

T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

CİNSEL GELİŞİM BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUK  
VE ADOLESANLARIN SINIFLANDIRILMASI  
VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Sema ERDOĞAN

SAMSUN-2009

T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

CİNSEL GELİŞİM BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUK  
VE ADOLESANLARIN SINIFLANDIRILMASI  
VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Sema ERDOĞAN

TEZ DANIŞMANI  
Yrd.Doç.Dr. Cengiz KARA

SAMSUN-2009

## İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO
İÇİNDEKİLER	I
KISALTMALAR	II
TABLO LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Tanımlama	
2.2. Epidemiyoloji	
2.3. Etiyopatogenez	
2.3.1. Embriyonik Gonadal Farklılaşma	
2.3.2.Dişi Fetusta Cinsel Farklılaşma	
2.3.3. Erkek Fetusta Cinsel Farklılaşma	
2.3.4. AMH (Anti Mülleryan Hormon)	
2.4. Genetik cinsiyetin belirlenmesi	
2.5. Cinsel Gelişim Bozukluklarında (CGB) sınıflama	
2.5.1. 46,XX CGB	
2.5.1.1. Primer Over Yetmezliği	
2.5.1.2. Konjenital Adrenal Hiperplazi	
2.5.1.3.Diğerleri	
2.5.2. 46,XY CGB	
2.5.2.1. Testiküler Gelişim Bozuklukları	
2.5.2.1.1. Komplet veya Parsiyel Gonadal Disenezi	
2.5.2.1.2. Testiküler Hormon Defektleri	
2.5.2.2. Androjen Sentez ve Aktivite Defektleri	
2.5.2.2.1. Androjen Sentez Defektleri	
2.5.2.2.2. Anrojenik Aktivite Defektleri	
2.5.2.2.3. Testosteron Etkisinde Defekt	
2.5.2.3. Diğer	

2.5.2.3.1. Denys-Drash Sendromu	
2.5.2.3.2. WAGR Sendromu	
2.5.2.3.3. Kamptomelik Sendromu	
2.5.2.3.4. Persistan mülleryan kanal sendromu	
2.5.2.3.5. Vanishing testis sendromu ( anorşiya)	
2.5.3. Seks Kromozomal CGB	
2.5.3.1. 47,XXY Gonadal Disgenezi (Klinefelter Sendromu ve Varyantı)	
2.5.3.2. 45,XO Gonadal Disgenezi (Turner Sendromu ve Varyantları)	
2.5.3.3. 45,X/46,XY (Miks Gonadal Disgenezi)	
2.5.3.4. 46,XX/46,XY (Kimerizm)	
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Hastalar	
3.2. Yöntemler	
3.2.1. Klinik Yöntemler	
3.2.2. Laboratuvar Yöntemleri	
3.2.3. İstatistiksel Yöntemler	
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇLAR	68
7. KAYNAKLAR	70

## KISALTMALAR

- ACTH : Adrenokortikotropin Hormonu  
AMH : Antimülleryan Hormon  
CGB : Cinsel Gelişim Bozukluğu  
DAX-1: Dosage-sensitive sex reversal  
DHT : Dihidrotestesteron  
DHEA-S : Dihidroepiandosteron sülfat  
DSD : Disorders of Sex Development  
DOK : Deoksikortikosteron  
E2 : Estradiol  
ESPE : European Society for Pediatric Endocrinology  
FGF-9 : Fibroblast Growth Factor  
FSH : Folikül Stimulan Hormon  
FPH : Female Psödo Hermafrodit  
GATA-4: GATA binding protein 4  
HBSDS: Hedef boy standart sapma deviasyonu  
hCG :Human Koryonik Gonadotropin  
IGF-1 : İnsülin enzeri büyüme faktörü-1  
K : Potasyum  
KAH : Konjenital Adrenal Hiperplazi  
KAİS : Komplet androjen duyarsızlık sendromu (Compleat Androgen Insensitivity Syndrome)  
KVS : Kardiyovasküler sistem  
LWPES: Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society  
LH : Luteinizan Hormon  
MPH : Male Psödo Hermafrodit  
Na : Sodyum  
PAİS : Partial Androgen Insensitivity Syndrome (Parsiyel androjen duyarsızlığı sendromu)  
PKOS : Polikistik Over Sendromu  
SF-1 :Steroidojenik faktör 1  
SOX-9: SRY-box containing gene 9

SRY : Sex determining region on the Y chromosome  
T : Testosteron  
TDF : Testis Determining Factor  
USG : Ultrasonografi  
VKI : Vücut kitle indeksi  
WT-1 : Willm's tümör 1 geni  
WNT-4: Wingleless-related MMTV integration site 4  
17-OH Progesteron : 17 hidroksi progesteron  
21-OH laz eksikliği : 21 hidroksilaz enzim eksikliği  
3 $\beta$ -OH steroid dehidrogenaz: 3 beta hidroksisteroid dehidrogenaz enzim eksikliği  
11 $\beta$ -OH steroid dehidrogenaz: 11beta hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği  
17- $\alpha$ -OH/17-20 liyaz : 17 alfa hidroksilaz 17-20 liyaz

## **TABLO LİSTESİ**

**Tablo I** : CGB'lerde Sınıflama

**Tablo II** : Çalışma Formu

**Tablo III** : Ana sınıflara göre spesifik tanı hasta dağılımı

**Tablo IV** : Belirsiz cinsiyetteki hasaların seçilen cinsiyetleri ve karyotip sonuçları

**Tablo V** : Olguların spesifik tanılara göre dağılımı

**Tablo VI** : KAH hastalarının laboratuvar parametreleri

**Tablo VII** : Turner Sendromlu vakaların başvuru yakınmaları

**Tablo VIII**: Turner Sendromlu Hastaların Laboratuvar Bulguları

**Tablo IX** : Turner Sendromlu Hastaların Karyotip Analizi Sonuçları

**Tablo X** : PAİS olgularının başvuru yakınmaları

**Tablo XI** : PAİS Olgularının Laboratuvar Bulguları

**Tablo XII** : Başvuru yakınmalarına göre olgu dağılımı

**Tablo XIII** : Çalışmamız ve diğer çalışmalardaki olguların tanı dağılımının değerlendirilmesi

**Tablo XIV** : KAH olgularının değerlendirilmesi

**Tablo XV** : PAİS olgularının başvuru yakınmaları

**Tablo XVI** : Çalışmalarda Turner Sendromlu Olguların Karyotip Analizi Sonuçları

**Tablo XVII**: Çalışmalardaki hasta yaş gruplarına göre olgu dağılımları

**Tablo XVIII**: Saenger P ve ark.yaptığı, 207 Turner sendromlu olgularıyla hastalarımızın klinik özellikleri

## **ŞEKİL LİSTESİ**

**Şekil 1:** Cinsel farklılaşmada etkili major faktörler

**Şekil 2:** Erkek fetusta cinsel farklılaşma

**Şekil 3:** Dişi ve erkek iç genitalerin embriyolojik farklılaşması

**Şekil 4:** İntrauterin aromataz aktivitesi

**Şekil 5:** Steroidogenez

**Şekil 6:** Prader Evreleme Skalası

**Şekil 7:** 46,XY CGB için eksternal maskülinizasyon skorlaması

**Şekil 8:** Kızlarda Tanner Evrelemesi

**Şekil 9:** Erkeklerde Tanner Evrelemesi

**Şekil 10:** Başvuruda cinsiyet dağılımı

**Şekil 11:** Belirsiz cinsiyetteki olguların seçilen cinsiyetlerinden sonraki cinsiyet dağılımı

**Şekil 12:** Olguların ana sınıflara göre dağılımı

**Şekil 13:** KAH hastalarının başvuru şikayetlerine göre olgu sayısı dağılımı

**Şekil 14:** Turner sendromlu olguların başvuru yakınmaları

**Şekil 15:** Yenidoğan/yenidoğan sonrasında olgu dağılımları

**Şekil 16:** Olguların yaş gruplarına göre dağılımı



## ABSTRACT

The nomenclature 'intersex', 'hermaphrodite' and 'pseudohermaphrodite' is anachronistic, unhelpful, and perceived to be pejorative by some affected families. In its place, a consensus statement recommends the term 'disorder of sex development' (DSD), a generic definition encompassing any problem noted at birth where the genitalia are atypical in relation to the chromosomes or gonads. The karyotype is used as a prefix to define the category of DSD, replacing the arcane terminology of male or female pseudohermaphroditism (now known as XY DSD or XX DSD, respectively). The professional societies representing paediatric endocrinology – primarily the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES) – responded by organizing a consensus meeting on the management of intersex.

**Aim:** The aim of this study is patients with disorders of sex development follow up in Pediatric Endocrinology Department, classifying them as the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES) new classification which to be formed in 2006.

**Materials and Methods:** A retrospective study of 95 patients evaluated by the team at Ondokuz Mayıs University Pediatric Endocrinology Department, from June 2006 through June 2009. The karyotype is used as a prefix to define the category of DSD (46,XX DSD, 46,XY DSD and sex chromosomal DSD). The etiologic classification performed with clinical, laboratory, radiographic and pathology methods.

**Findings:** 95 cases could be categorised as 46,XX DSD (n:24), 46,XY DSD (n:45) and sex chromosomal DSD (n: 26). The age of patients were between 1 day to 17,5 years, at the beginning 36 were female, 22 male, 37 undetermined. After the gender assignment 56 were female and 39 were male. Patients presented to us below one year 38(28 were newborn), 1-10 years 22, after 10 years 35. Parental consanguinity rate was %18.

Most frequent complaint was ambiguous genitalia (n:22), short stature (n:16), perineal hypospadias. Children with congenital adrenal hyperplasia had ambiguous genitalia,

girls with Turner syndrome had short stature and amenorrhea, children with PAIS had perineal hypospadias and ambiguous genitalia

**Results:** In this study we used that terminology: Disorder of Sex Development (DSD) instead of pseudohermaphroditism and intersex. The karyotype is used as a prefix to define the category of DSD. So that Turner Syndrome join the DSD classification and take a big part of sex chromosomal DSD. After this practise patients who where have not have ambiguous genitalia must be think inside to DSD table.

## ÖZET

**Amaç:** LWPES/ESPE'nin önerdiği yeni tanımlayıcı sınıflandırmaya göre, birimimizde takip edilen CGB'li olguların etiyolojik dağılımını belirlenmek ve klinik özelliklerini değerlendirilmek

**Hastalar ve Yöntem:** Haziran 2006- Haziran 2009 tarihleri arasında takip edilen CGB'li hastaların dosya kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Hastalar karyotip sonucuna göre 3 ana tanı grubundan (46,XX CGB, 46,XY CGB ve seks kromozomu CGB) birine ayrıldı. Klinik, laboratuvar, görüntüleme ve patoloji sonuçlarına göre konulan özgül tanılarla etiyolojik dağılım belirlendi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan toplam 95 olgunun 24'ü 46,XX CGB, 45'i 46,XY CGB ve 26'sı seks kromozomu CGB olarak saptandı. Her grubun etiyolojik dağılımı tabloda verildi. Başvuruda hastaların 36'sı kız, 22'si erkek, 37'si belirsiz cinsiyetteydi. Cinsiyet seçiminden sonra 56 kız ve 39 erkek hasta belirlendi. Başvuru yaşları 1 gün ile 17.5 yıl arasında değişiyordu; olguların 38'i, bebeklik (< 1 yaş), 22'si çocukluk (1-10 yaş), 35'i adölesan (>10 yaş) dönemde başvurdu. Yenidoğan döneminde başvuran olgu sayısı 28 idi. Hastaların %18'inde akrabalık öyküsü vardı. En sık başvuru nedenleri aşikâr kuşkulu genital yapı (n: 22), boy kısalığı (n: 16) ve izole perineal hipospadias (n: 11) idi. KAH'lı hastalar en sık aşikâr kuşkulu genital yapı ile başvurduken, Turner Sendrom'lu hastalarda en sık nedenler boy kısalığı ve amenore, PAİS'lilerde ise perineal hipospadiyas, mikropenis ve kuşkulu genital yapıydı.

**Sonuçlar:** Bu çalışmada yalancı hermafrodit (YH) ve interseks terimlerini yerine cinsel gelişim bozukluğu terimi kullanılmıştır. Karyotipin esas alınmasıyla, eski sınıflandırmada (dişi YH, erkek YH, gerçek hermafrodit) yer almayan seks kromozomu CGB'nin dahil edilmesi etiyolojik dağılımda önemli değişikliğe neden olmuştur. Turner sendromun yeni sınıflandırmada ağırlıklı yer tutmaktadır. Böylece belirgin genital anormalliği olmayan hastalar ile CGB'nin içeriği genişlemiştir. CGB'li hastalar geniş bir yaş aralığında başvurabilir.

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Cinsel Gelişim Bozukluğu(CGB), dış genital ve gonad morfolojisi arasında uyumsuzluk anlamına gelmektedir. Kromozom sorunları, gonad veya anatomide atipiyi kapsar. Kuşkulu genital yapı, pubertal problemler, primer amenore ya da infertilite yakınmaları ile karşımıza çıkabilir.

Son yıllarda seçilen cinsiyetle ilgili hata yakınmalarının artması, konulan tanı nedeniyle oluşan problemler, konunun etik yönden giderek ağırlık kazanması tanısal terminolojide değişikliklerin önerilmesine neden olmuştur. Lawson Wilkins Pediatrik Endokrin Grubu (LWPES) ve Avrupa Pediatrik Endokrin Grubu (ESPE) kuşkulu genital yapı, ambiguous genitale ya da interseks terimleri yerine cinsel gelişim bozukluğu (CGB) deyimini önermektedirler. (Disorders of Sexuel Development, DSD) (1-2).

Yeni sınıflamada karyotip kategoriyi belirlemektedir, bu sınıflamada yeni bulguları birleştirebilecek kadar esnek, anaçatıyı koruyacak şekilde güçlü, tanımlayıcı terimlerin kullanıldığı, genetik etyolojiyi yansıtabilen, fenotipik varyasyonlara uyum sağlayabilen ve klinisyenler, akademisyenler, hastalar ve aileler için kullanışlı bir terminoloji oluşturuldu. (3)

Eski adlandırma		Yeni adlandırma(2)
İnterseks	⇒	Cinsel Gelişim Bozukluğu(CGB)
Erkek yalancı hermafrodit	⇒	46,XY CGB
Dişi yalancı hermafrodit	⇒	46,XX CGB
Gerçek hermafrodit	⇒	Ovotestiküler CGB

Belirlenen cinsiyetteki memnuniyetsizlik mutsuzluğa neden olabilir ve cinsiyetinin yeniden kendisi tarafından belirlenmesine gidilebilir. Psikoseksüel gelişimde ebeveyn psikolojik durumu, ebeveyn çocuk ilişkisi ve ailenin konuyla ilgili eğitimi önemlidir. Seksüel gelişim bozukluğu olanlarda normal popülasyona göre cinsiyet memnuniyetsizliği daha sık görülmektedir. Bunun karyotip, androjen salınımı, genital virilizasyon derecesi, belirlenen cinsiyet ile tahmini mümkün değildir. Sosyal, biyolojik, kişisel faktörlerle ilişkisi ise yeterince çalışılmamıştır. Psikoseksüel gelişim

seks kromozomu, beyin yapısı, sosyal çevre, aile yapısı ve prenatal androjen maruziyeti gibi birçok nedenden etkilenmektedir.(2)

Çalışmamızda hastanemizde izlenen CGB'si olan hastaların ESPE/LWPES'in 2006 yılında yaptığı yeni sınıflandırmaya göre etyolojik dağılımlarının belirlenmesi ve sık görülen CGB'lerin klinik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.-Tanımlama

Yenidoğan bir bebek için ilk sorulan soru cinsiyetidir, soruyu yanıtlamada problem varsa cinsel gelişim bozukluğu söz konusudur. Cinsel Gelişim Bozukluğu, dış genital yapı ile gonad morfolojisi arasında uyumsuzluk anlamına gelmektedir. Kromozom yapısı/sayısı sorunları, gonad veya anatomideki atipiyi kapsar. Hastalar kuşkulu genital yapı, puberte problemleri, primer amenore ya da infertilite yakınmalarıyla başvurabilir.

### 2.2. Epidemiyoloji

Genital anomalilerin görülme sıklığı yaklaşık 4500 doğumda 1 olarak bildirilmektedir. (4)

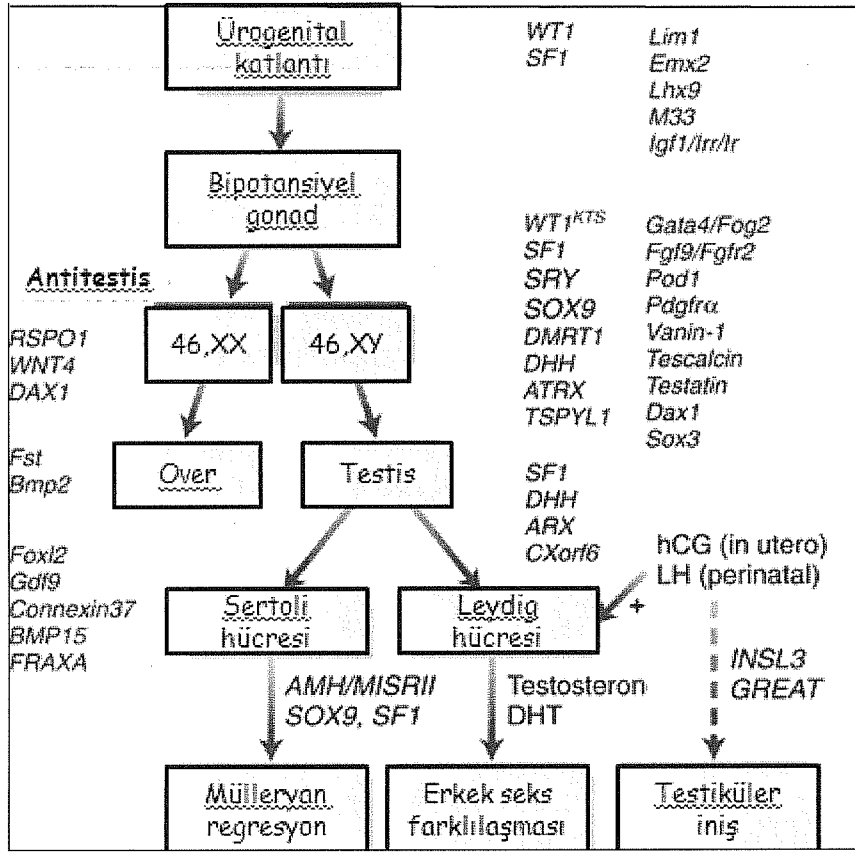
Cinsel gelişim bozuklukları, yenidoğanda en sık dış genital organların anormal görünümüyle ortaya çıkar. Tıbbi, psikolojik ve sosyal komplikasyonları olan, bazı hallerde acil müdahaleyi gerektiren ve tanının hızlı bir şekilde belirlenmesinin gerektiği acil bir durumdur (5,6).

İnterseks vakasına yaklaşım multidisipliner bir şekilde olmalıdır. Pediatrik endokrinoloji, pediatrik cerrahi, radyoloji, psikiyatri ve genetik departmanlarından oluşan kurul tarafından değerlendirilmelidir. Hastanın değerlendirilmesi ve tedavisi, yeterli teknik donanıma ve tecrübeye sahip merkezlerde, konunun uzmanı doktorlar tarafından yapılmalıdır (5,7,8).

### 2.3. Etiyopatogenez

#### 2.3.1. Embriyonik Gonadal Farklılaşma

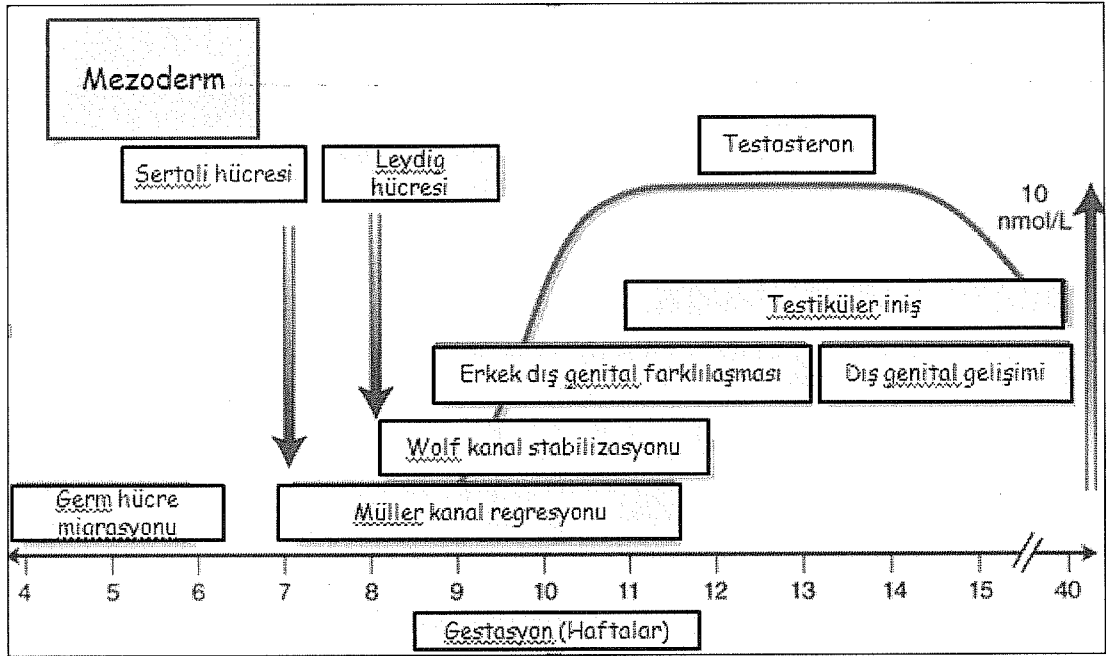
Farklılaşmamış bipotansiyel fetal gonad, böbrek ve adrenal korteksi oluşturan bölgeye yakın ürogenital kabartının kalınlaşmasından oluşur. Gestasyonun 6. haftasında gonad germ hücreleri farklılaşmaya başlar. SRY (sex determining region on the Y chromosome) olduğu düşünülen testis belirleyici faktör yokluğunda gonadlar over yönünde gelişir. Normal over ve testis gelişimde otozomal genler de rol oynamaktadır. (Şekil 1)



**Şekil 1: Cinsel farklılaşmada etkili major faktörler (11)**

### 2.3.2. Dişi Fetusta Cinsel Farklılaşma

Normal over gelişimi için 46,XX kromozom düzeni gereklidir. X kromozomlarının hem uzun hem de kısa kolunda normal over gelişimi için gerekli genler bulunur. SRY geninin, testosteronun ve AMH olmaması gerekir, SRY geni olmayan gonadda 10-11. haftalarda over oluşur. DAX1 gibi genetik faktörler ve WNT-4 gibi sinyal moleküllerine ihtiyaç vardır. Oositler gestasyonun 4. ayından itibaren vardır, gestasyonun 5. ayında pik sayısı olan yedi milyona ulaşır. Doğumda overler yaklaşık bir milyon aktif folikül içerir ve giderek azalarak pubertede 500 bine kadar düşer, ayda 1000 kadar azalır. Kızlarda ortalama menarş yaşı 12.5-13'tür. Kızlarda hızlı büyüme evresi meme gelişimi başlangıç döneminde meme tomurcuğu ve aerola oluşma döneminde olur. Kız fenotipi fetal gonadlardan bağımsız olarak gelişir.(9)

