tanımlayıcı özellik gösteren bir çalışmada bu bireylerde hiperandrojenemi ve PKOS sıklığının artmış olduğu gösterilmiştir. (23) Sözü geçen çalışmada serbest testosteron değeri 0,028 nmol/L düzeyinin üzerinde olan bireyler hiperandrojenemik olarak değerlendirilmiş ve 77 katılımcıdan %49,4'ünün (n=38) hiperandrojenemik olduğu saptanmıştır. Rotterdam kriterlerine göre ise 77 bireyden %36,6'sı (n=28) PKOS ile uyumlu bulunmuştur. Ayrıca hiperandrojenizm grubunda LH değerlerinin anlamlı ölçüde yüksek saptanmış olmasının androjen yüksekliğinin büyük oranda overyan kaynaklı olduğunu

düşündürdüğü belirtilmiştir. Çalışmanın kısıtlılıkları ise kontrol grubu bulunmayışı ve alkol alımı/ sigara kullanımı gibi verilerin toplanamamış olması olarak belirtilmiştir. Bizim çalışmamız bu anlamda bu eksikleri gidermesi yönünden literatüre yenilik getirme özelliği taşımaktadır. Ayrıca çalışmamızda PKOS tanılı bireyler her iki gruptan da dışlanarak istatistiksel analiz tekrarlandığında transseksualizm grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde androjen yüksekliği devam etmesi mevcut hiperandrojenemiye açıklayacak başka etiyolojik faktörler araştırılması gerekliliğini doğurmaktadır.

Mueller et al. tarafından 2008 yılında yayınlanan başka bir çalışmada ise 61 sağlıklı FtoM birey ve 94 kontrol cis kadın karşılaştırılmış. Hiperandrojenemi sınırı olarak yine 0,028 nmol/L serbest testosteron sınırının referans alındığı çalışmada FtoM kolunda kontrol grubuna kıyasla hiperandrojenemi vaka grubunda %44,3 (n=27) ve kontrol grubunda %20,2 (n=19) olarak görülmüş, buna karşılık Rotterdam kriterlerine göre PKOS oranı vaka grubunda %14,8 (n=9) ve kontrol grubunda %12,8 (n=12) olarak saptanmıştır. P değerleri ise söz konusu parametreler için sırasıyla 0,002 ve 0,909 olarak saptanmıştır. Hiperandrojeneminin altta yatan başka bir nedeni olarak daha önce testosteron kullanımı olabileceği düşünülmüş. Bu çalışmada hormon tedavisi öncesi veriler değerlendirilmiş ancak potansiyel self-medikasyon açısından sorgulama yapılmamış olmasını çalışmanın kısıtlılığı olarak vurgulamışlar (24).

Kas gücü bakımından vaka grubunun kontrol grubuna göre belirgin üstün olması ise, vaka grubundaki androjen yüksekliği ile açıklanabilir. Kogure et al. tarafından 40 PKOS ve 40 sağlıklı kadın ile yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında, PKOS kolunda total testosteron(p<0,01) ve FAI(p<0,01) yüksek ve SHBG (p<0,04) düşük bulunmuştur. İzometrik handgrip stres testi ile bakılan kas gücü analizi sonucu PKOS kolunda kas gücü anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır (p=0,03) (25). Hwang et al. tarafından Taiwan'da 50 yaş üzeri erkek ve kadınlarla yapılan bir çalışmada androjen düzeyleri ile kas gücü arasındaki ilişki incelenmiş, FAI ve testosteronun kas gücü ve kas kütlesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. 50 yaş üzeri kadınlarda her ne kadar

testosteron seviyesi aynı yaştaki erkeklere göre daha düşük olsa da kas gücü ile ilişkisinin erkeklerdekine benzer olduğu dikkat çekmektedir (26). Çalışmamızda da androjen düzeyleri ile kas gücü arasında pozitif korelasyon tespit edilmiş olup vaka grubunda anlamlı olarak yüksek bulunan kas gücü değerleri hiperandrojenemi ile ilişkilendirilmiştir. Ancak literatürde transerkek bireylerde kontrollerle kıyaslanarak kas gücü analizi daha önce incelenmemiş olduğun için bizim çalışmamız bu açıdan ilk olma özelliğine sahiptir.

