



**T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ VE DİYABET BİLİM DALI**

**ANDROJEN DUYARSIZLIĞI ÖN TANILI
46,XY CİNSEL FARKLILAŞMA BOZUKLUĞU OLAN
(ERKEK PSÖDOHERMAFRODİTİZMİ) OLGULARIMIZIN KLİNİK
VE HORMONAL ÖZELLİKLERİ İLE ANDROJEN RESEPTÖR GENİ
VE 5-ALFA REDÜKTAZ GENİ MUTASYON ANALİZLERİ**

**Dr. TEOMAN AKÇAY
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

İSTANBUL 2009



**T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ VE DİYABET BİLİM DALI**

**ANDROJEN DUYARSIZLIĞI ÖN TANILI
46,XY CİNSEL FARKLILAŞMA BOZUKLUĞU OLAN
(ERKEK PSÖDOHERMAFRODİTİZMİ) OLGULARIMIZIN KLİNİK
VE HORMONAL ÖZELLİKLERİ İLE ANDROJEN RESEPTÖR GENİ
VE 5-ALFA REDÜKTAZ GENİ MUTASYON ANALİZLERİ**

**Dr. TEOMAN AKÇAY
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

Danışman: Prof. Dr. ABDULLAH BEREKET

İSTANBUL 2009

ÖNSÖZ

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD’nda geçirdiğim üç yıllık yoğun yan dal eğitim sürecinde başta Ana Bilim Başkanı **Prof. Dr. Elif Dağlı** olmak üzere tüm hocalarıma, desteğini her zaman arkamızda hissettiğimiz ve bizler için her zaman örnek bir doktor ve örnek bir insan olan sayın hocam **Prof. Dr. Abdullah Bereket**’e, bilgi ve fikirlerinden çok fayda gördüğüm öncelikle iyi bir arkadaş ve iyi bir “mentor” olan **Doç. Dr. Serap Turan**’a, motivasyon kaynağımız ve dost canlısı **Dr. Tülay Güran**’a ve birlikte çalıştığımız tüm mesai arkadaşlarıma her şey için sonsuz teşekkür ederim.

Tezimin moleküler bölümünde büyük emekleri olan **Yard. Doç. Dr. A. İlter Güney**’e ve gerek moleküler analizler sırasında gerekse de tezin yazım aşamasında hiç bıkmadan yardımını esirgemeyen Moleküler Biyolog **Dr. Korkut Ulucan**’a da teşekkürü bir borç bilirim.

Endokrinolojiyi bize sevdiren ve yetişmemde büyük emekleri olan değerli ağabeyim ve Klinik Şefi **Doç. Dr. S. Erdal Adal**’a müteşekkirim.

Son olarak, yorucu asistanlık ve yan dal asistanlıklarımız boyunca her zaman birbirimize destek olduğumuz hayat arkadaşım **Dr. Arzu Akçay**’a ve yaşama sevincimiz ve hayatımızın anlamı olan çocuklarımız **Mete Harun** ve **Kerem**’e ve henüz “fetal dönemde” olan oğlumuza sonsuz sevgilerimi sunarım.

Aralık 2009

Dr. Teoman Akçay

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
	No
ÖNSÖZ	I
ÖZET	III
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	IV
KISALTMALAR	V
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Cinsel Farklılaşma Bozuklukları	3
2.2. Kuşkulu Genitalyanın Klinik Olarak	
Değerlendirilmesi	6
2.3. Tetkikler	11
2.4. Sonuçların Yorumlanması	16
2.5. Androjen Duyarsızlığı	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Hastalar	28
3.2. Araştırma Protokolü	28
3.3. Hormonal Tetkikler	29
3.4. Sitogenetik Analizler	30
3.5. Moleküler Analiz	30
3.6. İstatistiksel Analiz	32
4. BULGULAR	33
4.1. Klinik Veriler	33
4.2. Laboratuar Verileri	36
4.3. Tedavi ve Cinsiyet Seçimi	39
4.4. Moleküler Analizler	41
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR	58
7. KAYNAKLAR	59
8. EKLER.....	70

ÖZET

Bu çalışmada 46, XY DSD (Cinsel Farklılaşma Bozukluğu = Disorders of Sexual Development) (eski tanım ile erkek psödohermafroditizmi), olan hastalarımızdan klinik ve laboratuvar bulgulara göre androjen duyarsızlığı sendromu (AIS) tanısı alan hastaların klinik ve laboratuvar verilerini irdelemek ve androjen reseptör gen (*AR*) ve 5 α -redüktaz tip 2 genlerinin (*SRD5A2*) moleküler analizlerini yaparak klinik tanıyı teyit etmeyi amaçladık.

Çalışmaya 49 aileden toplam 56 hasta alındı. Hastalar Prader Evresine göre parsiyel ve komplet AIS (PAIS ve CAIS) olarak ayrıldı. Hastaların bazal ve hCG uyarılı testosteron ve dihidrotestosteron düzeyleri karşılaştırıldı. Tüm hastalarda öncelikle *AR* geninde “hot spot” mutasyonların görüldüğü 4 ve 5. ekzonlar sekanslandı. Daha sonra mutasyon olasılığı yüksek hastalarda tüm *AR* geni sekanslandı. Ayrıca, anne-babası arasında akraba evliliği olan hastalarda *SRD5A2* geni sekanslandı.

Hastaların en sık getirilme nedeni doğumda belirsiz cinsiyetti. Olguların 10 tanesi komplet androjen duyarsızlığı iken, 46 olgu parsiyel androjen duyarsızlığı mevcut idi. 12 olguda eşlik eden başka organ anomalileri vardı ve olguların tümü PAIS idi. 5 olguda kromozom yapısı 46,XY kuruluşundan farklıydı ve bu hastalarda *SRY* pozitif olarak bulundu. CAIS ve PAIS olgularının laboratuvar verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar yoktu. Bazal ve uyarılı testosteron düzeyi ile androjene fallik yanıt arasında anlamlı bir korelasyon yoktu. CAIS olgularının tümünde cinsiyet kız olarak belirlenmişti, PAIS olgularının büyük çoğunluğu da erkek yönünde yetiştirilmişti. Kız olarak yetiştirilip daha sonra cinsiyeti erkek yönünde değiştirilen PAIS olguları vardı, ancak cinsiyetini erkek yönünden kız yönüne dönüştürülen hastamız yoktu. Hastaların tümünde *AR* geninin 4 ve 5. ekzonlarında mutasyona rastlanmadı. *AR* geninin tüm ekzonlarının sekanslanması sonucunda altı olguda mutasyon bulunarak, moleküler olarak AIS tanısı kanıtlanmış oldu. Klinik olarak AIS düşünülen ancak anne-baba arasında akrabalık olması nedeniyle *SRD5A2* geni çalışılan 2 kız kardeş olgumuzun moleküler analizinde mutasyon (5 α -redüktaz eksikliği) saptandı.

Sonuç olarak, 46,XY DSD olgularında testosteron biyosentez defektleri ekarte edilmiş hastalarda AIS ve 5 α -redüktaz eksikliği ayrımının, ve ayrıca CAIS ve PAIS ayrımının yalnızca klinik ve hormonal verilerle kesin biçimde yapılabilmesinin mümkün olmadığı ve kesin tanıda moleküler analiz yapılmasının gerekli olduğu sonucuna varılmıştır.

ANAHTAR KELİMELELER: Erkek psödohermafroditizmi, 46,XY cinsel gelişim bozukluğu, androjen duyarsızlığı sendromu, 5 α -redüktaz enzim eksikliği.

ABSTRACT

CLINICAL AND HORMONAL FEATURES AND MUTATION ANALYSIS OF ANDROGEN RECEPTOR AND 5-ALPHA REDUCTASE GENES IN PATIENTS WITH 46,XY DISORDERS OF SEXUAL DEVELOPMENT (MALE PSEUDOHERMAPHRODITISM) WHO HAVE PROVISIONAL DIAGNOSIS OF ANDROGEN INSENSITIVITY SYNDROME

The aim of the study was to assess the clinical and hormonal features, and to analyse androgen receptor (*AR*) and 5 α -reductase type 2 (*SRD5A2*) genes in the patients with 46,XY disorders of sex development (DSD).

This study included 56 patients from 49 families, having clinical features of androgen insensitivity syndrome (AIS). Patients were classified as partial or complete AIS (PAIS or CAIS) according to genital stage (Prader stage). Basal and hCG-stimulated testosterone (T), dihydrotestosterone (DHT) and T/DHT ratio were assessed and compared between two groups. Hot spot (4th and 5th exons) regions of the *AR* gene were sequenced in all patients. Thereafter, whole *AR* gene was sequenced in those patients, with high index of clinical suspicion. *SRD5A2* gene was sequenced in the patients, in whom no mutation was detected in *AR* gene.

The most common presentation of the patients was ambiguous genitalia. Out of 56 patients, 10 cases were CAIS and 46 cases were PAIS. Among these patients, 12 cases (all of them were PAIS) had some congenital anomaly/anomalies involving non-genital organs. We found different chromosomal constitution in 5 cases, but SRY analyses were normal in all. Hormonal data between PAIS and CAIS were not statistically different. There was no correlation between basal or stimulated androgen levels and fallic enlargement response to androgen test. Gender assignment was made as female in all CAIS cases, whereas majority of PAIS cases assigned to male sexual identity.

We did not find any mutation in 4th and 5th exons of *AR* gene in all patients. Diagnosis of AIS was made in 6 cases by sequencing entire *AR* gene, thereafter. Two sisters were diagnosed to have 5 α -reductase deficiency by molecular analysis of *SRD5A2* gene.

In conclusion, endocrinological tests may not be reliable for the differential diagnosis of 46,XY DSD, especially differentiating AIS and 5 α -reductase deficiency, and PAIS and CAIS. DNA analysis must be employed as a tool for the early and precise diagnosis of these patients.

KEYWORDS: Male pseudohermaphroditism, 46,XY disorders of sex development (DSD), androgen insensitivity syndrome, 5 α -reductase deficiency.

KISALTMALAR

ACTH:	Adrenokortikotropik hormon
AIS:	Androjen duyarsızlığı sendromu
AMH:	Anti-mülleryen hormon
AR:	Androjen reseptörü
ARE:	Androjene yanıt veren elemanlar (androgen responsive elements)
ASD:	Atriyal septal defekt
A4:	Androstenedion
CAIS:	Komplet androjen duyarsızlığı sendromu
DAX:	Dosage-sensitive sex reversal, adrenal hypoplasia congenita
DHEAS:	Dehidroepiandrosteron sülfat
DHT:	Dihidrotestosteron
DSD:	Cinsel Gelişim Bozukluğu (Disorders of Sex Development)
hCG:	Human koryonik gonadotropin
FSH:	Folikül stimulan hormon
HMG:	Yüksek hareket kabiliyeti olan grup (High Mobility Group)
HSD:	Hidroksisteroid dehidrogenaz
KAH:	Konjenital adrenal hiperplazi
LH:	Luteinnizan hormon
MAIS:	Hafif androjen duyarsızlığı sendromu
MIS:	Mülleryen inhibe edici madde
PAIS:	Parsiyel androjen duyarsızlığı sendromu
PCR:	Polimerize zincir reaksiyonu
SD:	Standart sapma
SF:	Steroidojenik faktör
SOX:	Sry-related HMG box
SRD5A2:	5 α -redüktaz tip 2 enzimi
SRX:	Sex-related gene on Y chromosome
StAR:	Steroidojenik akut regülatör protein
T:	Testosteron

TABLO LİSTESİ

- Tablo 1.** Cinsel Gelişim Bozuklukları (DSD) için kullanılan eski ve yeni terminolojiler.
- Tablo 2.** Önerilen DSD sınıflaması.
- Tablo 3.** Yenidoğanda kuşkulu genitelyaya yol açan KAH tipleri.
- Tablo 4.** AIS Fenotiplerinin Sınıflandırılması.
- Tablo 5.** *AR* gen amplifikasyonu ve sekansında kullanılan primerler.
- Tablo 6.** Eşlik Eden Anomaliye Sahip Olgular.
- Tablo 7.** Mutasyon analizi yapılan hastalar ve sonuçları.
- Tablo 8.** Olguların klinik özellikleri.
- Tablo 9.** Olguların endokrinolojik ve tedavi ile ilgili verileri.

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Cinsel farklılaşma üç majör komponente ayrılabilir: kromozomal seks, gonadal seks ve fenotipik seks.
- Şekil 2.** Testis gelişiminin regülasyonu.
- Şekil 3.** Prader evreleme sistemi kullanılarak dış genitalyanın normal dışıdan (sol) normal erkeğe (sağ) kadar virilizasyon derecesinin belirlenmesi. Üst panel sagittal, alt panel perineal görüntüyü vermektedir.
- Şekil 4.** Kuşkulu genitalyanın değerlendirilmesinde akış çizelgesi.
- Şekil 5.** Adrenal ve gonadal hormonların sentezi.
- Şekil 6.** Testosteron ile kompleks yapmış (beyaz çubuklar) androjen reseptörünün şematik gösterimi.
- Şekil 7.** Normal insan androjen reseptör geninin şematik gösterimi.
- Şekil 8.** Farklı AIS fenotipine neden olan androjen reseptör gen mutasyonları.
- Şekil 9.** Olguların geliş şikayetlerine göre dağılımı.
- Şekil 10.** Olguların dış genitalya görünümüne göre dağılımı.
- Şekil 11.** 0-6 ay ve 6 ay-puberte grubunda bazal ve uyarılı hormon değerleri sonuçları.
- Şekil 12.** 0-6 ay arası PAIS ve CAIS olgularının bazal ve uyarılı T, DHT ve T/DHT oranlarının karşılaştırılması.
- Şekil 13.** 6 ay-prepubertal dönem PAIS ve CAIS olgularının bazal ve uyarılı T, DHT ve T/DHT oranlarının karşılaştırılması.
- Şekil 14.** Tanılara göre vakaların cinsiyet seçimi dağılımı.
- Şekil 15.** Olguların testosterona fallik yanıtlarının grafiksel olarak gösterimi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Giriş

Erkek cinsiyet gelişimi için fertilizasyondan sonra 46,XY kromozom yapısı, bipotansiyel gonadın testis yönünde farklılaşması ve testiküler hormonal kontrol altında iç ve dış genitalyanın erkek yönünde farklılaşması gereklidir. Bu evrelerin herhangi bir aşamasındaki bozukluk anormal cinsiyet gelişimi ile sonuçlanacaktır. 46, XY DSD (Cinsel Farklılaşma Bozukluğu = Disorders of Sexual Development) (eski tanım ile erkek psödohermafroditizmi), 46,XY kromozom yapısı olan bir bireyde dış ve/iç genitalyanın kısmi veya tam olarak yetersiz maskülinizasyonu olarak tanımlanır. Gerek genetik, gerekse çevresel faktörler 46,XY DSD'ye neden olabilir. Testosteron biyosentezi, 5 α -redüktaz enzim aktivitesi, androjen duyarlılığı ve anti-mülleryen hormon ile ilgili bozukluklar 46,XY DSD'den sorumlu olabilir. 46,XY DSD'ye yol açan spesifik etiyolojinin saptanması gerek cinsiyet tayini, gerekse hastanın ileri takip ve tedavisinin planlanması açısından önemlidir. Etiyolojik tanıda klinik ve hormonal değerlendirme önemli olmakla birlikte, bunların birbiriyle örtüşebilmesi ve hormon düzeylerinde yenidoğan döneminden itibaren yaşla birlikte dramatik değişimler olması nedeniyle yalnızca bu kriterlerle kesin etiyolojinin saptanmasında güçlükler bulunmaktadır. Halen en gelişmiş merkezlerde bile 46,XY DSD vakalarının önemli bir bölümünde etiyoloji bulunamaz ve idiyopatik olarak adlandırılır (1,2). Bu nedenle 46XY DSD'ye yol açan hastalıkların moleküler genetik yöntemlerle değerlendirilmesi önem kazanmıştır.

Kesin sıklığı bilinmemekle birlikte androjen duyarsızlığı sendromunun (AIS), erkek psödohermafroditizminin (46,XY DSD) en sık etiyolojik nedenlerinden birisi olduğu öngörülmektedir. AIS, androjen reseptör genindeki (AR) çeşitli mutasyonlar nedeniyle ortaya çıkar. Bu hastalıkta fenotip kuşkulu genital yapının olduğu parsiyel AIS (PAIS)'ndan, dişi genital yapının olduğu komplet AIS (CAIS)'na (eskiden bilinen ismiyle testiküler feminizasyon) kadar bir yelpazede değişkenlik gösterir. Fenotip değişken olduğundan, özellikle bebeklerde ve çocuklarda tanı güç olabilir ve puberte sonlarına kadar hormonal profil tanı koydurucu olmayabilir; ayrıca genital deri fibroblastlarında ligand bağlama ölçümleri pratik değildir ve vakaların yaklaşık

üçte birinde doğru sonuç vermez. *AR* geninin moleküler genetik testi kesin olarak tanı koydurucudur ve komplet androjen duyarsızlığı vakalarının >%95’inde mutasyonlar saptanır. Ancak, parsiyel ya da hafif AIS vakalarında bu oran daha düşüktür (3).

1.2. Amaç

Bu çalışmadaki amacımız 46,XY DSD olgularımız arasından klinik ve hormonal bulgulara göre AIS düşünülen olgularımızın genel özelliklerini değerlendirmek ve androjen reseptör genindeki mutasyonları araştırmak, androjen reseptör mutasyonu saptanamayan çocuklarda ise ikinci aşama olarak yine 46,XY DSD fenotipine yol açabilen otozomal resesif geçişli *SRD5A2* (5 α -redüktaz tip 2) geni mutasyonlarını araştırmaktır. Toplam 49 aileden 56 46,XY DSD’li olgu aşağıdaki kriterlere göre çalışmaya alındı:

- 46,XY karyotip
- Normal erkek bazal ve human koryonik gonadotropin (hCG) ile uyarılmış serum testosteron seviyeleri,
- Normal testosteron:dihidrotestosteron oranı,
- Pelvik görüntülemelerde mülleryen yapının olmaması.

Bu çalışma kapsamında hastaların, klinik ve hormonal özellikleri ayrıntılı olarak irdelendi. Tüm hastalarda androjen reseptör geninin tüm kodlama bölgelerinde sekans analizi planlandı. İlk aşamada, *AR* geni için “hot spot” mutasyonların görüldüğü ekzon 4 ve ekzon 5 sekanslandı. Mutasyon olasılığı yüksek seçilmiş vakalarda tüm *AR* geninde dizi analizi yapıldı. Daha sonra özellikle akraba evliliği olan vakalarda *SRD5A2* geni (1-5. ekzonlar) sekanslandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Cinsel Farklılaşma Bozuklukları

Son on yılda, cinsel farklılaşmanın moleküler sürecinin tanımlanmasında, cerrahi tekniklerinde, etik ve psikososyal konularının anlaşılmasında büyük ilerlemeler sağlanmıştır. 2006 yılında, “The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Pediatric Endocrinology” interseks hastalıkların yönetiminde bir uzlaşi bildirisi yayınlamıştır (4).

Cinsel farklılaşma intrauterin başlar, ancak cinsel olgunluğun sağlandığı ve üreme yeteneğinin kazanıldığı genç erişkinliğe kadar devam eder. Cinsel farklılaşma üç ana bileşene ayrılabilir: kromozomal seks, gonadal seks ve fenotipik seks (Şekil 1). Bu evrelerin herhangi birindeki bir anormallik cinsel gelişim bozukluğu ile sonuçlanabilir. Kuşkulu genital yapı ile doğan çocuklarda, konjenital adrenal hiperplazi (KAH) gibi potansiyel hayatı tehdit eden adrenal krizler ile birlikte seyreden bazı hastalıklar nedeniyle acil pediatrik değerlendirme gerekir. Cinsiyetin erken belirlenmesi ve tanı, prognoz ve tedavi hakkında ailenin bilgilendirilmesi şarttır. Gonadal farklılaşmanın daha sessiz formlarına bağlı olarak (örn. Klinefelter sendromu), cinsel farklılaşma bozuklukları hayatın daha sonraki dönemlerinde de ortaya çıkabilir ve sıklıkla tanı iç hastalıkları uzmanları tarafından konur. Cinsel farklılaşma bozukluklarının birçok psikolojik, reproduktif ve metabolik sonucu vardır; bu hastaların bazıları sağlık ekibi ile iletişimden kaçınır ve uzun dönem cerrahi, tıbbi ve psikolojik tedavileri optimize etmek için özel bir çaba gerekir (5).

2.1.1. Cinsel farklılaşma bozukluklarının sınıflandırılması

Cinsel farklılaşma bozuklukları (Disorders of Sex Development, DSD); kromozomal, gonadal veya anatomik cinsiyet gelişiminin atipik olduğu konjenital durumları temsil eder. Bu terminolojinin eskiden beri kullanılagelen ‘interseks’, ‘psödohermafroditizm’, ‘ambiguous’ ve ‘seks reversal’ gibi, hastalar tarafından aşağılayıcı ve çirkin olarak değerlendirilen terimlerin yerine kullanılması önerilmektedir (6).

DSD'ler, embriyo ve fetustaki normal cinsiyet gelişimini bozan heterojen bir hastalık grubunu oluşturmaktadır. DSD'lerin prevalansı ve insidansı ile ilgili kısıtlı veriler mevcuttur (7); genel insidansının 1:5500 olduğu düşünülmektedir (8). Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), kuşkulu genitalyanın en sık nedenidir ve yenidoğan dönemindeki kuşkulu genitalya vakalarının yaklaşık %50'sinden sorumludur (9). KAH insidansı dünya çapında 1:15,000'dir, ancak popülasyonlar arasında farklılıklar gösterir (10). Mikst gonadal disgenezi, DSD'lerin ikinci en sık nedenidir ve insidansı 1:10,000 civarındadır (11). Çeşitli DSD nedenleri ve gözden geçirilmiş sınıflama Tablo 2'de sunulmuştur.

Psikoseksüel gelişim ve farklılaşma için üç ana unsur gereklidir: kişinin kendini dişi ya da erkek cinsiyete ait olarak hissetmesi anlamına gelen 'cinsel kimlik'; oyuncak seçimi ve kişisel özellikler (mannerizm) gibi toplum içerisindeki seksüel olarak dimorfik davranışlar ve psikolojik özellikleri temsil eden 'cinsiyet rolü'; fanteziler ve albeni gibi kişinin cinsel istek dürtüsünü (heteroseksüel, biseksüel, homoseksüel) yansıtan 'cinsel oryantasyon' (12). Eskiden yenidoğanların cinsel kimlik farklılaşması ile ilişkili olarak psikoseksüel açıdan nötral olduklarına inanılırdı (13). Money ve ark. DSD'li 105 birey üzerinde yaptıkları bir çalışmada, cinsiyet seçiminde biyolojik değişkenlerden (gonadal ve kromozomal seks) ziyade cinsiyet rolünün ve yönlendirmenin daha önemli bir faktör olduğu sonucuna varmışlardır (14). Bununla birlikte, son yıllarda cinsiyet seçiminin erken dönemde değişebilirliği ile ilgili bu inanç sorgulanmaya başlanmıştır. Günümüzde artık psikoseksüel gelişimin çok kompleks bir süreç olduğu ve prenatal androjen maruziyeti, seks kromozom genleri, gonadal seks, beyin yapısı, aile dinamikleri ve sosyal çevre başta olmak üzere birçok faktörden etkilendiği iyi bilinmektedir (15). Prenatal androjen maruziyetinin psikoseksüel gelişim üzerindeki etkisi KAH'li kızlar üzerinde yapılan çalışmalarda açıkça ortaya konmuştur (16,17). Prenatal androjen maruziyeti ayrıca maternal ilgi ve cinsel yönelim gibi diğer psikolojik özellikleri de etkilemektedir. Seks kromozom genlerinin kemirgenlerde beyin yapısını ve davranışını etkilediği bilinmektedir (18); ancak komplet androjen duyarsızlığı olan bireylerde yapılan çalışmalarda Y-kromozom genlerinin davranış rolünü belirlediği gösterilememiştir (19).

2.1.2. Erkek ve Dişi Cinsiyet Gelişiminin Kontrolü

Genetik ve embriyolojik açıdan fetal erkek ve dişi cinsiyet gelişiminin komponentleri Şekil 1’de gösterilmiştir ve metinde izah edilmiştir (20,21,22). Bu süreçteki kilit noktalar; primordiyal germ hücrelerinin yolk kesesi endoderminden ürogenital kabartıya (ridge) migrasyonu, erkekte Sertoli ve Leydig hücrelerini oluşturan somatik hücrelerin kaynağı olan mezonefroz; ve gonad, renal ve adrenal anlage’ın (bir organ oluşmadan önceki hücre topluluğu, taslak) birbirlerine olan yakınlıklarıdır. Başlıca testis-belirleyici gen *SRY*’dir (*sex-related gene on Y chromosome*), ancak farelerde çok sayıda diğer genler de tanımlanmıştır. İnsan testisindeki en uyumlu homolog genler Şekil 2’de gösterilmiştir.

Kromozomal seks, fertilizasyon esnasında oluşan seks kromozom yapısını (46,XY erkek; 46,XX dişi) tanımlar. Normal Y kromozomunun varlığı, multipl X kromozomları olsa bile (örn. 47XXY veya 48,XXXXY) testis gelişiminin oluşacağını belirler. Bir X kromozomunun kaybı gonad gelişimini bozar (45,X veya 46,XY/45,X). X materyali olmayan fetuslar (45,Y) yaşamaz.