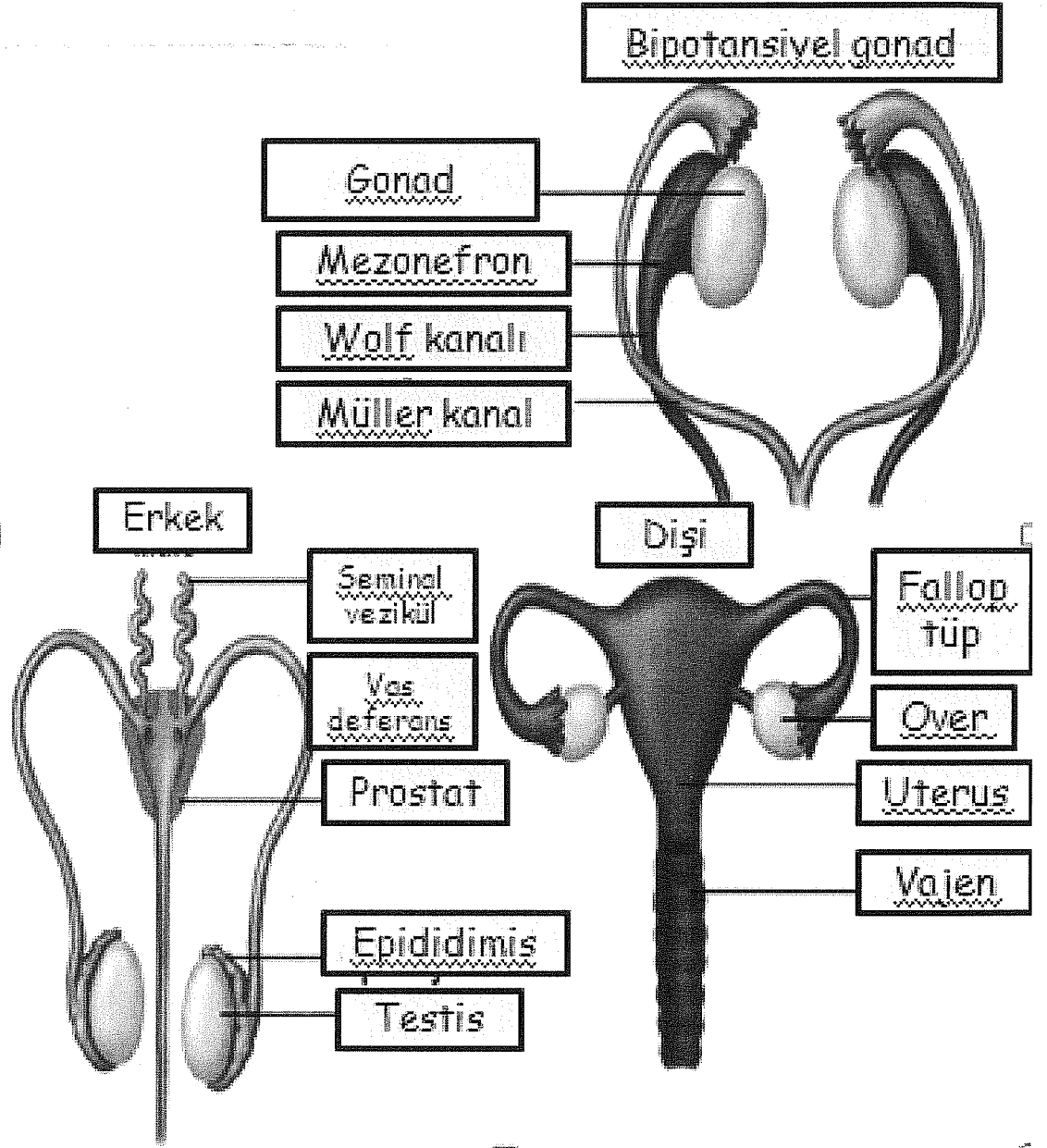


**Şekil 2: Erkek fetusta cinsel farklılaşma(11)**

### 2.3.3. Erkek Fetusta Cinsel Farklılaşma

Testis gelişimi için Y kromozomu gereklidir, ancak cinsiyetin belirlenmesinde Y kromozomunun kısa kolunun kritik önemi vardır. XY fetusta, Y kromozomunun kısa kolunda veya SRY geninde bir delesyon varsa erkek yönde farklılaşma olmaz, fenotip kızdır, AMH yokluğuna bağlı olarak müller kanalları körelmez, gonadlar gelişmez bant şelinde gonadlardan oluşur (10). Farklılaşmamış bir gonaddan testis gelişimi için Y kromozomunun kısa kolu, SRY geni, SOX9, SF1, WT1, FGF-9, GATA-4, XH-2 gibi lokusu tanımlanmış genlere ihtiyaç vardır. SRY geni 41.günde oluşur (12). SRY geni içeren X kromozomu varlığında XX erkek gelişir, SRY geni içermeyen Y kromozom varlığında da XY dişi gelişir, SRY, hücre proliferasyonunu arttıran, interstisyel hücreleri bitişik mezonefronlardan genital kabartıya doğru çeken ve sertoli hücre farklılaşmasını uyaran transkripsiyonel bir düzenleyici olarak rol oynar(13). Sertoli hücreleri, steroidojenik ve germ hücre suşlarının düzenleyicisi olarak etki gösterir ve dişi kanal sisteminin gerilemesine neden olan antimüllerian hormonu üretir (Şekil 2).





Şekil 3: Dişi ve erkek iç genitalerin embriyolojik farklılaşması (14)

#### 2.3.4. AMH (Anti Mülleryan Hormon)

AMH, müller yapıları regresyonunu sağlar.

- Müller yapıları (Şekil 3);  
Serviks, uterus, fallop tüpleri
- Wolf yapıları;  
Epididimis, vas deferens, seminal veziküller  
Testis fonksiyonları:

Birinci trimesterde (8-12. hf.), plasental koriyonik gonadotropin pik yaparak fetal leydig hücrelerini uyarır, testisin ana hormonal ürünü olan testosteron salınımını uyarır.

Testosteron wolf kanalının epididimis, vas deferens ve seminal veziküllere virilizasyonunu başlatır. Dış genital yapıların gelişimi için testosteronun aktif bir metaboliti olan dihidrotestosterona(DHT) da ihtiyaç vardır. DHT, genital katlantıdan penis ve skrotumun düzgün şekillenmesi için gereklidir. XY fetusta normal virilizasyon için bu dönem kritiktir, defektler yetersiz erkek cinsel gelişime neden olur. Virilizasyon tamamlandıktan sonra fetal testosteron düzeyleri düşer, 2.trimesterde fetal hipofizden salınan LH sayesinde mevcut seviyesini korur, bu penil büyüme için gereklidir. (15)

İntrauterin hayattan ekstrauterin hayata geçişte, maternal ve plasental hormonların ani olarak çekilmesi nedeniyle yenidoğanlarda gonadotropinler ve seks steroidlerinin geçici postnatal pikleri olur. (9)

Spesifik hedef hücrelerde testosteronun %6-8'i 5 alfa redüktaz enzimiyle diğer güçlü androjen olan dihidrotestosterona (DHT) döner.(9)

Erkeklerin %95'inde pubertal gelişme 9,5 -13,5 yaşları arasında başlar, 13- 17 yaşlarında olgunlaşır. Sperm üretimi için ortalama yaş 14'tür. Erkeklerde boy uzama piki genelde genital gelişimin tamamlanmasına yakın olur. Erkek fenotipi oluşumunda fetal testis hormonlarının fonksiyonu önemlidir.(9)

## 2.4.GENETİK CİNSİYETİN BELİRLENMESİ

Bukkal sürüntüde Barr cisimciği/ Kromatin Materyali: İkinci X kromozomu, dişi cinsiyetin bukkal mukoza hücre nükleusunun periferinde bir kromatin kitlesi olarak görülür (hücrelerin %30'unda), erkeklerde hücrelerin %2'sinde görülebilir

Karyotipleme / Kromozom Analizi: Periferik kandan elde edilen lenfositlerin 24 saat kolşisinle inoküle edilir, kültürüyle kromozom analizi çalışılır. 2- 3 günde sonuçlanır

FISH metodu (Fluorescent In Situ Hybridisation): Floresein bağlanmış X ve Y kromozom antikorlarının lenfositlerdeki X ve Y kromozomlarına bağlanması şeklindedir. Kromozom analizinden daha çabuk ve ucuzdur

## 2.5.CİNSEL GELİŞİM BOZUKLUKLARINDA (CGB) SINIFLAMA(2)

Tablo I: Cinsel Gelişim Bozukluklarında Sınıflama

46,XX CGB	46,XY CGB	SEKS KROMOZOMAL CGB
<p><b>A-Overin gelişimsel bozuklukları</b> 1-Gonadal disgenezi 2-Ovotestiküler CGB 3-Testiküler CGB</p> <p><b>B-Artmış Androjen Yüğü</b> 1-Fetal 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz eks. 21-hidroksilaz eksikliği P450 oksidoredüktaz eksikliği 11β-hidroksilaz Glikokortikoid reseptör mutasyonu 2-Fetoplasental Aromataz eksikliği Oksidoredüktaz eksikliği 3-Maternal Maternal virilizan tümörler Androjenik ilaçlar</p> <p><b>C- Diğer</b> 1-Sendromlarla ilişkili 2-Mülleryen agenezi 3-Uterin anomaliler 4-Vajinal atrezi 5-Labial adezyon</p>	<p><b>A-Testiküler Gelişim Bozukluğu</b> 1-Parsiyel/Total gonadal disgenezi 2-Ovotestiküler CGB 3-Testis regresyonu</p> <p><b>B-Androjen Sentez ve Aktivite Defektleri</b> 1-Androjen Sentez Defektleri LH reseptör mutasyonu Smith-Lemli-Opitz Sendromu StAR protein mutasyonu Kolesterol side chain cleavage 3β-hidroksisteroid Dehidrogenaz- 2 eks. 17α-hidroksilaz /17,20-liyaz eksikliği P450 oksidoredüktaz eksikliği (POR) 17β-hidroksisteroid dehidrogenaz eks. 5α-redüktaz 2 eksikliği</p> <p>2-Androjen aktivite defektleri Androjen duyarsızlık sendromu İlaç ve evresel modülatörler</p> <p><b>C- Diğer</b> 1-Sendrom ilişkili 2-Persistan müler kanalsendromu 3-Vasihing testis sendromu 4-İzole hipospadias 5-Konjenital hipogonadotropik hipogonadizm 6-Kriptoörşitizm 7-Çevresel etmenler</p>	<p><b>A-47,XXY</b> (Klinefelter Sendromu ve varyantları)</p> <p><b>B-45,X</b> (Turner Sendromu ve varyantları)</p> <p><b>C-45,X/46,XY</b> (miks gonadal disgenezi)</p> <p><b>D-46,XX/46,XY</b> (Kimerizm)</p>

Tablo 1’de CGB’lerin yeni sınıflandırılması özetlenmiştir.

#### 2.5.1.46,XX CGB

Gonad gelişim bozukluklarında overlerin hipofonksiyonu konjenital gelişim yetersizliğine, postnatal yıkıma (primer veya hipergonadotropik hipogonadizm) veya pituiter ya da hipotalamus stimülasyonunun yokluğuna (sekonder veya tersiyer hipogonadotropik hipogonadizme) bağlı olabilir. Birçok kronik hastalık hipogonadotropik hipogonadizmle sonuçlanabilir.

Premature over yetmezliği kromozomal, genetik, enzimatik, enfeksiyöz veya iyatrojenik gibi birçok nedeni olan heterojen bir hastalık grubudur.(16, 17)

Hipergonadotropik hipogonadizmin sık nedenlerinden biri Turner Sendromudur (ayrıntılı bilgi kromozom bozukluğuyla giden CGB'de bulunmaktadır) .

Kromozom anomalisi olmayan bazı genç kadınlarda germ hücresi içermeyen veya çok az germ hücresi içeren bant gonadlar görülebilir. Gonadotropinleri yüksektir. Özellikle siklofosfamid ve busulfan gibi alkilleyici ajanlar, prokarbazin ve etoposid gibi sitotoksik ilaçlar, malignite nedeniyle overlerin ışınlamaya maruz kalması sonucu over yetmezliği gelişebilir.(18,19,20)

#### 2.5.1.1.Primer Over Yetmezliği

Tip 1 otoimmün poliendokrinopatili 13 yaşından büyük hastaların %60'ında otoimmün over yetmezliği görülebilir.(9)

Galaktozemili hastalarda genellikle intrauterin hayatta başlayan over yetmezliği görülür.(9)

Gonadotropinlere overlerin direnci nedeniyle de hipergonadotropik hipogonadizm oluşabilir. Nedeni olarak antiovaryan antikolar, FSH reseptör anomalileri, LH reseptör genini inaktive edici mutasyonlar gösterilebilmiştir. (21)

### 2.5.1.2.Konjenital Adrenal Hiperplazi

Konjenital adrenal hiperplazi kuşku genitalyanın ve 46,XX interseksin en sık görülen nedenidir. 21-hidroksilaz ve 11-hidroksilaz defekti olan kızlar en fazla virilize olanlardır(22,23,24). Tuz kaybı olanlarda virilizasyon derecesi tuz kaybı olmayanlara göre daha fazladır. Eskiden dişi psödohermafroditizmi olarak adlandırılan bu grupta genotip XX'dir ve gonadlar overdir, ancak dış genital virilizedir. AMH olmadığı için uterus, fallop tüpleri ve overler gelişir. Dişi fetusun intrauterin hayatta maruz kaldığı androjenlere bağlı klitoral hipertrofi ve labiyoskrotal füzyon gibi eksternal genitalyada virilizasyon bulguları görülür. (25,26)

Konjenital adrenal hiperplazi, kortizol biyosentezinin otozomal resesif bozuklukların bir grubudur. Kortizol eksikliği ACTH sekresyonunu artırır, bunun sonucu olarak adrenokortikal hiperplazi gelişir ve ara ürünlerin aşırı yapımına neden olur. Eksik olan enzimatik basamağa bağlı olarak mineralokortikoid eksikliği veya fazlalığına ait belirtiler ve laboratuvar bulguları olabilir. Etkilenen erkeklerde inkomplet virilizasyon veya erken puberte, etkilenen kızlarda virilizasyon görülebilir.(23,27)

21-hidroksilaz eksikliği KAH vakalarının %90'ında eksiklik buradadır, iki tipi vardır

I-Tuz kaybettiren (%70)

II-Basit virilizan (%30)

İnsidansı 1/15- 20 bin doğumdur. Steroid prekürsörlerinin androjen sentezine yönelmesi ile testosteron sentezi artar, 8-10. gestasyonel haftalarda dişilerde anormal genital gelişim başlar. Bazen penisi andırabilen klitoral hipertrofi, parsiyel veya komplet labial füzyon gelişir. Tuz kaybettiren 21-hidroksilaz eksikliğinde virilizasyon daha ağırdır. Klinik bulgular aldosteron ve kortizol eksikliğine bağlı olarak ilk iki haftada ortaya çıkar. Progresif kilo kaybı, anoreksi, kusma, dehidratasyon, güçsüzlük, hipotansiyon, hipoglisemi, hiponatremi, hiperkalemi, şok, aritmi ve ölüm görülebilir.(22)

Erkeklerde görünüm normal olduğundan tanı daha zordur, ölüm oranları daha yüksektir. Erken çocuklukta uzun boylulardır, ancak epifizlerin erken kapanmasına bağlı erişkin boyları kısadır. Aksiller ve pubik kıllanma, akne, seste kalınlaşma, penis, prostat ve skrotumda büyüme görülür, buna karşıt testisler genelde prepubertaldir. Etkilenmiş dişilerde klitoral büyüme artar, internal genital yapılar dişidir, yeterli androjen baskılanması olmadan meme gelişimi ve menarş olmaz.(23)

Nonklasik 21-hidroksilaz eksikliği (geç başlangıçlı KAH) 1/1000 doğumda görülebilir(23). Etkilenen dişilerin doğumda genital yapıları normaldir, kortizol ve aldosteron düzeyleri normaldir. Etkilenen dişi ve erkeklerde puberte prekoks veya erken pubik, aksiller kıllanma görülebilir. Hirsutizm, akne, menstruasyon bozuklukları, infertilite hayatlarının ilerleyen dönemlerinde karşılaşılabilecekleri problemlerdir

Tanısında ACTH 0.125-0.25 mg iv puşeyi vermeden önce, 30 ve 60 dakika sonra ölçülen 17-hidroksiprogesteron düzey ölçümü anlamlıdır. Prenatal tanı, ilk trimester sonunda yapılan koryonik villus örneklemesinden DNA analizi ile mümkündür. Tarama testi, Guthri kağıdına alınmış kandan 17-hidroksiprogesteron çalışılabilir, ancak testin yanlış pozitifliği fazladır.(23)

Tedavide hidrokortizon diğer adrenal yetmezliklerden daha yüksek dozda 10-20 mg/m<sup>2</sup>/gün 3 dozda verilir. Pubertal gelişim, kemik yaşı, boy ve kilo persentili, vücut kitle indeksi ve 17-hidroksiprogesteron ölçümleriyle doz ayarlanır. Tuz kaybı varsa fludrokortizon ile replasman tedavisi verilir. Bebeklerde ilk birkaç ay 0.1-0.4 mg/gün 2 dozda (yüksek dozda) verilir, erken dönemde sodyum desteği verilebilir. Fludrokortizonun daha sonra 0.05-0.1 mg/gün dozu yeterli olabilir. Plazma renin aktivitesi, elektrolitler, tansiyon ve nabız kontrolüyle ilaç dozu ayarlanır. Virilize kızlarda cerrahi düzeltme yapılır.(23)

11-β Hidroksilaz Eksikliği: Adrenal hiperplazili olguların %5'ini oluşturur. İnsidansı 1/250.000-1/100.000. Klasik form ve çok nadir görülen nonklasik formları mevcuttur. Vakaların 2/3 hipertansiftir (mineralokortikoid aktivitesi olan deoksikortikosteron artışına bağlı), hipokalemik alkaloz gelişir. 21-hidroksilaz eksikliğinde görülen androjen fazlalığı belirtileri burada da vardır.(28,29)

3-β Hidroksisteroid Dehidrogenaz Eksikliği: Adrenal hiperplazi olguların %2'sinden azını oluşturur. Kortizol ve aldosteron eksikliği nedeniyle hastalar tuz kaybı krizlerine yatkındır. Androstenedion ve testesteron yetersiz sentezi nedeniyle erkekler yetersiz virilize olmuşlardır (hipospadias, bifid skrotum, kriptoorşitizm...), nadiren komplet dişi fenotipi görülür(30). Dihidroepiandrosteron, zayıf androjenik etkilidir, kızlar hafif virilizedir, klitoris değişken düzeyde hipertrofiye uğrar, postnatal dönemde prematür adrenarş gelişebilir, hirsutizm, adet düzensizlikleri, PKOS kızlarda görülebilir. Erkeklerde değişken hipogonadizm görülür.

#### 2.5.1.3. Diğerleri

Aromataz Enzimi Eksikliği Testosteronu östradiole, androstenedionu östrona çevirir(31,32). İntrauterin hayatta fetusu artmış androjen yükünden korumada önemli bir enzimdir. Eksikliğinde plasental östrojen sentezi azalır, testosteron ve androstenedion artar, fetal ve maternal sirkülasyona geçer, anne ve fetusta virilizasyona neden olur(33). Şekil 4'de antenatal aromataz enzim aktivitesi görülmektedir. Aromataz eksikliğinde kız bebekte doğumda kliteromegali, değişken düzeyde labial füzyon görülebilir. Doğumda kuşkulu genital yapısı olan hastalarda KAH dışlandıktan sonra düşünülmesi gerekir(34). Annede ikinci trimesterde virilizasyon öyküsü sıktır. Çocukta pubertede yetersiz östrojen üretimine bağlı olarak hipergonadotropik hipogonadizm oluşur, sekonder seks karakterlerinin gelişimi yetersiz olur, ilerleyici virilizasyon görülür, overlerde kistik değişiklikler oluşur.(35)





Virilizan Maternal Tümörler: Nadiren lezyon benign adrenal adenoma bağlıdır. Genelde andrablastomlar, luteomalar ve krukenberg tümörleri gibi overyan tümörlere bağlıdır. Klinikte maternal virilizasyon, klitoris büyümesi, akne, seste kalınlaşma, laktasyon azlığı, hirsutizm ve yüksek androjen düzeyleri ile karşımıza çıkabilir. Bebeğe çeşitli derecede klitoris büyümesi ve labial füzyon sıklıkla görülür. Açıklanamayan 46,XX CGB vakalarında anne de plazma testosteron, dihidroepiandrosteron sülfat ve androstenedion düzeyleri ölçülmelidir.(42, 43)

Gebelikte Annenin Androjenik İlaç Kullanması: Bazı 46,XX vakalarda neden olarak gösterilmiştir. Bunlar genelde düşük tehdidi nedeniyle kullanılan bazı progestasyonel ilaçlardır.

#### 2.5.2. 46,XY CGB

Eskiden erkek psödohermafroditizmi olarak adlandırılan bu grupta genotip 46,XY dir. Bu vakalarda eksternal virilizasyonda yetersizlik vardır, kuşkulu genital yapı veya tamamen dişi olarak karşımıza çıkar. Gonadlar bulunabilirse testistir, gelişimleri rudimenter testisten normal testise kadar değişkenlik gösterebilir.

##### 2.5.2.1. Testiküler Gelişim Bozuklukları

###### 2.5.2.1.1. Komplet veya Parsiyel Gonadal Disenezi

XY gonadal disgenezide ( Swyer Sendromu) etkilenen hastalar vajina, uterus, fallop tüpleri ile normal kız fenotipindedir, ancak pubertal yaşlarda meme gelişimi ve menarş gerçekleşmez. Pubertede hipergonadotropik primer amenoreyle başvururlar. İncelenen hastaların çoğunda SRY geniyle ilişkili mutasyon gösterilmiştir, hiçbirinde SOX9 gen mutasyonu bulunmamıştır. Sitogenetik olarak normal Y kromozumuna rağmen gonadlar daima total olarak farklılaşmamış bant gonadlar şeklindedir. Primitif gonadlar, müler yapıların süpresyonu dahil hiçbir testiküler fonksiyonu gerçekleştirmez, bazı androjenleri üretebilen gonadlarda hiler hücreler olabilir, buna bağlı pubertede klitoris büyümesi gibi bazı virilizasyon bulguları oluşabilir.(9)

XY gonadal agenezi sendromu ( Embriyonik testiküler regresyon sendromu ) nadir bir sendromdur, eksternal genitaler hafif kuşkuludur, dişiye daha yakın

görünümündedir. Labiumlarda hipoplazi, çeşitli derecelerde labioskrotal füzyon, küçük klitoris benzeri fallus ve perineal üretral açıklık vardır. Uterus ve gonad dokusu yoktur, genelde vajina da bulunmaz. Puberte yaşlarında seksüel gelişim olmaz ve hipergonadotropizmi saptanır, çocukların çoğunun cinsiyeti kız yönünde seçilir. Testis dokusunun intrauterin hayatta müller yapıları inhibe edecek kadar bir süre aktif kaldığı, ancak daha sonra aktivitesini kaybederek testosteron üretmediği ve virilizasyona neden olamadığı sanılmaktadır. Testiküler dejenerasyonun fetal hayatın 8-12. haftalarında olduğu düşünülmektedir, testis regresyonunun 8.gebelik haftasından önce regresyonu Swyer sendromuna, 14-20.haftalarda olması rudimenter testis sendromuyla, 20.haftadan sonra olması ise anorşi ile sonuçlanır. Bilateral anorşide testisler yoktur, ancak erkek fenotipi tamdır, bu durum testiküler fonksiyon gösteren dokunun genital farklılaşmanın kritik döneminde aktif olduğu, daha sonra hasar gördüğünü düşündürür. Anorşili hastalarda henüz SRY defektleri bildirilmemiştir. İkizlerde görülme sıklığı arttığı için genetik yatkınlık olduğu düşünülmektedir.(9)

#### 2.5.2.1.2.Testiküler Hormon Defektleri

Fetal testis tarafından üretilen enzimatik testosteron sentezinde beş genetik defekt bildirilmiştir ve leydig hücre farklılaşmasında bir defekt tanımlanmıştır. Bu defektler yetersiz maskulinizasyonu olan 46,XY erkeklerin ortaya çıkmasına neden olur.