Çalışmamızda total testosteron, yalnızca kas gücü ile değil IGF-1, LDL, HsCRP ve 17 OH progesteron ile de ilişkili bulundu (Şekil 7). Luo et al. tarafından 2016 yılında yayınlanan bir çalışmaya 9 PKOS tanılı ve düşük geçirmiş; 20 PKOS tanılı ve devam eden sağlıklı bir gebeliği olan; 11 PKOS olmayan ve düşük öyküsü olan toplamda 40 kadın olmak üzere toplamda 40 kadın dahil edilerek bu kadınların gestasyonun  $55 \pm 4$ . gününde kan alınarak IGF-1, IGFBP-1 (Insulin like growth faktör bağlayıcı protein-1), SHBG ve total testosteron değerleri bakılmış. PKOS tanılı ve düşük geçirmiş grupta, PKOS tanılı olup gebeliği devam eden gruba göre belirgin yüksek FAI ve IGF-1 düzeyleri saptanmış (27). Francomano et al. tarafından 2014 yılında yayınlanmış olan başka bir çalışmada ise 20 hipogonadizm ve metabolik sendrom tanılı erkek alınarak testosteron undeconoate 12 haftada 1 olacak şekilde 60 hafta boyunca uygulanarak 20 kontrol ile karşılaştırılmış. Başlangıç IGF-1 değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmayan iki grubun 60 hafta sonunda testosteron alan grupta IGF-1 düzeyi anlamlı ölçüde yüksek bulunmuş ( $p=0,01$ ) (28). Çalışmamızda vaka grubunda IGF-1 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olmayacak düzeyde yüksek saptanmıştır, ancak yine de total testosteron ile IGF-1 arasında korelasyon katsayısı 0,413 olan göz ardı edilemeyecek bir ilişki de görülmüştür. Aynı ilişki FAI ile IGF-1 arasında incelendiğinde ise korelasyon katsayısı 0,599 ve p değeri  $<0,001$  olacak şekilde güçlü bir ilişki görülmektedir. Transerkeklerde yapılmış olan çalışmalarda IGF-1 bakılmamış olduğu için bizim çalışmamızın sonuçları bu konuda yeni bir bulgu sunmaktadır. Daha fazla hasta grubunda detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.



Metabolik parametreler değerlendirildiğinde tüm grup analizi sonucu transerkeklerde trigliserid anlamlı olarak yüksek, HDL düşük ve insülin AUC yüksek bulundu. Bu durum vaka grubunda PKOS tanısının daha fazla olması ve bu grupta VKİ anlamlı olarak daha yüksek olması ile ilişkilendirildi. PKOS hastalarında dislipidemi ve hiperinsülinizm daha fazla oranda görüldüğüne dair literatürde çok sayıda veri mevcuttur (29). Ancak istatistiki olarak PKOS tanısı konan kişiler analizden hariç tutulduğunda HOMA-IR ve insülin AUC'de anlamlı yüksekliğin transerkek bireylerde devam ediyor olması, bu durumun daha çok yüksek VKİ ile ilişkili olduğunu düşündürdü.

Hiperinsülinizm ile hiperandrojenemi ilişkisine dair literatürde bulunan veriler, insülin maruziyetinin overlerde androjen sentezini artırabileceği yönündedir. Sağlıklı kadınların overlerinin teka hücrelerinde fizyolojik doz üzerinde insüline maruz kalınmasının androjen salgılanımını arttırıcı etkisi olduğu; buna karşılık PKOS tanılı kadınların overlerinde bulunan teka hücrelerinde, fizyolojik dozdaki insülin düzeylerinde dahi androjen sentezinin artabileceği teka hücre kültürü ile yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (30).

Nestler et al. tarafından 1991 yılında yapılan bir çalışma, insülin direnci bulunan PKOS tanılı kadınlarda diazoksid tedavisi sonucu insülin değerlerinin düşmesi ile SHBG düzeylerinin arttığını göstermiştir (31). Ayrıca obez veya zayıf PKOS tanılı kadınlar ile yapılan çalışmalarda metformin veya "*proliferator-activated receptor gamma* (PPAR $\gamma$ )" agonistleri kullanımı gibi insülin direncini azaltıcı müdahalelerin, androjen düzeylerini de düşürdüğü gözlemlenmiştir (30). Bunun dışında, testosteronun visseral yağ dokudan katekolamin kaynaklı lipoliz artışını tetiklemesi sonucunda, oluşan serbest yağ asitlerinin karaciğerde insülin direncini arttırdığı ileri sürülmüştür (32).

Tüm bunlara ek olarak, PKOS tanılı vakalar dışlandıktan sonra da vaka grubunda VKİ, kontrol grubuna oranla istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Visseral yağlanmanın artması ile insülin direnci arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir. Vaka grubundaki yüksek olan VKİ insülin direncinde artış ile

ilişkili olup, bu durum vaka grubumuzda androjen düzeylerinde artış ile sonuçlanmış olabilir.