Gonadal seks, over ya da testis olarak gonadal dokunun görevinden bahseder. Embriyonik gonad bipotansiyeldir ve hangi genlerin eksprese edildiğine bağlı olarak (gebeliğin yaklaşık 40. gününde) testis ya da over yönünde gelişebilir. Over gelişimi oluşturunca bir yol gibi görünmektedir ve testisin saptanması ve gelişimini sağlayan genlerin yokluğu durumunda oluşur (Şekil 2). Testis gelişimi, HMG box transkripsiyon faktörünü kodlayan Y kromozom geni *SRY*’nin (seks-determining region on the Y chromosome) ekspresyonu ile başlatılır. *SRY* Sertoli oluşumuna hedeflenen hücrelerde geçici olarak eksprese edilir ve testis oluşumunu sağlayacak hücre nesillerini oluşturmak için hayati bir şalter olarak görev yapar. *SRY* mutasyonu 46,XY kromozomu olan erkeklerde testis gelişimini önlerken, 46,XX dişilerde *SRY* translokasyonu testis gelişimini sağlamak ve erkek fenotipini oluşturmak için yeterlidir. Testis gelişimini sürdürmek için başka genlere gereksinim vardır. *SOX9* (*SRY-related HMG-box gene 9*), gelişmekte olan erkek gonadında upregüle olur, ancak dişi gonadlarında kapalıdır. *SOX9*’un transgenik ekspresyonu sıçanlarda testis oluşumunu başlatmak için yeterlidir ve *SOX9*’u bozan mutasyonlar testis gelişimini engeller. *WT1* (Wilms’ tumor-related gene 1) renal ve gonadal gelişimde görev alır. Testiste, *WT1* genetik yolda erken dönemlerde rol alır ve *SFI*, *DAX1* ve *AMH*

(*MIS*'i kodlayan Mülleryen inhibe edici substans) gibi bazı genlerin transkripsiyonunu düzenler. *SFI*, nükleer bir reseptörü kodlar ve hem gonadal (testis ve over) hem de adrenal gelişim için gereklidir. Diğer transkripsiyon faktörleri ile birlikte steroidogenezde yer alan birçok genlerin dahil olduğu bir dizi adrenal ve gonadal genleri regüle etmede görev alır. Gonaddaki *SFI*'in erken ekspresyon paterni, diğer orphan nükleer reseptör olan *DAXI*'e (dosage sentivite sex reversal, adrenal hypoplasia congenita on the X chromosome, gene 1) paraleldir. *SOX9*'un aksine, *DAXI* testis gelişimi olarak downregüle edilir. *DAXI*'deki duplikasyon, muhtemelen *SRY* ve *SFI* fonksiyonlarının antagonize edilmesi ile testis gelişimini bozar. Diğer yandan *DAXI*'in delesyonu ya da mutasyonu, testis kord oluşumunu bozarak, erkek seks belirleyici yolağın gen dozaj etkisine olan mükemmel duyarlılığını ortaya çıkarır. Yukarıda bahsedilenlere ek olarak, insan ve mürin mutasyonları göstermiştir ki, gonadların final pozisyonunda olduğu kadar gonadal farklılaşma ve gelişimde yer alan en az 10 kadar başka gen de mevcuttur (5).

Analog “over belirleyici genler”in var olup olmadığı ya da over gelişimi için sadece testis belirleyici genlerin olmaması gerektiği kesin değildir. Bununla birlikte, germ hücreleri over gelişimini desteklemede ve testiküler elemanların oluşumunu inhibe eden faktörleri üretmede anahtar bir role sahiptir. Bu durum, germ hücrelerinin yokluğunda steroidogenezisi oluşturan ve devam ettiren testiste farklıdır. Over oluşur oluşmaz, normal folliküler gelişim için çeşitli spesifik genlerin ekspresyonu gereklidir [folikül-stimulan hormon (FSH) reseptörü, *GDF9*]. Overde steroidogenez için oositleri kuşatan granüloza hücreleri ve teka hücrelerini içeren foliküllerin gelişmesi gereklidir. Bu nedenle, pubertede gonadotropinler üretilene kadar minimal ovarian steroidogenezis vardır.

Fenotipik seks iç ve dış genitalyanın yapılarını ve sekonder seks karakterlerini tanımlar. Erkek fenotip için Sertoli hücrelerinden anti-Mülleryen hormon (AMH, Mülleryen inhibe edici substans) ve testiküler Leydig hücrelerinden testosteron sekresyonu gereklidir. AMH transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β) ailesinin bir üyesidir ve Mülleryen yapıları regrese etmek üzere (gestasyonun 52-70. günleri) spesifik reseptörler üzerinden etki gösterir. Gestasyonun yaklaşık 60-140. günlerinde, testosteron epididimler, vasa deferensler ve seminal veziküller gibi Wolffian yapıların gelişimini destekler. Testosteron ayrıca penis ve skrotum gibi dış

genitalyanın gelişimini sağlayan (65-100. günler ve daha sonrası) ve potent bir androjen olan dihidrotestosteronun (DHT) prekürsörüdür. Ürogenital sinüs erkeklerde prostata ve prostatik üretraya, dişilerde üretra ve vagenin alt kısmına gelişir. Genital tüberkül erkeklerde glans penise, dişilerde klitorise dönüşür. Ürogenital şişlikler skrotum ya da labia majorayı oluşturur ve üretral kıvrımlar penis shaftını ve erkek üretrasını ya da labia minorayı oluşturmak üzere birleşirler. Dişilerde, Wolffian kanallar regrese olur ve Mülleryen kanallar fallop tüpleri, uterus ve vaginanın üst kısmını oluştururlar. Gonadların yokluğunda normal dişi fenotipi gelişir, ancak uterusun matürasyonu ve pubertede meme gelişimi için östrojen gereklidir.

2.2. Kuşkulu Genitalyanın Klinik Olarak Değerlendirilmesi

2.2.1. Öykü

Öyküde, özellikle gebelikte kız fetusta virilizasyona neden olabilecek herhangi bir ilaç (örn. progesteron, ketokonazol) kullanımı ve daha önceki neonatal ölümler (tanı almamış adrenal krize bağlı) sorgulanmalıdır. Maternal virilizasyon öyküsü maternal androjen sekrete eden bir tümörü ya da aromataz eksikliğini düşündürülebilir. Anne ve baba arasındaki akrabalık (otozomal resesif durumların olasılığını artırır) ve diğer aile bireylerinde kuşkulu genitalya (örn. androjen duyarsızlığı gibi X'e bağlı resesif bir durum) varlığı dahil ayrıntılı bir aile öyküsü elde edilmelidir.

2.2.2. Muayene

Genel fizik muayenede dismorfik özelliklere ve genel sağlık durumuna dikkat edilmelidir. Smith-Lemli-Opitz sendromu (7-dehidrokolesterol redüktazı etkileyen gendeki mutasyonlara bağlı hipokolesterolemi ve yüksek 7-dehidrokolesterol seviyesi), Robinow sendromu, Denys-Drash sendromu ve Beckwith-Wiedemann sendromu gibi birçok sendrom kuşkulu genitalya ile ilişkilidir. Ortahat defektleri, mikropenis ve kriptorşidizmin hipotalamo-hipofizer nedenlerine işaret edebilir. Adrenokortikal ya da hipotalamo-hipofizer yetersizliğe sekonder kortizol eksikliğinde hipoglisemi oluşabilir. Konjenital adrenal hiperplazinin çeşitli formları tuz kaybı, kızlarda virilizasyon ya da erkeklerde virilizasyon yetersizliği veya

hipertansiyon ile ilişkili olabileceğinden, hidrasyon durumu ve basıncı değerlendirilmelidir (Tablo 3). Konjenital adrenal hiperplazide ilk günlerde tuz kaybı ve hiperkalemi ile birlikte kardiyovasküler kollaps genellikle beklenmediğinden, KAH ekarte edilene kadar bebeğin dikkatlice izlenmesi gerekebilir. Eşlik eden tiroid veya kortizol eksikliğine bağlı sarılık (hem direkt hem de indirekt hiperbilirubinemi) görülebilir. İlişkili bir renal anomali açısından (örn. Denys-Drash/Frasier sendromları) idrarda proteinüri varlığı araştırılmalıdır.

2.2.3. Dış genitalyanın muayenesi ve Prader evrelemesi

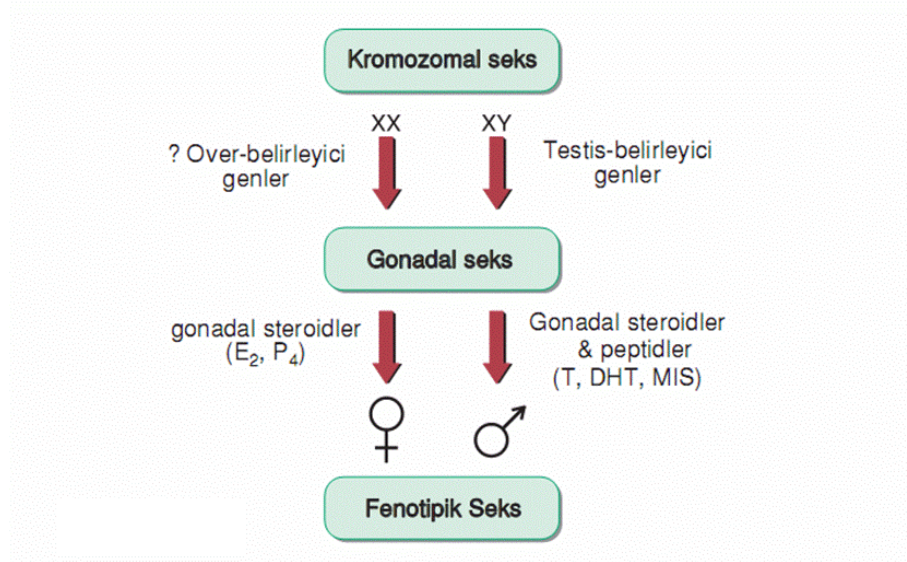
Dış genitalya muayenesinde gonadların ele gelip gelmediği ve virilizasyon derecesi belirlenir. Prader evrelemesi ile (I-V) hafif kliteromegalinin olduğu fenotipik dişiden (Evre I), glandüler hipospadiasın olduğu (Evre V) fenotipik erkeğe kadar virilizasyonun evrelemesi yapılır (Şekil 3).

Eğer her iki gonad da ele geliyorsa, testis (ya da ovotestis) olma olasılığı yüksektir ve normal ya da disgenetik yapıda olabilirler. İnguinal kanaldan labial skrotal kıvrımlara doğru sıvazlanarak yapılan palpasyon ile gonadların varlığı saptanabilir. Yüksek inguinal yerleşimli olabileceğinden, dikkatli bir muayene gerekebilir. Tek taraflı ele gelen bir gonad testis, ovotestis veya nadiren inguinal kanaldaki bir over olabilir. Bilateral inmemiş testisi olan fenotipik erkek bir bebekte konjenital adrenal hiperplazi ekarte edilmelidir.

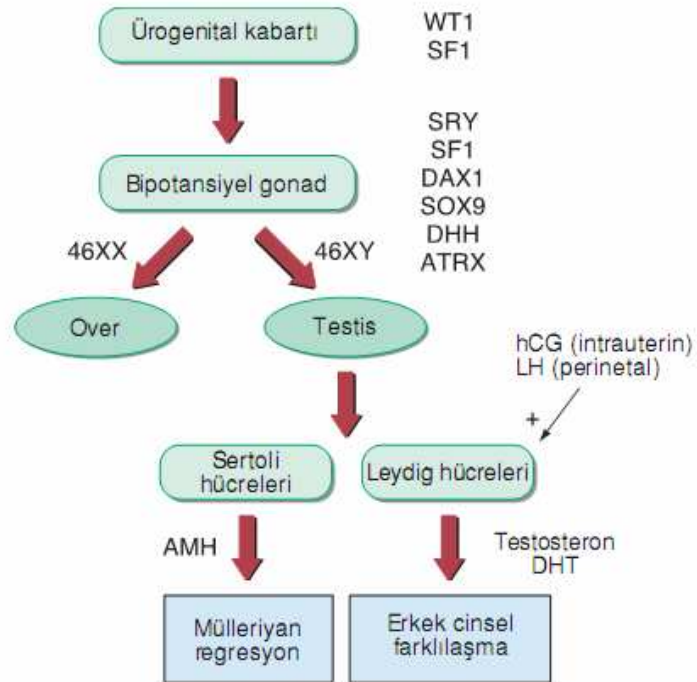
Fallusun boyutları (en ve boy) ölçülmeli ve kaydedilmelidir. Yenidoğan bir bebekte pubik kemikten başlanarak ölçülen gerili penis boyu penis boyu yaklaşık 3 cm'dir (2.0-2.5 cm'den düşük değerler mikropenis olarak tanımlanır), ancak etnik orijine bağlı hafif varyasyon gösterebilir (23). Kordi (chordee) olup olması önemlidir, çünkü penis boyunun olduğundan daha küçük ölçülmesine neden olabilir. Hipospadias varlığı ve üretral meatusun lokalizasyonu da belirlenmelidir. Birden fazla orifisten idrar çıkışı olabilir. Labioskrotal kıvrımların füzyon ve rugosite derecesi değerlendirilmeli ve ayrı bir açıklık olup olmadığına dikkat edilmelidir.

Özellikle genital deride ve meme uçlarındaki hiperpigmentasyon, aşırı ACTH ve propiomelanokortin varlığında oluşur ve KAH'lı bebeklerde uyarıcı olabilir. Preterm kız bebeklerde klitoris ve labia majora nispeten belirgin ve preterm erkek

bebeklerde 34. haftaya kadar testisler genellikle inmediğinden, bebeğin gebelik haftası bazı karışıklıklara yol açabilir.



Şekil 1. Cinsel farklılaşma üç majör komponente ayrılabilir: kromozomal seks, gonadal seks ve fenotipik seks.



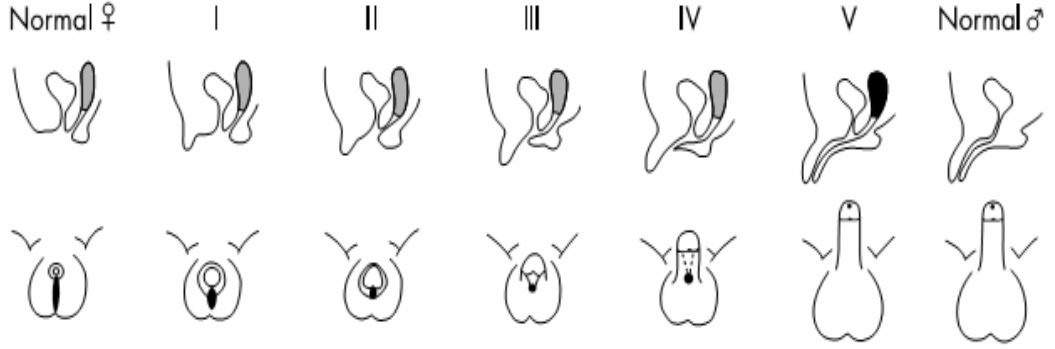
Şekil 2. Testis gelişiminin regülasyonu

Tablo 1. Cinsel Gelişim Bozuklukları (DSD) için kullanılan eski ve yeni terminolojiler

Önceki	Önerilen
İnterseks	DSD
Erkek psödohermafrodit XY erkek virilizasyon yetersizliği XY erkek maskülinizasyon yetersizliği	46,XY DSD
Dişi psödohermafrodit XX dişi aşırı virilizasyon XX dişi maskülinizasyon	46,XX DSD
Gerçek hermafrodit XX dişi ya da XX seks reversal XY seks reversal	Ovotestiküler DSD 46,XX testiküler DSD 46,XY komplet gonadal disgenezi

Tablo 2. Önerilen DSD sınıflaması

Seks kromozom DSD	46,XY DSD	46,XX DSD
A: 45,X (Turner sendromu ve varyantları) B: 47,XXY (Klinefelter sendromu ve varyantları) C: 45,X/46,XY mikst gonadal disgenezi D: 46,XX/46,XY (kimerik)	A: Gonadal (testiküler) gelişim bozuklukları 1. Komplet gonadal disgenezi (Swyer sendromu) 2. Parsiyel gonadal disgenezi 3. Gonadal regresyon 4. Ovotestiküler DSD	A: Gonadal (ovarian) gelişim bozuklukları 1. Ovotestiküler DSD 2. Testiküler DSD (örn. SRY+, dup SOX9) 3. Gonadal disgenezi
	B: Androjen sentez ya da etkisindeki bozukluklar 1. Androjen biyosentez defekti (örn. 17 β hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği, 5 α -redüktaz eksikliği, StAR mutasyonları) 2. Androjen etkisindeki defektler (örn. CAIS, PAIS)	B: Androjen fazlalığı 1. Fetal (örn. 21-hidroksilaz eksikliği, 11-hidroksilaz eksikliği) 2. Fetoplasental (aromataz eksikliği, POR) 3. Maternal (luteoma, eksojen vb.)
	C: Diğer (örn. ağır hipospadiyas, kloakal ekstrofi, persistan mülleryen kanal sendromu, diğer sendromlar)	C: Diğer (örn. kloakal ekstrofi, vaginal atrezi, MURCS, diğer sendromlar)



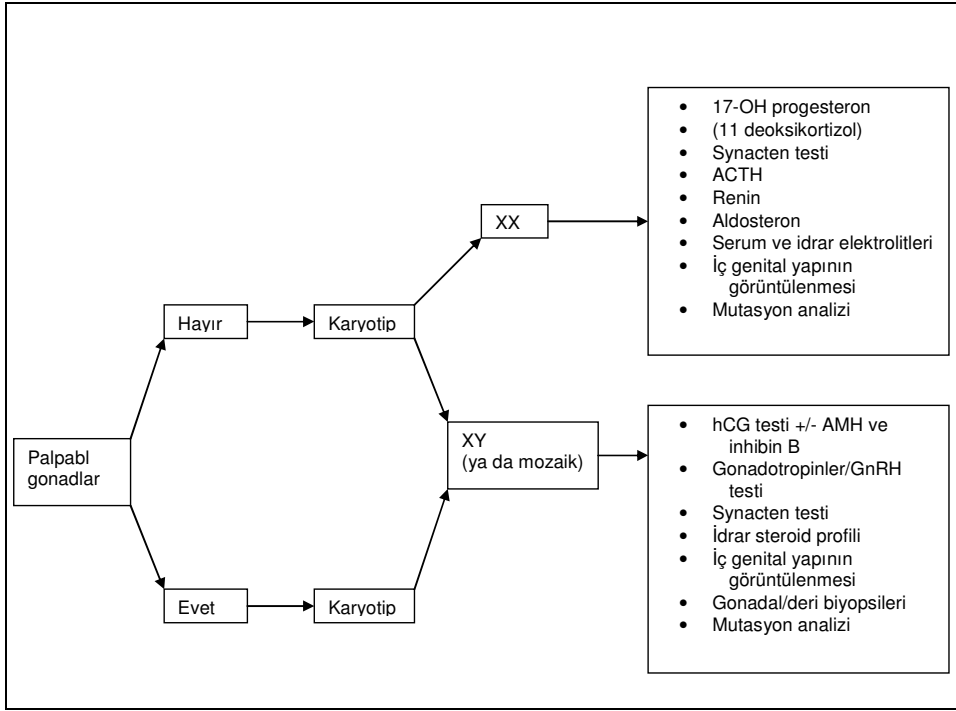
Şekil 3. Prader evreleme sistemi kullanılarak dış genitalyanın normal dişiden (sol) normal erkeğe (sağ) kadar virilizasyon derecesinin belirlenmesi. Üst panel sagittal, alt panel perineal görüntüyü vermektedir.

2.3. Tetkikler

İlk aşamada çocuğun virilizasyon yetersizliği olan bir erkek mi yoksa virilize bir dişi mi olduğu araştırılarak ayırıcı tanı daraltılmalıdır (Şekil 4). İlk aşamanın asıl maksadı, en uygun cinsiyet seçimini yapmak ve genetik olarak dişi olan bir bebekte KAH'yi ekarte ederek adrenal krizinin önüne geçmektir. Virilizasyon yetersizliği olan bir erkekte daha nadir KAH formları da olabilir (StAR eksikliği, 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği).

2.3.1. Karyotip

Ayırıcı tanı ve tetkiklerin çoğu genetik sekse bağlı olduğundan, acil olarak karyotip analizinin yapılması gerekmektedir. X (DX1) ve Y (SRY) kromozomları için spesifik probler kullanılarak yapılan hızlı FISH analizi de yararlı olabilir, ancak mozaizmin doğrulanması ya da dışlanması için tam bir karyotip istenmelidir. Bazı mozaizimler dokuya spesifik olabilirler ve kanda mevcut olmayıp, sadece deri ve gonadal biyopsilerde gösterilebilirler. Örneğin, XO/XY ya da XX/XY mozaik karyotipine sahip bir vakada, gonadlar sıklıkla farklıdır. Bu durumda bir tarafta bir “streak” gonad, diğer tarafta testis ya da ovotestis; veya farklı ovarian ve testiküler komponentleri olan iki ovotestis olabilir.



Şekil 4. Kuşkulu genitalyanın değerlendirilmesinde akış çizelgesi

2.3.2. İç anatominin belirlenmesi

Dış genitalyada olduğu gibi iç genitalyanın virilizasyon derecesi de Prader evrelemesi (I-V) ile yapılır (Şekil). Vagina ya da ürogenital sinüs ve uterusun anatomisi ultrasonografi ve eğer gerekli ise EUA/sistoskopi veya ürogenital sinogram ile değerlendirilebilir. Ultrasonografi özellikle Denys-Drash sendromunda olduğu gibi renal anomalileri değerlendirmede ve adrenal bezleri görüntülemeye yararlı bir araçtır. Ultrasonografi ile ayrıca inguinal gonadlar lokalize edilebilir, ancak intra-abdominal gonadlar için sensitif değildir. Ultrasonun sensitivitesi kullanılan probun çözünürlüğüne bağlıdır ve deneyimli bir radyolog gerektirir. Gonadların tespit edilmesi için manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya laparoskopi gerekebilir. Laparoskopi özellikle iç genitalyanın tanımlanmasında yararlıdır ve prosedür esnasında gonadal ve genital deriden biyopsilerin alınmasına olanak sağlar.

2.3.3. İnsan koryonik gonadotropinine (hCG) testosteron yanıtı

Fonksiyon gören Leydig hücrelerinin (LH'a yanıt olarak testosteron üretebilen) varlığını göstermek için, hCG stimülasyon testi yapılır. Bu test ile ayrıca testosteron

biyosentezindeki bir defekt (androstenedionun testosterona dönüşümünde) ya da testosteronun dihidrotestosterona dönüşümünde defekt (5 α redüktaz eksikliği) de açığa çıkarılabilir. hCG testi için birçok protokol vardır, ancak testin mantığı hCG enjeksiyonundan önce ve sonra testosteron ve testosteron prekürsörlerinin (DHEA, DHEAS ve androstenedion) ve metabolitlerinin (DHT) ölçülmesidir. Bazal kanlar alındıktan sonra 1-3 gün boyunca hCG (500-1500 IU) intramusküler olarak yapılır, son enjeksiyondan 24 saat sonra testler tekrarlanır. Neonatal gonad, puberteye kadar olan herhangi bir zaman dilimine göre daha aktiftir ve yaşamın 6-8. haftalarında androjen düzeyleri doruk değerlere ulaşır. “Fırsat penceresi” olarak da tanımlanabilen bu dönemde testosteron ve metabolitlerinin düzeyi erişkin bir erkeğin düzeyine ulaşır ve hCG testinin yapılması gerekmebilir.

Eğer üç günlük test sonucuna göre kesin bir sonuç elde edilemezse, hCG testi üç haftaya uzatılabilir. Çeşitli dozlarda hCG haftada iki kez olacak şekilde üç hafta uygulanır ve son enjeksiyondan 24 saat sonra tetkikler için kan örneği alınır. hCG testinden sonra fallusun boyutundaki değişme ve ereksiyon sıklığı da kaydedilmelidir. hCG öncesi ve sonrası fotoğraf çekilmesi yararlı olabilir.

2.3.4. Anti-Müllerian hormon (AMH) ve inhibin B seviyesi

hCG stimülasyonu ile Leydig hücrelerinin fonksiyonu değerlendirilirken, AMH ve inhibin B Sertoli hücreleri tarafından salgılanır. İnhibin B ilk 6 ayda saptanabilir düzeyde iken, pubertede tekrar yükselmeye başlar. AMH seviyesi erkeklerde postnatal olarak yüksek seviyededir ve peripubertal dönemde azalmaya başlar, kızlarda ise pubertenin başlangıcına dek saptanamaz düzeydedir. AMH, hem neonatal androjen pikinden önce hem de sonra testiküler dokunun varlığını göstermede testosteron seviyesinden daha duyarlı testtir ve sonuç olarak bazı interseks durumların değerlendirmesinde hCG testine olan gereksinimi ortadan kaldırabilir. Benzer şekilde, bazal inhibin B’nin de erkeklerde hCG’ye testosteron yanıtını öngördürdüğü ve bu nedenle testisin varlığı ve fonksiyonu hakkında güvenilir bir bilgi sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca, kuşkulu genitalyısı olan hastalarda, inhibin B seviyesinin erkek virilizasyon yetersizliği ayırıcı tanısında yararlı olabilen spesifik değişiklikler gösterdiği bildirilmiştir (24).

2.3.5. Gonadotropinlerin değerlendirilmesi

Gonadotropinlerin değerlendirilmesi yararlı olabilir. Bazal gonadotropinlerin yüksek olması primer gonadal yetersizlik ile ilişkilidir. Prepubertal çocuklarda, eğer abartılı bir yanıt (gonadal yetersizlik ile uyumludur, ancak sadece bazal seviyeye göre çok az bir katkı sağlar) yoksa, GnRH'a gonadotropinlerin yanıtını yorumlamak güçtür. Hipofizer yetersizlikte basık bir gonadotropin yanıtı oluşur, ancak tanısız değildir ve Kallman sendromu gibi hipotalamik anomaliler "normal" bir yanıt ile dışlanamaz. Değerlendirme için en uygun dönem, her iki cinsiyette de (kızlarda daha fazla) gonadal piki olduğu ve maksimum yanıtın alındığı ilk 6 aydır.

2.3.6. Adrenal fonksiyonların değerlendirilmesi

2.3.6.1. İdrar steroid profili

Adrenal yetersizlikte adrenal steroidlerin idrar ile atılımı düşüktür. KAH'de enzimatik blokajın seviyesine göre spesifik metabolitlerin spesifik oranları değişir.