Puberteden önce testosteron düzeyleri normalden düşük olduğundan, bu çocuklarda testislerin testosteron sentezleme yeteneğini ortaya çıkarmak için hCG stimülasyon testi yapılmalıdır.

#### 2.5.2.2. Androjen Sentez ve Aktivite Defektleri

##### 2.5.2.2.1.Androjen Sentez Defektleri

a- Leydig hücre aplazisi/LH reseptör mutasyonu: Leydig hücre aplazisi olan hastalar genelde dişi fenotipine sahiptir, hafif bir virilizasyon görülebilir. Testisler, epididim ve vas deferens vardır, uterus ve fallop tüpleri yoktur (44). Pubertede seksüel değişiklikler olmaz, pubik kıllanma normal olabilir. Plazma testosteron düzeyi düşüktür, hCG'ye yanıt yoktur, LH düzeyi yüksektir. Testislerin leydig hücreleri yoktur veya

belirgin olarak eksiktir. Çocuklarda bu durumu androjen duyarsızlığı sendromundan ayırt etmek için hCG stimulyasyon testi yapmak gerekir. Erkek ile sınırlı otozomal resesif kalıtım saptanmıştır. Bazı hastalarda defekt LH reseptör yokluğunu içerebilir (45). İnsan LH reseptörü yedi transmembran protein içerir. Leydig hücre aplazisi saptanan bazı hipogonadizmi olan erkeklerde bu reseptöre ait mutasyonlar tanımlanmıştır.(46)

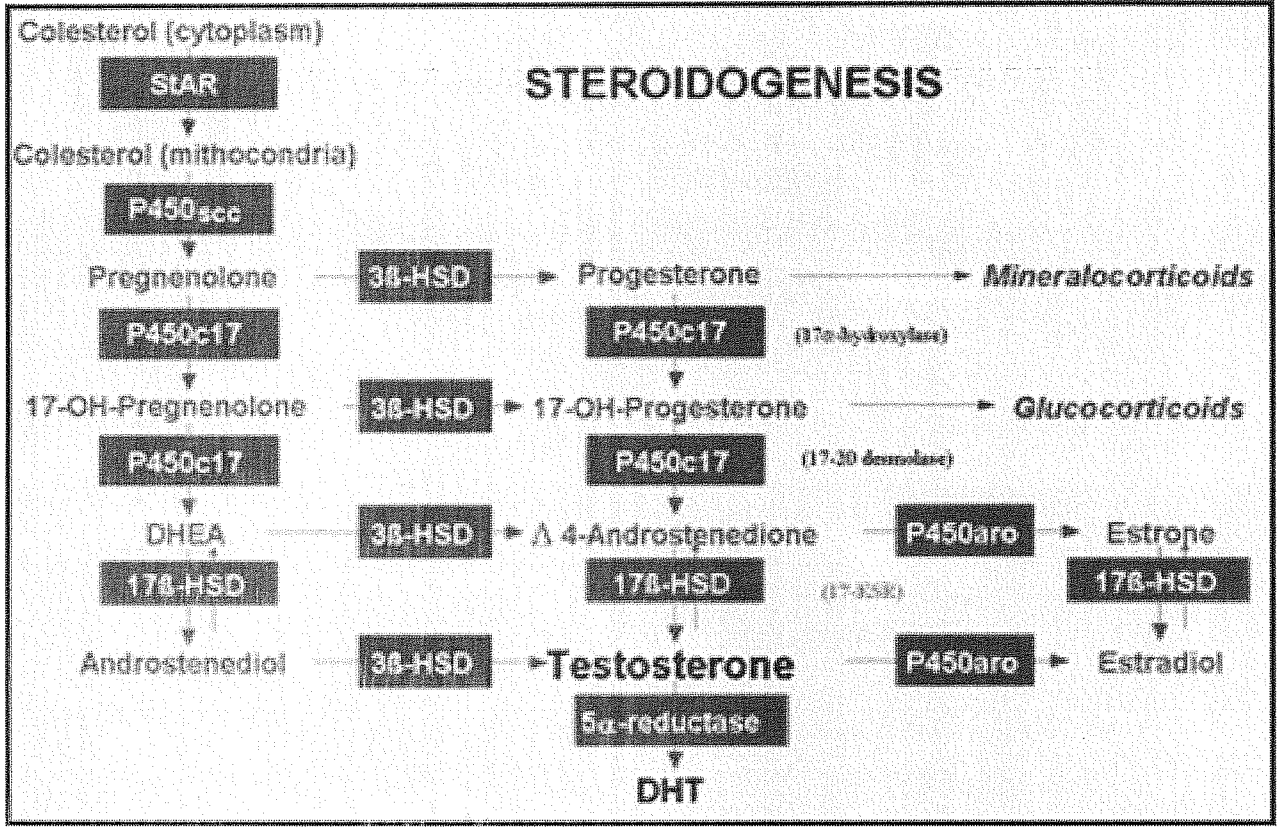
b- Smith-Lemli-Opitz Sendromu, prenatal ve postnatal retardasyon, mikrosefali, pitoz, öne dönük burun delikleri, geniş alveolar ridge, 2. ve 3. ayak parmaklarında sindaktili ve ağır mental retardasyon ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır(47, 48). Etkilenen 46,XX hastaların genital yapısı normal iken 46,XY vakalarda CGB görülür. Sendromun iki tipi tanımlanmıştır. Tip 1 ilk tanımlanan, ilk bir yıl içinde letal olan klasik formdur, pilor stenozu görülebilir. Tip 2 vakalarda damak yarığı, iskelet anomalileri ve hirchsprung sendromu görülebilir. Her iki tipte de düşük plazma kolesterol ve bunun prekürsörü olan yüksek 7-dehidrokolesterol düzeyleri bulunur.(48)

c-Lipoid adrenal hiperplazi, konjenital adrenal hiperplazinin en ağır formudur, kolesterol ve kolesterol esterlerinin birikmesinden kaynaklanan adrenal bezlerde genişlemiş bir görünüm vardır(49). Substrat kolesterolün iç mitokondriyal membrana ve P450scc sistemine gönderilmesindeki azalmaya bağlı olduğu gösterilmiştir. Bu süreç steroidogenik akut regülatör protein (StAR) tarafından regüle edilir ve lipod adrenal hiperplazili olgularda bu proteinin mutasyonları gösterilmiştir. Tüm serum steroid düzeyleri düşük ya da saptanamaz düzeydedir, ACTH ve plazma renin düzeyleri yüksektir. Genetik olarak dişi ve erkeklerin hepsinin fenotipi dişidir, genetik erkeklerde mülleryan yapıları yoktur, çünkü testisler AMH üretebilirler, ancak steroid üretmezler. Bu çocuklar bebeklik döneminde adrenal yetmezlik ve tuz kaybı krizi gösterirler (50,51). Hastaların çoğu 46,XY'dir, çok az hastada pubertede overyde steroidogenez vardır.

d-3-beta-hidroksisterod dehidrogenaz eksikliği olan erkeklerde bifid skrotum ve kriptoorşitizmle birlikte veya birlikte olmayan çeşitli derecelerde hipospadias ve nadiren komplet dişi fenotipi görülür. Etkilenen bebeklerde genelde doğumdan kısa bir süre sonra tuz kaybı belirtileri görülür.(52)

e-17-hidroksilaz/17-20 liyaz eksikliği olan genetik erkek hastalar genellikle tam dişi fenotipindedir veya daha az sıklıkla labiyoskrotal füzyondan perineal hipospadias ve kriptoorşitizme uzanan çeşitli derecede virilizasyon azlığı ile kendini gösterir. Her iki cinsiyette de pubertal gelişim olmaz(53). Adrenal bezlerden kortizol, adrenaller ve gonadlardan seks steroidlerinin yapımı azalır. Deoksikortikosteron (DOK) ve kortikosteron düzeyleri belirgin olarak artmıştır ve erkek psödohermarodizmin bu formunda karakteristik olan hipertansiyon ve hipokalemiye yol açar. Kortizol düzeyi düşük olmasına rağmen yüksek kortikosteron düzeyi nedeniyle ökortikoid durum sağlanır. Yüksek DOC'un güçlü mineralokortikoid etkisi nedeniyle, renin aldosteron eksenini baskılanmıştır. Pubertede virilizasyon gerçekleşmez, testosteron düzeyi düşüktür, gonadotropin düzeyleri artmıştır (54). Fetal AMH üretimi normal olduğundan mülleryan kanal artıkları yoktur. Fenotipik XY kızlarda, gonadektomi, hidrokortizon ve seks steroidlerinin replasmanı gerekir. Otozomal resesif kalıtım gösterir. Etkilenen XX kızlar normal pubertal değişikliklerin gözlenmediği ve hipertansiyon ve hipokaleminin saptandığı genç erişkin döneme kadar tanı almazlar Bu durum primer amenore ve hipokalemi nedeniyle tetkik edilen ve 46,XY karyotip saptanan hastalarda düşünülmelidir. (55)

f-17 beta hidroksisteroid dehidrogenaz testosteron biyosentezindeki son enzimdir. 46,XY erkekler tam veya tama yakın kız fenotipinde doğarlar. Müller yapıları yoktur, kısa dar vajina ile doğarlar. Hastaların çoğu adet görmeme ve virilizasyon nedeniyle pubertede tanı alır.(56, 57)



Şekil 5: Steroidogenez

#### 2.5.2.2.2. Androjenik Aktivite Defektleri

En sık karşılaşılan erkek psödohermafroditizm formudur ve sıklığının genetik erkeklerde 1/20.000 olduğu sanılmaktadır. X'e bağlı bu heterojen grup Xq11- 12 üzerinde lokalize olan 15'den fazla mutasyon sonucu oluşur; aminoasit yer değiştirmesi veya prematür stop kodon ile sonuçlanan tek nokta mutasyonları, frameshift ve prematür terminasyon, gen delesyonları ve splice bölge mutasyonları görülebilir.

Tümü 46,XY kromozomal yapıda olan hastaların klinik bulguları fenotipik dişilerden, çeşitli derecede kuşku genitalyaya ve virilizasyon azlığına ve infertilitesi olan fenotipik olarak normal görünümlü erkeklere kadar değişkenlik gösterebilir. Bu çocuklarda testisler ve testosteron düzeyleri normaldir.

a. Komplet androjen duyarsızlığı sendromu (KAİS): Komplet androjen duyarsızlığı sendromu virilizasyon yetersizliğinin en ağır formudur. Genetik erkekler doğumda kız görünür ve her zaman kız cinsiyetinde yetiştirilir. Eksternal genitaler

dişidir, vajina kör bir poş ile sonlanır ve uterus yoktur. Hastaların yaklaşık üçte birinde ünilateral veya bilateral fallop tüpleri artıkları bulunur. Testisler genellikle intraabdominaldir, ancak inguinal kanala inebilirler, büyük oranda seminifer tübüllerden oluşurlar. Pubertede meme gelişimi normaldir, ancak menstrüasyon olmaz, seksüel kıllanma yoktur. Ağır konjenital androjen eksikliğine rağmen, bu kadınların erişkin boyları erişkin erkek boyuna yakındır.(58, 59)

Etkilenen erkeklerin testisleri normal erkek düzeyinde testosteron ve DHT üretir. Fetal hayat süresince normal erkek farklılaşmasındaki eksiklik, bu dönemdeki defektif androjen etkisini yansıtır, ancak mülleryapıların yokluğu fetal testiküler üretimin normal olduğunu gösterir. Androjenik etkilerin yokluğuna, endojen ve eksojen testosterona hücresel seviyedeki sıkı bir direnç neden olmaktadır.

Bu hastalığa sahip prepubertal çocuklar, fenotipik olarak dişilerde sıklıkla inguinal kanallarındaki kitlelerin testis olduğu fark edildiğinde veya herni onarımı için opere oldukları sırada beklenilmeyen şekilde testis bulunduğu tanı alırlar. Bebeklerde yüksek gonadotropin düzeyleri tanıyı destekler. Erişkinler genelde amenoreyle başvururlar. Prepubertal çocuklarda bu durum komplet feminizasyonun olduğu diğer XY virilizasyon azlığı formlarından ayrılmalıdır. Bu durumlar XY gonadal disgenezi ( Swyer sendromu ), gerçek agonadizm, LH reseptör defektlerinin olduğu leydig hücre aplazisi ve 17-ketosteroid redüktaz eksikliğidir. Androjen duyarsızlık sendromundan farklı olarak bu durumların tümü yenidoğan ve erişkin döneminde düşük testosteron düzeyi ve prepubertal yaşlarda hCG'ye testosteron yanıtının olmaması ile karakterizedir. Komplet androjen duyarsızlığı olan hastalar dişî eksternal genitalya ile doğarlar.

b.Parsiyel androjen duyarsızlığı sendromu (PAİS): Parsiyel androjen duyarsızlığı sendromu olanlar ise penoskotal hipospadiastan bifid skrotuma ve kriptoorşitizmden kliteromegali ve labiyal füzyon şeklinde görüntü veren aşırı virilizasyon azlığına kadar geniş fenotipik varyasyon gösterebilir. (9)

Bebeklik döneminde PAİS olan hastaların tanısı zor olabilir. Özellikle yeteri kadar virilize olan bazı hastalarda yüz kıllanması ve ses değişikliğinin olmadığı ve jinekomastinin geliştiği puberte dönemlerine kadar tanıdan şüphelenilmez. Azospermi

ve infertilite sıklığıdır. Küçük fallus ve testisi olan ve infertil erişkinlerde giderek daha fazla oranda androjen reseptör defekti tanımlanmaktadır.(60)

Tedavide seksüel yönelimi daima dişi yönünde gelişen KAİS hastalarında, testisler saptandıktan sonra seminom gelişme riski olduğundan hemen çıkarılmalıdır. Pubertal yaşlarda testisleri çıkarılmayan kızlarda normal meme gelişimi olur. Bu bireylerde, östradiol üretimi aromataz aktivitesinden kaynaklanır. Bu kadınlarda androjenik aktivitenin yokluğunun da feminizasyona katkısı bulunur.(61)

PAİS olan vakaların psikoseksüel ve cerrahi tedavisi son derece kompleks bir konudur ve büyük oranda fenotipe dayanır. Osteopeni de androjen duyarsızlık sendromunun son zamanlarda tanımlanmış bir özelliğidir.(62)

#### 2.5.2.2.3. Testosteron Etkisinde Defekt

##### a.5 $\alpha$ -Redüktaz Eksikliği

Intrauterin dihidrotestosteron (DHT) yapımının azalması etkilenen erkek fetuslarda ağır kuşku ekternal genitalyaya neden olabilir. Testosteronun biyosentez ve etkisi normaldir. Bu durumla en çok ilişkili fenotip; küçük fallus, bifid skrotum, perineal hipospadias ile birlikte ürogenital sinüs ve kör bir vajina poşu olan erkek çocuklarıdır. Testisler inguinal kanallarda veya labiyoskrotal kıvrımlardadır ve histolojik olarak normaldirler. Müller yapıları yoktur, wolf yapıları bulunur. Etkilenen çoğu hasta kız olarak biliniyor. Pubertede virilizasyon olur, fallus büyür, testisler iner, normal olarak gelişir ve spermatogenez görülür. Jinekomasti yoktur, sakallar seyrek, akne yoktur, prostat küçüktür. Temporal saç çizgisi gerilemez. Testosteronun kendi etkisi ile wolf yapıların gelişmesine rağmen, ürogenital sinüs, ekternal genitallerin maskülinizasyonu, fetal maskülinizasyonun kritik dönemindeki dihidrotestosteronun etkisine bağlıdır. Yüzdeki kıllanmanın artışı ve prostat büyümesi de dihidrotestosterona bağlı gibi gözükmektedir.

Erişkin boyları babanın ve diğer erkek kardeşlerin boylarına yakındır. Belirgin fenotipik heterojenite görülür, bu durum 5 $\alpha$ -redüktaz eksikliğinin beş ayrı tipe ayrılmasına neden olmuştur. Komplet dişi (tip 5), parsiyel dişi (tip 4), kuşku (tip 3),



mikropenisle beraber belirgin olarak erkek (tip2) ve belirgin bir virilizasyon eksikliği olmayan komplet erkek fenotipi ( tip 1).

Tüm dünyada, 2. kromozomun kısa kolunda lokalize olan 5 $\alpha$ -redüktaz tip 2 geninde steroid 5 $\alpha$ -redüktaz eksikliğine yol açan birkaç farklı gen defekti tanımlanmıştır. Bazı ailesel vakalar bildirilmiştir, genetik defektin ağırlığı ile fenotip arasında korelasyon yoktur.

Hastalık otozomal resesif olarak kalıtılır, ancak erkeklerle sınırlıdır. Fertilitesi normal olan homozigot kadınların olması, seksüel farklılaşmada ve hayatın ileri dönemlerinde over fonksiyonları üzerinde dihidrotestesteronun rolünün olmadığını göstermektedir.

Klinik tanının erken konması gereklidir. Androjen duyarsızlık sendromuyla ayırıcı tanısının yapılması önemlidir. Biyokimyasal tanıda bazal ve özellikle hCG ile uyarıldıktan sonra bakılan T/DHT>17 oranında artış önemlidir, yüksek idrar etiokolanolon/androstenedion ve 5 $\beta$ /5 $\alpha$  metabolitlerinin oranı ile birlikte normal serum testosteronu ve düşük veya normal dihidrotestosteron düzeylerine dayanır.(9)

Çocukluk çağında cinsiyeti kız olarak seçilen hastaların bir kısmı puberte döneminde erkek cinsiyetine dönüş yapmaktadır. İntrauterin dönemde, yenidoğan döneminde ve pubetede testosterona maruz kalınması erkek cinsiyet seçimine katkıda bulunmaktadır. Cinsiyet seçiminde androjenler gibi hormonlar kadar kültürel, sosyal, psikolojik, genetik ve diğer biyolojik faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Bu duruma sahip bebeklerin erkek olarak yetiştirilmeleri daha uygundur, dihidrotestosteron tedavisi ile erkek bebeklerde fallik büyüme sağlanır.(9)

#### 2.5.2.3.Diğer

2.5.2.3.1.Denys-Drash Sendromunda kuşkulu genitalya, bilateral Wilms tümörü ve nefropati birlikteliği vardır (63). Vakaların çoğu 46,XY'dir. Sıklıkla mülleryan kanalların olması fetal testiküler fonksiyonların tama yakın olarak eksik olduğunu göstermektedir. Bebeklikten başlayan proteinüri üç yaşına kadar nefrotik sendrom ve son dönem böbrek yetmezliğine ilerler. Böbrek histopatolojisinde fokal veya diffüz

mezengial skleroz görülebilir. Wilms tümörü genelde iki yaş altında görülür ve sıklıkla bilateraldir. Kromozom 11p13 üzerinde lokalize olan Wilms tümörü (WT1) geninde bazı mutasyonlar bildirilmiştir. WT1 geni bir tümör supressör genidir, transkripsiyonel faktör olarak görev görür ve genital kıvrım ve fetal gonadlarda eksprese edilir. 46,XX karyotipli hastaların eksternal genitalyaları normaldir.

2.5.2.3.2.WAGR Sendromu: Wilms tümörü, Aniridi, Genitoüriner anomali ve Retardasyonu kapsar (64,65). Kromozom analizinde 11p13'ün bir kopyasının delesyonu vardır. Delesyon bölgesi aniridi genini (PAX6) ve Wilms tümörü (WT1) supresör genini kapsar. 46,XY erkeklerde genital anomaliler olup kriptoorşidizmden ağır virilizasyon eksikliğine kadar değişiklik gösterebilir. Disgenetik gonadlarda gonadablastom gelişebilir, Wilms tümörü iki yaş civarında ortaya çıkar.

2.5.2.3.3.Kamptomelik Sendromda kısa ekstremiteli displazi görülür. Femur, tibia ve diğer organ anomalileriyle karakterizedir (66, 67). Genellikle erken süt çocuğu döneminde letaldir. Bildirilen 46,XY hastaların yaklaşık %75'i tam kız fenotipindedir, dış ve iç genitaleri dişidir. Bazı 46,XY vakalarında kuşkuğu genitalyaya bulunur, gonadlar over olarak görünür, ancak histolojik olarak over ve testis hücrelerini içerebilir. Bu durumdan sorumlu gen SOX9'dur (SRY ilişkili HMG box geni) ve 17q24-q25 üzerinde lokalizedir. Bu gen yapısal olarak SRY ile ilişkilidir, aynı mutasyonlar farklı gonadal fenotiplerle sonuçlanabilir. Kalıtım otozomal dominanttır.

2.5.2.3.4.Persistan mülleryan kanal sendromunda virilize erkeklerde mülleryan kanal türevlerinin devamı söz konusudur. (68,69)Etkilenen erkeklerin %80'inde kriptoorşitizm vardır. Kriptoorşitizm veya inguinal herni operasyonu sırasında fallop tüpleri ve uterus görülmesiyle saptanır. Çoğunda testiküler fonksiyonlar normaldir. 38 ailelik bir çalışmada 16 ailede 19.kromozom kısa kolunda lokalize olan AMH geninde defektler bulunmuştur(70). Yüksek AMH düzeyi olan 16 ailede defekt AMH tip 2 reseptör geninde saptanmıştır.(9) Tedavide testislere, epididime ve vas deferense mümkün olduğu kadar hasar vermeyecek şekilde mülleryan yapılar çıkarılır.

XY virilizasyon azlığı olan erkeklerde çok geniş eksternal ve internal genital değişiklikler görülür ve çeşitli derecelerde fallik ve mülleryan gelişim vardır. Testisler histolojik olarak normal, rudimenter ya da tek olabilir. En yeni tekniklerle bile

çocukların önemli bir kısmında CGB nedeni saptanamayabilir. Özellikle erkeklerde tek gen mutasyonlarından kaynaklanan diğer kompleks genetik sendromlar da çeşitli derecelerde kuşkulu genital yapıya neden olabilir.

2.5.2.3.5. Vanishing testis sendromu ( anorşiya), 46,XY normal fenotipik erkeklerde testis dokusunun olmamasıdır(K75,K76). Bu hastaların wolf yapıları normal, müler yapısı bulunmaz ve eksternal erkek genital normaldir. Cinsel gelişimin kritik döneminde testisler sağlamdır, AMH üretimi ve testosteron sentezi erken dönemde normaldir(71), sonrasında testisler atrofiye olur, buna neden olan patojenik faktör hala bilinmemektedir. Bilateral anorşi 1/20.000 erkekte görülürken, tek taraflı anorşi 1/5000 erkekte görülmektedir(72). Nonpalpabl testisi olan hastalarda  $\beta$ -hCG testi ile testis fonksiyonu değerlendirilir, manyetik rezonans görüntüleme ile intraabdominal testis dokusu görüntülenmeye çalışılır. İkisindedede testis dokusu varlığına dair kanıt saptanamazsa laparaskopi ya da laparotomiye gidilebilir(73).

### 2.5.3. Seks Kromozomal CGB

#### 2.5.3.1.47,XXY Gonadal Disgenezi (Klinefelter Sendromu ve Varyantları)

Erkek yenidoğanların yaklaşık 1/500'inde 47,XXY kromozom komplemanı olup, erkeklerdeki en sık seks kromozomal anöplodiyi temsil eder. İnfertil erkeklerde insidansı %3'tür. IQ düşüklüğü olup psikiyatri kliniğinde izlenen erkeklerde insidansı %1 civarındadır.(74, 75)

Kromozomal aberrasyonlar sıklıkla paternal gametogenez sırasında X kromozomunun mayotik nondisjunctionundan kaynaklanır; ekstra X kromozomu vakaların %54'ünde maternal, %46'sında paternal kaynaklıdır. İleri anne yaşında risk artabilir. 47,XXY en sık görülen (%80 gibi) kromozomal paterndir, bazılarında mozaik patern görülebilir.(76, 77)

Puberteden önce tanı nadir konabilir, çünkü çocukluk çağında klinik bulgular çok sildir. Seksüel gelişimdeki defektlerden önce sıklıkla davranışsal bozukluklar ve psikiyatrik hastalıklar ortaya çıktığından , psikososyal, öğrenme veya okul uyumu

problemleri olan çocuklarda ve mental retardasyonu olan tüm çocuklarda düşünülmalıdır.