## 6.SONUÇ

Çalışmamız transerkek bireylerin kas gücü ve metabolik parametreler açısından karşılaştırıldığı ilk çalışma olma özelliğindedir. Tedavi almamış transerkek bireyler sağlıklı natal kadınlarla hormonal ve metabolik parametreler açısından karşılaştırıldığında, transbireylerde PKOS tanısının daha fazla olduğu, VKİ'nin ve androjen düzeylerinin kontrollere kıyasla daha yüksek olduğu gözlemlendi. PKOS tanılı vakalar göz ardı edildiğinde transbireylerde VKİ, androjen düzeyleri, kas gücü ve insülin direncinin anlamlı olarak yüksek kaldığı gözlemlendi. Özetle; transerkek bireylerde artmış VKİ'nin hiperinsülinemi ve dislipidemiye neden olduğu, mevcut insülin direncinin ise bu grupta hiperandrojenemi ile doğrudan ilişkili olabileceği sonucuna varıldı.

## 7. Kaynaklar

1. Federman DD. The Biology of Human Sex Differences. New England Journal of Medicine. 2006;354(14):1507-14.
2. Atkinson S, Russell D. Gender dysphoria. Australian Family Physician. 2015;44:792-6.
3. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, Hannema SE, Meyer WJ, Murad MH, et al. Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2017;102(11):3869-903.
4. Arcelus J, Bouman WP, Van Den Noortgate W, Claes L, Witcomb G, Fernandez-Aranda F. Systematic review and meta-analysis of prevalence studies in transsexualism. European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists. 2015;30(6):807-15.
5. Unger CA. Care of the transgender patient: the role of the gynecologist. American journal of obstetrics and gynecology. 2014;210(1):16-26.
6. Beek TF, Cohen-Kettenis PT, Kreukels BP. Gender incongruence/gender dysphoria and its classification history. International review of psychiatry (Abingdon, England). 2016;28(1):5-12.

7. Lai MC, Chiu YN, Gadow KD, Gau SS, Hwu HG. Correlates of gender dysphoria in Taiwanese university students. *Archives of sexual behavior*. 2010;39(6):1415-28.
8. Bandini E, Fisher AD, Ricca V, Ristori J, Meriggiola MC, Jannini EA, et al. Childhood maltreatment in subjects with male-to-female gender identity disorder. *International Journal of Impotence Research*. 2011;23(6):276-85.
9. Heylens G, Elaut E, Kreukels BP, Paap MC, Cerwenka S, Richter-Appelt H, et al. Psychiatric characteristics in transsexual individuals: multicentre study in four European countries. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2014;204(2):151-6.
10. Palioura E, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and endocrine disrupting chemicals (EDCs). *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2015;16(4):365-71.
11. Takeuchi T, Tsutsumi O. Serum bisphenol a concentrations showed gender differences, possibly linked to androgen levels. *Biochemical and biophysical research communications*. 2002;291(1):76-8.
12. Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Takai Y, Taketani Y. Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocrine journal*. 2004;51(2):165-9.
13. Dickerson SM, Cunningham SL, Patisaul HB, Woller MJ, Gore AC. Endocrine disruption of brain sexual differentiation by developmental PCB exposure. *Endocrinology*. 2011;152(2):581-94.
14. Bao AM, Swaab DF. Sexual differentiation of the human brain: relation to gender identity, sexual orientation and neuropsychiatric disorders. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2011;32(2):214-26.
15. Saraswat A, Weinand JD, Safer JD. Evidence supporting the biologic nature of gender identity. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2015;21(2):199-204.
16. Dumont EC. What is the bed nucleus of the stria terminalis? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33(8):1289-90.
17. Zhou JN, Hofman MA, Gooren LJ, Swaab DF. A sex difference in the human brain and its relation to transsexuality. *Nature*. 1995;378(6552):68-70.
18. Bentz EK, Hefler LA, Kaufmann U, Huber JC, Kolbus A, Tempfer CB. A polymorphism of the CYP17 gene related to sex steroid metabolism is associated with female-to-male but not male-to-female transsexualism. *Fertility and sterility*. 2008;90(1):56-9.
19. Foreman M, Hare L, York K, Balakrishnan K, Sanchez FJ, Harte F, et al. Genetic Link Between Gender Dysphoria and Sex Hormone Signaling. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2019;104(2):390-6.
20. Hughes IA, Davies JD, Bunch TI, Pasterski V, Mastroyannopoulou K, MacDougall J. Androgen insensitivity syndrome. *Lancet (London, England)*. 2012;380(9851):1419-28.
21. Mongan NP, Tadokoro-Cuccaro R, Bunch T, Hughes IA. Androgen insensitivity syndrome. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2015;29(4):569-80.
22. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2019.
23. Becerra-Fernandez A, Perez-Lopez G, Roman MM, Martin-Lazaro JF, Lucio Perez MJ, Asenjo Araque N, et al. Prevalence of hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in female to male transsexuals. *Endocrinologia y nutricion : organo de la Sociedad Espanola de Endocrinologia y Nutricion*. 2014;61(7):351-8.