2.3.6.2. ACTH uyarı testi

Standart kısa ACTH testi aşağıdaki durumlarda yararlıdır:

- 17 OHP seviyesinin >100-200 nmol/L olduğu KAH şüphesi (preterm bebeklerde daha yüksek referans değerleri).
- KAH şüphesinde adrenal kortikal rezervin değerlendirilmesi

ACTH dozu protokoller arasında farklılık gösterebilir (örneğin 36 µg/kg ya da 62.5 µg standart doz, intravenöz ya da intramusküler). 0, 30 ve bazen de 60. dakikalarda 17-OHP ve kortizol seviyesi ölçülür. Bazal ACTH seviyesi yararlı olabilir, ancak her laboratuarda rutin olarak yapılmamaktadır.

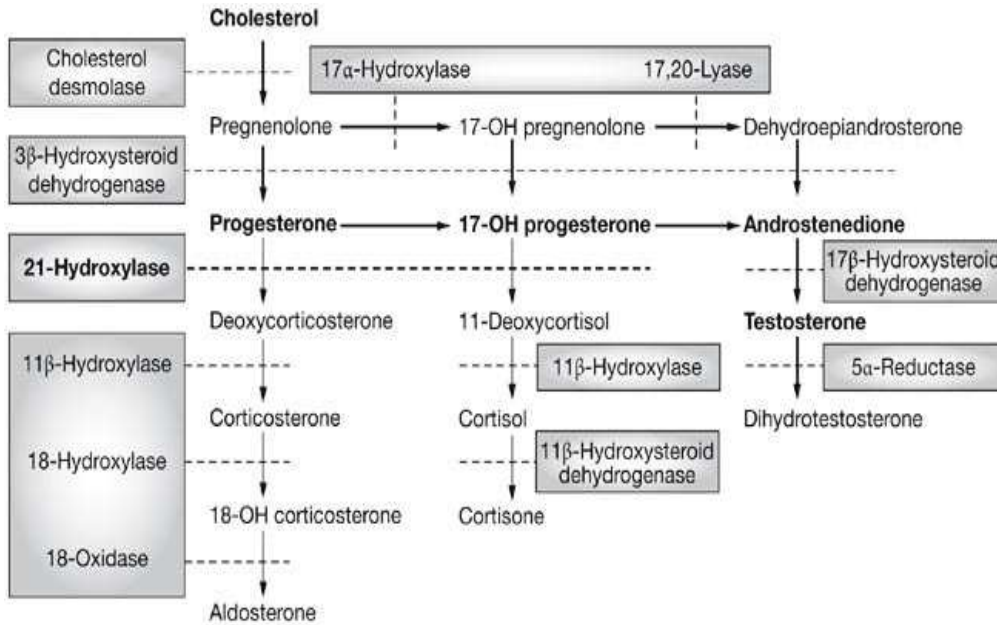
2.3.7. Deri ve gonadal biyopsiler

Genel anestezi altında muayene sırasında ya da genitoplasti sırasında alınan genital deri biyopsileri (2-4 mm), androjen reseptör bağlayıcı assay'ler ve 5α-redüktaz aktivitesini değerlendirmek için hücre suşları elde etmede yararlıdır. Hücre suşları ayrıca genomik DNA ya da RNA elde etmek ve moleküler ve fonksiyonel analiz

yapmak için de kullanılabilir. Disgenetik gonad ve gerçek hermafroditizm gibi tanısal kategorileri değerlendirmede gonadal biyopsilerin yapılması şarttır ve ayrıntılı bir histopatolojik rapor elde edilmelidir. Örneklere özel bir muamele yapılması gerekebileceğinden, önceden patolog ya da genetikçi ile irtibata geçilmelidir.

2.3.8. DNA Analizi

Kuşkulu genitalyası olan vakaların çoğunda genetik bir temel vardır ve bu vakalar için genetik danışmanlık verilmelidir. Örneğin, androjen duyarsızlık sendromu X'e bağlı resesif, KAH otozomal resesif katılım modeli gösterir. Ayrıca, tanımlanmış bir mutasyon prenatal tanıda da kullanılabilir. Taşıyıcıların belirlenmesi genetik danışmayı kolaylaştıracaktır.



Şekil 5. Adrenal ve gonadal hormonların sentezi.

Tablo 3. Yenidoğanda kuşkulu genitalyaya yol açan KAH tipleri

KAH tipi	StAR protein eksikliği	3 β -HSD	17 α -OHD	11 β -OHD	21-OHD
Kuşkulu genitalyaya					
Tuz kaybı	Var	Var	Hipertansiyon	Hipertansiyon	Var
Enzim	P-450cc	3 β -HSD	P-450c17	P-450c11	P-450c21
↑ Steroidler	Yok	DHEA, 17-OH-preg	DOC, kortikosteron	DOC, 11- deoksikortizol	17-OHP, A4
↓ Steroidler	Tümü	Aldosteron, testosteron, kortizol	Kortizol, testosteron	Kortizol	Kortizol, aldosteron
Defektif gen	StAR	HSD3B2	CYP17	CYP11B1	CYP21
Kromozom	8p11.2	1p13.1	10q24.3	8q24.3	6p21.3

StAR, steroidojenik akut regülatör protein; **3 β -HSD**, 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği; **17 α -OHD**, 17 α -hidroksilaz eksikliği; **11 β -OHD**, 11 β -hidroksilaz eksikliği; **21-OHD**, 21 hidroksilaz eksikliği; **DOC**, 11-deoksikortikosteron; **DHEA**, dehidroepiandrosteron; **17-OHP**, 17-hidroksiprogesteron; **17-OH-preg**, 17-hidroksipregnenolon; **A4**, androstenedion.

2.4. Sonuçların Yorumlanması

2.4.1. 46,XX karyotip ve kuşkulu genitalyaya (virilize dişi): 46,XX DSD:

Overleri ve normal iç genitalyası olan dişi bir fetusta aşırı testosteron, dolayısıyla dihidrotestosteron maruziyeti (testosteron 5 α -redüktaz enzimi ile dihidrotestosterona dönüşür) gerçekleşirse, dış genitalyaya virilize olur. Androjenler fetal adrenal bezlerden (KAH ve plasental aromataz eksikliği) veya fetal gonadlardan (gerçek hermafroditizmde testis veya ovotestis) kaynaklanabilir ya da nadiren de anneden transplasental yolla eksojen olarak geçebilir (adrenal ya da ovarian tümör).

Erkek genital görünümüne sahip bir bebekte ele gelen bir gonad yoksa, virilize bir dişi ve özellikle KAH olasılığı düşünülmelidir. Dişi fetuslarda virilizasyona yol açan en sık enzimatik defekt 21-hidroksilaz eksikliğidir (KAH vakalarının %90-

95'inden sorumlu). Tanısı yüksek 17-OHP seviyesine dayanılarak konur. Normal yenidoğanlarda ilk 48 saatte 17-OHP seviyesi artmış olabilir; özellikle hasta ve pretem bebeklerde KAH olmadan da yüksek seviyelerde olabilir. Dişi fetuslarda virilizasyona neden olan diğer enzim defektleri 11 β -hidroksilaz eksikliği (11-deoksikortizol seviyesi artmıştır) ve daha az sıklıkla 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliğidir (artmış 17-hidroksipregnenolon ve dehidroepiandrosteron) (Tablo 3 ve Şekil 4).

KAH tanısı doğrulanırsa, tuz kaybı açısından elektrolitler yakın olarak izlenmelidir. 21-hidroksilaz eksikliği vakalarının %70'inde tuz kaybı görülür ve genellikle 4-15. günler arasında başlar. Mineralokortikoid eksikliğine bağlı serum potasyumu yükselir (genellikle tuz kaybının ilk bulgusu) ve sodyum seviyesi düşer. İdrar sodyumu uygunsuz olarak yüksektir. Hayatın ilk üçüncü gününden sonra, enzimatik blokun seviyesine bağlı olarak idrar steroid profili değişiklik gösterir ve 21-OHD ve diğer nadir KAH tiplerinin tanısında oldukça yararlıdır. Deneyimli bir radyolog tarafından yapılan ultrason ile iç genitalya görüntülenebilir, ancak normal mülleryan yapıların varlığını doğrulamak ve tek perineal açıklığın olduğu vakalarda vaginanın ürogenital sinüse giriş seviyesini göstermek için genel anestezi altında muayene gerekebilir.

Androjen fazlalığı gonadal kaynaklı olabilir ve genellikle gerçek hermafroditizmde testis veya ovotestis ile ilişkilidir. Gerçek hermafroditizmde en sık karşılaşılan karyotip yapısı 46,XX (%70,6), ikinci sıklıkla Y kromozomu içeren kromozomal mozaizmdir (genellikle 46,XX/46,XY) (%20,2) (25). Bu bebeklerde mozaik hücre suşları da olabileceğinden, fibroblast ve/veya gonadal genotipin kontrol edilmesi önemlidir.

Nadiren, annede gebelikte androjen sekrete eden bir tümör (kendisi de virilize olabilir) ya da ilaç kullanımına bağlı transplasental androjen geçişi olabilir. Plasental aromataz eksikliği, androjenlerin östrojenlere dönüşümünü inhibe etmek suretiyle dişi bir fetusta virilizasyona yol açabilir ve ayrıca aşırı fetal androjenlerin plasental geçişi ile annede virilizasyon oluşur (26).

2.4.2. 46,XY karyotip ve kuşkulu genitalya (virilizasyon yetersizliği olan erkek): 46 XY,DSD

Bu durumda, iki testise sahip genetik olarak XY erkek bebekte, genitalyanın farklılaşmasında anormallik vardır. Palpabl gonadları olan normal dişi fenotipinden

(Prader I) sadece hipospadiasın olduğu normal erkek fenotipine (Prader V) kadar çeşitli prezentasyonlarda olabilir. Üç ana tanısal kategoriye ayrılabilir: testiküler disgenezi/fonksiyon bozukluğu, biyosentez defekti ve uç organ duyarsızlığı.

İç anatomiye belirlemeye ve testiküler dokunun androjen üretebilme kapasitesini ölçmeye yönelik tetkikler yapılmalıdır. İç anatomiye belirlemeye yönelik tetkikler pelvik ultrason, genel anestezi altında sistoskopi ve laparoskopiden oluşur. Prosedür sırasında genital biyopsi örnekleri alınabilir. Nadiren ürogenital sinogram ve MRG gerekebilir.

2.4.2.1. Testiküler disgenezi/fonksiyon bozukluğu

46,XY karyotipi ile birlikte bazal veya hCG uyarılı testosteron ve testosteron prekürsörlerinin düşük, gonadotropinlerin yüksek olması gonadal disgeneziyi (laparoskopi ve testiküler biyopsi gerektirebilir) veya lipoid KAH'yi (StAR protein eksikliği) düşündürür. Lipoid KAH'de Synacten testi, elektrolitler ve idrar steroidleri ile adrenal yetersizlik gösterilebilir. Diğer gen defektleri ile ilişkili olduğundan, kemik displazileri veya renal anomaliler gibi diğer anomaliler de araştırılmalıdır.

Fonksiyon bozukluğu olan testiküler dokunun hCG'ye testosteron yanıtı subnormaldir ve primer gonadal yetersizlik ile uyumlu olarak gonadotropinler yüksektir. Ayrıca, disgenetik testisler yeterli miktarda anti-mülleryen hormon salgılayamayabilirler ve 46,XY karyotipine sahip ve disgenetik gonadları olan bir çocukta mülleryen yapılar mevcut olabilir (sıklıkla hipoplastiktir).

45,X/46,XY gibi mozaik bir karyotip gonadal disgeneziyi düşündürür. Gerek iç gerek dış genitalyada, karyotipte lenfosit analizi ile belirlenen oranlardan bağımsız olarak çok farklı fenotipik özelliklere sahip olabilir. Prenatal olarak tanı konan 45,X/46,XY karyotipine sahip bireylerin %90 kadarında normal erkek fenotipinin olması, bu karyotipine sahip çoğu bireyin tanı almadığını düşündürmektedir (27).

2.4.2.2. Testosteron biyosentez ve dönüşüm defektleri

46,XY karyotipi ile birlikte bazal ve hCG uyarılı testosteron düzeylerinin düşük, gonadotropinlerin yüksek olması testosteron biyosentez defektlerini veya LH reseptöründe inaktive edici bir mutasyonu düşündürür (Leydig hücre hipoplazisi). Bu

durum komplet fenotipik dişiden çeşitli derecelerde yetersiz virilizasyona kadar değişken prezentasyonlarda olabilir (28).

46,XY karyotipi ile birlikte bazal ya da hCG uyarılı testosteron normal veya yüksek olması ve T:DHT oranının artmış olması ise testosteronun dihidrotestosterona dönüşümünü sağlayan 5 α -redüktaz enziminin eksikliği ile uyumludur. Dış genitalyanın DHT'a bağımlı virilizasyonunun yetersiz olması küçük bir fallus ve perineal hipospadias ile sonuçlanır. Wolffian yapılar normaldir, ancak spermatogenez genellikle bozulmuştur (29). Bu durum nadirdir, ancak bazı kapalı popölasyonlarda (Dominik Cumhuriyeti gibi) sıklığı artmıştır. Hastalar genellikle kız olarak yetiştirilirler, ancak pubertede virilizasyon artar (ancak komplet değildir) ve hastalar erkek cinsiyeti benimseyebilirler.

Biyokimyasal tanısı, puberte sonrası ya da prepubertal ise hCG uyarısından sonra T:DHT oranının >35 ve idrar steroid profilinde 5 α :5 β metabolitleri oranı (6. aydan sonra) artışının gösterilmesi ile konur. İdrar 5 α :5 β metabolitleri oranı, gonadlar çıkarıldıktan sonra da kullanılabilir. Tanısı 5 α -redüktaz tip II genindeki (5RD5A2) mutasyonun gösterilmesi ile doğrulanır.

46,XY karyotipi ile birlikte bazal ve hCG uyarılı testosteron düzeyinin düşük, testosteron prekürsörlerinin artmış olması testosteron biyosentez kusurunu gösterir. 46 XY DSD tablosuna yol açan KAH formları 17 α -hidroksilaz/17,20 liyaz eksikliği ve 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliğidir (Tablo 3).

Testosteronun androstenediona dönüşümü baskın olarak gonadlarda olur ve hCG uyarısından sonra androstenedion:testosteron oranının >20 olması 17 β -hidroksisteroid dehidrogenaz (17-ketosteroid redüktaz) eksikliğini düşündürür. Puberteden önce idrar steroid profili genellikle yararlı değildir. HSD III geninin (HSD17B3) moleküler analizi ile tanı doğrulanır.

2.4.2.3. Androjen duyarsızlığı

46,XY karyotipine sahip kuşkulu genitalyalı bir vakada bazal veya hCG uyarılı testosteron artmış ve T:DHT oranı normal olması androjen duyarsızlığına işaret eder. Gonadotropinler hafif artmıştır. Androjen duyarsızlığı değişken bir fenotipik varyasyona sahiptir ve cinsiyet seçimi fallik gelişimine ve bazen de kültürel faktörlere bağlıdır. Bu ocuklara pubertede beklenen penil büyüme yanıtını önceden

değerlendirmek için DHT krem veya intramusküler testosteron (ayda bir kez 25-50 mg, 3 ay) tedavisi verilebilir (Androjene fallik yanıt testi). Kesin tanı genital deri fibroblastlarında androjen bağlanma defekti ya da androjen reseptör geninde mutasyonun gösterilmesi ile konur. Bunun için DNA ve genel anestezi altında muayene ya da genital cerrahi sırasında alınabilen genital deri biyopsisi gereklidir. Ancak, parsiyel androjen duyarsızlığı olan hastaların az bir kısmında androjen reseptör gen mutasyonları saptanabilmektedir. Ailede X'e bağlı bir geçiş öyküsü varsa ve androjen duyarsızlığı komplete yakınsa, mutasyon bulma olasılığı artmaktadır. XY yetersiz virilizasyonu olan vakaların çoğunluğunda etiyoloji açıklanamamaktadır. Bu konu aşağıda daha ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

2.5. Androjen Duyarsızlığı

Androjen reseptörünü kodlayan gendeki fonksiyon kaybettiren mutasyonlar, testisleri ve normal testosteron üretimi olan 46,XY erkeklerde çeşitli fenotipik özellikler ile sonuçlanırlar. Fenotipik ekspresyondaki farklılığa rağmen, bu bozukluklar benzer endokrin, patofizyolojik ve genetik özellikleri paylaşırlar.

2.5.1. Klinik Özellikler

Androjen duyarsızlığı sendromu (AIS) üç fenotipik başlık altında incelenebilir: komplet androjen duyarsızlığı sendromu (CAIS), parsiyel androjen duyarsızlığı sendromu (PAIS) ve hafif androjen duyarsızlığı sendromu (MAIS) (Tablo 4)

AIS düşündüren klinik bulgular:

- Doğumda dış genitalyanın yetersiz maskülinizasyonu
- Olguda iki adet displastik olmayan testis bulunması
- Mülleryen yapıların (fallop tüpleri, uterus ve serviks) olmaması ya da rudimenter olması ve kısa bir vagina varlığı
- Pubertede spermatogenezin ve/veya somatik virilizasyonun bozulması
- Ekstragenital anomalilerin olmaması

X'e bağlı resesif bir hastalık olan ve normal dişi fenotipine sahip CAIS'in prevalansı 1/20,000 genetik erkekten 1/99,000 genetik erkeğe kadar değişmektedir (30,31). Diğer yönlerden sağlıklı olan adolesan bir kızdaki tipik prezentasyonu primer

amenoreedir. AMH etkisi normal olduğundan uterus yoktur ve şaşırtıcı şekilde bu bireylerin çoğunda wolffian kanallar stabilize edilir. Bu yaş grubunda ayırıcı tanıda XY gonadal disgenezi (Swyer sendromu) düşünülmelidir, ancak bu sendromda boy daha kısadır ve meme gelişimi yetersizdir. Hayatın erken dönemlerinde CAIS'in diğer tipik bulguları bilateral inguinal veya labial şişkinliktir. Bu durum 17 β -HSD eksikliğinde de olabilir.

Bilateral inguinal herniler kız çocuklarında nadirdir ve bu vakaların %1-2'sinde CAIS olduğu saptanmıştır. Bu nedenle bu tip hernisi olan kız çocuklarında CAIS tanısı düşünülmesi ve FISH analizi ve karyotip ile Y kromozomu varlığının kontrol edilmesi önerilmektedir. Eğer herni kesesi içerisinde gonad bulunuyorsa, biyopsi alınarak sonuçları sitogenetik tetkikler ile birlikte değerlendirilmelidir (32). Diğer bir prezentasyon şekli de prenatal tanıda XY karyotipine sahip bir bebeğin doğumda dişi fenotipi olmasıdır.

Androjenlere kısmi bir yanıt varsa, PAIS oluşur. Doğumda kuşkulu genitalya olabilir, ancak PAIS'na özgü fenotipik özellikler hipospadias, mikropenis, bifid skrotum ve inmemiş testistir. CAIS ile çok az gösteren ve sadece izole kliteromegali şeklinde prezente olan daha ağır PAIS formları da vardır. Fenotipik spektrumun öbür ucunu ise doğumda sadece izole hipospadiası veya tamamen normal erkek gelişimine sahip olan, ancak erişkin dönemde jinekomasti ya da infertilite ile prezente olan vakalar oluşturur. Erkek infertilitesi nedeniyle araştırılan ve yüksek LH ve testosteron düzeyleri olan vakaların az bir kısmında androjen reseptör (AR) geninde mutasyonlar bulunmuştur (33). Bu bireylerde yüksek doz androjen tedavisi ile fertilite sağlanabilir (34). 46,XY DSD kategorisi içinde değerlendirilen durumların çoğunluğu (parsiyel gonadal disgenezi, androjen biyosentez defekti ve 45,X/46,XY mozaizmi ile ilişkili mikst gonadal disgenezi gibi) PAIS fenotipine sahiptir.

AIS'nun hormon profilinde yaşa göre testosteron seviyesinde artış, yüksek LH ve sadece hafifçe yükselmiş FSH dikkati çeker. Pubertede testosteronun aromatisasyonu ile serum östradiol seviyesi artar. CAIS'nda karaciğer tarafından üretilen bir protein olan seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyleri, normal kadınlardaki düzeylere benzer (seksüel olarak dimorfik). Androjenlerin etkisine karşı bu hepatik direncin, AIS'ndaki androjen yanıtının biyolojik bir belirtici olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (35). Aromatize olmayan sentetik bir androjen olan stanazolol, oral olarak verildikten sonra SHBG'deki azalma ölçülür. Normalde %50

azalma olurken, CAIS’nda anlamlı bir azalma olmaz. PAIS’nda orta düzeyde bir yanıt alınır ve normal sonuçlar ile örtüşür.

Tablo 4. AIS Fenotiplerinin Sınıflandırılması

Tip	Dış genitalya (Sinonimleri)	Bulgular
CAIS	Dişi (testiküler feminizasyon)	Wolffian kanalı türevlerinin olmaması ya da rudimenter kalması Epididim ve/veya vas deferensin olması ya da olmaması İnguinal ya da labial testisler Kısa ve kör sonlanan vagina Pubik ve/veya aksiller kıllanmanın olmaması veya seyrek olması
PAIS	Ağırlıklı olarak dişi (inkomplet AIS)	İnguinal ya da labial testisler Klitteromegali ya da labial füzyon Farklı üretral ve vaginal açıklık veya ürogenital sinüs
	Kuşkulu genitalya	Mikrofallus (<1 cm); labia benzeri bifid skrotum İnmiş ya da inmemiş testisler Perineoskrotal hipospadias veya ürogenital sinüs Pubertede jinekomasti
	Ağırlıklı olarak erkek	Normal boyda penis ve inmemiş testis ile birlikte basit (glandüler veya penil) ya da ağır (perineal) “izole” hipospadias ya da mikropenis, bifid skrotum ve inmiş ya da inmemiş testis ile birlikte ağır hipospadias Pubertede jinekomasti
MAIS	Erkek (yetersiz virilize olan erkek sendromu)	Bozulmuş spermatogenez ve/veya bozulmuş pubertal virilizasyon Pubertede jinekomasti

Androjen direncini göstermede kullanılan ve sadece araştırma laboratuvarlarında yapılabilen daha ileri bir teknik, genital deri fibroblastlarında androjen bağlanmasının ölçülmesidir. Genital derideki AR sayısı genital olmayan deriye göre çok daha fazladır. Genellikle genitoplasti veya genel anestezi altındaki muayene sırasında elde edilen küçük bir genital deri biyopsisi ile hücre süsleri çoğaltılır ve radyoaktif olarak işaretlenmiş androjen kullanılarak bağlanma ölçümü yapılır. Scatchard plot analizi ile kalitatif ve kantitatif bağlanma derecesi saptanabilir. “Truncated” AR ile sonuçlanan nonsense (anlamsız) mutasyonlarda tipik olarak bağlanma yoktur. Böyle bir mutasyon CAIS fenotipine yol açacak kadar patojeniktir. Alternatif olarak, androjenlere düşük afiniteli bağlanma olabilir. Bu bulgular genellikle missense (yanlış anlamlı) mutasyonlarda vardır ve PAIS fenotipi ile sonuçlanır. Hücre süslerinden RNA da elde edilebilir ve eğer mutasyonun AR genindeki kodlama yapmayan (noncoding) bir bölgede olduğu düşünülüyorsa bu materyal analiz edilebilir.

2.5.2. Androjen Duyarsızlık Sendromlarının Moleküler Patogenezi

Komplet, parsiyel (Reifenstein sendromu) ve hafif androjen duyarsızlığı olan aileler üzerindeki çalışmalar, hastalığın X'e bağlı resesif ya da erkek ile sınırlı otozomal dominant olarak kalıtıldığını düşündürmüştür (36,37,38,39).

Androjen hücre içine girince önce androjen reseptörüne (AR) bağlanır. AR'leri glukokortikoidler, mineralokortikoidler, tiroid hormonu, retinol, östrojen ve progesteron gibi steroid hormon reseptörleri ailesine aittir. Mekanizmaları tipiktir: DNA'daki spesifik bölgelere bağlanırlar ve mRNA sentezini başlatırlar (40). Androjen reseptörü bir yandan kendine spesifik geni aktive ederken, diğer yandan AR yapan geni de aktive eder (otoaktivasyon). Dolayısıyla, dokuda androjen seviyesi arttıkça AR seviyesi azalmaz, sabit kalır. AR'nü kodlayan genler X kromozomu üzerinde lokalizedir (41). Parasentromerik bölgede uzun kol üzerinde q11-q13 aralığında bulunur. Erkeklerde sadece 1 tane X kromozomu bulunduğu için bu genden bir allel üzerinde lokalize sadece bir tek kopya mevcuttur. AR'ünü kodlayan gen üzerinde 8 adet ekzon vardır (42).

Ekzonlar genin translasyona uğrayan DNA kısımlarıdır. Bu genden mRNA transkripsiyonu yapılır, mRNA sayesinde de amino asitler birleştirilerek protein sentezi gerçekleşir. AR'ünün molekül ağırlığı 110,000 dalton, içerdiği amino asit sayısı ise 917'dir. Yukarıda tanımlandığı gibi 3 kısımdan oluşur: 1) Transkripsiyonu başlatan

kısım (N-ucu): gendeki 1. ekzon tarafından kodlanır, nukleustaki proteinlere ve gendeki regülatör ünitlere bağlanır ve içerdği CAG dizeleri (glutamin aminoasidini kodlar) en önemli özelliğidir; 2) DNA üzerinde hedef genlere bağlanan kısım (DNA'ya bağlanan kısım): ekzon 2 ve 3 tarafından kodlanır; ve 3) C-ucundaki androjene bağlanan kısım: 4-8 ekzonlarınca kodlanır (43).