Hastalar uzun, ince, zayıf ve nispeten uzun bacaklıdırlar fallus genellikle ortalamadan daha düşüktür, hipospadias ve kriptoorşitizm görülebilir(76).

Pubertal gelişim gecikebilir, androjen eksikliği görülebilir. Erişkinlerin %80'inde jinekomasti vardır, yüz kıllanmaları azdır. En sık testiküler lezyonlar spermaogenezde durma ve sertoli hücre dominantlığıdır. Test edilen örneklerin dörtte birinde antisperm antikolar saptanmıştır.

Pulmoner hastalık, varikoz venler ve meme kanseri insidansı artmıştır. Seçilmemiş 93 meme kanseri olan erkek hastanın %7,5'inde Klinefelter sendromu saptanmıştır. Hematolojik neoplazm riski artmıştır. En sık 15-30 yaş grubunda kanser görülür.Mosaik hastalarda klinik daha hafiftir(77).

Klinefelter varyantlarında X kromozomunun sayısı ikiden fazla olduğunda, mental retardasyon ve virilizasyonda bozulma gibi klinik bulgular daha ağırdır. XXYY en sık görülen varyanttır (1/50.000 erkek doğum). Çoğunda mental retardasyon görülür ve IQ skorları 60-80 arasındadır, %10 kadar vakada IQ skoru 110'un üzerindedir.

Bu hastaların çoğu tanı almadan ömür boyu yaşarlar.10 yaş altındaki çocukların bazal FSH, LH düzeyleri, hCG'ye yanıt normaldir (76). Pubertenin erken dönemine testisler normal büyüme gösterir, ancak puberte ortalarında testiküler büyüme durur, gonadotropinler yükselmeye başlar ve testosteron düzeyi hafifce düşer. Bu sendroma sahip erkeklerde inhibin B düzeyi düşüktür, östradiol düzeyi yüksektir, pubertede jinekomasti gelişebilir. Hipogonadizme rağmen çoğunda kemik yoğunluğu normaldir. Puberteden önce testiküler biyopside germinal hücrelerin yokluğu ve eksikliği görülür.puberteden sonra seminifer tübüler membranlar hiyalinlidir ve leydig hücrelerinin adenomatöz kümelenmeleri ardır. Sertoli hücreleri baskındır, azospermi karakteristiktir ve infertilite kuraldır.

Hastanın yaşına bağlı olarak uzun etkili testosteron preparatları ile replasman tedavisi yapılır. 11-12 yaşlarında başlanmalıdır. 3-4 haftada bir intramüsküler 25-50 mg

dozunda başlanır, erişkin dozu 3-4 haftada bir 200-250 mg ulaşana kadar 6-9 ayda bir dozu artırılır. Bu aşamadan sonra testosteron yamaları ve jelleri kullanılabilir, prostat volümünde artı tedaviyle sağlanabilir, intrastoplazmik sperm enjeksiyonu ile fertlitate sağlanabilir.

#### 2.5.3.2.45,XO Gonadal Disgenezi (Turner Sendromu ve Varyantları)

Turner sendromlu hastaların yarısında kromozom 45,X kromozomal yapı vardır. Hastaların %15'i mozaiktir (45,X, 46,XX). İzokromozomlu diğer mozaikler (45,X/46,X,i(Xq)), halkalı (45,X/46,X,r(X)), ya da daha az sıklıkla fragmanlı 45,X/46fra görülebilir. 45,X hastaların %50-70'inde tek X maternal kaynaklıdır (78). Kromozom kaybının mekanizması bilinmemektedir ve bu sendromun riski maternal yaş ile artmaz. Turner fenotipinde rol oynayan genler inaktivasyona uğramayan X'e bağlı genlerdir. Lineer büyüme kontrolünde rol oynayan major lokus, X kromozomunun psödootozomal bölgesinde lokalize edilmiştir (PAR 1). PAR 1 içerisindeki SHOX geninin turner sendromlu çocuklarda, idyopatik boy kısalığı olan çocuklarda ve Leri-Weill sendromunda büyüme kontrol etmede önemli olduğuna inanılır.

Turner sendromu yaklaşık olarak 1/1500-2500 canlı doğan kızda ortaya çıkmaktadır (K40). Ancak prenatal karyotip analizinin yaygınlaşması, bu sırada saptanan Turner sendromlu vaklara yasal abortus yapılması nedeniyle gerçek prevalans etkilenmektedir. Danimarkada yapılan bir çalışmada doğumları yaklaşık %10'unda amniyosenteze gidildiği görülmüştür (79). Konsepsiyonda 45,X karyotipi sıklığı yaklaşık %3'dür, ancak bunların %99'u spontan abortus olur ve toplam abortusların %5-10'unu oluştururlar.

Normal fetal over yaklaşık 7 milyon oositten oluşur, doğumda 2 milyon oosit vardır, menarşta sayıları 400-500.000 civarındadır. X kromozomu yokluğunda bu yıkım süreci hızlanır, oositlerin neredeyse tümü 2 yaşından önce kaybolur. Abortus olan 45,X fetuslarda gonadal kabartıdaki primordiyal hücre sayısının normal olması, Turner sendromlu hastalarda normal sürecin hızlandığını gösterir. Sonuçta overler streak olarak tanımlanırlar ve sadece bağ dokusundan oluşurlar.

Turner sendromlu birçok hasta el ve ayak sırtında karakteristik ödem ve ense derisindeki gevşeklik nedeniyle doğumda tanınabilir. Sıklıkla doğum boyu kısa, doğum ağırlığı düşüktür. Çocukluk çağındaki klinik bulgular yele boyun, düşük ense saç çizgisi, küçük mandibula, belirgin kulaklar, epikantal kıvrımlar, yüksek arklı damak, meme uçlarının ayrık olması, hiperkonveks el tırnaklarıdır (78, 80, 81). Sıklıkla seksüel maturasyonun olmadığı puberte döneminde tanıdan şüphelenilir. Büyüme geriliği bebeklik döneminde başlar, erişkin dönemde ciddi boy kısalığı ile sonuçlanır. Beklenen boy 143-144 cm, ülkelere göre birkaç cm değişiklik gösterebilir. Turner sendromlu hastaların ortalama erişkin boyları: Türkler 141,6cm, Fransızlar 141-142,5 cm, İtalyanlar 142,5 cm, Kuzey Avrupalılar 146,9 cm gibi bildirilmiştir. Turner sendromlu kızların popülasyonlarının ortalama boylarından yaklaşık 20 cm kadar daha kısa olacakları düşünülmektedir (82).

İlişkili olduğu defektler sıklıdır. Kardiyak ve renal patolojiler, sensorinöral işitme kaybı sıklıdır. İnsülin rezistansı, hiperlipidemi ve tirodit görülme riski artar. Mosaik olan hastalarda anomali sıklığı ve şiddeti daha azdır, kısa boy sıklığı 45,X hastalarla aynıdır. Sadece over yetersizliği ve boy kısalığı ile karşımıza çıkabilirler. Boy kısalığı olan tüm kız çocuklarında kromozom analizi düşünülmelidir.

Süt çocukluğu döneminde özellikle FSH olmak üzere gonadotropin düzeyleri aynı yaştaki normal çocuklardan yüksektir. 2-3 yaşlarında progresif bir azalma olur, 6-8 yaşlarında en düşük düzeylerine iner, 10-11 yaşlarından sonra giderek artar, kastre edilmiş erişkinlerin düzeyine ulaşır.

Büyüme bozukluğunun patogeneğinde büyüme hormonu eksikliğinin primer rolü oynamadığı ortaya çıkmıştır. Büyüme hormonunun normal sekreteruar paterni turner sendromlu adolesanlarda görülürken, daha küçük kızlarda görülmez. İn vitro olarak lenfosit ve monositlerde insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) sensitivitesi azalmıştır.(9)

İnsan büyüme hormonuyla tedavi, hepsinde olmasa da turner sendromluların çoğunda boy uzama hızı ve final boyunu arttırır. Tedavinin erken başlaması ile kızların çoğu 150 cm'in üzerine ulaşır. Başlama dozu 0,375 mg/kg/hf aşlanıp tedavi yanıtına göre doz arttırılır.

Östrojen replasmanına başlama yaşıyla ilgili henüz fikir birliği yoktur. Büyüme hormonu ile tedavi edilen kızlarda boy kazancı, östrojen tedavisinin 12-13 yaşlarında başladığı durumlarda en yüksek bulunmuş. Daha iyi final boy elde etmek için, özellikle de geç yaşa kadar büyüme hormonu tedavisi başlanamayan hastalarda 14-15 yaşa kadar ertelenebilir. Puberteyi indüklemek için 3-6 ay süreyle sadece östrojen tedavisinden, siklik östrojen tedavisine geçilir çekilme kanamaları şeklinde menstruasyon kanamaları oluşur.

#### 2.5.3.3.45,X/46,XY (Miks Gonadal Disgenezi)

#### 2.5.3.4.46,XX/46,XY(Kimerizm)

Eskiden gerçek hermafroditizm olarak bilinirdi. Aynı tarafta veya farklı taraflarda hem over hem de testiküler dokular vardır. Etkilenen vakalarda hafifçe genişlemiş klitoris olduğu normal dişi görünümünden, tamamen erkek eksternal genitalyaya kadar değişen çeşitli derecelerde kuşkulu genital yapı vardır. Genelde sporadiktirler, ancak bazı kardeş vakaları bildirilmiştir. Çoğunun nedeni bilinmemektedir.(83,84)

Tüm hastaların %70'inde 46,XX, %20'sinde 46,XX/46,XY mosaizm, %10'unda 46,XY karyotipi vardır.

Gerçek gonadal intersekte en sık karşılaşılan gonad bilateral de olabilen ovotestistir, eğer tek taraflıysa karşı taraftaki gonad genellikle overdir, nadiren testiste olabilir. Over dokusu normaldir, ancak testiküler doku disgenetiktir, testiküler dokunun varlığı ve fonksiyonu, bazal ve hCG ile stimüle edilen testosteron düzeyi ve AMH düzeyi ile saptanabilir. Virilizasyonu iyi olan, testiküler fonksiyonu yeterli olan ve uterusu olmayan hastalar genellikle erkek olarak yetiştirilirler. Eğer bir uterus varsa, virilizasyon hafifse ve testiküler fonksiyon minimalse kız cinsiyet tercih edilebilir. Seçilen cinsiyetle uyumsuz olan dokuların selektif olarak çıkarılması gerekir (84).

Kız olarak yetişen 46,XX gerçek interseksi olan bireylerde yaşayan çocuklarla sonuçlanan gebelikler bildirilmiştir. Gerçek gonadal interseksi olan çok az erkek vakası

baba olabilmektedir. %5 vakada gonadoblastom, disgerminom, seminomlar bildirilmiştir(83).



### 3.HASTALAR VE YÖNTEM

#### 3.1.HASTALAR

Bu çalışmaya, Haziran 2006-Haziran 2009 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı polikliniğinde takip edilen hastalar alındı. Hastaların dosya kayıtlarına hastanemiz veri tabanından aşağıda verilen Cinsel Gelişim Bozukluğu ile ilgili olabilecek ICD kodları belirlenen dosyalar incelenerek ulaşıldı. Araştırılan ICD kodları aşağıda verilmiştir.

E25.8 : Adrenogenital bozukluklar, diğer

E25.9 : Adrenogenital bozukluklar, tanımlanmamış

N91.2 : Amenore, tanımlanmamış

Q53.0 : Ektopik testis

Q55.9 : Erkek genital organ konjenital malformasyonu, tanımlanmamış

Q55 : Erkek genital organlarının diğer konjenital malformasyonları

Q55.8 : Erkek genital organlarının diğer tanımlanmış konjenital malformasyonu

Q56.1 : Erkek psödohermafroditizmi başka yerde sınıflanmamış

E30.0 : Gecikmiş puberte

Q56.0 : Hermafroditizm, başka yerde sınıflanmamış

Q54 : Hipospadiyas

Q54.0 : Hipospadiyas, balanik

Q54.2 : Hipospadiyas, penoskrotal

Q54.9 : Hipospadiyas, tanımlanmamış

Q53 : İnmemiş testis

Q53.2 : İnmemiş testis, bilateral

Q53.1 : İnmemiş testis, ünilateral

Q53.9 : İnmemiş testis,tanımlanmamış

Q56.2 : Kadın psödohermafroditizmi, başka yerde sınıflanmamış

Q96.0 : Karyotip 45,X

Q96.1 : Karyotip,X iso (Xq)

Q98.0 : Klinefelter sendromu karyotip 47,XXY

E25.0 : Kongenital adronogenital bozukluklar, enzim eksiklikleriyle birlikte olan

Q96.4 : Mosaizm, 45, X/46, XX veya XY

E55.6 : Penisin diğer konjenital malformasyonları

N91.0 : Primer amenore

- Q56.3 : Psödohermafrodizm, tanımlanmamış  
E30 : Puberte bozuklukları, başka yerde sınıflanmamış  
E30.8 : Puberte bozuklukları diğer  
E30.9 : Puberte bozuklukları, tanımlanmamış  
E30.1 : Puberte prekoks  
Q55.0 : Testis yokluğu veya aplazisi  
Q55.2 : Testisin ve skrotumun diğer konjenital malformasyonları  
Q96 : Turner sendromu  
Q96.9 : Turner sendromu tanımlanmamış  
Q96.8 : Turner sendromunun diğer varyantları

Pediatric Endocrinoloji poliklinik hasta kayıt defterleri, Pediatric Cerrahi operasyon defteri, Pediatric Genetik poliklinik hasta kayıt defteri incelenerek hasta grubu olabilecek tüm dosyalar incelendi. 1300 kadar dosya tarandı, yaklaşık 500 tanesine arşivden ulaşılamadı ya da verileri yetersiz model dosyaydı, taranan 800 dosyadan 92 hasta, Pediatric Genetik poliklinik hasta kayıt defterinden 2 hasta, Pediatric Cerrahi operasyon defterinden 1 hasta saptanabildi. Cinsel gelişim bozukluğu olantı toplam 95 hasta alındı.

Tablo II :.Çalışma Formu

## CİNSEL GELİŞİM BOZUKLUKLARINI (CGB) TANIMLAMA ÇALIŞMA FORMU

### GENEL BİLGİLER

İsim: Dosya No:  
Başvuru Tarihi: Doğum Tarihi:  
Cinsiyet: Kız Erkek Belirsiz Seçilen Cinsiyet:  
Akrabalık: Yok Var (yakın / uzak) Benzer öykü: Kardeş / Kuzen / Diğer  
Başvuru Yeri: İl: İlçe: Köy: benzer öykü:

### KLİNİK DEĞERLENDİRME

#### Başvuru Tipi

1. Aşikâr kuşkulu genital
2. Görünür dişi genital ile birlikte
  - a. Kliteromegali
  - b. Posterior labial füzyon
  - c. İnguinal / labial kitle
3. Görünür erkek genital ile birlikte
  - a. Bilateral inmemiş testis
  - b. Mikropenis
  - c. İzole perineal hipospadiyas
  - d. Hafif hipospadiyas ile inmemiş testis
4. Aile öyküsü (ör. KAİS)
5. Prenatal karyotip ile genital görünüm arasında uyumsuzluk

#### Başvuru Yaşı: Yenidoğan / Yenidoğan sonrası

#### İleri yaşlarda başvuru nedeni

1. Daha önce fark edilmemiş kuşkulu genital
2. Dişide inguinal herni
3. Geç veya yetersiz puberte
4. Dişide virilizasyon
5. Primer amenore
6. Erkeklerde meme gelişimi
7. Erkeklerde büyük veya siklik hematüri
8. Boy kısalığı

#### Genital İnceleme

Egemen Fenotip: Dişi Erkek  
Fallus boyu:  
Gonad yeri:  
Üretra açıklığının yeri:  
Labioskrotal füzyon Tam Kısmi Yok  
Kordi Var Yok  
Penil shawl Var Yok  
Hiperpigmentasyon Var Yok  
Prader Skoru:

Boy: TY:  
VA: BY:  
BSDS: KY:  
VKİ: BGA:  
Anne boyu: Baba boyu:  
Hedef boy: HBSDS:

#### Puberte Değerlendirmesi

Meme Evre:  
Testis volüm: Evre:  
Pubik kıl Evre:  
Aksiler kıllanma: Yok Var  
Menarş: Yok Var Yaş:  
Hirsutizm skoru:  
Amenore: Yok Primer Sekonder

## TANISAL DEĞERLENDİRME

Karyotip:

Pelvik USG: Uterus: Var / Yok Gonad: Over / Testis Prostat: Var / Yok

Hormon Değerlendirmesi

FSH:

LH:

E2:

Bazal

hCG sonrası

T: ng/ml = pg/ml ng/ml = pg/ml

DHT: pg/ml

pg/ml

pg/ml

T/DHT oranı: pg/ml / pg/ml

pg/ml / pg/ml

17-OH-P: ng/ml

ACTH: pg/ml

DHEAS: µg/dl

Kortizol: µg/dl

Na: mEq/l

K:

mEq/l

PRA: pg/ml

Gonad biyopsisi:

Psikoseksüel değerlendirme

Cinsel kimlik:

Yönelim:

**EŞLİK EDEN ANOMALİLER:**

**TEDAVİLER**

**Medikal:**

**Cerrahi:**

**SON DEĞERLENDİRME**

**Spesifik Tanı:**

**Tanı Grubu**

### 1. 46,XX – CGB

#### a. Aşırı Androjen Etkisi

i. KAH

ii. KAH dışı (Etiyoloji: )

#### b. Over Disgenezi

c. Diğer: Kloakal ekstrofi, Vajinal Atrezi, MURCS, Diğer sendromlar

### 2. 46,XY – CGB

#### a. Testis Disgenezi

#### b. Testosteron sentez defekti

#### c. Testosteron etkisinde defekt

i. 5α-Redüktaz II Eksikliği

ii. Parsiyel Androjen İnsensitivite Sendromu (PAİS)

iii. Komplet Androjen İnsensitivite Sendromu (KAİS)

iv. Diğer

### 3. Kromozomal CGB

a. 45,X Turner sendromu ve varyantları

b. 47,XXY Klinefelter sendromu ve varyantları

c. 45X, 46XY Mikst Gonadal Disgenezi ve Ovotestiküler CGB

d. 46,XX / 46,XY Kimerik, Ovotestiküler CGB

Bu hastaların dosyalarından; adı-soyadı, doğum tarihi, cinsiyeti (kız, erkek, belirsiz) ve seçilen cinsiyeti, anne baba akrabalığı, ailede benzer hastalık öyküsü, başvuru yaşı, başvuru şikayeti, karyotip analizi, pelvik ultrasonografi bulguları, laboratuvar değerleri (FSH, LH, E2, T, DHT, T/DHT, 17-OH PROGESTERON, ACTH, KORTİZOL, DHEAS, PRA, Na, K ), yapılmış ise gonad biyopsi sonucu, aldığı medikal ve cerrahi tedavi kayıtları incelendi. Bu verilerle hastanın son değerlendirmesi ve spesifik tanı grubunu içeren çalışma formu dolduruldu.

Bu üç ana sınıf altında toplanan CGB olan hastaları spesifik tanılarına göre grupladık. Tablo V’de sınıflamayı görebilirsiniz.

Tablo III: Ana sınıflara göre spesifik tanı hasta dağılımı

ANA SINIF	SPESİFİK TANI
46,XX CGB	KAH
	KAH Dışı Androjen Maruziyeti
	Over Disgenezisi
46,XY CGB	Vanishing Testi
	5 $\alpha$ -redüktaz eksikliği
	PAİS
	KAİS
	Persistan müler kalıntı sendromu
	Genetik anomlilere eşlik eden
SEKS KROMOZOMAL CGB	Turner Sendromu
	Klinefelter Sendromu
	Ovotestiküler CGB
	Miks Gonadal Disgenezi

## 3.2-YÖNTEMLER

### 3.2.1.Klinik Yöntemler

Hastaların ağırlık ölçümleri aynı tartı cihazında ölçülerek gram cinsinden, boy ölçümleri stadyometre ile ölçülerek santimetre cinsinden kaydedildi.

Kemik yaşları sol el bilek grafilerine Greulich-Pyle atlasına bakılarak değerlendirildi.  
(94)

Hastaların polikliniğimize ilk başvurusunda bakılan antropometrik ölçümlerinden boy için standart deviasyon skoru (SDS)

{ Hastanın boyu(cm)-kendi yaş ve cinsiyetine göre toplum için normal ortalama değeri (cm) / kendi yaş ve cinsiyetine göre toplum için ortadan sapma } formülüne göre hesaplanmıştır. Türk çocuklarının yaş ve cinsiyete göre düzenlenmiş boy ve ağırlık için ortadan sapma (standart deviasyon, SD) ve persentil değerlerinden yararlanılmıştır. ( Neyzi ve ark.,1978). Boy ölçümlerinde <(-2SD) kısa boy olarak alındı.