24. Mueller A, Gooren LJ, Naton-Schötz S, Cupisti S, Beckmann MW, Dittrich R. Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome and Hyperandrogenemia in Female-to-Male Transsexuals. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(4):1408-11.
25. Kogure GS, Silva RC, Picchi Ramos FK, Miranda-Furtado CL, Lara LA, Ferriani RA, et al. Women with polycystic ovary syndrome have greater muscle strength irrespective of body composition. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2015;31(3):237-42.
26. Hwang AC, Liu LK, Lee WJ, Chen LY, Lin MH, Peng LN, et al. Association of androgen with skeletal muscle mass and muscle function among men and women aged 50 years and older in Taiwan: results from the I-Lan longitudinal aging study. *Rejuvenation research*. 2013;16(6):453-9.
27. Luo L, Wang Q, Chen M, Yuan G, Wang Z, Zhou C. IGF-1 and IGFBP-1 in peripheral blood and decidua of early miscarriages with euploid embryos: comparison between women with and without PCOS. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2016;32(7):538-42.
28. Francomano D, Lenzi A, Aversa A. Effects of five-year treatment with testosterone undecanoate on metabolic and hormonal parameters in ageing men with metabolic syndrome. *International journal of endocrinology*. 2014;2014:527470.
29. Wang J, Wu D, Guo H, Li M. Hyperandrogenemia and insulin resistance: The chief culprit of polycystic ovary syndrome. *Life sciences*. 2019;236:116940.
30. Baptiste CG, Battista MC, Trottier A, Baillargeon JP. Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2010;122(1-3):42-52.
31. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1991;72(1):83-9.
32. Ek I, Arner P, Ryden M, Holm C, Thorne A, Hoffstedt J, et al. A unique defect in the regulation of visceral fat cell lipolysis in the polycystic ovary syndrome as an early link to insulin resistance. *Diabetes*. 2002;51(2):484-92.

## EK-1 Özgeçmiş

- 1. Adı Soyadı:** Pinar Erel
- 2. Doğum Tarihi:** 22.08.1988
- 3. Doğum Yeri:** Erzurum
- 4. Unvanı:** Araştırma Görevlisi Doktor
- 5. E-posta:** pnarerell@gmail.com
- 6. Telefon:** 05055986493
- 7. Öğrenim Durumu:**

Derece	Alan	Kurum	Yıl
İlköğretim		Ulugazi İlköğretim Okulu	1994-2002
Lise		Kocaeli Anadolu Lisesi	2002-2006
Lisans	Tıp Fakültesi	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	2006-2012
Tıpta Uzmanlık	İç Hastalıkları	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıklar ABD	2015-2019
Yurt Dışı Rotasyon	Romatoloji	Barts Health NHS Trust London	2018

## Ek 2- Etik Kurul Onayı



### Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	09.2018.554
	PROJE ADI	Cinsiyet Memnuniyetsizliği Olan Trans Bireylerde Hormon Profili ve Metabolik Parametrelerin Değerlendirilmesi
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Doç.Dr. Özlem TARÇIN

KARAR BİLGİLERİ	Tarih 13.07.2018
Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekliliği, amacı, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kararımızca onaylanmasına ayırtığı ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurulu bildirilerek projenin yenilenmesi gerekmektedir.	

ÜYELER	Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kuruma / EK Üyeligi	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Yapılmasına katılm	İmza
	Prof.Dr. İnaner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	<i>[Signature]</i>
	Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yard.	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
	Prof. Dr. Sefik GÖRKEY	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
	Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	<i>[Signature]</i>
	Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
	Prof.Dr. Atilla KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	<i>[Signature]</i>
	Prof.Dr. Senem SARDAS	Eczacılık	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
	Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	<i>[Signature]</i>
	Prof. Dr. Beste Melik ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	<i>[Signature]</i>
	Doç. Dr. Elif KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	<i>[Signature]</i>
	Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	<i>[Signature]</i>
	Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
	Doç.Dr: Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Achabadem Üniv. Tıp Fak.	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	<i>[Signature]</i>
	Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	<i>[Signature]</i>
	Gürde Aynur MİRZA	Sağlık Memuru olmayan kişi	Serbest	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	