AR'ünün DNA'ya bağlanan kısmı 72 aa'den meydana gelmiştir. Tüm reseptörün %10'unu oluşturur. N-ucu ile androjen bağlayan kısım arasında lokalizedir. Sisteinden zengindir. 12-13 aa'den oluşan iki adet protein lup (domain) oluşturur. Bu luplar bazalde çinko metallerine tutunurlar. Her bir çinko metali 4 sistein (sülfür molekülleri ile) tutunduğu için toplam 8 sistein bu nedenle lup yapacak şekilde üstüne kıvrılır. Parmak şeklindeki bu luplara "çinko parmak" adı verilir. İşte bu luplar AR geni üzerindeki spesifik genlere bağlanırlar (41).

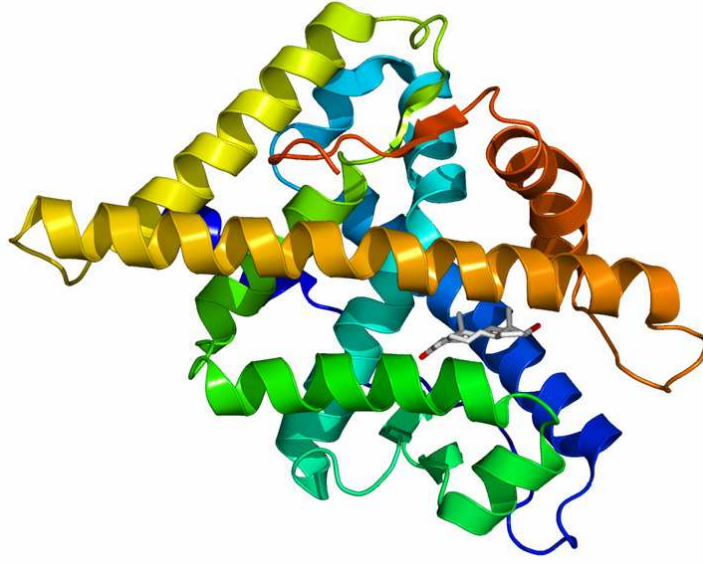
AR'ünün bağlandığı DNA kısmı androjenlere özel protein sentezlettirdikleri için ayrıca androjen responsive elements (ARE) adını da alırlar. Bu elementler genin uyarılması için emir verirler. Eğer ARE'e bağlanan amino asit diziliminde bir mutasyon olmuşsa, reseptör androjene duyarlı genleri aktive edemez ve neticede androjene duyarsız kalıtsal sendromların ortaya çıkmasına neden olurlar (44).

Bugüne kadar androjen reseptörlerini ilgilendiren tanımlanmış 300'den fazla mutasyon www.mcgill.ca/androgendb web sitesinde depolanmaktadır. Bu mutasyonların bazıları değişken derecelerde androjen duyarsızlığı sendromuna yol açarken, diğerleri prostat kanseri, erkeklerde meme kanseri, spinal ve bulbar musküler atrofi gibi hastalıklar ile ilişkilidir (Şekil 8) (45,46,47,48).

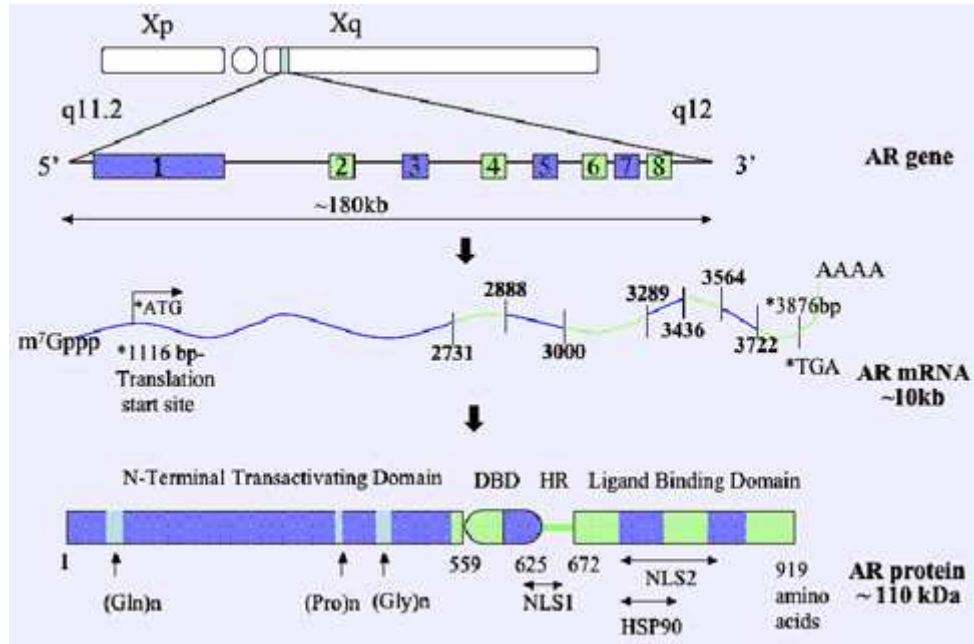
Androjen duyarsızlığına neden olan AR mutasyonları gen boyunca bazı sıcak noktalara (hot spot) yoğunlaşmıştır. Androjen duyarsızlığı vakalarının DNA analizlerinde dört değişik tipte mutasyon saptanmıştır:

1. Prematür bitiş kodonu meydana getiren tek nokta mutasyonları (49,50).
2. Çerçeve kayması yapan nükleotid delesyon ya da insersiyonları (51).
3. Komplet ya da kısmi gen delesyonları
4. İntron bölgelerinde "splicing"i etkileyen mutasyonları (52).

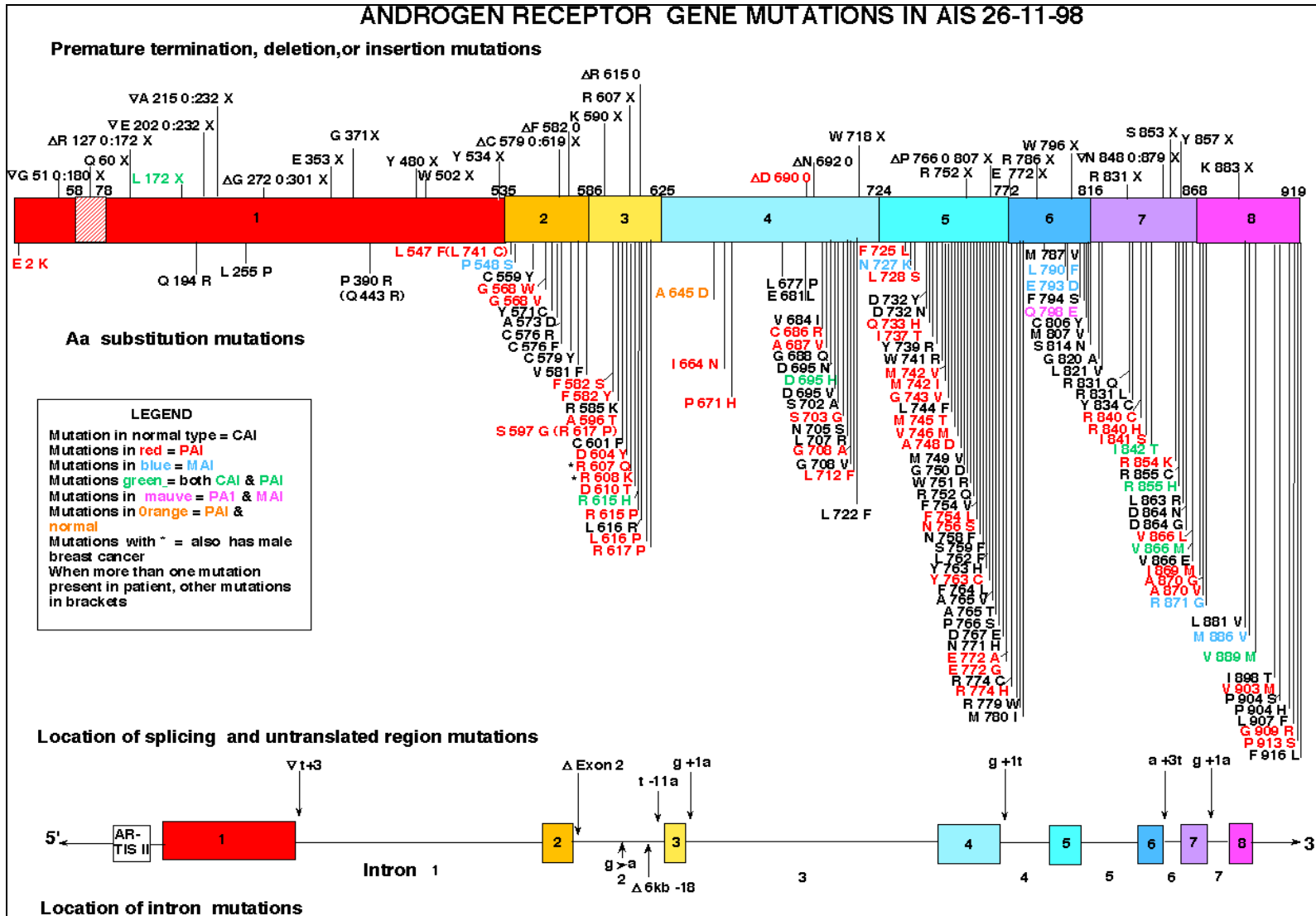
Prematür bitiş kodon oluşturan mutasyonlarda AR proteini oluşmaz. Oysa birçok diğer mutasyon tipinde AR proteini vardır, ancak DNA'ya bağlanmasında veya ligand bağlanmasında yetersizlik söz konusudur. Bu tip mutasyonlar ise reseptörde kalitatif anomaliler ile sonuçlanır (51).



Şekil 6. Testosteron ile kompleks yapmış (beyaz çubuklar) androjen reseptörünün şematik gösterimi.



Şekil 7. Normal insan androjen reseptör geninin şematik gösterimi



Şekil 8. Farklı AIS fenotipine neden olan androjen reseptör gen mutasyonları

2.5.3. Genotip-fenotip korelasyonu

Majör delesyon veya prematür bitiş kodonları sadece komplet androjen duyarsızlığı olan hastalarda bulunmuştur. Amino asit substitusyonu sadece infertil erkekten kompet androjen duyarsızlığına kadar değişken bir fenotipe yol açabilir. Amino asit substitusyonlarının yaklaşık %80'i hormon bağlanma bölgesinde, geriye kalan %20'lik kısmın çoğu da DNA'ya bağlanan bölgededir. DNA'ya bağlanan bölge mutasyonları genellikle normal androjen bağlanması ile ilişkilidir, ancak androjen responsive genleri aktive etmeleri defektiftir (53).

Bazı ailelerde aynı mutasyonun nasıl farklı fenotiplere neden olduğunu anlamak güçtür (54). Aileler arası fenotipik varyasyonun gözlendiği PAIS'de korelasyon daha az belirgindir. Özdeş mutasyonların farklı fenotiplere neden olduğu 25'den fazla durum AR veri tabanında listelenmiştir (51).

2.5.4. Tedavi

CAIS'nda testiküler maligniteyi önlemek için testisler feminizasyonun tamamlandığı puberte den sonra çıkarılmalıdır ya da prepubertal gonadektomi yapılmışsa uygun zamanda östrojen replasman tedavisi başlanmalıdır. CAIS'nda ayrıca disparöniyi önlemek için vaginal dilatasyon da yapılabilir. Ağırlıklı olarak dişi fenotipinin olduğu PAIS vakalarının tedavisi CAIS'dakine benzer, ancak androjen tedavisine fallus yanıtı değerlendirilmeden cinsiyet tayini yapılmamalıdır. Kız cinsiyeti seçilen PAIS vakalarında pubertede kliteromegalinin artmasını önlemek için prepubertal gonadektomi önerilir. Ağırlıklı olarak erkek fenotipinde olan ya da kuşkulu genitalyaya sahip PAIS vakalarında, mümkün olan en kısa zamanda cinsiyete karar verilmelidir. Erkek cinsiyeti seçilen vakalarda, orşiopeksi ve hipospadias onarımı gibi ürolojik prosedürler gereklidir. MAIS vakalarında jinekomasti için mamoplasti gerekebilir (55).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Bu çalışmada 12.05.1999 – 26.01.2007 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinoloji Polikliniği ve Sağlık Bakanlığı Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde erkek psödohermafroditizmi (46,XY DSD) nedeniyle izlenen ve klinik ve hormonal bulgular ile androjen reseptör duyarsızlığı ön tanısı alan 56 hasta retro-prospektif olarak incelendi.

Erkek psödohermafroditizmi tanısı aşağıdaki kriterlerle konuldu:

1. Karyotipi 46,XY (ya da en azından bir Y kromozomuna sahip)
2. Dış genitelyası dişi, kuşkulu veya inkomplet virilize görünümde olan olgular.

Bu olgulardan aşağıdaki özellikleri taşıyanlar çalışma dışı bırakıldı:

1. Görüntülemelerde Mülleryen yapısı bulunanlar,
2. hCG sonrası testosteron konsantrasyonunda artış göstermeyen olgular (olası testosteron biyosentez defektleri)
3. Testosteron:DHT oranı yüksek olan (>35) hastalar (olası 5 alfa redüktaz enzimi defektleri).

3.2. Araştırma Protokolü

Çalışma için yerel etik kurulu onayı alındı (30.03. 2007 tarih ve MAR-YÇ-2007-0081 protokol nolu). Hormonal tetkikler ve moleküler analiz için anne ya da babadan imzalı bilgilendirilmiş onam formu alındı (Ekler). Dış genitelya klinik olarak Prader sınıflamasına göre değerlendirildi (56).

Çalışmaya alınan 56 hastanın başvuru yaşı, ailenin kabul ettiği cinsel kimlik, anne-baba arasındaki akrabalık, ailede benzer hastalık öyküsü, fizik muayene bulguları, periferik kandan elde edilen kromozom analizi, radyolojik tetkikler (ultrasonografi veya manyetik rezonans görüntüleme) ve hormonal tetkiklerin sonuçları dosyalarından elde edildi. Hastaların hormonal değerleri karşılaştırılırken daha önce gonadektomi yapılmış olan hastalarda gonadektomi yapılmadan önceki hormonal tetkikler dikkate alındı. İki

hastada (#40 ve 52) gonadektomiden önceki değerlere ulaşamadı. Erkek psödohermafroditizmin etiyolojik tanısı biyokimyasal, hormonal, radyolojik değerlendirmelerle araştırıldı. Tüm hastalarda, normal 17-OH progesteron, dehidroepiandrosteron sülfat, kortizol ve 1-4 androstenedion plazma konsantrasyonları ile konjenital adrenal hiperplazi ve testosteron biyosentez bozukluğu dışlandı. Ayrıca human koryonik gonadotropin (hCG) uyarı testi ile de Leydig hücre fonksiyonu ve testosteron biyosentez defektleri araştırıldı. hCG stimülasyonunda (bazal tetkikler alındıktan sonra 3000 Ü/m² hCG, 3 gün intramusküler olarak verildi ve 4. gün kan örneği alınarak bazal testosterondaki artış değerlendirildi. Daha önceden farklı bir protokol ve doz ile yapılmış hCG test sonuçları kabul edildi ve testin tekrarına gerek duyulmadı. hCG uyarısından sonra testosteron düzeyi bazal değerinin en az 2 katına çıkan veya bazal ile pik testosteron konsantrasyonları arasındaki farkı >1 ng/mL'yi geçen hastalarda testosteron biyosentez defekti ekarte edildi (57). hCG sonrası testosteron/dihidrotestosteron oranı ölçülerek, oran 35'dan küçük olanlarda 5 α -redüktaz eksikliği klinik olarak dışlanmış kabul edildi (58). Bazal testosteron düzeyleri >1 ng/mL olan puberte veya minipuberte dönemindeki 14 hastada hCG testine gerek görülmedi. Hipotalamo-hipofizer-gonadal eksen ise bazal FSH ve LH konsantrasyonları ile değerlendirildi. Özellikle üriner sistem anomalileri açısından hastalar pelvik ultrason ile değerlendirildi. Eşlik eden diğer konjenital anomaliler kaydedildi.

Androjen duyarlılığını test etmek için androjene fallik yanıt testi 27 hastada yapıldı. Bu testte testosteron tedavisinden (3 x 25-100 mg testosteron enanthate i.m., ayda bir kez) önce ve sonra fallus boyutu değerlendirildi. Geri kalan hastalarda fallus boyu yaşa göre -2 SD'nin üzerinde olduğundan bu uygulama yapılmadı (59).

Hastalar komplet androjen duyarsızlığı (CAIS) ve parsiyel androjen duyarsızlığı (PAIS) olarak olarak iki gruba ayrıldı. Doğumda cinsel belirsizliği olmayan ve dış genitalyası tam dişi görünümünde olan olgular CAIS, çeşitli derecede virilizasyon gösteren ve fallus boyu testosterona kısmen yanıt veren olgular ise PAIS olarak kabul edildi.

3.3. Hormonal Tetkikler

Serum LH, FSH ve testosteron düzeyleri immunokemiluminesans yöntemi ile (Advia Centaur®) çalışıldı. DHT ise laboratuvarımızda çalışılmadığından Fransa'da özel bir

laboratuara gönderildi ve ACS kiti kullanılarak immunokemiluminesans yöntemi ile çalışıldı.

3.4. Sitogenetik Analizler

Sitogenetik analizler için periferik kan lökositleri kullanıldı. Her hastanın kromozom analizi G bantlama yöntemi ile en az 20 (20-50 arası) metafaz bölgesi sayılarak yapıldı. Kromozom yapısı 46,XY kuruluşundan farklı olan 4 hastada (#33, 41, 42 ve 50) FISH yöntemi ile SRY çalışıldı.

3.5. Moleküler Analiz

Moleküler analizler, Prof. Dr. Laura Audi ve ekibi tarafından Val de Hebron Üniversitesi, Barcelona, İspanya'da yapıldı.

DNA İzolasyonu

Hastalardan genomik DNA izolasyonu kan lökositlerinden High Pure PCR Template Preparation Kit (Roche, Germany) kullanılarak yapıldı. Aynı gün izole edilemeyen kan örnekleri ve elde edilen DNA örnekleri -20 derecede saklandı.

Elde edilen DNA'nın saflığını ve konsantrasyonunu belirlemek amacıyla, spektrofotometrede 260 ve 280 nm dalga boylarında ölçümler yapıldı. 260 nm dalga boyunda 1 optik dansite (OD) değeri ile solüsyonun 50 µg/ml çift iplikli DNA içerdiği kabul edilmektedir. 260 nm'deki OD değeri kullanılarak örneklerin konsantrasyonları aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı:

$$\text{DNA konsantrasyonu} = \text{OD}_{260} \times 50 \mu\text{g/ml} \times \text{sulandırma oranı}$$

DNA örneklerinin saflığı $\text{OD}_{260}/\text{OD}_{280}$ oranı kullanılarak değerlendirildi. İyi saflaştırılmış DNA'nın $\text{OD}_{260}/\text{OD}_{280}$ değeri 1,6- 2 olarak kabul edilir.

AR gen analizi

AR geninin 8 ekzonunun ve ekzon- intron sınırlarının amplifikasyonu için gerekli primerler ve meydana gelen ampikonlar Tablo 5'te belirtilmiştir (105). Polimeraz Zincir Reaksiyonları ekzon 1' in ARG1 bölgesi hariç diğer bütün bölgeler için total 12,5 µl hacimde 50 ng DNA, 10 pmol her bir primer, 0,05 mM dNTP, 1mM MgCL₂, 0,25 U Taq polimeraz (Fermentas) olacak şekilde gerçekleştirildi. ARG1 bölgesi için total 12,5

ul hacimde 50 ng DNA, 10 pmol her bir primer, 0,375 U FailSafe PCR miksi ve premiksi (Epicentre) olacak şekilde gerçekleştirildi.

PCR reaksiyonları Techne TC312 ısı döngü cihazında aşağıdaki şekilde gerçekleştirilmiştir:

94 °C’de 5 dakika ön denatürasyon
 94 °C’de 1 dakika.....(denatürasyon)
 60 °C’de 30 saniye..... (eşleşme)
 72 °C’de 1 dakika.....(sentez)
 72°C’ de 7 dakika final uzaması olarak uygulandı .

} 40 döngü

Tablo 5. AR gen amplifikasyonu ve sekansında kullanılan primerler

Reaksiyon	Primer adı	SEKANS 5' → 3'	Lokalizasyon	Ürün boyutu
AR1A	Sense	GCCTGTTGAACTCTTCTGAGC	ekzon 1	366 bp
	antisense	GCCTGTTGAACTCTTCTGAGC	ekzon 1	
AR1C	Sense	AGCAAGAGACTAGCCCCAGGCAGC	ekzon 1	300 bp
	antisense	CGGAGCAGCTGCTTAAGCCGGGG	ekzon 1	
AR1D	Sense	CTGCCCCATCCACGTTGTCCCTGCT	ekzon 1	300 bp
	antisense	GACTCAGATGCTCCAACGCCTCCAC	ekzon 1	
AR1E	Sense	CAAGGAGTTGTGTAAGGCAG	ekzon 1	283 bp
	antisense	TCTCGCCTTCTAGCCCTTTG	ekzon 1	
AR1F	Sense	CAGGCAAGAGCACTGAAGATACTGC	ekzon 1	279 bp
	antisense	GGTCTCCAGCTTGATGCGAGCGTG	ekzon 1	
AR1G	Sense	CGCGACTACTACAACCTTCCACTGG	ekzon 1	438 bp
	antisense	GCCAGGGTACCACACATCAGGT	ekzon 1	
AR1I	Sense	TAGCCCCCTACGGCTACACTCGG	ekzon 1	245 bp
	antisense	CAGAACACAGAGTGACTCTGC	ekzon 1	
AR2	Sense	GCCTGCAGGTTAATGCTGAA ¹	intron 1	374 bp
	antisense	GTTATTTGATAGGGCCTTGC ¹	intron 2	
AR3	Sense	GTTTGGTGCCATACTCTGTC ¹	intron 2	410 bp
	antisense	ATGGCCACGTTGCCTATGAA ¹	intron 3	
AR4	Sense	GAGTTTAGAGTCTGTGACCA ¹	intron 3	455 bp
	antisense	GATCCCCCTTATCTCATGCT ¹	intron 4	
AR5	Sense	AACCCGTCAGTACCCAGACT ¹	intron 4	283 bp
	antisense	GCTTCACTGTCACCCCATCA ¹	intron 5	
AR6	Sense	GGGCTTATTGGTAAACTTCC ¹	intron 5	290 bp
	antisense	GTCCAGGAGCTGGCTTTTCC ¹	intron 6	
AR7	Sense	TCAGATCGGATCCAGCTATC ¹	intron 6	412 bp
	antisense	TCTATCAGGCTGTTCTCCCT ¹	intron 7	
AR8	Sense	GAGGCCACCTCCTTGTAAC ¹	intron 7	302 bp
	antisense	AAGGCACTGCAGAGGAGTAG ¹	intron 8	

Başlangıçta *AR* geninde en çok mutasyonların görüldüğü (hot spot) bölgeler olan 4 ve 5. ekzonlara dizi analizi yapıldı. Bu ekzonlarda mutasyon saptanmadı. Bunun üzerine *AR* mutasyonu olasılığı yüksek hastalardan başlayarak (androjene fallik yanıtı çok az olan) *AR* geninin tüm ekzonları incelenmeye başlandı. Ayrıca *AR* geninde mutasyon saptanmayan ve akraba evliliği olan vakalarda otozomal resesif geçişli olan *SRD5A* geni mutasyonları da çalışılmaya başlandı (olgu no #10,12,15,32,33-37).

SRD5A2 gen analizi

SRD5A2 geninin 5 ekzonunun amplifikasyonunda Vilchis ve ark. tarafından bildirilen primerler kullanıldı (106). PCR reaksiyonları ekzon 1 bölgesi dışında 12,5 µl lik total hacimde 50 ng DNA, 10 pmol her bir primerden, 0,05 mM dNTP, 1,5 nM MgCl₂ ve 0,25 U Taq polimeraz (Ecogen) olacak şekilde gerçekleştirildi. Ekzon 1 bölgesi ise total 12,5 µl hacimde 50 ng DNA, her bir primerden 10 pmol, 0,375 U FailSafe PCR Enzyme Mix ve Premix D (EPICENTRE) kullanılarak gerçekleştirildi.

Amplifiye olan ampliconların dizilenmesi ABI PRISM 3100 (Applied Biosystems) ile BigDye terminator v3.1 Cyle Sequencing Kit (Applied Biosystems) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Her iki genin dizileme işlemleri için amplifikasyonda kullanılan primerler kullanıldı. *AR* geninin dizileme sonuçlarını kıyaslamak için GenBank GI:178897' den 178904' e kadar ve M27423' ten M27430' a kadar kullanılmıştır. *SRD5A2* geni için ise GenBank GI:338466 kullanılmıştır. Meydana gelen varyasyonların confirmasyonu için antisense zincirden aynı bölge tekrar dizilendi. Bu dizileme işlemi genomik DNA'dan yeni bir PCR reaksiyonundan sonra gerçekleştirilmiştir.

3.6. İstatistiksel Analiz

Ortalama değerler, aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma (SD) hesaplanarak verildi. Ortalamaların karşılaştırılmasında t testi kullanıldı. CAIS olan hastaların klinik ve hormonal verileri Mann-Whitney *U* testi ile PAIS olan hastalarinkine karşılaştırıldı. Korelasyon analizlerinde Levene testi ile elde edilen p değeri >0.05 olduğunda varyanslar homojen olarak kabul edildi ve *equal variences assumed* satırındaki değerler dikkate alındı. İstatistiksel analizler SPSS 15.0 paket programı yardımıyla yapıldı.

4. BULGULAR

4. 1. Klinik veriler

Çalışma kapsamına giren 56 olgunun retroprospektif incelemesinde; hastaların başvuru sırasındaki desimal yaşları 2.19 ± 3.29 yıl (dağılım 1 gün–12.2 yıl) olarak bulundu.

Hastalar geliş yakınmasına göre sınıflandırıldığında; 18 olgu belirsiz cinsiyet (%32,1), 8 olgu hipospadias (%14,2), 7 olgu inguinal herni/kitle (%12,5), 12 olgu hipospadias + inmemiş testis (%21,4), 1 olgu inmemiş testis (%1,78), 2 olgu hipospadias + skrotum anomalisi (bifid ya da hipoplazik skrotum) (%3,57), 4 olgu kız cinsiyette kliteromegali ve/veya virilizm (%7,14), 4 olgu (%7,14) ise kardeş incelemesi nedeniyle getirilmişti (Şekil 9)..