Hedef boyları:

Kızlar için: (Anne Boyu + Baba Boyu -13)/2

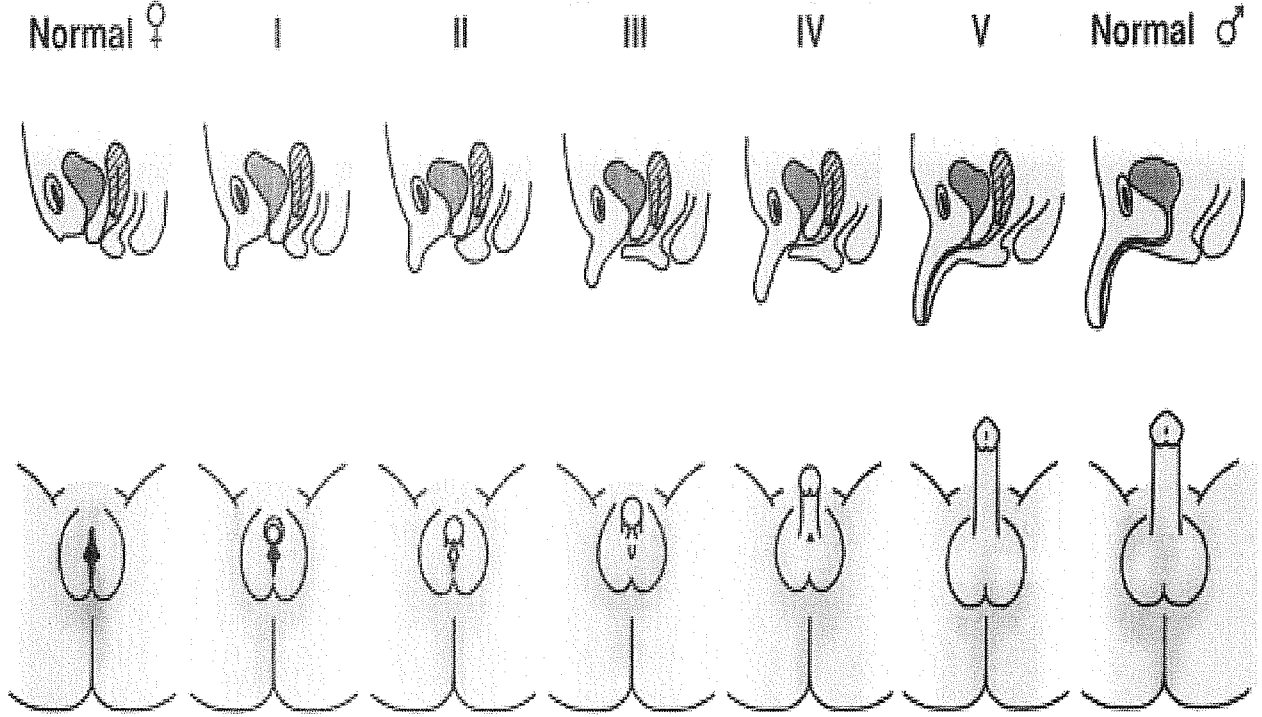
Erkekler için: (Anne Boyu + Baba Boyu +13)/2

Hedef Boy SDS: Hastanın hedef boyu hesaplandıktan sonra

Kızlar için: (Hedef Boy – 160)/ 5,93

Erkekler için: (Hedef Boy-173)/6,3

## 46,XX CGB İÇİN PRADER SINIFLAMASI(56)



Şekil 6: Prader Evreleme Skalası

Prader I Kliteromegali olan dişi görünüm

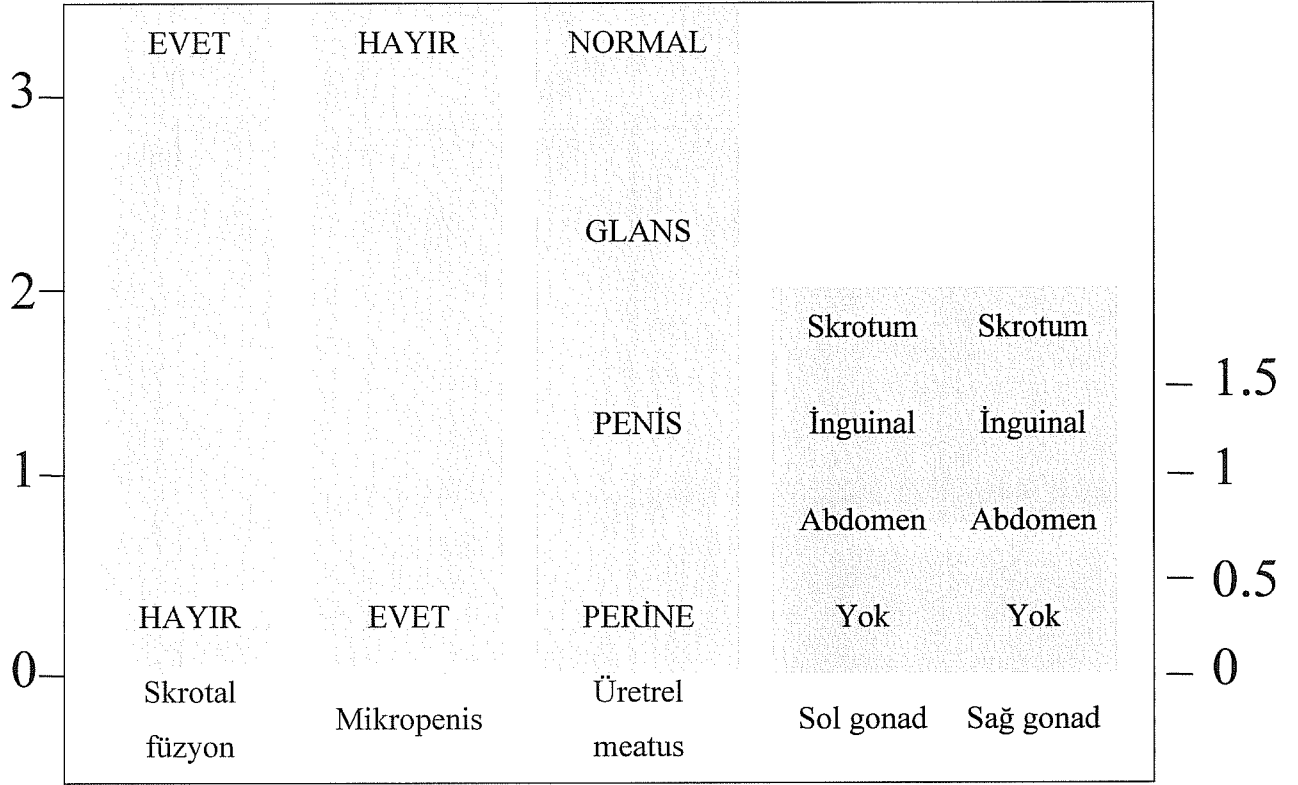
Prader II Kliteromegali ve posterior labioskrotal füzyon (ürogenital sinüs yok)

Prader III Belirgin büyük fallus, tama yakın labioskrotal füzyon, fallus tabanında tek geniş delik (ürogenital sinüs)

Prader IV Penis görünümlü fallus, tam füzyon, fallus tabanında veya gövdesinde ufak delik (hipospadiaslı erkek görünümü)

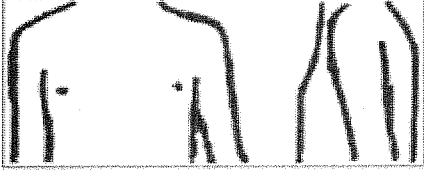
Prader V Erkeğe benzer görünüm, üretrel açıklık glansın ucunda

## 46,XY CGB İÇİN EKSTERNAL MASKÜLİNİZASYON SKORLAMASI(56)

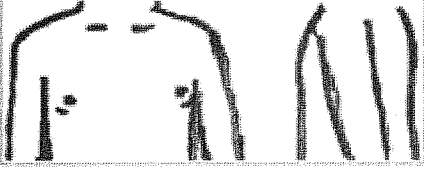


Şekil 7: 46,XY CGB için eksternal maskülinizasyon skorlaması

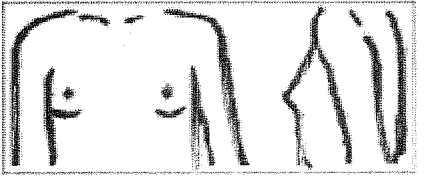




Tanner Evre 1: Preadolesan meme görünümü  
Areolada pigmentasyon yok  
Palpabl glanduler doku yok



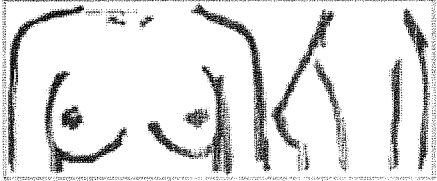
Tanner Evre 2: Glanduler doku palpabl hale gelir  
Areola genişler



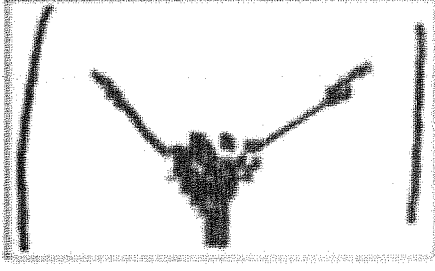
Tanner Evre 3: Meme ve areola büyümesi artar, ancak hala kontur ayırımı net değildir  
Glanduler doku areola arkasındadır  
Meme başı genişler ve pigment hale gelir



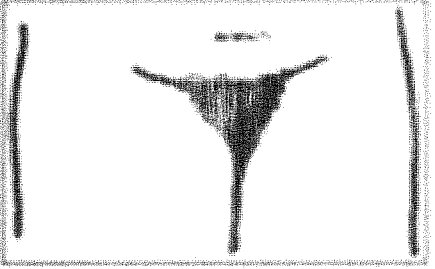
Tanner Evre 4: Areola ve papilla arasında ikinci bir çıkıntı oluşur  
Areola pigmentasyonu artar



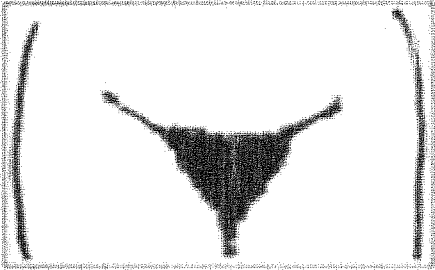
Tanner Evre 5: Meme erişkin dişi görünümünü alır  
Areola, erişkin memesinde bulunduğu yere yerleşmiştir



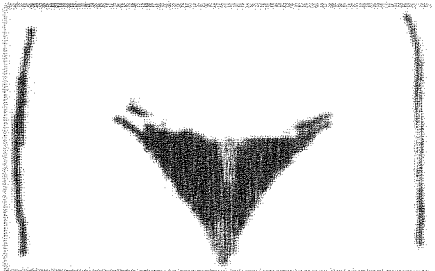
Tanner Evre 2: Başlıca labial bölgede pigmentli düz kıllar mevcuttur.



Tanner Evre 3: Pigmentli kıllar kıvrıklaşmaya ve mons pubis üzerine yayılmaya başlamıştır

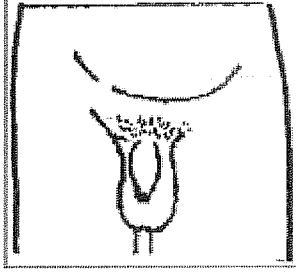


Tanner Evre 4: Pigmentli kıllar mons pubise yayılmış fakat üçgeni tam doldurmamıştır

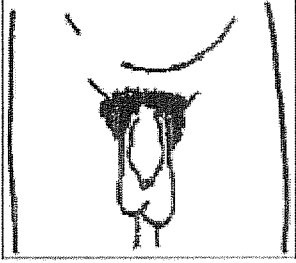


Tanner Evre 5: Kıllar pubik üçgeni sık olarak kaplamıştır (Erişkin evre).

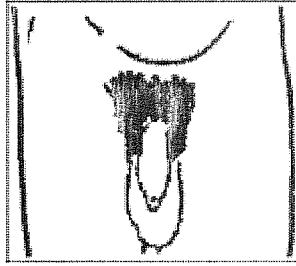
Şekil 8: Kızlarda Tanner Evrelemesi (86)



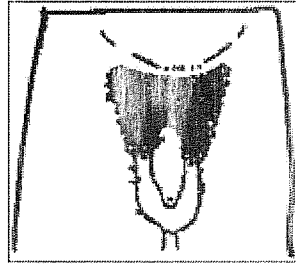
Tanner Evre 2: Skrotum ve testislerde genişleme olur  
Testis boyutu < 2,5 cm,  
Testis volumu < 3 ml  
Penis çevresinde hafif kıllanma başlar



Tanner Evre 3: Skrotum ve testislerde genişleme artar,  
Penis boyunda uzama başlar  
Testis boyutu > 2,5-3 cm,  
Testis volumu > 6-10 ml  
Kıllanma pubik bileşkeye doğru ilerler



Tanner Evre 4: Skrotum ve testislerde genişleme artar,  
Penis çapında genişleme başlar  
Testis boyutu > 3,5-4 cm,  
Testis volumu > 10-14 ml  
Kıllanma erişkindekinden daha küçük bir alana olmak üzere yaygınlaşır.



Tanner Evre 5: Testis ve penis erişkin boyutlarına ulaşır  
Testis boyutu > 4 cm,  
Testis volumu > 15 ml  
Kıllanma alt abdomen ve linea albaya kadar ulaşır

Şekil 9: Erkeklerde Tanner Evrelemesi (86)

Cinsel Gelişim Bozukluğu düşünölen hastalara tanısai yaklaşımda aşğıdaki algoritma izlendi.

-Öykü ve fizik muayene

- USG ile müller ve wolf yapıların değeriendirilmesi

-Laboratuvarda anrojenler, ACTH, elektrolitler, FSH, LH, E2 ölçölmesi

- Karyotip analizinin değeriendirilmesi (sonucuna göre 46, XX CGB, 46,XY CGB, Kromozomal CGB ana sınıflarına ayrılır)

- Kuşkulu genital yapısı olan 46,XX CGB olan hastalarda androjen düzeylerinde artış ve tuz kaybı olanlarda elektrolit imbalansı varsa KAH tanısı kondu, androjenler normalse KAH dışı androjen maruziyeti düşünöldü.

- Kuşkulu genital yapısı olmayan, puberte gecikmesiyle gelen, 46,XX CGB olan hastalarda over disgenezisi tanısı kondu.

- Kuşkulu genital yapısı olan 46,XY CGB hastalarında hCG'ye testosteron ve DHT yanıtına bakıldı. Normalse ( $T/DHT < 17$ ) androjen etkisinde sorun olduğunu düşünerek PAİS tanısı konuldu, androjen reseptör gen mutasyon analizi yapılamadı. Yanıt anormalse ( $T/DHT > 17$ )  $5\alpha$ -redüktaz eksikliği tanısı kondu.

-Dişi olarak yetiştirilen ancak puberte gelişmesi olmayan olguların karyotipi 46, XY çıkınca KAİS tanısı kondu.

- Karyotipi 46, XY, erkek fenotipinde olan ancak bilateral gonadı USG ve fizik muayeneyle saptanamayan, laboratuvarda FSH, LH düzeyleri yüksek olan hastalara vanishing testis tanısı kondu.

-Karyotipi 46,XY, erkek fenotipinde olan ancak USG'de müller yapılarına ait dokuları olan hastalara müller kalıntı sendromu tanısı kondu.

-Seks Kromozomal CGB ana sınıfında Turner Sendromu, Klinefelter Sendromu olan hastaların kromozom analizleriyle tanıları kesinleştirildi

- Miiks gonadal disgenezi tanısına 45,X/46,XY olan hastalar alındı

-Ovotestiküler CGB olan hastaların patolojik olarak hem over hem de testis dokusu içermesi ile tanısı kondu.

### 3.2.2.Laboratuvar yöntemleri:

Na ve K, ISE (Ion Selective Electrodes) tekniği ile, Moduler Hitachi marka cihazda, Roche firmasının kitleri kullanılarak ölçüldü.

FSH, LH, E2, Prolaktin, Total Testosteron CMIA (Chemiluminescence Microparticle İmmun Assay) yöntemiyle, Architect 4000 SR marka cihazla, Abbott marka kitler kullanılarak ölçüldü.

ACTH ve Kortizol, CIA (Solute Face Chemiluminescence İmmunometric Assay) yöntemiyle, Immulite 2500 cihazında, Siemens marka kitler kullanılarak ölçüldü.

17-OH progesteron, RIA (Radioimmunassay) yöntemiyle Iso-Data marka cihazla, DSL marka kitler kullanılarak ölçüldü.

Dihidrotestosteron düzeyi için kanlar Hacettepe Üniversitesi çocuk endokrinoljisi laboratuvarına gönderildi, RIA yöntemiyle ölçüldü.

Pelvik ve skrotal ultrasonografiler Toshiba marka cihazlarla yapıldı.

**$\beta$ - hCG testi:** Karyotipi 46,XY olan kuşkulu genital yapısı olan hastaların testis leydig hücre fonksiyonlarının değerlendirilmesinde  $\beta$ -hCG testi yapıldı. 3 gün 1000-1500 ünite/gün human koryonik gonadotropin intramüsküler verilmesini takiben testosteron yanıtına bakıldı. Test öncesi ve test sonrası testosteron ve dihidrotestosteron düzeyleri alındı. Özellikle hCG ile uyarıldıktan sonra bakılan T/DHT>17 oranında artış, düşük veya normal dihidrotestosteron düzeylerin 5 $\alpha$ -redüktaz eksikliğini düşündürürken, T/DHT<17 androjen duyarlılık sendromlarının lehine olarak yorumlandı.(9)

**Karyotipleme / Kromozom Analizi:** Tüm hastalardan rutin sitogenetik analiz için 0,2 ml heparin içeren enjektöre steril koşullarda 1-3 cc periferik kan alındı. Pediatrik Genetik Tanı Laboratuvarı'nda konvansiyonel kromozom analiz işlemi uygulanarak, kromozom plakları elde edildi. Kromozom plaklarını içeren preparatlar Giemsa-Tripsin yöntemi ile bantlanarak (GTG-bantlama), ışık mikroskopu altında incelendi ve Olympus BX51 mikroskop bağlantılı 3,9 Amplied Imaging Otomatik Görüntü Analiz Sistemi ile karyotip görüntüleri hazırlandı.

**FISH (Fluorescent In Situ Hybridisation):** İn situ hibridizasyon tekniği DNA sekanslarının özgün kromozomal yerleşimlerini göstermede en çok kullanılan yöntemdir. İn situ hibridizasyon tekniğinde ilgilenilen DNA dizini ya da bir parçası kromozomların, hücrelerin ve dokuların doğal ortamı içinde görülebilir. Kliniğimizde kuşkulu genital yapısı

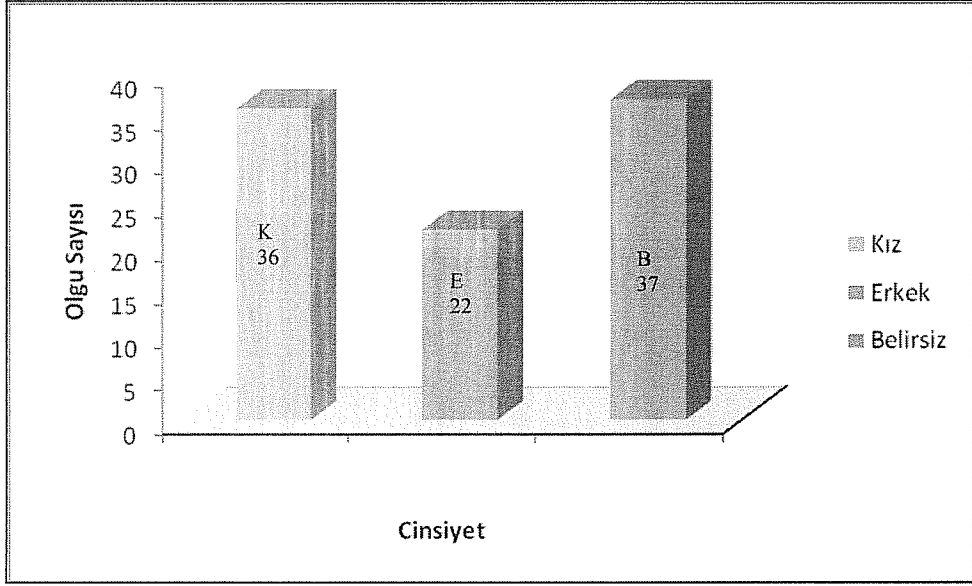
olan hastalarda, kromozom analizi çalışıldıktan sonra X ve Y kromozomlarına özgün problemler kullanılarak gonozomal yapıları saptanmaya çalışıldı.

### **3.2.3. İstatistiksel Yöntemler:**

Araştırmadan elde edilen veriler kodlandıktan sonra SPSS 15.0 paket programında bilgisayara aktarılmış ve analiz edilmiştir. İstatistiksel analizlerde tüm ölçümsel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ve uymayan değişkenler ortanca (en küçük-en büyük) ile, frekans verileri ise yüzde (%) ile ifade edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmamıza Haziran 2006- Haziran 2009 tarihleri arasında takip edilen 95 cinsel gelişim bozukluğu (CGB) olan hasta alındı. Başvuru sırasında hastaların 36'sı (%38) kız, 22'si (%23) erkek, 37'si (%39) belirsiz cinsiyetteydi (Şekil 10).

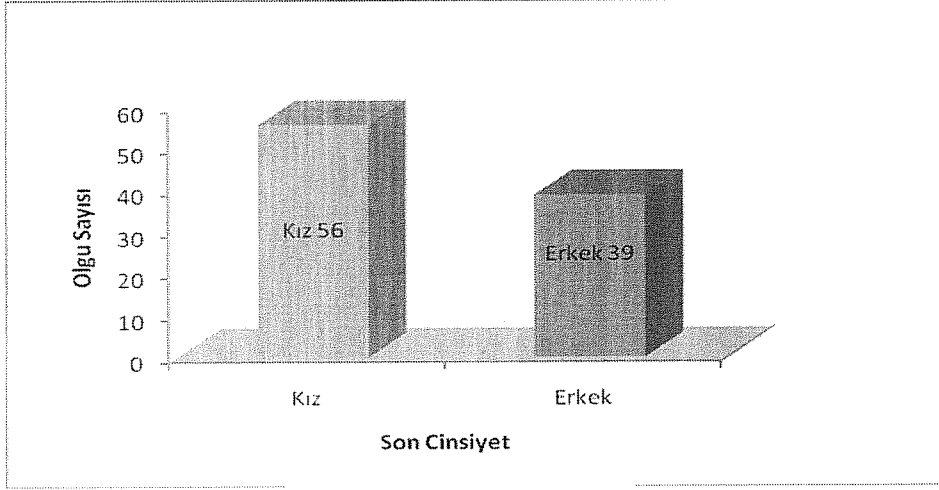


Şekil 10: Başvuruda cinsiyet dağılımı

Belirsiz cinsiyetlerin seçilen cinsiyetleri belirlendikten sonra, hastaların 56'sı (%59) kız, 39'u (%41) erkek idi (Şekil 11). Belirsiz cinsiyeti olan 37 hastanın 20'si (%54) kız cinsiyete, 17'si (%46) erkek olarak yetiştirildi. Erkek olarak yetiştirilenlerin 2'sinin karyotipi 46,XX iken, kız olarak yetiştirilenlerin 9'unun karyotipi 46,XY idi (Tablo IV).

Tablo IV: Belirsiz cinsiyetteki hasaların seçilen cinsiyetleri ve karyotip sonuçları

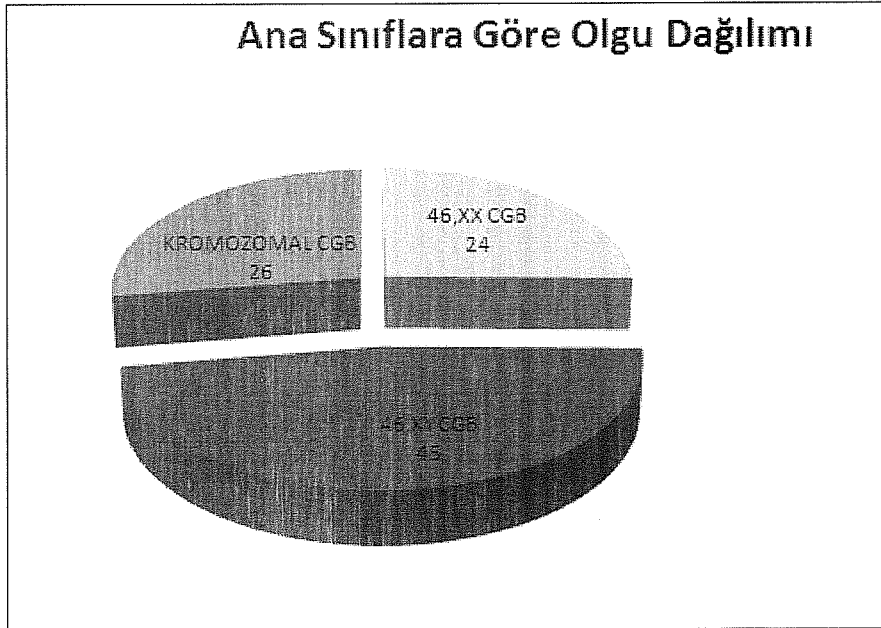
Seçilen Cinsiyet	Karyotip	
	46,XY	46,XX
Kız	9	11
Erkek	15	2



Şekil 11: Belirsiz cinsiyetteki olguların seçilen cinsiyetlerinden sonraki cinsiyet dağılımı

Akrabalık açısından dosya bilgisi olan 93 hastanın 17'sinde (%18) anne baba akrabalığı vardı.

Hastaların 24'ü 46, XX CGB, 45'i 46,XY CGB, 26'sı kromozom bozukluğu olan hastalardı(Şekil 12). Bu olguların spesifik tanılara göre dağılımı Tablo V'de verilmiştir.



Şekil12: Olguların ana sınıflara göre dağılımı



Tablo V: Olguların spesifik tanılarına göre dağılımı

ANA SINIF	SPESİFİK TANI	(n:95)
46,XX CGB (n:24)	KAH	16
	KAH Dışı Androjen Maruziyeti	4
	Over Disgenezisi	4
46,XY CGB (n:45)	Vanishing Testi	6
	5 $\alpha$ -redüktaz eksikliği	3
	PAİS	29
	KAİS	3
	Persistan müler kalıntı sendromu	2
	Genetik anomalilere eşlik eden	2
SEKS KROMOZOMAL CGB (26)	Turner Sendromu	21
	Klinefelter Sendromu	1
	Ovotestiküler CGB	1
	Miks Gonadal Disgenezi	3

CGB : Cinsel gelişim bozukluğu

KAH : Konjenital Adrenal Hiperplazi

PAİS : Partial Androgen Insensitivity Syndrome (Parsiyel androjen duyarsızlığı sendromu)

KAİS : Complet Androgen Insensitivity Syndrome (Komplet androjen duyarsızlık sendromu)

### KAH'lı Olgularımızın Özellikleri

Toplam 16 KAH hastamızın 10'u tuz kaybettiren tip, 6'sı basit virilizan tipteydi. Tuz kaybı olan 10 hasta da yenidoğan döneminde tanı almıştı.

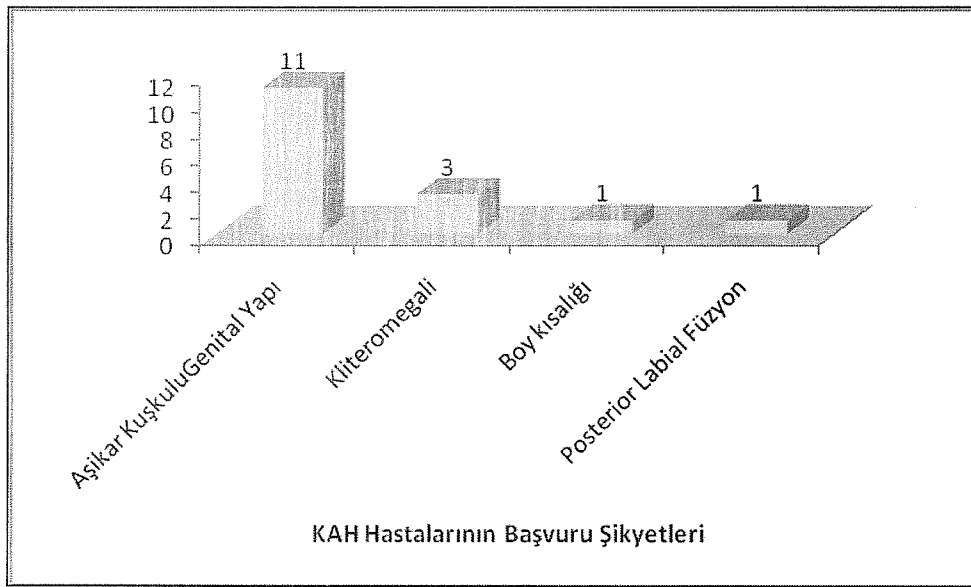
Hastaların yaş ortalaması  $2,2 \pm 4,1$ , ortancası 0,039 yıl (0,0027-13) idi.

Yenidoğan döneminde tanı alan 10 hastanın yaş ortalaması  $8,0 \pm 8,8$  gündü. Ortancası 5 gündü (1-28 gün). Basit virilizan tipte olanların tanı yaşı 19 ay ile 17,5 yaş arasında değişmekteydi, ortancası 64 aydı.

Onaltı hastanın 10'u yenidoğan döneminde, 5'i 1-10 yaş arasında, 1'i 10 yaş sonrasında tanı almıştı.

Dosya bilgisi olan 15 hastanın 6'ında akrabalık, üç hastada da ailede benzer öykü vardı.

KAH hastalarının en sık başvuru tipi yenidoğan döneminde fark edilen aşikar kuşkulu genital yapı olarak saptandı, 11 hasta bu şekilde başvurmuştu. Üç hasta kliteromegali, bir hasta posterior labial füzyon, bir hasta boy kısalığı nedeniyle yapılan tetkiklerinde tanı almıştı.(Şekil 13)



Şekil 13: KAH hastalarının başvuru şikayetlerine göre olgu sayısı dağılımı

Hastaların boy yaşı ortalaması  $69,2 \pm 45,9$  ay idi, ancak kemik yaşı ortalaması  $105,8 \pm 68,1$  idi. Ortalamaları arasında yaklaşık 36 ay kadar fark vardı.

Genital muayene bulgusu dosya bilgilerinde tam kaydedilmiş 10 hasta vardı, bulguları aşağıda özetlendi.

- Üretra açıklığı 7 hastada fallus tabanına açılmıştı
- Labiyoşkrotal füzyon 5'inde tam iken, 5'inde kısmi füzyon vardı
- Penil shawl 2 hastada
- Chordea görünümü 9 hastada
- Hiperpigmentasyon 6 hastada mevcuttu.
- Prader skorlaması yapılabilen 10 hastanın ortancası 3 (1-4) idi.

- Fallus boyu ortalaması  $1,96 \pm 1,05$  cm idi. Ortancası 1,5 cm (0,5 -4 cm)
- Egemen fenotipi 14 hastada dişi, 2 hastada erkekti.

Laboratuvar tetkiklerinde bakılan androjen düzeyleri beklenildiği gibi yüksek saptandı, 16 KAH hastamızın laboratuvar verileri Tablo VIII’de özetlenmiştir.

Hepsinin karyotipi 46,XX ve ultrasonlarında uterus ve overleri görüntülenebilmiřti.

Tablo VI: KAH hastalarının laboratuvar parametreleri

	Testosteron (ng/ml) (0,15-0,6)	DHES (µg/dl) (5-111)	ACTH (pg/ml) (0-46)	17-OH Progesteron (ng/ml) (0,4-2)	Kortizol (µg/dl) (1,7-14)	Na mEq/l (135-145)	K mEq/l (3,5-4,5)
Ortalama	7,8	141,0	518,3	394,2	6,3	135	5,2
Standart sapma	6,2	128,9	506,2	341,0	4,0	12,5	1,4
Ortanca	4,9	154,5	267,0	273,0	4,3	137	4,5
En düşük	0,8	24,0	50,0	25	2,0	97,0	3,7
En yüksek	16	335,0	1250,0	1200,0	14,0	144,0	7,5

ACTH: Adrenokortikotropin Hormonu  
DHEA-S : Dihidroepiandrosteron sülfat  
17-OH Progesteron : 17 hidroksi progesteron  
Na: Sodyum  
K : Potasyum

Eşlik eden anomali açısından değerlendirildiğinde bir hastada konjenital kalp hastalığı, bir hastada mental motor retardasyon ve epilepsi, bir hastada da konjenital kalp hastalığı ve epilepsi saptanmıştı. Diğer 13 hastada ek patolojik bozukluk yoktu.

Hastaların hepsi hidrokortizon tedavisi almaktaydı, tuz kaybı olan 10 hasta astonin H kullanmaktaydı, iki hasta epilepsi nedeniyle antiepileptik almaktaydı. Hastaların 15’ine cerrahi kliteroplasti yapılmıştı, bir hasta da cerrahi planlanmış ancak henüz opere edilmemişti.

## Turner Sendromlu Olgularımızın Özellikleri

Turner sendromu olan 21 hastamız mevcuttu.

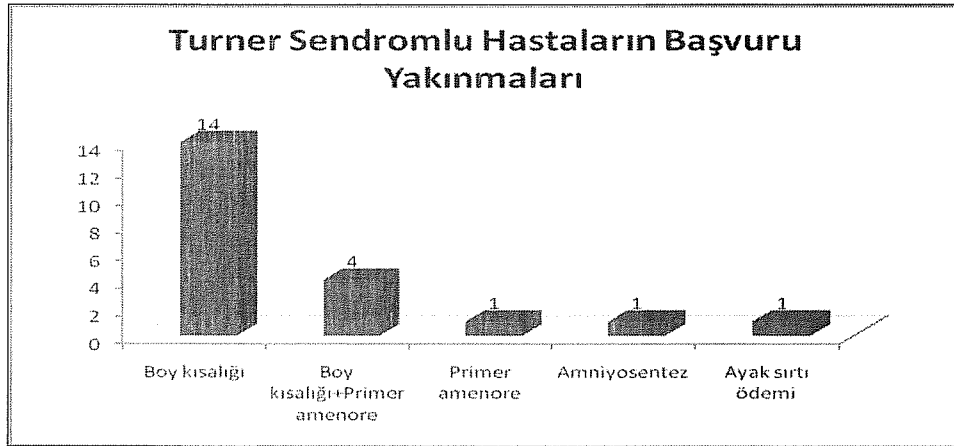
Hastaların sadece ikisi yenidoğan döneminde tanı almıştı, biri 21 günlükken ayak sırtı ödemiyle başvurmuştu, diğerinin de amniyosentezinde Turner sendromu saptanmıştı. Tanısını 0-1 yaş arasında alan iki hasta, 1-10 yaş arasında alan 3 hasta, 10 yaş üstünde alan 16 hasta vardı. Hastaların yaş ortalaması  $12,1 \pm 4,9$  yıl, ortancası 13,5 yıl (0,024-17,5) idi.

Sadece bir hastada uzaktan akrabalık öyküsü vardı, hiçbirinde çevrede benzer öykü yoktu.

Yenidoğan dönemi sonrasında tanı alan 14 hasta boy kısalığıyla, biri primer amenoreyle, dördü ise primer amenore ve boy kısalığıyla başvurmuştu. (Tablo VII ) Başvuru yakınmaları Şekil 16'da verilmiştir.

Tablo VII: Turner sendromlu vakaların başvuru yakınmaları

Başvuru Yakınmaları	(n:21)
Boy kısalığı	14
Primer amenore ve boy kısalığı	4
Primer amenore	1
Amniyosentez	1
Ayak sırtı ödemi	1



Şekil 14: Turner sendromlu olguların başvuru yakınmaları

Hastaların boy ortalaması  $120,9 \pm 23,3$  cm idi. Ortancası 129,8 cm (47 - 143,2) idi.

Boy SDS ortalaması  $-3,82 \pm 0,75$  idi, ortancası -4,0 ((-4,9)- (-1,9 ))idi.

Hastaların hedef boy ortalamaları  $157,5 \pm 3,7$ cm idi, ortancası 156,6 cm (152,3-164,0 cm) idi. HBSDS'lerinin ortalaması  $-0,72 \pm 0,72$ , ortancası -0,65 ( -0,16-(- 2,4) idi.

Boy yaşı ortalaması  $85,37 \pm 38,03$  ay, ortancası 102 ay( 9-129 ay)

Kemik yaşı ortalaması  $125,9 \pm 47,8$ , ortancası 138 ay(17-204 ay).

Turner Sendromlu hastaların laboratuvar bulguları Tablo VIII'de özetlenmiştir.

Laboratuvar değerlerinde FSH ve LH belirgin olarak yüksek saptandı.

Tablo VIII: Turner Sendromlu Hastaların Laboratuvar Bulguları

	FSH (mg/ml) (1-10.8)	LH (mg/ml ) (0,2- 4,9)	E2 (pg/ml ) (10-24)
Ortalama	97,3	19,7	11,9
Standart sapma	41,9	10,7	4,39
Ortanca	89,5	20,5	10
En düşük	24	0,15	5,3
En yüksek	170	44,0	21

FSH : Folikül Stimulan Hormon

LH : Luteinizan Hormon

E2 : Estradiol

Karyotip analizlerinde 11 hasta 45,XO olarak saptanmış, diğer 10 hasta mosaik formdaydı. Bu hastaların karyotip analiz sonuçları Tablo IX'da verilmiştir.

Tablo IX: Turner Sendromlu Hastaların Karyotip Analizi Sonuçları

Karyotip Analizi	Çalışmamız (n:21)
45,X	11 (%52,3)
45,X,i(Xq)	2 (%9,5)
45,X/46,XX	3 (%14,2)
46,X,r(X)	1 (%4,7)
45,X/46,XY <sup>++</sup>	1 (%4,7)
46,XXq2	2 (%9,6)
46,XXp2	1(%)

USG’de, hastaların 3’ünde atrofik over görülmüştü, diğerlerinde over dokusu görülemediği, hepsinin uterusu mevcuttu.

Eşlik eden anomalilerde; 3 hastada renal anomali, 3 hastada işitme kaybı, 4 hastada konjenital kalp hastalığı, 2 hastada glikoz rezistansı, 1 hastada tip 2 DM, 1 hastada nonklasik KAH ve 1 hastada hipotiroidi saptandı. 10 hastada eşlik eden herhangi bir anomali saptanmadı.

Hastaların 13’ü büyüme hormonu tedavisi almıştı, 10 hasta hormon replasman tedavisi almaktaydı, 5 hasta her iki tedaviyi beraber almaktaydı. 1 hasta hipotiroidi için levatiron kullanırken, 3 hasta metformin almaktaydı.

### **PAİS ve KAİS Olgularımızın Özellikleri**

PAİS tanısı alan 29 olgu, KAİS tanısı alan 3 olgumuz vardı.

PAİS’li 29 hastanın 9’u yenidoğan döneminde başvurmuştu, ortalaması  $4,4 \pm 3,7$  gündü, ortancası 2 gün (1-10) . 19 hasta 0-1 yaş döneminde, 5’i 1-10 yaş, 5’i 10 yaş üstünde başvurmuştu. Yaş ortalamaları  $3,6 \pm 5,4$  yıl, ortancası 0,54 yıl (0,0027 - 15,8) idi.

5’inde akrabalık öyküsü vardı. 5 hastanın ailesinde benzer öykü vardı.

Başvuru yakınmaları Tablo X’da verilmiştir. İzole perineal hipospadiyasla 9 hasta, aşikar kuşkulu geniyal yapıyla 6 hasta, mikropenisle 6 hasta, hafif hipospadiyasla inmemiş testisle 2 hasta, bilateral inmemiş testisle 1 hasta, kliteromegaliyle 1 hasta, yetersiz puberte gelişimiyle 1 hasta, primer amenoreyle 1 hasta başvurdu.

Tablo X: Parsiyel Androjen Duyarsızlığı Sendromu Olgularının Başvuru Yakınmaları

Başvuru Yakınmaları	( n:29)
İzole perineal hipospadiyas	9
Aşikar kuşkulu geniyal yapı	8
Mikropenis	6
Hafif hipospadiyasla inmemiş testis	2
Bilateral inmemiş testis	1
Kliteromegali	1
Yetersiz puberte gelişimi	1

Primer amenore	1
----------------	---

Genital muayene bulguları dosyasında tam olan 20 hastanın bulguları aşağıda özetlendi

-Üretra 10'unda fallus tabanına, 6'sında penis ucuna, 4'ünde glanduler olarak penis ucuna açılmaktaydı.

-Labiyskrotal füzyon 13'ünde tam, 5'inde kısmi füzyon, 2 hastada hiç yoktu

-Chordae görünümü 16 hastada mevcuttu

-Penil shawl 16 hastada vardı

- Hastaların 14'ünün gonadı skrotumda, 5'inin inguinal kanalda, 5'inin labiyoskrotal kıvrımında saptandı

-46,XY EMS'si yapılabilen 19 hastanın ortancası 7 (2-10) idi.

-Hiperpigmentasyon 1 hasta dışında hiçbirinde yoktu.

- Fallus boyu  $2,3 \pm 1,1$  cm idi. Ortancası 2,2 cm (0,5cm-6,5 cm).

-Egemen fenotip 22 hastada erkek iken, 5 hastada dişiydi.

- PAİS'li hastaların 3'ünde kız cinsiyet seçildi

PAİS olgularımızın laboratuvar bulguları Tablo XIII'de özetlendi. Hepsinin karyotipi 46,XY idi.

Tablo XI: Parsiyel Androjen Duyarsızlığı Sendromu Olgularının Laboratuvar Bulguları

	T (ng/ml)	DHT (pg/ml)	T/DHT	TS T (ng/ml)	TS DHT (pg/ml)	TS T/DHT
Ortalama	0,88	65,8	15,8	32,74	456,1	13,1
Standart sapma	1,2	62,1	16,1	138,9	646,4	7,48
Ortanca	0,36	55	8,4	3,5	258,7	11,8
En düşük	0,08	0,08	1,5	0,85	0,16	2,5
En yüksek	5,9	254	26	685	2730	29,1

T : Testosteron

DHT : Dihidrotestesteron

TS : Test sonrası

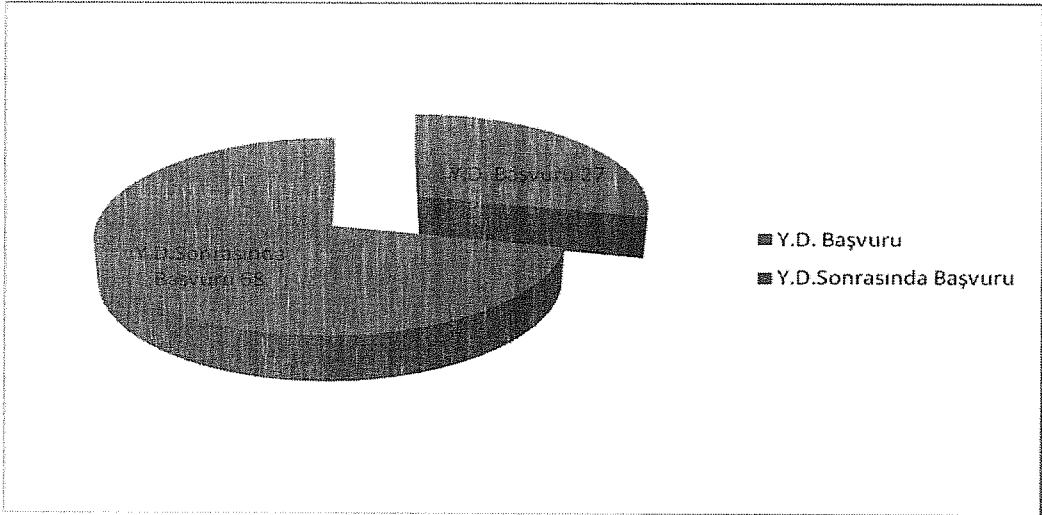
KAİS olan hastaların yaş ortalamaları  $14,1 \pm 5,6$  yıl, ortancası 12,25 yıl (9,5-13,5 yıl).

Biri yakın, biri uzak olmak üzere 2 hastada akrabalık öyküsü vardı. Ailede benzer öyküsü olan yoktu.

Hepsinin başvuru yakınmaları kız çocuklarının puberte döneminde yetersiz gelişim göstermesiydi.

Tüm hastaların egemen fenotipi dişiydi. Hepsinin karyotipi 46,XY idi. Hepsinde kız cinsiyet seçildi.

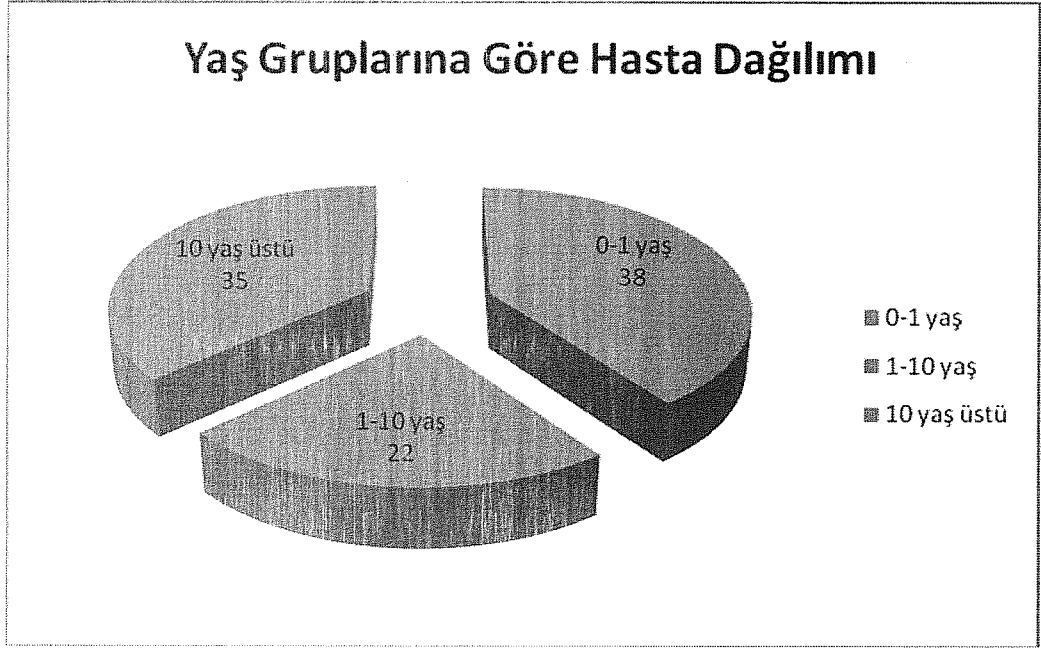
Hastaların 27'si (%28,4) yenidoğan döneminde başvurdu, 68'i ise (%71,6) yeni doğan sonrasında başvurmuştu (Şekil 15). Hastaların yaş ortalaması 6,5 ( $\pm 6,5$ ), ortancası 3,58'di. Hastaların yaş dağılımı 1 gün ile 17,5 yaş arasında değişmekteydi.



Şekil 15: Yenidoğan/yenidoğan sonrasında olgu dağılımları

95 hastanın 38'i 0-1 yaş, 22'si 1-10 yaş, 35'i 10 yaş üstüydü.(Şekil 16)





Şekil 16: Olguların yaş gruplarına göre dağılımı

Olguların başvuru yakınmalarına göre dağılımı Tablo XII’de görülmektedir. En sık başvuru yakınmaları aşikar kuşkulu genital yapı (n:24), boy kısalığı (n:16) ve izole perineal hipospadiyas (n:11) idi. Aşikar kuşkulu genital yapısı olan hastaların 11’i KAH, 1’i testis disgenezisi, 8’i PAİS, 1’i miks gonadal disgenezi, 1’i de multiple konjenital anomalisi bulunan, karyotipi 46,XY olan, sendromik görüntüsü olup henüz kesin tanısı konmamış bir hastaydı. Boy kısalığı ile başvuran 16 hastanın 14’ü Turner Sendromu, 1’i KAH, 1’i de miks gonadal disgenezi tanısı almıştı. İzole perineal hipospadiyas ile başvuran 11 hastanın 9’u PAİS, 1’i 5 $\alpha$ -redüktaz eksikliği, 1’i de miks gonadal disgenezi tanısı aldı.

Tablo XII: Başvuru yakınmalarına göre olgu dağılımı

BAŞVURU YAKINMALARI	(n:95)
Aşikar kuşkulu genital yapı	24
Boy kısalığı	16
İzole perineal hipospadiyas	11
Kliteromegaliyle	8
Bilateral inmemiş testisle	8
Primer amenore	7

Mikropenis	6
İnguinal labial kile	2
Primer amenore + boy kısalığı	4
Hafif hipospadiyasla inmemiş testis	3
Geç veya yetersiz puberte	2
Posterior labial füzyon	1
Diğer	3

Kliteromegaliyle 8, bilateral inmemiş testisle 8, primer amenoreyle 7, mikropenisle 6, inguinal labial kitleyle 2, primer amenore ve boy kısalığıyla 4, hafif hipospadiyasa eşlik eden inmmiş testisle 3, geç veya yetersiz puberteyle 2, posterior labial füzyonla 1 hasta başvurmuştu. Diğer başvuru yakınması olan hastaların 1'i ayak sırtı ödemiyle başvurup Turner sendromu tanısı aldı, 1'i amniyosentezde Turner Sendromu tanısı almıştı, sonuncusu da davranış bozukluğuyla başvurup Klinefelter Sendromu tanısı almıştı.