Başvuru sırasında 37 aile çocuğunun cinsiyetini erkek (%66,07), 19 aile (%33,93) ise çocuğun cinsiyetini kız olarak benimsemişti.

İlk muayenelerinde olguların 7 tanesi Prader evrelemesine göre evre I (%12,5), 4 hasta evre II (%7), 38 hasta evre III (%67,8) ve 7 hasta evre IV (%12,5) olarak saptanmıştı. Vakaların 3 tanesi pubertal (olgu no #21, 36 ve 37) (%5,35), 53 tanesi prepubertal idi (%94,64).

Hastalar dış genitalya görünümüne göre 4 gruba ayrıldı: (Şekil 10).

1. Doğumda belirsiz cinsiyet: 18 olgu (%32,1).
2. Doğumda dişi görünümlü olup sonradan virilizasyon gösteren fenotip: 4 olgu (%7,1).
3. Dişi dış genitalya ile birlikte inguinal herni ve/veya kardeş öyküsü: 11 olgu (%19,6).
4. Erkek genital görünüm ile birlikte hipospadias ve/veya inmemiş testis: 23 olgu (%41)

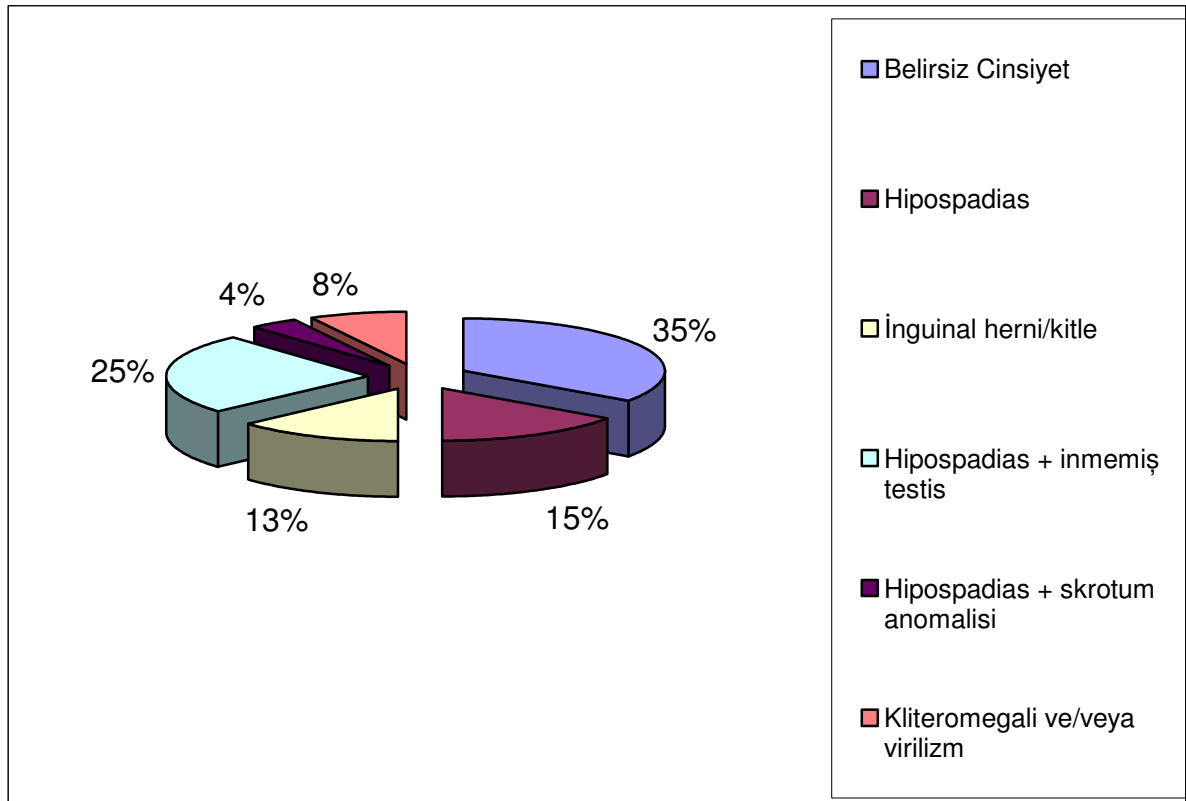
On beş vakada anne ve baba arasında akraba evliliği (%26,7) mevcuttu. Bunların 6 tanesi (%10,7) 1. derece kuzen evliliği, 9 tanesi (%16,0) ikinci derece veya daha ileri kuzen evliliği idi.

Hasta grubumuzda 49 farklı aile vardı ve 6 aileden 13 kardeş çalışmaya alınmıştı (5 aileden 2'şer kardeş, 1 aileden 3 kardeş). Kardeş olgusu olan 5 aile çocuklarının cinsiyetlerini kız olarak benimsemiş iken, 3 kardeş olgu olan 1 aile çocuklarının cinsiyetini erkek olarak benimsemişti.

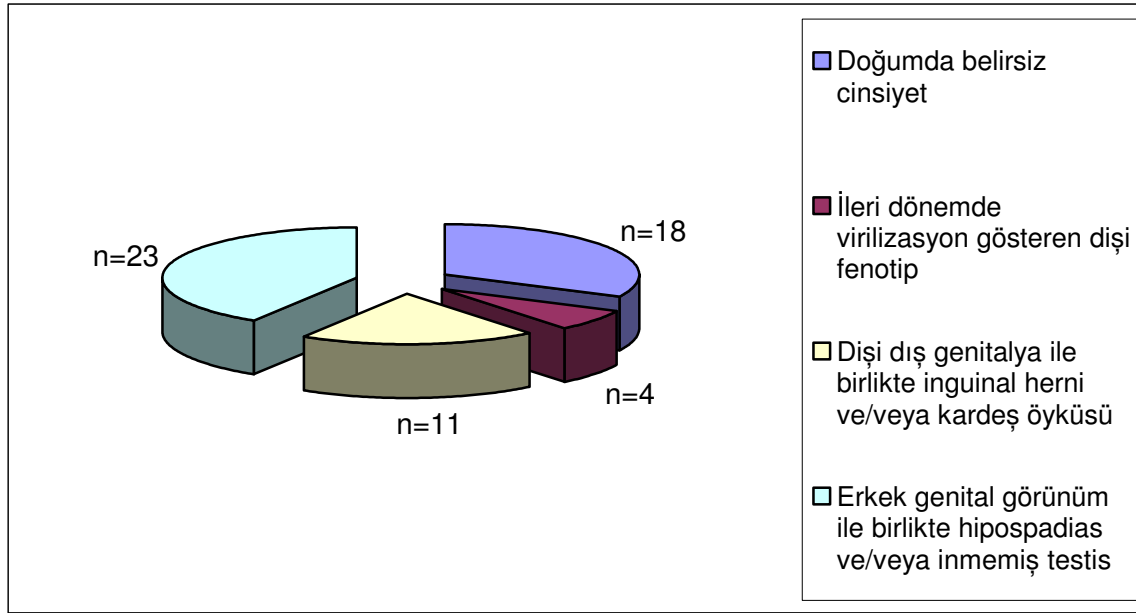
Dokuz olguya operasyon sırasında ya da tanı amacıyla gonad biyopsisi yapılmıştı (olgu no #19, 31, 34, 37, 38, 39, 41, 45, 52). Bir vakaya ayrıca (olgu no #37) dış merkezde penektomi uygulanmıştı. Biyopsi sonuçlarının hepsi immatür testis doku ile uyumlu olarak belirtilmişti. Penektomi yapılan vakanın biyopsi sonucu ise kavernöz doku ile uyumlu idi. Bir vakanın (olgu no #45) testis ultrasonografisinin kalsifikasyon ile uyumlu gelmesi nedeniyle testiküler biyopsi yapıldı ve malignite ekarte edildi.

Olgular, eşlik eden anomaliler açısından incelendiğinde 4 olguda (%7,1) multipl konjenital anomaliler, 4 (%7,1) olguda sadece konjenital kalp hastalığı, 2 olguda (%3,5) sadece renal anomali, 1 olguda (%1,7) minör dismorfik anomali, 1 (%1,7) olguda hafif mental retardasyon (47,XXY Klinefelter sendromu ile ilişkili olabileceği düşünüldü) ve 1 olguda da (%1,7) konjenital hipotiroidi saptandı. Bir vaka (olgu no #6) DiGeorge sendromu ile ilgili fenotipe sahipti, ancak FISH analizi yapılamadı. Eşlik eden anomalilerin ayrıntılı tanıları Tablo 6'da sunulmuştur.

Şekil 9. Olguların geliş şikayetlerine göre dağılımı



Şekil 10. Olguların dış genitelya görünümlerine göre dağılımı



Tablo 6. Eşlik Eden Anomaliye Sahip Olgular

Olgu no	Eşlik eden anomali	Klinik
1	ASD, VSD (membranöz)	PAIS
2	Sol böbrek pelviste (ektopik böbrek), Sistinüri	PAIS
5	VSD, PPS, PDA	PAIS
7	Konjenital hipotiroidi (dishormonogenez)	PAIS
8	Anal atrezi, VSD, PFO, kapiller hemanjiom, atnalı böbrek, spina bifida	PAIS
10	ASD, atriyal septal anevrizma	PAIS
17	Aksesuar parmak	PAIS
26	Hidronefroz, araknoid kist	PAIS
47	Renal pelviyektazi	PAIS
50	Endokardiyal yastık defekti	PAIS, Down s.
51	Kısa femur, tek umbilikal arter	PAIS
54	Unilateral renal agenezi	PAIS

4. 2. Laboratuvar Verileri

Hormonal veriler

Hastaların hormonal verileri değerlendirilirken 0-6 ay arası minipuberte ve 10 yaş üzeri hastalarda gerçek puberte dönemindeki hormonal değişiklikler göz önüne alınarak hastaların laboratuvar değerlerinin yorumlanmasında olgular 0-6 ay, 6 ay-puberte ve pubertal olmak üzere 3 grupta incelendi.

0-6 ay arasındaki vakaların bazal LH düzeyi ortalaması $1,87 \pm 3,03$ mIU/mL (dağılım 0,1-12,86), bazal FSH düzeyi ortalaması $1,30 \pm 1,29$ mIU/mL (dağılım 0,12-5,89), bazal T düzeyi ortalaması $1,13 \pm 1,11$ ng/mL (dağılım 0,01-3,54), bazal DHT düzeyi ortalaması $1,01 \pm 1,38$ ng/mL (dağılım 0,07 $\pm$ 4,74), T/DHT oranı ortalaması $1,47 \pm 1,47$ olarak bulundu. Aynı grubun uyarılı T düzeyi ortalaması $4,41 \pm 2,83$ ng/mL (dağılım 0,28-12,50), uyarılı DHT ortalaması $1,21 \pm 1,30$ ng/mL (dağılım 0,07-5,22), uyarılı T/DHT oranı ortalaması ise $5,71 \pm 5,04$ ng/mL (dağılım 0,90-16,30) olarak bulundu (Şekil 11).

6 ay-prepubertal dönem arasındaki hastaların bazal LH düzeyi ortalaması $0,71 \pm 0,98$ (dağılım 0,01-3,54), bazal FSH düzeyi ortalaması $1,76 \pm 1,51$ (dağılım 0,22-5,64), bazal T düzeyi ortalaması $0,44 \pm 0,96$ ng/mL (dağılım 0,01-4,22), bazal DHT düzeyi ortalaması $0,24 \pm 0,37$ (dağılım 0,02-1,38), bazal T/DHT oranı ortalaması $8,90 \pm 7,65$ (dağılım 0,14-16,88) olarak bulundu. Aynı grubun uyarılı T düzeyi ortalaması $2,11 \pm 1,94$ (dağılım 0,07-6,86), uyarılı DHT düzeyi ortalaması $0,88 \pm 1,66$ ng/mL (dağılım 0,04-8) ve uyarılı T/DHT oranı ortalaması $8,85 \pm 10,87$ (dağılım 0,26-20) olarak bulundu (Şekil 11).

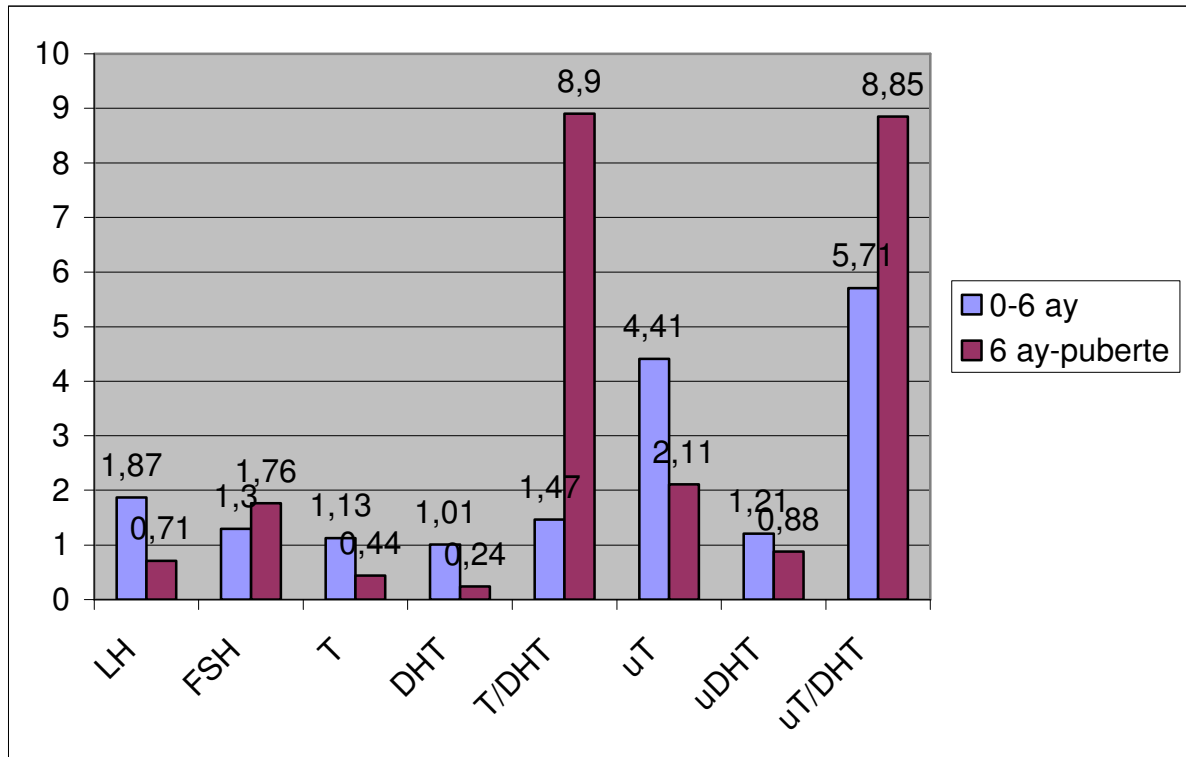
Puberte dönemindeki vakaların (n:3; olgu no #21, 36, 37) sayıca az ve puberte evresine göre hormonal düzeyleri belirgin farklılık gösterebileceğinden bazal ve uyarılı hormonal değerlerinin istatistiksel analizi yapılmadı. Ayrıca kliniğimize başvurudan daha önce gonadektomi yapılmış olan 2 olguda (olgu no #40, 52) hormonal ölçümler istatistiğe dahil edilmedi.

Klinik tanısı PAIS veya CAIS olarak konan olguların bazal ve uyarılı T, DHT ve T/DHT oranları, 0-6 ay ve 6 ay-prepubertal dönem olarak ayrı ayrı karşılaştırıldı. 0-6 ay grubunda PAIS ve CAIS olgularının bazal T düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı iken (PAIS ortalaması $1,41 \pm 1,16$ ng/mL, CAIS ortalaması $0,40 \pm 0,39$ ng/mL; $p = 0,011$), bazal DHT (PAIS ortalaması $1,47 \pm 1,57$ ng/mL, CAIS ortalaması $0,27 \pm 0,33$ ng/mL; $p = 0,095$), bazal T/DHT (PAIS için $1,41 \pm 1,03$, CAIS için $4,06 \pm 5,15$; $p =$

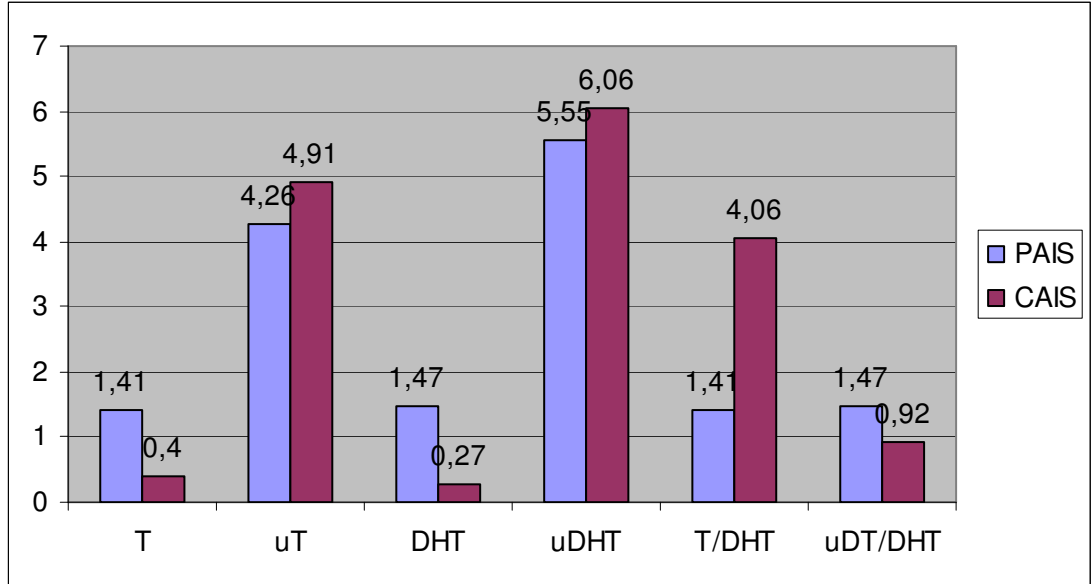
0,196), uyarılı T (PAIS için $4,26 \pm 3,12$ ng/mL, CAIS için $4,91 \pm 2,21$ mg/mL; $p = 0,689$), uyarılı DHT (PAIS için $1,47 \pm 1,48$ ng/mL, CAIS için $0,92 \pm 0,47$ ng/mL; $p = 0,268$) ve uyarılı T/DHT oranları (PAIS için $5,55 \pm 5,26$, CAIS için $6,06 \pm 2,78$; $p = 0,816$) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Altı ay-prepubertal dönem grubunda ise PAIS ve CAIS olgularının bazal T (PAIS için $1,20 \pm 2,74$ ng/mL; CAIS için $0,58 \pm 1,08$ ng/mL; $p = 0,422$), bazal DHT (PAIS için $0,32 \pm 0,40$ ng/mL, CAIS için $0,19 \pm 0,24$; $p = 0,573$), bazal T/DHT oranı (PAIS için $6,74 \pm 6,25$, CAIS için $3,80 \pm 3,25$; $p = 0,397$), uyarılı T (PAIS için $1,64 \pm 1,13$ ng/mL, CAIS için $2,18 \pm 1,85$ ng/mL; $p = 0,520$) ve uyarılı T/DHT düzeyleri (PAIS için $6,92 \pm 6,93$, CAIS için $13,1 \pm 8,14$; $p = 0,318$) arasında istatistiksel olarak fark bulunamazken, uyarılı DHT düzeyleri (PAIS için $0,88 \pm 1,62$, CAIS için $0,10 \pm 0,02$; $p = 0,025$) arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Şekil 12 ve 13).

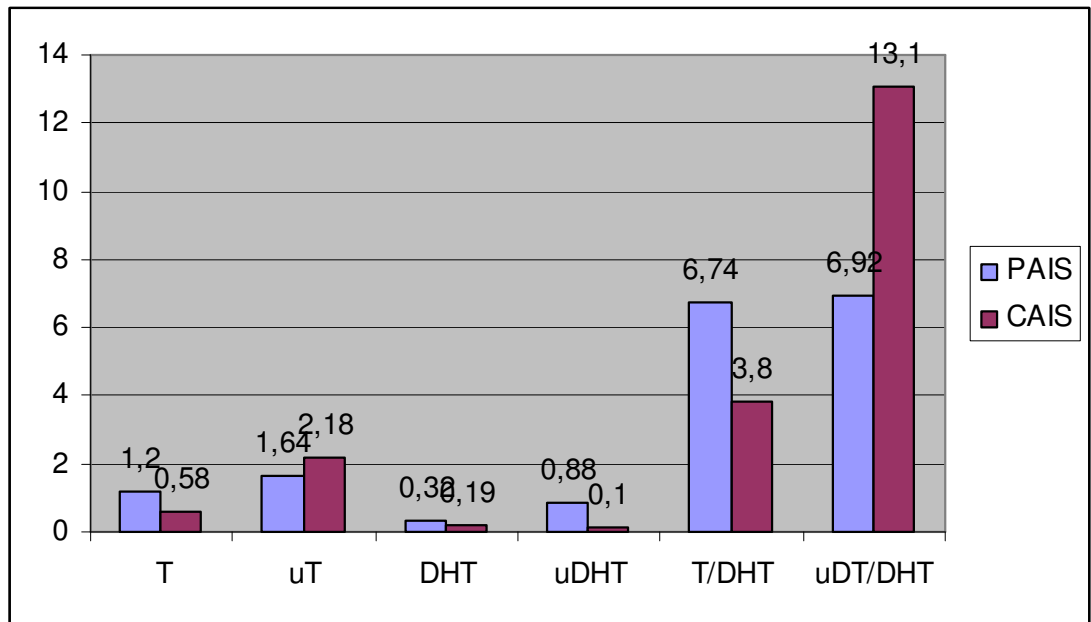
Şekil 11. 0-6 ay ve 6 ay-puberte grubunda bazal ve uyarılı hormon değerleri sonuçları



Şekil 12. 0-6 ay arası PAIS ve CAIS olgularının bazal ve uyarılı T, DHT ve T/DHT oranlarının karşılaştırılması



Şekil 13. 6 ay-prepubertal dönem PAIS ve CAIS olgularının bazal ve uyarılı T, DHT ve T/DHT oranlarının karşılaştırılması



Kromozomal veriler

Olguların tümüne karyotip analizi yapıldı. 51 olgu 46,XY DSD özelliği gösterirken, 5 olgunun kromozom yapıları farklılık gösterdi. Bir olgunun karyotip sonucu “46,XY 7-14 + (7:14) + mar” (olgu no #27), 3 olgunun (olgu no #33, 41, 42) “46,XXY”, 1 olgunun (olgu no #50) ise “47,XY+21” şeklinde idi. Kromozomal yapıları farklı olan 4 olguya (olgu no #33, 41, 42, 50) FISH analizi ile *SRY* (sex-determining region of the Y chromosome) varlığı araştırıldı ve tümünde *SRY* pozitif olarak bulundu. *SRY* varlığı gösterilmiş olmakla birlikte *SRY* genindeki bir mutasyon ekarte edilemediğinden *SRY* gen analizi planlandı, ancak yapılamadı.

4.3. Tedavi ve Cinsiyet Seçimi

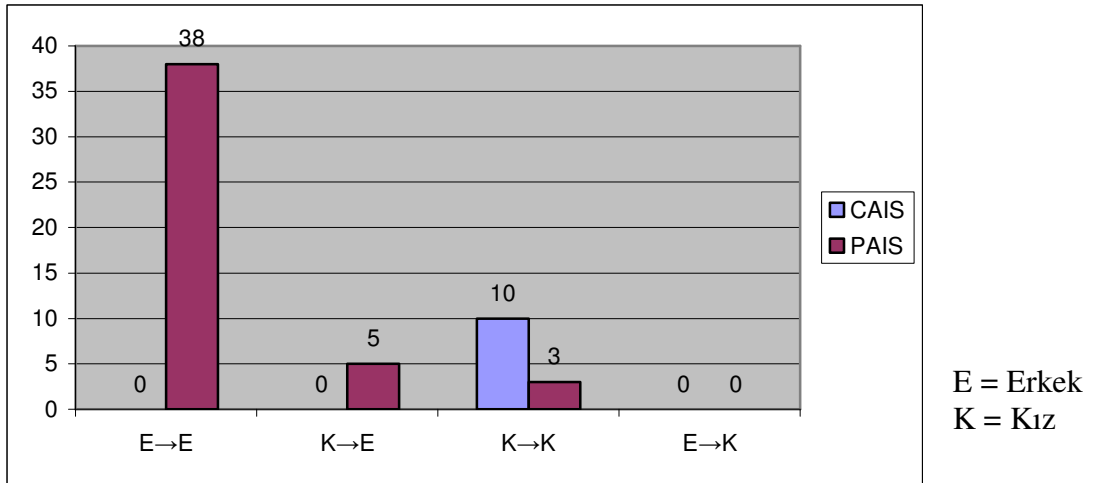
Olguların 27 tanesine (tümü PAIS) fallik yanıtı değerlendirmek için dışarıdan androjen tedavisi verildi. Tedavi süresi ve testosteron dozu 2 ay x 25 mg ile 4 ay x 50 mg arasında değişmekteydi. Tedavi öncesi fallus boyu ortalaması $24,07 \pm 8,51$ mm iken, tedavi sonrası fallus boyu ortalaması $39,50 \pm 8,65$ mm olarak ölçüldü. İki vakaya ortalama 2 ay boyunca topikal androjen (Andractim® pomad) uygulanmıştı.