Olguların spesifik tanı dağılımları Tablo V'de gösterildi. En büyük hasta grupları 29 hasta ile PAİS, 21 hasta ile Turner Sendromu, 16 hasta ile KAH tanısı alan gruplardı. Diğer hastalarsa KAH dışı androjen maruziyeti olan 4 hasta, over disgenezisi olan 4 hasta, vanishing testis olan 6 hasta, 5 $\alpha$ -redüktaz eksikliği olan 2 hasta, KAİS olan 3 hasta, Klinefelter sendromu olan 1 hasta, miks gonadal disgenezisi olan 3 hasta, ovotestiküler CGB 1 hasta, persistan müller kanal olan 2 hasta, sendromlara eşlik eden 2 hastamız vardı.

46,XX CGB olan 24 hastanın 16'sı (%67) KAH idi.

46,XY CGB olan 45 hastanın 29'si PAİS (%64) idi.

Seks kromozomal CGB olan 26 hastanın 21'i (%80) Turner Sendromu'ydu

## TARTIŞMA

Cinsel Gelişim Bozukluğu(CGB), dış genital ve gonad morfolojisi arasında uyumsuzluk anlamına gelmektedir. Kromozom sorunları, gonad veya anatomide atipiyi kapsar. Son yıllarda seçilen cinsiyetle ilgili hata yakınmalarının artması, konulan tanı nedeniyle oluşan problemler, konunun etik yönden giderek ağırlık kazanması tanısal terminolojide değişikliklerin önerilmesine neden olmuştur. Lawson Wilkins Pediatrik Endokrin Derneği (LWPES) ve Avrupa Pediatrik Endokrin Derneği (ESPE) kuşkulu genital yapı, ambiguous genitale ya da interseks terimleri yerine cinsel gelişim bozukluğu (CGB) (Disorders of Sex Development, DSD) deyimini önermektedirler. (1-2).

Çalışmamızda hastanemizde izlenen CGB'si olan hastaların ESPE/LWPES'in 2006 yılında yaptığı yeni sınıflandırmaya göre etyolojik dağılımlarının belirlenmesi ve sık görülen CGB'lerin klinik özelliklerini değerlendirilmesi yapıldı.

Çalışmamıza Haziran 2006- Haziran 2009 tarihleri arasında takip edilen 95 cinsel gelişim bozukluğu (CGB) olan hasta alındı. Hastaların 24'ü 46, XX CGB, 45'i 46,XY CGB, 26'sı kromozom bozukluğu olan hastalardı. Hastaların en büyük kısmını %48 ile 46,XY CGB olan hastalar oluşturdu. Yeni sınıflamaya göre KAH olan 16 hasta, KAH dışı androjen maruziyeti olan 4 hasta, over disgenezisi olan 4 hasta, vanishing testis olan 6 hasta, 5 $\alpha$ -redüktaz eksikliği olan 3 hasta, PAİS olan 29 hasta, KAİS olan 3 hasta, Turner sendromu olan 21 hasta, Klinefelter sendromu olan 1 hasta, miks gonadal disgenezisi olan 3 hasta, ovotestiküler CGB olan 1 hasta, persistan müler kanal sendromu olan 2 hasta, sendromlara eşlik eden 2 hasta saptandı.(Tablo XIII)

Çalışmamızda ESPE/LWPE'nin CGB yeni sınıflandırması üzerine uzlaşma raporu esas alındığı için literatürde benzer tanı dağılımı veren bir çalışma bulunamadı. Bu yönüyle çalışmamız ilk olma özelliğini taşımakta. Çalışma grubumuzda Turner ve Klinefelter Sendromları gibi kuşkulu genital yapıya neden olmayan seks kromozom bozukluklarına bağlı CGB'lerin yer alması dikkat çekici bir durumdur. Önceki çalışmalar (Rajesh R Joshi ve ark(87), Melissa A. Parisi ve ark(88), Kathren Graziano ve ark(91)) genellikle kuşkulu genital yapısı olan olgularda yapıldığı için doğal olarak bu tanı grubunu içermemektedir. Çalışmamız tanısal dağılım verileri özellikle bu

çalışmalardan ayrılmaktadır. Ancak tanısal dağılımla ilgili bu önemli farklılık CGB'li olguların kuşkulu genital yapısı olduğuna ilişkin kalıplaşmış düşüncenin değiştirilmesi gerektiğini ve bu olguların boy kısalığı ve amenore gibi bulgularla, herhangi bir yaşta karşımıza çıkabileceğini vurgular. Çalışmamızdan elde edilen etiopatolojik dağılım CGB'li olguların daha geniş bir yelpazede değerlendirilmesinin gerekli olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda over disgenezisi olan dört hasta vardı. Bizim çalışmamız dışında hiçbir çalışmada over disgenezisi tanımlı hasta bulunmamaktadır. Çünkü bu hasta grubundaki hastalar da kuşkulu genital yapı ile başvurmadıklarından çalışmalara alınmamıştır.

Rajesh R. Joshi ve arkadaşlarının (87) Hindistan'dan yaptığı çalışmada kuşkulu genital yapısı olan toplam 109 hasta alınmıştır. Tablo XIII'de olguların dağılımı görülmektedir. Dişi yalancı hermafrodit olan 30 hasta, erkek yalancı hermafrodit olan 57 hasta, gonad farklılaşma bozukluğu olan 11 hasta (gerçek hermafrodit olan 2 hasta ve gonad disgenezisi olan 9 hasta), sendromik 2 hasta ve kategorize edilememiş 9 hastaları mevcuttu. Dişi yalancı hermafrodit olan 30 hastanın hepsi konjenital adrenal hiperplazi vakasıydı, 23'ü tuz kaybettiren, 7'si basit virilizan tipti. Erkek yalancı hermafrodit olan hastaların en sık nedenleri ise 16 hastayla androjen duyarsızlık sendromları ve 13 hastayla 5- $\alpha$  redüktaz eksikliği idi, 9 hastanın tetkikleri henüz sonuçlanmamıştı.

Tablo XIII: Çalışmamız ve diğer çalışmalardaki olguların tamı dağılımı

TANI	Çalışmamız (n:95)	Rajesh R. J. ve ark. (n:109)	Melissa A.P. ve ark. ( n:250 )	Kathlen G.ve ark. (n:114)
<b>46, XX CGB</b>	24	30	87	62
KAH	16	30	33	53
KAH dışı androjen maruziyeti	4	-	19	
Over Disgenezisi	4	-		
Diğer		-	35	9 *
<b>46, XY CGB</b>	45	57	125	16
Vanishing Testis	6	4	3	
5 $\alpha$ -redüktaz eksikliği	3	13		
PAİS	29	11	9	
KAİS	3	5	15	16
Persistan müller kanal	2	1		
Sendromik	2	-	27	
Diğer		32**	71***	17
<b>Kromozomal CGB</b>	26	11	38	
Turner Sendromu	21	-	-	
Klinefelter Sendromu	1	-	-	
Miks Gonadal Disgenezisi	3	9	25	13
Ovotestiküler CGB	1	2	13	4
Diğer				19

CGB: Cinsel Gelişim Bozukluğu

KAH: Konjenital Adrenal Hiperplazi

PAİS: Pasiyel Androjen Intensivite Sendromu

KAİS: Komplet Androjen Intensivite Sendromu

\*Buradaki 9 hasta Rokitansky Kuster Mayer Sendromu olan hastaydı

\*\*Buradaki 32 hastanın -9'unun henüz tetkikleri sonuçlanmamış

-4'ü hCG yanıtız

-10u normal leydig hücre fonksiyonu olan ambiguous genitaleli hasta

-9 kategorize edilemeyen hasta

\*\*\*Buradaki 74 gibi yüksek oranda bir hasta grubu bulunmakta. Bunun nedeni muhtemelen genetik olarak mutasyon analizi yapılmamış hastalar hipospadias+mikropenis, penoskrotal hipospadiyas, hCG yanıtız grup gibi bir çok alt başlığa ayrılmış durumda.

Melisa A. Parisi ve arkadaşlarının (88) ABD'den yaptığı çalışmada 250 kuşku genital yapısı olan hasta alınmıştı. Hastalar infant olan 177 hasta, adolesan 46 hasta, multisistemik genetik sendromu olan 27 hasta olarak gruplanmıştı. Y kromozomu olan 125 hasta (yeni sınıflamadaki 46,XY CGB), 46,XX kromozomu bulunan 87 hasta, Kromozomal bozukluk olan 38 hastaları vardı. En yüksek tanı sıklığı olan gruplar; KAH tanısı alan 33 hasta ve androjen duyarsızlık sendromu olan 24 hasta idi.

Kathren Graziano ve arkadaşlarının (91) 114 hastayla kuşku genital yapısı olan hastaların cerrahi değerlendirilmesinin yapıldığı çalışmalarında KAH, KAİS ve miks gonadal disgenezi olgularını bizim olgularımızdan belirgin olarak yüksek bildirmişler. Bunun nedeni bu çalışmanın cerrahi bir çalışma olmasına bağlandı. CGB olup cerrahi ihtiyacı olmayan hastalar alınmadığından oranların bizim çalışmamıza göre yüksek bulunduğunu düşünüldü.

Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 6,5 ( $\pm 6,5$ ), ortancası 3,58 yaştı. Hastaların yaş dağılımı 1 gün ile 17,5 yaş arasında değişmekteydi. Rajesh R Joshi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 109 hastanın yaş ortancası 27,4 $\pm$ 38,4 ay, 5 gün ile 12 yaş arasında değişmekteydi. (87)

Çalışmamızda 95 hastanın 38'i (%40) 0-1 yaş, 22'si (23,1) 1-10 yaş, 35'i (%36,9) 10 yaş üstüydü. Rajesh R Joshi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 109 hastanın 63'ü (%57,8) 1 yaş altında tanı almıştı. (87)

Çalışmamızda hasta yaş dağılımı 1 gün ile 17,5 yaş gibi daha geniş bir yelpazede bulunmakta ve tanı alma yaşı daha ileri yaşlara kaymış görünmektedir. Bu bulgunun en önemli nedeni olarak yeni sınıflamada kuşku genital yapıları olmayan, genelde

adolesan dönemde primer amenore ve boy kısalığı nedeniyle başvuran Turner sendromu olan hastaların da CGB sınıflandırılmasına alınmasına bağlı olduğunu düşünöldü.

Çalışmamızda akrabalık açısından dosya bilgisi olan 93 hastanın 17'sinde (%18,2) akrabalık vardı. Rajesh R Joshi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 109 hastanın 27'sinde (%24,7) akrabalık öyküsü vardı. Türkiye genelinde akrabalık bölgesel farklılıklar göstermekle birlikte %20'lerde olduğu düşünölmekte. Rajesh R Joshi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla ve Türkiye genel ortalamasıyla karşılaştırıldığında hasta grubumuzda ortalamalardan farklı bir akrabalık öyküsüne rastlanılmadı.

Çalışmamızdaki 16 KAH hastası vardı. Tablo XIV'de KAH hastalarının özellikleri görölebilmektedir. Bunların 10'unda tuz kaybı varken, 6'sında yoktu. 10 tuz kaybı olan hasta yenidoğan döneminde tanı almıştı, ortancası 5gündü, 1 ile 28 gün arasında değişmekteydi. Basit virilizan tipte olanların tanı yaşı 19 ay ile 17,5 yaş arasında değişmekteydi, ortancası 64 aydı. Oya Ercan ve arkadaşları (89) Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde yaptıkları çalışmada KAH olgularını değerlendirmişlerdi. 59 kız olguları vardı, 29'u tuz kaybıyla giderken, 25'i basit virilizan tip, 5'i nonklasik KAH vakasıydı. Tuz kaybı olan kızlarda yaş ortancası 14 gün, basit virilizan tipte yaş ortancası 9 ay olarak bulunmuştu. Ağır virilizasyonu olan 1 olguları erkek olarak yetiştirilmiş. Literatürde basit virilizan tip %30, tuz kaybıyla giden %70 oranlarında verilmektedir(9), çalışmamızda basit virilizan tip %38, tuz kaybıyla giden %62 literatürle uyumlu sayılabilecek oranlarda saptandı, ancak Oya Ercan ve ark. basit virilizan tip %46, tuz kaybıyla giden tipi %56 bulmuşlar. Kandemir ve ark.yaptığı çalışmada basit virilizan %49, tuz kaybı %51 oranında bulundu. KAH hastaları %70 tuz kaybettiren, %30 oranında basit virilizan tipte görölmektedir. Çalışmamızda ve Türkiye'den yapılan diğer çalışmalarda tuz kaybı olan hasta oranları daha düşük görönmektedir. Bunun ölkemizde tuz kaybı olan hastaların tanı alamadan kaybedilmesine bağlı olabileceğini düşündük.

Oya Ercan ve ark. akrabalık oranını yaklaşık %45 gibi yüksek oranda saptamışlar (89). Çalışmamızda dosyasında akrabalık bilgisi bulunan 15 KAH hastamızı 6'sında akrabalık vardı, oran %40 gibiydi, Oya Ercan ve ark. sonucu ile benzer olduğunu düşündük.

Rajesh R Joshi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 30 KAH hastasının 13'ünde yenidoğan döneminde kuşkulu genital yapı olmasıyla tanı konmuştu. Tablo XVI'da KAH hastalarının özellikleri görülebilmektedir. 23 hastalarında tuz kaybı vardı. Basit virilizan tipte olan 7 hastanın tanı yaşlarının dağılımı 2 ay ile 11 yaş arasındaydı. Rajesh R Joshi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla kıyaslanınca basit virilize tipte olan hastalarımızın tanı yaşı belirgin olarak yüksek olduğu görüldü. Ailelerin, çocuklarındaki kuşkulu genital yapıyı fark etmelerinin geç olması, eğitim düzeyinin geriliği ile açıklanabilir. Ancak doktorların genel muayene sırasında rutin genital muayene yapmamaları da tanıda gecikmenin önemli nedenlerindedir.

Kandemir N ve ark. Hacettepe Üniversitesinde yaptıkları, 1997'de yayınlanan çalışmalarında tuz kaybı olan %49, basit virilizan tip %51 oranında görüldü. 31 hastaları erkek olarak yetiştirilmişti.

TabloXIV: KAH olgularının değerlendirilmesi

	Çalışmamız (n:16)	Joshi ve ark. (n:30)	Ercan ve ark. (n:59)	Kandemir N. ve ark. (n:219)
Tuz kaybı	10 (%62)	23 (%76)	29 (%54)	85(%49)
Basit virilizan tip	6 (%38)	7 (%24)	25 (%46)	134(%51)
Nonklasik KAH	-	-	5	15
Seçilen cinsiyet	2 hasta erkek cinsiyet	Hepsi dişi	1 hasta erkek cinsiyet	31 hasta erkek cinsiyet
Tanı yaşı (tuz kaybı)	5 gün (1-28gün)	27 - 36 gün	14 gün (1-28gün)	17 gün (1 gün-2,5 ay)
Tanı yaşı (basit virilizan)	64 ay (19 ay-17,5yaş)	27 ay (2 ay-11 yaş)	9 ay (3 ay- 9 yaş)	24ay (1 gün-13,3 yaş)
Akrabalık	% 40	-	%45	%56

KAH: Kojenital adrenal hiperplazi

Çalışmamızda fizik muayene verileri yeterli olan 10 KAH hastasının 6'ında hiperpigmentasyon vardı. Rajesh R. Joshi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 30 KAH hastasının 13'ünde ciltte hiperpigmentasyon vardı. Çalışmalar arasında görülme sıklığı açısından anlamlı bir farklılık olduğunu düşünmedik. Sonuç olarak kuşkulu genital yapısı olan çocukta hiperpigmentasyon olmaması KAH olasılığını dışlamaz.



Çalışmamızda 95 olgudan PAİS tanısı alan 29, KAİS tanısı alan 3 olgumuz vardı. Rajesh R. Joshi ve arkadaşlarının yaptığı 109 olgulu çalışmada 11 PAİS, 5 KAİS olgusu vardı. Bizim PAİS olgularımız literatürdeki diğer hastalarla karşılaştırılınca daha yüksek oranda görülmektedir. Çalışmamızda 46,XY CGB olan hastaların hCG'ye testosteron ve DHT yanıtı normale androjen etkisinde sorun olduğunu düşünerek PAİS tanısı konuldu, androjen reseptör gen mutasyon analizi yapılamadı. Dolayısıyla PAİS/KAİS tanıları klinik ön tanımlar olup kesin tanı için genetik çalışmaların yapılması planlanmaktadır. Böylece PAİS veya yapısal genital anomalisi olan hastalar ayırt edilebilecektir.

Çalışmamızdaki PAİS'lerin başvuru yakınmaları Tablo XV'de görülmektedir. İzole perineal hipospadiyasla 9 hasta, aşikar kuşkulu genital yapıyla 6 hasta, mikropenisle 6 hasta olmak üzere en sık başvuru yakınmalarıydı. KAİS olgularımız yetersiz puberte gelişimiyle başvurmuştu. Rajesh R. Joshi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 5 KAİS olguları dişi fenotipiyle presente olmuştu, 11 PAİS olgularıyla penoskrotal hipospadiyas ve hipospadiyasla inmemiş testis gibi değişen düzeylerde virilizasyon azlığı ile başvurmuştu.

Tablo XV: PAİS olgularının başvuru yakınmaları

Başvuru Yakınmaları	Çalışmamız (n:27)	Rajesh R. Joshi ve ark. (n: 11)
İzole perineal hipospadiyas	9	11
Hafif hipospadiyasla inmemiş testis	2	
Aşikar kuşkulu genital yapı	8	-
Mikropenisle	6	-
Bilateral inmemiş testis	1	-
Kliteromegaliyle	1	-
Yetersiz puberte gelişimi	1	-
Primer amenoreyle	1	-

Çalışmamızda 5 $\alpha$ -redüktaz eksikliği tanısı alan 3 hasta vardı. 1'i izole perineal hipospadiyasla, 1'i hafif hipospadiyasla inmemiş testisle, ..... başvurmuştu. 1 hastamızın hCG stimülasyon testinden önce T/DHT oranı 22,7, sonra 22,9 saptandı, diğer hastanın dosya bilgilerinde kayıtlı değildi. Rajesh R. Joshi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 13 5 $\alpha$ -redüktaz eksikliği tanısı alan hasta vardı. 12'si penoskrotal hipospadiyasla 1'i tek taraflı inmemiş testis ve hipospadiyasla başvurmuştu. Hepsinin hCG stimülasyon testinde T/DHT oranı >20 idi. Çalışmamızda 5 $\alpha$ -redüktaz eksikliği tanısı alan hasta sayıları Rajesh R. Joshi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre belirgin olarak düşük bulundu.

Çalışmamızda 2 hastada müller kanal kalıntı sendromu tanısı konmuştu, Rajesh R. Joshi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1 hastada saptamıştı. Aralarında anlamlı bir farklılık olduğunu düşünmedik.

Çalışmamızda Turner sendromlu 21 hastamız vardı. Başvuru yakınmaları boy kısalığı ile 14 hasta, primer amenore ve boy kısalığıyla 4 hasta, primer amenoreyle 1 hasta, amniyosentezde Turner sendromu tanısı konan 1 hasta ve ayak sırtı ödemiyle başvurup Turner sendromu tanısı alan 1 hastamız vardı.

Karyotip analizlerinde 11 hasta 45,XO olarak saptanmış, diğer 10 hasta mosaik formdaydı. Tablo XVI'da bizim ve diğer çalışmaların Turner sendromlu olguların karyotip dağılımları verilmiştir. Kirsitina Stocholm ve arkadaşlarının Danimarka'dan 781 Turner sendromlu hastada yaptıkları çalışmada 45,X 349 hasta, 45,X,i(Xq) 86 hasta ve diğer karyotip tiplerinden biri olan 346 hastaları mevcuttu. (90). Anna Maria Pasquino ve arkadaşlarının İtalya'dan yaptıkları çalışmada 522 Turner sendromlu hasta incelendi. Karyotipi 45,X olan 272 hasta, 45,X,i(Xq) olan 69 hasta, 45,X/46,XX olan 104 hasta, diğer karyotiplerde 24 hasta vardı (K104). Abdullah Bereket ve arkadaşlarının Türkiye'de yaptıkları çok merkezli bir çalışmada 134 Turner Sendromlu vaka değerlendirilmiş. 45,X olan 57 hasta, 45,X,i(Xq) olan 13 hasta, 45,X/46,XX olan 22 hasta, diğer karyotiplerde 42 hasta saptanmış. Tüm çalışmalara bakılınca hastaların yaklaşık yarısının 45,X karyotipinde olduğu görülmekte. Bizim çalışmamızda da literatürdeki diğer çalışmalarla benzer sonuç oranında 45,XO bulduk.

Tablo XVI: Çalışmalarda Turner Sendromlu Olguların Karyotip Analizi Sonuçları

Karyotip	Çalışmamız (n:21)	Sperling (n:207)	Kirsitina Stocholm ve ark.(n:781)	Anna Maria Pasquino ve ark. (n:522)	Abdullah Bereket ve ark. (n:134)
45,X	11 (%52,3)	112 (%54,1)	349 (%44,6)	272 (%52,1)	57 (%43)
45,X,i(Xq)	2 (%9,5)	34 (%16,4)	86 (%11)	69 (%13,2)	13 (%10)
45,X/46,XX	3 (%14,2)	26 (%12,5)		104(%19,9)	22 (%16)
46,X,r(X)	1 (%4,7)	11 (%5,3)			
45,X/46,XY <sup>++</sup>	1 (%4,7)	10 (%4,8)			
46,XXq2	2 (%9,6)	5 (%2,4)			
46,XXp2	1(%)	4(%)			
45,X/47,XXX		4(%)			
46,X,t(X;15)		1(%)		77 (%14,8)	
Diğer			346 (%54,4)	24 (%31,1)	42 (%31)

Çalışmamızda hastaların tanı yaşı ortalaması  $12,1 \pm 4,9$  yıl, ortancası 13,5 yıl (0,024-17,5) idi. Tanısını 0-1 yaş arasında alan 2 hasta, 1-10 yaş arasında alan 3 hasta, 10-18 yaş arasında alan 16 hasta vardı. Kirsitina Stocholm ve arkadaşlarının yaptığı 781 hastalık çalışmada yaş ortancası 15,1 yaş (0-85,4) olarak bulunmuş. Tanısını 0-1 yaş arasında alan 117 hasta, 1-10 yaş arasında alan 105 hasta, 10 -17 yaş arasında alan 259 hasta, yetişkin dönemde alan 300 vardı(90). Tablo XVII'de çalışmalarda Turner Sendromu tanı yaşları verilmiştir. Bizim çalışmamız sadece çocuk endokrinolojisi departmanında takipli Turner sendromlu hastaları kapsadığı için 18 yaş ve üzerinde tanı

alan olguları çalışmamıza almadık. Stocholm'un yaptığı çalışmayla karşılaştırılınca bizim olgularımızın 1 yaş altında tanı alma oranı biraz düşük, bizim olgularımızın büyük kısmı boy kısalığı ve amenore nedeniyle başvurduklarında 10-18 yaşları arasında tanı almaktaydı. Geç başvurudaki en önemli neden sosyokültürel yetersizlik olduğu söylenebilir. Turner sendromlu olguların yaşlılarına göre büyüme geriliği intrauterin büyüme geriliği şeklinde başlayabileceği gibi erken çocukluk döneminden itibaren yaşlılarına göre geri izlemektedir. İlgili aileler tarafından daha erken yaşlarda bu şikayetle başvuru önemli tanı nedenlerindedir. Kirsitina Stocholm ve ark. Danimarka'dan 781 olguyla yaptıkları çalışmada 18 yaş üstünde tanı alan %38,5 gibi çok yüksek bir grup mevcut. Turner sendromlu hastalara sadece bizim ülkemizde değil gelişmiş Avrupa ülkelerinde de geç tanı konabilmekte. Bunun en önemli nedeni yaklaşık %50 olgunun mozaik olması, bu olguların klasik fenotipik özellikleri daha az taşımaları olabilir. Ancak kalan %50'lik klasik Turner stigmaları içeren grubun doktorlar tarafından atlanması, yeterince bu stigmalara dikkat edilmemesi de önemli bir nedendir.