PAIS vakalarında bazal testosteron, uyarılı testosteron ve uyarılı DHT düzeyleri ile (veya uyarı yapılmayan ve bazal testosteron düzeyi >1 ng/mL olan) fallik büyüme arasındaki korelasyon değerlendirildi. Bazal testosteron düzeyi ile fallik büyüme oranı arasında anlamlı bir korelasyon yoktu ($r = -0,169$, $p = 0,381$). Uyarılı testosteron ve DHT düzeyleri ile fallik büyüme oranı arasında da anlamlı ilişki bulunmadı (testosteron için $r = -0,111$, $p = 0,575$; DHT için $r = -0,173$, $p = -0,398$).

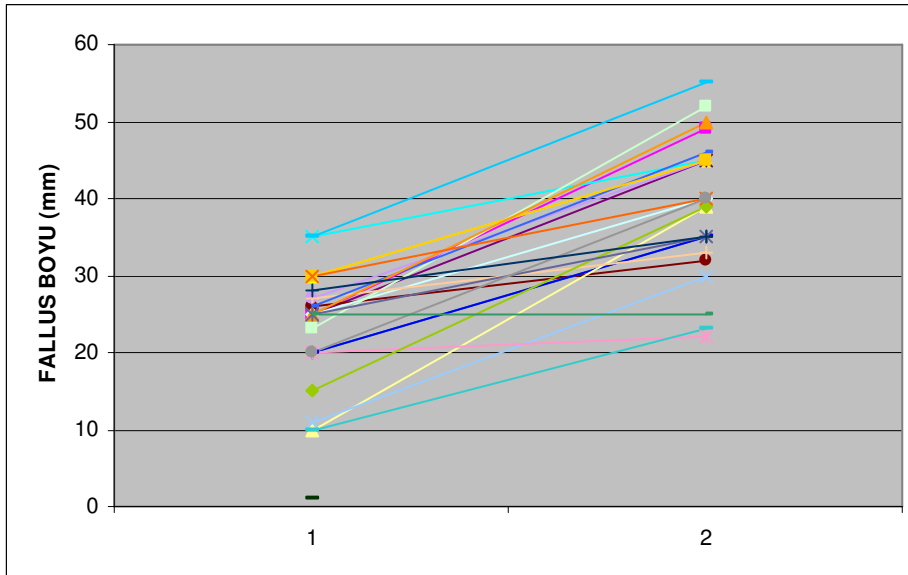
Cerrahi girişim yapılan olguların sayısı 37 idi (% 66). Olgularımızın ilk ameliyat yaş ortalaması $2,86 \pm 2,74$ (dağılım 0,1-12,30) olarak saptandı. 27 olgu tek operasyon geçirirken, 6 olgu 2 operasyon, 4 olgu ise 2’den fazla operasyon geçirmişti. CAIS olgularının 4’üne gonadektomi ve/veya herni onarımı, 3 olguya sadece herni onarımı yapılmıştı, 3 olgu ise herhangi bir operasyon geçirmemişti. PAIS olgularından 8’i sadece hipospadias onarımı, 15 olgu hipospadias onarımının yanı sıra orşiopeksi ve/veya kordi serbestleştirilmesi, 2 olgu sadece orşiopeksi ameliyatı geçirmişti, 15 olgu ise herhangi bir cerrahi operasyon geçirmemişti.

CAIS olgularının tümünde (n: 10) ailelerin benimsemiş olduğu kız cinsiyete devam edildi. PAIS vakalarının çoğunda (38/46 olgu) ailenin benimsemiş olduğu erkek cinsiyetine devam edildi, 5 olgunun cinsiyeti kız iken erkek yönüne çevrildi, 3 olgu kız iken kız yönünde devam edildi (Şekil 14).

Şekil 14. Tanılara göre vakaların cinsiyet seçimi dağılımı



Şekil 15. Olguların testosterona fallik yanıtlarının grafiksel olarak gösterimi



1 = Tedavi Öncesi; 2 = Tedavi sonrası

4.4. Moleküler Analizler

Başlangıçta AR geninde en çok mutasyonların görüldüğü (hot spot) bölgeler olan 4 ve 5. ekzonlara dizi analizi yapıldı (1-39 nolu hastalar). Bu ekzonlarda mutasyon saptanmadı. Bunun üzerine AR mutasyonu olasılığı yüksek hastalardan başlayarak (androjene fallik yanıtı çok az olan hastalar) AR geninin tüm ekzonları incelenmeye başlandı. Ayrıca AR geninde mutasyon saptanmayan ve akraba evliliği olan vakalarda otozomal resesif geçişli olan *SRD5A* geni mutasyonları da çalışılmaya başlandı. Moleküler analizler halen devam etmekte olup sonuçlanan vakalar ve saptanan mutasyonlar Tablo 7’de sunulmuştur.

Tablo 7. Mutasyon analizi yapılan hastalar ve sonuçları

Olgu No	AR gen analizi	SRD5A2 gen analizi	Sonuç	Moleküler Tanı
10	+	+	AR ve SRD5A2 geninde mutasyon yok	-
12	+	+	AR ve SRD5A2 geninde mutasyon yok; AR geni ekzon 1'de CAG (poliglutamin) tekrarı = 36	-
15	+	+	AR ve SRD5A2 geninde mutasyon yok	-
27	+	-	AR geninde 2 ayrı nokta mutasyonu; ekzon 1'de CCG→TCG (P390S), ekzon 7'de CGC→CAC (R855H).	Androjen duyarsızlığı sendromu
28	+	-	AR geninde 2 ayrı nokta mutasyonu; ekzon 1'de CCG→TCG (P390S), ekzon 7'de CGC→CAC (R855H).	Androjen duyarsızlığı sendromu
29	+	-	AR geninde 2 ayrı nokta mutasyonu; ekzon 1'de CCG→TCG (P390S), ekzon 7'de CGC→CAC (R855H).	Androjen duyarsızlığı sendromu
30	+	-	AR geninde nokta mutasyonu; AGG→AAG (R608K).	Androjen duyarsızlığı sendromu
32	-	+	SRD5A2 geninde mutasyon yok	-
33	-	+	SRD5A2 geninde mutasyon yok	
34	-	+	SRD5A2 geninde ekzon 1'de nokta mutasyonu; Tyr91His	5α redüktaz eksikliği
35	-	+	SRD5A2 geninde ekzon 1'de nokta mutasyonu; Tyr91His	5α redüktaz eksikliği
36	-	+	SRD5A2 geninde mutasyon yok	-
37	-	+	SRD5A2 geninde mutasyon yok	-
38	+	-	AR geninde ekzon 1'de nokta mutasyonu; CGC→CAC (R774H)	Androjen duyarsızlığı sendromu
39	+	-	AR geninde ekzon 1'de nokta mutasyonu; CGC→CAC (R774H)	Androjen duyarsızlığı sendromu

Tablo 8. Olguların klinik özellikleri

Olgu No	Tanı yaşı (yıl)	Ailenin verdiği cinsiyet	Geliş yakınıması	Prader Evresi	Tanner Evresi	Gonad		Vagina	Bifid skrotum	Meatus lokalizasyonu/chordee	Aile öyküsü/Akraba evliliği	Eşlik eden anomali
						Sağ	Sol					
1	0,14	E	Hipospadias	3	1	s	s	-	+	ps/+	- / -	KKH
2	0,06	E	Hipospadias, az gelişmiş skrotum	3	1	s	s	-	+	ps/+	- / -	Ektopik böbrek, sistinüri
3	0,56	E	İnmemiş testis, hipospadias	4	1	s	s	-	-	g/+	- / -	-
4	2,08	E	Hipospadias	3	1	i	i	-	-	ps/-	- / -	-
5	0,31	E	Belirsiz cinsiyet	4	1	s	s	-	+	ps/-	- / -	KKH
6	0,02	E	Belirsiz cinsiyet	3	1	i	i	-	+	ps/-	- / -	DiGeorge sendromu
7	0,02	E	Belirsiz cinsiyet	3	1	s	s	-	+	ps/-	- / -	Konj. hipotiroidi
8	0,05	E	Belirsiz cinsiyet	3	1	s	s	-	+	ps/-	- / -	Anal atrezi, KKH, at nalı böbrek, spina bifida
9	0,57	E	Belirsiz cinsiyet	3	1	s	s	-	+	ps/-	- / +	-
10	1,72	E	Belirsiz cinsiyet	3	1	s	s	-	+	ps/-	- / -	KKH
11	0,04	E	Belirsiz cinsiyet	3	1	s	s	-	+	ps/-	- / -	-
12	0,34	E	Belirsiz cinsiyet	3	1	s	s	-	+	mş/+	- / -	-
13	0,04	E	Belirsiz cinsiyet	3	1	s	s	-	+	ps/+	- / +	-
14	3,16	E	Belirsiz cinsiyet	3	1	i	s	-	+	ps/+	- / -	-
15	0,71	E	Belirsiz cinsiyet	3	1	s	s	-	-	ps/-	- / -	-
16	0,08	E	Hipospadias, inmemiş testis	3	1	s	i	-	+	v	- / -	-

Olgu No	Tanı yaşı (yıl)	Ailenin verdiği cinsiyet	Geliş yakınıması	Prader Evresi	Tanner Evresi	Gonad Sağ Sol	Vagina	Bifid skrotum	Meatus lokalizasyonu/chordee	Aile öyküsü/Akraba evliliği	Eşlik eden anomali
17	9,60	E	Belirsiz cinsiyet	4	1	ys ys	-	-	ps/-	- / -	Aksesuar parmak
18	0,44		Belirsiz cinsiyet	3	1	s np	-	+	ps/+	- / -	-
19	1,74	K	Kliteromegali	2	1	np np	+	-	v	- / +	-
20	1,56	K	Hipospadias, inmemiş testis	3	1	i i	+	-	v	- / +	-
21	2,87	E	Hipospadias, inmemiş testis	3	3	s s	-	+	v	+ / -	-
22	1,86	E	Hipospadias	3	1	i i	-	+	ps/+	- / -	-
23	3,44	E	Hipospadias	4	1	s s	-	-	ps/+	+ / +	-
24	0,01	E	Hipospadias	3	1	s s	-	+	mş/-	- / -	-
25	0,55	E	Hipospadias	3	1	s s	-	-	g/+	- / -	-
26	0,07	E	Belirsiz cinsiyet	3	1	ls ls	-	+	ps/+	- / -	-
27	9,21	E	İnmemiş testis, hipospadias	3	1	i i	-	-	ps/+	+ / -	Hidronefroz, araknoid kist, ektopik böbrek
28	16,3	E	Hipospadias, inmemiş testis	3	4	np np	-	-	ps/+	+ / -	-
29	16,3	E	Hipospadias, inmemiş testis	3	4	np np	-	-	ps/+	+ / -	-
30	0,03	K	Belirsiz cinsiyet	3	1	i i	-	-	v	- / -	-
31	0,08	K	İnguinal kitle	1	1	np np	+	-	v	- / -	-
32	12,2	K	İnguinal kitle	2	1	np np	+	-	v	- / +	-
33	7,76	K	Kardeşte öykü olması	1	1	np np	-	-	v	- / +	-
34	3,94	K	Kliteromegali	3	1	np np	-	-	ps/-	- / +	-
35	0,51	K	Kardeşte öykü olması	2	1	np np	+	-	v	+ / +	-
36	1,73	K	İnguinal kitle	3	1	ls ls	+	-	v	+ / +	-
37	10,9	K	Kliteromegali, ses kalınlaşması	3	4*	np np	+	-	v	+ / +	-

Olgu No	Tanı yaşı (yıl)	Ailenin verdiği cinsiyet	Geliş yakınıması	Prader Evresi	Tanner Evresi	Gonad Sağ Sol	Vagina	Bifid skrotum	Meatus lokalizasyonu/chordee	Aile öyküsü/Akraba evliliği	Eşlik eden anomali
38	0,16	K	Kardeşte öykü olması	1	1	np np	+	-	v	+ / -	-
39	0,20	K	İnguinal herni	1	1	np np	+	-	v	+ / -	-
40	1,00	K	İnguinal kitle	1		i np	+	-	v	- / -	-
41	0,08	K	Klitteromegali	3	1	i i	+	-	v	- / -	Hafif mental retardasyon
42	0,01		Kardeşte öykü olması	2	1	ls i	+	-	v	+ / -	-
43	0,08	K	İnguinal herni	1	1	i i	+	-	v	+ / -	-
44	1,95	E	Hipospadias, inmemiş testis	4	1	s i	-	-	ps/-	- / -	-
45	9,92	E	Hipospadias	3	1	s i	-	+	ps/-	- / -	Testiküler kalsifikasyon
46	1,09	E	Hipospadias, inmemiş testis	3	1	i s	-	-	ps/-	- / -	-
47	0,16	E	Hipospadias, bifid skrotum	3	1	s s	-	+	ps/-	- / +	Renal Pelviyektazi
48	5,73	E	İnmemiş testis, hipospadias	3	1	i i	-	+	ps/-	- / -	-
49	0,25	E	Belirsiz cinsiyet	3	1	s i	-	+	ps/+	- / -	-
50	3,05	E	Hipospadias	3	1	s s	-	+	ps/+	- / -	-
51	1,81	E	Hipospadias, inmemiş testis	3	1	i i	-	+	ps/-	- / +	KKH, pitotik böbrek
52	9,91	K	İnguinal kitle	1	1	i np	+	-	v	- / -	KKH, kısa femur, tek umbilikal arter
53	2,18	K	Belirsiz cinsiyet	3	1	ls ls	-	+	ps/-	- / +	-
54	0,01	E	Belirsiz cinsiyet	3	1	s s	-	+	n/-	- / +	Tek taraflı renal agenezi
55	9,49	E	İnmemiş testis	4	1	i i	-	-	mş/-	- / -	-
56	6,25	E	Hipospadias, inmemiş testis	4	1	ys ys	-	-	mş/-	- / -	-

*Hormonal verilere göre; s = skrotal; i = inguinal; ls = labioskrotal; ys = yüksek skrotal; n= normal; mş = midşaft; np = nonpalpabl; ps = penoskrotal; v = vulvar; KKH = konjenital kalp hastalığı.

Tablo 9. Olguların endokrinolojik ve tedavi ile ilgili verileri

Olgu No	Test yaşı (yıl)	Kromozom Yapısı	Bazal LH (mIU/mL)	Bazal FSH (mIU/mL)	Bazal seviye			hCG sonrası			Fallus boyu (mm)			Cerrahi yaşı (yıl) ve cerrahi tipi	Cinsiyet seçimi	Klinik Tanı
					T	DHT	T/DHT	T	DHT	T/DHT	Önce	Sonra	T dozu (mg)			
1	0,15	46,XY	3,42	1,26	2,09	-	-	6,11	>2,91	<2,09	33x10	49x16	4x50	-	E→E	PAIS
2	0,24	46,XY	2,51	1,02	2,54	-	-	5	1,78	2,8	25x8	49x14	3x25	0,65; HO	E→E	PAIS
3	0,53	46,XY	0,12	0,22	0,31	<0,06	>5.1	2,18	0,64	3,4	28x10	56x22	*	2,21; HO	E→E	PAIS
4	2,05	46,XY			0,27	0,02	13,5	2,1	8	0,26	30x10	45x15	3x25	1,72 ve 6; HO ve KS	E→E	PAIS
5	0,32	46,XY	2,54	0,83	1,29	-	-	6,86	0,52	12,9	35x12	45x16	3x50	-	E→E	PAIS
6	0,03	46,XY	12,86	5,89	1,44	-	-	2,18	1	2,18	25x8	45x10	5x25	1; HO	E→E	PAIS
7	0,02	46,XY	2,96	0,67	2,72	1,76	1,54	5,82	>2,91	<2	26x8	32x10	3x25	-	E→E	PAIS
8	0,08	46,XY	0,14	1,12	0,02	-	-	0,28	0,07	4	20x7	35x15	3x50	0-0,6-1,4-2; AA, Ko, Hr, HO; KS, HO	E→E	PAIS
9	0,57	46,XY	0,24	1,49	0,01	0,07	0,14	0,94	0,47	2	20x5	35x10	3x25	-	E→E	PAIS
10	1,72	46,XY	<0,1	0,57	0,02	-	-	0,283	0,1	2,83	35x10	55x15	*	4,5-5,2; DO, GMP	E→E	PAIS
11	0,04	46,XY	0,129	0,99	0,02			0,94	0,18	2,72				4,3; AD	E→E	PAIS
12	0,32	46,XY	2,36	2,52	0,56	0,53	1,05	5,64	1,8	3,13	25x8	40x10	3x25	4-7,5; OP, HO	E→E	PAIS
13	0,04	46,XY	0,13	1,1	0,02	0,08	0,25	0,36	0,11	3,3	15x7			4; HO	E→E	PAIS
14	3,1	46,XY	0,125	1,23	0,02	0,16	0,125	1,99	0,81	2,4	23x10	52x15	3x50	4,1-6,3; OP, HO	E→E	PAIS
15	0,65	46,XY	0,129	0,88	0,22			4,01	2,47	1,62	31x15	55x17		2,4-HO, KS	E→E	PAIS
16	0,08	46,XY	0,13	0,52	0,02			4,47	0,52	8,5	10x5	39x15	3x50		E→E	PAIS
17	10	46,XY	2,52	5,64	4,22	0,25	16,88				48x12			2,5-3,5; HO	E→E	PAIS
18	0,41	46,XY						4,8	0,29	16,2	20x10			1; OP	E→E	PAIS
19	1,72	46,XY	1,22	5,61	0,05			2,3	0,12	17,8	5x5			1,2; Hr	K→K	CAIS
20	1,56	46,XY	1,42	1,65	0,04			5,85	0,45	12,4	11x8	30x10			K→E	PAIS
21	12,25	46,XY	1,72	1,17	0,91	0,14	6,5	4,1	0,54	7,5	45x16		2x50	2-4 ve 8; HO,FO	E→E	PAIS
22	1,64	46,XY	0,146	2,59	0,02			1,46	0,18	7,81	20x8	22x10	3x50	2,5-3,2-4,1; OP, HO	E→E	PAIS
23	3,36	46,XY	0,1	0,37	0,02			1,58	0,23	21,6	45x12			-	E→E	PAIS
24	0,01	46,XY	<0,1	0,12	1,17	0,81	1,44	3,57	1,5	2,38	27x9	45x18	3x25	0,6-3,3; OP, HO	E→E	PAIS
25	0,53	46,XY	1,51	1,36	0,2			5,3	0,32	16,3	27x8	33x15	3x25	2;HO	E→E	PAIS
26	0,07	46,XY			2,3	1,77	1,29	12,5	>3	<4	26x14	46x18	3x25		E→E	PAIS

Olgu No	Test yaşı (yıl)	Kromozom Yapısı	Bazal LH (mIU/mL)	Bazal FSH (mIU/mL)	Bazal seviye			hCG sonrası			Fallus boyu (mm)			Cerrahi yaşı (yıl) ve cerrahi tipi	Cinsiyet seçimi	Klinik Tanı
					T	DHT	T/DHT	T	DHT	T/DHT	Önce	Sonra	T dozu (mg)			
27	9,04	46,XY-7,-14, (+) (7:14) +mar	0,129	1,03	0,04			0,47	0,1	4,78		54x21	3x50	4,5-5,2; OP, HO	E→E	PAIS
28	16	46,XY	10,49	4,21	11,88	1,03	11,5					81x30		2; HO	E→E	PAIS
29	16	46,XY	12,45	4,82	8,67	0,68	12,6					65x25		2,4; HO	E→E	PAIS
30	0,16	46,XY	0,21	0,28	2,82			4,71	5,22	0,9	10x5	23x8	3x25		K→E	PAIS
31	7,64	46,XY	0,16	16,2	0,04	0,07	0,57	0,08	0,07	1	5x5			2; GO	K→K	CAIS
32	12	46,XY	15,6	13,3	2,22	0,36	6,1				5x5				K→K	CAIS
33	7,64	47,XXY	0,4	1,3	0,03	<0,02	>1,5	0,33	0,08	3,7				05;Hr	K→K	CAIS
34	4	46,XY	0,1	1,36	0,02	0,032	0,65	0,44	0,1	4,2	20x10				K→K	PAIS
35	0,5	46,XY			0,17	0,07	10	3,75	1,08	3,47	5x5				K→K	CAIS
36	1,72	46,XY	0,28	1,29	0,85	0,1	8,5	0,85	0,51	1,6	15x10	39x15	3x100		K→E	PAIS
37	10,76	46,XY	3,54	3,65	2,89	1,38	2,09	5,1	0,9	5,6	24x15			11,8; GO	K→K	PAIS
38	0,16	46,XY	<0,1	0,2	0,06	0,08	0,75	3,53	0,39	9,01				2,5; GO	K→K	CAIS
39	0,2	46,XY	<0,1	0,35	0,96	0,66	1,45	7,47	1,3	5,7				1,5; GO	K→K	CAIS
40	-	46,XY												1,3; GO	K→K	CAIS
41	6,82	47,XXY	0,1	0,8	0,02			1,14	0,04	23,2	10x5			7,5; GO	K→K	PAIS
42	0,01	47,XXY									10x5				K→E	PAIS
43	0,08	46,XY	0,26	0,95	0,44									0,1; Hr	K→K	CAIS
44	2	46,XY			0,08			0,24			30x10	45x15	3x50	3,1; Hr, OP	E→E	PAIS
45	10	46,XY	0,1	0,6	0,02			0,51	0,05	9	25x10	50x15	3x50	12,3; Hr, OP	E→E	PAIS
46	1,06	46,XY			0,15			1,06	1,47	0,72	35x12			2,2; OP	E→E	PAIS
47	0,16	46,XY	6,03	3,05	2,21	0,62	3,5				30x13			1,7; HO	E→E	PAIS
48	5,58	46,XY	0,2	0,4	0,05			0,54			25x10	45x15		6-7; HO,OP	E→E	PAIS
49	0,24	46,XY			3,54	4,74	0,7				30x10	40x15	3x25	-	E→E	PAIS
50	3,04	47,XY +21			0,05	0,49	0,05	1,52	2,63	0,5	25x10	35x12	3x25	-	E→E	PAIS
51	1,8	46,XY	0,06	2,77	0,05			1,13	0,33	3,08	20x7	40x13	3x25	1,5; OP, HO	E→E	PAIS
52	1,5	46,XY												0,5-0,8; Hr, GO	K→K	CAIS
53	2,13	46,XY	0,01		0,09			3,21	0,16	20	28x8	35x10		-	K→E	PAIS
54	0,04	46,XY	1,7	1,41	1,25						25x12	25x15	2x25		E→E	PAIS
55	9,5	46,XY	0,13	2,6	0,02			0,07	0,15	0,46	30x16				E→E	PAIS
56	6,25	46,XY	0,34	1,33	<0,02	0,22	0,1				51x20	42x16		1-1,5-2,8; HO	E→E	PAIS

GMP= granülomeatoplasti, DO= Duckett op, HO = hipospadias onarımı, KS = kordi serbestleştirilmesi, Hr, herniorafi, Ko = Kolonostomi, AA = Anal atrezi operasyonu, AD = Augmente Duckett, OP = orşiopeksi, FO = fistül onarımı

5. TARTIŞMA

5.1. Giriş

Erkek yönünde normal bir cinsel gelişim için fertilizasyondan sonra 46,XY kromozom yapısı, bipotansiyel gonadların testis yönünde farklılaşması ve testiküler hormonal kontrol altında iç ve dış genitalyanın farklılaşması gerekir. 46,XY DSD (eski adı ile erkek psödohermafroditizm), 46,XY karyotipi, testisleri ve erkek iç genitalyaya sahip bir bireyde dişi ya da inkomplet virilize dış genitalya ile karakterizedir. 46,XY karyotipindeki bir bireyde erkek yönünde cinsel farklılaşmanın gerçekleşebilmesi için testosteron biyosentezinin, 5α -redüktaz aktivitesinin ve androjenlerin reseptöre bağlanma aktivitesinin normal olması gerekir (4,21).

Gerek genetik gerekse de çevresel faktörler 46,XY DSD'na neden olabilir: testosteron biyosentez bozuklukları, 5α -redüktaz eksikliği, androjen duyarsızlığı ve antimülleryen hormon ile ilgili bozukluklar 46,XY DSD'dan sorumludur. Vakaların çoğunda (%50-70) etiyoloji saptanamaz ve bu vakalar idiyopatik olarak sınıflandırılır (21). 46,XY DSD'nun en sık bilinen nedeni AIS olup, sıklığı 1/20,000'dir (60,61). Biz de çalışmamızda testis disgenezisi ya da testosteron biyosentez bozukluklarına bağlı 46,XY DSD hastalarını dışlayarak, klinik ve laboratuvar olarak komplet ya da parsiyel AIS düşünülen hastaları dahil ettik ve bu hasta grubunun demografik özelliklerini, laboratuvar bulgularını, moleküler analizlerini ve tedavi seçeneklerini inceledik.

5.2. Klinik Bilgiler

46,XY DSD vakalarının sağlık kuruluşlarına başvurma yaşları etiyolojiye ve dış genitalyaya göre büyük farklılık göstermektedir. Fenotipi tam dişi olanlar genellikle ileri yaşlarda sekonder seks karakterlerinin gelişmemesi nedeniyle hastaneye başvururlar. Cinsel belirsizliği olanlar ya da KAH gibi tuz kaybı ile giden olgular ise hayatın erken dönemlerinde tanı alırlar. Bu çalışmadaki tüm olguların başvuru sırasındaki kronolojik yaşları ortalama $2,93 \pm 4,27$ yıl idi. PAIS kabul edilen olguların ortalama başvuru yaşı $2,84 \pm 4,22$ yıl iken, CAIS kabul edilen vakaların ortalama başvuru yaşı $3,07 \pm 4,55$ yıl idi. CAIS olgularının erken başvuru nedenleri kardeş öyküsü (olgu no #33, 35 ve 38) ve inguinal herni/kitle olarak dikkati çekmekteydi. CAIS olguları erkek olarak yetiştirilemeyecekleri için cinsel kimlik geliştikten sonra tanı almaları sorun teşkil

etmeyecektir. Kuşkulu genitalyası olan PAIS olgularında ise cinsel kimlik gelişmeden önce tanı gereklidir ve bu hastalar genellikle CAIS olgularına göre daha erken hastaneye başvurular. Çalışma grubumuzdaki CAIS ve PAIS olgularının başvuru yaşları arasında istatistiksel olarak fark olmamasını, CAIS olgularımızdaki inguinal herni sıklığının fazla olması ve kardeş öyküsü nedeniyle daha erken getirilmeleri ile açıklayabiliriz.

CAIS olgularımızdan 6'sının (%60) inguinal herni/kitle nedeniyle getirilmiş olması, inguinal hernisi olan herhangi bir kız çocuğunda androjen duyarsızlığı sendromunun düşünülmesi gerektiğini hatırlatmaktadır. İnguinal hernisi olan kız çocuklarında androjen duyarsızlığı sendromu insidansının %1-12 arasında bildirilmiş olması, bu çocuklarda karyotip istemenin gerekliliğini vurgulamaktadır (62,63). Önceki yıllarda sadece bilateral hernisi olan kızlarda CAIS olduğu düşünülmekteydi, ancak bu kanı Viner ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, CAIS ve inguinal hernisi olan 22 kızın 9'unda inguinal herninin tek taraflı olduğunun gösterilmesi ile geçerliliğini yitirmiştir (55). Bizim çalışmamızda da 10 CAIS olgusunun 4'ünde (%40) tek taraflı, 2'sinde (%20) bilateral inguinal herni vardı. Bu sonuca göre tek taraflı hernisi olan kız çocuklarda da AIS olasılığı kuvvetle düşünülmelidir. Kesin bir prevalans bildirilmemekle birlikte PAIS vakalarında inguinal herni sıklığı çok daha düşük olup gonadın pozisyonu ile yakından ilişkilidir ve dış genitalya dışı fenotipe yaklaştıkça bu sıklık artmaktadır. Bizim serimizde de 1 PAIS olgusu (Prader Evresi III) inguinal herni nedeniyle getirilmişti, 2 PAIS olgusunda ise tanı konduktan sonraki yıllarda inguinal herni ortaya çıkmıştı.

Genital sistem anomalisi bulunan hastalarda üriner sistem anomalileri de sık görülmektedir (64). 46 XY,DSD olgularında da başta ürogenital sistem anomalileri olmak üzere multipl konjenital anomaliler eşlik edebilmektedir (65). Komplet ya da parsiyel androjen duyarsızlığına eşlik eden diğer yapısal anomalilerin sıklığı ile ilgili bir çalışma olmamakla birlikte, tek tük vakalar bildirilmiştir. Serimizde bir olguda ektopik böbrek, bir olguda tek taraflı renal agenezi saptadık. İki hastamızda görülen hidronefroz ve renal pelviektaziye ise konjenital bir defekten ziyade ürogenital anomalilere sekonder gelişen patolojiler olarak yorumladık. Embriyolojik dönemdeki kapanma defektleri nedeniyle genital defektlere ürolojik anomalilerin eşlik etmesi şaşırtıcı değildir, ancak renal agenezi ve ektopik böbrek birlikteliği ile bağlantı kurmak zordur. Tokgoz H. ve ark. tarafından soliter pelvik böbreği olan bir komplet androjen duyarsızlığı olgusu bildirilmiştir (66). Nedkova V. ve ark. tarafından yaygın hemanjiomları olan bir testiküler feminizasyon

olgusu bildirilmiştir (67). Bizim serimizde de parsiyel androjen duyarsızlığı düşünülen ve kapiller hemanjiomun yanısıra multipl konjenital anomalilerin eşlik ettiği bir olgumuz vardı. Yine serimizde 5 olgunun (% 8,9) doğumsal kalp hastalığı mevcuttu. Sakauchi G. ve ark. tarafından ventriküler septal defekti ve testiküler feminizasyonu olan bir olgu bildirilmiştir (68). Androjen duyarsızlığı ve doğumsal kalp defektleri arasında nedensel bir ilişki kurmak zor olmakla birlikte (Down sendromu ve konjenital kalp hastalığı olan olgumuzu hariç tutarsak), serimizdeki kalp defekti oranının genel popülasyona oranla (% 0.5-0.8) daha fazla olduğunu söyleyebiliriz (69).

Bu çalışmadaki olguların (kardeşlerin her biri tek olgu olarak elde alındığında) toplamda % 28,5 oranında akraba evliliği saptanmıştır. Bunların %10,7'sinin anne-babası arasında 1. derece kuzen evliği, % 16'sının anne-babası arasında 2. derece kuzen veya daha uzak akraba evliği vardı. Türkiye'de akraba evliliğinin sıklığı %21,6 olarak bildirilmiştir (70). AIS, X'e bağlı bir hastalıktır ve serimize AIS düşünülen olguları dahil ettiğimiz için akraba evliliği oranındaki bu yükseklik beklenen bir durum değildir. Bu nedenle klinik olarak AIS düşünülen hastalarımızın bir kısmında benzer klinik ve laboratuvar bulguları ile karakterize olan ve (otozomal resesif geçiş özelliği gösteren) 5 alfa redüktaz enzimi eksikliği mevcut olabilir. Nitekim mutasyon çalışmaları sonucu SRD5A2 tanısı alan hastalarımız vardır ve mutasyonlarını henüz çalışamadığımız muhtemel 5 α -redüktaz eksikliği olgularının bu oranı yükseltmiş olabileceğini düşünmekteyiz.

5.3. Laboratuvar

AIS olan prepubertal hastalarda genellikle serum testosteron ve LH konsantrasyonları normaldir (71). Pubertede serum LH ve T seviyeleri anormal olarak yükselir, ancak T/DHT oranı normal olarak kalır (72). AIS tanısı için testosteron biyosentez ve testosterondan DHT'a dönüşüm defektlerinin dışlanması gerekir. Pozitif bir hCG testi ile testosteron biyosentez defekti ekarte edilebilir, ancak subnormal bazal ya da hCG uyarılı test ile bu durum ekarte edilemeyebilir (73). Ayrıca, hCG uyarısı sonrası T/DHT oranı, 5 α -redüktaz eksikliğinde beklenen değerler ile örtüşerek, yalancı pozitif sonuç olasılığını artırır (74). Pubertal olan iki PAIS olgumuzda (olgu no #28, 29; ikiz olgular) LH ve testosteron konsantrasyonları belirgin olarak yüksekti (Tablo 9) ve bu iki olgumuzdaki androjen reseptör defekti moleküler olarak doğrulanmıştı (Tablo 7). Pubertal olan diğer 2 olguda (olgu no #21, 37) LH ve testosteron konsantrasyonları normal sınırlardaydı (Tablo

9). Bunlarda tüm AR geni sekanslanmadığından kesin moleküler tanı henüz konulamamıştır.

5 α -redüktaz eksikliğinde, serum testosteron konsantrasyonu normal ya da artmış iken, DHT konsantrasyonu düşüktür (72). Serum T/DHT oranı 5 α -redüktaz eksikliği olan hastalarda yüksektir ve bu oran hCG stimülasyonu sonrası daha da artabilir (75). İlginç olarak, klinik ve laboratuvar olarak biri PAIS (olgu no #34) diğeri CAIS (olgu no #35) düşünülen, T/DHT oranları normal sınırlarda olan ve ebeveynlerinde akraba evliliği olan iki kız kardeşte *SRD5A2* geninde aynı nokta mutasyonu saptandı (Tablo 7). Bu olgularda gerek bazal, gerekse hCG uyarılı T/DHT oranının yüksek olmaması 5 α -redüktaz eksikliği tanısında hormonal analizlerin güvenilirliğine gölge düşürmektedir.

Postpubertal hastalarda AIS tanısı koymada T x LH artışının yararlı olabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Normal testosteron prokürsörleri ve normal T/DHT oranı ile birlikte yüksek T x LH değeri olan hastalarda AR mutasyonu yakalama şansının daha yüksek olduğu bildirilmektedir (76,77). Ancak serimizde postpubertal olgumuz olmadığından bu parametreyi değerlendiremedik. Androjen duyarsızlığı olgularında FSH değerlerinde de yükselme beklenebilir. FSH konsantrasyonundaki yükselme muhtemelen seminiferöz tübülüslerin hasarından kaynaklanan inhibin B gibi nonsteroidal faktörlerin geribildirim bozmasına bağlanabilir. Serimizde #31 nolu hasta dışında FSH değeri yüksek olgumuz yoktu. Olgularımızın nispeten küçük yaşlarda olması nedeniyle testiküler dejenerasyonun henüz başlamamış olması bu durumu açıklayabilir.

Androjen duyarsızlığı ve kromozomal aberrasyonların birlikteliği nadirdir. Lower ve arkadaşları tarafından parsiyel androjen duyarsızlığı fenotipi ile uyumlu olan ve maternal olarak kalıtılan t(X;5)(q13;p15) translokasyonuna sahip iki erkek kardeş bildirilmiştir (104). Bu vakalarda X;5 translokasyonun X kromozomundaki kırılma noktası 30 kb'lik bir bölgede lokalizeydi ve bu bölge tanımlanmış bir gen ya da transkript içermemekteydi. Ancak, kırılma noktası AR geninin 5' ucundan yaklaşık 134 kb uzaklıktaydı. Bu kromozomal anomali sonucuna göre, bu translokasyonun AR geninin normal ekspresyonu ve tipik dış maskülinizasyondaki rolü için gerekli olan bir ya da daha fazla upstream regülatör elemanını silmiş olabileceği düşünülmektedir. Xu W. ve ark. tarafından X kromozomu inversiyonuna bağlı CAIS tanısı alan bir olgu bildirilmiştir. Bu hastanın annesi ve maternal amcasında da aynı invert X mevcuttu. Anne fenotipik olarak normal ve 46,inv(X),X karyotipine sahip iken, amcada CAIS fenotipi ve 46,inv(X),Y karyotipi mevcuttu. Moleküler sitogenetik analiz sonucunda, X inversiyon kırılma

noktalarından birinin androjen reseptör lokusu olan Xq11.2-12 içinde olduğu gösterilmiştir. FISH analizi ile de androjen reseptör genini içeren BAC klonunun bu inversiyon tarafından tahrip edildiği anlaşılmıştır. Kromozom inversiyonuna bağlı oluşan ilk CAIS olgusu olarak literatüre geçmiştir (78).

Karyotipi 46, XY, -7, -14, t(7:14), +mar olarak saptanan hastamızdaki parsiyel androjen direnci ile mevcut sitogenetik anomalisi arasında bir nedensellik kurulamamıştır. Hastalık için araştırılan *AR* geni ve *SRD5A2* geninin bu kromozomlar ile ilişkili olmaması nedeniyle bu kromozomal yapının rastlantısal olarak eşlik ettiğini düşünmekteyiz. Bireyin mozaik yapıda olup olmadığının ve meydana gelen translokasyon yapısının daha iyi anlaşılması için hastadan ve ebeveynlerinden tekrar sitogenetik analiz planlanmıştır. Literatürde bu karyotipe rastlayamamakla birlikte, bu tarz kromozomal birleşmeler insan genomunda az da olsa bulunmakta ve bu tarz kromozomal birleşmelerin veya translokasyonların dengeli olması durumunda bireyin kendisinde herhangi bir fenotipik sorun oluşmadığına dair bilgiler bulunmaktadır. Bireyin diğer kardeşlerinde bu anomalinin bulunmaması ise ebeveynlerde muhtemel kusur ile ilişki oranını azaltmaktadır.

Down sendromu ile birlikte mikropenis, kriptorşidizm, küçük testisler ve pubertal gelişme gecikmesi gibi seksüel anomalilerin sıklığında artış bildirilmekle birlikte (79,80), Down sendromu ile androjen duyarsızlığı ilişkisi bildirilmemiştir. Literatürde sadece bir yayında, klinik ve laboratuvar olarak parsiyel androjen duyarsızlığı düşünülen ve karyotipik yapıları 47,XY +21 olan üç vaka bildirilmiştir (81). Bununla birlikte bu vakaların androjen bağlama kapasiteleri ve androjen reseptör gen analizleri normal olarak bulunmuştur. Bizim serimizdeki Down sendromu ve PAIS vakasının mutasyon analizi çalışılmamış olmakla birlikte, bildirilen bu üç vaka ile birlikte ele alındığında, 21. kromozomun cinsel farklılaşmada ve testosteron yanıtında da rolü olabileceği düşünülmektedir.

47,XXY karyotipi ile karakterize Klinefelter sendromunun prevalansı 1400 canlı doğumda 1 civarındadır. Bu karyotipe sahip bireyler uzun boylu, önükoid vücut yapısına sahip, hafif mental retardasyonu ve küçük testisleri olan infertil erkeklerdir (82). Klinefelter sendromu ile androjen duyarsızlığının birlikteliği çok nadirdir ve bugüne kadar literatürde 7 olgu bildirilmiştir (83,84,85,86). İlginç olarak, serimizde 47,XXY karyotipine sahip 3 olgu (olgu no #33, 41 ve 42) vardı ve bunlardan ikisinin kardeşlerinde de AIS mevcuttu (#32 ve 33; 42 ve 43 nolu olgular kardeş). Bu olgulardan

biri CAIS iken (olgu no #33), diğerk ikisi (olgu no #41 ve 42) komplete yakın PAIS idi. Literatürde bildirilen olguların sadece ikisinde AR geni sekanslanmıştı. Olguların birinde AR geninde 2 ayrı mutasyon (Ekzon 4: c.2280C>T; p.Gln640Stop ve Ekzon 5: c.26.15 G>A; p.Trp751Stop) saptanırken (87), diğerkinde ekzon 5'te c.2560A>T (p.Gln733Leu) novel mutasyon olduğu ve olgunun annesinin de bu mutasyon için taşıyıcı olduğu bildirilmiştir (88).

AIS, X'e bağılı bir durumdur ve AR mutasyonları bakımından heterozigot olan (genlerden biri normal diğeri mutant) 46,XX dişiler normaldir. 47,XXY bir bireyde AIS fenotipini iki farklı hipotez ile açıklayabiliriz. İlki, bu bireyde iki X kromozomunda da mutasyona uğramış AR genlerinin bulunması tam veya parsiyel maternal izo-dizominin olabileceğini göstermektedir. Tam maternal izodizomi (çocukta bulunan iki X kromozomunun da anneden gelmesi) maternal mayoz II'de kardes kromatitlerin ayrılamaması (nondisjunction) veya X kromozomlarının postzigotik olarak erken fazlarda ayrılamamasından meydana gelebilir. Bu mekanizmaların Klinefelter sendromu olgularının sırasıyla %9 ve %3'ünden sorumlu olduğu bildirilmiştir (89). Rekombinasyon süreci mayoz I ayrılamamadan sonra olursa, parsiyel maternal izo-dizomi gerçekteşir. İkinci hipoteze göre ise bireyde iki farklı X kromozomu ve iki farklı AR alleli, ancak normal gen X'in inaktivasyon sürecine maruz kalarak fonksiyon göstermemiş olabilir. AR geninde normal sekans olan olgularda bu mekanizma daha geçerli olabilir (88).

5.4. Moleküler Analiz

Androjen reseptöründe (AR) mutasyon gösterilmeden androjen duyarsızlığı (AIS) tanısını koymak güçtür. Androjen duyarsızlığına neden olan AR mutasyonları, gen boyunca bazı sıcak noktalara yoğunlaşmıştır. Bugüne kadar androjen reseptörlerini ilgilendiren tanımlanmış 500'den fazla mutasyon www.mcgill.ca/androgendb web sayfasında depolanmaktadır. Bu mutasyonlardan bazıları androjen duyarsızlığı sendromu ile ilişkili iken, diğerkleri prostat kanseri, erkeklerde meme kanseri, spinal ve bulbar atrofi ve erkek infertilitesi gibi durumlar ile ilişkilidir. Biz de çalışma grubumuzdaki moleküler analizlere AR geninde en sık mutasyon bölgeleri (hot spot) olan 4 ve 5. ekzonları sekanslayarak başladık. Ancak, hiç bir hastada bu bölgelerde mutasyona rastlanmadı. Bu durumu hasta grubumuzun heterojen olması, grupta muhtemel 5 α -redüktaz enzim eksikliğı olgularının bulunması, multipl konjenital anomalisi olan olgularda mutasyona rastlanma olasılığının

daha az olması ve Türk popülasyonunda 46,XY DSD'de *AR* gen mutasyonları sıklığının ve mutasyon noktalarının bilinmemesi gibi nedenler ile açıklayabiliriz.

İlginç olarak PAIS kliniğine sahip, bir aileden 3 kardeşte de (27, 28, 29) *AR* geni allellerinde 2 ayrı nokta mutasyonu bulundu (Tablo 7). Bu iki farklı mutasyonun birlikteliği daha önce tanımlanmamış olmakla birlikte, her biri ayrı ayrı olarak androjen reseptör mutasyonları veritabanında bulunmaktadır. Ekzon 1'deki mutasyona sahip bireylerin dış genitalyasının normal erkek görünümde olduğu ve oligospermi ve/veya infertilite ile prezente oldukları bildirilmiştir. Ekzon 7'deki mutasyona sahip bireylerin ise klinik görünüm ve cinsiyet seçimleri oldukça farklılık göstermekte olup, aynı aileden vakalarda bile bu farklılık dikkati çekmektedir (90).

Otuz nolu olgumuzda ise *AR* geninin 3. ekzonunda arjinin ile lizin amino asitlerinin yer değiştirdiği bir nokta mutasyonu saptandı. Bu mutasyona sahip olduğu bildirilen 4 olgunun tümü, bizim olgumuzda olduğu gibi PAIS ile prezente olmuştu ve cinsel kimlikleri erkek olarak belirlenmişti (90).

Klinik olarak CAIS tanısı konan iki kız kardeşin (38, 39) *AR* gen analizlerinde ise 6. ekzonda bir nokta mutasyonu saptandı. Literatürde bildirilen bu mutasyona sahip olguların da tümünün CAIS olması (90), bu nükleotid değişikliği için (CGC→CAC) fenotip-genotip korelasyonunun geçerli olduğunu desteklemektedir.

Klinik ve endokrin özellikleri AIS ile uyumlu olan hastaların önemli bir kısmında *AR* geninin kodlama bölgesinde mutasyon saptanamamaktadır (47). Bazı hastalarda, bu durum özellikle hızlı tarama yöntemlerinin kullanıldığında karşılaşılan teknik ya da tanısal yetersizliklere bağlı olabilir, ancak *AR* kodlama bölgesinde mutasyonun gerçekten olmaması *AR* geninin henüz tanımlanmamış diğer bölgelerde (örn. promoter bölgeleri) bir defektin olabileceğini düşündürmektedir (71). Bu hasta grubunda diğer genlerin de androjen etkisinde rolü olabilir. Açıklanamayan 46,XY DSD vakalarında, *AR* geninde somatik mozaikizm ve post-reseptör defektleri de düşünülmelidir, çünkü bu hastaların bir kısmında aile öyküsü yoktur (91). Bizim de klinik olarak AIS düşünülen ve hem *AR* hem de *SRD5A2* geninde mutasyon saptayamadığımız olgularımız (olgu no #10, 12, 15) da bu mekanizmalar söz konusu olabilir.

Serimizde laboratuvar ve klinik olarak AIS düşünülen 2 kızkardeşin moleküler analizinde *SRD5A* genlerinin 1. ekzonlarında (olgu no #34, 35) bir nokta mutasyonu (Tyr91His) saptanarak 5 α -redüktaz enzim eksikliği tanısı konuldu. Bu olguların hCG uyarılı T:DHT oranları normal idi. 5 α -redüktaz enzim eksikliği olan hastalarda, 5 α -

redüktaz tip 1 enzimi veya tip 2 mutant enzimin rezidüal aktivitesi sayesinde DHT düzeyleri hiç bir zaman saptanamayacak kadar düşük olmaz ve hatta normal sınırlarda bile kalabilir (92). Ayrıca, parsiyel AIS olan hastalarda, DHT-bağımlı genital dokuların az gelişmiş olması nedeniyle T:DHT oranlarının 5α -redüktaz eksikliğindeki oranlara benzeyebilmesi (93), bu hastaların tanısını koymada moleküler analizlerin önemini ortaya koymaktadır.

5.5. Cinsiyet seçimi

Cinsel belirsizliği olan bir bebekte, hayatı tehdit eden adrenal yetersizliğin ekarte edilmesinden sonraki en önemli konu cinsiyet seçimidir. Bu bebeklerde cinsiyet seçimini belirleyen kesin kriterler yoktur. Çeşitli derecelerde virilizasyon yetersizliği olan XY bebeklerde cinsiyet seçimini etkileyen birçok faktör vardır (94). CAIS olguları hemen daima kız olarak yetiştirilirken, PAIS olgularında kültürel faktörler, ailenin beklentisi, hastanenin cerrahi deneyimi ve cerrahi prosedürlerdeki varyasyonlar ve belki de en önemlisi dışarıdan androjen tedavisine fallusun verdiği büyüme yanıtı devreye girmektedir (95,96). Brezilya’da yapılan 14 olguluk bir seride, tüm PAIS hastalarının doğumda belirlenen cinsiyeti puberteden sonra da sürdürdüğü ve bu seçimin fallus boyundan bağımsız olduğu bildirilmiştir (77). Genel olarak, komplete yakın PAIS olgularının bile erkek yönünde yetiştirilme eğilimi olduğunu söyleyebiliriz. Bizim serimizde de tanıları klinik olarak konan tüm CAIS olgularında cinsiyet kız, tüm PAIS olgularında ise erkek olarak belirlenmişti; hatta 4 olguda cinsiyet kızdan erkek yönüne çevrilmişti.

5α -redüktaz eksikliğinde durum biraz daha farklıdır. Kız olarak yetiştirilen olguların çoğunun pubertede artan virilizasyon nedeniyle erkek cinsiyeti benimsemeleri nadir değildir (97). Genetik olarak 5α -redüktaz eksikliği tanısı alan iki kardeş olgumuzda androjene fallik yanıt testi yapılmadığından cinsiyetleri kız olarak seçilmişti.

Androjen duyarsızlığı sendromunda *AR* gen çalışmaları ile ilgili olarak, gerek yerli gerek yabancı tıp dergilerinde ülkemizden yapılan bir çalışmaya rastlayamadık. Türkiye’den yapılan yayınlar genellikle ya hastaların klinik özellikleri ve eşlik anomalileri gibi olgu sunumları şeklinde (66,98) ya da infertilite veya Kennedy hastalığı gibi *AR*’nın cinsiyet gelişimi ile ilgili olmayan fonksiyonları ile ilişkili CAG tekrarları üzerineydi (99,100). Hastalarımızın tüm mutasyon çalışmaları tamamlandıktan sonra, çalışmamızın bu konudaki bir boşluğu dolduracağını düşünmekteyiz.

5 α -redüktaz tip 2 enzim eksikliğindeki mutasyon çalışmaları ile ilgili ülkemizden yayınlanan birkaç çalışma bulunmaktadır. İki kız kardeş olgumuzun *5SRDA2* geninde tanımladığımız Y91H değişimine (Tyr91His) neden olan ekzon 1'deki mutasyon www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez web sayfasındaki nükleotid bölümünde veritabanına girilmiş, ancak olguların klinik ve laboratuvar bilgileri yayınlanmamıştır.

Öcal ve ark. tarafından bildirilen bir çalışmada, aralarında akrabalık olmayan 6 olgunun (4 olgu bilateral inguinal herni, 2 olgu penoskrotal hipospadias) moleküler analizi çalışılmıştır. Bu hastaların beşinde *5SRDA2* geninde homozigot mutasyon (bir hastada ekzon 1'de Leu55Gln, bir hastada ekzon 3'te deltaMet157, bir hastada da intron 1'de splice bölge mutasyonu) saptanmış, 1 hastanın ise compound (bileşik) heterozigot (ekzon 1'de Leu55Gln ve ekzon 3'te Arg171Ser) olduğu bildirilmiştir. Diğer benzer çalışmalardaki sonuçlar ile birlikte ele alındığında, bu çalışmada erkek psödohermafroditizmi ile prezente olan Türk hastalarında *5SRDA2* gen analizinin (özellikle ekzon 1'de Leu55Gln ve ekzon 3'te deltaMet157) yapılması ve özellikle ülkemiz gibi akraba evliliğinin sık olduğu toplumlarda çocuklarına hastalıkları geçirebilmeleri nedeniyle homozigot asemptomatik kadın taşıyıcıların da taranması gerektiği sonucuna varılmıştır (101,102). Yine Türkiye'den bir çalışmada doğumda kuşkulu genitalyası olan ve herhangi bir tetkik yapılmadan kız olarak yetiştirilen ve adolesan yaşlarda inguinal herni nedeniyle getirilen iki kız kardeşin *SRD5A2* geninin 2. ekzonunda yeni bir missense (yanlış anlamlı) homozigot mutasyon bulunmuştur (103).

Sonuç olarak, 46 XY DSD olgularında testosteron biyosentez defektleri ekarte edilmiş hastalarda AIS ve 5 α -redüktaz eksikliği ayrımının, ve ayrıca CAIS ve PAIS ayrımının yalnızca klinik ve hormonal verilerle kesin biçimde yapılabilmesinin mümkün olmadığı ve kesin tanıda moleküler analiz yapılmasının gerekli olduğu sonucuna varılmıştır. Serimizde moleküler çalışması tamamlanan olgulardan altısında *AR* geni mutasyonu saptanmış olması dünyada olduğu gibi ülkemizde de 46,XY DSD olgularında AIS'nun öncelikli olarak düşünülmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca iki olgumuzda saptanan *SRD5A2* geni mutasyonu akraba evliliği olan olgularda T/DHT oranı normal olsa bile 5 α -redüktaz enzim eksikliğinin de moleküler yöntemle araştırılması gerektiğini vurgulamaktadır.