TabloXVII: Çalışmalardaki hasta yaş gruplarına göre olgu dağılımları

Tanı yaşı	Çalışmamız (n:21)	Kirsitina Stocholm ve ark (n:781)
0-1 yaş	2 (%9,5)	117 (%14,9)
1-10	3 (%14,2)	105 (%13,4)
10-18	16 (%76)	259 (%33,2)
18 yaş üzeri	-	300 (%38,5)

Çalışmamızda Turner sendromlu 21 hasta eşlik eden anomaliler yönünden incelendiğinde 3 hastada renal anomali, 3 hastada işitme kaybı, 4 hastada konjenital kalp hastalığı, 2 hastada glikoz rezistansı, 1 hastada tip 2 DM, 1 hastada nonklasik KAH ve 1 hastada hashimato tiroiditine bağlı hipotiroidi saptandı. 10 hastada eşlik eden herhangi bir anomali saptanmadı. Sperling Pediatrik Endokrinoloji kitabında 207 Turner olgusunun klinik özelliklerine yer verilmiş. Bunlarla karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda eşlik eden anomaliler genel olarak daha az saptanmış. Bunda hasta

sayımızın az olmasının önemli etkisi olabilir. Hastaların takiplerinde eşlik edebilecek diğer sistem patoloji açılarından daha yakından izlenmeleri gerekmektedir.

Tablo XVIII: Saenger P ve ark.yaptığı, 207 Turner sendromlu olgularıyla hastalarımızın klinik özellikleri (92)

KLİNİK ÖZELLİKLER		Çalışmamız (%) (n:21)	Saenger P ve ark. (%) (n:207 )
İskelet gelişim bozuklukları	Büyüme geriliği	95 (20)	100
	Otitis media	14,2(3)	73
Germ hc kromozom defekti	Gonad yetmezliği	100	90
	İnfertilite	-	95
Nedeni bilinmeyen	KVS* anomalisi	19(4)	55
	Hipertansiyon		7
	Strabismus		17,5
	Renovasküler anomali	14,2(3)	39
	Hashimato tiroiditi	4,7(1)	34
	Hipertiroidizm		10
	Alopesi		2
	Vitiligo		2
	Gastrointestinal hastalıklar		2,5
	Karbonhidrat intoleransı	14,2(3)	40

\*KVS: Kardiyovasküler sistem

Tablo XVIII'de Sperling'de yayımlanan, Saenger P ve ark. yaptığı, 207 Turner sendromlu olguyla hastalarımızın klinik özellikleri verilmiştir. Büyüme geriliği literatürde %100 olarak görülmekte. Bizim 1 olgumuz 1 yaş altında olduğundan henüz yaşlarına göre boyu normal sınırlarda izlemekte, bu yüzden büyüme geriliği oranımız

%95 oranında bulundu. Tüm hastalarımızda gonadal yetmezlik bulunmakta. Kardiyovasküler sistem anomalisi literatürde %55 gibi yüksek oranda bulunurken çalışmamızda %19 oranında daha düşük bulundu.

## SONUÇLAR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Polikliniğinde Haziran 2006-Haziran 2009 tarihleri arasında izlenen Cinsel Gelişim Bozukluğu olan 95 olgu geriye dönük olarak değerlendirildi.

Aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı.

- 1.Hastaların 36'sı (%37,9) kız, 22'si (%23,2) erkek, 37'si (%38,9) belirsiz cinsiyetteydi.
2. Belirsiz cinsiyetlerin seçilen cinsiyetleri belirlendikten sonra, hastaların 56'sı (%58,9) kız, 39'u (%41,1) erkek yönünde yetiştirildi.
3. Hastaların 24'ü 46, XX CGB, 45'i 46,XY CGB, 26'sı kromozom bozukluğu olan hastalardı.
4. Hastaların 27'si (%28,4) yenidoğan döneminde başvurdu, 68'i ise (%71,6) yeni doğan sonrasında başvurmuştu.
- 5.Hastaların yaş ortalaması 6,5 ( $\pm 6,5$ ), ortancası 3,58'di. Hastaların yaş dağılımı 0,0027 ile 17,5 yaş arasında değişmekteydi.
6. 95 hastanın 38'i 0-1 yaş, 22'si 1-10 yaş, 35'i 10 yaş üstüydü.
7. En sık başvuru yakınmaları: 95 olgunun 24'si aşikar kuşkulu genital yapı, 16'sı boy kısalığı, 11'i izole perineal hipospadias nedeniyle başvurmuştu.
8. Onaltı boy kısalığı hastasının 14'ü Turner Sendromu, 1'i KAH, 1'i de miks gonadal disgenezi tanısı almıştı.
9. Hastaların tanı dağılımında en büyük hasta grupları 29 hasta ile PAİS, 21 hasta ile Turner Sendromu, 16 hasta ile KAH tanısı aldı
10. KAH hastalarımızın 10'unda tuz kaybı vardı, 6'sında yoktu. 10 tuz kaybı olan hasta yenidoğan döneminde tanı almıştı. Hastaların yaş ortalaması  $2,2 \pm 4,1$  , ortancası 0,039 yıl (0,0027-13) idi. Yenidoğan döneminde tanı alan 10 hastanın gün ortalaması  $8,0 \pm 8,8$  gündü. Ortancası 5 gündü (1-28 gün).
11. Onaltı hastanın 10'u yenidoğan döneminde, 5'i 1-10 yaş arasında, 1'i 10 yaş sonrasında tanı almıştı.

12. KAH hastalarının en sık başvuru tipi yenidoğan döneminde fark edilen aşikar kuşkulu genital yapı olarak saptandı, 11 hasta bu şekilde başvurmuştu. 3 hasta kliteromegali, 1 hasta posterior labial füzyon. 1 hasta boy kısalığı nedeniyle yapılan tetkiklerinde tanı almıştı.

13. Turner Sendromu olan hastaların sadece 2'si yenidoğan döneminde tanı almıştı, 1'i 21 günlükken ayak sırtı ödemiyle başvurmuştu, diğerinin de amniyosentezinde Turner sendromu saptanmıştı. Yenidoğan dönemi sonrasında tanı alan 14 Turner Sendromlu hasta boy kısalığıyla, 1'i primer amenoreyle, 4'ü ise primer amenore ve boy kısalığıyla başvurmuştu

14. Hastaların yaş ortalaması  $12,1 \pm 4,9$  yıl, ortancası 13,5 yıl (0,024-17,5) idi.

15. Karyotip analizlerinde 11 hasta 45,XO olarak saptanmış, diğer 10 hasta mosaik formdaydı.

16. Başvuru yakınmalarında; boy kısalığı ile 14 hasta, primer amenore ve boy kısalığıyla 4 hasta, primer amenoreyle 1 hasta, amniyosentezde Turner sendromu tanısı konan 1 hasta ve ayak sırtı ödemiyle başvurup Turner sendromu tanısı alan 1 hastamız vardı.

17. PAİS tanısı alan 29 olgu, KAİS tanısı alan 3 olgumuz vardı.

18.PAİS grubunda 29 hastanın 9'u yenidoğan döneminde başvurmuştu. 19 hasta 0-1 yaş döneminde, 5'i 1-10 yaş, 5'i 10 yaş üstünde başvurmuştu.

19.PAİS'lilerin yaş ortalamaları  $3,6 \pm 5,4$  yıl, ortancası 0,54 yıl (0,0027 - 15,8) idi.

20. Başvuru yakınmalarında izole perineal hipospadiyasla 9 hasta, aşikar kuşkulu geniyal yapıyla 8 hasta, mikropenisle 6 hasta, hafif hipospadiyasla inmemiş testisle 2 hasta, bilateral inmemiş testisle 1 hasta, kliteromegaliyle 1 hasta, yetersiz puberte gelişimiyle 1 hasta, primer amenoreyle 1 hasta başvurdu.



## KAYNAKLAR

1. Hughes A I, Disorder of sex development: a new definition and classification. *Best Practise and Research Clinical Endocrinology and Metabolism* vol.22, no.1, pp.119-134, 2008
2. Hughes A I, Consequences of the ESPE/LWPES guidelines for diagnosis and treatment of disorders of sex development. *Best Practise and Research Clinical Endocrinology and Metabolism* vol.21, no.3, pp.351-365, 2007
3. Lee A P, Consensus Statement on Management of Intersex Disorders. *Pediatrics* 2006; 118:e488-e500
4. Brown J. Warner G. Practical manegement of the intersex infants. *J. Pediatric Endocrinology Metabolism*. 2005;18:3-23
- 5.. American Academy of Pediatrics: Evaluation of the Newborn With Developmental Anomalies of the External Genitalia. *Pediatrics* 2000;106:138-1422.
6. EAU Guidelines: Intersex(Abnormal Sexual Differentiation). 2002,41-4
7. Ogilvy-Stuart AL, Brain CE: Early of ambiguous genitalia. *Arch Dis Child* 2004;89; 401-407
8. Hughes I A,Houk C, Ahmed S F, Lee P A: Consensus statement on management of intersex disorders. *Journal of Pediatric Urology* (2006) 2, 148- 162
9. Rapaport R, Disorders of Sexuel Development. In: Behrman R.E, Kliegman R.M, Jenson H.B Nelson Textbook of Pediatrics 2008, 18th Edition; Chapter 582, page 1939-1946
10. Harley VR, Clarkson MJ, Argentaro A: The molecular action and regulation of the testis-determing factors, SRY (sex-determining region on the Y chromosome) and SOX9 [SRY-related high-mobility group (HMG) box 9]. *Endocr Rev* 2003; 24:466-487.
11. Kronenberg M.H: Williams Textbook of Endocrinology, 11th ed.section 6 Endocrinology and The Life Span, Disorders of Sex Development, pg 800-836)

12. Achermann JC, Ozisik G, Ito M, et al: Gonadal determination and adrenal development are regulated by the orphan nuclear receptor, steroidogenic factor-1 in a dose dependent manner. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1829-1833.
13. Harley VR, Clarkson MJ, Argentaro A: The molecular action and regulation of the testis-determining factors, SRY (sex-determining region on the Y chromosome) and SOX9 [SRY-related high-mobility group (HMG) box 9]. *Endocr Rev* 2003; 24:466-487.
14. Beverdam A, Koopman P: Expression profiling of purified mouse gonadal somatic cells during the critical time window of sex determination reveals novel candidate genes for human sexual dysgenesis syndromes. *Hum Mol Genet* 2006; 15:417-431.
15. Ostrer, H Sex determination: lessons from families and embryos, *Clinical Genetics*. 59(4):207-215, April 2001
16. Betterle C, Volpato M. Adrenal and ovarian autoimmunity. *Eur.J.Endocrinol* 1998;138;16-25
17. Harris SE, Chand AL, Winship IM, et al: Identification of novel mutations in FOXL2 associated with premature ovarian failure. *Mol Hum Reprod* 2002; 8:729-733.
18. Lacombe A, Lee H, Zahed L, et al: Disruption of POF1B binding to nonmuscle actin filaments is associated with premature ovarian failure. *Am J Hum Genet* 2006; 79:113-119.
19. Di Pasquale E, Beck-Peccoz P, Persani L: Hypergonadotropic ovarian failure associated with an inherited mutation of human bone morphogenetic protein-15 (BMP15) gene. *Am J Hum Genet* 2004; 75:106-111.
20. Dixit H, Rao LK, Padmalatha VV, et al: Missense mutations in the BMP15 gene are associated with ovarian failure. *Hum Genet* 2006; 119:408-415.
21. Aittomäki K, Lucena JL Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure, *Cell*1995;2;959

22. . Hanley NA, Arlt W: The human fetal adrenal cortex and the window of sexual differentiation. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17:391-397.
23. Robins T, Bellanne-Chantelot C, Barbaro M, et al: Characterization of novel missense mutations in CYP21 causing congenital adrenal hyperplasia. *J Mol Med* 2007; 85:243-251.
24. Hughes IA: Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia: do we have enough evidence?. *Treat Endocrinol* 2006; 5:1-6.
25. Grosse SD, Van Vliet G: How many deaths can be prevented by newborn screening for congenital adrenal hyperplasia?. *Horm Res* 2007; 67:284-291.
26. New MI, Carlson A, Obeid J, et al: Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5651-5657.
27. Joint LWPES/ESPE CAH Working Group : Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4048-4053.
28. White PC: Steroid 11 beta-hydroxylase deficiency and related disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 20:61-79.
29. Paperna T, Gershoni-Baruch R, Badarneh K, et al: Mutations in CYP11B1 and congenital adrenal hyperplasia in Moroccan Jews. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5463-5465.
30. Pang S, Carburaru G, Haider A, et al. Carriers for type II 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase (HSD3B2) deficiency can only be identified by HSD3B2 genotype study and not by hormone test. *Clin Endocrinol* 2003; 58:323-331.
31. Conte FA, Grumbach MM, Ito Y, et al. A syndrome of female pseudohermaphroditism, hypergonadotropic hypogonadism, and multicystic ovaries associated with missense mutations in the gene encoding aromatase (P450arom). *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:1287-1292.
32. Mullis PE, Yoshimura N, Kuhlmann B, et al. Aromatase deficiency in a female who is compound heterozygote for two new point mutations in the P450arom gene: impact

- of estrogens on hypergonadotropic hypogonadism, multicystic ovaries, and bone densitometry in childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1739-1745.
33. Yalcinkaya TM, Siiteri PK, Vigne JL, et al: A mechanism for virilization of female spotted hyenas in utero. *Science* 1993; 260:1929-1931.
34. Carani C, Qin K, Simoni M, et al: Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. *N Engl J Med* 1997; 337:91-95.
35. Ito Y, Fisher CR, Conte FA, et al: Molecular basis of aromatase deficiency in an adult female with sexual infantilism and polycystic ovaries. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90:11673-11677.
36. Shozu M, Akasofu K, Harada T, et al: A new cause of female pseudohermaphroditism: placental aromatase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:560-566.
37. Peterson RE, Imperato-McGinley J, Gautier T, Shackleton C: Male pseudohermaphroditism due to multiple defects in steroid-biosynthetic microsomal mixed-function oxidases: a new variant of congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 1985; 313:1182-1191.
38. Reardon W, Smith A, Honour JW, et al: Evidence for digenic inheritance in some cases of Antley-Bixler syndrome?. *J Med Genet* 2000; 37:26-32.
39. Tajima T, Fujieda K, Kouda N, et al: Heterozygous mutation in the cholesterol side chain cleavage enzyme (p450scc) gene in a patient with 46,XY sex reversal and adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3820-3825.
40. Hiort O, Holterhus PM, Werner R, et al: Homozygous disruption of P450 side-chain cleavage (CYP11A1) is associated with prematurity, complete 46,XY sex reversal, and severe adrenal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:538-541
41. Charmandari E, Kino T, Chrousos GP: Familial/sporadic glucocorticoid resistance: clinical phenotype and molecular mechanisms. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1024:168-181.

42. Brunskill J: The effects of fetal exposure to Danazol. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99:212-214.
43. Holt HB, Medbak S, Kirk D, et al: Recurrent severe hyperandrogenism during pregnancy: a case report. *J Clin Pathol* 2005; 58:439-442.
44. Gnessi L, Basciani S, Mariani S, et al: Leydig cell loss and spermatogenic arrest in platelet-derived growth factor (PDGF)-A-deficient mice. *J Cell Biol* 2000; 149:1019-1026.
45. Brennan J, Tilmann C, Capel B: Pdgfr-mediated testis cord organization and fetal Leydig cell development in the XY gonad. *Genes Dev* 2003; 17:800-810.
46. Berthezene F, Forest MG, Grimaud JA, et al: Leydig cell agenesis: a cause of male pseudohermaphroditism. *N Engl J Med* 1976; 295:969-972.
47. Kelly RI, Heenekam RC: The Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Med Genet* 2000; 37:321-335.
48. Fitzky BU, Witsch-Baumgartner M, Erdel M, et al: Mutations in the D7-sterol reductase gene in patients with the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95:8181-8186.
49. Lin D, Sugawara T, Strauss III JF, et al: Role of steroidogenic acute regulatory protein in adrenal and gonadal steroidogenesis. *Science* 1995; 267:1828-1831.
50. Miller WL: StAR search—What we know about how the steroidogenic acute regulatory protein mediates mitochondrial cholesterol import. *Mol Endocrinol* 2007; 21:589-601.
51. Prader A, Gurtner HP: Das Syndrom des Pseudohermaphroditismus masculinus bei kongenitaler Nebennierenrindenhyperplasie ohne Androgenüberproduktion (adrenaler Pseudohermaphroditismus masculinus). *Helv Paediatr Acta* 1955; 10:397-412.
52. Simard J, Ricketts M-L, Gingras S, et al: Molecular biology of the 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase/ $\Delta$ 5- $\Delta$ 4 isomerase gene family. *Endocr Rev* 2005; 26:525-582.

53. New MI: Male pseudohermaphroditism due to a 17-alpha-hydroxylase deficiency. *J Clin Invest* 1970; 49:1930-1941.
54. Winter JSD, Couch RM, Muller J, et al: Combined 17-hydroxylase and 17/20 desmolase deficiencies: evidence for synthesis of a defective cytochrome P450c17. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68:309-316.
55. Auchus RJ: The genetics, pathophysiology, and management of human deficiencies of P450c17. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30:101-119.
56. Achermann JC, Hughes IA. Disorders of sex development. In: *Williams Textbook of Endocrinology* 11. ed. 2008, pp 837
57. Kronenberg M.H: *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th ed.section 6 *Endocrinology and The Life Span, Disorders of Sex Development*, pg 800-836)
58. Banksboll S, Qvist I, Lebech PE, et al: Testicular feminization syndrome and associated gonadal tumours in Denmark. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71:63-66.
59. Boehmer AL, Brinkmann AO, Bruggenwirth H, et al: Genotype versus phenotype in families with androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4151-4160. .
60. Quigley C, De Bellis A, Marschke KB, et al: Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocr Rev* 1995; 16:271-321
61. Shkolny DL, Beitel LK, Ginsberg J, et al: Discordant measures of androgen-binding kinetics in two mutant androgen receptors causing mild or partial androgen insensitivity, respectively. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:805-810.
62. Deeb A, Mason C, Lee YS, et al: Correlation between genotype, phenotype and sex of rearing in 111 patients with partial androgen insensitivity syndrome. *Clin Endocrinol* 2005; 63:56-62.
63. Koziell A, Charmandari E, Hindmarsh PC, et al: Frasier syndrome, part of the Denys Drash continuum or simply a WT1 gene associated disorder of intersex and nephropathy?. *Clin Endocrinol* 2000; 52:519-524.

64. Hanley NA, Ball SG, Clement-Jones M, et al: Expression of steroidogenic factor 1 and Wilms' tumour 1 during early human gonadal development and sex determination. *Mech Dev* 1999; 87:175-180
65. Hammes A, Guo JK, Lutsch G, et al: Two splice variants of the Wilms' tumor 1 gene have distinct functions during sex determination and nephron formation. *Cell* 2001; 106:319-329.
66. Foster JW, Dominguez-Steglich MA, Guioli S, et al: Campomelic dysplasia and autosomal sex reversal caused by mutations in an SRY-related gene. *Nature* 1994; 372:525-530.
67. Wagner T, Wirth J, Meyer J, et al: Autosomal sex reversal and campomelic dysplasia are caused by mutations in and around the SRY-related gene SOX9. *Cell* 1994; 79:1111-1120.
68. Josso N, Belville C, de Clemente N, et al: AMH and AMH receptor defects in persistent müllerian duct syndrome. *Hum Reprod Update* 2005; 11:351-356.
69. Imbeaud S, Carre-Eusebe D, Rey R, et al: Molecular genetics of the persistent müllerian duct syndrome: a study of 19 families. *Hum Mol Genet* 1994; 13:25-131.
70. Imbeaud S, Faure E, Lamarre I, et al: Insensitivity to anti müllerian hormone due to a mutation in the human antimüllerian hormone receptor. *Nat Genet* 1995; 11:382-388.
71. Jeays-Ward K, Hoyle C, Brennan J, et al: Endothelial and steroidogenic cell migration are regulated by WNT4 in the developing mammalian gonad. *Development* 2003; 130:3663-3670.
72. Yao HH, Matsuk MM, Jorgez CJ, et al: Follistatin operates downstream of Wnt4 in mammalian ovary organogenesis. *Dev Dyn* 2004; 230:210-215.
73. McEachern R, Houle AM, Garel L, et al: Lost and found testes: the importance of the hCG stimulation test and other testicular markers to confirm a surgical declaration of anorchia. *Horm Res* 2004; 62:124-128.

74. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, et al: Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004; 364:273-283.
75. Thomas NS, Hassold TJ: Aberrant recombination and the origin of Klinefelter syndrome. *Hum Reprod Update* 2003; 9:309-317.
76. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, et al: Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004; 364:273-283.
77. Amory JK, Anawalt BD, Paulsen CA, et al: Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2000; 356:333-335.
78. Sybert VP, McCauley E: Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351:12227-12387.
79. Stocholm K, Juul S, Juel K, Naeraa W.R, Gravholt C.H: Prevalence, Incidence, Diagnostic Delay and Mortality in Turner Syndrome: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91(10):3897-3902
80. Bondy CA: Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:10-25.
81. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, et al: Turner's syndrome in adulthood. *Endocr Rev* 2002; 23:120-140.
82. Bereket A et al: Adult height in Turkish patients with Turner Syndrome without growth hormone treatment; *The Turkish Journal of Pediatrics* 2008; 50: 415-417
83. Knudtzon J, Aarskog D: 45,X/46,XY mosaicism. A clinical review and report of ten cases. *Eur J Pediatr* 1987; 146:266-271.
84. Telvi L, Lebbar A, Del Pino O, et al: 45,X/46,XY mosaicism: report of 27 cases. *Pediatrics* 1999; 104:304-308
85. Alişafakoğlu M. Moleküler sitogenetik. *Katkı Pediatri Dergisi*. 1997; 5: 604-616



86. Lifshitz F, Progression of puberty stages of breasts in females and males. In: Carrillo A.A, Lifshitz F; Lifshitz Pediatric Endocrinology 5th edition; Chapter 20, page 493-494
87. Joshi R.R, Rao S, Desai M: Etiology and Clinical Profile of Ambiguous Genitalia – An Overview of 10 Years Experience. Indian Pediatrics 2006;43
88. Parisi M.A, Ramsdell L.A, Burns M.W, Carr M.C, Grandy R.E, Gunther D.F, Gadi B, McCauley E: A Gender Assessment Team: experience with 250 patients over a period of 25 years: The American College of Medical Genetics; June 2007; volume 9, p348-357.
89. Ercan O, Hatemi S, Yıldız M; Review of 75 patients with congenital adrenal hyperplasia; Türk Pediatri Arşivi 2000; 35: 25-28
90. Stocholm K, Juul S, Juel K, Naeraa W.R, Gravholt C.H: Prevalence, Incidence, Diagnostic Delay and Mortality in Turner Syndrome: The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 91(10):3897-3902
91. Graziano K, Teitelbaum D.H, Hirschl B.R, Coran G.A; Vaginal Reconstruction for ambiguous Genitalia and Congenital Absence of the Vagina: A 27-Year Experience; Journal of Pediatric Surgery, Vol 37, No 7(July), 2002: pp955-960
92. Saenger P, Turner Syndrome. In: Sperling M.A, Sperling Pediatric Endocrinology 2008, 3th edition; Chapter 15, page 610-661
93. Pasquino A.M, Passeri F, Puracelli I, Segni M, Municchi G: Spontaneous Pubertal Development in Turner Syndrome; The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism; vol.82
94. Gralich W.W, Pyle S.I, Radiographic atlas of skeletal development of hand and wrist, 2th. Edition
95. Kandemir N et al: Congenital adrenal hyperplasia in Turkey: a review of 273 patients. Acta Pediatr 86:22-5.1997.