6. SONUÇLAR

1. 46,XY DSD'nin bilinen en sık nedeni androjen duyarsızlığı olmakla birlikte, yalnızca klinik ve hormonal verilerle tanı konmasında büyük güçlükler bulunmaktadır.
2. AIS düşünülen olguların PAIS ve CAIS olarak ayrılmasında hormonal veriler yararlı bulunmamıştır.
3. Endokrin testlere ve klinik görünümüne göre AIS ve 5 α -redüktaz enzim eksikliği tanısı arasında ayırım yapmak yanıltıcı olabilir. Bu nedenle kesin tanı koymak için genetik analiz yapılmalıdır.
4. Literatürde bildirilen AR geninin 4. ve 5. ekzonlarında yoğunlaşan mutasyon tipleri Türk toplumunda sık olmayabilir. Bu konu ile ilgili başka çalışmalara gereksinim vardır.
5. Serimizde moleküler çalışması tamamlanan olgulardan altısında AR geni mutasyonu saptanmış olması dünyada olduğu gibi ülkemizde de 46 XY DSD olgularında AIS'nun öncelikli olarak düşünülmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.
6. Ayrıca iki olgumuzda saptanan *SRD5A2* geni mutasyonu akraba evliliği olan olgularda T/DHT oranı normal olsa bile 5 α -redüktaz enzim eksikliğinin de moleküler yöntemle araştırılması gerektiğini vurgulamaktadır

7. KAYNAKLAR

1. Kupfer SR, Quigley CA, French FS. Male pseudohermaphroditism. *Semin Perinatol*. 1992 Oct;16(5):319-31.
2. Neri G, Opitz J. Syndromal (and nonsyndromal) forms of male pseudohermaphroditism. *Am J Med Genet*. 1999 Dec 29;89(4):201-9.
3. Weidemann W, Linck B, Haupt H, Mentrup B, Romalo G, Stockklauser K, Brinkmann AO, Schweikert HU, Spindler KD. Clinical and biochemical investigations and molecular analysis of subjects with mutations in the androgen receptor gene. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996; 45: 733–9.
4. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, et al., in collaboration with the participants in the International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. Consensus statement on management of intersex disorders. *Pediatrics* 2006; 118:814–815.
5. J. Larry Jameson, Dennis Casper. *Harrison's Endokrinoloji*. The McGraw Hill Companies p161. Pennsylvania, 2006.
6. Conn J, Gillam L, Conway G. Revealing the diagnosis of androgen insensitivity syndrome in adulthood. *BMJ* 2005; 331:628–630.
7. Blackless M, Charuvastra A, Derrtyck A, et al. How sexually dimorphic are we? Review and synthesis. *Am J Hum Biol* 2000; 13:260–268.
8. Sax L. How common is intersex? A response to Anne Fausto-Sterling. *J Sex Res* 2002; 39:174–178.
9. Thyen U, Lanz K, Holterhus PM, et al. Epidemiology and initial management of ambiguous genitalia at birth in Germany. *Horm Res* 2006; 66:195–203.

10. Pang SY, Wallace MA, Hofman L, et al. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics* 1988; 81:866–874.
11. Skakkebaek NE. Testicular dysgenesis syndrome. *Horm Res* 2003; 60:49.
12. Money J, Ehrhardt AA. Man and woman, boy and girl. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 1972.
13. Diamond M. A critical evaluation of the ontogeny of human sexual behavior. *Quarterly Rev Biol* 1965; 40:147–175.
14. Money J, Hampson JG, Hampson JL. Imprinting and the establishment of gender role. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1957; 77:333–336.
15. Byne W. Developmental endocrine influences on gender identity: implications for management of disorders of sex development. *Mt Sinai J Med* 2006; 73:950–959.
16. Cohen-Bendahan CCC, Van de Beek C, Berenbaum SA. Prenatal sex hormone effects on child and adult sex-typed behavior: methods and findings. *Neurosci Biobehav Rev* 2005; 29:353–384.
17. Meyer-Bahlburg HF. Gender and sexuality in congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30:55–171.
18. De Vries GJ, Rissman EF, Simerly RB, et al. A model system for study of sex chromosome effects on sexually dimorphic neural and behavioral traits. *J Neurosci* 2002; 22:9005–9014.
19. Hines M, Ahmed F, Hughes IA. Psychological outcomes and gender-related development in complete androgen insensitivity syndrome. *Arch Sex Behav* 2003; 32:93–101.

20. Federman DD: The biology of human sex differences. *N Engl J Med* 2006; 54:1507–1514.
21. Grumbach MM, Hughes IA, Conte FA: Disorders of sex differentiation; in Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, et al (eds): *Williams Textbook of Endocrinology*, 10th edition. Philadelphia, WB Saunders, 2003, pp 842–1002 .
22. Ottolenghi C, Omari S, Garcia-Ortiz JE, Uda M, Crisponi L, Forabosco A, Pilia G, Schlessinger D. Foxl2 is required for commitment to ovary differentiation. *Hum Mol Genet*. 2005 Jul 15;14(14):2053-62.
23. Cheng PK, Chanoine JP. Should the definition of micropenis vary according to ethnicity? *Horm Res* 2001;55:278–81.
24. Ahmed SF, Hughes IA: The genetics of male undermasculinisation. *Clin Endocrinol* 2002; 56: 1–18.
25. Krob G, Braun A, Kuhnle. True hermaphroditism: geographical distribution, clinical findings, chromosomes and gonadal histology. *Eur J Pediatr* 1994;153:2–10.
26. Shozu M, Akasofu K, Harada T, et al. A new cause of female pseudohermaphroditism: placental aromatase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:560–6.
27. Chang HJ, Clark RD, Bachman H. Chromosome mosaicism in 6,000 amniocenteses. *Am J Med Genet* 1989;32:506–13.
28. Laue L, Wu S-M, Kudo M, et al. A nonsense mutation of the human luteinizing hormone receptor gene in Leydig cell hypoplasia. *Hum Mol Genet* 1995;4:1429–33.
29. Hochberg Z, Chayen R, Reiss N, et al. Clinical, biochemical, and genetic findings in a large pedigree of male and female patients with 5 alpha-reductase 2 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2821–7.

30. Bangsboell S, Qvist I, Lebech PE, Lewinsky M. Testicular feminization syndrome and associated gonadal tumors in Denmark. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1992 Jan;71(1):63-6.
31. Boehmer AL, Brinkmann O, Brüggewirth H, van Assendelft C, Otten BJ, Verleun-Mooijman MC, Niermeijer MF, Brunner HG, Rouwé CW, Waelkens JJ, Oostdijk W, Kleijer WJ, van der Kwast TH, de Vroede MA, Drop SL. Genotype versus phenotype in families with androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Sep;86(9):4151-60. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Jul;87(7):3109.
32. Deeb A, Hughes IA. Inguinal hernia in female infants: a cue to check the sex chromosomes?. *BJU Int*. 2005 Aug;96(3):401-3.
33. Yong EL, Loy CJ, Sim KS. Androgen receptor gene and male infertility. *Hum Reprod Update*. 2003 Jan-Feb;9(1):1-7.
34. Ong YC, Wong HB, Adaikan G, Yong EL. Directed pharmacological therapy of ambiguous genitalia due to an androgen receptor gene mutation. *Lancet*. 1999 Oct 23;354(9188):1444-5.
35. Sinnecker GH, Hiort O, Nitsche EM, Holterhus PM, Kruse K. Functional assessment and clinical classification of androgen sensitivity in patients with mutations of the androgen receptor gene. German Collaborative Intersex Study Group. *Eur J Pediatr*. 1997;156: 7-14.
36. Wilson, JD, Harrod, MJ, Goldstein, JL, et al. Familial incomplete male pseudohermaphroditism, type 1. Evidence for androgen resistance and variable clinical manifestations in a family with the Reifenstein syndrome. *N Engl J Med* 1974; 290:1097.
37. Walker, AC, Stack, EM, Horsfall, WA. Familial male pseudohermaphroditism. *Med J Aust* 1970; 1:156.

38. Gardo, S, Papp, Z. Clinical variations of testicular intersexuality in a family. *J Med Genet* 1974; 11:267.
39. Griffin, JE. Testicular feminization associated with a thermolabile androgen receptor in cultured human fibroblasts. *J Clin Invest* 1979; 64:1624.
40. Mangelsdorf DJ, Thummel C, Beato C, et al: The nuclear receptor super-family: the second decade. *Cell* 83: 835, 1995.
41. Weinbauer GF, Gromoll J, Simoni M, Nieschlag E: Physiology of testicular function. p23, in. *Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction*, 2nd ed, Nieschlag E, Behre HM (eds), Springer, New York, 2000.
42. Wurtz JM, Bourguet W, Renaud JP, Vivat V, Chambon P, Moras Gronemeyer H. A canonical structure for the ligand-binding domain nuclear receptors. *Nat Struct Biol.* 3:87-94, 1996.
43. Choong CS, Wilson EM. Trinucleotide repeats in the human androgen receptor: a molecular basis for disease. *J Mol Endocrinol.* 21: 235-57,1998.
44. Gast A, Schneikert J, Cato AC. N-terminal sequences of the human androgen receptor in DNA binding and transrepressing functions. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 65:117-23, 1998.
45. Bullock LP, Bardin WC. Androgen receptors in testicular feminization. *J Clin Endocrinol Metab.* 1972 Dec;35(6):935-7.
46. Bardin CW, Bullock L, Schneider G, Allison JE, Stanley AJ. Pseudohermaphrodite rat: end organ insensitivity to testosterone. *Science.* 1970 Feb 20;167(921):1136-7.
47. Batch JA, Williams DM, Davies HR, Brown BD, Evans BA, Hughes IA, Patterson MN. Androgen receptor gene mutations identified by SSCP in fourteen subjects with androgen insensitivity syndrome. *Hum Mol Genet.* 1992 Oct;1(7):497-503.

48. La Spada AR, Wilson EM, Lubahn DB, Harding AE, Fischbeck KH. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature*. 1991 Jul 4;352(6330):77-9.
49. Beitel LK, Kazemi-Esfarjani P, Kaufman M, Lumbroso R, DiGeorge AM, Killinger DW, Trifiro MA, Pinsky L. Substitution of arginine-839 by cysteine or histidine in the androgen receptor causes different receptor phenotypes in cultured cells and coordinate degrees of clinical androgen resistance. *J Clin Invest*. 1994 Aug;94(2):546-54.
50. Marcelli M, Tilley WD, Wilson CM, Griffin JE, Wilson JD, McPhaul MJ. Definition of the human androgen receptor gene structure permits the identification of mutations that cause androgen resistance: premature termination of the receptor protein at amino acid residue 588 causes complete androgen resistance. *Mol Endocrinol*. 1990 Aug;4(8):1105-16.
51. Gottlieb B, Beitel LK, Trifiro MA. Variable expressivity and mutation databases: The androgen receptor gene mutations database. *Hum Mutat*. 2001 May;17(5):382-8.
52. Ayşehan Akıncı. Hormon Direnci. Mart Matbaası Birinci Basım p11. Haziran 2005, İstanbul.
53. McPhaul MJ; Marcelli M; Zoppi S; Griffin JE; Wilson JD. Genetic basis of endocrine disease. 4. The spectrum of mutations in the androgen receptor gene that causes androgen resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1993 Jan;76(1):17-23.
54. McPhaul MJ; Marcelli M; Zoppi S; Wilson CM; Griffin JE; Wilson JD. Mutations in the ligand-binding domain of the androgen receptor gene cluster in two regions of the gene. *J Clin Invest* 1992 Nov;90(5):2097-101.
55. Viner RM, Teoh Y, Williams DM, Patterson MN, Hughes IA. Androgen insensitivity syndrome: a survey of diagnostic procedures and management in the UK. *Arch Dis Child* 1997; 77: 305–309.

56. Von Prader A: Der Genitalbefund beim Pseudohermaphroditus feminus des kongenitalen adrenogenitalen Syndromes. *Helv Pediatr Acta* 1954;9:231–248.
57. Ng KL, Ahmed SF, Hughes IA. Pituitary-gonadal axis in male undermasculinisation. *Arch Dis Child*. 2000 Jan;82(1):54-8.
58. Pang S, Levine LS, Chow D, Sagiani F, Saenger P, New MI. Dihydrotestosterone and its relationship to testosterone in infancy and childhood. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979 May;48(5):821-6.
59. Camurdan AD, Oz MO, Ilhan MN, Camurdan OM, Sahin F, Beyazova U. Current stretched penile length: cross-sectional study of 1040 healthy Turkish children aged 0 to 5 years. *Urology*. 2007 Sep;70(3):572-5.
60. Morel Y, Rey R, Teinturier C, Nicolino M, Michel-Calemard L, Mowszowicz I, Jaubert F, Fellous M, Chaussain JL, Chatelain P, David M, Nihoul-Fékété C, Forest MG, Josso N. Aetiological diagnosis of male sex ambiguity: a collaborative study. *Eur J Pediatr*. 2002 Jan;161(1):49-59.
61. Alléra A, Herbst MA, Griffin JE, Wilson JD, Schweikert HU, McPhaul MJ. Mutations of the androgen receptor coding sequence are infrequent in patients with isolated hypospadias *J Clin Endocrinol Metab*. 1995 Sep;80(9):2697-9.
62. Jagiello G, Atwell J: Prevalance of testicular feminisation. *Lancet* 1962;i:329.
63. Pergament E, Heimler A, Shah P. Testicular feminisation and inguinal hernia. *Lancet*. 1973 Sep 29;2(7831):740-1.
64. Curry CJ, Jensen K, Holland J, Miller L, Hall BD. The Potter sequence: a clinical analysis of 80 cases. *Am J Med Genet*. 1984 Dec;19(4):679-702.
65. Berkovitz GD, Lee PA, Brown TR, Migeon CJ. Etiologic evaluation of male pseudohermaphroditism in infancy and childhood. *Am J Dis Child*. 1984 Aug;138(8):755-9.

66. Tokgoz H, Turksoy O, Boyacigil S, Sakman B, Yuksel E. Complete androgen insensitivity syndrome: report of a case with solitary pelvic kidney. *Acta Radiol.* 2006 Mar;47(2):222-5.
67. Nedkova V, Kovacheva K, Tanchev S, Totsev N, Simeonova M. [The testicular feminization syndrome combined with disseminated hemangiomatosis]. *Akush Ginekol (Sofia)*. 1996;35(4):35-7.
68. Sakauchi G, Kawai T, Aiba S, Anzai T, Oki T. [Testicular feminization with ventricular septal defect (VSD)]. *Kyobu Geka.* 1970 Apr 1;23(4):288-91.
69. Olcay Neyzi, Türkan Ertuğrul. *Pediatric 3. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri. Cilt 2 s947. İstanbul 2002.*
70. Ulusoy M, Tunçbilek E. Türkiyede akraba evlilikleri ve çocuk ölümlerine etkisi. *Nüfus Bilim Dergisi.* 1987;9:27.
71. Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB, el-Awady MK, Wilson EM, French FS. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocr Rev.* 1995 Jun;16(3):271-321.
72. Carrillo AA, Berkovitz GD, Danon M. Disorders of sexual differentiation. In: Lifshitz F, ed. *Pediatric Endocrinology*, 4th Ed. New York: Marcel Dekker, 2003; 319-345.
73. Labrie F, Sugimoto Y, Luu-The V, Simard J, Lachance Y, Bachvarov D, Leblanc G, Durocher F, Paquet N. Structure of human type II 5 alpha-reductase gene. *Endocrinology.* 1992 Sep;131(3):1571-3.
74. Ahmed SF, Cheng A, Hughes IA. Assessment of the gonadotrophin-gonadal axis in androgen insensitivity syndrome. *Arch Dis Child.* 1999 Apr;80(4):324-9.
75. Imperato-McGinley J, Peterson RE, Gautier T, Arthur A, Shackleton C. Decreased urinary C19 and C21 steroid 5 alpha-metabolites in parents of male

pseudohermaphrodites with 5 alpha-reductase deficiency: detection of carriers. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985 Mar;60(3):553-8.

76. Hiort O, Holterhus PM, Hörter T, Schulze W, Kremke B, Bals-Pratsch M, Sinnecker GH, Kruse K. Significance of mutations in the androgen receptor gene in males with idiopathic infertility. *Clin Endocrinol Metab.* 2000 Aug;85(8):2810-5.
77. Melo KF, Mendonça BB, Billerbeck AE, Costa EM, Inácio M, Silva FA, Leal AM, Latronico AC, Arnhold JJ. Clinical, hormonal, behavioral, and genetic characteristics of androgen insensitivity syndrome in a Brazilian cohort: five novel mutations in the androgen receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jul;88(7):3241-50.
78. Xu W, Robert C, Thornton PS, Spinner NB. Complete androgen insensitivity syndrome due to X chromosome inversion: a clinical report. *Am J Med Genet A.* 2003 Jul 30;120A(3):434-6.
79. Smith GF, Berg JM. Down's anomaly. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1976:40-4.
80. Lang DJ, Dyke DCV, Heide F, et al. Hypospadias and urethral abnormalities in Down syndrome. *Clin Pediatr* 1987;26:40-2.
81. R M Viner, N Shimura, B D Brown, A J Green, and I A Hughes. Down syndrome in association with features of the androgen insensitivity syndrome. *J Med Genet.* 1996 July; 33(7): 574–577.
82. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004;364:273-83.
83. Saavedra-Castillo E, Cortes-Gutierrez EI, Davila-Rodriguez MI, Reyes-Martinez ME, Oliveros-Rodriguez A. 47, XXY female with testicular feminization and positive SRY: a case report. *J Reprod Med* 2005;50: 138-40.

84. Muller U, Schneider NR, Marks JF, Kupke KG, Wilson GN. Maternal meiosis II nondisjunction in a case of 47, XXY testicular feminization. *Hum Genet* 1990;84:289-92.
85. GerliM, Migliorini G, Bocchini V, Venti G, Ferrarese R, Donti E, et al. A case of complete testicular feminisation and 47,XXY karyotype. *J Med Genet* 1979;16:480-3.
86. Bartsch-SandhoffM, Stephan L, Rohrborn G, Pawlowitzki IH, ScholzW. A case of testicular feminization with the karyotype 47, XXY (author's transl). *Hum Genet* 1976;31:59-65.
87. Uehara S, TamuraM, NataM, Kanetake J, HashiyadaM, Terada Y, et al. Complete androgen insensitivity in a 47, XXY patient with uniparental disomy for the X chromosome. *Am J Med Genet* 1999;86:107-11.
88. Girardin CM, Deal C, Lemyre E, Paquette J, Lumbroso R, Beitel LK, Trifiro MA, Van Vliet G. Molecular studies of a patient with complete androgen insensitivity and a 47,XXY karyotype. *J Pediatr*. 2009 Sep;155(3):439-43.
89. Jacobs PA, Hassold TJ, Whittington E, ButlerG, Collyer S, KestonM, et al. Klinefelter's syndrome: an analysis of the origin of the additional sex chromosome using molecular probes. *Ann Hum Genet* 1988;52:93-109.
90. <http://androgendb.mcgill.ca/AR23C.pdf>
91. Köhler B, Lumbroso S, Leger J, Audran F, Grau ES, Kurtz F, Pinto G, Salerno M, Semitcheva T, Czernichow P, Sultan C. Androgen insensitivity syndrome: somatic mosaicism of the androgen receptor in seven families and consequences for sex assignment and genetic counseling. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jan;90(1):106-11.
92. Thigpen AE, Davis DL, Milatovich A, et al. Molecular genetics of steroid 5 alpha-reductase 2 deficiency. *J Clin Invest* 1992;90:799-809.

93. Imperato-McGinley J, Peterson RE, Gautier T, et al. Hormonal evaluation of a large kindred with complete androgen insensitivity: evidence for secondary 5 alpha-reductase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:931-41.
94. Ahmed SF, Morrison S, Hughes IA. Arch Dis Child. Intersex and gender assignment; the third way? 2004 Sep;89(9):847-50.
95. Gottlieb B, Kaufman M, Pinsky L, Leboeuf G, Sotos JF. Extracellular correction of the androgen-receptor transformation defect in two families with complete androgen resistance. *J Steroid Biochem.* 1987 Sep;28(3):279-84.
96. Grino PB, Isidro-Gutierrez RF, Griffin JE, Wilson JD. Androgen resistance associated with a qualitative abnormality of the androgen receptor and responsive to high dose androgen therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989 Mar;68(3):578-84.
97. Imperato-McGinley J, Zhu YS. Androgens and male physiology the syndrome of 5alpha-reductase-2 deficiency. *Mol Cell Endocrinol.* 2002 Dec 30;198(1-2):51-9.
98. Baksu A, Kabukcuoglu F, Baksu B, Goker N. Bilateral sertoli cell adenoma and serous cyst in a patient with androgen insensitivity syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004 May 10;114(1):104-7.
99. Tufan AC, Satiroglu-Tufan NL, Aydinuraz B, Satiroglu MH, Aydos K, Bagci H. No association of the CAG repeat length in exon 1 of the androgen receptor gene with idiopathic infertility in Turkish men: implications and literature review. *Tohoku J Exp Med.* 2005 Jun;206(2):105-15.
100. Karaer H, Kaplan Y, Kurt S, Gundogdu A, Erdoğan B, Basak NA. Phenotypic differences in a large family with Kennedy's disease from the Middle Black Sea region of Turkey. *Amyotroph Lateral Scler.* 2008 Sep 26:1-6.
101. Ocal G, Adiyaman P, Berberoğlu M, Cetinkaya E, Akar N, Uysal A, Duman T, Evliyaoğlu O, Aycan Z, Lumbroso S, Sultan C. Mutations of the 5alpha-steroid

reductase type 2 gene in six Turkish patients from unrelated families and a large pedigree of an isolated Turkish village. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002 Apr;15(4):411-21.

102. Adiyaman PB, Ocal G, Cetinkaya E, Akar N, Uysal A, Duman T, Evliyaoğlu O, Aycan Z, Lumbroso S, Sultan C, Berberoğlu M. 5 alpha steroid reductase deficiency in Turkey. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2006 Aug;3 Suppl 3:462-9.
103. Bahceci M, Ersay AR, Tuzcu A, Hiort O, Richter-Unruh A, Gokalp D. A novel missense mutation of 5-alpha reductase type 2 gene (SRD5A2) leads to severe male pseudohermaphroditism in a Turkish family. *Urology.* 2005 Aug;66(2):407-10.
104. Lower KM, Kumar R, Woollatt E, Villard L, Gecz J, Sutherland GR, Callen DF: Partial Androgen Insensitivity Syndrome and t(X;5): Are There Upstream Regulatory Elements of the Androgen Receptor Gene? *Horm Res* 2004;62:208-214.
105. Imai A, Ohno T, Iida K, Ohsuye K, Okano Y, Tamaya T. A frame-shift mutation of the androgen receptor gene in a patient with receptor-negative complete testicular feminization: comparison with a single base substitution in a receptor-reduced incomplete form. *Ann Clin Biochem* 1995;32 (Pt 5):482-486.
106. Vilchis, F., Canto, P., Chávez, B., Ulloa-Aguirre, A. & Méndez, J.P. Molecular analysis of the 5 α -steroid reductase type 2 gene in a family with deficiency of the enzyme. *American Journal of Medical Genetics* 1997;69, 69-72.

7. EKLER

7.1. Etik Kurul Onayı

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ARAŞTIRMA ETİK KURULU

Sayı : B.30.2.MAR.0.01.02/AEK/ 701
Konu :

30.03.2007

Sayın Dr. Teoman AKÇAY

MAR-YÇ-2007-0081 protokol nolu “Erkek psödohermafroditizmli vakalarda androjen reseptör Gen ve 5 alfa redüktaz gen mutasyon çalışmaları “ isimli projeniz Fakültemiz Araştırma Etik Kurulu tarafından incelenerek onaylanmıştır.

Prof. Dr. Haner DİRESKENELİ
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Araştırma Etik Kurul Başkanı

7.2. Hasta Değerlendirme ve Takip Formu

Adı Soyadı				
Merkez		Protokol No		
Telefon				
Doğum tarihi				
İlk muayene tarihi		Yaşı		
Geliş yakınması				
Genital muayene (ilk)				
Eşlik eden anomali				
Meatus				
Vagen		Kordi:	Fallus boyu	
Prader evre		Tanner evre		
USG ve MRI			Mülleryen yapı	
Kromozom				
Akrabalık derecesi			Ailede başka olgu	
hCG testi (doz ve süre)		Test öncesi	Test sonrası	
	17OHP			
	LH			
	FSH			
	Testosteron			
	DHT			
	1,4 AS			
	SHBG			
	DHEAS			
	PRA			
	ACTH			
	Kortizol			
Cerrahi tarihi ve tipi				
Testosteron tedavisi		Doz	Süre	Fallus boyu
Son muayene tarihi				
Son Prader evre		Son Tanner evre		
Son genital muayene				
Cinsiyet seçimi	E E	K K	E K	K E
Klinik tanı				
Moleküler tanı				

7.3. Onam Formu

Sayın Veli,

Çocuğunuzda cinsel gelişim bozukluğu mevcuttur. Kromozom yapısı 46,XY yani genetik olarak erkek cinsiyet ile uyumludur, ancak bu her zaman görünüşteki cinsiyetinde erkek olduğu anlamına gelmeyebilir. Çocuğunuzun erkek ya da kız yönünde yetiştirme kararı için bir takım hormonal ve genetik testlerin de yapılması gereklidir. Ayrıca bu vakalarda erken tanı konulması uygun cinsiyet seçimi için çok önemlidir. Klinik ve laboratuvar değerlerine göre çocuğunuzda erkeklik hormonlarının (androjenler) üretimi normal, ancak bu hormonlara karşı bir direnç var gibi görülmektedir. Ancak laboratuvar sonuçları her zaman güvenilir olmayabilir, kesin tanının moleküler yöntemler ile konulması gerekmektedir. Bu testler pahalı ve sonuçları uzun sürede çıkan testlerdir.

Biz de araştırma amaçlı olarak, çocuğunuzda erkek hormonuna karşı bir direnç mi yoksa aktif erkeklik üretiminde bir yetersizlik mi olduğunu anlamak için moleküler (DNA) analiz yapmayı planladık. Bu testler için sadece çocuğunuzdan birkaç tüp kan alınacaktır ve bu kanlar başka bir amaçla kullanılmayacaktır. Ayrıca bu testler için sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. Çalışma için yerel etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılmasanız bile takip ve tedaviniz devam edecektir. Çalışmaya katılmayı kabul ediyorsanız lütfen bu formu imzalayınız.

Tarih:

Şahitler:

Doktor:

Veli (yakınlık derecesi):

İmza:

