



**T. C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**CİNSİYET DİSFORİSİ OLAN BİREYLERDE MİNÖR FİZİKSEL
ANOMALİLERİN VE OTİSTİK ÖZELLİKLERİN
İNCELENMESİ**

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

DR. YAŞİN KAVLA

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. ŞENOL TURAN

İSTANBUL – 2022

T. C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**CİNSİYET DİSFORİSİ OLAN BİREYLERDE MİNÖR FİZİKSEL
ANOMALİLERİN VE OTİSTİK ÖZELLİKLERİN
İNCELENMESİ**

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

DR. YASİN KAVLA

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. ŞENOL TURAN

İSTANBUL – 2022

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden çok şey öğrendiğim, psikiyatrinin kültürel kodlarının/sosyal yanlarının önemini her fırsatta vurgulayarak kendi kültürümüzle olan bağımızı güçlendiren, Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Mert Savrun'a,

Öğrencilik yıllarımızdan beri kapısını bizlere gülüyüzü ile açan, hayatımın birçok aşamasında derin tesirlerini hissettiğim, akademik çalışmaların her aşamasında bıkmadan, usanmadan titizliği ve disiplini ile bizlere birçok şey öğreten, asistanı olduğum için kendimi şanslı saydığım, bu tezin hazırlanma süreci boyunca yoğun emek ve gayretleri ile de beni destekleyen, değerli ağabeyim, tez danışmanım, hocam Doç. Dr. Şenol Turan'a,

Rahle-i tedrisatından geçme imkanı bulduğum için kendimi bahtiyar saydığım, işini farz-ı kifaye bilerek kendi çizgisini bizlere en doğru biçimde aktaran, muhterem hocam Prof. Dr. Alaattin Duran'a,

Gülüyüzü, nezaketi ve uzmanlık eğitimimize sağladığı kıymetli katkılar için, değerli hocam Prof. Dr. Neşe Kocabaşoğlu'na,

Çok güzel kullandığı Türkçesi ile bilgi ve deneyimlerini bizlerden esirgemeyen, değerli hocam Prof. Dr. Reha Bayar'a,

Bizlere geniş nöropsikiyatri müktesebatı ile perspektif kazandıran, hastalarını sabırla dinleyerek örnek olan, tecrübesinden ve bilgisinden istifadeye mazhar olduğum, kıymetli hocam Doç. Dr. Burç Çağrı Poyraz'a,

Henüz stajyeri iken psikiyatriyi bana sevdiren, asistanı olduğum süreçte birçok “zor hastayı” beraber takip etme fırsatı bulduğum, bu vesile ile çok kıymetli klinik birikimini ve bakış açısını bana aktararak gelişime katkıda bulunan, değerli hocam Doç. Dr. Cânâ Aksoy Poyraz'a,

Bilgisinden, görgüsünden çok şey öğrendiğim, asistanlık sürecimde zorlandığım her noktada kapısını aşındırdığım, ağabey şefkati ile teskin ederek bu süreci benim için kolaylaştıran, değerli hocam Doç. Dr. Ömer Faruk Demirel'e,

Tezimin istatistik sürecinde her an yardımlarını gördüğüm, değerli hocalarım Doç. Dr. Murat Boysan ve Doç. Dr. Şakir Gıca'ya

Akademik çalışma sürecinde birlikte bulunma fırsatını bana veren, çok kıymetli hocalarım; Prof. Dr. Pınar Kadioğlu, Prof. Dr. Melda Bozluolçay, Prof. Dr. Uğur Uygunoğlu ve Prof. Dr. Gülçin Benbir Şenel'e,

Yoğun poliklinik şartlarında bile zaman ayırarak, tez sürecimde katılımcıları birlikte değerlendirdiğimiz, kıymetli asistan arkadaşım Dr. Ali Tarık Altunç başta olmak üzere, tüm asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan çok büyük keyif aldığım, iki son zaman beyefendisi Uzm. Dr. Tarık Sağlam ve Uzm. Dr. Tuncay Sandıkçı ağabeylerime,

Her zaman işlerimizi kolaylaştıran, birçok zahmetli işimizde kahrımızı çeken, cevval, becerikli ağabeyimiz Sn. Mustafa Kaya 'ya,

Klinikte çalışmayı bizler için kolaylaştıran, fedakâr ve çalışkan hemşire, personel, güvenlik görevlisi ve sekreterlerimize,

Yanında yüksek sesle düşünebildiğim, gerçek bir dost, Dr. Aykut Yankuncu 'ya,

Muhterem annem, babam ve ağabeyime,

Bir ömrü paylaşmaktan büyük mutluluk duyduğum, tez sürecindeki desteği ve sabrı için eşim Büşra Hanım 'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

*Dr. Yasin Kavla
Kasım 2022, Üsküdar*

İÇİNDEKİLER

kısaltmalar	i
TABLO LİSTESİ	iii
ETİK KURUL KARARI	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. TERMİNOLOJİ	4
2.1.1. Kavramlar	4
2.1.1.1. Biyolojik-Bedensel Cinsiyet	4
2.1.1.2. Toplumsal Cinsiyet	4
2.1.1.3. Cinsiyet Kimliği	5
2.1.1.4. Cinsiyet Rolü ve İfadesi	6
2.1.1.5. Cinsel Yönelim	6
2.1.2. Tanımlar	7
2.1.2.1. Toplumsal Cinsiyet ve Cinsiyet Kimliği ile İlgili Tanımlar	7
2.1.2.2. Cinsiyet Rolü ve İfadesi ile İlgili Tanımlar	9
2.1.2.3. Cinsel Yönelimle İlgili Tanımlar	10
2.1.3. Tanılar	10
2.1.3.1. Biyolojik-Bedensel Cinsiyetle ilgili Tanılar	10
2.1.3.2. Toplumsal Cinsiyet ve Cinsiyet Kimliği ile İlgili Tanılar	12
2.2. CİNSİYET DİSFORİSİ	13
2.2.1. Tarihçe	13
2.2.2. Tanı ve Sınıflandırma Sistemlerindeki Yeri	16
2.2.2.1. DSM Tanı Sistemindeki Yeri ve Tanı Kriterleri	16
2.2.2.2. ICD Tanı Sistemlerindeki Yeri ve Tanı Kriterleri	19
2.2.2.3. WPATH ve SOC-7	20
2.2.3. Klinik Görünümler	21
2.2.4. Epidemiyoloji	25
2.2.5. Etiyoloji	28
2.2.5.1. Nöroendokrin ve Nöroimmun Araştırmalar	28
2.2.5.2. Nörogörüntüleme Araştırmaları	32
2.2.5.3. Genetik Araştırmalar	35
2.2.5.4. Psikososyal Araştırmalar	38
2.2.6. Türkiye'deki Yasal Prosedür	40
2.3. MİNÖR FİZİKSEL ANOMALİLER	40
2.3.1. Tanım	40
2.3.2. Minör Fiziksel Anomalilerin Kökeni ve Oluşumu	42
2.3.3. Ruhsal Hastalıklarda Minör Fiziksel Anomaliler	44
2.3.3.1. Şizofreni ve Minör Fiziksel Anomaliler	44
2.3.3.2. Affektif bozukluklar ve Minör Fiziksel Anomaliler	44
2.3.3.3. Nörogelişimsel Bozukluklar ve Çeşitli Davranışsal Durumlarda Minör Fiziksel Anomaliler	45
2.3.3.4. Otizm Spektrumu ve Minör Fiziksel Anomaliler	46
2.3.4. Minör Fiziksel Anomalilerin Cinsiyete Özgü Farklılıkları	47
2.3.5. Pedofilide Minör Fiziksel Anomaliler	48
2.4. OTİZM SPEKTRUMU	48
2.4.1. Otizm ve Otizm Spektrum Bozukluğu	48
2.4.2. Otistik Trait ve Geniş Otizm Fenotipi	49
2.4.3. Otizm ve Cinsiyet Disforisi İlişkisi	50
3. GEREÇ VE YÖNTEM	53
3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	53
3.2. ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ	53
3.2.1. Cinsiyet Disforisi Grubu Örneklem Seçimi	53
3.2.2. Kontrol Grubu Seçimi	54
3.3. ARAŞTIRMADA KULLANILAN ÖLÇÜM ARAÇLARI	55
3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu	55

3.3.2. Utrecht Cinsiyet Disforisi Ölçeği (UCDÖ)	56
3.3.3. Waldrop Minör Fiziksel Anomali Ölçeği (WMFAÖ)	56
3.3.4. Otizm Spektrum Anketi (OSA)	57
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	58
4. BULGULAR	60
4.1. SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	60
4.2. DİSFORİ ŞİDDETİ, OTİSTİK ÖZELLİKLER VE MİNÖR FİZİKSEL ANOMALİLERİN CD'Lİ VE CİSGENDER GRUPLARI ARASINDA DEĞERLENDİRİLMESİ	70
4.2.1. Utrecht Cinsiyet Disforisi Ölçeği (UCDÖ) Değerlendirilmesi	70
4.2.2. Otizm Spektrum Anketi (OSA) Değerlendirilmesi.....	71
4.2.3. Minör Fiziksel Anomalilerin (MFA) Değerlendirilmesi.....	73
4.3. UCDÖ PUANLARI İLE MFA TOPLAM VE BÖLGESEL PUANLARI ARASINDAKİ KORELASYON ANALİZLERİ	81
4.4. UCDÖ PUANLARI İLE OSA TOPLAM VE ALT ÖLÇEKLERİ ARASINDAKİ KORELASYON ANALİZLERİ	82
4.5. MFA TOPLAM VE BÖLGESEL PUANLARI İLE OSA TOPLAM PUANLARI ARASINDAKİ KORELASYON ANALİZLERİ	83
5. TARTIŞMA	84
5.1. SOSYODEMOGRAFİK VE OBSTETRİK ÖZELLİKLERİN İNCELENMESİ.....	84
5.2. CD'Lİ VE CİS-BİREYLER ARASINDA OTİSTİK ÖZELLİKLERİN İNCELENMESİ.....	85
5.3. CD'Lİ VE CİS-BİREYLER ARASINDA MİNÖR FİZİKSEL ANOMALİLERİN İNCELENMESİ.....	89
5.4. CD'Lİ BİREYLERDE DİSFORİ ŞİDDETİ İLE OTİSTİK ÖZELLİKLER VE MFA'LARIN İLİŞKİSİ	94
5.5. CD'Lİ BİREYLERDE OTİSTİK ÖZELLİK MFA İLİŞKİSİ	95
5.6. GÜÇLÜ YÖNLER VE KISITLILIKLAR	95
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	97
7. KAYNAKÇA	99
8. EKLER.....	130
EK-1: SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU	130
EK-2: UTRECHT CİNSİYET DİSFORİSİ ÖLÇEĞİ (UCDÖ)	131
EK-3: WALDROP MİNÖR FİZİKSEL ANOMALİ ÖLÇEĞİ (WMFAÖ).....	132
EK-4: OTİZM SPEKTRUM ANKETİ (OSA)	133
9. ÖZGEÇMİŞ.....	137
10. İNTİHAL RAPORU	138

KISALTMALAR

2D:4D	: İşaret Parmağının Yüzük Parmağına Oranı
ADS	: Androjen Duyarsızlığı Sendromu
APA	: American Psychiatric Association
AR	: Androjen Reseptörü
BB	: Bipolar Bozukluk
BTSc	: Bed Nucleus of the Stria Terminalis
CD	: Cinsiyet Disforisi
CGB	: Cinsiyet Gelişim Bozukluğu
DEHB	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
DSD	: Disorders of Sex Development
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DTI	: Diffusion Tensor Imaging
EKCD	: Erkekten Kadına Cinsiyet Disforisi
FV	: Fenogenetik Varyant
GOF	: Geniş Otizm Fenotipi
HBIDGA	: Harry Benjamin Uluslararası Cinsiyet Disforisi Birliği
ICD	: International Classification of Diseases
INAH3	: 3rd İnterstitial Nucleus of the Anterior Hypothalamus
JAMA	: Journal of the American Medical Association
KAH	: Konjenital Adrenal Hiperplazi
KECD	: Kadından Erkeğe Cinsiyet Disforisi
MFA	: Minör Fiziksel Anomali
MM	: Minör Malformasyon
MÖ	: Milattan Önce
MS	: Milattan Sonra
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
ORT	: Ortalama
OSA	: Otizm Spektrum Anketi
OSB	: Otizm Spektrum Bozukluğu
ÖR	: Östrojen Reseptörü

ROGD	: Hızlı Başlangıçlı Cinsiyet Disforisi
SOC	: Standards of Care
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SRS	: Sosyal Yanıtlılık Ölçeği
SS	: Standart Sapma
UMD	: Unipolar Major Depresyon
WMFAÖ	: Waldrop Minör Fiziksel Anomali Ölçeği
WPATH	: World Professional Association for Transgender Health
ZY	: Zihinsel Yetersizlik



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. DSM-5 Gençlerde ve Erişkinlerde Cinsiyet Disforisi Tanı Kriterleri	18
Tablo 2. ICD-10 Transseksüalizm Tanı Kriterleri	19
Tablo 3. ICD-11 Gençlerde ve Erişkinlerde Cinsiyet Uyumsuzluğu Tanı Kriterleri	20
Tablo 4. Çalışma Grubunun Genel Dağılımı	60
Tablo 5. CD’li Grubun CD Başlangıç Yaşı Ve Kliniğe Başvuru Yaşı Açısından İncelenmesi	60
Tablo 6. Çalışma Gruplarına Göre Bireylerin Yaş, Doğumda Anne Yaşı ve Doğumda Baba Yaşlarının Dağılımı.....	61
Tablo 7. Çalışma Gruplarına Göre Bireylerin Medeni Durum, Eğitim Düzeyi, Meslek, Çalışma Durumu, Cinsel Yönelim ve El Tercihlerinin Dağılımı.....	62
Tablo 8. Çalışma Gruplarına Göre Bireylerin Psikiyatriye Başvuru Durumlarının, Psikiyatrik Tanılarının, Ailede Nörogelişimsel Hastalık Öyküleri ve Tanılarının, Alkol ve Madde Kullanımlarının Dağılımı	63
Tablo 9. Çalışma Gruplarına Göre Bireylerin Bazı Obstetrik Özelliklerinin Dağılımı	64
Tablo 10. EKCD, KECD, Cis-Erkek ve Cis-Kadın Olmak Üzere Dört Grubun Yaş, Doğumda Anne Yaşı ve Doğumda Baba Yaşının Dağılımı	66
Tablo 11. EKCD, KECD, Cis-Erkek ve Cis-Kadın Olmak Üzere Dört Grubun Medeni Durum, Eğitim Düzeyi, Meslek, Çalışma Durumu, Cinsel Yönelim ve El Tercihlerinin Dağılımı.....	66
Tablo 12. EKCD, KECD’li Bireylerin Psikiyatriye Başvuru Durumlarının, Psikiyatrik Tanılarının, Ailede Nörogelişimsel Hastalık Öyküleri ve Tanılarının, Alkol ve Madde Kullanımlarının Dağılımı	68
Tablo 13. EKCD, KECD, Cis-Erkek ve Cis-Kadın Olmak Üzere Dört Grubun Bazı Obstetrik Özelliklerinin İncelenmesi	69
Tablo 14. Çalışma Gruplarına Göre UCDÖ Toplam Puanının Değerlendirilmesi	70
Tablo 15. EKCD, KECD, Cis-Erkek ve Cis-Kadın Olmak Üzere Dört Grubun UCDÖ Toplam Puanlarının Değerlendirilmesi	71
Tablo 16. Çalışma Gruplarına Göre OSA Toplam ve OSA Alt Ölçek Puanlarının Değerlendirilmesi.....	71
Tablo 17. EKCD, KECD, Cis-Erkek ve Cis-Kadın Olmak Üzere Dört Grubun OSA Toplam ve OSA Alt Ölçek Puanlarının Değerlendirilmesi.....	73
Tablo 18. Çalışma Gruplarına Göre MFA Toplam ve MFA Bölgesel Puanlarının Değerlendirilmesi.....	74
Tablo 19. EKCD, KECD, Cis-Erkek ve Cis-Kadın Olmak Üzere Dört Grubun MFA Toplam ve MFA Bölgesel Puanlarının Değerlendirilmesi.....	75
Tablo 20. Çalışma Gruplarına Göre Baş Çevresinin Değerlendirilmesi.....	76

Tablo 21. EKCD, KECD, Cis-Erkek ve Cis-Kadın Olmak Üzere Dört Grubun Baş Çevresinin Değerlendirilmesi	76
Tablo 22. Çalışma Gruplarında MFA'ların Dağılımı	79
Tablo 23. EKCD, KECD, Cis-Erkek ve Cis-Kadın Olmak Üzere Dört Grupta MFA'ların Dağılımı	80



ÖZET

Amaç: Bireyin doğumda belirlenmiş olan cinsiyeti ile cinsiyet kimliği arasındaki uyumsuzluk sonucu yaşadığı yoğun sıkıntı Cinsiyet Disforisi (CD) olarak tanımlanmıştır. CD'nin biyolojik ve psikososyal yönleri olan çok faktörlü bir etiolojisinin olduğu öne sürülmekte, nörogelişimsel yanının olabileceği ifade edilmektedir. Bu çalışmada, CD'nin nörogelişimsel yönü hakkında bilgi vereceği düşünülerek, CD'li bireylerin minör fiziksel anomaliler (MFA) ve otistik özellikler bakımından birbirleriyle ve cisgender bireylerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamızın vaka grubu Cinsiyet Disforisi Polikliniğine ardışık olarak başvuran, çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 48 erkekten kadına cinsiyet disforili (EKCD) ve 60 kadından erkeğe cinsiyet disforili (KECD) olmak üzere toplam 108 CD tanılı bireyden oluşmaktadır. Kontrol grubu ise 60 cisgender kadın ve 57 cisgender erkek olmak üzere toplam 117 gönüllü kişiden oluşmaktadır. Çalışmaya dahil edilen vaka ve kontrol grubundan sosyodemografik veri formunu, biyolojik cinsiyetlerine göre uygun Utrecht Cinsiyet Disforisi Ölçeği (UCDÖ) versiyonunu, Otizm Spektrum Anketini (OSA) doldurmaları istenmiştir. Katılımcılardaki MFA'ları değerlendirmek için Waldrop Minör Fiziksel Anomali Ölçeği (WMFAÖ) uygulanmıştır. Veriler SPSS 22.0 paket programı kullanılarak analiz edilmiştir.

Bulgular: UCDÖ puan ortalamaları EKCD'li bireylerde 56,83, KECD'li bireylerde 58,23 olarak tespit edildi. CD'li grubun OSA-Toplam ve OSA-İletişim puanları kontrol grubuna kıyasla, anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,002$, $p<0,001$). KECD'li bireylerde OSA-Toplam puanın cis-erkeklerle benzer, cis-kadınlara göre ise daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,923$, $p=0,014$). EKCD'li bireylerde cis-kadınlardan anlamlı olarak daha yüksek OSA-Toplam puanı gözlemlendi ($p=0,031$). Grupların MFA'lar bakımından karşılaştırmaları, toplam MFA puanının, kraniyofasiyal bölge MFA puanının ve periferik MFA puanının CD'li grupta cisgender gruba kıyasla daha sık olduğunu göstermiştir (her biri için $p<0,001$). KECD'li grup, cis-gender kontrollere göre daha yüksek toplam MFA puanı, kraniyofasiyal bölge MFA puanı, periferik MFA puanına sahip bulundu. EKCD'li grupta toplam

MFA puanı, kraniyofasyal bölge MFA puanı, cis-gender kontrollerden anlamlı olarak daha yüksek izlendi. EKCD’li grubun periferik MFA puanı KECD’li gruba benzer olup, cis-gender kontrollerden daha yüksek izlendi.

Sonuç: Çalışmamız CD’li grubun cisgender bireylere kıyasla, daha fazla otistik özellik sergilediğini ve daha yüksek MFA skoruna sahip olduğunu göstermektedir. CD’li grupta gerek MFA’ların gerekse de otistik özelliklerin daha fazla görülmesi, CD’nin altında yatan olası nörobiyolojik mekanizmalarla ilgili önemli bilgiler sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Atipik Nörogelişim, Cinsiyet Disforisi, Minör Fiziksel Anomaliler, Otistik Özellikler



ABSTRACT

Aim: Gender Dysphoria (GD) has been defined as the persistent discomfort experienced by the individual as a result of the inconsistency between the sex assigned at birth and gender identity. It is suggested that GD has a multifactorial etiology with biological and psychosocial aspects, and it is stated that it may have a neurodevelopmental aspect. In this study, we aimed to compare individuals with GD with each other and with cisgender individuals in terms of minor physical anomalies (MPA) and autistic traits in order to provide information about the neurodevelopmental aspect of GD.

Method: The case group of our study consisted of a total of 108 individuals with GD, 48 male assigned at birth with GD (MaBGD) and 60 female assigned at birth with GD (FaBGD), who consecutively applied to the Gender Dysphoria Outpatient Clinic, met the inclusion criteria and agreed to participate in the study. The control group consists of a total of 117 volunteers, 60 of whom are cisgender women and 57 are cisgender men. The case and control groups included in the study were asked to fill out the sociodemographic data form, the appropriate Utrecht Gender Dysphoria Scale (UGDS) version according to their sex, and the Autism Spectrum Quotient (AQ). The Waldrop Minor Physical Anomaly Scale (WMPAS) was applied to assess the MPAs in the participants. The data were analyzed using the SPSS 22.0 package program.

Results: The mean UGDS score was found to be 56.83 in individuals with MaBGD and 58.23 in individuals with FaBGD. The AQ-Total and AQ-Communication scores of the GD group were found to be significantly higher than the control group ($p=0.002$, $p<0.001$, respectively). AQ-Total score was found to be similar to cis-men and higher than cis-women in individuals with FaBGD ($p=0.923$, $p=0.014$, respectively). A significantly higher AQ-Total score was observed in individuals with MaBGD than in cis-females ($p=0.031$). Comparisons of the groups in terms of MPAs showed that the total MPA score, the craniofacial region MPA score, and the peripheral MPA score were more frequent in the GD group than in the cis-gender group ($p<0.001$ for each). The FaBGD group had significantly higher total MPA score, craniofacial region MPA score and peripheral MPA score compared to cis-gender controls. Total MPA score,

craniofacial region MPA score were significantly higher in the MaBGD group than in the cis-gender controls. The peripheral MPA score of the group with MaBGD was similar to the group with FaBGD and was higher than the cis-gender controls.

Conclusion: Our study shows that the GD group exhibits more autistic traits and has a higher MPA score compared to cisgender individuals. The higher incidence of both MPAs and autistic traits in the GD group may provide important information about the possible neurobiological mechanisms underlying GD.

Keywords: Atypical Neurodevelopment, Autistic Traits, Gender Dysphoria, Minor Physical Anomalies



1. GİRİŞ

Cinsiyet Disforisi (CD), Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından yayınlanan Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El kitabı, beşinci versiyonunda (DSM-5), bireyin doğumda belirlenmiş olan cinsiyeti ile cinsiyet kimliği arasındaki uyumsuzluk sonucu, yaşadığı yoğun sıkıntı ve zorlanma hissi olarak tanımlanmıştır [1]. Bu durum Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yayınlanan Uluslararası Hastalık Sınıflaması, on birinci versiyonda (ICD-11) Cinsiyet Uyumsuzluğu (*Gender Incongruence*) ismi ile “Cinsel Sağlıkla İlgili Durumlar” bölümü içinde yer almış ve “bireyin doğumda belirlenen cinsiyeti ile deneyimlediği cinsiyet arasında devamlı bir uyumsuzluk hali” olarak tanımlanmıştır [2]. CD’nin yaygınlığı DSM-5’te, doğumda belirlenen cinsiyeti erkek olan erişkinler için %0,005-0,014, kadın olan erişkinler için %0,002-0,003 olarak belirtilmiştir. Bölgesel farklılıklar olmakla beraber yakın tarihli çalışmalar CD için 9,3-27,7/100.000 arasında değişen, daha yüksek yaygınlık oranları bildirmiştir [3,4].

Son yıllarda CD’nin gelişiminin kökenleri, nörobilimin önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir. CD’nin hem biyolojik ve hem de psikososyal yönleri olan çok faktörlü bir etiyojisinin olduğu belirtilmekte, nörogelişimsel yanının olabileceği ifade edilmektedir [5–7]. CD nörobiyolojisine odaklanan artan sayıda araştırma, CD gelişiminin ebeveyn tutumları gibi çevresel faktörlerden ziyade biyolojik faktörlerle daha yakından ilişkili olduğunu öne sürmektedir [8–10].

CD’nin etiyojisini araştıran nöroendokrin ve nöroimmün çalışmalar, prenatal dönemde maruz kalınan atipik androjen seviyelerinin ve immün yanıtın beyin cinsel farklılaşmasını etkilediğini, cinsiyet hoşnutsuzluğu hissinin, doğum öncesi fetüs beyнинin atipik cinsel farklılaşmasından kaynaklanabileceğini ileri sürmektedir [11–13]. Nörogörüntüleme çalışmalarında da bu bireylerin beyinlerinde atipik cinsel farklılaşmayı destekler nitelikte, cinsel açıdan dimorfizm gösterdiği bilinen kimi yapıların feminize/yetersiz maskülinize veya maskülinize/yetersiz feminize olduğu izlenmektedir [14]. Yakın tarihli bir yapısal beyin görüntüleme araştırmasında ise; CD’li bireylerin beyin yapılarının yalnızca erkek-kadın spektrumunun herhangi bir tarafına doğru kaymadığı, bu bireylerin beyin yapılarının daha ziyade kendine özgü bir yapı gösterdiği öne sürülmüştür [15]. Ayrıca genetik araştırmalarda CD’li bireylerin androjen reseptör (AR) geni, östrojen reseptör beta (ÖRβ) geni gibi çeşitli genlerde seks steroid hormonlarının sentezini ve işlevini etkileyebilecek

polimorfizmlere sahip olduğu bulunmuştur. Bunun yanında bulgular CD'nin gelişiminin, cinsiyet hormonu sinyalizasyonunda yer alan birkaç genin katkıda bulunduğu oligogenik bir süreç sonucunda olabileceğine işaret etmektedir [16,17]. CD etiolojisinde epigenetiğin yerini inceleyen bir araştırmada beyin gelişimi ve nörogenezde etkili 4 gende (SLC6A20, PLEKHA5, NHLH1 ve MPPED2) kontrol grubuna göre anlamlı farklılık oluşturan metilasyon profili izlenmiştir [7]. CD'li bireylerde genetik ve epigenetik değişikliklerin erken gelişimin kritik bir döneminde beyin gelişimini etkileyebileceği ve nörogelişimsel süreci farklılaştırabileceği ifade edilmiştir [7].

Minör fiziksel anomaliler (MFA), prenatal kökenli, ciddi tıbbi veya kozmetik sorunlar oluşturmeyen, hafif, morfogenez hatalarıdır [18–20]. MFA'lar; organogenez sırasında (14. gebelik haftasından önce) gelişen “Minör Malformasyonlar” (MM) ve organogenez sonrasında (14. gebelik haftasından sonra) gelişen “Fenogenetik Varyantlar” dan (FV) oluşmaktadır [21]. İntrauterin dönemde MFA'ların karşılığı olan yapılar ile Merkezi Sinir Sistemini (MSS) oluşturan nöral tüp aynı ektodermden gelişmektedir. Bunun yanında gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinin erken döneminde hem MFA'lar ortaya çıkmakta hem de beyin gelişiminin önemli bir kısmı tamamlanmaktadır [22]. Bu zamansal ve kökensel örtüşmeden hareketle MFA'ların, gelişen beynin uğramış olduğu genetik ve çevresel prenatal hasar ile erken nöral gelişimdeki bozulmayı yansıttığı, böylece kökeni erken beyin gelişimine dayanan bozuklukların patofizyolojisi hakkında bilgi verici olabileceği belirtilmiştir [22,23]. Bu amaçla şizofreni, bipolar bozukluk (BB), otizm spektrum bozukluğu (OSB), zihinsel yetersizlik (ZY), pedofili gibi çeşitli psikiyatrik ve davranışsal bozukluklarda MFA'lar araştırılmıştır [19,24–30].

Otistik özellikler (*autistic traits*) ise, OSB tanısı için eşikaltı düzeyde kalan ve OSB tanısı sınırlarını aşarak daha geniş bir popülasyona yayılan klinik belirtileri tanımlamak için kullanılmaktadır. Alanyazın incelendiğinde son yıllarda CD'li bireylerin otistik özellikler gösterme eğiliminde olduklarına işaret eden araştırmaların ve bilgilerin arttığı gözlenmektedir [31–34]. Yakın zamanlı bir meta-analizde hem CD'li çocuk ve ergen bireylerin hem de CD'li yetişkin bireylerin CD olmayan kontrollere göre daha fazla sayıda otistik özelliğe sahip olduğu bildirilmiştir [35]. CD ile OSB arasındaki yakın ilişkiyi açıklamada biyolojik olarak; prenatal androjen maruziyeti ile ilişkili aşırı erkek beyni teorisi ve doğum ağırlığının fazla olması gibi faktörler ön plana çıkmaktadır [36,37]. CD'li bireylerde OSB, dikkat eksikliği ve

hiperaktivite bozukluğu (DEHB) gibi nörogelişimsel bozukluklar ve onlarla ilişkili özelliklerin daha sık eşlik ettiğini gösteren araştırmalardan yola çıkarak; CD oluşumunda erken nörogelişimsel etkilenmeye odaklanmak önem kazanabilir [31,38–41].

CD'nin gelişimi ve nörogelişimsel bileşenleri halen belirsizliğini korumaktadır. Bu nedenle CD'nin etiyolojisini ve kökenlerini anlamaya yönelik daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu bilgilerden hareketle MFA'lar ve otistik özellikler bakımından CD'li bireylerin birbiri ile ve kendileri ile aynı cinsiyet kimliğine sahip CD'li olmayan bireylerle karşılaştırılması CD'nin nörogelişimsel yönü hakkında önemli sonuçlar ortaya koyabilir.

Araştırmamızın ana hipotezleri şu şekildedir;

1. CD'li bireylerde, nörogelişimsel bir etkilenmeye işaret eden MFA'lar CD'li olmayan bireylere göre daha fazladır.
2. Otistik özellikler CD'li bireylerde CD'li olmayan bireylere göre daha sık izlenmektedir.
3. Otistik özelliklerin CD'li bireylerdeki dağılımı, bireyin kendini ait hissettiği cinsiyet kimliğine daha yakındır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Terminoloji

2.1.1. Temel Kavramlar

2.1.1.1. Biyolojik / Bedensel Cinsiyet (Sex)

İngiliz dilindeki *sex* ve *gender* sözcüklerinin Türkçe karşılığı olarak tek başına cinsiyet kelimesinin kullanılması zaman zaman kavramsal karışıklıklara yol açmaktadır. *Sex* kavramı bireyin kromozomal (genellikle 46,XX veya 46,XY), hormonal, iç ve dış genital organları bakımından erkek veya kadın olma durumunu yani biyolojik / bedensel cinsiyetini ifade etmektedir [42]. Bireyin doğumda atanan cinsiyeti (*sex assigned at birth*-) sıklıkla dış genital organlarının görünümü üzerinden tanımlanmaktadır. Biyolojik cinsiyet (*sex*), dış genital organların yanı sıra iç genital organların ve ikincil cinsel özelliklerin farklılaşmasında da belirleyici rol oynamaktadır [43]. Bu nedenle dış genital organların belirsiz olması durumunda (*ambiguous genitale*) bireyin cinsiyetini (*sex*) tespit etmede diğer cinsiyet belirleyicilerine (iç genital organlar, karyotip vb.) bakılmaktadır [44]. CD olan bireyler dışında bireylerin çoğunlukla cinsiyet kimliği ve cinsiyet rolü doğumda atanmış olan cinsiyeti ile uyumludur [45].

2.1.1.2. Toplumsal Cinsiyet (Gender)

Gender biyolojik cinsiyetten farklı olarak; çevrenin beklentileri ile kültürel ve toplumsal değerler tarafından biçimlenmiş davranışlardan, rollerden, niteliklerden oluşan birey fenotipini tarif eden daha geniş bir kavramdır [46]. 1950’li yıllarda John Money, cinsiyet gelişim bozukluğu (*disorders of sex development*, CGB) olan olgularda karışıklığa yol açması nedeniyle *sex* ve *gender* kavramlarının bugün kullanıldığı biçimde, ayrı ayrı ele alınmasını önermiştir [47]. *Gender* kelimesi için Türkçe karşılık olarak “toplumsal cinsiyet” kavramının kullanıldığı görülmektedir [48]. Bireyin *gender*’ı tasnif edilirken kadınlık-dişi(l) (*feminine*), erkeklik-er(il) (*masculine*) gibi sıfatlar kullanılmaktadır [49]. *Gender* bireyin, kendini ait hissettiği cinsiyet (*gender identity*) ve cinsiyet rolü/ifadesinden hareketle, kendi cinsiyetine ilişkin tanımıdır [43]. Buradan hareketle *gender*’ın toplumsal yapıya ve bireyin

kendini ait hissettiği cinsiyete (*gender identity*) göre değişebileceğini ve kendi toplumsal cinsiyetlerinin (*gender*) geleneksel ikili yaklaşıma uymadığını ileri sürenler (*non-binary, gender diversity*) bulunmaktadır [43].

2.1.1.3. Cinsiyet Kimliği

Türk Dil Kurumu kimlik sözcüğünü 3 farklı biçimde tanımlamıştır. İnsanın “nasıl” olduğuna işaret eden belirti, nitelik ve özellikler bütünü olduğu gibi bir nesneyi belirlemeye yarayan özellikler de kimlik olarak ifade edilmiştir. Bunların yanında kimlik belgesi, hüviyet, tanıtma kartı anlamı da vardır [50]. Bir başka deyişle kimlik, kişinin “ben kimim?” sorusuna verdiği yanıttır [51]. Belli özellikler bakımından aynılık, süreklilik gösteren bireyler bir kimliği temsil ederler (ulusal kimlik, etnik kimlik vb.).

Cinsiyet kimliği (*gender identity*) ise kişinin kendini hangi cinsiyete (*gender*) ait hissettiğine karşılık gelen, her birey için hisleri ve zihinsel süreçlerinin de katkısıyla şekillenen oldukça kişisel, psikolojik bir özdeşimdir [43]. Kişinin belli cinsiyete ait bireylere ne ölçüde benzediğini gösteren cinsiyet kimliği, insanlarla etkileşimde önemlidir ve diğerlerinin kişiye bakışını belirler. Cinsiyet kimliği kavramı klinik literatüre transseksüel olan veya CGB bulunan olgular ile çalışan psikologlar aracılığıyla, 1950’lerde girmiş, 1968’de bugünkü anlamı ile Stoller tarafından tanımlanmıştır [47].

Cinsiyetle ilgili öğrenmeler yaşamın ilk yıllarından itibaren başlar. Bebekler 18-24. aylar arasında yüzleri kadın ve erkek olarak ayırırsar, ardından 2-4 yaş aralığında kendilerini veya başkalarını kız-erkek olarak tanımlayan ifadeler kullanırlar. 4-5 yaşından sonra kendi cinsiyetine özgü oyuncak tercihleri, belli oyun rolü tercihleri ve oyun arkadaşı tercihleri belirginleşir. 6-7 yaşlarına ulaştıktan sonra cinsiyet kimliğinin daha devamlı ve istikrarlı bir nitelik kazandığı bildirilmiştir [52–54]. Ergenlikte pubertal hormonların etkisi ile cinsiyet rolü ile ilgili tanımlamalar pekişmektedir. Cinsiyet kimliği oluşumunda birçok biyolojik, psikolojik ve çevresel etkenin karşılıklı, karmaşık bir etkileşimi olduğu ileri sürülmektedir [47].

Son yıllarda cinsiyet kimliğinin çeşitliliği (*diversity of gender identity*) ve toplumsal cinsiyete (*gender*) ilişkin boyutsal yaklaşım araştırmaların odaklandığı noktalardan biri haline gelmiştir [55]. Bockting (2008) cinsiyet kimliği ile ilgili tariflerin erkek, kadın hatta transseksüel tabirlerini aşan geniş bir aralıkta dağılım

gösterdiğini ileri sürmüştür. Bu bağlamda cinsiyet kimliği çeşitliliği; üçüncü cinsiyet, travesti, *pan-/poli-/omni-gendered*, *gender queer*, *dynamically gendered/gender fluid*, *bigender/two-spirit*, *gender neutral/genderless/neither male nor female* gibi kavramları kapsar [56]. Toplumsal cinsiyetle (*gender*) ilgili tüm problemler diğer cinsiyet kimliğini deneyimlemeyi ya da klinik bakıma başvurmaya beraberinde getirmemektedir (örneğin; *gender queer*) [57].

Bireyin cinsiyet kimliği, sıklıkla karyotipi, iç ve dış genital organları ile uyum göstermektedir. Cinsiyet kimliği gelişimindeki biyolojik, çevresel ve psikolojik faktörler arasında uyumsuzluk olması durumunda; CD ve CGB de olduğu gibi bireyin cinsiyet kimliği, doğumda atanan cinsiyetiyle veya dış genital organlarının görünümüyle uyum göstermeyebilir [58].

2.1.1.4. Cinsiyet Rolü ve Cinsiyet İfadesi

Her toplumsal yapının, her geleneğin bir erkeğin veya bir kadının nasıl davranacağı, ne hissedeceği, ne giyeceği, ailede hangi görevleri olduğu gibi durumlarla ilgili birtakım kuralları ve beklentileri vardır. Cinsiyet rolü (*gender role*) erkek ve kadın için geleneksel olarak tarif edilmiş bu kural ve beklentilerdir [43]. Örneğin erkeklerin pembe giymemesi, barbie bebekle oynamaması ya da kızların ağaçlara tırmanmaması beklentisi gibi. Beklentiler kültürel özelliklere, zamana göre değişebileceği gibi zaman içinde kişinin kendisinde bile farklılık gösterebilir. Cinsiyet ifadesi ise (*gender expression*), bireyin cinsiyet kimliğini, kişilik, davranış ve görünümüyle erkeksilik/erillik (*masculine*) veya kadınsılık/dişillik (*femine*) için belirlenmiş özelliklerden hangisiyle dışa vurduğudur [44]. Cinsiyet uyumsuz bireylerde (*gender non-conforming*) olduğu gibi bu kurallardan ayrı düşmek (örneğin, CD) birey için son derece kaygı verici olabilmekte ve disforiyle (*dysphoria*) sonuçlanabilmektedir [43].

2.1.1.5. Cinsel Yönelim

Cinsel yönelim (*sexual orientation*), bireyin kiminle ya da kimlerle cinsellik yaşadığı (*sexual behaviour*); romantik anlamda kimden hoşlandığı veya kimi cazip bulduğu (*sexual desire*); kendini nasıl tanımladığı ve toplumda nasıl konumlandığı (*sexual identity*: eşeyssel cinsiyet) olmak üzere en az üç boyuttan oluşan kompleks bir kavramdır [3,8]. Cinsel yönelimi tanımlamada heteroseksüel, homoseksüel, biseksüel,

lezbiyen, gey, panseksüel ve aseksüel gibi ifadeler kullanılmaktadır. Bu ifadelerin yanında cinsel yönelimi tarif etmek için artan bir biçimde erkekten hoşlanan (*androphilic*), kadından hoşlanan (*gynephilic*) terimleri de kullanılmaktadır [59].

2.1.2. Tanımlar

Bu bölümde toplumsal cinsiyet ve cinsiyet kimliği, cinsiyet rolü ve cinsiyet ifadesi ile cinsel yönelimle ilgili literatürde sıkça karşılaşılan güncel tanımlara değinilecektir.

2.1.2.1. Toplumsal Cinsiyet ve Cinsiyet Kimliği ile İlgili Tanımlar

İkili cinsiyet sistemi (*binary gender*); çoğu toplumda kullanılmakta olup biyolojik (*sex*) ve toplumsal cinsiyeti (*gender*) kadın-erkek biçiminde birbirinden ayrı iki kavram olarak ele almaktadır. İkili olmayan cinsiyet (*non-binary gender*) kavramının kullanılması ile bazı bireyler kendi cinsiyet kimliklerini bu iki kategori dışında tanımlamaktadır [60].

İkili olmayan cinsiyet (*non-binary*); bireyin ne yalnız erkek ne de yalnız kadın cinsiyet kimliğine sahip olduğu durumdur. Farklı toplumsal cinsiyet deneyimlerini ve farklı cinsiyet kimliği tariflerini bünyesinde bulunduran bir spektrumdur. Bu yaklaşım ne erkek/kadın ikililiğini ne de *cisgender/transgender* gibi diğer ikili toplumsal cinsiyet tariflerini kabul eder. İçerdiği *agender/neutrois (genderless)* ifadesi bireyin kendini bir toplumsal cinsiyete sahip hissetmemesi ya da cinsiyet kimliğinin olmaması anlamına gelirken; *demigender* bireyin kendini erkek veya kadın cinsiyet kimliği ile kısmen ortak hissetmesidir (*demiboy, demigirl*) [60]. İkili olmayan cinsiyet yaklaşımı içinde bulunan kavramlardan *pangender*, bireyin bilindik toplumsal cinsiyetlerin ötesinde, sayısız toplumsal cinsiyete (*gender*) sahip olmasıdır [43].

Gender diverse (cinsiyet çeşitliliği), cinsiyet kimliği ve/veya cinsiyet ifadeleri doğumda belirlenmiş cinsiyetlerine atfedilen sosyal ve kültürel beklentilerden farklı bireyleri tanımlamak için kullanılmaktadır. Buna göre kavram, cinsiyetini ikili olmayan (*non-binary*), açık kapsamlı (*gender expansive*), cinsiyet uyumsuz (*gender non-conforming*) olarak tarif edenleri ve tüm diğer *cisgender* olmayan bireyleri içermektedir [61].

Bigender ise, bireyin kadın, erkek veya ikili olmayan cinsiyet (*non-binary gender*) spektrumundan farklı iki cinsiyet kimliğine aynı anda sahip olmasıdır [44].

Cinsiyet akışkanlığı veya akışkan cinsiyet (*gender fluidity*), bireyin farklı zamanlarda farklı cinsiyet kimliklerine sahip olabildiği, cinsiyet kimliğinin zaman içinde geçişler ve değişiklikler gösterdiği durumdur. Buna göre bireyler, aynı anda birden fazla cinsiyet kimliğine sahip olabilirler, başka bir anda hiçbir cinsiyet kimliğine ait hissetmeyebilir veya tekil cinsiyet kimlikleri (erkek/kadın gibi) arasında geçişler gösterebilirler. Cinsiyet akışkanlığı, ikili olmayan cinsiyet (*non-binary gender*) spektrumu içinde yer almaktadır [43].

Queer, heteroseksüel olmayan ve cisgender olmayan bireyleri tanımlamak için kullanılan bir üst başlıktır [43]. *Gender queer* ise, cinsiyet kimliğini geleneksel normlardan farklı olarak ne tam bir erkek ne tam bir kadın biçiminde tanımlayanlar için kullanılmaktadır. Cinsiyet rolü ve ifadesi ile ilgili geleneksel algıya karşı politik bir yön taşımaktadır. Kabaca ikili olmayan cinsiyet (*non-binary identity*) kimliği ile eş anlamlıdır. Kavram bir kimlik tarifi olarak daha erken ortaya çıkmıştır [60].

Two-spirit, yerli halklar arasında da kullanılmış olan bu kavram, 1990 yılındaki üçüncü LGBT toplantısında aktivist Albert Mcleod tarafından önerilerek kabul edilmiştir ve aynı bedende hem kadın hem erkek ruhundan parçalar taşıdığı öne sürülen “iki ruhlu” kişileri tarif etmek için kullanılır [58,62].

Karşıt giyicilik (*cross-dresser*), duygusal veya cinsel tatmin maksadıyla karşı cinsiyet gibi giyinen ve davranan kişilerdir. Bu kişiler tam zamanlı bir biçimde karşı cinsiyet gibi yaşamayı amaç edinmemekte, genellikle cinsiyet kimliğinden ve doğumda atanmış cinsiyetinden rahatsızlık duymamaktadırlar [43,44]. Geçmişte bu durum için “travesti” ifadesi de kullanılmıştır.

Gender non-conforming (cinsiyet uyumsuz); bireyin cinsiyet kimliğinin, rolünün veya ifadesinin, doğumda belirlenmiş olan cinsiyeti, dolayısıyla geleneksel olarak kendisinden beklenenden farklı olmasını tarif etmek için kullanılan sıfattır [45].

Gender variant, toplumsal cinsiyetin alışılmış olmayan, cinsiyet uyumsuz (*gender non-conforming*) taraflarına işaret etmek için kullanılan bir ifadedir [47].

Transgender, biyolojik cinsiyetine bağlı olarak doğumda belirlenmiş cinsiyetiyle cinsiyet kimliği, rolü ve ifadesi örtüşmeyen, farklı olan kişiler için kullanılmaktadır. Bu bireyler cinsiyet olumlayan (*gender-affirming*) tıbbi müdahale geçirmiş ya da geçirmemiş olabilmektedir [43,58]. Cinsiyet uyumsuz bireyler (*gender non-conforming*), doğumda belirlenmiş cinsiyetiyle özdeşim kurduğu süreçte transgender olarak ele alınmazlar [60].

Trans erkek (*transman / transmale*), biyolojik cinsiyetine bağılı olarak doğumda belirlenen cinsiyeti kadın ancak; kendi cinsiyet kimliğini (*gender*) erkek olarak ifade eden kişiler için kullanılmaktadır. Biyolojik cinsiyeti kadın olup, kendini erkek olarak ifade ettiği için erkek cinsiyete geçiş yapanlara da kadından erkeğe birey (*FtM*) denilmektedir [43,58].

Trans kadın (*transwoman / transfemale*), biyolojik cinsiyetine bağılı olarak doğumda belirlenen cinsiyeti erkek ancak; kendi cinsiyet kimliğini (*gender*) kadın olarak ifade eden kişiler için kullanılmaktadır. Biyolojik cinsiyeti erkek olup, kendini kadın olarak tanımladığı için kadın cinsiyete geçiş yapanlara da erkekten kadına birey (*MtF*) denilmektedir [43,58].

Cisgender, cinsiyet kimliği ile doğumda belirlenmiş cinsiyeti uyumlu olan bireyleri (“cis” Latince “aynı” anlamına gelmektedir) tarif etmek için kullanılmaktadır [43].

Tanımlanan birçok kategori son derece dinamik karakterde olup geçişkenlikler ve örtüşmeler göstermektedir; bu durum kavramları sistematik ve kalıcı biçimde öğrenmeyi zorlaştırmaktadır.

2.1.2.2. Cinsiyet Rolü ve İfadesi ile İlgili Tanımlar

Transseksüel (*transsexual*) kavramı genellikle tıbbi profesyonellerin kullandığı bir sıfat olup, tipik olarak cinsiyet rolünde kalıcı değişikliğin eşlik ettiği, cinsiyet geçişi için hormonal ve/veya cerrahi tedavi yoluyla birincil ve/veya ikincil cinsel özelliklerini değiştiren veya değiştirmeye çalışan bireyler için kullanılmaktadır [45].

Gerçek yaşam deneyimi (*real life experience*), transgender bireylerle ilgili olarak tercih edilen cinsiyet rolünde tam zamanlı yaşamayı ifade eder [44].

Drag queen, eğlence, gösteri ve performans için bar, kulüp gibi yerlerde abartılı tarzda kadın kılığına giren erkekler için kullanılmaktadır. Bu kişiler kendi biyolojik cinsiyetleri ile özdeşim kurmuşlardır ve bunu değiştirmek istemezler [43,58,60].

Drag king, eğlence, gösteri ve performans için bar, kulüp gibi yerlerde abartılı tarzda erkek kılığına bürünen kadınlar için kullanılmaktadır. *Drag queen* de olduğu gibi bu kişiler kendi biyolojik cinsiyetleri ile özdeşim kurmuşlardır ve bunu değiştirmek istemezler [43,58,60].

2.1.2.3. Cinsel Yönelimle İlgili Tanımlar

Heteroseksüel (*heterosexual*), cinsel, romantik ilgi, istek ve davranışları yalnızca diğer/karşı biyolojik cinsiyete ya da cinsel kimliğe dönük olan bireyler için kullanılmaktadır [44].

Homoseksüel (*homosexual*), kendi biyolojik cinsiyetinden veya cinsiyet kimliğinden kişilere karşı cinsel, romantik ilgi, istek ve davranış gösteren bireyler için kullanılmaktadır [44].

Biseksüel (*bisexual*), her iki cinsiyetten bireylere karşı cinsel, romantik ilgi, istek ve davranış gösteren bireyler için kullanılmaktadır [44].

Panseksüel (*pansexual*), tüm biyolojik ve toplumsal cinsiyetlere karşı cinsel çekicilik duyan bireyleri nitelemek için kullanılmaktadır. Kişinin kendini panseksüel olarak tanımlaması ikili cinsiyet yaklaşımını kasıtlı olarak kabul etmemesi anlamına gelmektedir [63].

Aseksüel (*asexual*), diğer cinsiyetlere karşı cinsel çekicilik duymamaktır [60].

Androfilik (*androphilic*), erkekliği cinsel olarak çekici bulan, yetişkin erkeklere karşı cinsel istek duyan kişiler için kullanılmaktadır [43].

Jinefilik (*gynaephilic*), kadınlığı cinsel olarak çekici bulan, yetişkin kadınlara karşı cinsel istek duyan kişiler için kullanılmaktadır [43].

Otojinefilik (*autogynephilic*), kendini bir kadın olarak düşünerek veya hayal ederek ile cinsel uyarılma yaşayan kişiler için kullanılmaktadır [58].

2.1.3. Tanılar

Bu bölümde biyolojik / bedensel cinsiyetle ilgili CGB tanısı ve toplumsal cinsiyet / cinsiyet kimliği ile ilgili CD ile Cinsiyet Uyumsuzluğu tanıları ele alınacaktır.

2.1.3.1. Biyolojik / Bedensel Cinsiyetle İlgili Tanılar

Cinsiyet gelişim bozuklukları (CGB;*disorders of sex development*) bireyin kromozomal, gonadal veya anatomik cinsiyet gelişiminin olağandan sapma gösterdiği, atipik, heterojen bir grup konjenital tablo için kullanılmaktadır [64].

İnterseks ise bireyin iç veya dış genital organlarının genetik cinsiyeti (*genetic sex*) ile uyumlu bir biçimde gelişmemiş olmasıdır.

Eskiden kullanılan interseks, hermafrodit, psödohermafrodit tanımlamaları terk edilerek; genetik araştırmalardan elde edilen bulgular, bu konuyla ilgilenen farklı branştan birçok uzmanın görüşü ve hastalardan gelen geri dönüşler ışığında karışıklığa ve damgalanmaya yol açan bu kavramların yerini cinsiyet gelişim bozukluğu (CGB) almıştır. Böylece bu klinik tablonun CD, transgender, homoseksüel, eşcinsel gibi durumlarla karıştırılmaması amaçlanmıştır [64].

Son dönemde tüm genital anomalilerin işlevsel bir anomaliye yol açmaması ve bozukluk (*disorder*) kelimesinin çağrıştırdığı hastalık şeklindeki olumsuz anlamı nedeniyle CGB yerine, cinsiyet gelişim farklılığı (*differences of sex development*) ifadesinin kullanılması önerilmiştir [65].

Tüm CGB'ler belirsiz üreme organı görünümüne (*ambiguous genitalia*) yol açmadığından bazı olgularda tanı doğumda konabildiği gibi; kimi durumlarda ergenliğe, hatta evlilik çağına kadar gecikebilmektedir [66]. Belirsiz üreme organı (*ambiguous genitalia*) görülme sıklığı yaklaşık her 4500-5500 canlı doğumda 1'dir [67]. İnmemiş testis ve hipospadias gibi tüm genital anomaliler düşünüldüğünde bu oranının yaklaşık 300 canlı doğumda 1'e yükseldiği bildirilmiştir [68].

Bu bireylerle ilgili karar verme sürecinde aileyi ve bakım ekibini birçok zorluk beklemektedir. Bunlar arasında erkek / kadın cinsiyet tayini konusu, cinsiyet kimliği gelişiminin öngörülmesi ve buna bağlı yetiştirilme cinsiyeti, cerrahi için en uygun zamanın belirlenmesi, bireylerin onam durumları ve üreme yeteneğinin devamı için alınacak tedbirler bulunmaktadır [66].

İnterseks veya CGB klinik tabloları DSM-III'te transseksüalizm tanısı için bir dışlama ölçütü iken, DSM-III-R'de dışlama ölçütü olmaktan çıkarılmıştır. Bu tablolar DSM-IV'de Cinsiyet Kimliği Bozukluğu tanısı için C ölçütünde yine bir dışlama ölçütü olarak yer almış, cinsiyet kimliği sorunları olan CGB'li bireyler ancak "Başka Türlü Adlandırılmayan Cinsiyet Kimliği Bozukluğu" tanısı alabilmiştir [69]. DSM-5'e gelindiğinde ise, CGB'li olan ve olmayan bireyler arasında bazı farklılıklar olsa da; klinik tablonun her iki gruba da CD tanısı koymaya imkân verecek kadar benzerlik taşıdığı düşünülmüştür. Böylece klinik ve araştırma amaçlı ayırım yapabilmek için DSM-5'e "cinsiyet gelişim bozukluğu olan" ("*with DSD*") belirteci eklenmiştir [70].

CGB'ler, 46,XX CGB (kadında virilizasyona neden olan; örneğin konjenital adrenal hiperplazi (KAH) gibi androjen artışı ile giden bozukluklar, ovotestiküler CGB ve testiküler CGB gibi over gelişim bozuklukları), 46,XY CGB (virilize olmamış veya az virilize olmuş erkek görünümleri; ovotestiküler CGB, komplet veya parsiyel

gonadal disgenezi gibi testis gelişim bozuklukları, androjen sentezi veya etkisi ile ilgili bozukluklar) ve seks kromozomal CGB (Klinefelter sendromu (47,XXY), Turner sendromu (45,X0), mix gonadal disgenezi (45,XY/XO mozaik)) olmak üzere 3 ana kategoride ele alınmaktadır [64].

2.1.3.2. Toplumsal Cinsiyet ve Cinsiyet Kimliği ile İlgili Tanılar

Toplumsal cinsiyet ve cinsiyet kimliği ile ilgili tanımlar son 100 yılda hem ruh sağlığı alanında hem de genel tıpta birçok tartışmadan ve ihtilaflı uğraktan geçerek bugün bulunduğu konuma gelmiştir. Gelineen noktada toplumsal cinsiyet ve cinsiyet kimliği ile ilgili tanımlara ilişkin tüm ihtilaflar giderilmemiş olmakla beraber, ilgili tanımlar güncel tanı kılavuzlarında farklı isimlerle ele alınmıştır [60,71].

"Disfori" (dysphoria) teriminin; katlanması, dayanması zor anlamında kullanılan Grekçe "*disforos*" kelimesinden geldiği ifade edilmiştir [72]. CD ise, ilk olarak Norman M. Fisk (1974) tarafından, kişinin biyolojik cinsiyetinden hoşnutsuzluğunu, karşı cinsin bedenine sahip olma isteğini ve başkaları tarafından karşı cinsin bir üyesi olarak görülme arzusunu ifade etmek için kullanılmıştır [73].

Amerikan Psikiyatri Birliği (APA, 2013) tarafından yayınlanan DSM-5'te yer alan ismi ile CD, doğumda belirlenmiş olan cinsiyeti ile cinsiyet kimliği arasındaki uyumsuzluk sonucu, bireyin yaşadığı yoğun sıkıntı hissi olarak tanımlanmıştır [1]. Disfori, yalnızca cinsiyet olumlayan hormon tedavisi veya cerrahi operasyonlara erişimle rahatlama gösteren, bedeninden şiddetli bir biçimde rahatsızlık duyma şeklinde deneyimlenebileceği (fiziksel disfori) gibi; doğumda belirlenmiş olan ses, boy, yüz yapısı gibi fiziksel özelliklerine bakılarak yapılan cinsiyet yorumları nedeniyle sosyal etkileşimler esnasında (sosyal disfori) da deneyimlenebilmektedir [60].

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ, 2022) tarafından yayınlanan ICD-11'de Cinsiyet Uyumsuzluğu (*Gender Incongruence*); bireyin doğumda belirlenen cinsiyeti ile deneyimlediği cinsiyet arasında devamlı bir uyumsuzluk hali olarak tanımlanmış ve "Cinsel Sağlıkla İlgili Durumlar" bölümü içinde yer almıştır [2].

2.2. Cinsiyet Disforisi

2.2.1. Tarihçe

1900'lerin başında Batı toplumlarında travesti (transvestite) ve transseksüel ifadeleri periyodik olarak karşı cinsiyet gibi giyinen ya da tam hormonal ve cerrahi geçişi gerçekleştirmeye çalışan kişileri tarif etmek için kullanılmıştır. Transgender kelimesi ve ifade ettiği kavramlar 1990'lardan itibaren yaygınlaşmaya başlarken; trans, non-binary ve two-spirit gibi daha yeni kavramların yaygın kullanıma girmesi 2000'lerin başında olmuştur. Bu nedenle cinsiyet çeşitliliği (*gender diversity*) ile ilgili kavramların tıbbileşmesinin yeni bir tarihsel durum olduğu söylenebilir [71].

Güncel tanıları ya da sosyal kategorileri başka bir çağ ve coğrafyadaki insanlara teşmil etmek pek doğru olmasa da; geçtiğimiz çağlar boyunca, günümüzde kendisini trans, transgender, transseksüel, non-binary gibi çeşitli kimliklerden biriyle tanımlayan kişilerle ortak noktaları olan bazı insanların yaşadığı ifade edilmiştir. Çoğu gözlemcilerin aktardıklarından oluşan, tarihi anlatıları doğrulamak zor olsa da cinsiyet çeşitliliğinin varlığının şüpheye yer bırakmadığı iddia edilmiştir [71]. Bu bölümde tarihi örneklerle kronolojik sıra ile yer verilmiştir.

Bu alandaki en eski tarihi kayıtlardan biri, Hatshepsut isimli, milattan önce (M.Ö.) 1478–1458 yılları arasında Eski Mısır'ı yöneten ve erkeksi postürde, sakallı hükümdar olarak tasvir edilen, kadın vücuduna sahip bir firavundan gelmektedir [74]. Roma dönemine ait kayıtlarda ise, milattan sonra (M.S.) 218–222 yılları arasında hükümdar olan İmparator Elagabalus'tan bahsedilmiştir. İmparator Elagabalus tensel güzelliği, kozmetik maddeleri kullanımı, kadınsı giyimi ve davranışları ile bilinmektedir. Halihazırdaki cinsiyet olumlayan cerrahi arayışına benzer olarak, kendisine kadın cinsel organını verebilecek bir cerrah aradığı ve bir kadın olarak bilinmek istediği ifade edilmiştir [75,76].

Farklı coğrafyalardaki yerli halklar kendi kültürlerinin etkisi ile cinsiyet çeşitliliğini tanımlamıştır. Bu kültürlerde üç veya daha fazla cinsiyet kimliği kabul edilmiş ve bu üçüncü kimlikten olanlar manevi rehberler veya şifacılar olarak görülmüştür. Örneğin Hindistan'da iki bin yıllık geçmişi olan Hicra'lar, erkek cinsel organıyla doğarlar, bir törenle hadım edilirler, kadın kıyafetleri giyerler, kadın taklidi yaparlar, ne kadın ne erkek oldukları anlaşılmaktadır. Bazı Hicra'ların kendilerini transgender veya transseksüel olarak tanımladığı ve hormonal, cerrahi yöntemler

aradığı bildirilmiştir [77]. Kızılderili kabileleri cinsiyet çeşitliliği için, bugün lezbiyen, gey, biseksüel, trans, non-binary, interseks, queer ve sorgulayan kişiler için şemsiye bir terim olarak işlev gören two spirit ifadesini kullanmışlardır [78].

Avrupa’da, 1412’de Fransa’da doğan Jean D’Arc 17 yaşında iken, erkek kıyafetleri giyerek, İngiltere’ye karşı savaşta Fransızlarla birlikte savaşmıştır. İngilizlere karşı galip gelse kadın kıyafetleri giymeyi reddettiği ve geleneksel kadın cinsiyet rolünü kabul etmediği için sonunda kazığa bağlanarak yakılmıştır [79]. 1585’te doğan İspanyol teğmen rahibe Catalina de Erauso, 15 yaşında yetiştiği manastırdan kaçarak genç bir erkek olarak yaşamaya başlamış, denizci olarak çok sayıda seyahate çıkmıştır. 1626’da de Erauso’nun hikayesi ün kazanmış ve Papa de Erauso’dan bir manastırda kadın olarak yaşamakla, laik dünyada bir erkek olarak yaşamak arasında bir seçim yapmasını istemiştir. De Erauso, hayatının geri kalanında erkek olarak yaşamayı seçmiştir [80]. Fransa’da 1728’de doğan Chevalier d’Éon 49 yaşına kadar erkek bir yüzbaşı ve casus olarak yaşamıştır. O zamana kadar birçok insan cinsiyet ifadesine bakarak kendisinin, erkek işlerini yapabileceğini kanıtlamak için erkek gibi giyinmiş bir kadın olduğuna inanmıştır. Fransa Kralı da bir kadın olduğuna inandığı için, 1777 de d’Eon’a bundan sonra yalnız kadın kıyafetleri giymesini emretmiştir ve kendisi bunu memnuniyetle yapmıştır. 1810’da ölen d’Eon’un cesedi birkaç doktor tarafından incelenmiş ve d’Éon’un erkek cinsel organına sahip olduğunu bildirmiştir [81]. Buna ilişkin olarak Chevalier d’Éon’un cinsiyet ifadesinin, ikili olmayan (*non-binary*) özellik gösterdiği yorumu yapılmıştır [71].

Önceki zamanlarda cinsiyet kimlikleri ile uyumlu vücuda sahip olmak için bedenlerini dönüştürmeyi arzu eden insanlar olsa da; yirminci yüzyılın birinci yarısına kadar bunun için bir tedavi girişiminden bahsedilmemiştir. On dokuzuncu yüzyılın sonlarına yakın, Krafft-Ebing tarafından kendini “gerçek bir kadın gibi” hisseden genç bir erkek vaka bildirilmiştir. Krafft-Ebing bu vakadan eşcinselliğin en hastalıklı biçimlerinden biri olarak sınıflandırdığı “efeminasyon” örneği olarak bahsetmiştir [82]. Magnus Hirschfeld tarafından, 1919’da Berlin’de Cinsiyet Araştırmaları Enstitüsü kurulmuştur. Magnus Hirschfeld 1910’da, transseksüel bireylerin mutlak homoseksüel oldukları görüşüne karşı çıkan ilk profesyonel kitaplardan birini, “Travestiler: Karşıt Giyinmek için Erotik Dürtü” (*Transvestites: The Erotic Drive to Cross Dress*) yayınlamıştır [83]. 1930’da, Hirschfeld Enstitüsü’nde, iki trans kadın (EKCD) üzerinde cinsiyeti olumlayan ameliyatlardan bazıları ilk kez yapılmıştır [71].

1915'te doğup, çocukluğu ve ergenliği döneminde trans olma belirtileri gösteren Michael Dillon, 24 yaşında iken sosyal olarak erkek gibi yaşamasını sağlayan testosteron haplarını kullanmış, ardından göğüslerini aldırmış ve penis oluşturmak için 4 yıl boyunca bir dizi genital ameliyat geçirmiştir. Hormon tedavisi ve genital ameliyatlar dahil olmak üzere tıbbi olarak geçiş yapan ilk trans erkek (KECD) olarak bilinmektedir. 1958'de bir gazeteci tarafından ifşa edilmesiyle en eski trans ünlü olarak anılan Dillon, 1962 yılında Hindistan'da Budist bir rahip olarak ölmüştür [84].

1952'de George Jorgensen, Danimarka'ya doğumda belirlenmiş cinsiyeti erkek olarak gitmiş, yeni bir beden ve Christine ismi ile trans kadın olarak Amerika'ya dönmüştür. Christine Jorgensen'in cinsiyet geçiş hikayesi 1 Aralık 1952'de New York Daily News'in manşetlerine çıkmış ve bu durum onu uluslararası üne kavuşan ilk transseksüel kişi yapmıştır. Los Angeles Times dört ay sonra onu dünyanın "en çok konuşulan" insanı ilan etmiştir. 1953'te ameliyatı yapan Danimarkalı doktorlar, Journal of the American Medical Association'da (JAMA) Jorgensen'in tıbbi ve cerrahi tedavisine ilişkin bir rapor yayınlamışlardır [85]. Jorgensen'in cinsiyet geçişiyle ilgili haberler topluma açıklanmış, trans şemsiyesi altında kimlerin yer alabileceğine dair sosyal ve profesyonel algıları etkilemiştir. Jorgensen'in heteronormatif görünümü, birçok trans ve trans olmayan birey için transseksüel cinsiyet ifadesinin standart bir şablonu haline gelmiştir [86].

1966 yılında Magnus Hirschfeld ile çalışmış olan Harry Benjamin, tedavi ettiği yüz transseksüel hastanın öyküsünü içeren ve cinsiyet çeşitliliği olan insanların tedavisi için yön tayin eden "Transseksüel Fenomen"i (*The Transsexual Phenomenon*) yayınlamıştır [87]. Avukat ve psikiyatrist Richard Green ile psikolog John Money, transseksüalite araştırmalarındaki öncü rolünden dolayı Harry Benjamin'e ithaf ettikleri "Transseksüellik ve Cinsiyetin Yeniden Belirlenmesi" (*Transsexualism and Sex Reassignment*) isimli kitaplarını 1969'da yayınlamışlardır [88]. Bu kitap, konunun bugün de tartışılmakta olan psikolojik yönlerini, somatik yönlerini, tedavisini, medikolegal yönlerini içermekteydi. 1979'a gelindiğinde Harry Benjamin Uluslararası Cinsiyet Disforisi Birliği (HBIGDA) kurulmuş ve güncel ismi Dünya Profesyonel Transseksüel Sağlığı Birliği (*World Professional Association for Transgender Health*, WPATH) olarak değiştirilmiştir. 2022'de sekizincisi yayınlanmış olan "Bakım Standartları'nın" ilki (*Standards of Care*, SOC) 1979'da HBIGDA tarafından yayınlanmıştır [45].

Transseksüalizm 1975'te ICD-9'la, 1980'de DSM-III'le beraber tanı sistemlerine ilk kez dahil edilmiştir [89].

2.2.2. Sınıflandırma Sistemlerindeki Yeri ve Tanı Kriterleri

Transseksüel ifadesi ilk olarak 1923'de bir makalede, Berlin'de çalışan hekim Magnus Hirschfeld tarafından kullanılmıştır [90]. Almanya'daki politik değişiklikler sonrası cinsiyet çeşitliliği ile ilgili araştırmalar yavaşlamış, Michael Dillon ve bu duruma sahip olan bireylerin cinsiyet olumlayan tıbbi tedaviye erişimini savunan Harry Benjamin'in çalışmalarıyla 1950'li yıllara gelinmiştir [91,92]. Zamanla gerek ruh sağlığı profesyonelleri gerekse de genel tıp profesyonelleri belli bir tanıda aynı dili konuşmak ve o tanı ile ilgili kriterleri öğrenmek için APA tarafından yayınlanan DSM ve DSÖ tarafından yayınlanan ICD gibi tanı kılavuzlarına başvurmuşlardır [71]. Cinsiyet uyumsuz veya transgender kimliğin bir bozukluk ya da anormal bir durum olarak ele alınması konusunda tartışmalar sürmekle birlikte; halen bu bireylerin cinsiyet geçişi için gereken tedavilere erişebilmeleri için tanı kılavuzlarında yer alan bir tanıya sahip olmaları gerekmektedir [59]. CD'li bireylerin bakım ilkeleri WPATH tarafından yayınlanan "SOC" ile belirlenmiştir.

2.2.2.1. DSM Tanı Sistemindeki Yeri ve Tanı Kriterleri

DSM-I'de bu kavram ele alınmamış olup, DSM-II'de (1968) cinsiyet kimliği değil, ona yakın cinsiyet rolü ifadesi ilgili "Transvestisizm" tanısı "Transvestisizm veya Diğer Cinsel Sapma" başlıklı bölümde sınıflandırılmıştır [93]. DSM-III'te (1980) bireyin anatomik cinsiyetinden, 2 yıl boyunca sürekli ve kalıcı biçimde rahatsızlık ve uygunsuzluk duyması Transseksüalizm olarak tanımlanmış ve böylelikle "cinsel uyarılma amacıyla heteroseksüel bir erkek tarafından tekrarlayan ve sürekli biçimde karşıt cinse ait kıyafetler giyinme" ile belirli bir parafili olarak nitelendirilen transvestisizmden ayrımı yapılmıştır [94]. Bu kavram DSM-III'te "Psikoseksüel Bozukluklar" ana başlığı altında yer alırken DSM-III-R de "Çoğunlukla Bebeklikte, Çocuklukta ya da Ergenlikte İlk Kez Tanısı Konan Bozukluklar" ana başlığı altında yer almıştır. Çocuk ve ergenlerdeki cinsiyet kimliği ilk olarak DSM-III-R'de (1987) ele alınmış, çocuklara atipik cinsiyet kimliği bozukluğu (*atypical gender identity disorder*) tanısı konulurken; yetişkin için Transseksüalizm tanısı devam etmiştir [95].

Transvestisizm'in DSM-III kriterlerini karşılayan bireyler DSM-III-R'de "Transvestik Fetişizm" tanısı almışlardır. Kavram DSM-IV (1994) ve DSM-IV-TR'de (2000) "Cinsel Bozukluklar ve Cinsiyet Kimliği Bozuklukları" ana başlığı altında Cinsiyet Kimliği Bozukluğu (*Gender Identity Disorder*) şeklinde yer almıştır [96,97].

Özellikle DSM-IV (1994) ve DSM-IV-TR (2000) tanı kriterlerine bakıldığında cinsiyet kimliğinden çok; alışılmış, kalıplaşmış ikili cinsiyet ifadesine (*gender expression*) önem verildiği görülmektedir. Şöyle ki; birçok kriter, çocukların cinsiyet kimliklerini nasıl tanımladıklarının yerine onların ne ile/nasıl oynadıklarına ve ne giymeyi tercih ettiklerine yoğunlaşmıştır. DSM-IV tanı kriterlerinde cinsiyet ifadesine ağırlık verilmesi; arkadaş olarak kızları tercih eden, kız oyuncakları ile oynayan, kız kıyafetlerini giymekten hoşlanan, klişe erkek oyunlarını oynamayan bir erkeğe cinsiyet kimliği ve doğumda atanan cinsiyeti uyumlu olduğu halde Cinsiyet Kimliği Bozukluğu tanısı konulması olasılığına yol açmıştır. Örnekten de anlaşılacağı üzere bu haliyle kriterlerin daha sonra kendini gerek cisgender gerekse de transgender olarak tarif edebilecek kişileri kapsadığı, özgüllükten uzak olduğu yorumu yapılmıştır [71].

Son olarak DSM-5'te Cinsiyet Kimliği Bozukluğu tanısı, Cinsiyet Disforisi olarak değiştirilmiş, yeni ismin daha az damgalayıcı olduğu, bireyin kliniğini daha iyi yansıttığı öne sürülmüştür [98]. "Çocuklarda Cinsiyet Disforisi" ile "Ergen ve Yetişkinlerde Cinsiyet Disforisi" tanıları oluşturulmuş ve bu tanıları "Cinsiyet Disforisi" ana başlığı altında yer verilmiştir. DSM-5'te Çocuklarda Cinsiyet Disforisi tanısı koymak için ergen ve yetişkinlerdekine göre daha fazla kriter gerekmektedir. Bu durum bir ölçüde önceki DSM sürümlerindeki tanıların özgüllüğünün az olmasından, bir ölçüde de cinsiyet gelişiminin bir süreç olmasından kaynaklanmaktadır. Geçici özellik gösterebilen CD ile kalıcı olan CD arasında ayırım yapabilmek için altı aylık süre ölçütü eklenmiştir. CD için DSM-5'teki yeni tanı kriterleri, spesifik olarak doğumda belirlenen cinsiyet ile cinsiyet kimliğinin uyuşmasına odaklanmıştır. Bu değişikliklerle birlikte trans kimliğinin kendi başına bir patolojiyi temsil etmediği; ancak CD'den kaynaklı sıkıntı hissinin sosyal ve mesleki işlevselliği olumsuz etkileyebileceği ifade edilmiştir. Hormon kullanımına devam eden, tedavi altındaki kişilere tanı koymaya imkan sağlayan, geçiş sonrası belirteci (*posttransition specifier*) ve CGB'li bireylere CD tanısı koymayı mümkün kılan "cinsiyet gelişim bozukluğu olan" ("with DSD") belirteci tanımlanmıştır [1]. CGB'li bireylerin de tanıya dahil edilmesi ile karışıklığa yol açan biyolojik cinsiyet (*sex*) yerine, toplumsal cinsiyet (*gender*) terimi kullanılmış, anatomik disforiye işaret eden iki kriter ilave edilmiştir

[98]. (Bkz. Tablo 1: DSM-5 Gençlerde ve Erişkinlerde Cinsiyet Disforisi Tanı kriterleri)

Ayrıca yapılan değişikliklerle, cinsiyet kimliği doğumda belirlenen cinsiyetiyle uyumlu olmayan birinin ikili kadın veya erkek cinsiyetten birine sahip olduğu varsayılmamış, böylece ikili olmayan cinsiyet kimliklerinin (*non-binary identities*) tanınması için daha esnek bir dil ortaya çıkmıştır. DSM-5'te yer alan “Tanımlanmış Diğer Cinsiyet Disforisi” ve “Tanımlanmamış Cinsiyet Disforisi” tanımlarının cinsiyet çeşitliliğine sahip bireylerin geniş klinik tezahürlerini tanısal olarak yakalamaya imkan verdiği, bu tanımlar aracılığıyla CD için tanı kriterlerini tam karşılamayan bireylerin de cinsiyet olumlayan tedavi alma olasılığının doğduğu belirtilmiştir [99].

Tablo 1. DSM-5 Gençlerde ve Erişkinlerde Cinsiyet Disforisi Tanı Kriterleri

A. Aşağıdakilerden en az ikisinin olması ile kendini gösteren, en az altı ay süreyle, kişinin yaşadığı/dışa vurduğu cinsiyetle, onun için doğumda belirlenen cinsiyet arasında belirgin bir uyumsuzluk olması:

1. Kişinin yaşadığı/dışa vurduğu cinsiyetle, birincil ve/ya da ikincil cinsel özellikleri (ya da genç ergenlerde beklenen ikincil cinsel özellikler) arasında belirgin bir uyumsuzluk olması.
2. Kişinin yaşadığı/dışa vurduğu cinsiyetle arasında belirgin uyumsuzluk olduğu için birincil ve/ya da ikincil cinsel özelliklerinden kurtulmayı çok isteme (ya da genç ergenlerde, beklenen ikincil cinsel özelliklerin gelişmesini önlemeyi isteme).
3. Diğer cinsin birincil ve/ya da ikincil cinsel özelliklerini çok isteme.
4. Diğer cinsten (ya da onun için belirlenen cinsiyetten değişik bir seçenekten) olmayı çok isteme.
5. Diğer cinsten (ya da onun için belirlenen cinsiyetten değişik bir seçenekten) gibiymiş gibi davranılmayı çok isteme.
6. Diğer cinse (ya da onun için belirlenen cinsiyetten değişik bir seçeneğe) özgü duygularının ve tepkilerinin olduğuna çok inanma.

B. Bu duruma klinik açıdan belirgin bir sıkıntı eşlik eder ya da bu durum toplumsal, işle ilgili işlevsellikte ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte azalma ile gider.

Varsa belirtiniz:

Cinsel gelişim bozukluğu ile giden (with a disorder of sex development) (örn. doğuştan gelen adrenal hiperplazi ya da androjen duyarsızlık sendromu gibi doğuştan gelen bir adrenogenital bozukluk).

Varsa belirtiniz:

Geçiş sonrası (posttransition): Kişi, istediği kimliğe, onu tam zamanlı olarak yaşayarak geçmiştir (cinsiyet değişikliği yasallaşmış olsun ya da olmasın) ve karşı cinse geçmek için yapılan tıbbi girişimlerden ya da tedavilerden en az biri uygulanmıştır (ya da uygulanması için hazırlık yapılmaktadır) - karşı cins hormonları tedavisi ya da istenen cinsel kimlik doğrultusunda cinsel kimlik belirlenmesi için cerrahi girişim (örn. penektomi, doğuştan erkek olana vajinoplasti; doğuştan kadın olana mastektomi ya da falloplasti)

2.2.2.2. ICD Tanı Sistemlerindeki Yeri ve Tanı Kriterleri

ICD tanı sisteminde de DSM'dekine benzeyen tanısal değişiklikler olmuştur. ICD sisteminde cinsiyet kimliği ile ilgili ilk tanı, ICD-9'da (1975), Transseksüalizm ismi ile "Cinsel Sapma ve Bozukluklar" başlığı altında yer almıştır [100]. Halen kullanılmakta olan ICD-10'da (1994) Transseksüalizm tanısı "Cinsiyet Kimliği Bozukluğu" üst başlığı altında ele alınmakta ve kendi biyolojik cinsiyetinden sürekli rahatsızlık duyma ile beraber güçlü ve kalıcı bir karşı cinsiyet kimliğine sahip olmayı ifade etmektedir [101]. ICD-10 transseksüalizm tanı kriterleri Tablo 2'de verilmiştir [102].

Tablo 2. ICD-10 Transseksüalizm Tanı Kriterleri

Transseksüalizm'in 3 kriteri vardır:

- 1) Karşı cinsin üyesi olarak yaşama ve kabul görme arzusuyla birlikte, sıklıkla kişi kendi anatomik cinsiyetinden rahatsızlık duyar ya da bunun uygunsuz olduğunu düşünür ve bedeninin seçtiği cinsiyete uygun hale gelmesi için hormonal ve cerrahi tedavi görmek ister,
- 2) Tanı konması için transseksüel kimlik en az iki yıl boyunca sürekli bulunmalı,
- 3) Bu bozukluk şizofreni gibi bir ruhsal bozukluğa ikincil veya bir interseks, genetik ya da seks kromozomu anormalliğine bağlı olmamalıdır.

2022 yılının başında yayımlanan ICD-11'de ise ICD-10'a göre iki temel değişiklik mevcuttur: birincisi tanı için Cinsiyet Uyumsuzluğu (*Gender Incongruence*) ifadesinin kullanılması, ikincisi tanının "Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar" bölümünden "Cinsel Sağlıkla İlgili Durumlar" bölümüne alınmasıdır [2].

ICD-11'de, Cinsiyet Uyumsuzluğu; bireyin doğumda belirlenen cinsiyeti ile deneyimlediği cinsiyet arasında belirgin ve kalıcı bir uyumsuzluk hali olarak tanımlanmıştır. Gençlerde ve erişkinlerde Cinsiyet Uyumsuzluğu tanı kriterleri Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. ICD-11 Gençlerde ve Erişkinlerde Cinsiyet Uyumsuzluğu Tanı

Kriterleri

Gençlik ve erişkinlik döneminde Cinsiyet Uyuşmazlığı, aşağıdakilerden en az ikisi ile kendini gösteren, bireyin deneyimlediği cinsiyet ile doğumda belirlenen cinsiyeti arasında belirgin ve kalıcı bir uyumsuzluk ile karakterize edilir:

- 1) Kişinin deneyimlediği cinsiyetle uyuşmaması nedeniyle birincil veya ikincil cinsel özelliklerinden (ergenlerde beklenen ikincil cinsel özellikler) güçlü bir hoşnutsuzluk veya rahatsızlık duyma;
- 2) Kişinin deneyimlediği cinsiyetle uyuşmaması nedeniyle birincil ve/veya ikincil cinsel özelliklerinin bir kısmından veya tamamından (ergenlerde, beklenen ikincil cinsel özellikler) kurtulmaya yönelik güçlü bir istek;
- 3) Deneyimlenen cinsiyetin birincil ve/veya ikincil cinsel özelliklerine sahip olmak için güçlü bir istek. Birey, deneyimlediği cinsiyetten biri olarak muamele görmek (yaşamak ve kabul görmek) için güçlü bir istek duyar.

Cinsiyet Uyuşmazlığı en az birkaç aydır sürekli olarak bulunmalıdır. Tanı, ergenliğin başlangıcından önce konulamaz. Cinsiyet çeşitliliği gösteren davranış ve tercihler tek başına bu gruptaki kişilere tanı koymak için yeterli değildir.

2.2.2.3. WPATH ve SOC-7

CD'li kişilerin hormonal ve cerrahi tedavi ilkelerinin yer aldığı SOC, eski ismi HBGDA olan WPATH, tarafından yayınlamaktadır.

1979 yılında yayınlanan SOC'nin birinci versiyonunda CD tanısı; bireyin doğumda belirlenen cinsiyetinden ve o biyolojik cinsiyet için sosyal olarak belirlenmiş cinsiyet rolünden hoşnutsuzluğunun yanı sıra cinsiyet geçişi için hormonal tedavi ve cerrahi tedavi arayışını gerektirmektedir. Buna göre birey, cinsiyet geçişi için hormonal tedavi ve cerrahi tedavi arayışında olmadıkça CD kapsamına girmemektedir. SOC'nin birinci versiyonunun başlığı, "Cinsiyet Disforili Bireylerin Cinsiyet Değişikliğine Yönelik Hormonal ve Cerrahi Bakım Standartları" şeklindedir. Daha sonraki ikinci (1980), üçüncü (1981) ve dördüncü (1990) versiyonlar da aynı isimle yayınlanmış, "Cinsiyet Disforisi" ismi kullanılmaya devam edilmiştir. Bu versiyonlarda da geçiş için en az bir yıllık gerçek yaşam deneyimi, hormon tedavisi ve son olarak genital cinsiyet değişikliği gerekli görülmüştür. 1998'de beşinci versiyon "Cinsiyet Kimliği Bozuklukları için Bakım Standartları" ismi ile yayınlanmış ve bu versiyonda "Cinsiyet Kimliği Bozukluğu" ifadesi kullanılmıştır. İlk kez bu versiyonla psikoterapinin sürece uyum sağlamada yardımcı olabileceği öne sürülmüştür [72]. 2001 yılında yayınlanan SOC'nin altıncı versiyonunda da "Cinsiyet Kimliği Bozukluğu" ifadesi kullanılmaya devam edilmiştir. Altıncı versiyonda "transgender" ifadesinden resmi bir tanı olarak değil, psikopatolojiyi ifade etmeyen bir terim olarak

bahsedilmiş, damgalayıcı dilden ve ikili cinsiyet söyleminden uzaklaştırılması önerilmiştir [103].

2011 yılında yayınlanan SOC'nin yedinci versiyonunda tekrar "Cinsiyet Disforisi" ifadesine dönülmüş ve CD; bireyin doğumda belirlenen cinsiyeti ile cinsiyet kimliği arasındaki uyumsuzluktan kaynaklanan sıkıntı olarak tanımlanmıştır. Yedinci SOC versiyonunun başlığı, "Transseksüel, Transgender ve Cinsiyet Uyumsuz Bireylerin Sağlığı için Bakım Standartları" olarak belirlenmiştir. Böylece trans bireyler için tedavi odaklı yaklaşımdan sağlık odaklı (hormonal/cerrahi tedavi olsun veya olmasın, psikolojik bakım, üreme sağlığı, ses ve iletişim terapisini de içeren) daha geniş bir yaklaşıma geçilmiştir. Bu versiyonda ikili cinsiyet yaklaşımının terk edildiği, cinsiyetin bir spektrum olarak ele alındığı görülmektedir [45].

Anlaşıldığı üzere CD tarifi hem SOC versiyonları hem de DSM, ICD sürümleri boyunca birtakım değişikliklerden geçerek günümüze ulaşmıştır. Yıllar içinde gözlenen bu değişiklikler, hem CD'ye profesyonel yaklaşım paradigmasının nasıl farklılaştığını hem de bir ölçüde CD'li bireylerin tıbbi ve toplumsal bakış açısı üzerindeki etkisini yansıtmaktadır [104].

2.2.3. Klinik Görünümler

CD farklı yaşam dönemlerinde farklı klinik görünümlemler ile karşımıza çıkmaktadır. Ancak; tüm yaş gruplarında tanının çekirdek özelliği; bireyin, doğumda belirlenen cinsiyeti ile kendini ait hissettiği cinsiyet arasında uyumsuzluğun olması ve bu uyumsuzlukla ilgili sıkıntı duymasıdır.

Çocukluk döneminde; CD'li çocuklar kendi cinsiyet özelliklerinden hoşlanmadıklarını ve özdeşim kurdukları cinsiyetin özelliklerini isteklerini ifade edebilirler. CD yaşayan çocuklarda 2-4'lü yaşlardan itibaren diğer cinsin kıyafetlerini giyme, diğer cinse ait oyun rollerini üstlenme, diğer cinsin oyuncak ve aktivitelerini tercih etme, diğer cinsle arkadaşlık kurma ve klasik cinsiyet rollerine uymama durumu gözlenmekte ve bunlar tanı kriterleri olarak kullanılmaktadır [1,105].

Doğumda belirlenen cinsiyeti erkek olan CD'li çocuklar kız olduklarını veya kız olmak istediklerini ileri sürebilir, büyüdüklerinde kız olacaklarını düşünebilirler, kız / kadın kıyafetlerini tercih edebilirler, havlu, eşarp gibi malzemelerden kendilerine etek yapabilirler, makyaj malzemelerine ilgi duyabilirler. Evcilik gibi senaryolu oyunlarda anne, abla gibi roller alırlar. Klasik kız oyunlarını oynar, sevdikleri kız

karakterlerin videolarını izler, kadınsı resimler yaparlar. Barbie gibi oyuncak bebekler en sevdikleri oyuncaklarıdır ve kızlarla oyun oynamak isterler. Araba, kamyon gibi klasik erkek oyuncaklarına pek ilgi duymazlar, rekabet içeren, vurdulu kırdılı, sert oyunlardan kaçınırlar. Bazıları penisi yokmuş gibi davranıp, penislerini saklamaya çalışabilir, ısrarla oturarak işemek isteyebilirler. Daha nadiren de, penislerini veya testislerini iğrenç bulduklarını, onlardan kurtulmayı arzuladıklarını veya bir vajinaya sahip olmak istediklerini ifade edebilirler [1].

Doğumda belirlenen cinsiyeti kadın olan CD'li çocuklar; erkek olmak istediklerini veya erkek olduklarını ileri sürebilir, büyüdüklerinde erkek olacaklarını düşünebilirler, erkek kıyafetlerini ve saç stillerini tercih ederler, tanımayanlar tarafından erkek gibi algılanabilirler, endilerine bir erkek ismi ile seslenilmesini talep edebilirler. Sıklıkla, ailelerinin elbise, etek gibi kadın kıyafetleri giydirmeye yönelik girişimlerine yoğun olumsuz tepkiler gösterirler. Bazılarında durum, bu tür kıyafetler gerektirdiği için okul gitmekten, sosyal etkinliklere katılmaktan kaçınmaya varabilir. Rollerinde, rüyalarında ve fantezilerinde belirgin bir biçimde diğer cinsiyet kimliği özelliği gösterirler. Temasın bol olduğu, vurdulu kırdılı sert oyunları, klasik erkek oyunlarını ve oyunlarda erkek oyun arkadaşlarını tercih ederler. Oyuncak bebek gibi kız oyuncaklarına pek ilgi göstermezler. Nadiren oturarak idrar yapmayı istemeyip ayakta işemek isteyebilirler. Bu çocuklar ebeveynlerinden bir penis isteyebilir, sabah bir penisle uyanmak için dua edebilirler. Memelerinin büyümesini veya adet görmeyi istemediklerini söyleyebilirler. Bazen ebeveynlerine bir hata olduğunu, yanlış bedende bulunduklarını söyledikleri aktarılmıştır [1,106].

CD'nin görünümü yaşa göre değiştiğinden çocuklar ve ergen/yetişkinler için ayrı tanı kriterleri belirlenmiştir. Çocuklar için belirlenen kriterler ergen/yetişkinlerin kriterlerine göre daha somut ve daha ziyade cinsiyete özgü davranışlara odaklanmıştır. Çocuklar kendilerini ait hissettikleri cinsiyetle, cinsel organlarının uyuşmadığının net bir şekilde ayırımına varamayacağından ergen ve yetişkinlere göre mutlak ve kalıcı anatomik disfori tarif etme olasılıkları düşüktür. Çocuklarda temel sorun, başkaları tarafından kendilerini ait hissettikleri cinsiyetten algılanamamış olma ile ilgilidir. Çocuklar genellikle beş-altı yaşlarında doğuştan sahip olduğu cinsiyetin değişmez nitelikte olduğunu fark ederler. CD belirtileri bu dönemde ortaya çıkabilmekte veya şiddetlenmektedir. Çocukluk döneminde CD'ye ilişkin sıkıntı ebeveynlerin çocuğa gerçekten o cinsiyete ait olmadığını öyle arzuladığını söylemesi ile kendini ağlama şeklinde gösterir [1,106].

Küçük çocuklarda gözlenen CD tablosunun, ergenlikte ve yetişkinlikte devam edip etmeyeceği önem arz etmekle beraber bunu kesin biçimde öngörmek mümkün değildir. Bu noktada, olguların büyük kısmında hoşnutsuzluğun erken ergenlik döneminde ortadan kalktığı (*desisters*) bildirilmiştir. Araştırmalarda çocuklukta cinsiyet değişken davranış gösterenlerin %2 ila %39 unda bu tablonun devamlılık gösterdiği (*persisters*) belirtilmiştir [105,107]. Steensma ve arkadaşları CD'nin devamlılığı veya sonlanması için kritik zaman aralığının 10 ile 13 yaş arası olduğuna dikkat çekmişlerdir [107]. Çocuklukta CD'nin ergenlik/yetişkinlik döneminde devam etmesi, yaşanan CD'nin şiddeti ile yakından ilişkilidir. Yaşanan CD'nin şiddetini belirleyen faktörler arasında çocuklukta disforik davranışların ve ifadelerin devamlılığı, ısrarı, tutarlılığı ile çocuğun kendini ait hissettiği cinsiyeti açıklamaya yönelik güçlü isteği yer almaktadır [10]. Bunun yanında doğumda belirlenen cinsiyeti kadın olmak, düşük sosyoekonomik düzey, ilk psikiyatrik başvurunun ileri yaşta olması CD'nin devam etmesiyle ilişkili görünmektedir. Çocuklukta CD yaşayan bireylerin ileriye yönelik izlendiği araştırmaların sonuçları; olguların %85,2'sinin CD olarak devam etmediğini, ancak çocuklukta CD yaşama ile homoseksüel veya biseksüel yönelimli olma arasında güçlü bir ilişki (%24-50 arasında değişen) olduğunu göstermiştir [105,108,109].

Ergenlik döneminde CD'nin klinik görünümü; bireyin gelişimsel seviyesine göre çocukluk dönemine ya da yetişkinlik dönemine benzerlik göstermektedir. İkincil cinsiyet özelliklerinin henüz tam olarak gelişmediği erken ergenlik döneminde, bireyler bu özelliklere ilişkin hoşnutsuzluk dile getirmeyebilirler. Ancak yakında gerçekleşecek olan fiziksel değişikliklerle ilgili endişe duyabilirler. Doğumda belirlenen cinsiyeti erkek olan CD'li ergenler fiziksel değişiklikler başladığında bacak kıllarını tıraş edebilirler. Ereksiyonlarını gizlemek için penislerini sarabilir, bandajlayabilirler. Doğumda belirlenen cinsiyeti kadın olan CD'li ergenler ise göğüslerini gizlemek için kambur yürüyebilir, bol ve kalın kıyafetler giyebilir, göğüslerini sarabilirler. Bu dönemde ergenlerin bazıları kendilerini ait hissettikleri cinsiyete özgü isimler kullanmaya, kıyafetler giymeye, saç stilleri tercih etmeye başlarlar. Yaş ilerleyip cinsel olarak aktif hale geldiklerinde cinsel organlarından öğrenir, partnerlerinin görmesine veya dokunmasına izin vermezler [1].

Çocuklukta CD'nin aksine ergenlikle yoğunlaşan CD'nin nadiren yatışma gösterdiği, daha kalıcı özellikler gösterme eğiliminde olduğu bildirilmiştir. 12-16 yaş arası 70 CD'li kişiye ergenliğin fiziksel özelliklerini baskılayan tedavi uygulanmış,

ileriye dönük takipte tüm katılımcıların cinsiyet olumlayan hormon tedavisini seçtiği gözlenmiştir [110].

CD'li yetişkinlerde; doğumda belirlenen cinsiyetle, kendini ait hissettiği cinsiyet arasındaki uyumsuzlığa sıklıkla birincil ve ikincil cinsiyet özelliklerinden kurtulma isteği ve kendini ait hissettiği cinsiyetin birincil ve ikincil cinsiyet özelliklerine kavuşma arzusu eşlik eder. Bireyler kendilerini ait hissettiği cinsiyete özgü davranışları, kıyafetleri ve tavırları benimserler. Başkalarının kendilerine doğumda belirlenmiş cinsiyetlerine göre muamele etmesinden rahatsızlık duyarlar. Bazıları bedensel özellikleri değiştirmeye dönük tıbbi tedavi almadan, yaşadıkları bu uyumsuzluğu giderecek ve kendi cinsiyet kimliklerine özgü davranışlar sergileyebilecek içsel sarahate sahip iken, bazıları ne klasik erkek ne de klasik kadın rolünü tam olarak benimsemektedirler [1].

Klinik görünümler yaşa göre ele alındığında; çocuklukta CD'ye özgü davranışların görüldüğü erken başlangıçlı CD (*early-onset GD*) ve çocukluk döneminde karşı cinsiyet kimliğine dair belirtilerin olmadığı, genellikle ergenlik döneminde ortaya çıkan geç başlangıçlı CD (*late-onset GD*) tanımlanmıştır [111].

Görünüm cinsel yönelim açısından ele alındığında ise doğumda belirlenen cinsiyete göre homoseksüel ve non-homoseksüel tip CD'den bahsedilmiştir [112]. Ancak gerek başlangıç yaşına gerekse de cinsel yönelime göre yapılan bu sınıflamalar ve bunların klinik pratikte kullanımları ile ilgili tartışmalar devam etmektedir [5]. Bakım standartlarının yedinci versiyonunda bu sınıflamalara yer verilmemiştir [45].

Yakın zamanda büyük bölümü doğumda belirlenmiş cinsiyeti kadınlardan oluşan, hızlı başlangıçlı klinik belirtiler gösteren, ergenlik sonrası CD vakalarının giderek arttığı bildirilmiştir. Bu yeni görünüm "Hızlı başlangıçlı cinsiyet disforisi" (*Rapid-Onset Gender Dysphoria*, ROGD) olarak adlandırılmaktadır. Çocukluk döneminde cinsiyetleri bakımından değişken davranış öyküsü olmaksızın, çocuklarının ergenlik döneminde ani veya hızlı bir CD başlangıcı gösterdiğini bildiren aileler tarafından tarif edilmiştir. CD belirtilerinin, içerisinde cinsiyet uyumsuz (*gender nonconforming*) bireylerin olduğu bir akran grubundaki ergenlerde gözlemlenmesi dikkat çekmiştir. ROGD'li ergenlerin sosyal medyayı yoğun olarak kullanmasından ötürü, CD gelişimini tetiklemede akranlarının ve internetin etkisinin olabileceği (sosyal bulaş ve akran bulaşı) yorumu yapılmıştır [113,114]. ROGD'yi tanımlayan Lisa Littman 256 ebeveynin katılımı ile yaptığı araştırmada, ROGD'li ergenlerin %82,8'inin doğumda belirlenen cinsiyetinin kadın ve ortalama yaşın 16,4

olduğu bildirmiştir. Ayrıca bu grupta CD başlangıcından önce çeşitli psikososyal stresörlerin yanısıra yüksek oranda ruhsal bozukluğun ve gelişimsel bozukluğun olduğu ifade etmiştir [113]. Son dönemin tartışmalı konularından biri olan ROGD'nin, ayrı bir klinik durum mu yoksa CD'nin farklı bir görünümü mü olduğu konusunda daha fazla araştırma gerekmektedir [114–117].

2.2.4. Epidemiyoloji

CD ile ilgili epidemiyolojik araştırmaların sonuçları; araştırmanın yöntemine (klinik temelli veya öz bildirime dayanan toplum temelli), kullanılan tanı kriterlerine (veya terminolojiye), araştırmanın yapıldığı kültüre ve/veya ülkeye, araştırmanın yapıldığı yıla göre farklılıklar göstermektedir. Günümüzde kendini transseksüel olarak tanımlayan bireylerin gerek çevrim içi olarak gerekse de gerçek hayatta sayısı giderek artmaktadır. Bu durum hem CD için özelleşmiş klinik sayısının artmasıyla hem de bu merkezlere başvuranların sayısında belirgin bir artışla kendini göstermektedir [118–121].

DSM-5'te CD görece nadir veya yaygın olmayan bir durum olarak ele alınmış, yaygınlık biyolojik erkekler için %0,005-0,014, biyolojik kadınlar için %0,002-0,003 olarak bildirilmiştir [1].

Yaygınlık tahminlerine ilişkin veriler elde edilirken, belli ülkelerdeki CD için özelleşmiş kliniklere başvuru sayıları veya hormon tedavisi altındaki bireylerin sayısı gibi metodolojik açıdan nispeten daha az güvenilir, yarı epidemiyolojik yöntemlere başvurulmaktadır [5]. Zucker ve Lawrence tarafından yapılan epidemiyolojik araştırmalara ait bir gözden geçirmede Belçika'da, CD yaygınlığı erişkin erkekler için 1/12.900 ve erişkin kadınlar için 1/33.800 iken; Hollanda'da benzer olarak erişkin erkekler için 1/11.900 ve erişkin kadınlar için 1/30.400 olarak bildirilmiş, Avrupa ülkelerinden gelen bu verilerin Batı toplumlarına dair en iyi yaygınlık tahminlerini yansıttığı ifade edilmiştir [122].

Daha güncel bazı araştırmaların sonuçları daha yüksek yaygınlık oranları belirtmiştir. Örneğin İsveç'te isim değişikliği için başvurulardan elde edilen nokta yaygınlık, 2010 yılı Aralık ayı için, erişkin erkeklerde 1/7,750 ve erişkin kadınlarda 1/13,120 olarak hesaplanmıştır [123]. İrlanda'da hormon tedavisi için yönlendirilenlerden elde edilen yaygınlık, erişkin erkekler için 1/10,154 ve erişkin kadınlar için 1/27,668 olarak bildirilmiştir [124]. 2015 yılında yapılan, 21 araştırmayı

içeren bir meta-analizde CD yaygınlığının erişkin erkeklerde 1/14,705 ve erişkin kadınlarda 1/38,461 olduğu bildirilmiştir [125]. Yakın zamanlı, İspanya merkezli bir araştırmada ise erişkin erkekler için 1/3205 ve erişkin kadınlar için 1/7752 yaygınlık oranları ifade edilmiştir [121].

Hollanda'daki CD'li nüfusun yaklaşık %95'ini takip eden, Amsterdam'da bulunan merkezin 1972-2015 yılları arasındaki verilerinin geriye dönük incelendiği bir araştırmada; 4432'si biyolojik erkek, 2361'i biyolojik kadın olmak üzere toplam 6.793 kişinin CD kliniğine başvurduğu, yıllara göre başvuran kişi sayısının 1980'de 34 iken, 2015'te 20 kat artarak 686'ya ulaştığı bildirilmiştir. 2015 yılında Hollanda için tahmini yaygınlık erkekten kadına cinsiyet disforisi (EKCD) için 1/3,800 ve kadından erkeğe cinsiyet disforisi (KECD) için 1/5,200 olarak hesaplanmış, başvuru anındaki ortalama yaş EKCD için 33 (25-42), KECD için 25 (21-35) olarak bulunmuştur. Aynı araştırmada ilk başvuruyu takip eden 5 yıl içinde hormonal tedaviye başlayanların oranının 1980'de %90 iken, 2010'da %65'e düştüğü bildirilmiştir [4].

İran'da 2012-2015 yılları arasında adli tıp kurumuna sevk edilen CD'li bireylerin kayıtlarının incelendiği araştırmada CD için tahmini yaygınlık 1,46/100.000 olarak hesaplanmış ve EKCD / KECD oranı 1 / 2 olarak bildirilmiştir [126].

Brezilya'nın güneyinde yer alan bir kliniğe 2000-2015 yılları arasında cinsiyet olumlayan tedavi için başvuranların incelendiği araştırmada, CD için genel yaygınlık 9,3/100.000 olarak bulunurken, EKCD için yaygınlık 15/100.000, KECD için yaygınlık 4,1/100.000 olarak bulunmuş, yıllar içinde başvuruda belirgin bir artış olduğu bildirilmiştir [3].

Ülkemizde Kalaycı Yiğın ve arkadaşları tarafından yapılan, yakın tarihte yayınlanan, CD tanılı geniş bir kohortun kromozomal analizinin sunulduğu araştırmada Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesine Ocak 2013 – Aralık 2020 tarihleri arasında başvuran CD'li 918 birey bildirilmiştir. Bu bireylerin 691'inin KECD, 227'sinin EKCD olduğu, EKCD/KECD oranının 0,32 olduğu ifade edilmiştir [127].

CD, biyolojik erkeklerde biyolojik kadınlara göre daha fazla bildirilmiştir. Bu durumun büyük olasılıkla biyolojik ve psikososyal nedenlerle erkeklerin CD geliştirmeye daha yatkın olmasından ve EKCD'liler ve KECD'liler arasındaki cinsel yönelimle ilgili farklılıklardan kaynaklandığı ileri sürülmüştür [5,122]. Yapılan araştırmalarda bölgesel farklılıklar olmakla beraber, KECD'lilerde jinefili oranının yüksek olduğu, EKCD'lilerde androfili oranının düşük olduğu görülmüştür [128,129]. Fakat son dönemde kliniğe başvuran KECD'li sayısında daha belirgin bir artış olduğu,

CD için biyolojik erkek/biyolojik kadın oranının biyolojik kadınlar lehine değiştiği bildirilmiştir [119,130,131].

Cinsel yönelimle ilgili bu KECD-EKCD örüntü farkı, hem klinik görünümü etkilemesi bakımından hem de CD’de cinsiyet dimorfik farklılıkları inceleyen yapısal MR çalışması gibi nedene yönelik araştırmaların sonuçlarını etkileyebilmesi bakımından dikkate alınmalıdır [132].

Araştırmaların çoğu CD kliniklerine başvuran bireylerin sayısına dayanmaktadır. Tüm CD’li bireylerin kliniğe başvurmadiğı göz önünde bulundurulunca CD’nin gerçek yaygınlığının olduğundan daha düşük hesaplandığı düşünülmüştür. Öz bildirime dayanan, tanısal özgüllüğü nispeten daha düşük, kaba ölçüm yöntemleri kullanıldığında yaygınlık daha yüksek hesaplanmaktadır. Nitekim Yeni Zelanda merkezli bir araştırmada, 15 yaş üstü bireylerin yasal isim değişikliği ve karşı cins biçiminde yaşadıktan sonra pasaportlarında erkek veya kadın yerine “X” işareti isteme sayıları üzerinden hesaplanan transseksüalite yaygınlığı erkeklerde 1/3,630 ve kadınlarda 1/22,714 olarak, daha yüksek oranda hesaplanmıştır. Yine telefon anketi üzerinden ulaşılan 28.176 kişiden oluşan örnekleme erişkinlerin %0,5’inin kendilerini “transgender” olarak değerlendirdiğı bulunmuştur [133]. 2017 yılında yayınlanan bir meta-analizde, 2007-2015 yılları arasında ABD’de transseksüel kimlik için öz bildirime dayalı olarak yapılan 12 toplum temelli araştırma dahil edilmiş ve transseksüel erişkinlerin oranı 390/100.000 olarak hesaplanmış, ve böylece tüm ABD’de 1 milyona yakın trans birey olduğu yorumu yapılmıştır [134]. Kuyper ve Wijzen, yaşları 15-70 arasında değişen, 8064 kişinin dahil edildiğı çalışmada erkeklerin %4,6’sının, kadınların %3,2’sinin kendilerini her iki cinsiyete eşit yakınlıkta tanımladıklarını, cinsiyet olumlayan tedavi isteyenlerin oranının ise erkeklerde %0,6’ya, kadınlarda %0,2’ye düştüğünü bildirmişlerdir [135].

Son dönemde daha yüksek yaygınlık bildiren yeni araştırmalar olmakla beraber; bu araştırmaların özelleşmiş klinisyenlerin CD tanımlarına göre daha esnek olan bireyleri içerdığı, tarif edilen cinsiyet kimliğinin devamlılık gösterip göstermediğinin bilinmediğı bu sebeple de sonuçlarının dikkatlice yorumlanması gerektiğı bildirilmiştir. Ancak yine de, bu verilerin kendisini transgender yelpazesinde tanımlayan birey sayısındaki gerçek bir artışı yansıtabileceğı ve bu bireylerden bazılarının cinsiyet geçişi için başvurabileceğı ifade edilmiştir [5].

2.2.5. Etiyoloji

İnsan beyninin cinsiyete özgü farklılaşması, beynin erkek / kadın beyni biçiminde ne zaman ayrıştığı, bu ayrışmanın cinsiyete özgü davranışlarla nasıl ve ne biçimde ilişkili olduğu konuları her dönemde ilgi çekici olmuştur. Beyin ve davranışta ortaya çıkan cinsiyetler arasındaki farkın doğal bir biyolojik süreç sonucu mu, sosyal çevrenin (yetiş (tiril) me) etkisi ile mi oluştuğu konusunda tartışmalar sürmektedir. Örneğin erkek çocukların arabaları, kız çocukların bebekleri oyuncak olarak tercih etmeleri sosyal çevrenin teşviki ile mi olmaktadır; yoksa cinsiyete özgü tercihleri belirleyen doğuştan gelen faktörler mi vardır [136]. Alanyazın incelendiğinde bu alandaki araştırmaların nöroendokrin / nöroimmün araştırmalar, genetik araştırmalar, nörogörüntüleme araştırmaları ve psikososyal araştırmalar olmak üzere dört başlıkta ele alındığı görülmüştür.

2.2.5.1. Nöroendokrin ve Nöroimmün Araştırmalar

CD gelişimi ile ilgili nöroendokrin araştırmaların; prenatal androjen maruziyeti ve bununla ilişkili olan maternal testosteron ölçüm çalışmaları, KAH ve Androjen Duyarsızlığı Sendromu (ADS) gibi CGB çalışmaları, 2. parmağın 4. parmağa oranı (2D:4D) çalışmaları ve ikiz testosteron transfer hipotezi bağlamında yoğunlaştığı görülmektedir. Nöroimmün araştırmalar ise maternal immünüzasyon hipotezi bağlamında ele alınmaktadır.

Fötal hayatta gonadlar Y kromozomu üzerindeki SRY geninin varlığında, testis yönünde, olmaması halinde over yönünde gelişim göstermektedir. Testislerden testosteron salınması durumunda tipik erkek genital organları gelişirken, gonadlardan testosteron (androjen) salınımı olmaması durumunda ise tipik kadın genital organları gelişmektedir. Bu gonadal / genital farklılaşma süreci gebeliğin ilk 12 haftasında gerçekleşmektedir [11]. Beynin cinsel farklılaşmasının ise gebeliğin 8. haftasında başlayarak 24. haftaya kadar devam ettiği ifade edilmiştir. Doğum öncesi erkek fetüslerde testosteron düzeyinin 12-18. haftalarda ilk pikini yaptığı ve kız fetüslerden 10 kat daha yüksek olduğu gözlenmiştir [137]. Bununla beraber doğum sonrası, erkeklerde 3. ay civarında testosteronun tekrar pik yaptığı (2. testosteron piki), kadınlarda östradiol artışının görüldüğü mini puberte döneminin de beynin cinsel farklılaşması üzerinde etkili olabileceği düşünülmüştür [138,139]. Erken dönemde gonadal hormonların beyin üzerine etkisi düzenleyici, tanzim edici bir etkidir ve bu

yönüyle yaşamın ilerleyen dönemlerinde zaten organizasyonunu tamamlamış olan nöral sistem üzerine olan etkilerinden farklıdır [140].

Genital organların ve beynin cinsel farklılaşmasının, doğum öncesi dönemde, birbirinden farklı zaman aralıklarında gerçekleşmesinden hareketle bu iki sürecin birbirinden bağımsız etkilenmeler gösterebileceği düşünülmüştür. Bu bağımsız etkilenmenin erkek cinsiyet kimliği ile kadın genital organlarının bir arada olması ya da tam tersi durumlarla (yani CD ile) sonuçlanabileceği bildirilmiştir. Öte yandan bu bilgi, ambigus genitale varlığında genital organların maskülinizasyon derecesinin, beynin maskülinizasyon derecesini yansıtmayabileceği anlamına da gelmektedir. Doğum öncesi hormonal ortamın genital farklılaşma için yetersiz olsa bile, cinsiyet kimliği gelişimi için yeterli olabileceği ifade edilmiştir [11,12].

Androjenlerin prenatal ve neonatal gelişimin kritik dönemlerinde beyin değişikliklerini tetiklediği ve bu değişikliklerin yaşamın ilerleyen dönemindeki erkek cinsiyetine özgü davranışlarla ilişkili olduğu ifade edilmiştir [141]. Cinsiyet hormonlarının (özellikle androjenlerin) cinsiyet kimliği ve CD oluşumuna etkisiyle ilgili bilgiler, prenatal testosteron ölçümü çalışmalarından, KAH ve ADS gibi CGB tanılı olgularda yapılan araştırmalardan, ikizlerde testosteron transfer hipotezinden ve 2D:4D oranı araştırmalarından elde edilmiştir. Prenatal dönemde yüksek testosteronun KECD oluşumuna, düşük testosteronun EKCD oluşumuna katkı sağladığı düşünülmüştür [142].

Gebelikte maternal testosteron ölçümleri, fetüsteki testosteron düzeylerini dolaylı olarak yansıtmaktadır [143]. Normal gelişim gösteren kız çocuklarında (CGB olmayan) prenatal testosteron düzeylerinin doğum sonrası dönemde erkek tipi davranışları yordadığı hipotezi, gebelik esnasında maternal serum testosteron düzey ölçümleri ile desteklenmiştir [144,145]. Ancak amniyotik sıvı testosteron ölçümleri ile doğum sonrası cinsiyete özgü davranışlar arasında bir ilişki gösterilememiştir [146,147]. Bu durum için amniyotik sıvıdan yapılan tek bir ölçümün prenatal androjen maruziyetini yansıtmada yeterince duyarlı olmayabileceği yorumu yapılmıştır.

KECD grubunda erken intrauterin dönemde yüksek düzeyde testostereona maruz kalmanın göstergesi olabilecek hiperandrojenizme bağlı polikistik over, oligomenore gibi durumlar daha sık görülmüştür [148,149]. İntrauterin dönemde yüksek testosteron seviyelerine maruz kaldığı bilinen KAH'lı kızların büyük çoğunluğu kadın cinsiyet kimliği gösterse de; bu bireylerde CD görülme sıklığı normal toplumdan 300-1000 kat fazla, %1-4 arasında bildirilmiştir [150,151]. Bu grubun

%5,2'sinin cinsiyet kimliği ile ilgili sorunlar yaşadığı gözlenmiştir [152]. Bununla uyumlu olarak bu bireylerin erken çocukluktan itibaren daha az kadınsı olduğu, oyun ve oyuncak tercihlerinin erkeksi özellik gösterdiği tekrarlayan araştırmalarda bildirilmiştir [141,147,153,154].

46, XY karyotipine sahip bireylerde, X kromozomu üzerinde yer alan bir mutasyonun neden olduğu ADS'de, androjen reseptörü işlevsizliğinin derecesine bağlı olarak; basit fertilite sorunları (hafif ADS), ambigus genitale (parsiyel ADS) veya gelişmemiş iç genital organlar ve kadınsı gelişmiş dış genital organ görünümü (tam ADS) ortaya çıkabilmektedir. Çoğu tam ADS'li olgu, androjenlerin yokluğunda veya etkisiz olması durumunda tipik kadın psikoseksüel gelişiminin oluştuğuna işaret eden; kadın cinsiyet kimliği, androfilik (erkeklerle) cinsel yönelim, kadın cinsiyet rolü gösterir ve CD çok nadirdir [155–158]. 2021 yılında yayınlanan, CGB'li grupta ergenlik ve yetişkinlikte CD yaygınlığını inceleyen bir sistematik derlemede, tam ADS'li olguların tamamının kadın olarak yetiştirildiği ve CD yaygınlığının %1,7 olduğu; buna karşın parsiyel ADS'li olgularda CD yaygınlığının, her iki grup arasında anlamlı fark olmamakla beraber, kadın olarak yetiştirilenlerde %12, erkek olarak yetiştirilenlerde %25 olduğu bildirilmiştir [151].

İkizi erkek olan kız fetüslerin, erkek fetüste üretilen testosteronun maternal dolaşım üzerinden ya da fetal membranlardan difüzyon yoluyla diğer fetüse geçmesi sonucunda prenatal testosterona maruz kalabilecekleri öne sürülmüştür (ikiz testosteron transfer hipotezi). Bu ikiz eşlerinin, çeşitli yöntemlerle değerlendirilen davranışsal (heyecan arama), algısal (otoakustik emisyon), bilişsel (görsel-uzamsal), morfolojik ve fizyolojik (2D:4D oranı) özelliklerde daha erkeksi bir performans gösterdikleri bildirilmiştir [159]. Buna karşın bu ikiz eşlerinin menarş yaşı, polikistik over sıklığı gibi endokrin ve reproduktif fonksiyonlar açısından ikiz eşi kız olanlardan farklı olmadığı bulunmuştur [160,161]. İkizlerden birinin KECD'li ve diğer ikiz eşinin erkek olduğu bir vaka bildiriminde, KECD'li olgunun prenatal dönemde ikizinin ürettiği testosterondan etkilenmiş olabileceği ileri sürülmüş, cinsiyet hormonlarına maruz kalmanın CD etiolojisindeki yerine işaret edilmiştir [162].

İşaret parmağının yüzük parmağına oranı (2D:4D), cinsel olarak dimorfizm gösteren, prenatal androjen maruziyetini yansıtan bir ölçümdür. 2D:4D oranının düşük olması daha yüksek doğum öncesi androjen maruziyetini gösterir ve erkeklerde kadınlardan daha düşük bulunmuştur [163,164]. Benzer şekilde yüksek prenatal androjenin olduğu KAH'lı kızlarda 2D:4D oranı düşük (erkeksi) bulunmuş, düşük

testosteronun olduğu Klinefelter sendromu ve ADS'de bu oran yüksek (kadınsı) bulunmuştur [142]. 2020 yılında yayınlanan, CD'li bireylerle yapılan 17 araştırmayı içeren, geniş kapsamlı meta-analizde EKCD'li bireylerde 2D:4D oranının erkek kontrollere göre daha yüksek ve kadınlardaki orana benzer olduğu, fakat KECD'li bireylerde bu oranın kontrol kadınlardan farklı olmadığı bildirilmiştir [165]. Benzer şekilde 2018'de yapılan başka bir meta-analizde de EKCD'li bireylerin sağ el 2D:4D oranı CD'li olmayan kadınlara benzer biçimde yüksek bildirilmiştir [166]. Bu bulgulara dayanarak, en azından EKCD etiyolojisinde, prenatal testosteron maruziyetinin rol oynadığını söylenmiştir. KECD'li bireylerin daha yüksek prenatal testostere maruz kaldığını, bundan dolayı 2D:4D oranının CD'li olmayan kadın kontrollere kıyasla düşük olduğunu, EKCD'li bireylerle kontrol erkekler arasında ise fark olmadığını gösteren araştırmalar da vardır [167–169]. KECD'lilerde 2D:4D oranının cis-erkeklere benzer biçimde düşük ölçüldüğü bir araştırmada, KECD'lilerin kız kardeşlerinde ise bu oran cis-erkek ve cis-kadın kontrollerin arasında bir değer olarak ölçülmüş, 2D:4D oranının prenatal androjen maruziyeti için endofenotipik özellikte olabileceği ifade edilmiştir [170]. Sonuç olarak birbirinden farklı araştırmalarda hem erkek hem de kadınlarda CD oluşumunda, prenatal androjen maruziyetinin (fazlalığı/azlığı) katkısının olduğu söylenmiştir.

Nöroimmun araştırmaların odağında ise özellikle homoseksüel erkek bireylerin kendilerinden büyük erkek kardeşlerinin sayıca fazla olmasına dayanan, kardeş doğum sırası etkisi (maternal immunizasyon hipotezi) yer almaktadır. Buna göre anne her erkek çocuğa gebe kaldığında, Y kromozumuyla ilişkili erkeğe spesifik antijenlere karşı daha fazla antikör üretir [171]. Ortaya çıkan erkek karşıtı (*anti male*) immün-reaksiyon, sonraki erkek fetüsün beyin gelişimini etkileyerek, bireyin kendi biyolojik cinsiyetinden bireylere cinsel yönelim gösterme olasılığını artırır. Buna karşın dişi fetüsler erkeğe özgü bir antijen taşımadıklarından, dişi fetüs gebeliklerinde herhangi bir maternal immün yanıt oluşmadığı ifade edilmiştir [172,173]. Maternal immünizasyon hipotezinin CD ile ilişkisine dair bilgilerse; yetişkin hayatta olasılıkla homoseksüel yönelim gösterecek olan, ergenlik öncesi EKCD'li bireylerle (pre-homoseksüeller) yapılan çalışmalardan gelmiştir. Kontrol grupları ile karşılaştırıldığında EKCD'li çocukların, maternal immünizasyon hipotezini destekler nitelikte, daha fazla oranda ağabeylerinin olduğu sonucuna ulaşılmıştır [174–176]. Böylelikle erkeklerde daha belirgin olmak üzere cinsel kimlik ve cinsel yönelim gelişiminde kardeş doğum sırası etkisinin rolü olabileceği düşünülmüştür [13].

Sonuç olarak CD etiyolojisine dair gerek nöroendokrin gerekse de nöroimmun kanıtlardan hareketle, doğum öncesi maruz kalınan atipik androjen seviyelerinin ve immun yanıtın beyin cinsel farklılaşmasını etkilerken genital organların cinsel farklılaşmasının bu durumdan etkilenmediği ya da farklı biçimde etkilendiği düşünülmüştür [11]. Böylece cinsiyet hoşnutsuzluğu hissinin, doğum öncesi beyin atipik cinsel farklılaşmasından kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür [12]. Bu hipotez çoğunlukla nörogörüntüleme araştırmalarından gelen bulgularla desteklenmektedir. Ancak KAH'lı kızların çoğunun kadın cinsiyet kimliğine sahip olduğu ve ADS'li erkeklerin az da olsa bir kısmının erkek cinsiyet kimliğine sahip olduğu göz önünde bulundurulursa, süreç üzerinde cinsiyet kromozomu genleri gibi başka faktörlerin de potansiyel bir etkisinin olabileceği akılda tutulmalıdır.

2.2.5.2. Nörogörüntüleme Araştırmaları

Genital organların cinsiyete özgü farklılaşması ile beyin cinsiyete özgü farklılaşması birbirinden bağımsız ve zıt yönde geliştiğinde CD tablosunun ortaya çıktığı ifade edilmektedir [9,177]. Bu görüşten hareketle CD'li bireylerde beyin gelişiminin doğumda belirlenen cinsiyete mi, yoksa bireyin kendini ait hissettiği cinsiyete mi benzerlik gösterdiğini belirlemek için CD'li ve cis bireyleri kıyaslayan yapısal veya işlevsel nörogörüntüleme çalışmaları yapılmıştır [178].

Gri cevhere ait BTSc (*bed nucleus of the stria terminalis*) ve INAH3 (*3rd interstitial nucleus of the anterior hypothalamus*) adlı iki yapının erkek / kadın cinsiyetlerine özgü farklılık gösterdiği iyi bilinmektedir. Her iki çekirdeğin de erkeklerde kadınlara göre daha büyük ve daha fazla somatostatin nöronu içerdiği tespit edilmiştir [179,180]. BTSc'nin otonom, nöroendokrin ve davranışsal yanıtların kontrolünde yer aldığı ve amigdala, hipokampus, medial prefrontal korteks ile yakın bağlantılar gösterdiği düşünülmektedir [181]. Preoptik-anterior hipotalamik alandaki dört hücre grubundan biri olan INAH3, cinsel davranışlar, annelik davranışı ve gonadotropin salgılanmasıyla ilişkilidir [182]. EKCD'li bireylerde hem BTSc'nin hem de INAH3'ün büyüklüğü ve nöron sayısı CD'si olmayan kadınlarınkine benzer bulunmuştur [183–185]. Az sayıda KECD'li bireyde de bu yapıların CD'li olmayan erkeklerininkine benzer özellikte olduğu bildirilmiştir. Böylece CD'li bireylerde bu iki yapının atipik gelişim göstererek doğumda belirlenen cinsiyetten çok, bireyin kendisini ait hissettiği cinsiyete benzer büyüklük ve nöron sayısına sahip olduğu ifade

edilmiştir. Bu örüntünün cinsel yönelim ve cinsiyet hormonu seviyesinden bağımsız olduğu bildirilmiştir. Ancak hormon tedavisi ile ilişkisi ve başlangıçtan itibaren CD'li olanlar ve olmayanlar arasındaki farkı yansıtmayı yansıtmadığı bilinmemektedir. Garcia-Falgueras ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada cis-erkeklerde ve KECD'li testosteron kullanan bireylerde INAH4'ün ince uzun şekilde, cis-kadınlarda küresel şekilde olduğu gösterilmiştir [183]. BSTc, INAH3 ve INAH4'ün CD'deki kesin rolü hala tam anlaşılamamıştır [9].

Araştırmalarda CD'li bireylerde genel gri cevher hacmi ile ilgili sonuçlar bireyin cinsiyet kimliğinden çok biyolojik cinsiyeti ile uyumlu bulunmuştur. CD'li bireylerde birbirinden farklı araştırmalarda putamen ve serebellumun bazı kısımları gibi çeşitli gri cevher bölgelerinde feminizasyon / daha az maskülinizasyon veya maskülinizasyon / daha az feminizasyon bildirilmiş olsa da, çalışmalarda tutarlı bir sonuca ulaşamamıştır [186–190]. Bu nedenle gri cevher hacmi değişiklikleri ile CD arasında doğrudan bir bağlantı şimdilik kurulamayacağı, kurulacak olası bağlantının da tek bir yapısal değişiklikten çok bir değişiklik ağıyla ilgili olabileceği ifade edilmiştir [9,186].

CD'li bireylerde korpus kallosum ve myelinli liflerden oluşan beyaz cevher mikro yapıları ile ilgili yapılan araştırmalar da tutarsız sonuçlar bildirmiş olmakla beraber özellikle EKCD'li bireylerle yapılan farklı diffüzyon tensör görüntüleme (DTI) çalışmalarında, değerlerin erkek ve kadın kontroller arasında bir yerde yer aldığı, KECD'li bireylerde ise beyaz cevher mikroyapıları cis-erkeklerle daha yakın olduğu bulunmuştur [191,192]. Güvenilir bir sonuca ulaşmak zor olsa da beyaz cevher mikro yapı modellerinin arzulanan cinsiyete doğru bir sapma gösterdiği yorumu yapılmıştır [9].

Cinsiyete özgü farklılıklar gösteren kortikal kalınlık, CD'li bireylerde yapısal beyin görüntüleme çalışmalarının odaklandığı bir diğer alandır. Kadınlarda erkeklerle kıyasla frontal, parietal, oksipital ve temporal lobda kortikal kalınlığın daha fazla olduğu bilinmektedir [193,194]. Tedavi almamış CD'li bireylerle, cis-bireyleri kortikal kalınlık açısından inceleyen iki araştırmada EKCD'li bireylerin orbitofrontal, insular ve medial oksipital bölgelerindeki kortikal kalınlığın cis-erkeklerden daha fazla olduğu (yani daha feminize olduğu) bildirilmiştir [188,195]. KECD'li bireylerde ise maskülinizasyon belirtisi olmadığı parietal ve temporal loblarındaki kortikal kalınlığının cis-kadınlara benzediği gösterilmiştir [188].

CD'li bireylerde hipotalamik kisspeptin sisteminin rolü de araştırılan konulardandır. Ölüm sonrası incelemelerde hipotalamik infundibular nukleustaki kisspeptin eksprese eden nöronların sayısı EKCD'li bireylerle cis-kadınlar arasında benzer bulunmuş, bu benzerlik KECD'li bireylerle cis-erkekler arasında da izlenmiştir. Bu bulgudan hareketle beynin cinsiyetinin ve bedensel cinsiyetin zıt yönde gelişebileceği düşünülmüştür [196].

Mueller ve arkadaşları tarafından yapılan, oldukça geniş katılımlı, çok yakın tarihli başka bir yapısal beyin görüntüleme araştırmasında ise; CD'li bireylerin beyin yapılarının yalnızca erkek / kadın spektrumunun herhangi bir tarafına doğru kaymadığı, bu bireylerin beyin yapılarının daha ziyade kendine özgü bir yapı gösterdiği öne sürülmüştür [15].

İşlevsel beyin görüntüleme çalışmalarında, işlevsel bağlantısallık (*functional connectivity*) spesifik bir görev esnasında (*task-related*) veya dinlenme durumunda (*resting state*) değerlendirilebilmektedir. CD'li bireylerle yapılan, kişinin beden algısı ve kendisi hakkında düşünmesinden sorumlu beyin ağlarının incelendiği, istirahat durumu işlevsel bağlantısallık çalışmalarında; cis-gender erkek ve kadınlardan farklı, CD'ye özgü ve cinsiyet için atipik bir işlevsel bağlantısallık örüntüsü gözlenmiş, bu farklılığın ergenlik sonrası olmasına dikkat çekilmiştir. Ortaya çıkan bu örüntü farkının bireyin cinsiyet kimliği ile doğumda belirlenen cinsiyeti arasındaki uyumsuzlukla ilgili olduğu ifade edilmiştir [197–201]. Manzouri ve Savic CD'li bireylerde cis-gender bireylere kıyasla, beden algısı ile ilişkili posterior anterior singulat korteks ve precuneusta azalmış yapısal ve işlevsel bağlantı olduğunu, bu durumun bireyin yaşadığı cinsiyet kimliği-beden uyumsuzluğunu yansıttığını ve işlevsel olarak CD varlığının işareti olduğunu bildirmiştir [202].

Seksüel olarak dimorfizm gösterdiği bilinen spesifik bir görev esnasında, CD'li bireylerle yapılan işlevsel beyin görüntüleme çalışmalarından bazılarının sonuçları şu şekildedir: ergenlik sonrası EKCD'li bireyler erkek feromonu kokusu ile karşılaştığında, cis-kadınlara benzer hipotalamik aktivite gösterirler; EKCD'li bireyler sözel akıcılık görevi esnasında cis-erkek, cis-kadın ve KECD'lilerden daha iyi performans göstermiş, ilgili beyin bölgesinin aktivasyonu kendine özgü bir nöral profil göstermiştir; EKCD'li bireylerde erkek / kadın seslerini algılama sırasındaki nöral aktivasyon profili, cis-erkek ve cis-kadınlardan farklı, arada bir patern göstermiştir; görsel uzaysal becerilerdeki farklılıkların araştırıldığı bir çalışmada KECD'li grupta görsel uzaysal işlem belleği işlevlerinin cis-erkek bireylerle benzerlik gösterdiği

bulunmuş, başka bir işlevsel görüntüleme çalışmasında vizüel korteksle ilgili bazı bölgelerdeki etkinlikler biyolojik cinsiyetle daha uyumlu iken (primer vizüel kortekste artmış etkinlik erkek biyolojik cinsiyeti ile) bazı bölgelerin etkinliği cinsiyet kimliği ile daha uyumlu (sol vizüel kortekste artmış etkinlik kadın cinsiyet kimliği ile) bulunmuştur [203–208].

İçsel ateşleme sistemi (*intrinsic ignition framework*) ölçümleri gibi daha yeni yöntemlerle karmaşık işlevsel beyin dinamiklerindeki cinsiyetler arası fark incelendiğinde; EKCD, KECD, cis-kadın ve cis-erkek gruplarından her birinin kendine özgü sonuçlar sergilediği görülmüştür [209].

Sonuç olarak ne EKCD’li ne de KECD’li bireylerin beyinlerinde yapısal ve/veya işlevsel olarak bütünüyle bir feminenleşme veya maskülenleşme görülmemekte, bunun yerine seksüel olarak dimorfizm gösterdiği bilinen kimi yapıların feminize / yetersiz maskülinize veya maskülinize / yetersiz feminize olduğu izlenmektedir [14]. Tutarlı sonuçların elde edilememiş olmasında hormon kullanımının etkisinin dışlanamamasının, cinsel yönelimin karıştırıcı etkisinin ve belki de EKCD ile KECD’nin ayrı birer klinik antite olma olasılığının katkısı bulunmaktadır. CD’li bireylerde gözlenen yapısal ve işlevsel beyin değişikliklerinin, bu bireylerin geçirdiği atipik cinsel farklılaşmanın bir sonucu veya nedeni olduğunu söyleyebilmek için, nörogörüntüleme araştırmalarının bu atipik farklılaşmaya işaret edecek genetik ve nörogelişimsel bulgularla desteklenmesine ihtiyaç vardır.

2.2.5.3. Genetik Araştırmalar

CD oluşumunda genetik faktörlerin rolüyle ilgili bilgiler aile-ikiz çalışmaları gibi kalıtılabilirliği inceleyen araştırmaların yanında seks steroid hormonlarının sentezinde veya işlevinde görevli genlerdeki polimorfizm ve spesifik mutasyonları inceleyen araştırmalardan gelmektedir.

2000 yılında CD için ailesel eş hastalanmanın (konkordansın) olduğu, CD’li kardeş veya ebeveyn-çocuk ikililerinden oluşan 10 çift tarif edilmiştir. Aynı ailede birden fazla CD’li bireyin bulunmasından hareketle CD etiyojisinde genetik faktörlerin etkili olabileceği yorumu yapılmıştır [210]. Sonraki yıllarda ikiz olmayan kardeşlerde yapılan bir araştırmada, CD’li bir bireyin ikiz olmayan kardeşinde CD görülme olasılığının genel popülasyondan daha yüksek olduğu, fakat bu olasılığın çok yüksek olmadığı bildirilmiştir [211]. İkiz çalışmalarında, CD için tek yumurta

ikizlerinde %20-39' a varan konkordans oranlarının çift yumurta ikizlerine göre daha yüksek bulunmuş olması da genetik faktörlerin CD oluşumundaki rolüne işaret etmektedir [212,213].

Birçok araştırma CD'li bireylerde rutin karyotip inceleme ve moleküler analizin sınırlı fayda sağlayacağını bildirmiştir [127,214]. İspanya da yapılan, 444 EKCD'li, 273 KECD'li bireyin karyotipinin sitogenetik analizini içeren bir çalışmada sitogenetik değişiklik insidansı genel popülasyondan beş kat fazla bulunsa da, başka bir çalışmada sitogenetik değişiklik insidansı genel popülasyona benzer bulunmuştur [131,215]. Çalışmalarda EKCD grubunda normal popülasyondan daha yüksek sıklıkta (%0,88-1,13) Klinefelter Sendromu görülmüştür [127,215]. Ayrıca İspanya'da yapılan çalışmada CD grubunda KANSL1 genini içeren 17q21.31 bölgesinde 572 kb'lık mikroduplikasyon frekansında önemli ölçüde artış bildirilmiştir. Bu sitogenetik defektlerin CD oluşumunda rolü olup olmadığı net olarak bilinmemektedir [216].

CD'nin beyin cinsiyete özgü farklılaşmasındaki değişiklik sonucu oluştuğu varsayılırsa erken dönemde beyin gelişimi üzerinde rol oynayan faktörler önem kazanacaktır [217]. Hayvan çalışmaları fetüs beyinin cinsiyetli (kadın beyni/erkek beyni) olarak gelişimi üzerine testosteronun etkili olduğunu göstermiştir. Bu etkiye androjen reseptörü (AR) veya östrojen reseptörünün (ÖR) aracılık edebileceği düşünülmüştür [218]. CD'li bireylerde moleküler genetik yöntemlerle bu reseptörleri kodlayan genlerdeki polimorfizmler araştırılmıştır. 29 EKCD'li ve kontrol grubu olarak da 229 cis-erkeğin yer aldığı çalışmada AR geni, ÖR beta geni (ÖR β) ve aromataz geni (CYP19) tekrar polimorfizmleri değerlendirilmiştir. CD'li grupta üç polimorfizmden yalnız ÖR β geni tekrar polimorfizmi anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur. Her üç polimorfizmin de CD oluşumunda kısmi etkiye sahip olduğu yorumu yapılmış, örneklem sayısının az olduğuna dikkat çekilmiştir [217]. Benzer, daha büyük örneklemler, başka bir çalışmada CD ile ÖR β geni ve CYP19 geni arasında bir ilişki bulunmazken; AR geni tekrar uzunluğu EKCD grubunda cis-erkeklerle göre daha fazla bulunmuştur [219]. AR geni tekrar uzunluğunun, gelişim döneminde AR'nin testosterona daha zayıf bir şekilde afinite göstermesine neden olduğu ifade edilmiştir [216]. Bu bulguların aksine cinsiyet hormonları ile ilişkili olan ÖR alfa (ÖR α) ve beta (ÖR β), aromataz (CYP19), AR ve progesteron reseptörlerini kodlayan aday genlerdeki polimorfizmleri araştırarak yakın tarihli, daha geniş kapsamlı

çalışmalarda CD'ye yatkınlık için herhangi bir genetik ilişki gösterilememiştir [220,221].

KECD, EKCD ve cis kontrollerden oluşan bir grupta, CYP17 genindeki tek nükleotid polimorfizmlerini inceleyen bir araştırmada; CYP17 geninde kadınlara özgü genotip dağılımının olmaması, KECD ile ilişkilendirilmiştir [222]. Fernandez ve arkadaşları KECD ile Rβ geni polimorfizmi arasında ilişki olduğunu belirtmiş, gendeki artmış uzunluğun reseptör transkripsiyonunu artırabileceği ve böylece bu bireylerin beyninin kadın yönünde daha az gelişebileceği sonucuna ulaşmışlardır [223].

Bugüne kadar, CD oluşumunda cinsiyet hormonu ile ilgili genlerin rolüne ilişkin bulgular çelişkilidir. CD başlangıcı (erken-geç başlangıçlı) ve cinsel yönelim açısından CD'li popülasyonun heterojen doğasının bu çelişkiye katkıda bulunduğu dşnlmştir [224]. Yakın zamanda yapılan, 380 EKCD'li ve 344 cis-erkeği içeren, cinsiyet hormon sinyaline katılan genler arasında ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada, çeşitli genotip (Rα, SULT2A1), allel (Rα, SRD5A2 ve STS) ve allel kombinasyonları (AR-Rβ, AR-PGR, AR-COMT, CYP17-SRD5A2) ile CD arasında ilişki bulunmuştur. CD'nin cinsiyet hormonu sinyalizasyonunda yer alan birkaç genin katkıda bulunduğu oligogenik bir süreç olabileceği belirtilmiştir [16]. CD'nin genetik temeliyle ilgili, tüm genom ve egzom dizileme yönteminin kullanıldığı başka bir yakın tarihli araştırmada ise, araştırmaya dahil edilen 9 KECD'li bireyden 3'nde hücre içi kalsiyumun taşınmasından sorumlu olan ryanodin reseptörünü kodlayan RYR3 geninde zararlı mutasyon gözlenirken, kontrol grubunda bu mutasyon gözlenmemiştir [225]. Son olarak epigenetiğin CD etiyolojisindeki yerini inceleyen bir araştırmada, hormon kullanımı ncesi CD'li bireylerde beyin gelişimi ve nroenezde etkili 4 gende (SLC6A20, PLEKHA5, NHLH1 ve MPPED2) kontrol grubuna göre anlamlı farklılık oluşturan metilasyon profili izlenmiştir [7].

Özetle bugüne kadar CD oluşumunu açıklayacak güçlü bir aday gen bulunamamıştır. İnsanlardaki birçok özellik veya bozukluk gibi CD'nin de poligenik yapıya sahip karmaşık bir süreç olduğu dşnlmekle birlikte bu genler üzerine çeşitli çevresel ve psikososyal faktörlerin nasıl etki gösterdiği (epigenetik) belirsizliğini korumaktadır [5].

2.2.5.4. Psikososyal Araştırmalar

Bireyin kendini ait hissettiği cinsiyet ile ilişkili işaretler gelişimin çok erken döneminden itibaren kendini göstermektedir [226]. Cinsiyet kimliğinin değişmez bir nitelikte olduğu varsayılırsa; gerçek bir nedensel ilişki kurabilmek için, psikososyal faktörlerin bireyin daha yaşamının ilk yıllarında, karşı cinsiyet kimliği göstermesini açıklayabilmesi gerekmektedir. Aksi takdirde, psikososyal faktörlerin sürece katkısı sürdürücü bir rolle daha iyi açıklanabilecektir. Benzer biçimde psikososyal faktörlerle geç başlangıçlı CD gibi, ilk olarak ergenlik veya daha sonrasında başlangıç gösteren tabloları açıklayabilmek için de bu faktörlerin klinik tablo başlamadan evvel işler durumunda olması gerekmektedir [5].

CD'nin, çocuğun yaşamının erken döneminde kritik bir zamanda hem ocuk ve ebeveynle ilgili faktörlerin (ocuğun kaygısı, ebeveyndeki psikopatolojiler) hem de bazı özgül faktörlerin (rneğin anne babanın karşı cinsiyet davranışı ile ilgili sınır koyamaması, annenin erkek saldırganlığı korkusu, erkek çocuklarda kadınsı görünüm veya kızlarda sert görünüm) bir araya gelmesi ile olduğu da teoriler arasında yer almaktadır [227,228].

Bu bilgilerden hareketle, CD'li yetişkinlerde nedensel psikososyal faktörlerle ilgili araştırmalar; sıklıkla yoruma dayanan, retrospektif yöntemlerden olduğu için metodolojik açıdan kısıtlılıklar barındırmaktadır. KECD'li ve EKCD'li yetişkin bireylerin, ebeveynlerini reddedilme, duygusal sıcaklık ve aşırı koruyuculuk gibi davranış boyutları açısından değerlendirdikleri bir araştırma da, kendi biyolojik cinsiyetinden kontrollerle karşılaştırıldıklarında, EKCD'li bireylerin babalarını daha reddedici, daha soğuk ve daha koruyucu değerlendirdiği; KECD'li bireylerin ise annelerini daha reddedici, daha soğuk ve daha koruyucu değerlendirdiği gözlenmiştir [229].

EKCD'li bireylerde, CD gelişiminde rol oynayabileceği düşünülen anneye aşırı yakınlık (simbiyotik ilişki) hipotezi için yeterli kanıt bulunamazken; bu bireylerin babalarına ilişkin değerlendirmeleri, daha mesafeli bir ilişkileri olduğu hipotezini destekler nitelikte bulunmuştur [230,231]. KECD'li bireylerde ise sonuçlar, babaya aşırı yakınlık hipotezini desteklememiş, teorik olarak beklenen anneye yeterince yakın olmama hipotezini desteklemiştir [232].

Bu bilgiler değerlendirilirken 3 hususa dikkat edilmesi önerilmiştir [5]. İlk olarak etkinin yönü ifade edilenin tersine olabilir. Yani EKCD'li bireylerin babalarının

daha reddedici olmasının sebebi; belki de babaların oğullarını çocukluk döneminde kadınsı davranışlarından ötürü kendilerine yabancı hissetmeleridir, dolayısıyla etki babadan oğula değil oğuldan babaya olacaktır [233]. İkinci olarak kontrol grubunun gönüllülerden oluşması, bireylerin daha uyumlu ailelerden gelme olasılığına-yanlılığına yol açabilir. CD’li yetişkinlerin hatırladığı ebeveyn davranış paternlerinin kendilerine özgü olup olmadığını karşılaştırabilecek klinik bir kontrol grubunun olmaması bir diğer kısıtlılık olarak tarif edilmiştir [234].

Cinsiyet kimliğinin ne ölçüde stabil, içsel bir özellik olduğu ve içselleştirildikten sonra dış faktörlerden etkilenip etkilenmediği konusu tartışılmalıdır. Bu durumun, cinsiyet kimliği erkek veya kadın şeklinde net olarak gelişmiş küçük çocuklardan oluşan bir kohortun, gelişimin ileri evrelerinde (ergenlik, çocukluk gibi) cinsiyet kimliği stabilitesi açısından tekrar değerlendirilmesiyle ideal olarak incelenebileceği ifade edilmiştir [5]. Az sayıda veri olsa da kanıtlar cinsiyet kimliğinin oldukça stabil bir özellik gösterdiğine işaret etmektedir. Çocuklukta erkeksi davranışları olan ve büyük olasılıkla erkek cinsiyet kimliğine sahip erkek çocuklarından oluşan bir grubun takibinde, geç ergenlik döneminde hepsinin erkek cinsiyet kimliğine sahip olduğu gözlenmiştir [231]. Steensma ve arkadaşları cinsiyet kimliğinin sürekliliğini değerlendirmek için yaptıkları uzunlamasına çalışmada, 879 Hollandalı çocuğu ilki 4-12 yaş arası bir zamanda ve ikincisi bundan 24 yıl sonra olmak üzere iki farklı zamanda incelemişlerdir. İlk değerlendirmede 828 ebeveyn (%94,2) çocuklarında diğer cinsiyete özgü davranış ve istek olmadığını bildirirken; ikinci değerlendirme de, ortalama yaşı 30,9 olan bu grubun 818’i (%98,8’i) kendisinde diğer cinsiyetten olma arzusu bildirmemiştir [235].

Buna rağmen CD’li çocuklarda cinsiyet kimliğinin daha az stabil olduğu gözlenmiştir. Araştırmalar, bu çocukların çoğunda ergenlik sonu ve yetişkinlikte diğer cinsiyetten olduklarına dair arzularının devam etmediğini göstermiştir [108,109]. Bu devamsızlığın, ergenlik öncesi arzulanan cinsiyete sosyal geçiş göstermeyen grupta daha belirgin olduğu vurgulanmıştır [10]. Belirtilen stabil cinsiyet kimliğinin aksine, bu sürecin en azından bazı bireylerde akışkan ve dinamik bir nitelik taşıyabileceği de söylenmiştir [5].

2.2.6. Türkiye’de Yasal Prosedür

Cinsiyet değişikliğine ilişkin Türkiye’deki yasal düzenlemeler, 1981 yılında Londra’da cinsiyet geçiş operasyonu geçiren Bülent Ersoy’un, nüfus sicilindeki cinsiyetini, kadın şeklinde değiştirmek üzere açtığı davalar sonrasında gerçekleşmiştir. 743 sayılı Türk Kanunu Medenisi'nin 29. maddesinde, 04/05/1988 tarih ve 3444 sayılı yasa ile yapılan değişiklikle, bu alanda yasal bir altyapı oluşmuştur. 2001 yılında 743 sayılı Türk Kanunu Medenisi ilga edilip, 4721 Sayılı Türk Medeni Kanunu'nun kabul edilmesiyle cinsiyet değişikliği konusu, 40. madde kapsamında ele alınmış ve ayrıntılı bir mahiyet kazanmıştır [236].

1988’de yapılan ilk düzenlemede kişinin önceden cinsiyetini değiştirmesi ve bu değişikliğin resmi sağlık kurulu raporuna dayanması nüfus sicilinde değişiklik yapılması için yeterli görülürken; 2001’de yapılan düzenleme ile gelişigüzel cinsiyet değişikliklerinin önüne geçmek için, kişinin cinsiyet değişikliği gerçekleşmeden evvel bizzat mahkemeye başvurması zorunlu hale getirilmiştir [236]. Buna göre kişide sorgulanan diğer şartlar; 18 yaşını doldurmuş olması, evli olmaması, transseksüel yapıda olması, ruh sağlığı açısından cinsiyet değişikliğinin zorunlu bulunması ve kişinin üreme yeteneğinden sürekli biçimde yoksun olmasıdır. Bu şartların sağlanıp sağlanmadığı bir eğitim ve araştırma hastanesinden alınacak resmi sağlık kurulu raporu ile belirlendikten sonra mahkemece cinsiyet değişikliği operasyonları izin verilebilmektedir. Cinsiyet değiştirme operasyonu geçirdiği yine resmi sağlık kurulu raporu ile saptandıktan sonra mahkemece nüfus sicilinde gerekli değişiklik yapılması kararı verebilmektedir [237].

2.3. Minör Fiziksel Anomaliler

2.3.1. Tanım

Minör fiziksel anomaliler (MFA), prenatal kökenli (gebeliğin birinci veya ikinci trimesterinde oluşan), ciddi tıbbi veya kozmetik sorunlar oluşturmayan, hafif, morfogeneze hatalarıdır. MFA’ların embriyonik gelişimdeki erken bozulmayı duyarlı biçimde yansıtabileceği, bu yönüyle değerli bir bilgi taşıdığı, ancak hastalığa özgü olmadığı ifade edilmiştir [18–20]. İntrauterin dönemde hem MSS hem de cilt aynı ektodermal dokudan köken aldığından anormal beyin gelişimini değerlendirmede MFA’ların hassas bir fiziksel belirteç görevi görebileceği ve gebeliğin erken

döneminde morfogenezde meydana gelen değişikliklere dair bilgi sağlayacağı düşünülmüş, MFA'lar bu yönüyle klinisyenlerin ilgisini çekmiştir [21]. MFA'lar çeşitli araştırmalarda tanısal, prognostik ve epidemiyolojik maksatlı kullanılmışlardır [18,26]. Çoğunlukla baş, saç, el, ayakta yer alan MFA'lar, bir kez ortaya çıktıktan sonra erişkin yaşamında da gözlenmeye devam ederler ve görsel muayene ile rahatlıkla tespit edilebilirler [20].

Ruhsal hastalıklarda MFA'ların yaygın olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir. Yüz yılı aşkın bir süre önce İskoç psikiyatrist Thomas Clouston ergen psikoz hastalarında dar ve yüksek damak gibi damak anomalilerinin daha yaygın olduğunu bildirmiştir [238]. Kraepelin ise dementia praecox tanılı kişilerde daha küçük kafatası, kulak anomalileri ve kafatası deformitelerinin fazla görüldüğünü tarif etmiştir [239].

MFA'lar genetik ve epigenetik kökenleri bulunan heterojen bir belirteç kümesidir [240]. Niteliksel ve niceliksel olarak değerlendirilebilirler. Niteliksel olarak değerlendirilen MFA'lar arasında baş bölgesinde; elektriklenen saç, birden fazla saç döneri, gözde; epikantal katlantı, kulakta; anormal biçimli kulak, kulakta asimetri, yapışık kulak memesi, düşük yerleşimli kulak, yumuşak kulak, ağızda; yüksek yerleşimli damak, pürüzsüz dil, elde; avuç içinde tek transvers çizgi, ayakta; ikinci üçüncü parmak arası yapışıklık gibi anomaliler yer alır. Baş çevresi ve interkantall mesafede artış (hipertelorizm) ise niceliksel olarak değerlendirilirler [241,242].

MFA'ları değerlendirmede kullanılan Waldrop Fiziksel Anomali Ölçeği'nin (WFAÖ) maddeleri Goldfarb ve Botstein tarafından şizofreni hastalarını sınıflandırmak için yapılmış ancak yayınlanmamış bir çalışmadan alınmıştır [243]. Waldrop ve arkadaşları bu ölçeği ilk olarak okul öncesi çocukların davranışları ile MFA arasındaki ilişkiyi araştırmak için kullanmışlardır. MFA'ları inceleyen birçok araştırmada WFAÖ kullanılmıştır. Kısa ve basit uygulanabilir bir ölçek olup, hastaları kontrollerden ayırabilmektedir. Ancak subjektif doğası, madde sayısının 18'le kısıtlı olması, minör malformasyon-fenogenetik varyant ayrımı yapmaması, duyarlılığının düşüklüğü, değerlendiriciler arası güvenilirliğinin düşüklüğü gibi kısıtlılıklarının olduğu belirtilmiştir [22,25]. Pediatri literatüründe 50'den fazla MFA tanımlanmıştır [18,244]. WFAÖ için ifade edilen kısıtlılıklardan dolayı daha yakın tarihli araştırmalarda MFA'lar değerlendirilirken, çeşitli ilave maddeleri de içeren modifiye WFAÖ, genişletilmiş WFAÖ, Mehes ölçeği gibi daha kapsamlı ölçekler ya da

Yoshitsugu ve arkadaşlarının önerdiği gibi hastalık için daha spesifik anomalileri içeren ölçekler kullanılmıştır [245–248].

2.3.2. Minör Fiziksel Anomalilerin Kökeni ve Oluşumu

Cilt ve kraniyofasyal bölgede MFA'ların karşılığı olan yapılar ile MSS'yi oluşturan nöral tüp aynı ektodermden gelişmektedir. Bunun yanında gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinin erken döneminde hem MFA'lar ortaya çıkmakta hem de beyin gelişiminin önemli bir kısmı tamamlanmaktadır [22]. Bu kökensel ve zamansal örtüşmeden hareketle MFA'lar ile bozulmuş nörogenез arasında bir ilişki kurulmuş, MFA'ların; eş zamanlı gelişim gösteren yüzey ektodermi ve nöroektodermdaki normalden sapmaları, bozulmaları yansıttığı ifade edilmiştir [25,249–251]. Örnek olarak birinci trimesterde retinoik asit fazlalığı veya eksikliği durumunda hem nöronal göç ve kortikal alt plak gelişimi hem de yüzey ektodermi etkilenmesi verilmiştir [250]. Kortikal yüzey morfolojisini inceleyen, çok değişkenli bir genom boyu ilişkilendirme çalışmasında, beyin şekillenmesini etkileyen 472 genomik lokusun 76'sı yüzün şekillenmesiyle de ilişkilendirilmiş; bu nedenle erken embriyogenez sırasında yüz ve beynin, yapısal etkiler ve parakrin sinyal etkileşimleri yoluyla karşılıklı olarak birbirini şekillendirdiği ileri sürülmüştür [252].

MFA'lar; birinci trimester ve ikinci trimesterin erken döneminde, organogenez sırasında gelişen “Minör Malformasyonlar” (MM) ve organogenez sonrasında gelişen “Fenogenetik Varyantlar” dan (FV) oluşmaktadır [20,253,254]. MM'ler, organogenez esnasında (14. gebelik haftasından önce) niteliksel defektler sonucu ortaya çıkarlar. Oluşumları ya hep ya hiç prensibine dayanır ve normalden gerçek bir sapmayı (anormallığı) yansıtır. FV ise organogenez sonrasında (14. gebelik haftasından sonra) gerçekleşen niceliksel defektler sonucu ortaya çıkar ve morfolojik olarak normalin varyantlarını yansıtır [21]. Toplamda MFA'lar ise normal bir özelliğin sınır noktasını temsil edebileceği gibi bir gelişim kusuru olarak da değerlendirilebilmektedir [255]. Yerleşimlerine göre kraniyofasyal veya periferik olabilirler.

Her organın normal gelişimini bozabilecek faktörlere karşı daha duyarlı olduğu, kritik bir dönem vardır. Bu nedenle MFA'lar erken prenatal gelişimde bir bozulma varlığını yansıttığı gibi, prenatal gelişimi bozan faktörlere hangi zaman aralığında maruz kalındığını da yansıtmaktadır. Örnek olarak; damaktaki minör

anomaliler, maksiller uzantıların büyüyüp kaynaştığı gebeliğin 8.-17. haftaları arasındaki bir gelişim bozukluğuna işaret eder [256]. Yüksek damak anomalisinin yarık damağın hafif bir formu olduğu, sıklıkla orta hat beyin anomalileri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [25]. Kulak kepçesinin gelişimi 1. ve 2. faringeal arkın ektoderminden 8. haftada başlar; minör anomaliler 9-20. haftalar arasında oluşur [257]. Mandibulanın yetersiz gelişimi sonucunda, boyun bölgesinde bulunan dış kulaklar, başın yan kısmına yükselemezler ve düşük kulak ortaya çıkar. El ve ayak parmakları apikal ektodermal çıkıntıdaki hücre ölümü sonrası 5 parçalı görünümüne kavuşur, bu süreç aksadığında sindaktili ortaya çıkar. Gözler, gebeliğin 8. haftasından sonuna kadar olumsuz olaylara duyarlıdır. Duyarlı olunan dönemlerin örtüşmesi birçok MFA'nın aynı anda bulunabilmesini açıklamaktadır [256].

Bu anomalilerin varlığının etiyolojiden bağımsız olarak erken uterin dönemde gelişimsel bozukluklara işaret ettiği aktarılmıştır [258]. MFA'ların oluştuğu dönem göz önünde bulundurulduğunda, bu anomalilerin olası nedenlerinin fetal gelişimi bozma potansiyeli olan prenatal, genetik ve epigenetik faktörler olduğu düşünülmüştür. Maternal genler, embriyonun genotipi ve çevresel etkiler arasındaki karmaşık etkileşim tüm gelişimsel süreçleri şekillendirdiğinden, MFA'ların oluşumu da karmaşıktır [242]. MFA'lar genetik nedenler, prenatal olumsuz olaylar veya her ikisinin etkileşimi ile ortaya çıkabilir [259].

MFA'lar prenatal dönemde; beslenme yetersizlikleri, virüslere maruz kalma (örn., influenza), alkol ve ilaca maruz kalma ve obstetrik komplikasyonlar (fetal anoksi, preeklampsi) gibi genetik olarak programlanmış gelişimi etkileyebilecek çevresel faktörlerden kaynaklanabilir [242,260].

Ayrıca hem kalıtsal risk faktörlerinin hem de gen ekspresyonunu değiştiren epigenetik süreçler (metilasyonlar vb.) ve mutasyonlardan (de novo mutasyonlar) oluşan edinilmiş genetik risk faktörlerinin MFA oluşumuna yol açabileceği ifade edilmiştir [242].

Sonuç olarak erken fetal dönemde beyin ve kraniyofasyal yapıların hücresel farklılaşması ortak bir ektodermden, yakın bir ilişki ile gerçekleşmektedir. Bu bağlamda MFA'ların, gelişen beynin uğramış olduğu genetik ve çevresel prenatal hasar ile erken nöral gelişimdeki bozulmayı yansıttığı, böylece kökeni erken beyin gelişimine dayanan bozuklukların patofizyolojisi hakkında bilgi verici olabileceği belirtilmiştir [22,23].

2.3.3. Ruhsal Hastalıklarda Minör Fiziksel Anomaliler

1980'lerden beri atipik nörogelişimin psikiyatrik bozuklukların gelişmesinde önemli rolü olduğu konusunda bilgiler artmaktadır. Gelişen nörogörüntüleme yöntemleri ve genetik araştırmalar, psikiyatrik hastalıkların nörogelişimsel kökeni hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır. Basit bir muayene ile incelenebilen MFA'ların, bireyin psikiyatrik bozukluklara yatkınlığı ve bu bozuklukların patogenezi hakkında önemli ipuçları sağlayabileceği ifade edilmiş, farklı psikiyatrik hastalıklarda MFA sıklığında artış olduğu bildirilmiştir [20]. Şizofreni, bipolar bozukluk (BB), alkol bağımlılığı, Tourette Sendromu, unipolar majör depresyon (UMD), otizm, zihinsel yetersizlik (ZY) ve epilepsi minör fiziksel anomalilerin yaygınlığının incelendiği hastalıklar arasındadır [19,24–29].

2.3.3.1. Şizofreni ve Minör Fiziksel Anomaliler

Şizofreni hastaları ile sağlıklı kontrolleri MFA sıklığı açısından karşılaştıran 11 farklı çalışmanın meta analizinde, toplam MFA sayısı hasta grubunda, sağlıklı kontrollerden daha fazla bulunmuştur. Artmış MFA sayısının, şizofreni oluşumunda intrauterin dönemde çeşitli genetik ve çevresel faktörlerin rolüne işaret ettiği düşünülmüştür. Şizofrenide MFA dağılımı açısından bu araştırmada bölgesel bir fark gözlenmemiştir [261]. Şizofreniye ailesel yatkınlığa işaret edecek şekilde; hem şizofreni hastalarında hem de onların etkilenmemiş kardeşlerinde sağlıklı kontrollere göre artmış kulak ve ekstremiteler anomalileri, daha geniş baş çevresi ve daha büyük interkantalar mesafe bulunmuştur [262]. Daha sonra yapılan araştırmalar da MFA'ların, şizofreni için endofenotipik belirteçler olabileceğini destekler niteliktedir [247,263]. Tedaviye dirençli şizofreni hastalarında temelde daha fazla nörogelişimsel bozukluk olduğuna işaret edecek biçimde, tedavi direnci olmayan hastalara göre özellikle ağız bölgesinde daha fazla MFA bildirilmiştir [264].

2.3.3.2. Affektif Bozukluklar ve Minör Fiziksel Anomaliler

BB tip I, BB tip II ve sağlıklı kontrolleri karşılaştıran bir çalışmada, BB'li (hem tip I hem tip II) olguların ağız ve kulak bölgelerinde anlamlı olarak daha yüksek sayıda MM, FV ve total MFA bildirilmiştir. Tek tek anomaliler arasında ise özellikle yüksek

damak sıklığı hastalar ve kontroller arasında farklılık göstermiştir. Yarıklı dil ise BB tip I de kontrollerden fazla bulunurken, BB tip II'yi kontrollerden ayırmamıştır [20]. Araştırmalarda BB hastalarında ağız bölgesinde MFA skorlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur [23,25,265,266]. 2021 yılında yayınlanan bir meta analize, BB hastalar ile kontrolleri karşılaştıran dört araştırma dahil edilmiş, toplam MFA sayısı BB grubunda anlamlı olarak daha yüksek izlenmiş, bölgesel olarak bakıldığında periferik MFA sıklığı açısından gruplar arasında fark bulunmazken, baş ve yüz bölgesindeki MFA sıklığı BB grubunda anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur. BB'li olgularda bu bulguların, erken beyin gelişimi esnasında bir hasarı yansıtabileceği yorumu yapılmıştır. BB tip I hastalarının etkilenmemiş birinci derece akrabalarında da MFA sayısı sağlıklı kontrollere göre daha fazla bulunmuş, MFA'ların BB için bir endofenotip olarak değerlendirilebileceği ifade edilmiştir [267].

BB ile ilgili araştırmalarla kıyaslandığında, UMD hastalarında MFA sıklığını inceleyen araştırmaların sonuçları, UMD'de anormal nörogelişimin rolüne ilişkin daha sınırlı kanıtlar sunmaktadır [240]. Az sayıda hasta ile yapılan ve daha eski tarihli bir araştırmada, UMD hastalarında kontrol grubuna göre daha fazla MFA bildirilirken, daha yakın tarihli iki araştırma da anlamlı fark gözlenmemiştir [19,268,269]. Benzer biçimde 2002 yılında yayınlanan bir araştırmada psikotik depresyonu olan hastaların toplam MFA skoru açısından sağlıklı kontrollerden farklılık göstermediği, fakat baş çevrelerinin daha geniş ve yüzlerinin alt üçte birlik kısmının daha kısa olduğu bildirilmiştir [260]. 2010 yılında yayınlanan bir araştırmada ise yineleyen UMD tanısı olan psikotik özellik gösteren ve psikotik özellik göstermeyen hastalar sağlıklı kontrollerle kıyaslanmış, depresyonu olan grupta MFA sıklığı (özellikle ağız bölgesindeki MFA'lar) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Fakat iki depresyon grubu arasında MFA sıklığı açısından anlamlı fark bulunmamış, MFA ile psikotik özellik gösterme arasında bir ilişki gösterilememiştir [241].

2.3.3.3. Nörogelişimsel Bozukluklar ve Çeşitli Davranışsal Durumlarda Minör Fiziksel Anomaliler

MFA'ların sayısı ZY'li çocuklarla yapılan araştırmalarda daha fazla bulunmuş, bu durumun yüksek olasılıkla bireylerin beyinlerindeki doğum öncesi gelişimsel bir kusuru yansıttığı sonucuna ulaşılmıştır [29,270]. Tourette sendromlu olgularda da benzer biçimde daha fazla sayıda MFA gözlenmiş, bozukluğun gelişimin erken

dönemindeki faktörlerle ilişkisine vurgu yapılmıştır [27]. Komorbid nörogelişimsel kökenli hastalığı (ZY, otizm, öğrenme güçlüğü, şizofreni vb) olanların dışarıda tutulduğu, 235 epilepsili hasta ile yapılan çok yakın tarihli bir çalışmada, edinsel epilepsili hastalar dışındaki tüm epilepsili hastalarda MFA sayısında artış bulunmuş, artmış MFA sayısı ile anti-epileptik tedavi direnci arasında pozitif bir ilişki bildirilmiştir. Bu ilişkinin tedaviye dirençli epilepside erken dönemde daha fazla nörogelişimsel bozulma gerçekleştiği hipoteziyle tutarlı olduğu ileri sürülmüştür [28]. DEHB olan çocuklarda MFA sıklığında artış görülmüştür [271]. Başka bir araştırmada ise üstün zekalı yetişkinlerde DEHB belirtileri ve MFA sıklığının artmış olduğu ve belirtiler arasında anlamlı bir ilişki görüldüğü bildirilmiş, bu ilişki altta yatan nörogelişimsel bir durumu düşündürmüştür [272].

Ergenlerde belli MFA'lar ile madde kullanımı ve erken cinsellik yaşama gibi davranışlar arasında bir ilişki gösterilmiş, bu tarz riskli davranışların nörogelişimsel bir kökeni olabileceği belirtilmiştir [273]. Bir takip çalışmasında çocuklukta 3 veya daha fazla MFA'sı bulunanlarda erişkin dönemde anksiyete, depresyon, kişilerarası duyarlılık ve paranoya gibi psikiyatrik belirtiler arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur [274].

2.3.3.4. Otizm Spektrumu ve Minör Fiziksel Anomaliler

OSB'li çocuklarla yapılan çalışmalarda, tipik gelişim gösteren çocuklara göre artmış sayıda MFA gözlenmiştir [21,275]. Bu bireylerin %20 den fazlasında 6 veya daha fazla MFA görüldüğü bildirilmiştir [276,277]. Yedi araştırmayı içeren bir meta-analiz, OSB'li çocukların sağlıklı kontrollere göre anlamlı ölçüde yüksek toplam MFA skoruna sahip olduğu sonucunu desteklemiştir. Serebral ve kraniyofasyal gelişimin ortak ektodermal orijini paylaşması nedeniyle, MFA'ların OSB'nin gelişimsel kökenleri hakkında bilgi verebilecek, bu bireylerde gözlenen atipik beyin gelişimini yansıtabilecek fiziksel belirteçler olduğu yorumu yapılmıştır [278].

Bu bireylerde MFA sayısı arttıkça otistik özelliklerin şiddetinin arttığı gösterilmiştir [279]. Daha geniş baş çevresi daha fazla sosyal bozulma ile ilişkili bulunmuştur [280]. Çoğu araştırmada OSB'li bireylerde MFA'ların rastgele dağıldığı, bir kümelenme göstermediği bildirilmiştir [278]. Ancak bazı araştırmalarda spesifik olarak geniş baş çevresi, yüksek damak, düşük yerleşimli kulak, arkaya dönük kulak gibi anomaliler OSB'li bireylerde daha fazla gözlenmiştir [21,281,282].

OSB’li yetişkinlerle yapılan bir araştırmada da -çocuk grubuna benzer şekilde-kontrol grubundan daha fazla MFA görölmüş, MFA sayısı arttıkça işlevselliğin daha fazla bozulduğu belirtilmiştir. Özellikle kraniyofasyal bölge, kulak anomalileri; düşük işlevsellik ve daha ciddi hastalıkla ilişkili bulunmuştur [283].

OSB’li bireylerde daha fazla MFA görölmesi, MFA’ların genetik olarak otizme yatkınlık oluşturan durumlarla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür [276,284]. Özellikle kraniyofasyal morfolojiyi belirleyen genlerle OSB için aday genlerin örtüşebileceği ifade edilmiştir [278]. OSB’de MFA artışının de novo kopya sayısı varyantları gibi genetik sorunlara işaret edebileceği öne sürölmüştür [285]. OSB geniş bir klinik grubu temsil ettiğinden, MFA’nın otizm genetiği araştırmalarında kullanılmasının heterojenliğı azaltacağı ve tanı olasılığını artıracığı düşünölmüştür [278]. Yakın zamanlı OSB’li bireylerde moleküler tanı yöntemleri kullanılarak yapılan bir araştırmada, katılımcılar MFA görölme sıklığına göre fenotipik olarak 3 gruba ayrılmış, daha yüksek oranda MFA gözlenen grupta genetik testlerle moleküler bir tanıya ulaşma olasılığının çok daha yüksek olduğu belirtilmiştir [277].

2.3.4. Minör Fiziksel Anomalilerin Cinsiyete Özgü Farklılıkları

Alanyazında bazı araştırmalar erkek hasta grubunda, az sayıda çalışma kadın hasta grubunda daha fazla MFA gözlendiğini bildirir de araştırmaların çoğunda ve meta-analizlerde MFA sıklığı açısından cinsiyetler arasında fark bildirilmemiştir [266,275,286–291]. Weinberg ve arkadaşları tarafından yapılan, 11 araştırmanın dahil edildiğı meta-analizde toplam MFA puanı açısından şizofreni grubu ile sağlıklı kontroller arasındaki farklılığın cinsiyete bağılı olmadığı bulunmuş, vaka ve kontrol gruplarının bulunduğu araştırmalarda cinsiyet dengesi gözetmenin şart olmadığı sonucuna ulaşılmıştır [261]. Çok yakın tarihte yayınlanan başka bir meta-analizde de, MFA toplam puanları açısından hem BB grubu ile sağlıklı kontroller arasında gözlenen farklılığa hem de BB grubu ile şizofreni grubu arasında gözlenen farklılığa cinsiyetin etkisinin olmadığı bildirilmiştir [292]. Bunun yanında vaka kontrol çalışmalarına dahil edilen kontrol gruplarında da MFA-toplam puanı ve bölgesel puanları açısından cinsiyetler arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir [287,293].

2.3.5. Pedofilide Minör Fiziksel Anomaliler

Cinsel saldırı veya klinik olarak önemli bir cinsel davranış nedeniyle kliniğe sevk edilen bir erkek örnekleminde MFA'lar ile pedofili göstergeleri arasında önemli bir ilişki gözlemiştir. Bu araştırmada spesifik olarak kraniyofasyal anomalilerin periferik anomalilere oranının yüksek olması ile çocuklara yönelik cinsel ilgi arasında ilişki bulunmuştur. Ayrıca çocuklara yönelik cinsel saldırganlık ile daha düşük periferik anomali skoru arasında bir ilişki görülmüştür. Bu bağlamda özellikle kraniyofasyal gelişim aşamasındaki bir bozulmanın nörogelişimsel olarak pedofili oluşumuna bir katkı sağlayabileceği yorumu yapılmıştır [30].

2.4. Otizm Spektrumu

2.4.1. Otizm ve Otizm Spektrum Bozukluğu

Otizm kavramı Eugen Bleuler tarafından şizofrenide, bireyin sosyal ilgisizliğini ve kendini izole etme davranışlarını, kendine göre bir iç dünya kurup, bu doğrultuda yaşamasını tanımlamak için kullanılmıştır [294]. Bugün OSB olarak bilinen klinik tablo ise ilk kez 1943'te Leo Kanner tarafından tasvir edilmiştir [295]. Kanner ve Leon Eisenberg otizm (aşırı yalnızlık) ve aynılıkta ısrar/değişime direnç şeklindeki iki temel belirtiyeye sahip bireyleri erken infantil otizm olarak tanımlamıştır [296]. Bu çalışmadan bağımsız olarak 1944'te Hans Asperger daha sonra Asperger Sendromu olarak anılacak olan otistik psikopati'yi tarif etmiştir [297,298].

OSB, sosyal iletişim ve etkileşimde belirgin bozukluklar, tekrarlayıcı davranışlar, sınırlı ilgi alanları ile karakterize bir grup nörogelişimsel bozukluğu temsil etmektedir [1]. Erken çocuktan itibaren anormal gelişim gösteren bu çocuklarda, genellikle belirtiler 5 yaşından önce kendini gösterir. Önceki sınıflandırma sistemlerinde iki temel alanda muhtemelen semptom şiddetleri birbirinden farklı olan, 4 ayrı durum (otistik bozukluk, Asperger sendromu, çocukluk çağı dezintegratif bozukluğu, yaygın gelişimsel bozukluk, başka türlü adlandırılmayan) bağlamında ele alınan bu klinik tablo, DSM-5'te tek bir başlık altında, OSB olarak yer almıştır [299]. Tanı konulan bireyler arasında semptom görünümü ve semptom şiddeti geniş bir yelpaze oluşturmaktadır. Örneğin bu bireyler ağır bir zihinsel yetersizliğe işaret eden zeka puanlarına sahip olabileceği gibi, normal veya normalin üzerinde puanlara da sahip olabilirler [300].

OSB'nin görülme sıklığı 10.000'de 20,6 (%0,21), erkek / kadın oranı 4,2 / 1 olarak tahmin edilmekle birlikte; daha yakın dönemde erkeklerde 50'de 1 (%2), kadınlarda 150'de 1 (%0,67) gibi daha yüksek görülme oranları olduğu öne sürülmüştür [301,302].

2.4.2. Otistik Trait ve Geniş Otizm Fenotipi

Trait, bireyin çeşitli durumlardaki davranışını tanımlayan veya belirleyen, kalıtsal, erken dönemde ortaya çıkan nitelikleridir [303]. Otistik özellikler (*autistic traits*) ise OSB tanısı için eşik altı düzeyde kalan ve OSB tanısı sınırlarını aşarak daha geniş bir popülasyona yayılan klinik belirtileri tanımlamak için kullanılmaktadır [304,305]. Otistik özelliklerin OSB'li çocukların ebeveynleri arasında incelenmesiyle Geniş Otizm Fenotipi (GOF) kavramı ortaya çıkmıştır [306]. Alanyazında otistik özellikler ve GOF terimlerinin çoğunlukla birbirinin yerine kullanıldığı görülmektedir [307]. Bununla birlikte GOF, sıklıkla OSB'li bireylerin etkilenmemiş akrabalarında bulunan, niteliksel olarak OSB'nin tipik klinik semptomlarına benzeyen, ancak onlardan şiddet bakımından daha hafif olan, sosyal ve iletişimsel bozulmaları, soğuk kişilik özelliklerini, tekrarlayıcı davranışları kapsayan subklinik bir görünümdür [308]. GOF, otizm için genetik yatkınlığın akrabalarındaki fenotipik yansımasıdır [309]. Otistik özellikleri boyutsal olarak ele alan araştırmalar, bu özelliklerin klinik ve normal popülasyonda sürekli dağılım gösterdiğini ve OSB'nin bu bir grup davranışsal ve bilişsel özelliğin sayı ve şiddet bakımından en uç noktayı temsil ettiğini ifade etmişlerdir [310].

Otistik özelliklerin varlığını incelemeye birçok ölçek geliştirilmiştir. Örneğin, sosyal yetersizlikleri değerlendirmede Sosyal Yanıtlılık Ölçeği (SRS), kişilik ve dil özelliklerini ölçmede Geniş Otizm Fenotipi Anketi (GOFA) kullanılmaktadır [309,311]. Otizmin çekirdek belirtilerinden hareketle geliştirilen Otizm Spektrum Anketi (OSA) de sık kullanılan araçlardan biridir. Sosyal beceri, dikkati kaydırabilme, ayrıntıya dikkat etme, iletişim, hayal gücü şeklindeki beş alanı değerlendirmektedir [312].

OSB'li bireylerin birinci derece akrabalarında genel popülasyona göre otistik özellik sayısı ve şiddetinde artış görülmüştür [313,314]. Son yıllarda DEHB, şizofreni, obsesif kompulsif bozukluk, yeme bozukluğu, borderline kişilik bozukluğu, CD gibi farklı ruhsal bozuklukları bulunan bireylerde de otistik özelliklerin varlığı ve sayısı

araştırılmış otistik özelliklerin, ruhsal bozukluk gelişimi için yatkınlık oluşturan faktörler olduğu ileri sürülmüştür [35,305,308].

2.4.3. Otizm ve Cinsiyet Disforisi İlişkisi

Alanyazın incelendiğinde son yıllarda CD ile OSB'nin ilişkisi ile ilgili araştırmaların ve bilgilerin arttığı gözlenmektedir. 2010 yılında yayınlanan bir araştırmada CD'li 204 çocuk ve ergenden oluşan bir örneklemin %7,8'inde OSB tanısı görülmüş, bu oranın genel popülasyondaki yaygınlıktan 37 kata kadar yüksek olduğu ifade edilmiştir [315]. CD'li yetişkinlerde OSB tanısı sıklığı ise %5,5 olarak bildirilmiştir [38]. Yirmi beş araştırmanın dahil edildiği çok yakın tarihli bir meta-analizde CD'li bireylerde OSB tanısı için tahmini yaygınlık %11 olarak hesaplanmıştır [35]. Bu bulgu yorumlanırken dahil edilen araştırmaların sonuçlarının önemli ölçüde heterojen (kullanılan ölçekler ve kesme puan farklılıkları gibi) olduğuna dikkat edilmelidir. Beklendiği gibi CD'li bireylerde OSB tanısı sıklığı, klinik temelli çalışmalarda toplum temelli çalışmalara göre daha düşük bulunmuştur.

Öte yandan OSB'li bireylerde CD birlikteliği ile ilgili daha az araştırma bulunmaktadır. Tıbbi kayıtların geriye dönük incelendiği bir çalışmada, birincil tanısı OSB olan 48.762 çocuk ile yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş 243.810 OSB tanısı olmayan çocuk kontrol CD tanısına sahip olma açısından kıyaslanmıştır. OSB'li çocuklarda CD tanısı % 0,07 olarak hesaplanmış ve OSB'li olmayanlardan 4 kat daha fazla bulunmuştur [316].

OSB-CD eştanısının yanı sıra OSB-CD ilişkisini inceleyen araştırmaların odaklandığı bir diğer alan, CD'li bireylerin otistik özellikler (*trait*) gösterme eğilimidir. Hem CD'li çocuk ve ergen bireylerle hem de CD'li yetişkin bireylerle yapılan araştırmalarda, bu bireylerin kontrollere göre daha fazla sayıda otistik özelliğe sahip olduğu bildirilmiştir [35].

CD'li çocuklarda OSB ile ilişkilendirilen obsesif özellikler, klinik ve klinik olmayan kontrollere göre daha fazla bulunmuştur [317,318]. Otistik özellikleri belirlemek için sosyal iletişim ölçeğinin kullanıldığı bir araştırmada, CD'li çocuklarda klinik kontrollere göre otistik özellikler daha fazla gözlenmiştir [319]. SRS kullanılarak yapılan çalışmalarda, CD'li gençlerin %54-68'inin sosyal iletişimde bozulmaya işaret eden hafif/orta/şiddetli aralıkta puan aldığı gözlenmiştir [320,321]. CD ile sosyal iletişimde bozulma gibi otistik özellikler arasında karşılıklı bir bağlantı

olduğu ifade edilmiştir. Ülkemizde yapılan bir araştırmada CD'li ergenlerde, aynı yaş ve cinsiyetten kontrol grubuna göre otistik özelliklerle ilişkili sosyal iletişimde bozulma ve yürütücü işlevlerle ilgili davranışsal bozulma daha fazla bulunmuş, bu bulguların CD için olası bir nörogelişimsel zemine işaret edebileceği ifade edilmiştir [321]. CD'li çocuklarla yapılan başka bir araştırmada otistik özellikler ile düşük zeka puanı, artmış duygusal ve davranışsal problemler ve artmış disfori şiddeti arasında ilişkili olduğu bulunmuştur [322].

CD'li yetişkinlerde otistik özelliklerin yaygınlığının incelendiği araştırmalarda sıklıkla OSA kullanılmıştır. Yetişkinlerle yapılan, CD tanısı öz bildirime dayanan, verileri elektronik ortamda toplanmış bir araştırmada KECD'li bireylerin, hem EKCD'li bireylere göre hem de kadın ve erkek kontrollere göre otistik özellikleri değerlendirmede kullanılan OSA'dan daha yüksek toplam puan aldığı bildirilmiştir. EKCD'li bireylerle kadın veya erkek kontroller arasında ise fark olmadığı görülmüştür [31]. Daha sonra yapılan araştırmalarda bu sonuçları desteklemiştir [32,34]. Vermaat ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada ise KECD ve EKCD gruplarının her birinin toplam OSA puanları, kendilerini ait hissettikleri cinsiyetten kontrollere benzer biçimde bulunmuştur. Yani KECD grubunda daha yüksek, EKCD grubunda daha düşük toplam OSA puanı gözlenmiştir [33]. Otistik özelliklerin daha fazla görülmesinin KECD'li bireylerdeki maskülen fenotipin bir parçası olduğu, dolayısıyla da aşırı erkek beyni teorisini (*extreme male brain*) desteklediği öne sürülmüştür [31].

CD tanıları klinik olarak konulan 91 CD'li bireyi içeren başka bir araştırmada toplam OSA puanı açısından EKCD'ler ile KECD arasında anlamlı fark görülmemiştir. Alt ölçeklere bakıldığında yalnızca ayrıntıya dikkat alt ölçeğinde EKCD'li grup daha yüksek puan almıştır. Bu araştırmada EKCD'li bireylerle erkek kontroller arasında toplam OSA puanı ve alt ölçek puanları açısından fark gözlenmezken, KECD'li bireyler kadın kontrollere göre toplam OSA puanı ve sosyal beceriler, dikkat değiştirme, hayal gücü alt ölçeklerinde hafifçe daha yüksek puan almış (istatistiksel olarak anlamlı değil), kadın kontroller ayrıntıya dikkat alt ölçeğinde KECD'li bireylerden daha yüksek puan almıştır. Aynı araştırmada homoseksüel yönelimli olmayan CD'li bireyler, homoseksüel yönelimli olanlara göre daha yüksek toplam OSA puanı sergilemiştir [38].

CD'li bireylerde CD semptomlarıyla otizmin davranışsal ve psikolojik özellikleri arasında bir ilişki olabileceği varsayılmıştır. Söz gelimi OSB'li bir bireyde, dokunma duyusunu uyaran belli kadın kıyafetlerine aşırı ilginin transvestisizmle

sonuçlanabileceği düşünölmüştür. Benzer biçimde OSB’li bireyin (OSB’nin temel özellikleri nedeniyle) akranları tarafından zorbalığa uğradıktan sonra, doğuştan cinsiyetiyle özdeşim kurmakta zorlanacağı, kendini diğer cinsiyete ait hissedebileceği ileri sürölmüştür [38,319,323]. Başka bir bakışla CD’nin kendisi de OSB görünümü ile uyumlu olabilecek sınırlı ilgi ve obsesyonlara neden olabilir [318].

CD ile OSB arasındaki yakın ilişkiyi açıklamada; doğum ağırlığının fazla olması, aşırı erkek beyni teorisi gibi biyolojik faktörler, CD’nin kendisinden veya buna bağı akran zorbalığından kaynaklanan sosyal iletişim güçlükleri gibi sosyal faktörler, kısıtlı ve sınırlı ilgi alanları ve obsesyonlar gibi psikolojik faktörler olmak üzere 3 olası ana faktörün ön plana çıktığı belirtilmiştir [37].

Sonuç olarak CD-OSB ilişkisi için çeşitli hipotezler öne sürölse de henüz herhangi biri için kesin kanıtlar bulunamamış, ancak CD’li bireylerde CD’li olmayan kontrollere göre otistik özellik yaygınlığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Türü

Araştırmamız CD tanısı olan ve CD tanısı olmayan (*cisgender*) erişkin bireylerde disforinin şiddetini, MFA'ları ve otistik özellikleri incelemek üzere klinik, tek merkezli, nicel, kesitsel biçimde tasarlanmış bir vaka-kontrol çalışmasıdır. Araştırmamızın etik kurul onayı İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 06.04.2021 tarihli ve E-83045809-604.01.02-74255 sayılı belge gereğince alınmıştır.

3.2. Araştırmanın Örneklemi

Araştırmamızda EKCD ve KECD tanılı erişkin bireyler vaka grubunu, *cisgender* erkek ve kadın erişkin bireyler kontrol grubunu oluşturmaktadır. Çalışmamız Nisan 2021 ile Temmuz 2022 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yürütülmüştür. Vaka grubu Cinsiyet Disforisi Polikliniğine ardışık olarak başvuran, çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 48 EKCD'li ve 60 KECD'li olmak üzere toplam 108 CD tanılı bireyden oluşmaktadır. Kontrol grubu ise iş başvurusu, staj, okul kaydı için rutin sağlık kurulu raporu almak üzere Nisan 2021-Ağustos 2022 tarihleri arasında bölümümüze başvuran gönüllü 60 *cisgender* kadın ve 57 *cisgender* erkek olmak üzere toplam 117 kişiden oluşmaktadır.

3.2.1. Cinsiyet Disforisi Grubu Örneklem Seçimi

Çalışmamızın vaka grubuna DSM-5 “Gençlerde ve Erişkinlerde Cinsiyet Disforisi” tanı kriterlerine göre CD tanısı konulan erişkin bireyler dahil edilmiştir. CD tanısı, CD alanında deneyimli, iki farklı ruh sağlığı ve hastalıkları hekimi tarafından doğrulanmıştır.

Araştırmamıza dahil edilme kriterleri şu şekilde belirlenmiştir:

- 18 yaş ve üzeri olmak,
- DSM-5'e göre “Gençlerde ve Erişkinlerde Cinsiyet Disforisi” tanısı almak,
- Okur-yazar olmak,

- Araştırmaya dair bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu onaylamak,
- Ölçek sorularını kavrayıp, cevaplandırabilecek düzeyde Türkçe konuşabilmek ve anlayabilmek.

Araştırmamızın dışlama kriterleri şu şekilde belirlenmiştir:

- Halen veya daha önceden cinsiyet geçiş sürecine yönelik hormonal tedavi kullanmış olmak
- Halen veya daha önceden cinsiyet geçiş sürecine yönelik cerrahi tedavi uygulanmış olmak,
- Fizik muayene yapılacak bölgede doğum sonrası meydana gelen travma, yanık, cerrahi geçirme gibi durumlara bağlı herhangi bir deformasyonun varlığı,
- Eşlik eden CGB bulunması,
- Zihinsel yetersizlik, demans, diğer organik mental bozukluklar nedeniyle yazılı onam veremeyecek olanlar.

Araştırmamız kapsamında 272 kişi CD grubu için değerlendirilmiştir;

- 1 kişi çalışmaya katılmak istememesi,
- 3 kişi fizik muayene yapılacak bölgeye yönelik cerrahi geçirmiş olması,
- 1 kişi kullandığı küpeler nedeniyle kulaklarında ciddi deformasyon olması,
- 2 kişi işitme engelli olması,
- 4 kişi ölçek sorularını anlayıp, cevaplandırabilecek düzeyde Türkçe bilmemesi,
- 3 kişi CGB tanısı,
- 96 kişi cinsiyet geçiş sürecine yönelik hormonal tedavi almış olması, 54 kişi geçiş sürecine yönelik hormonal ve cerrahi tedavi almış olması nedeniyle çalışmamıza dahil edilmemiştir.

CD tanılı bireyler doğumda belirlenen cinsiyetlerine göre EKCD ve KECD olarak iki grupta ele alınmıştır. Bu kapsamda 48 EKCD'li, 60 KECD'li birey çalışmamıza dahil edilmiştir.

3.2.2. Kontrol grubu seçimi

Araştırmamızın kontrol grubuna ise iş başvurusu, staj, okul kaydı için rutin sağlık kurulu raporu almak üzere Nisan 2021-Ağustos 2022 tarihleri arasında bölümümüze başvuran, kişisel veya aile öyküsünde (birinci veya ikinci derece akrabalarda) şizofreni, diğer psikotik bozukluklar, duygudurum bozuklukları, alkol-

madde kullanım bozukluğu, epilepsi, DEHB, OSB, zihinsel yetersizlik veya başka herhangi bir nörogelişimsel bozukluk bulunmayan, fizik muayene yapılacak bölgede deformitesi olmayan, cinsiyet kimliği biyolojik cinsiyetiyle uyumlu (*cisgender*), heteroseksüel cinsel yönelimli, 60 kadın ve 57 erkek olmak üzere toplamda 117 gönüllü kişi dahil edilmiştir. Bu kapsamda 128 kişi değerlendirilmiş olup, 7 kişi kendisinde veya ailesinde epilepsi, DEHB, OSB, şizofreni tanısı bulunması, 1 kişi homoseksüel cinsel yönelimli olması, 3 kişi gönüllü olmaması nedeniyle dışlanmıştır. Alkol kullanımı bozukluk düzeyine ulaşmayanlar dışlanmamıştır.

3.3. Araştırmada Kullanılan Ölçüm Araçları

Çalışmaya dahil edilen vaka ve kontrol grubundan Sosyodemografik Veri Formunu, biyolojik cinsiyetlerine göre uygun Utrecht Cinsiyet Disforisi Ölçeği (UCDÖ) versiyonunu, Otizm Spektrum Anketini (OSA) doldurmaları istenmiştir. Vaka ve kontrol grubunda MFA'ları değerlendirmek için 2 bağımsız hekim tarafından Waldrop Minör Fiziksel Anomali Ölçeği (WMFAÖ) uygulanmıştır.

3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu

Araştırmacı tarafından ilgili alanyazın dikkate alınarak hazırlanan sosyodemografik veri formunda katılımcının ismi, iletişim bilgileri, yaşı, biyolojik cinsiyeti, cinsiyet kimliği, cinsel yönelimi, CD başlangıç yaşı, CD nedeniyle kliniğe başvuru yaşı, eğitim ve medeni durumu, kiminle yaşadığı, mesleği ve çalışma durumu, mesleğinin niteliği (düşük eğitim gerektiren, yüksek eğitim gerektiren, öğrenci), CD dışı bir nedenle psikiyatrik başvuru durumu ve nedeni, cinsiyet geçişine yönelik hormon kullanımı veya cerrahi durumu, boy, doğumda ebeveyn yaşları, kullanılan el, alkol-madde kullanımı, doğum zamanı, doğum şekli, doğumda komplikasyon durumu, gebelikte annede ilaç-alkol kullanımı, gestasyonel diyabet varlığı, gebelikte komplikasyon durumu, ebeveynler arasında akrabalık, yardımcı üreme tekniği ile doğmuş olmak, ailede (birinci veya ikinci derece akrabalarda) nörogelişimsel hastalık tanısı (DEHB, OSB, epilepsi, şizofreni, duygudurum bozukluğu vb.) yer almaktadır.

3.3.2. Utrecht Cinsiyet Disforisi Ölçeği (UCDÖ)

Yetişkinlerde ve ergenlerde CD deneyimini ve şiddetini değerlendirmek için geliştirilmiş 12 sorudan oluşan 5'li Likert tipi bir ölçektir [324]. Ölçeğin KECD'li bireylere yönelik uygulanan kadından erkeğe formu ve EKCD'li bireylere yönelik uygulanan erkekten kadına formu olmak üzere 2 versiyonu bulunmaktadır. Tüm maddeler 1 (Tamamen Katılıyorum) ile 5 (Kesinlikle Katılmıyorum) arasında puanlanmakta ve toplam puan 12 ile 60 arasında değişmektedir. Daha yüksek bir toplam puan daha şiddetli CD'ye işaret etmektedir. UCDÖ'nün Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması Turan ve arkadaşları tarafından yapılmış ve Cronbach alfa katsayısı EKCD grubunda 0.964, KECD grubunda 0.894 olarak bulunmuştur [325]. Ölçeğin erkekten kadına versiyonunda tüm maddeler ters puanlanırken, kadından erkeğe versiyonunda 1, 2, 4, 5, 6, 10, 11 ve 12. maddeler ters puanlanmaktadır. CD için cut-off olarak 40 puan kullanıldığında erkek versiyonunda duyarlık %88,3 ve özgüllük %99,5 olarak bulunurken; kadın versiyonunda duyarlık %98,5 ve özgüllük %97,9 olarak bulunmuştur [326].

3.3.3. Waldrop Minör Fiziksel Anomali Ölçeği (WMFAÖ)

Waldrop Minör Fiziksel Anomali Ölçeği, MFA'ları değerlendirmek için bu alanda yaygın kullanılan araçlardan biridir [327]. Çalışmamızda ölçeğin 1989 yılında revizyon yapılan versiyonundan yararlanılmıştır [328]. Ölçek baş, göz, kulak, ağız, el ve ayak olmak üzere 6 vücut bölgesindeki, toplam 18 anomaliyi içermektedir:

- Baş bölgesinde elektriklenen-ince saç, saç döneri sayısı ve yönü, baş çevresi,
- Gözlerde epikantus, hipertelorizm,
- Kulaklarda düşük kulak, yapışık kulak memesi, malforme kulak, asimetrik kulak, yumuşak ve bükülebilir kulak
- Ağızda yüksek damak, yarıklı dil, pürüzsüz-düz dil,
- Ellerde beşinci parmağın kıvrımlı oluşu, avuç içinde tek transvers çizgi,
- Ayaklarda üçüncü parmağın boyunun ikinci parmaktan uzun oluşu, birinci ve ikinci parmak arası büyük açıklık (sandal gap).

Anomalilerin bir kısmı doğrudan gözlemlenerek değerlendirilebilirken, baş çevresi, hipertelorizm, düşük kulak, beşinci parmak eğriliği, sandal gap gibi anomalileri

değerlendirmede nesnelliği artırmak için mezura, elektronik kumpas, cetvel, gonyometre kullanılmıştır. Anomalilerin değerlendirilmesi 2 farklı psikiyatri uzmanlık öğrencisi tarafından bağımsız olarak yapılmış, herhangi birinin yok olarak değerlendirdiği anomali yok kabul edilmiştir. Her bir değerlendiricinin değerlendirmesi yaklaşık 15 dakika sürmüştür.

Anomalilerden elektriklenen-ince saç (çok ince-taranamayan saç 2 puan, ince taranıp hemen eski haline dönen saç 1 puan, yok 0 puan), saç döneri sayısı ve yönü (2 veya daha fazla saç döneri 2 puan, 1 tane saatin tersi yönde 1 puan, 1 tane saat yönüne 0 puan) epikantus (tamamen kaplamış 2 puan, kısmen kaplamış 1 puan, yok 0), hipertelorizm (interkant mesafe ≥ 1.5 SD 2 puan, 1.0–1.5 SD arası 1 puan, < 1.0 SD 0 puan), düşük yerleşimli kulak (kulak göz köşesinden çizilen çizginin altında ise 2 puan, çizgi kulağın üst 1/4 'üne denk gelirse 1 puan, alt 3/4'üne denk gelirse 0 puan), yapışık kulak memesi (yapışık ve yukarı-başın tepesine uzanım gösteriyorsa 2 puan, yapışık ve boyuna doğru dümdüz uzanıyorsa 1 puan, yapışıklık yok 0 puan) , yüksek damak (belirgin yüksek 2 puan, düz ve dar damak 1 puan, yok 0 puan) beşinci parmağın kıvrımlı olması (belirgin kıvrımlı olması 2 puan, hafifçe kıvrık 1 puan, yok 0 puan) ve üçüncü parmağın ikinci parmaktan uzun olması (belirgin uzun olması 2 puan, eşit olması 1 puan, 2. parmak daha uzun 0 puan) maddeleri Waldrop ve arkadaşları tarafından önerilen değerlere göre derecelendirilerek (0, 1 veya 2 puan) puanlandırılmıştır. Geri kalan anomaliler ise yok 0 puan, var 1 puan olarak hesaplanmıştır. Baş çevresi için ölçekteki ortalama standart değerler cinsiyetler arasında farklılık gösterdiğinden, baş çevresi maddesi puanlamaya dahil edilmemiş ve santimetre (cm) cinsinden ölçülerek çalışmaya dahil edilmiştir.

Her katılımcı için madde toplam puanlarının toplanması ile toplam MFA puanı (0-26 arası değişen) ve bölgesel olarak; baş, göz, kulak ve ağız bölgesi puanlarının toplamı ile kraniyofasiyal MFA puanı (0-19 arası değişen), el ve ayak bölgesi puanlarının toplamı ile periferik MFA puanı (0-7 arası değişen) hesaplanmıştır.

3.3.4. Otizm Spektrum Anketi (OSA)

OSA, normal zeka düzeyine sahip erişkinlerde otistik özelliklerin ne ölçüde bulunduğunu, bir başka deyişle bireyin ne ölçüde geniş otizm fenotipine sahip olduğunu belirlemek üzere Baron-Cohen ve arkadaşlarının geliştirdiği, dörtlü Likert tipi bir öz bildirim anketidir [312]. Toplam 50 sorudan oluşan ölçeğin beş alt boyutu

bulunmaktadır. Sosyal beceri (1, 11, 13, 15, 22, 36, 44, 45, 47, 48. sorular), dikkati kaydırabilme (2, 4, 10, 16, 25, 32, 34, 37, 43, 46. sorular), ayrıntıya dikkat etme (5, 6, 9, 12, 19, 23, 28, 29, 30, 49. sorular), iletişim (7, 17, 18, 26, 27, 31, 33, 35, 38, 39. sorular) ve hayal gücü (3, 8, 14, 20, 21, 24, 40, 41, 42, 50. sorular) alt boyutlarının her biri ile ilgili 10'ar soru bulunmaktadır. Katılımcı bir soruya verdiği yanıtta hafif veya güçlü ancak anormal-otistik benzeri davranışı işaretlemişse o soru 1 puan olarak hesaplanır. Sosyal becerinin zayıf olması, iletişim becerisinin zayıf olması, hayal gücünün zayıf olması, ayrıntılara olağanüstü dikkat etme, dikkati kaydırmada yetersizlik/dikkatin kuvvetli odaklanması anormallik olarak kabul edilmektedir. 50 soru arasından; 2, 4, 5, 6, 7, 9, 12, 13, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 26, 33, 35, 39, 41, 42, 43, 45, 46. sorulara verilen 'kesinlikle katılıyorum' ya da 'sıklıkla katılıyorum' cevabı 1 puan olarak değerlendirilirken, 1, 3, 8, 10, 11, 14, 15, 17, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 36, 37, 38, 40, 44, 47, 48, 49, 50. sorulara verilen 'bazen katılıyorum' veya 'kesinlikle katılmıyorum' cevapları 1 puan olarak değerlendirilmiştir. Otistik özelliklere işaret eden her yanıt 1 puan olarak hesaplanmakta ve toplam OSA puanı 0-50 puan arasında değişmektedir. Daha yüksek toplam OSA skoru bireyin daha fazla otistik özelliğe sahip olduğu anlamına gelmektedir. Köse ve arkadaşları tarafından Türkçe'ye uyarlanan ölçek, 406 üniversite öğrencisine uygulanmış, Cronbach alfa değeri 0,64 olarak hesaplanmış ve test-tekrar test güvenilirliği 0,72 şeklinde yeterli bulunmuştur [329]. Tüm alt ölçekler ölçeğin toplam puanı ile ilişkili bulunurken, OSA-toplam puanı, sosyal beceriler, iletişim, hayal gücü alt ölçek puanları erkeklerde daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar ölçeğin güvenilir bir araç olduğunu göstermiştir.

3.4. İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler, bilgisayar ortamında IBM-SPSS (Versiyon 22.0) istatistik paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Öncelikle mevcut araştırma kapsamında yapılması en uygun analiz yöntemine karar verebilmek için gruplara (EKCD; KECD; Cis-erkek; Cis-kadın) uygulanan ölçeklerin parametrik testler için uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi, değişim katsayısı, histogram ve Q-Q grafiği ile değerlendirilmiştir. Yapılan incelemeler sonucunda çalışmada parametrik testlerin kullanımına karar verilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler için sayı, yüzde, minimum (min), maximum (max) ve ortalama±standart sapma (SD) değerleri kullanılmıştır.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki kare testi ve Fisher' Exact Testi kullanılmıştır. Çalışmaya ait hipotezleri test etmek için ise CD'li grup ve cisgender grubun her bir ölçek için aldığı puanlar Bağımsız Örneklem t Testi ile karşılaştırılmıştır. EKCD, KECD, cis-erkek ve cis-kadın grupları arasındaki farklılıkları incelemek için Tek Yönlü Varyans Analizi yapılmıştır. Gruplar arasındaki farklılığı incelemek için Post Hoc testi kullanılmıştır. Post hoc testi ile anlamlı bulunan değişkenlerin ikili karşılaştırmalarında Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. İki farklı sürekli veri arasındaki ilişkiyi incelemek için pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. Tüm bu analizler kapsamında anlamlılık düzeyi için alfa 0.05 olarak belirlenmiştir (p). Ayrıca anlamlılığın etki büyüklüğü için ise eta-kare değeri hesaplanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Çalışma grubuna dahil edilen 225 katılımcının 48'i (%21,3) EKCD'li bireylerden, 60'ı (%26,6) KECD'li bireylerden, 57'si (%25,3) cis-erkek kontrollerden ve 60'ı (%26,6) cis-kadın kontrollerden oluşmaktadır. Çalışma grubunun genel dağılımı Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4: Çalışma Grubunun Genel Dağılımı

		N	%
CD'li Grup	EKCD	48	21,3
	KECD	60	26,6
Cisgender Grup	Cis-erkek	57	25,3
	Cis-kadın	60	26,6

CD: Cinsiyet Disforisi

EKCD: Erkekten Kadına Cinsiyet Disforisi

KECD: Kadından Erkeğe Cinsiyet Disforisi

Çalışma grubu incelendiğinde EKCD'li bireylerin CD başlangıç yaşı ortalamasının $\bar{X} = 5,94$ ($SS = 2,36$) olduğu ve kliniğe başvuru yaş ortalamasının ise $\bar{X} = 23,31$ ($SS = 6,39$) olduğu görülmüştür. Benzer şekilde KECD'li bireylerin CD başlangıç yaşı ortalamasının $\bar{X} = 6,42$ ($SS = 2,47$) olduğu ve kliniğe başvuru yaş ortalamasının ise $\bar{X} = 23,15$ ($SS = 5,87$) olduğu görülmüştür. Gruplar arasında CD başlangıç yaşı ($p=0,310$) ve kliniğe başvuru yaşı ($p=0,892$) açısından bir fark bulunmamıştır (Tablo 5). Ayrıca CD'li grupta CD başlangıç yaşı, 14 yaş ve üzeri olan 4 kişi (%3,7) olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 5: CD'li Grubun CD Başlangıç Yaşı ve Kliniğe Başvuru Yaşı Açısından İncelenmesi

		EKCD	KECD	t	P
CD Başlangıç Yaşı	Min-Mak	3-17	3-17	-1,020	0,310
	Ort±Ss	5,94±2,36	6,42±2,47		
Başvuru Yaşı	Min-Mak	17-47	13-44	0,136	0,892
	Ort±Ss	23,31±6,39	23,15±5,97		

İstatistiksel analiz için Bağımsız örneklem t testi kullanılmıştır.

CD: Cinsiyet Disforisi

EKCD: Erkekten Kadına Cinsiyet Disforisi

KECD: Kadından Erkeğe Cinsiyet Disforisi

Çalışma grubu yaş değişkeni açısından incelendiğinde CD'li grubun yaş ortalamasının $\bar{X} = 24,25$ ($SS = 5,81$) olduğu görülmüştür. Benzer şekilde cisgender grubun yaş ortalamasının $\bar{X} = 23,78$ ($SS = 4,66$) olduğu görülmüştür. Grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,505$). Gruplar doğumda anne yaşı değişkeni açısından incelendiğinde CD'li grubun doğumda anne yaşı ortalamasının $\bar{X} = 27,12$ ($SS = 5,99$) olduğu ve cisgender grubun doğumda anne yaşı ortalamasının $\bar{X} = 26,27$ ($SS = 4,51$) olduğu görülmüştür. Grupların doğumda anne yaşı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,236$). Gruplar doğumda baba yaşı değişkeni açısından incelendiğinde ise CD'li grubun doğumda baba yaşı ortalamasının $\bar{X} = 32,35$ ($SS = 7,02$) olduğu ve cisgender grubun doğumda baba yaşı ortalamasının $\bar{X} = 30,87$ ($SS = 5,84$) olduğu görülmüştür. Grupların doğumda baba yaşı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,089$) (Tablo 6).

Tablo 6: Çalışma Gruplarına Göre Bireylerin Yaş, Doğumda Anne Yaşı ve Doğumda Baba Yaşlarının Dağılımı

		CD'li Grup N=108	Cisgender Grup N=117	t	P
Yaş (Yıl)	Min-Mak	18-47	18-39	0,668	0,505
	Ort±Ss	24,25±5,81	23,78±4,66		
Doğumda Anne Yaşı	Min-Mak	15-41	17-38	1,190	0,236
	Ort±Ss	27,12±5,99	26,27±4,51		
Doğumda Baba Yaşı	Min-Mak	21-54	17-49	1,711	0,089
	Ort±Ss	32,35±7,02	30,87±5,84		

İstatistiksel analiz için Bağımsız örneklem t testi kullanılmıştır.

CD: Cinsiyet Disforisi

CD'li grup medeni durum değişkeni açısından incelendiğinde 108'inin (%100) bekar olduğu, cisgender grubun ise 107'sinin (%91,5) bekar olduğu görülmüştür. Gruplar arasında medeni durum açısından anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,002$). Eğitim değişkeni açısından gruplar incelendiğinde CD'li grubun 13'ünün (%12,0) ilköğretim, 41'inin (%38,0) lise, 10'unun (%9,3) ön lisans ve 44'ünün (%40,7) lisans mezunu olduğu görülmüştür. Cisgender grubun ise 15'inin (%12,8) lise, 12'sinin (%10,3) ön lisans ve 90'ının (%76,9) lisans mezunu olduğu görülmüştür. Gruplar arasında eğitim düzeyi istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo7).

Meslek açısından gruplar incelendiğinde CD'li grubun 26'sının (%24,1) yüksek eğitim gerektiren bir işte, 29'unun (%26,9) düşük eğitim gerektiren bir işte çalıştığı görülürken 14'ünün (%13,0) işsiz ve 39'unun (%36,1) öğrenci olduğu tespit edilmiştir. Cisgender grubun ise 20'sinin (%17,1) yüksek eğitim gerektiren bir işte, 12'sinin (%10,3) düşük eğitim gerektiren bir işte çalıştığı görülürken 85'inin (%72,6) öğrenci olduğu tespit edilmiştir. Gruplar arasında meslek açısından gözlenen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo7).

Grupların çalışma durumları incelendiğinde ise CD'li grubun 54'ünün (%50,0) halen çalışmakta olduğu, 47'sinin (%43,5) çalışmadığı, 7'sinin (%6,5) hiç çalışmadığı görülmüştür. Cisgender grubun ise 41'inin (%35,0) halen çalışmakta olduğu, 59'unun (%50,04) çalışmadığı, 17'sinin (%14,5) hiç çalışmadığı görülmüştür. Gruplar arasında çalışma durumları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,031$) (Tablo7).

Tablo 7: Çalışma Gruplarına Göre Bireylerin Medeni Durum, Eğitim Düzeyi, Meslek, Çalışma Durumu, Cinsel Yönelim ve El Tercihlerinin Dağılımı

		CD'li Grup N=108	Cisgender Grup N=117	X^2	P
Medeni Durum	Bekar	108 (100)	107 (91,5)		0,002^F
	Evli	0 (0)	10 (8,5)		
Eğitim	İlköğretim	13 (12,0)	0 (0)	40,749	<0,001^{x2}
	Lise	41 (38,0)	15 (12,8)		
	Ön Lisans	10 (9,3)	12 (10,3)		
	Lisans	44 (40,7)	90 (76,9)		
Meslek	YEG	26 (24,1)	20 (17,1)	38,598	<0,001^{x2}
	DEG	29 (26,9)	12 (10,3)		
	İşsiz	14 (13,0)	0 (0)		
	Öğrenci	39 (36,1)	85 (72,6)		
Çalışma Durumu	Halen çalışıyor	54 (50,0)	41 (35,0)	6,955	0,031^{x2}
	Çalışmıyor	47 (43,5)	59 (50,4)		
	Hiç çalışmamış	7 (6,5)	17 (14,5)		
Cinsel Yönelimi	Kendi BC	105 (97,2)	0 (0)	342,000	<0,001^F
	Karşı BC	0 (0)	117 (100)		
	Her iki cinsiyete	3 (2,8)	0 (0)		
Kullandığı El	Sağ	98 (90,7)	113 (96,6)	3,283	0,070 ^{x2}
	Sol	10 (9,3)	4 (3,4)		

İstatistiksel analiz için Ki Kare Testi kullanılmıştır.

İstatistiksel analiz için Fisher' Exact Testi kullanılmıştır.

YEG: Yüksek Eğitim Gerektiren

DEG: Düşük Eğitim Gerektiren

BC: Biyolojik Cinsiyet

CD: Cinsiyet Disforisi

Katılımcılar CD araştırmalarında bildirilen cinsel yönelimin sonuçları etkileme potansiyeli nedeniyle yönelimleri açısından incelendi [330,331]. Buna göre CD'li grubun 105'inin (%97,2) kendi biyolojik cinsiyetine cinsel yönelim gösterdiği (homoseksüel) ve 3'ünün (%2,8) ise her iki biyolojik cinsiyete karşı cinsel yönelim gösterdiği (non-homoseksüel) tespit edilmiştir. Cisgender grubun ise 117'sinin (% 100) karşı biyolojik cinsiyete ilgi gösterdiği (heteroseksüel olduğu) tespit edilmiştir (Tablo7).

Gruplar el tercihi bakımından incelendiğinde ise, CD'li grubun 10'unun (%9,3) ve cisgender grubun ise 4'ünün (%3,4) sol elini kullandığı görülmüştür. El tercihleri yönünden gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p<0,070$) (Tablo 7).

CD dışı bir nedenle psikiyatrik başvuru açısından gruplar incelendiğinde CD'li gruptan 18 kişinin (%16,7) psikiyatrik başvurusunun olduğu ve bu başvurularda 8'inin (%7,4) anksiyete, 6'sının (%5,6) depresyon, 1'inin (%0,9) konversiyon bozukluğu, 1'inin obsesif kompulsif bozukluk (%0,9), 1'inin (%0,9) panik bozukluk, 1'inin (%0,9) sosyal fobi tanısı aldığı görülmüştür. Bunun yanı sıra cisgender grupta psikiyatrik tanısı olan herhangi bir katılımcı bulunmamaktadır. Gruplar arasında psikiyatrik tanı alma açısından, beklenildiği üzere, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 8).

Benzer şekilde cisgender grupta ailesinde nörogelişimsel hastalık öyküsü bulunan kimse yer almazken (%0), CD'li gruptan 17 kişinin (15,7) aile öyküsünde nörogelişimsel hastalık tanısı olduğu tespit edilmiştir. CD'li bireylerin aile öyküsünde bulunan nörogelişimsel hastalık tanılarının dağılımının %1,9 DEHB, %0,9 Otizm, %3,7 epilepsi, %4,6 şizofreni, %2,8 BB, %1,9 ZY şeklinde olduğu tespit edilmiştir. CD'li grubun ailesinde nörogelişimsel hastalık öyküsü cisgender kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 8).

Gruplar arasında hem alkol kullanımı açısından hem de madde kullanımı açısından anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$) (Tablo 8).

Tablo 8: Çalışma Gruplarına Göre Bireylerin Psikiyatriye Başvuru Durumlarının, Psikiyatrik Tanılarının, Ailede Nörogelişimsel Hastalık Öyküleri ve Tanılarının, Alkol ve Madde Kullanımlarının Dağılımı

		CD'li Grup N=108	Cisgender Grup N=117	X ²	P
CD Dışı Nedenle	Var	18 (16,7)	0 (0)	11,196	<0,001 ^{x2}
Psikiyatriye	Yok	90 (83,3)	117(100)		
Başvuru					

Psikiyatrik Tanı	Anksiyete	8 (7,4)	0 (0)		<0,001 ^F
	Depresyon	6 (5,6)	0 (0)		
	Konversiyon	1 (0,9)	0 (0)		
	OKB	1 (0,9)	0 (0)		
	Panik Boz.	1 (0,9)	0 (0)		
	Sosyal Fobi	1 (0,9)	0 (0)		
	Başvuru Yok	90 (83,3)	117 (100)		
Ailede Nörogelişimsel Hastalık Öyküsü	Var	17 (15,7)	0 (0)	19,922	<0,001 ^{x2}
	Yok	91 (84,3)	117 (100)		
Aile Öyküsünde Bulunan Nörogelişimsel Hastalık Tanıları	DEHB	2 (1,9)	0 (0)		<0,001 ^F
	Otizm	1 (0,9)	0 (0)		
	Epilepsi	4 (3,7)	0 (0)		
	Şizofreni	5 (4,6)	0 (0)		
	BB	3 (2,8)	0 (0)		
	ZY	2 (1,9)	0 (0)		
	Yok	91 (84,3)	117 (100)		
Alkol Kullanımı	Var	72 (66,7)	28 (23,9)	41,538	<0,001 ^{x2}
	Yok	36 (33,3)	89 (76,1)		
Madde Kullanımı	Var	11 (10,2)	0 (0)		<0,001 ^F
	Yok	97 (89,8)	117 (100)		

İstatistiksel analiz için Ki Kare Testi kullanılmıştır.

İstatistiksel analiz için Fisher' Exact Testi kullanılmıştır.

CD: Cinsiyet Disforisi

OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk

Panik Boz.: Panik Bozukluk

DEHB: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

BB: Bipolar Bozukluk

ZY: Zihinsel Yetersizlik

Tablo 9 incelendiğinde gruplar arasında bildirilen obstetrik özelliklerle ilgili farklılık olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).

Tablo 9: Çalışma Gruplarına Göre Bireylerin Bazı Obstetrik Özelliklerinin Dağılımı

		CD'li Grup N=108	Cisgender Grup N=117	X²	P
Doğumda Komplikasyon	Var	2 (1,9)	1 (0,9)		0,609 ^F
	Yok	106 (98,1)	116 (99,1)		
Doğumda Komplikasyon Türü	Yok	106 (98,1)	116 (99,1)		0,470 ^F
	Kordon	1 (0,9)	0 (0)		
	Dolanması				
	Makat Doğum	0 (0)	1 (0,9)		
Doğum Zamanı	Sefal Hematom	1 (0,9)	0 (0)		0,482 ^F
	Preterm	5 (4,6)	6 (5,1)		
	Term	98 (90,7)	109 (93,2)		
	Postterm	5 (4,6)	2 (1,7)		
Doğum Şekli	Sezaryen	30 (27,8)	27 (23,1)	0,656	0,418 ^{x2}
	Normal	78 (72,2)	90 (76,9)		

Annede Gestasyonel Diyabet Öyküsü	Var	0 (0)	3 (2,6)	0,248 ^F
	Yok	108 (100)	114 (97,4)	
Yardımcı Üreme Tekniği ile Doğmuş Olmak	Var	0 (0)	0 (0)	-
	Yok	108 (100)	117 (100)	
Anne Baba Arasında Akraba Evliliği	Var	7 (6,5)	11 (9,4)	0,651 0,420 ^{x2}
	Yok	101 (93,5)	106 (90,6)	
Gebelikte Annede Alkol Kullanımı	Var	0 (0)	0 (0)	-
	Yok	108 (100)	117 (117)	
Gebelikte Annenin İlaç Kullanımı	Var	0 (0)	0 (0)	-
	Yok	108 (100)	117 (117)	
Gebelikte Komplikasyon	Var	6 (5,6)	1 (0,9)	0,057 ^F
	Yok	102 (94,4)	116 (99,1)	

İstatistiksel analiz için Ki Kare Testi kullanılmıştır.

İstatistiksel analiz için Fisher' Exact Testi kullanılmıştır.

CD: Cinsiyet Disforisi

Vaka grubu yaş değişkeni açısından incelendiğinde EKCD'li bireylerin yaş ortalamasının $\bar{X} = 23,85$ ($SS = 6,32$), KECD'li bireylerin yaş ortalamasının $\bar{X} = 24,57$ ($SS = 5,40$) olduğu görülmüştür. Benzer şekilde kontrol grubunda cis-erkeklerin yaş ortalamasının $\bar{X} = 23,04$ ($SS = 4,02$), cis-kadınların yaş ortalamasının $\bar{X} = 24,48$ ($SS = 5,13$) olduğu görülmüştür. Grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,367$) (Tablo 10).

Gruplar doğumda anne yaşı değişkeni açısından incelendiğinde EKCD'li bireylerin doğumda anne yaşı ortalamasının $\bar{X} = 28,19$ ($SS = 6,31$), KECD'li bireylerin doğumda anne yaşı ortalamasının $\bar{X} = 26,27$ ($SS = 5,62$) olduğu tespit edilmiştir. Benzer şekilde cis-erkeklerin doğumda anne yaşı ortalamasının $\bar{X} = 26,82$ ($SS = 4,21$), cis-kadınların doğumda anne yaşı ortalamasının $\bar{X} = 25,75$ ($SS = 4,76$) olduğu tespit edilmiştir. Gruplar arasında doğumda anne yaşı ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,102$) (Tablo 10).

Gruplar doğumda baba yaşı değişkeni açısından incelendiğinde EKCD'li bireylerin doğumda baba yaşı ortalamasının $\bar{X} = 33,44$ ($SS = 6,77$), KECD'li bireylerin doğumda baba yaşı ortalamasının $\bar{X} = 31,48$ ($SS = 7,14$) olduğu tespit edilmiştir. Benzer şekilde cis-erkeklerin doğumda baba yaşı ortalamasının $\bar{X} = 31,56$ ($SS = 5,91$), cis-kadınların doğumda baba yaşı ortalamasının $\bar{X} = 30,22$ ($SS = 5,74$) olduğu tespit edilmiştir. Gruplar arasında doğumda baba yaşı ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,083$) (Tablo 10).

Tablo 10: EKCD, KECD, Cis-erkek ve Cis-kadın Olmak Üzere Dört Grubun Yaş, Doğumda Anne Yaşı ve Doğumda Baba Yaşının Dağılımı

	CD'li Grup N=108				Cisgender Grup N=117				F (3,221)	P
	EKCD N=48		KECD N=60		Cis-erkek N=57		Cis-kadın N=60			
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss		
Yaş (Yıl)	23,85	6,32	24,57	5,40	23,04	4,02	24,48	5,13	1,061	0,367
Doğumda Anne Yaşı	28,19	6,31	26,26	5,62	26,82	4,21	25,75	4,76	2,090	0,102
Doğumda Baba Yaşı	33,44	6,77	31,48	7,14	31,56	5,91	30,22	5,74	2,254	0,083

İstatistiksel analiz için Tek Yönlü Varyans Analizi kullanılmıştır.

CD: Cinsiyet Disforisi

EKCD: Erkekten Kadına Cinsiyet Disforisi

KECD: Kadından Erkeğe Cinsiyet Disforisi

Tablo 11’de görüldüğü üzere dört grup arasında medeni durum, eğitim ve meslek açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur (her biri için $p < 0,001$). Çalışma durumu açısından ise gruplar arasında fark bulunmamıştır ($\chi^2 = 11,136$, $p = 0,084$). EKCD’li ve KECD’li bireylerin cis-erkeklerle ve cis-kadınlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek oranda kendi biyolojik cinsiyetlerine karşı ilgi duydukları (homoseksüel yönelimli oldukları) tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Dört grup arasında el tercihleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0,209$).

Tablo 11: EKCD, KECD, Cis-erkek ve Cis-kadın Olmak Üzere Dört Grubun Medeni Durum, Eğitim Düzeyi, Meslek, Çalışma Durumu, Cinsel Yönelim ve El Tercihlerinin Dağılımı

	CD'li Grup N=108		Cisgender Grup N=117		P
	EKCD N=48	KECD N=60	Cis-erkek N=57	Cis-kadın N=60	
Medeni Durum					
Bekar	48 (100)	60 (100)	55 (96,5)	52 (86,7)	0,001^F
Evli	0 (0)	0 (0)	2 (3,5)	8 (13,3)	
Eğitim					
İlköğretim	7 (14,6)	6 (10,0)	0 (0)	0 (0)	<0,001^F
Lise	18 (37,5)	23 (38,3)	7 (12,3)	8 (13,3)	
Ön Lisans	4 (8,3)	6 (10,0)	3 (5,3)	9 (15,0)	
Lisans	19 (39,6)	25 (41,7)	47 82,5	43 (71,7)	

Meslek					
YEG	9 (18,8)	17 (28,3)	5 (8,8)	15 (25,0)	<0,001 ^F
DEG	14 (29,2)	15 (25,0)	5 (8,8)	7 (11,7)	
İşsiz	6 (12,5)	8 (13,3)	0 (0)	0 (0)	
Öğrenci	19 (39,6)	20 (33,3)	47 (82,5)	38 (63,3)	
Çalışma Durumu					
Halen çalışıyor	23 (47,9)	31 (51,7)	16 (28,1)	25 (41,7)	0,084 ^{x2}
Çalışmıyor	21 (43,8)	26 (43,3)	34 (59,6)	25 (41,7)	
Hiç çalışmamış	4 (8,3)	3 (5,0)	7 (12,3)	10 (16,7)	
Cinsel Yönelim					
Kendi BC	47 (97,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	<0,001 ^F
Karşı BC	0 (0)	58 (96,6)	57 (100)	60 (100)	
Her iki cinsiyete	1 (2,1)	2 (3,3)	0 (0)	0 (0)	
Kullandığı El					
Sağ	42 (87,5)	56 (93,3)	55 (96,5)	58 (96,7)	0,209 ^F
Sol	6 (12,5)	4 (6,7)	2 (3,5)	2 (3,3)	

İstatistiksel analiz için Ki Kare Testi kullanılmıştır.

İstatistiksel analiz için Fisher' Exact Testi kullanılmıştır.

CD: Cinsiyet Disforisi

EKCD: Erkekten Kadına Cinsiyet Disforisi

KECD: Kadından Erkeğe Cinsiyet Disforisi

YEG: Yüksek Eğitim Gerektiren

DEG: Düşük Eğitim Gerektiren

BC: Biyolojik Cinsiyet

CD dışı bir nedenle psikiyatrik başvuru açısından gruplar incelendiğinde EKCD'li bireylerin 11'inin (%22,9) psikiyatrik başvurusunun olduğu ve bu bireylerden 5'inin (%10,4) anksiyete, 4'ünün (%8,3) depresyon, 1'inin obsesif kompulsif bozukluk (%2,1) ve 1'inin (%2,1) panik bozukluk tanısı aldığı görülmüştür. Bunun yanı sıra KECD'li bireylerin 7'sinin (%11,7) psikiyatrik başvurusunun olduğu ve bu bireylerin 3'ünün (%5,0) anksiyete, 2'sinin (%2,3) depresyon, 1'inin konversiyon bozukluğu (%1,7) ve 1'inin (%1,7) sosyal fobi tanısı aldığı görülmüştür. Gruplar arasında CD dışı nedenle psikiyatrik başvuru bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. ($p=0,119$).

Benzer şekilde EKCD'li bireylerin 9'unun (%18,8), KECD'li bireylerin ise 8'inin (%13,3) aile öyküsünde nörogelişimsel hastalık tanısı bulunduğu tespit edilmiştir. Her iki grup ailede nörogelişimsel hastalık öyküsü açısından benzer bulunmuştur ($p=0,596$). Bununla birlikte hem alkol kullanımı açısından hem de madde kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,218$, $p=0,752$) (Tablo 12).

Tablo 12: EKCD ve KECD’li Bireylerin Psikiyatriye Başvuru Durumlarının, Psikiyatrik Tanılarının, Ailede Nörogelişimsel Hastalık Öyküleri ve Tanılarının, Alkol ve Madde Kullanımlarının Dağılımı

	CD’li Grup N=108		χ^2	P
	EKCD N=48	KECD N=60		
CD Dışı Nedenle Psikiyatriye Başvuru			2,430	0,119 ^{x2}
Var	11 (22,9)	7 (11,7)		
Yok	37 (77,1)	53 (88,3)		
Psikiyatrik Tanı				0,267 ^F
Anksiyete	5 (10,4)	3 (5,0)		
Depresyon	4 (8,3)	2 (3,3)		
Konversiyon	0 (0)	1 (1,7)		
OKB	1 (2,1)	0 (0)		
Panik Bozukluk	1 (2,1)	0 (0)		
Sosyal Fobi	0 (0)	1 (1,7)		
Başvuru Yok	37 (77,1)	53 (88,3)		
Ailede Nörogelişimsel Hastalık Öyküsü				0,596 ^{x2}
Var	9 (18,8)	8 (13,3)		
Yok	39 (81,3)	52 (86,7)		
Aile Öyküsünde Bulunan Nörogelişimsel Hastalık Tanıları				0,357 ^F
DEHB	2 (4,2)	0 (0)		
Otizm	0 (0)	1 (1,7)		
Epilepsi	3 (6,3)	1 (1,7)		
Şizofreni	1 (2,1)	4 (6,7)		
BB	2 (4,2)	1 (1,7)		
ZY	1 (2,1)	1 (1,7)		
Yok	39 (81,3)	52 (86,7)		
Alkol Kullanımı			1,519	0,218 ^{x2}
Var	35 (72,9)	37 (61,7)		
Yok	13 (27,1)	23 (38,3)		
Madde kullanımı				0,752 ^F
Var	4 (8,3)	7 (11,7)		
Yok	44 (91,7)	53 (88,3)		

İstatistiksel analiz için Ki Kare Testi kullanılmıştır.

İstatistiksel analiz için Fisher’ Exact Testi kullanılmıştır.

CD: Cinsiyet Disforisi

EKCD: Erkekten Kadına Cinsiyet Disforisi

KECD: Kadından Erkeğe Cinsiyet Disforisi

OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk

DEHB: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

BB: Bipolar Bozukluk

ZY: Zihinsel Yetersizlik

Tablo 13 incelendiğinde gruplar arasında değerlendirilen obstetrik özelliklerle ilgili olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (hepsi için $p>0,05$).

Tablo 13: EKCD, KECD, Cis-erkek ve Cis-kadın Olmak Üzere Dört Grubun Bazı Obstetrik Özelliklerinin İncelenmesi

	CD'li Grup N=108		Cisgender Grup N=117		P
	EKCD N=48	KECD N=60	Cis-erkek N=57	Cis-kadın N=60	
Doğumda					
Komplikasyon					
Var	1 (2,1)	1 (1,7)	0 (0)	1 (1,7)	0,890 ^F
Yok	47 (97,9)	59 (98,3)	57 (100)	59 (98,3)	
Komplikasyon Türü					
Yok	47 (97,9)	59 (98,3)	57 (100)	59 (98,3)	0,515 ^F
Kordon Dolanması	0 (0)	1 (1,7)	0 (0)	0 (0)	
Makat Doğum	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,7)	
Sefal Hematom	1 (2,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Doğum Zamanı					
Preterm	1 (2,1)	4 (6,7)	4 (7,0)	2 (3,3)	0,753 ^F
Term	45 (93,8)	53 (88,3)	52 (91,2)	57 (95,0)	
Postterm	2 (4,2)	3 (5,0)	1 (1,8)	1 (1,7)	
Doğum Şekli					
Sezaryen	15 (31,3)	15 (25,0)	9 (15,8)	18 (30,0)	0,228 ^{x2}
Normal	33 (68,7)	45 (75,0)	48 (84,2)	42 (70,0)	
Annede					
Gestasyonel					
Diyabet Öyküsü					
Var	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (5,0)	0,062 ^F
Yok	48 (100)	60 (100)	57 (100)	57 (95,0)	
Yardımcı Üreme					
Tekniği ile					
Fertilizasyon					
Var	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Yok	48 (100)	60 (100)	57 (100)	60 (100)	
Anne Baba					
Arasında Akraba					
Evliliği					
Var	3 (6,3)	4 (6,7)	3 (5,3)	8 (13,3)	0,438 ^F
Yok	45 (93,7)	56 (93,3)	54 (97,7)	52 (86,7)	
Gebelikte Annede					
Alkol Kullanımı					
Var	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Yok	48 (100)	60 (100)	57 (100)	60 (100)	
Gebelikte					
Annenin İlaç					
Kullanımı					
Var	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Yok	48 (100)	60 (100)	57 (100)	60 (100)	

Gebelikte Komplikasyon					
Var	3 (6,3)	3 (5,0)	1 (1,8)	0 (0)	0,168 ^{x2}
Yok	45 (98,7)	57 (95,0)	56 (98,2)	60 (100)	

İstatistiksel analiz için Ki Kare Testi kullanılmıştır.

İstatistiksel analiz için Fisher' Exact Testi kullanılmıştır.

CD: Cinsiyet Disforisi

EKCD: Erkekten Kadına Cinsiyet Disforisi

KECD: Kadından Erkeğe Cinsiyet Disforisi

4.2. Disfori Şiddeti, Otistik Özellikler ve Minör Fiziksel Anomalilerin CD'li ve Cisgender Gruplar Arasında Değerlendirilmesi

4.2.1. Utrecht Cinsiyet Disforisi Ölçeği (UCDÖ) Değerlendirilmesi

UCDÖ puanları incelendiğinde CD'li grubun toplam puan ortalaması 57,61 (37-60) ve cisgender grubun toplam puan ortalaması 13,15 (12-24) olarak gözlenmiştir. CD'li grup UCDÖ toplam puanı bakımından cisgender gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek puan almıştır ($p<0,001$). Bulgular Tablo 14'da gösterilmiştir.

Tablo 14: Çalışma Gruplarına Göre UCDÖ Toplam Puanının Değerlendirilmesi

	CD'li Grup	Cisgender Grup			
	<i>Min-Mak Ort±Ss</i>	<i>Min-Mak Ort±Ss</i>	t	η²	P
UCDÖ Toplam	37-60 57,61±3,71	12-24 13,15±2,25	107,41	0,982	<0,001

İstatistiksel analiz için Bağımsız örneklem t-testi kullanılmıştır.

CD: Cinsiyet Disforisi

UCDÖ: Utrecht Cinsiyet Disforisi Ölçeği

UCDÖ puanları bakımından dört grup ayrı ayrı incelendiğinde ise EKCD'li bireylerin 56,83 (37-60), KECD'li bireylerin 58,23 (42-60), cis-erkeklerin 12,65 (12-24) ve cis-kadınların 13,62 (12-21) toplam puan ortalamasına sahip olduğu tespit edilmiştir. EKCD'li bireylerin UCDÖ toplam puanı cis-kadınlara göre ve cis-erkeklerle göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$). KECD'li bireylerin UCDÖ toplam puanı cis-erkeklerle ve cis-kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$). Cis-erkekler ile cis-kadınlar arasında UCDÖ toplam puan açısından anlamlı

bir fark tespit edilmemiştir ($p=0,495$). EKCD'li bireyler ile KECD'li bireyler arasında UCDÖ toplam puan açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,101$) (Tablo 15).

Tablo 15: EKCD, KECD, Cis-erkek ve Cis-kadın Olmak Üzere Dört Grubun UCDÖ Toplam Puanlarının Değerlendirilmesi

	EKCD ¹	KECD ²	Cis-erkek ³	Cis-kadın ⁴	<i>F</i>	<i>P</i>	η^2	Post Hoc
	<i>Min-Mak</i> <i>Ort±Ss</i>	<i>Min-Mak</i> <i>Ort±Ss</i>	<i>Min-Mak</i> <i>Ort±Ss</i>	<i>Min-Mak</i> <i>Ort±Ss</i>	(3,221)			
UCDÖ	37-60 56,83±4,07	42-60 58,23±3,31	12-24 12,65±2,09	12-21 13,62±2,32	4116,44	< 0,001	0,982	1>3, 1>4 2>3, 2>4,

İstatistiksel analiz için Tek Yönlü Varyans Analizi kullanılmıştır.

Grup karşılaştırmaları için Post Hoc analizi yapılmış ve Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.

EKCD: Erkekten Kadına Cinsiyet Disforisi

KECD: Kadından erkeğe Cinsiyet Disforisi

UCDÖ: Utrecht Cinsiyet Disforisi Ölçeği

4.2.2. Otizm Spektrum Anketi (OSA) Değerlendirilmesi

Çalışma gruplarının Otizm Spektrum Anketi (OSA) puanları incelendiğinde toplam puan ortalaması CD'li grubun 18,56 (7-37), cisgender grubun ise 16,60 (7- 30) olarak tespit edilmiştir. CD'li grubun, OSA toplam puanı açısından cisgender gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek puan aldığı saptandı ($p=0,002$). Bulgular Tablo 16'te gösterilmiştir.

Tablo 16: Çalışma Gruplarına Göre OSA Toplam ve OSA Alt Ölçek Puanlarının Değerlendirilmesi

	CD'li Grup	Cisgender Grup	<i>t</i>	η^2	<i>P</i>
	<i>Min-Mak</i> <i>Ort±Ss</i>	<i>Min-Mak</i> <i>Ort±Ss</i>			
OSA Toplam	7-37 18,56±4,74	7-30 16,60±4,84	3,075	0,041	0,002
Sosyal Beceri	0-10 2,55±1,90	0-9 2,29±1,83	1,024	0,005	0,307
Dikkati Kaydırma	0-10 4,56±2,03	1-9 4,17±1,66	1,542	0,011	0,125
Ayrıntıya Dikkat	1-10 5,45±1,85	0-10 5,34±2,33	0,400	0,001	0,690
İletişim	0-8 2,79±1,64	0-7 1,93±1,63	3,910	0,064	<0,001
Hayal Gücü	0-8 3,22±1,90	0-9 2,86±1,85	1,434	0,009	0,153

İstatistiksel analiz için Bağımsız örneklem t-testi kullanılmıştır.

CD: Cinsiyet Disforisi

OSA: Otizm Spektrum Anketi

Gruplar arasında sosyal beceri, dikkati kaydırma, ayrıntıya dikkat etme, hayal gücü alt ölçek puanlarında anlamlı bir farklılık olmadığı görülürken (sırasıyla $p=0,307$, $p=0,125$, $p=0,690$, $p=0,153$) iletişim alt ölçeğinde anlamlı bir fark tespit edildi ($p<0,001$) (Tablo 16).

OSA puanları bakımından dört grup ayrı ayrı incelendiğinde; EKCD’li bireylerin OSA toplam puan ortalaması 18,52 (10-25), KECD’li bireylerin OSA toplam puan ortalaması 18,60 (7-37) olarak tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra cis-erkeklerin OSA toplam puan ortalaması 17,33 (7-27), ve cis-kadınların OSA toplam puan ortalaması 15,90 (7- 30) olarak bulunmuştur. EKCD’li ve KECD’li bireylerin OSA ölçeği toplam puanı cis-kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,031$, $p=0,014$). EKCD’li bireyler ve KECD’li bireyler arasında OSA ölçeği toplam puan açısından bir fark bulunmamıştır ($p=1,000$). Benzer şekilde cis-erkekler ile cis-kadınlar arasında OSA ölçeği toplam puan açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,641$). Cis-erkeklerde, EKCD’li bireyler ve KECD’li bireylere göre OSA toplam puanı açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (sırasıyla $p=1,000$, $p=0,923$). Gruplar arasında sosyal beceri, dikkati kaydırma, ayrıntıya dikkat etme, hayal gücü alt ölçek puanlarında anlamlı bir farklılık olmadığı görülürken (sırasıyla $p=0,151$, $p=0,081$, $p=0,761$, $p=0,094$) iletişim alt ölçeğinde anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p=0,001$). EKCD’li bireylerin ve KECD’li bireylerin iletişim alt boyutundan aldığı puan cis-kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,003$, $p=0,042$). Bununla birlikte EKCD’li bireylerin iletişim alt ölçeğinden aldığı puan cis-erkeklerle göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p=0,027$). EKCD’li bireyler ile KECD’li bireyler arasında iletişim alt ölçeği puanları açısından anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür ($p=1,000$). Benzer şekilde cis-erkekler ile cis-kadınlar arasında iletişim alt ölçeği puanı açısından anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür ($p=1,000$). KECD’li bireyler ile cis-erkekler arasında iletişim alt ölçeği puanı açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p=0,265$) (Tablo 17).

Tablo 17: EKCD, KECD, Cis-erkek ve Cis-kadın Olmak Üzere Dört Grubun OSA Toplam ve OSA Alt Ölçek Puanlarının Değerlendirilmesi

	EKCD¹	KECD²	Cis-erkek³	Cis-kadın⁴	F(3,221)	P	η^2	Post Hoc
	<i>Min-Mak Ort±Ss</i>	<i>Min-Mak Ort±Ss</i>	<i>Min-Mak Ort±Ss</i>	<i>Min-Mak Ort±Ss</i>				
OSA	10-25	7-37	7-27	7-30	4,037	0,008	0,052	1>4, 2>4
Toplam	18,52±3,87	18,60±5,36	17,33±4,12	15,90±5,37				
Sosyal	0-7	0-10	0-9	0-8	1,783	0,151	0,024	NS
Beceri	2,23±1,49	2,80±2,16	2,53±1,90	2,07±1,76				
Dikkati	1-9	0-10	2-9	1-8	2,276	0,081	0,030	NS
Kaydırma	4,94±1,99	4,25±2,03	4,32±1,51	4,03±1,80				
Ayrıntıya	2-10	1-9	0-9	0-10	0,389	0,761	0,005	NS
Dikkat	5,58±1,90	5,35±1,82	5,51±2,41	5,18±2,26				
İletişim	0-5	0-8	0-7	0-7	5,541	0,001	0,070	1>3, 1>4 2>4
	2,96±1,41	2,65±1,81	2,04±1,62	1,83±1,64				
Hayal	0-8	0-8	0-7	0-9	2,158	0,094	0,028	NS
Gücü	2,81±1,80	3,55±1,92	2,95±1,65	2,78±2,03				

İstatistiksel analiz için Tek Yönlü Varyans Analizi kullanılmıştır.

Grup karşılaştırmaları için Post Hoc analizi yapılmış ve Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.

EKCD: Erkekten Kadına Cinsiyet Disforisi

KECD: Kadından erkeğe Cinsiyet Disforisi

OSA: Otizm Spektrum Anketi

NS: Fark saptanmadı

4.2.3. Minör Fiziksel Anomalilerin Değerlendirilmesi

MFA toplam puanları incelendiğinde CD'li grubun MFA toplam puan ortalaması 4,62 (1-13) ve cisgender grubun 2,93 (0-8) olarak tespit edilmiştir. CD'li grubun MFA toplam puanı cisgender gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 18).

MFA'lar bölgesel olarak incelendiğinde ise; CD'li grubun toplam kraniyofasiyal MFA puanı ortalaması 3,99 (0-13) cisgender grubun toplam kraniyofasiyal MFA puanı ortalaması 2,65 (0- 7) olarak tespit edilmiştir. CD'li grubun kraniyofasiyal MFA puanı cisgender gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Gruplar periferik MFA puanı açısından incelendiğinde CD'li grubun toplam periferik MFA puanı ortalaması 0,63 (0-3) ve cisgender grubun toplam periferik MFA puanı ortalaması 0,29 (0- 2) olarak tespit edilmiştir. CD'li grubun periferik MFA puanı, cisgender gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 18).

Tablo 18: Çalışma Gruplarına Göre MFA Toplam ve MFA Bölgesel Puanlarının Değerlendirilmesi

	CD'li Grup	Cisgender Grup	<i>t</i>	<i>η</i> ²	<i>P</i>
	<i>Min-Mak</i> <i>Ort±Ss</i>	<i>Min-Mak</i> <i>Ort±Ss</i>			
MFA Toplam	1-13 4,62±2,24	0-8 2,93±1,54	6,525	0,164	<0,001
MFA Kraniofasial Bölge	0-13 3,99±2,18	0-7 2,65±1,45	5,377	0,118	<0,001
MFA Periferik	0-3 0,63±0,73	0-2 0,29±0,52	3,964	0,067	<0,001

İstatistiksel analiz için Bağımsız örneklem t-testi kullanılmıştır.

CD: Cinsiyet Disforisi

MFA: Minör Fiziksel Anomali

MFA toplam puanları bakımından dört grup ayrı ayrı incelendiğinde; EKCD'li bireylerin MFA toplam puan ortalaması 4,71 (1-13) ve KECD'li bireylerin de 4,55 (1-11) olarak tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra cis-erkeklerin MFA toplam puan ortalaması 3,11 (0-6) ve cis-kadınların ise 2,77 (0-8) olarak tespit edilmiştir. EKCD'li bireylerin MFA toplam puanı cis-erkeklerle göre ve cis-kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$). KECD'li bireylerin MFA toplam puanı cis-erkeklerle ve cis-kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$). Cis-erkekler ile cis-kadınlar arasında MFA toplam puan açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=1,000$). EKCD'li bireyler ile KECD'li bireyler arasında MFA toplam puanı açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=1,000$) (Tablo 19).

MFA'lar bölgesel olarak incelendiğinde ise; EKCD'li bireylerin kraniofasial MFA puanı ortalaması 4,15 (0-13) ve KECD'li bireylerin ise 3,87 (0-11) olarak tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra cis-erkeklerin kraniofasial MFA puanı ortalaması 2,79 (0-6) ve cis-kadınların da 2,52 (0-7) olarak tespit edilmiştir. EKCD'li bireylerin kraniofasial MFA puanı cis-erkeklerle ve cis-kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,001$, $p<0,001$). KECD'li bireylerin kraniofasial MFA puanı cis-erkeklerle ve cis-kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,011$, $p<0,001$). Cis-erkekler ile cis-kadınlar arasında kraniofasial MFA puan açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=1,000$). EKCD'li bireyler ile KECD'li bireyler arasında

kraniyofasiyal MFA puanı açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=1,000$). Bulgular Tablo 19’da gösterilmiştir.

Gruplar periferik MFA puanı açısından incelendiğinde, EKCD’li bireylerin periferik MFA puanı ortalaması 0,56 (0-2) ve KECD’li bireylerin ise 0,68 (0-3) olarak tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra periferik MFA puanı ortalaması cis-erkeklerde 0,33 (0-2) ve cis-kadınlarda 0,25 (0-2) olarak tespit edilmiştir. KECD’li bireylerin periferik MFA puanı cis-erkeklerle ve cis-kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,019$, $p=0,001$). EKCD’li bireylerin periferik MFA puanı ile cis-erkeklerin periferik MFA puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış ($p=0,397$), EKCD’li bireylerin periferik MFA puanı cis-kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlılığa yakın derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,069$). Cis-erkekler ile cis-kadınlar arasında periferik MFA puanı açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=1,000$). EKCD’li bireyler ile KECD’li bireyler arasında periferik MFA puanı açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=1,000$). Bulgular Tablo 19’da gösterilmiştir.

Tablo 19: EKCD, KECD, Cis-erkek ve Cis-kadın Olmak Üzere Dört Grubun MFA Toplam ve MFA Bölgesel Puanlarının Değerlendirilmesi

	EKCD ¹	KECD ²	Cis-erkek ³	Cis-kadın ⁴				
	Min-Mak Ort±Ss	Min-Mak Ort±Ss	Min-Mak Ort±Ss	Min-Mak Ort±Ss	F (3, 221)	P	η^2	Post Hoc
MFA-Total	1-13	1-11	0-6	0-8	14,916	<0,001	0,168	1>3, 1>4
Anomali	4,71±2,38	4,55±2,14	3,11±1,43	2,77±1,63				2>3, 2>4,
Kroniyofasiyal	0-13	0-11	0-6	0-7	10,321	<0,001	0,123	1>4, 1>3
Bölge MFA	4,15±2,39	3,87±2,00	2,79±1,39	2,52±1,51				2>3, 2>4
Periferik	0-2	0-3	0-2	0-2	5,852	0,001	0,074	2>3, 2>4
MFA	0,56±0,68	0,68±0,77	0,33±0,54	0,25±0,50				

İstatistiksel analiz için Tek Yönlü Varyans Analizi kullanılmıştır.

Grup karşılaştırmaları için Post Hoc analizi yapılmış ve Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.

EKCD: Erkekten Kadına Cinsiyet Disforisi

KECD: Kadından erkeğe Cinsiyet Disforisi

MFA: Minör Fiziksel Anomali

Tablo 20’de görüldüğü gibi CD’li grup ile cisgender grup arasında baş çevresinin genişliği açısından bir farklılık tespit edilmemiştir ($p=0,408$).

Tablo 20: Çalışma Gruplarına Göre Baş Çevresinin Değerlendirilmesi

	CD'li Grup	Cisgender Grup	<i>t</i>	<i>η</i> ²	<i>P</i>
	<i>Min-Mak</i> <i>Ort±Ss</i>	<i>Min-Mak</i> <i>Ort±Ss</i>			
Baş Çevresi	51,0-62,0	51,5-61,0	-0,829	0,003	0,408
(santimetre)	55,63±42,41	55,87±1,91			

İstatistiksel analiz için Bağımsız örneklem t-testi kullanılmıştır.
CD: Cinsiyet Disforisi

Gruplar baş çevresi açısından incelendiğinde; EKCD'li bireylerin baş çevresi ortalaması 57,45 cm (53,0-62,0), KECD'li bireylerin ise 54,16 cm (51,0-57,0) olarak bulunmuştur. Bunun yanı sıra cis-erkeklerin baş çevresi ortalaması 56,78 cm (53,0-61,0), cis-kadınların ise 55,00 cm (51,5-59,0) olarak tespit edilmiştir. KECD'li bireylerin baş çevresi genişliği cis-erkeklerle ve EKCD'li bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha küçük bulunmuştur (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$). Cis-kadınların baş çevresi genişliği cis-erkeklerle ve EKCD'li bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede küçük bulunmuştur (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$). Cis-kadınlar ile KECD'li bireyler arasında baş çevresi genişliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,052$). Benzer şekilde EKCD'li bireyler ile cis-erkekler arasında baş çevresi genişliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,288$). Bulgular Tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 21: EKCD, KECD, Cis-erkek ve Cis-kadın Olmak Üzere Dört Grubun Baş Çevresinin Değerlendirilmesi

	EKCD ¹	KECD ²	Cis-erkek ³	Cis-kadın ⁴	<i>F</i> (3, 221)	<i>P</i>	<i>η</i> ²	Post Hoc
	<i>Min-Mak</i> <i>Ort±Ss</i>	<i>Min-Mak</i> <i>Ort±Ss</i>	<i>Min-Mak</i> <i>Ort±Ss</i>	<i>Min-Mak</i> <i>Ort±Ss</i>				
Baş Ç.	53,0-62,0	51,0-57,0	53,0-61,0	51,5-59,0	42,289	<0,001	0,365	1>2, 1>4
(cm)	57,45±1,94	54,16±1,63	56,78±1,71	55,00±1,68				3>2, 3>4

İstatistiksel analiz için Tek Yönlü Varyans Analizi kullanılmıştır.

Grup karşılaştırmaları için Post Hoc analizi yapılmış ve Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.

EKCD: Erkekten Kadına Cinsiyet Disforisi

KECD: Kadından erkeğe Cinsiyet Disforisi

Baş Ç.: Baş çevresi

cm: santimetre

WMFAÖ kapsamında yer alan anomalilere tek tek bakıldığında CD'li ve cisgender gruplarında elde edilen bulgular Tablo 22'de gösterilmiştir. Buna göre:

Gruplar elektriklenen saç anomalisi açısından incelendiğinde; CD'li grubun %4,6'sında yumuşak saç, %3,7'sinde çok yumuşak saç, cisgender grubun %3,4'ünde yumuşak saç, %1,7'sinde çok yumuşak saç tespit edilmiştir. Gruplar arasında elektriklenen saç anomalisi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,604$).

Gruplar saç döneri anomalisi açısından incelendiğinde; CD'li grupta %8,3 oranında saatin tersi yönde saç döneri ve %17,6'sında iki ya da daha fazla saç döneri olduğu görülmüştür. Cisgender grupta ise %12 oranında saatin tersi yönde saç döneri ve %6 oranında iki ya da daha fazla saç döneri olduğu tespit edilmiştir. Gruplar arasında saç döneri anomalisi açısından anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,021$) (Tablo 22).

Gruplar epikantal katlantı açısından incelendiğinde; CD'li grubun %22,2'sinin kısmi bir epikantal katlantıya sahip olduğu görülürken %1,9'unun iç kantusunu tamamen kaplayacak epikantal katlantıya sahip olduğu gözlenmiştir. Cisgender grubun ise %9,4'ünün kısmi bir epikantal katlantıya sahip olduğu görülürken, %1,7'sinin iç kantusunu tamamen kaplayacak epikantal katlantıya sahip olduğu gözlenmiştir. Gruplar arasında epikantal katlantı açısından anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,018$) (Tablo 22).

Gruplar hipertelorizm açısından incelendiğinde; CD'li grubun %41,7'sinde iç kantuslar arası mesafenin 1,0-1,5 SD arasında olduğu görülürken, %17,6'sında iç kantuslar arası mesafe 1,5 SD'den daha büyük saptanmıştır. Cisgender grubun %34,2'sinde iç kantuslar arası mesafenin 1,0-1,5 SD arasında olduğu tespit edilirken, %23,9'unda iç kantuslar arası mesafe 1,5 SD'den daha büyük saptanmıştır. Gruplar arasında hipertelorizm açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,381$) (Tablo 22).

Gruplar düşük yerleşimli kulak anomalisi açısından incelendiğinde; CD'li grubun %56,5'inde göz köşesinden çizilen çizginin kulak kepçesinin üst dörtte birine denk geldiği görülürken, %7,4'ünde kulak kepçesinin göz köşesinden çizilen çizginin altında kaldığı görülmüştür. Cisgender grubun %37,6'sında göz köşesinden çizilen çizginin kulak kepçesinin üst dörtte birine denk geldiği görülürken, %2,6'sında kulak kepçesinin göz köşesinden çizilen çizginin altında kaldığı görülmüştür. CD'li grupta düşük yerleşimli kulak anomalisi anlamlı biçimde daha fazla bulunmuştur ($p=0,001$) (Tablo 22).

Gruplar yapışık kulak memesi anomalisi açısından incelendiğinde; CD'li grubun %22,2'sinde kulak memesinin yapışık ve yapışık ve boyuna doğru düz uzanım gösterdiği, %10,2'sinde kulak memesinin yapışık ve başın tepesine doğru uzanım

gösterdiği saptanmıştır. Cisgender grubun %10,2'sinde kulak memesinin yapışık ve boyuna doğru düz uzanım gösterdiği, %6'sında kulak memesinin yapışık ve başın tepesine doğru uzanım gösterdiği saptanmıştır. Gruplar arasında yapışık kulak memesi bakımından anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,436$) (Tablo 22).

Gruplar malforme kulak anomalisi açısından incelendiğinde; CD'li grubun %11,1'inde, cisgender grubun %4,3'ünde malforme kulak tespit edilmiştir. Gruplar arasında malforme kulak anomalisi yönünden anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,053$) (Tablo 22).

Gruplar asimetrik kulak anomalisi açısından incelendiğinde; CD'li grubun %25,9'unda, cisgender grubun %5,1'inde asimetrik kulak tespit edilmiştir. CD'li grupta asimetrik kulak anomalisi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 22).

Gruplar asimetrik yumuşak ve bükülebilir kulak anomalisi açısından incelendiğinde; CD'li grubun %0,9'unda, cisgender grubun da %0,9'unda yumuşak ve bükülebilir kulak tespit edilmiştir (Tablo 22). Gruplar yumuşak ve bükülebilir kulak anomalisi yönünden benzerdi ($p=1,000$) (Tablo 22).

Gruplar yüksek yerleşimli damak anomalisi açısından incelendiğinde; CD'li grubun %23,1'inde düz ve dar damak gözlenirken, %15,7'sinde belirgin yüksek yerleşimli damak gözlenmiştir. Cisgender grubun %14,5'inde düz ve dar damak gözlenirken, %8,5'inde belirgin yüksek yerleşimli damak gözlenmiştir. CD'li grupta yüksek yerleşimli damak anomalisi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,035$) (Tablo 22).

Gruplar yarıklı dil anomalisi açısından incelendiğinde; CD'li grubun %25,9'unda yarıklı dil görülürken, cisgender grubun ise %12,8'inde yarıklı dil tespit edilmiştir (Tablo 22). CD'li grupta yarıklı dil anomalisi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,017$) (Tablo 22).

Gruplar pürüzsüz dil anomalisi yönünden incelendiğinde; CD'li grubun %8,3'ünde, cisgender grubun ise %2,6'sında pürüzsüz dil tespit edilmiştir. Gruplar pürüzsüz dil anomalisi yönünden benzerdi ($p=0,054$) (Tablo 22).

Gruplar 5. parmakta klinodaktili yönünden incelendiğinde; CD'li grubun %18,5'inin 5. parmağının hafifçe kıvrık olduğu, %0,9'unun 5. parmağının belirgin kıvrık olduğu görülmüştür. Cisgender grubun %16,2'sinin 5. parmağının hafifçe kıvrık olduğu görülürken, bu grupta 5. parmakta belirgin kıvrıklık anomalisi gözlenmedi (%0). Gruplar 5. parmakta klinodaktili yönünden benzerdi ($p=0,604$) (Tablo 22).

Gruplar avuç içinde tek transvers çizgiye sahip olma yönünden incelendiğinde; CD'li grubun %3,7'sinde bu anomali gözlenirken, cisgender grupta bu anomali gözlenmemiştir. Gruplar avuç içinde tek transvers çizgiye sahip olma yönünden benzerdi ($p = 0,052$) (Tablo 22).

Gruplar ayak 3. parmağının 2. parmaktan uzun olması açısından incelendiğinde; CD'li grubun %3,7'sinde parmak boylarının eşit olduğu görülürken, %2,8'inde 3. parmağın ikinci parmaktan belirgin uzun olduğu görülmüştür. Cisgender grubun %1,7'sinde 3. parmağın ikinci parmaktan belirgin uzun olduğu görüldü. Gruplar ayak 3. parmağının 2. parmaktan uzun olması yönünden benzer bulunmuştur ($p=0,116$) (Tablo 22).

Gruplar ayak 2-3. parmakları arasında sindaktili bulundurma yönünden incelendiğinde; CD'li grubun %1,9'unda, cis-gender grubun ise %0,9'unda ayak 2-3. parmakları arasında sindaktili gözlenmiştir. Gruplar ayak 2-3. parmakları arasında sindaktili bulundurma bakımından benzer bulunmuştur ($p=0,609$) (Tablo 22).

CD'li grubun %27,8'inde sandal gap tespit edilirken, cisgender grubun ise %7,7'sinde sandal gap tespit edilmiştir. CD'li grupta sandal gap anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 22).

Tablo 22: Çalışma Gruplarında MFA'ların dağılımı

	CD'li Grup N=108	Cisgender Grup N=117	X^2	P
BAŞ-SAÇ				
Elektriklenen saç				0,604 ^F
1 = Yumuşak saç	% 4,6	% 3,4		
2 = Çok yumuşak saç	% 3,7	% 1,7		
Saç döneri			7,732	0,021^{x2}
1 = Saatin tersi yönde	% 8,3	% 12,0		
2 = İki veya daha fazla	% 17,6	% 6,0		
GÖZLER				
Epikantus				0,018^F
1 = Kısmen kaplamış	% 22,2	% 9,4		
2 = Tamamen kaplamış	% 1,9	% 1,7		
Hipertelorizm			1,929	0,381 ^{x2}
1 = 1,0- 1,5 SD	% 41,7	% 34,2		
2 = $\geq 1,5$ SD	% 17,6	% 23,9		

KULAKLAR				
Düşük yerleşimli kulak			13,503	0,001 ^{x2}
1 = Üst dörtte bir	% 56,5	% 37,6		
2 = Çizginin altı	% 7,4	% 2,6		
Yapışık kulak memesi			1,659	0,436 ^{x2}
1= Boynun arkasına uzanan	% 22,2	% 26,5		
2 = Başın tepesine doğru uzanan	% 10,2	% 6,0		
Malforme kulak	% 11,1	% 4,3	3,759	0,053 ^{x2}
Asimetrik kulak	% 25,9	% 5,1	18,937	<0,001 ^{x2}
Yumuşak ve bükülebilir kulak	% 0,9	% 0,9		1,000 ^F
AĞIZ				
Yüksek yerleşimli damak			6,682	0,035 ^{x2}
1 = Düz ve dar damak	% 23,1	% 14,5		
2 = Yüksek damak	% 15,7	% 8,5		
Yarıklı dil	% 25,9	% 12,8	6,240	0,017 ^{x2}
Pürüssüz dil	% 8,3	% 2,6	3,702	0,054 ^{x2}
ELLER				
5. parmağın kıvrımlı olması				0,604 ^F
1 = Hafifçe kıvrık olması	% 18,5	% 16,2		
2 = Belirgin kıvrık olması	% 0,9	% 0		
Avuç içinde tek transvers çizgi	% 3,7	% 0		0,052 ^F
AYAKLAR				
3. parmağın ikinci parmaktan uzun olması				0,116 ^F
1 = Eşit olması	% 3,7	% 0		
2 = Belirgin uzun olması	% 2,8	% 1,7		
2-3 parmak arası sindaktili	% 1,9	% 0,9		0,609 ^F
Sandal gap	% 27,8	% 7,7	15,812	<0,001 ^{x2}

İstatistiksel analiz için Ki Kare Testi kullanılmıştır.
İstatistiksel analiz için Fisher' Exact Testi kullanılmıştır.
EKCD: Erkekten Kadına Cinsiyet Disforisi
KECD: Kadından erkeğe Cinsiyet Disforisi

Son olarak WMFAÖ kapsamında yer alan anomalilere tek tek bakıldığında EKCD, KECD, cis-erkek ve cis-kadın olmak üzere dört gruptaki MFA'ların dağılımı Tablo 23'te gösterilmiştir.

Tablo 23: EKCD, KECD, Cis-erkek ve Cis-kadın Olmak Üzere Dört Grupta MFA'ların Dağılımı

	EKCD	KECD	Cis-erkek	Cis-kadın
	N, %	N, %	N, %	N, %
BAŞ-SAÇ				
Elektriklenen saç				
1 = Yumuşak saç	2 (4,2)	3 (5,0)	2 (3,5)	2 (3,3)
2 = Çok yumuşak saç	2 (4,2)	2 (3,3)	2 (3,5)	0 (0)
Saç döneri				
1 = Saatin tersi yönde	3 (6,3)	6 (10,0)	6 (10,5)	8 (13,3)
2 = İki veya daha fazla	6 (12,5)	13 (21,7)	6 (10,5)	1 (1,7)

GÖZLER

Epikantus

1 = Kısmen kaplamış	12 (25,0)	12 (20,0)	5 (8,8)	6 (10,0)
2 = Tamamen kaplamış	2 (4,2)	0 (0)	2 (3,5)	0 (0)

Hipertelorizm

1 = 1,0- 1,5 SD	14 (29,2)	31 (51,7)	18 (31,6)	22 (36,7)
2 = $\geq 1,5$ SD	15 (31,3)	4 (6,7)	19 (33,3)	9 (15,0)

KULAKLAR

Düşük yerleşimli kulak

1 = Üst dörtte bir	29 (60,4)	32 (53,3)	12 (21,1)	32 (53,3)
2 = Çizginin altı	4 (8,3)	4 (6,7)	0 (0)	3 (5,0)

Yapışık kulak memesi

1 = Boynun arkasına uzanan	10 (20,8)	14 (23,3)	16 (28,1)	15 (25,0)
2 = Başın tepesine doğru uzanan	3 (6,3)	8 (13,3)	4 (7,0)	3 (5,0)

Malforme kulak

	6 (12,5)	6 (10,0)	4 (7,0)	1 (1,7)
--	----------	----------	---------	---------

Asimetrik kulak

	11 (22,9)	17 (28,3)	4 (7,0)	2 (3,3)
--	-----------	-----------	---------	---------

Yumuşak ve bükülebilir kulak

	0 (0)	1 (1,7)	0 (0)	1 (1,7)
--	-------	---------	-------	---------

AĞIZ

Yüksek yerleşimli damak

1 = Düz ve dar damak	8 (16,7)	17 (28,3)	8 (14,0)	9 (15,0)
2 = Yüksek damak	11 (22,9)	6 (10,0)	4 (7,0)	6 (10,0)

Yarıklı dil

	15 (31,3)	13 (21,7)	9 (15,8)	6 (10,0)
--	-----------	-----------	----------	----------

Pürüssüz dil

	3 (6,3)	6 (10,0)	1 (1,8)	2 (3,3)
--	---------	----------	---------	---------

ELLER

5. parmağın kıvrımlı olması

1 = Hafifçe kıvrık olması	8 (16,7)	12 (20,0)	8 (14,0)	11 (18,3)
2 = Belirgin kıvrık olması	0 (0)	1 (1,7)	0 (0)	0 (0)

Avuç içinde tek transver çizgi

	2 (4,2)	2 (3,3)	0 (0)	0 (0)
--	---------	---------	-------	-------

AYAKLAR

3. parmağın ikinci parmağın uzun

olması

1 = Eşit olması	1 (2,1)	3 (5,0)	0 (0)	0 (0)
2 = Belirgin uzun olması	0 (0)	3 (5,0)	0 (0)	2 (3,3)

2-3 parmak arası sindaktili

	1 (2,1)	1 (1,7)	1 (1,8)	0 (0)
--	---------	---------	---------	-------

Sandal gap

	15 (31,3)	15 (25,0)	9 (15,8)	0 (0)
--	-----------	-----------	----------	-------

EKCD: Erkekten Kadına Cinsiyet Disforisi

KECD: Kadından erkeğe Cinsiyet Disforisi

4.3. UCDÖ Puanları ile MFA Toplam ve Bölgesel Puanları Arasındaki Korelasyon Analizleri

Çalışma grubundaki CD'li bireylerin UCDÖ puanları ile MFA toplam puanları arasındaki korelasyon incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($r=,157$, $p=0,105$). Benzer şekilde UCDÖ puanları ile MFA kraniyofasiyal bölge puanı arasındaki korelasyon incelendiğinde aralarında korelasyon tespit edilmemiştir ($r=,167$, $p=0,85$). Son olarak UCDÖ puanları ile MFA periferik

bölge puanı arasındaki korelasyon incelendiğinde anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir ($r=-,016$, $p=0,872$).

Vaka grubundaki EKCD'li bireylerin UCDÖ puanları ile MFA toplam puanı arasındaki korelasyon incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($r=,253$, $p=0,082$). Benzer şekilde UCDÖ puanları ile MFA kraniyofasiyal bölge puanı arasındaki korelasyon incelendiğinde aralarında korelasyon tespit edilmemiştir ($r=,218$, $p=0,136$). Son olarak UCDÖ puanları ile MFA periferik bölge puanı arasındaki korelasyon incelendiğinde aralarında anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir ($r=,119$, $p=0,421$).

Vaka grubundaki KECD'li bireylerin UCDÖ puanları ile MFA toplam puanları arasındaki korelasyon incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($r=,072$, $p=0,583$). Benzer şekilde UCDÖ puanları ile MFA kraniyofasiyal bölge puanı arasındaki korelasyon incelendiğinde aralarında korelasyon tespit edilmemiştir ($r=,140$, $p=0,285$). Son olarak UCDÖ puanları ile MFA periferik bölge puanı arasındaki korelasyon incelendiğinde aralarında anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir ($r=-,163$, $p=0,212$).

4.4. UCDÖ Puanları ile OSA Toplam ve Alt Ölçekleri Arasındaki Korelasyon Analizleri

Çalışma grubundaki CD'li bireylerin UCDÖ puanları ile OSA toplam puanları arasındaki korelasyon incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($r=,074$, $p=0,449$). Benzer şekilde UCDÖ puanları ile sosyal beceri, dikkati kaydırma, ayrıntıya dikkat, iletişim ve hayal gücü alt ölçek puanları arasındaki korelasyon incelendiğinde aralarında korelasyon tespit edilmemiştir (sırasıyla $p=0,715$, $p=0,823$, $p=0,901$, $p=0,225$, $p=0,404$).

Vaka grubundaki EKCD'li bireylerin UCDÖ puanları ile OSA toplam puanları arasındaki korelasyon incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($r=,119$, $p=0,420$). Benzer şekilde UCDÖ puanları ile sosyal beceri, dikkati kaydırma, ayrıntıya dikkat, iletişim ve hayal gücü alt ölçek puanları arasındaki korelasyon incelendiğinde aralarında korelasyon tespit edilmemiştir (sırasıyla $p=0,828$, $p=0,626$, $p=0,906$, $p=0,132$, $p=0,747$).

Vaka grubundaki KECD'li bireylerin UCDÖ puanları ile OSA toplam puanları arasındaki korelasyon incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($r=,045$, $p=0,731$). Benzer şekilde UCDÖ puanları ile sosyal beceri,

dikkati kaydırma, ayrıntıya dikkat, iletişim ve hayal gücü alt ölçek puanları arasındaki korelasyon incelendiğinde aralarında korelasyon tespit edilmemiştir (sırasıyla $p=0,790$, $p=0,710$, $p=0,897$, $p=0,535$, $p=0,727$).

4.5. MFA Toplam ve Bölgesel Puanları ile OSA Toplam Puanları Arasındaki Korelasyon Analizleri

Çalışma grubundaki CD'li bireylerin MFA toplam, kraniyofasiyal bölge ve periferik bölge puanı ile OSA toplam puanı arasındaki korelasyon incelendiğinde, değişkenler arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (sırasıyla $p=0,255$, $p=0,109$, $p=0,205$).

Vaka grubundaki EKCD'li bireylerin MFA toplam, kraniyofasiyal bölge ve periferik bölge puanı ile OSA toplam puanı arasındaki korelasyon incelendiğinde, değişkenler arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (sırasıyla $p=0,934$, $p=0,833$, $p=0,300$).

Vaka grubundaki KECD'li bireylerin MFA toplam, kraniyofasiyal bölge ve periferik bölge puanı ile OSA toplam puanı arasındaki korelasyon incelendiğinde, değişkenler arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (sırasıyla $p=0,140$, $p=0,056$, $p=0,410$).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda CD tanısı olan yetişkin bireyler disfori şiddeti, otistik özellikler ve MFA'lar açısından ruhsal hastalık tanısı olmayan ve birinci derece akrabalarında nörogelişimsel hastalık tanısı bulunmayan, benzer yaş aralığında cis-gender kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada CD'li bireylerde otistik özellikler ve MFA'lar; CD'nin etiyolojisinin nörogelişimsel bileşeni ile ilgili önemli ipuçları sağlayabileceği ve bu alandaki biyolojik çalışmalara katkıda bulunabileceği düşünülerek araştırılmıştır. Alanyazında bildiğimiz kadarıyla CD'li bireylerde MFA'ları ve MFA'ların disfori şiddeti, otistik özelliklerle ilişkisini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

5.1. Sosyodemografik ve Obstetrik Özelliklerin İncelenmesi

Çalışmamızda gruplar arasında, doğumda ebeveyn yaşı açısından anlamlı bir farklılık yoktu. Ebeveyn yaşı ilerledikçe, birikmiş *de novo* mutasyonlara sahip olma ve gen ekspresyonunu etkileyebilecek toksik maddelerle karşılaşma olasılığının arttığı, bu durumda ebeveynin çocuklarında OSB, disleksi, şizofreni, ZY gibi NGB'lerin görülmesinde artışa yol açtığı bildirilmiştir [332–334]. Bu bağlamda, çalışmamızdaki gruplar düşünüldüğünde herhangi bir grubun daha yaşlı ebeveynlere sahip olması nedeniyle otistik özellikler gösterme ve/veya MFA sıklığı açısından farklılaşmadığı düşünülebilir.

Prenatal dönemdeki obstetrik komplikasyonlar ve alkol/ilaç maruziyeti gibi faktörler daha fazla MFA oluşumundan sorumlu tutulmuştur [242]. MFA'lara benzer şekilde obstetrik komplikasyonlarla otizm arasında da bir ilişki olduğu ifade edilmiştir [335]. Çalışmamızda katılımcıların annelerinden gebelik öyküsü alınmamış olup, katılımcıların kimi obstetrik durumlara dair kendi bilgilerine başvurulmuştur. Buna göre prenatal dönemde nörogelişimi etkileyerek otistik özellikler ve/veya MFA'lar açısından grupları farklılaştırabilecek olası obstetrik durumlar (ebeveynlerde akraba evliliği, yardımcı üreme tekniği ile fertilizasyon öyküsü, annede gestasyonel diyabet öyküsü, gebelik döneminde annenin alkol/ilaç kullanımı, obstetrik komplikasyonlar, preterm, term veya postterm gibi doğum zamanları normal doğum veya sezaryen gibi

doğum şekilleri ve doğum komplikasyonları) açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

5.2. CD’li ve Cisgender Bireyler Arasında Otistik Özelliklerin İncelenmesi

Çalışmamızda CD’li grubun cisgender bireylerden oluşan kontrol grubuna kıyasla, OSA ile değerlendirilen otistik özellikler bakımından anlamlı düzeyde daha yüksek puan aldığı saptandı. Benzer biçimde OSA’nın daha zayıf iletişim becerilerine işaret eden, iletişim alt ölçeğinde de CD’li grubun cisgender gruba göre anlamlı düzeyde daha yüksek puan aldığı gözlemlendi. Sosyal beceri, dikkati kaydırma, ayrıntıya dikkat etme, hayal gücü alt ölçeklerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemekle beraber CD’li grupta tüm alt boyutlarda daha yüksek ortalama puanlar tespit edildi.

CD’li bireylerde otistik özelliklerin araştırıldığı alanyazın incelendiğinde hem çocuk ve adölesan grubunda hem de yetişkin grupta, cisgender bireylere göre daha fazla otistik özellik görüldüğü bildirilmiştir [31,34,40,317–319,321,336–338]. Çok yakın tarihte yayımlanan bir metaanalize CD’li bireylerde otistik özelliklerin değerlendirildiği 11 araştırma dahil edilmiş ve bildirilen otistik özelliklerin sayısının CD’li grupta cisgender bireylere göre anlamlı düzeyde daha fazla olduğu sonucuna ulaşılmıştır [35]. Bunun yanında CD’li bireylerde komorbid OSB tanısı sıklığının %5,5-%11 arasında, normal popülasyona göre 10 kattan daha fazla bildirildiği görülmektedir [35,38,339]. Bulgularımız CD’li bireylerin daha yüksek otistik özellik sergilediğine ve CD ile OSB arasında bir ilişki olabileceğini ileri süren araştırmaları destekler niteliktedir [31,34,40,317–319,321,336–338]. Zihinselleştirme güçlükleri gibi bazı otistik özelliklerin bireyin kendi biyolojik cinsiyeti ile özdeşim kurmasını zorlaştırarak bireyi CD geliştirmeye yatkın hale getirebileceği ifade edilmiştir [319,340]. CD’li bireylerde daha fazla otistik özellik görülmesinin bir açıklaması böyle bir yatkınlık olabilir. Bir başka araştırmada yazarlar, CD’li bireylerin uzun süredir devam eden sosyal olarak uyum gösterememe deneyimleri ve duyguları nedeniyle otistik özellik bildirme olasılıklarının daha yüksek olabileceğini belirtmişlerdir [338]. Ancak gerek öz bildirime dayanmayan ölçümlerde gerekse de CD’li çocuk ve ergenlerde sosyal alt alan dışında da daha fazla otistik özellik gözlenmesi nedeniyle bu olasılığın sonuçlar üzerine etkisinin sınırlı olabileceği düşünülmüştür [341]. CD’lilerde otistik özelliklerle ilişkili olabilecek risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada, doğum ağırlığı arttıkça hem cinsiyet

hoşnutsuzluğunun hem de otistik özelliklerin arttığı bulunmuş; yüksek doğum ağırlığının hem CD'nin hem otistik özelliklerin altında yatan ortak mekanizmayı yansıtan bir sonuç olabileceği yorumu yapılmıştır [173]. Bunun yanında CD ile sosyal iletişimde bozulma gibi otistik özellikler arasında karşılıklı bir bağlantı olduğu bildirilmiştir [39,320,321]. Türkiye'de yapılan bir araştırmada CD'li ergenlerde, aynı yaş ve cinsiyetten kontrol grubuna göre otistik özelliklerle ilişkili sosyal iletişimde bozulma ve yürütücü işlevlerle ilgili davranışsal bozulma daha fazla bulunmuştur. Başlangıç aşamasındaki bu bulguların CD gelişimi için olası bir nörogelişimsel zemine işaret edebileceği ifade edilmiştir [321].

Bulgularımızın CD'li ve cisgender bireylerin otistik özellikler açısından benzer izlendiği az sayıda çalışma ile farklılığının sebebinin bahsedilen araştırmalarda cinsel yönelimin sonuçlar üzerine olası etkisinin hesaba katılmaması olabileceği düşünülmektedir [32,33]. Bir başka sebebi ise bu araştırmalardan birinde çalışmamızdan farklı olarak daha sınırlı alanları değerlendiren bir ölçek olan OSA kısa formunun kullanılması, vaka ve kontrol grubuna aynı formun farklı versiyonlarının uygulanması olabilir [32]. Buna karşın CD'li bireylerdeki sosyal bozulmanın gerçek bir OSB semptomu olmayıp, damgalanma ve azınlık olmaktan kaynaklanan stresle ilgili olabileceğini ileri sürenler de vardır [320,342,343]. Bir grup CD'li bireyde hormon tedavisi sonrası ortalama OSA puanında azalma bildirilmiş, otistik özelliklerin epifenomen olabileceği yorumu yapılmıştır [344]. Otistik özellikler CD'nin bir parçası mıdır yoksa otistik özellikler ile CD benzer bir biyolojik zemini mi paylaşmaktadır bu konu halen belirsizliğini korumaktadır [320].

Çalışmamızda gruplar ayrı ayrı ele alındığında ise en yüksek OSA toplam puanına KECD'li grubun sahip olduğu, hem KECD'li grubun hemde EKCD'li grubun cis-kadın grubuna göre anlamlı ölçüde daha yüksek OSA toplam skoruna sahip olduğu gözlemlendi. OSA toplam puanı açısından hem KECD'li bireyler hem de EKCD'li bireyler cis-erkeklere göre daha yüksek puana sahip olsalar da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Alanyazın bu bulgular ışığında incelendiğinde birçok araştırmada KECD'li bireylerin cis-kadınlara göre daha fazla otistik özellik gösterdiği bildirilmiştir [31–33,38,40,337,345]. Bu durum en sık aşırı erkek beyni teorisi (*extreme male brain theory*) bağlamında ele alınmıştır. OSB'lilerin tipik erkek davranış ve biliş kalıplarının

aşırı temsillerini (artmış sistemleştirme ve azalmış empati) sergilemesine dayanan bu teoriye göre; prenatal dönemde artmış androjen maruziyeti otistik özelliklere eğilime yol açmaktadır [36]. Benzer biçimde amniyotik sıvı testosteron düzeyi ölçümüne dayalı araştırmalarda da fetal testosteron düzeyleri ile otistik özellikler arasında ilişki bulunmuştur [346]. Öte yandan KAH başta olmak üzere CGB’li bireylerle yapılan çalışmalar, 2D:4D çalışmaları, prenatal testosteron ölçümü çalışmaları prenatal dönemde daha yüksek androjene maruz kalmanın erkek cinsiyet kimliği gelişimi ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir [141,151,152,167–169]. Bu bulgularla birlikte düşünüldüğünde çalışmamızda KECD’li bireylerde otistik özelliklerin cis-erkeklerle benzer ve cis-kadınlara göre daha yüksek görülmesinin olası bir nedeni; bu bireylerde hem KECD gelişmesinde hem de otistik özelliklerin ortaya çıkmasında etkili olduğu düşünülen prenatal dönemde daha yüksek androjene maruziyet olabilir. Bununla uyumlu olarak bir çalışmada erken androjen maruziyeti nedeniyle azalan zihin kuramı becerilerinin KECD’li bireylerde daha fazla otistik özellik görülmesine aracılık edebileceği belirtilmiştir [345]. Ayrıca ilginç biçimde plastiklerin içinde yer alan fetalatlar gibi endokrin bozucuların (endocrine disruptors) erken gelişimi etkileyerek bu endokrin düzensizliğe katkıda bulunabileceği iddia edilmiştir [347].

KECD’li bireylerdeki bulgularımız prenatal androjen maruziyeti ile ilişkili aşırı erkek beyni teorisini ve azalmış zihin kuramı becerilerini desteklemektedir. Ancak EKCD’li grupta otistik özelliklerin cis-erkek gruba benzer saptandığı, önceki araştırmalarla uyumlu olarak sonuçlarımızı açıklamada bu teorilerin yetersiz kaldığı görülmektedir [31,32,34,38,345]. Kullandığımız OSA ölçeğinin otizmin erkek fenotipine daha duyarlı olduğu bildirilmiştir [348]. Murphy ve arkadaşları buradan hareketle OSA’nın EKCD’li bireylerde otistik özelliklerin tespiti için yeterince duyarlı olmadığını ileri sürmüştür [34]. Bu bağlamda EKCD’li bireylerle cis-erkekler arasında fark görülmeyen sonucumuz için en olası açıklamanın ölçeğin kendisinden kaynaklanan cinsiyet yanlılığı (*gender bias*) olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda yine önceki araştırmalarla uyumlu biçimde otistik özellikler açısından EKCD-KECD arasında anlamlı bir fark bulunmadı [38–40,320,345]. Her iki bulgumuz beraber düşünüldüğünde daha duyarlı ölçüm yöntemleri kullanıldığında hem EKCD’li bireylerde hem de KECD’li bireylerde benzer ve cisgender kontrollere göre daha fazla otistik özellik görülebileceği düşünülmektedir. Zira CD’li gruplar arasında anlamlı bir farkın görülmediği ancak hem EKCD’lilerin hem de KECD’lilerin kendi biyolojik

cinsiyetinden kontrollere göre daha yüksek otistik özellik gösterdiği bir araştırmada, her ne kadar katılımcılar hem OSA hem de farklı bir ölçüm aracı olan SRS ile değerlendirilse de karşılaştırma yalnızca SRS puanları bakımından yapılmıştır [40]. Farkın OSA skorlarına yansiyıp yansımadığı belirsizdir. Bu sonuç farklı bir ölçüm aracının daha duyarlı olabileceği düşüncemizi desteklemektedir. Buna karşın başka bir araştırmada otistik özellikleri değerlendirmede OSA kullanılmasına rağmen iki CD'li grup arasında KECD lehine fark bildirilmiştir [31]. Bu çalışmada, çalışmamızdan farklı olarak hormon kullanımı olan ve CD tanısı klinik olarak konmamış kişilerin yer alması farkı oluşturmuş olabilir.

Otistik özelliklerin CD'li bireylerdeki dağılımının, bireyin kendini ait hissettiği cinsiyet kimliğine daha yakın olacağı hipotezimizin aksine, araştırmamızda EKCD'li bireylerde cis-kadınlara göre daha yüksek otistik özellik görülmüştür. Bulgularımız bu iki grubun kıyaslandığı Heylens ve arkadaşlarının çalışması ile uyumludur [40]. Ancak alanyazında KECD'li bireyler otistik özellikler bakımından daha “erkeksi” bir görünüm sergilerken, EKCD'li bireylerin neden daha “kadınsı” bir görünüm sergilemediği yeterince açık değildir [345]. EKCD'li ve KECD'li grupta bu açıdan birbirinden farklı mekanizmalar olabileceği ifade edilmiştir [38,322]. Teorik çerçeveyi genişleterek, bu durumu daha iyi açıklayacak ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. Öte yandan iki grupta benzer otistik özellik dağılımı bildiren araştırmalarda, çalışmamızdan farklı olarak, CD'li grubun yüksek sayıda homoseksüel yönelimli olmayan birey içerdiği görülmektedir [31,33]. CD'li bireylerde ise yönelimin homoseksüel/non-homoseksüel olmasının otistik özellikleri etkilediği ifade edilmektedir [33,38].

OSA'nın iletişim alt ölçeği ile değerlendirilen zayıf iletişim becerileri hem KECD'li grupta hem de EKCD'li grupta cisgender kadınlardan anlamlı biçimde daha yüksek izlendi. Yine EKCD'li bireylerden oluşan grupta cisgender erkeklere göre zayıf iletişim becerileri anlamlı ölçüde daha yüksek tespit edildi. Araştırmalarında OSA kullanan alanyazın incelendiğinde, birçok araştırmanın analizlerine alt ölçekleri dahil etmediği, değerlendirmelerini toplam puanlar üzerinden yaptığı görülmektedir [31,40,337,345]. Yetişkinlerde alt ölçeklerin analiz edildiği bir araştırmada alt ölçekler açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiş, başka bir araştırmada ise otistik özelliklerin dağılımında herhangi bir özgül otistik özellik öne çıkmamıştır [33,38]. Bu iki araştırma ile sonuçlarımız arasındaki farklılığın, dahil edilen kontrol

grubundan ileri geldiği düşünülebilir. Zira her iki çalışmada da özgül bir kontrol grubu oluşturmak yerine, daha önce Baron-Cohen ve arkadaşları tarafından bildirilen, yönelim veya ruhsal hastalıklar açısından kontrol edilmemiş bireylerin verileri kullanılmıştır [312]. Çalışmamızda CD'li bireylerde otistik özelliklerde genel bir artış olmasının yanı sıra zayıf iletişim becerileri gibi özgül bir otistik özelliğin de bu grupta daha belirgin olduğu gözlemlendi. İletişim alt ölçeğinde daha yüksek puanların izlendiği bulgularımız, CD'li bireylerin konuşmadaki dolaylı ipuçlarını/imaları anlamakta daha fazla zorluk yaşadıkları anlamına gelmektedir. Ayrıca OSA ile değerlendirilen iletişim sorunları birçok ruhsal durumda meydana gelen, genel ve yaygın iletişim problemleri olmayıp, daha ziyade OSB'ye özgü görünmektedir (örneğin iletişim alt ölçeği; *“Şakanın püf (can alıcı) noktasını en son anlayan sıklıkla benimdir”*, *“Biri benimle konuşurken kolayca satır aralarını okurum”*, *“Telefonda konuşurken, konuşma sırasının ne zaman bende olduğundan emin olamam”*, *“Beni dinleyen biri sıkılmaya başladıysa bunu hissedebilirim”* gibi maddeleri barındırmaktadır). Bu açıdan sonuçlarımız CD'li bireylerde otistik özelliklerin özgül değerlerine göre ayrı ayrı incelenmesinin önemine ve zayıf iletişim becerileri gibi belli fenomenlerin CD ile otistik özellikler arasındaki ilişkide daha değerli olabileceğine işaret etmektedir. Ampirik kanıtlar az olmakla beraber mevcut bulgularımız CD ile sosyal iletişim gibi otistik özellikler arasında karşılıklı bir bağlantı olduğunu öne süren çalışmalar ile uyumludur [320,321]. Gelecekteki araştırmaların CD'li bireylerde zayıf iletişim becerileri gibi belirli otistik fenotiplere yoğunlaşması ilave faydalar sağlayabilir. Yine de böyle bir bulgunun CD ile otistik özellikler arasındaki fenomenolojik ilişkinin sonucu olarak mı yoksa farklı nörobiyolojik sebeplerle mi ortaya çıktığının netlik kazanması için daha büyük örneklemli ve uzunlamasına araştırmalara ihtiyaç vardır.

5.3. CD'li ve Cisgender Bireyler Arasında Minör Fiziksel Anomalilerin İncelenmesi

Çalışmamızda CD'li ve cisgender gruplar MFA puanları açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılıklar olduğu gözlemlendi. Buna göre toplam MFA puanı, kraniyofasyal bölge MFA puanı, periferik MFA puanı CD'li grupta daha yüksek saptandı. Gruplara bu değişkenler açısından kendi içinde bakıldığında EKCD ve KECD grupları arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Cis-erkek ve cis-kadın grupları da bu özellikler açısından benzer bulundu. KECD'li grup,

cis-erkek ve cis-kadın gruplarına göre daha yüksek toplam MFA puanı, kraniyofasyal bölge MFA puanı, periferik MFA puanına sahip bulundu. Yine EKCD'li grupta toplam MFA puanı, kraniyofasyal bölge MFA puanı, cis-erkek ve cis-kadın gruptan anlamlı olarak daha yüksek izlendi. EKCD'li grubun periferik MFA puanı ise cis-kadın gruptan anlamlılığa yakın derecede daha yüksek ($p= 0,06$) izlendi. Periferik MFA puanı açısından iki CD'li grup benzer özellik gösterirken, EKCD'li grup cis-erkeklerle karşılaştırıldığında daha yüksek anomali puanına sahip olmasına rağmen bu fark anlamlı değildi.

Alanyazın gözden geçirildiğinde birçok psikiyatrik hastalık ve durumda MFA yaygınlığının incelendiği görülmektedir. Kontrol grubu olarak her iki cinsiyetin de dahil edildiği araştırmalarda MFA gözlenme sıklığı ve bölgesel dağılımları açısından erkek ve kadın kontrol grupları arasında farklılık gözlenmemiştir [287,293,349,350]. Bunun yanı sıra iki metaanalizde şizofreni veya BB tanısı olanlarla kontrol grubu arasında görülen MFA farklılığının ya da şizofrenlerle BB tanısı olanlar arasındaki MFA farklılığının cinsiyete bağlı olmadığı sonucuna ulaşılmıştır [261,292]. Önceki araştırmalarla uygunluk gösterecek şekilde çalışmamızda da kontrol grubunu oluşturan cis-erkek ve cis-kadın gruplarında MFA toplam puanı ve bölgesel puanlar açısından farklılık bulunmadı. Başka bir deyişle çalışmamızda MFA toplam puanı ve bölgesel puanlarının cinsiyet dimorfizmi göstermediği ortaya konuldu.

MFA'lar MSS ile aynı embriyolojik kökeni paylaşmaktadırlar. Bu nedenle MFA'ların erken nörogelişimsel dönemin duyarlı, potansiyel tezahürleri olduğu, psikiyatrik bozukluklara yatkınlık ve onların nörogelişimsel kökeni hakkında bilgiler sağladığı ifade edilmiştir [20]. Örneğin şizofrenide MFA'ların artışı ile ilgili bulguların şizofreniye yatkınlık için önerilen nörogelişimsel modeli desteklediği ifade edilmiştir. Buna göre genetik ve çevresel faktörler, intrauterin ve perinatal dönemde hem yapısal-işlevsel beyin değişikliklerine hem de MFA'lara yol açmaktadır [242]. Afektif bozukluklardan özellikle BB'de MFA sıklığının arttığı gösterilmiştir [292,351]. Yapısal beyin görüntüleme çalışması sonuçlarıyla beraber ele alındığında BB'deki MFA'ların, erken gelişimde (birinci ve ikinci trimesterde) beynin uğradığı hasarı yansıtan ve yetişkin yaşamında da süren fiziksel belirteçler olduğu belirtilmiştir [23,240,292]. MFA sıklığının arttığı bir diğer durum olan OSB'de bu bulgudan hareketle özellikle kraniyofasyal bölgenin şekillenmesinde etkili olan genlerin otizm için aday genler olabileceği öne sürülmüştür [278]. Nitekim daha fazla MFA gözlenen

OSB grubunda, genetik testlerle moleküler tanı koymanın daha kolay olduğu gösterilmiştir [277]. Bir başka araştırmada pedofilide MFA'lar incelenmiş ve kraniyofasyal anomaliler periferik anomalilere göre daha fazla bulunmuştur. Buna göre özellikle kraniyofasyal gelişim dönemindeki bir bozulmanın nörogelişimsel olarak pedofili oluşmasına yol açabileceği ifade edilmiştir [30]. ZY, DEHB, öğrenme güçlüğü, Tourette sendromu, epilepsi, madde kullanımı ve erken cinsel eylem de MFA'ların yüksek bulunduğu nöropsikiyatrik bozukluklar ve davranışsal sorunlar arasındadır [27-29,273,352,353]. Bildiğimiz kadarıyla CD'de MFA'lar araştırılmamıştır, bu yönüyle araştırmamız alanında ilk çalışma olma niteliği taşımaktadır. CD'li bireylerde (hem EKCD hem KECD gruplarında) daha yüksek MFA tespit edildiğine ilişkin bulgularımız, daha önce birçok nörogelişimsel bozukluk ve durumda arttığı gösterilen bu anomalilerle ilişkili alanyazını genişletmektedir. Görüldüğü üzere MFA'lar herhangi bir hastalığa ya da duruma özgü olmayıp erken nöral gelişimdeki ve/veya beyin gelişimindeki bozulmayı ve instabiliteyi yansıtmaktadır [23,258].

Prenatal dönemde, genetik ve hormonal sapmaların nörogelişimi etkileyerek beynin atipik cinsel farklılaşmasına yol açtığı ve bu durumun CD ile sonuçlandığı öne sürülmüştür [7,12,177]. CD'li bireylerle yapılan yapısal ve işlevsel beyin görüntüleme çalışmaları hormon kullanımının ve cinsel yönelimin karıştırıcı etkisi nedeniyle sistematik ve tutarlı sonuçlar göstermemiş olmakla beraber, CD'li bireylerde cis-kontrollere kıyasla farklılıklar olduğu bildirilmiştir [14,354]. Bu farklılıklar kortikal kalınlığı, difüzyon ağırlıklı MRI ile ölçülen beyaz cevher FA değerlerini, hemisfer içi ve hemisferler arası bağlantısalılığı, erkek-kadın seslerini algılama sırasındaki nöral aktivasyon profillerini, dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığını inceleyen birçok araştırmada gösterilmiştir [188,191,357,358,192,195,197,200,201,204,355,356]. Çok yakın tarihte yayımlanan bir mega-analizde hormon kullanımı olmayan 386 CD'li ve 417 cis-gender bireyin yapısal MRI bulguları gözden geçirilmiştir. Buna göre EKCD'li ve KECD'li bireylerin gri cevher hacimleri ve kortikal yüzey alanları gibi beyin yapıları cis-gender kontrollerden farklılık göstermekte, kendine özgü bir patern sergilemektedir [15]. Ortaya çıkan bu yapısal ve işlevsel farklılıkların CD gelişiminden sorumlu çeşitli nörogelişimsel ve moleküler sebeplerinin olabileceği düşünülmektedir [219,224,359]. Öte yandan MFA'lar ve MSS'i oluşturan nöral tüpün aynı ektodermden geliştiği bilinmektedir. Bunun yanı sıra MFA'ların oluştuğu birinci

ve ikinci trimester, beyin gelişiminin de büyük ölçüde tamamlandığı dönemdir. Bu açıdan bakıldığında MFA'ların prenatal dönemdeki atipik nörogelişimi, nörogenezdeki sapmaları yansıtabileceği ifade edilmiştir. Nitekim erken embriyogenez sırasında yüz ve beynin, yapısal etkiler ve parakrin sinyal etkileşimleri yoluyla karşılıklı olarak birbirini şekillendirdiği ortaya konulmuştur [252]. Buradan hareketle MFA'ların kraniyofasyal bölgede daha belirgin olmak üzere, her iki CD grubunda cis-gender kontrollere göre daha yüksek görülmesine ilişkin bulgularımız, CD'li bireylerin gelişmekte olan beyinlerindeki prenatal instabiliteyi veya sapmayı yansıtabilir. Ayrıca nörogelişimsel etkilenme zamanının ilk iki trimester olduğuna işaret eden bulgularımız, CD'nin özellikle prenatal dönemde beynin cinsel farklılaşmasında görülen bir etkilenme sonucu oluşabileceğini ileri süren görüşle uyumludur [12].

MFA'lar heterojen bir belirteç kümesi olup, oluşumu karmaşıktır [23,258]. Tüm gelişimsel süreçleri şekillendiren maternal genler, embriyonun genotipi, çevresel etkiler ve bunlar arasındaki karşılıklı etkileşim MFA'ların oluşumundan da sorumlu tutulmuştur [242]. Bu açıdan bakıldığında CD'li bireylerde cis-gender kontrol grubuna göre artmış MFA gözlenmesine ilişkin bulgularımızın birkaç olası nedenden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

İlk olarak MFA'ların oluşumunun bir nedeni genetik olarak programlanmış gelişimi etkileyebilecek çevresel faktörlerdir [242,260]. Öte yandan prenatal dönemde değişmiş androjen seviyelerinin MSS'de nöronal gelişim, ağ oluşturma, ve farklılaşmayı etkileyerek CD oluşumuna katkı sağlayabileceği öne sürülmüştür [141,142,360]. Prenatal testosteron ölçümü çalışmalarından, KAH ve ADS gibi CGB tanılı olgularda yapılan araştırmalardan, 2D:4D oranı araştırmalarından elde edilen bilgiler androjenlerin cinsiyet kimliği ve CD oluşumundaki rolü ile ilgili bu görüşü desteklemektedir [141,142,146,151,152]. Bununla birlikte CD'li bireylerde henüz prenatal hormonlarla ilgili bilgiler yeterince açık olmayıp, bu duruma yol açabilecek prenatal biyolojik, çevresel faktörler ve aralarındaki etkileşimler büyük ölçüde bilinmemektedir [7,354,361]. Ancak örneğin dietilstilbestrol (DES), antikonvülzanlar (fenobarbital, fenitoin), egzojen progesteron gibi çevresel faktörlere prenatal dönemde maruziyetin androjen düzeyini değiştirdiği ve cinsiyet kimliği ve yönelim üzerine etkisinin olabileceği bildirilmiştir [362–364]. Bunun yanı sıra yakın tarihte yayımlanan, büyük örneklemli bir araştırmada dizigotik ikizlerde CD için konkordans

%34, ikiz olmayan kardeşlerde %0,16 olarak bulunmuştur. Dizigotik ikizlerle ikiz olmayan kardeşlerin kendi içinde benzer genetik özelliklere sahip olduğu ve çoğunlukla aynı çocukluk ortamını paylaştıkları bilindiğinden araştırmacılar CD oluşumunda intrauterin maruziyetlerin etkili olabileceğine dikkat çekmişlerdir [8]. CD oluşumunda işaret edilen olası intrauterin çevresel maruziyetler bu bireylerde daha fazla MFA görülmesine ilişkin bulgularımızın bir sebebi olabilir. İntrauterin çevresel faktörlerin MFA oluşumu açısından rolü düşünüldüğünde CD'li bireylerin annelerinin prenatal ve perinatal süreçlerinin önemi artmaktadır.

İkincisi; MFA'ların şekillendiği dönem göz önünde bulundurularak, bu anomalilerin ortaya çıkmasında fetal gelişimi bozma potansiyeli olan çeşitli kalıtsal risk faktörlerinin yanında, gen ekspresyonunu değiştiren metilasyon ve mutasyonlardan (*de novo* mutasyonlar) oluşan edinilmiş genetik risk faktörlerinin rolü olduğu bildirilmiştir [242]. Son yıllarda CD etiolojisinde epigenetik faktörlerin de önemli olabileceği görüşü önem kazanmıştır [7]. Bu bakışla CD'li bireylerde daha fazla MFA izlenmesinin bir diğer nedeni de bu kişilerde nörogelişimi etkilemesi muhtemel genetik ve epigenetik değişiklikler olabilir. Bu hipotezimiz yakın zamanlı iki araştırmada bildirilen sonuçlarla uyumludur. Birincisi tüm genom ve egzom dizileme yöntemlerinin kullanıldığı kliniği erken başlangıçlı olan, 9 KECD'li bireyden 3'ünde hücre içi kalsiyumun taşınmasından sorumlu olan ryanodin reseptörünü kodlayan RYR3 geninde zararlı mutasyon gözlenirken, 100 kişilik kontrol grubunda bu mutasyon gözlenmemiştir. RYR3 mutasyonunun hücre içi kalsiyum homeostazını etkileyerek nöron fonksiyonlarını bozabileceği iddia edilmiştir [225]. İkinci olarak hormon kullanımı olmayan CD'li bireylerde beyin gelişimi ve nörogenezde etkili 4 gende (SLC6A20, PLEKHA5, NHLH1 ve MPPED2) cis-gender kontrol grubuna göre anlamlı farklılık oluşturan metilasyon profili izlenmiştir [7].

Son olarak el dominansının (baskınlığı-tercihi) CD'nin prenatal kökenleri hakkında bilgi verebileceği düşünülmüştür [365,366]. Özellikle el dominansı olmak üzere lateralize davranışın kökenini inceleyen araştırmalar, solak çocuklar arasında el tercihindeki küçük değişikliklere rağmen, intrauterin 15. haftadaki parmak emmenin, 10-12 yaşlarındaki el kullanımını öngördüğü sonucuna varmıştır [367]. CD'liler arasında sağlık olmama oranlarını daha yüksek bulan önceki araştırmalar; el dominansının prenatal dönemde geliştiğini, postnatal olaylardan etkilenmediğini bu nedenle CD oluşumunda prenatal bir bileşen olabileceğini ileri sürmüşlerdir

[365,366,368]. CD'li erkek çocuklarda sol el dominansının klinik kontrol grubuna göre daha yüksek oranda bildirildiği bir çalışmada; böyle bir sonucun nörogelişimsel instabiliteden kaynaklanabileceği ifade edilmiş, bu grupta nörogelişimsel instabiliteyi yansıtan MFA'ların da daha fazla izlenebileceği öngörülmüştür [366]. İlginç bir şekilde bu alan bugüne kadar çalışılmamıştır. Çalışmamızda el dominansı için bir ölçüm aracı kullanılmamış olmakla birlikte, el dominansına verilen yanıtlar açısından CD'li grubun daha yüksek oranda solaklık bildirdiği saptandı (%9,3 e karşı %3,4). Bu veri el dominansı ile ilgili yorum yapmak için istatistiksel anlamlılığa ulaşmamaktadır ($p<0,070$). Ancak CD'li bireylerde nörogelişimsel instabilitenin bir diğer göstergesi olan artmış MFA'lara ilişkin sonuçlarımız CD oluşumunda prenatal bir bileşen olabileceğini öne süren bu görüşle paraleldir.

5.4. CD'li Bireylerde Disfori Şiddeti ile Otistik Özellikler ve MFA'ların İlişkisi

Çalışmamızda CD'li grupta ve ayrı ayrı EKCD ve KECD gruplarında disfori şiddeti ile otistik özellikler arasında korelasyon araştırıldı. Gruplarda disfori şiddeti ile otistik özellikler arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Bunun yanı sıra gruplarda disfori şiddeti ile MFA arasındaki korelasyonlarda da istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir ilişki bulunamadı. Çalışmamızdaki CD'li bireylerin UCDÖ puanlarındaki varyasyonunun az olmasının bu sonuca yol açmış olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle bulgularımız disfori şiddeti ile otistik özellikler ve MFA'ların ilişkisini yorumlamak için yetersizdir. Başka bir deyişle alt grup (subgrup) bazında değerlendirme yapmaya imkan vermemektedir. CD için özelleşmiş kliniğimize halihazırda şiddetli disforisi olan bireylerin başvurması UCDÖ puanlarındaki bu tavan etkisinin sebebi olabilir. Alanyazın gözden geçirildiğinde, yetişkinlerde otistik özellikler ile disfori şiddeti arasındaki ilişkiyi inceleyen yalnızca bir araştırmaya rastlanmıştır. Hollanda merkezli bu çalışmada, UCDÖ puanları ile OSA toplam puanları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bulgularımız benzer özellikteki bu çalışma ile uyumludur [33]. Öte yandan MFA'nın incelendiği önceki araştırmalarda hastalık şiddeti ile MFA arasında herhangi bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir [246,262,350,369].

5.5. CD'li Bireylerde Otistik Özellikler ile MFA İlişkisi

MFA ve otistik özelliklerin CD'li bireylerde cisgender bireylere göre daha fazla görülmesi, bu bireylerin erken dönemde ortaya çıkan nörogelişimsel düzensizliği yansıtabilir. Ancak çalışmamızda CD'li grupta ve ayrı ayrı EKCD, KECD gruplarında MFA puanları ile otistik özellikler arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Her iki durumun altında yatan olası mekanizmaların benzer olmaması veya aralarında dolaylı bir ilişki olması böyle bir sonuca yol açmış olabilir. Nitekim OSB tanıli yetişkinlerde yapılan benzer bir araştırmada OSA toplam puanı ile MFA toplam veya kraniyofasiyal bölge puanı arasında ilişki bulunmamıştır [283]. Yine otizmlili çocuklarda yapılan araştırmalarda belli fenotipik davranışsal özelliklerle MFA'lar arasında bir ilişki gösterilemediği ifade edilmiştir [278]. Bununla birlikte bulgularımız yorumlanırken, çalışmamızdaki bu sonuçların kullanılan OSA ve WMFAÖ ile ilişkili olabileceğine dikkat edilmeli, ilgili değişkenlerin CD'li grupta diğer ölçeklerle tekrarlanması daha güvenilir sonuçlar sağlayabileceği düşünülmektedir.

5.6. Güçlü Yönler ve Kısıtlılıklar

Çalışmamızın güçlü yönleri şunlardır:

Öncelikle çalışmamız bildiğimiz kadarıyla CD'li bireylerde MFA'yı inceleyen ilk araştırmadır. Bunun yanında çalışma grubunun tamamı klinik olarak tanı konulmuş, cinsiyet geçiş sürecine ilişkin tedavi almamış CD'li bireylerden oluşmaktadır. Yine çalışma grubunun çok büyük çoğunluğu erken başlangıçlı ve homoseksüel yönelimli CD'li bireylerden oluştuğundan, sonuçlarımız başlangıç yaşı, yönelim ve hormon kullanımının karıştırıcı etkisinden uzaktır.

Çalışmamızda WMFAÖ ve OSA gibi ilgili değişkenleri değerlendirmede alanyazında en sık kullanılan ölçüm araçlarına yer verilmiş olması farklı çalışma grupları arasında karşılaştırma yapmaya imkan verecektir.

Çalışmamızda sayılan güçlü yönlerin yanında birkaç önemli kısıtlılık bulunmaktadır:

Çalışmamızdaki birinci ve en önemli kısıtlılık; CD'li bireyler aile öyküsünde (birinci ve ikinci derece akrabalarında) NGB tanısı olmayan sağlıklı cisgender kontrol

grubu ile karşılaştırılmıştır. Bu nedenle CD'li bireylerde daha fazla otistik özellik ve daha sık MFA görüldüğüne ilişkin bu bulgularımız dikkatle yorumlanmalıdır.

İkincisi CD'li grup ve kontrol grubu eğitim düzeyi ve IQ düzeyi açısından eşleştirilemediğinden bu değişkenlerin sonuçlar üzerine etkisi bilinmemektedir.

Üçüncüsü otistik özellikleri değerlendirmek için kullandığımız OSA bu alanda yaygın olarak kullanılsa da öz bildirime dayalıdır ve CD'li bireylerde otistik özellikleri değerlendirmede geçerliliği bilinmemektedir ve bu durum otistik özelliklerin olduğundan az veya fazla bildirilmesine yol açabilir.

Son olarak çalışmamızda incelenen anomaliler, WMFAÖ'de yer alanlarla sınırlıdır. Ölçekte yer almayan anomalilerin potansiyel önemi göz ardı edilmemelidir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızın iki önemli sonucu bulunmaktadır:

1. Çalışmamızda CD'li grubun cisgender bireylerden oluşan kontrol grubuna kıyasla, OSA ile değerlendirilen otistik özellikler bakımından anlamlı düzeyde daha yüksek puan aldığı saptandı. Bunun yanı sıra KECD'li bireylerde otistik özellikler cis-erkeklere benzer ve cis-kadınlara göre daha yüksek bulundu. Otistik özelliklerin CD'li grupta daha yüksek oranda gözlenmesi ile ilgili bulgularımız, en azından otistik özelliklerin yüksek olduğu bir grup CD'li bireyin izleminde daha dikkatli ve kapsamlı değerlendirme yapılmasının önemine vurgu yapmaktadır. Böyle bir değerlendirme daha fazla otistik özellik göstermeleri nedeniyle KECD'li bireylerde özellikle önemli olabilir. Bununla birlikte bulgularımız yorumlanırken tüm CD'li bireylerin yüksek ve klinik açıdan önemli otistik özellikler göstermediği akılda tutulmalıdır. Çalışmamızın bulguları KECD'li bireylerde daha yüksek otistik özellik gözlenmesinin, prenatal dönemde artmış androjen maruziyeti ile ilişkili olduğunu öne süren aşırı erkek beyni teorisini desteklemektedir [36,345,346]. Hipotezimizin aksine EKCD'li bireylerde cis-kadınlardan daha fazla otistik özellik gözlenmiştir. Alanyazında EKCD'li ve KECD'li grupta bu açıdan birbirinden farklı mekanizmalar olabileceği ifade edilmiştir [38,322]. EKCD'li bireylerdeki otistik özellikler açısından teorik çerçeveyi genişletecek, bu durumu daha iyi açıklayacak ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

2. Kanıtlar, erken nörogelişimin önemli temsilleri olan MFA'ların prenatal dönemde aktif olan süreçler aracılığıyla oluştuğunu göstermektedir [20,242]. CD'li bireylerde (hem EKCD hem KECD gruplarında) daha yüksek MFA tespit edildiğine ilişkin bulgularımız, daha önce birçok nörogelişimsel bozukluk ve durumda arttığı gösterilen bu anomalilerle ilişkili alanyazını genişletmektedir. Başlangıç aşamasındaki bulgularımız, en azından bir grup bireyde CD'nin ortaya çıkmasında, erken gelişim dönemindeki genetik ve çevresel faktörler gibi olası bazı biyolojik mekanizmaların rolünün olabileceğine işaret etmektedir. Bu açıdan çalışmamızın bulgularının CD etiyolojisi hakkında değerli bilgiler sağlama potansiyeline sahip olduğu ve CD ile ilişkili olabilecek nörobiyolojik durumların anlaşılmasına yönelik çalışmalara katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte CD'nin nörogelişimsel zemininin aydınlatılması için genetik, epigenetik ve prenatal faktörlerin incelendiği daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamız bağlamında gelecek araştırmalar için birkaç önerimiz bulunmaktadır:

MFA'ların hastalığa özgü olmadığı bilinmektedir, MFA ve otistik özelliklerin CD'li bireylerde sağlıklı kontrollere göre daha sık görüldüğüne ilişkin bulgularımızın, CD dışı nedenlerle başvurmuş, IQ ve eğitim düzeyi açısından eşleştirilmiş bir klinik kontrol grubu ile kıyaslanması daha değerli sonuçlar verebilir.

Toplam puan veya bölgesel puan olarak değerlendirilen MFA'lar CD'li bireylerde cinsiyet kontrollere göre anlamlı olarak yüksek izlenmiştir, ancak spesifik anomaliler için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu bulgular daha büyük örneklem grubunda, daha fazla anomali içeren ölçeklerle tekrarlanabilir.

Çalışmamızda obstetrik özellikler katılımcıların kendi bilgilerine dayanarak değerlendirilmiştir. Bireylerin ebeveynlerinden ve tıbbi kayıtlarından edinilecek bilgileri içeren gelecekteki araştırmaların doğum öncesi ve sonrasına dair daha optimal bir değerlendirmeye imkan tanınması, nedensellik hakkında daha değerli bilgiler vermesi muhtemeldir.

7. KAYNAKÇA

1. American Psychiatric Association. The diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington, DC Am Psychiatr Assoc. 2013.
2. World Health Organization. ICD-11: International classification of diseases (11th revision). 2019.
3. Silva DC, Salati LR, Fontanari AMV, Schwarz K, Schneider MA, Soll BBM, et al. Prevalence of Gender Dysphoria in Southern Brazil: A Retrospective Study. *Arch Sex Behav*. 2021;50(8):3517–3526.
4. Wiepjes CM, Nota NM, de Blok CJM, Klaver M, de Vries ALC, Wensing-Kruger SA, et al. The Amsterdam cohort of gender dysphoria study (1972–2015): trends in prevalence, treatment, and regrets. *J Sex Med*. 2018;15(4):582–590.
5. Zucker KJ, Lawrence AA, Kreukels BPC. Gender Dysphoria in Adults. *Annu Rev Clin Psychol*. 2016;12:217–247.
6. Guillamon A, Junque C, Gómez-Gil E. A review of the status of brain structure research in transsexualism. *Arch Sex Behav*. 2016;45(7):1615–1648.
7. Ramirez K, Fernández R, Collet S, Kiyar M, Delgado-Zayas E, Gómez-Gil E, et al. Epigenetics is implicated in the basis of gender incongruence: an epigenome-wide association analysis. *Front Neurosci*. 2021;1074.
8. Karamanis G, Karalexi M, White R, Frisell T, Isaksson J, Skalkidou A, et al. Gender dysphoria in twins: a register-based population study. *Sci Rep*. 2022;12(1):1–8.
9. Smith ES, Junger J, Derntl B, Habel U. The transsexual brain - A review of findings on the neural basis of transsexualism. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;59:251–266.
10. Steensma TD, McGuire JK, Kreukels BPC, Beekman AJ, Cohen-Kettenis PT. Factors associated with desistence and persistence of childhood gender dysphoria: a quantitative follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013;52(6):582–590.
11. Bakker J. The role of steroid hormones in the sexual differentiation of the human brain. *J Neuroendocrinol*. 2022;34(2):e13050.
12. Swaab DF, Garcia-Falgueras A. Sexual differentiation of the human brain in relation to gender identity and sexual orientation. *Funct Neurol*. 2009.

13. Vanderlaan DP, Blanchard R, Wood H, Zucker KJ. Birth Order and Sibling Sex Ratio of Children and Adolescents Referred to a Gender Identity Service. *PLoS One*. 2014;9(3):90257.
14. Frigerio A, Ballerini L, Valdes Hernandez M. Structural, functional, and metabolic brain differences as a function of gender identity or sexual orientation: a systematic review of the human neuroimaging literature. *Arch Sex Behav*. 2021;1–24.
15. Mueller SC, Guillamon A, Zubiaurre-Elorza L, Junque C, Gomez-Gil E, Uribe C, et al. The neuroanatomy of transgender identity: Mega-analytic findings from the ENIGMA transgender persons working group. *J Sex Med*. 2021;18(6):1122–1129.
16. Foreman M, Hare L, York K, Balakrishnan K, Sánchez FJ, Harte F, et al. Genetic link between gender dysphoria and sex hormone signaling. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(2):390–396.
17. del Valle Ramírez K, Fernández R, Delgado-Zayas E, Gómez-Gil E, Esteva I, Guillamon A, et al. Implications of the estrogen receptor coactivators SRC1 and SRC2 in the biological basis of gender incongruence. *Sex Med*. 2021;9(3):100368.
18. Pinsky L. Informative morphogenetic variants. In: *Issues and reviews in teratology*. 1985. Springer: 135–170.
19. Tényi T, Trixler M, Csábi G, Jeges S. Minor physical anomalies in non-familial unipolar recurrent major depression. *J Affect Disord*. 2004;79(1–3):259–262.
20. Berez H, Csábi G, Jeges S, Herold R, Simon M, Halmai T, et al. Minor physical anomalies in bipolar I and bipolar II disorders—Results with the Méhes Scale. *Psychiatry Res*. 2017;249:120–124.
21. Tripi G, Roux S, Canziani T, Brilhault FB, Barthélémy C, Canziani F. Minor physical anomalies in children with autism spectrum disorder. *Early Hum Dev*. 2008;84(4):217–223.
22. McNeil TF, Cantor-Graae E. Minor physical anomalies and obstetric complications in schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry*. 2000;34:S65–S73.
23. Akabaliev V, Sivkov S, Mantarkov M, Ahmed-Popova F. Minor physical anomalies in patients with bipolar I disorder and normal controls. *J Affect Disord*. 2011;135(1–3):193–200.

24. Trixler M, Tenyi T, Csabi G, Szabo G, Mehes K. Informative morphogenetic variants in patients with schizophrenia and alcohol-dependent patients: beyond the Waldrop Scale. *Am J Psychiatry*. 1997;154(5):691–693.
25. Trixler M, Tényi T, Csábi G, Szabó R. Minor physical anomalies in schizophrenia and bipolar affective disorder. *Schizophr Res*. 2001;52(3):195–201.
26. Tényi T, Halmai T, Antal A, Benke B, Jeges S, Tényi D, et al. Minor physical anomalies are more common in schizophrenia patients with the history of homicide. *Psychiatry Res*. 2015;225(3):702–705.
27. Csábi G, Gádoros J, Jeges S, Gyenge E, Trixler M, Tényi T. Minor physical anomalies in Tourette syndrome. *Eur J psychiatry*. 2008;22(3):173–180.
28. Tényi D, Tényi T, Csábi G, Jeges S, Bóné B, Lőrincz K, et al. Increased prevalence of minor physical anomalies in patients with epilepsy. *Sci Rep*. 2022;12(1):1–9.
29. Firestone P, Peters S, Rivier M, Knights RM. Minor physical anomalies in hyperactive, retarded and normal children and their families. *J Child Psychol Psychiatry*. 1978;19(2):155–160.
30. Dyshniku F, Murray ME, Fazio RL, Lykins AD, Cantor JM. Minor Physical Anomalies as a Window into the Prenatal Origins of Pedophilia. *Arch Sex Behav*. 2015;44(8):2151–2159.
31. Jones RM, Wheelwright S, Farrell K, Martin E, Green R, Di Ceglie D, et al. Brief report: female-to-male transsexual people and autistic traits. *J Autism Dev Disord*. 2012;42(2):301–306.
32. Nobili A, Glazebrook C, Bouman WP, Glidden D, Baron-Cohen S, Allison C, et al. Autistic traits in treatment-seeking transgender adults. *J Autism Dev Disord*. 2018;48(12):3984–3994.
33. Vermaat LEW, Van Der Miesen AIR, De Vries ALC, Steensma TD, Popma A, Cohen-Kettenis PT, et al. Self-reported autism spectrum disorder symptoms among adults referred to a gender identity clinic. *LGBT Heal*. 2018;5(4):226–233.
34. Murphy J, Prentice F, Walsh R, Catmur C, Bird G. Autism and transgender identity: Implications for depression and anxiety. *Res Autism Spectr Disord*. 2020;69:101466.
35. Kallitsounaki A, Williams DM. Autism Spectrum Disorder and Gender

- Dysphoria/Incongruence. A systematic Literature Review and Meta-Analysis. *J Autism Dev Disord.* 2022;1–15.
36. Baron-Cohen S. The extreme male brain theory of autism. *Trends Cogn Sci.* 2002;6(6):248–254.
 37. Van Der Miesen AIR, Hurley H, De Vries ALC. Gender dysphoria and autism spectrum disorder: A narrative review. *Int Rev Psychiatry.* 2016;28(1):70–80.
 38. Pasterski V, Gilligan L, Curtis R. Traits of autism spectrum disorders in adults with gender dysphoria. *Arch Sex Behav.* 2014;43(2):387–393.
 39. Strang JF, Kenworthy L, Dominska A, Sokoloff J, Kenealy LE, Berl M, et al. Increased gender variance in autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Sex Behav.* 2014;43(8):1525–1533.
 40. Heylens G, Aspeslagh L, Dierickx J, Baetens K, Van Hoorde B, De Cuypere G, et al. The co-occurrence of gender dysphoria and autism spectrum disorder in adults: an analysis of cross-sectional and clinical chart data. *J Autism Dev Disord.* 2018;48(6):2217–2223.
 41. Dawson AE, Wymbs BT, Gidycz CA, Pride M, Figueroa W. Exploring rates of transgender individuals and mental health concerns in an online sample. *Int J Transgenderism.* 2017;18(3):295–304.
 42. Ferrando CA. *Comprehensive Care of the Transgender Patient.* 2019 doi:10.1016/B978-0-323-49642-1.09991-9.
 43. Arcelus J, Bouman WP. Language and terminology. In: Bouman, WP, Arcelus, J, editors. *The transgender handbook: a guide for transgender people, their families and professionals.* New York: Nova Science Publishers; 2017. p. 1-12.
 44. Graham R, Berkowitz B, Blum R, Bockting W, Bradford J, de Vries B, et al. The health of lesbian, gay, bisexual, and transgender people: Building a foundation for better understanding. Washington, DC Inst Med. 2011;10:13128.
 45. Coleman E, Bockting W, Botzer M, Cohen-Kettenis P, DeCuypere G, Feldman J, et al. Standards of care for the health of transsexual, transgender, and gender-nonconforming people, version 7. *Int J transgenderism.* 2012;13(4):165–232.
 46. Miller LR. Transphobic discrimination and health. In: *The Plasticity of Sex.* 2020. Elsevier: 225–241.

47. Steensma TD, Kreukels BPC, de Vries ALC, Cohen-Kettenis PT. Gender identity development in adolescence. *Horm Behav*. 2013;64(2):288–297.
48. Dökmen ZY. *Toplumsal cinsiyet, sosyal psikolojik açıklamalar*. Sistem yayıncılık; 2004.
49. Vatandaş C. Toplumsal Cinsiyet Ve Cinsiyet Rollerinin Algılanışı. *Istanbul J Sociol Stud*. 2007;(35):29–56.
50. Kimlik Sözlük Anlamı. Türk Dil Kurumu [Internet]. [Erişim Tarihi 8 Ekim 2022] . Erişim Adresi: <https://sozluk.gov.tr/>.
51. Vignoles VL, Schwartz SJ, Luyckx K. Introduction: Toward an integrative view of identity. In: *Handbook of identity theory and research*. Springer; 2011. p. 1–27.
52. Egan SK, Perry DG. Gender identity: a multidimensional analysis with implications for psychosocial adjustment. *Dev Psychol*. 2001;37(4):451.
53. Lobel TE, Bar-David E, Gruber R, Lau S, Bar-Tal Y. Gender schema and social judgments: A developmental study of children from Hong Kong. *Sex Roles*. 2000;43(1):19–42.
54. Martin CL, Ruble D. Children’s search for gender cues: Cognitive perspectives on gender development. *Curr Dir Psychol Sci*. 2004;13(2):67–70.
55. Blackless M, Charuvastra A, Derryck A, Fausto-Sterling A, Lauzanne K, Lee E. How sexually dimorphic are we? Review and synthesis. *Am J Hum Biol Off J Hum Biol Assoc*. 2000;12(2):151–166.
56. Bockting WO. Psychotherapy and the real-life experience: From gender dichotomy to gender diversity. *Sexologies*. 2008;17(4):211–224.
57. Diamond LM, Butterworth M. Questioning gender and sexual identity: Dynamic links over time. *Sex Roles*. 2008;59(5):365–376.
58. Ornelas C, Potter L. Appendix B: Glossary of Terms. *Lesbian, Gay, Bisexual, Transgender Healthc*. 2016;457.
59. Shadianloo S, Pleak RR. Mental health issues in caring for the transgender population. In: *Transgender Medicine*. Springer; 2019. p.113–142.
60. Vincent B. *Transgender health: A practitioner’s guide to binary and non-binary trans patient care*. London: Jessica Kingsley Publishers; 2018.
61. Coleman E, Radix AE, Bouman WP, Brown GR, De Vries ALC, Deutsch MB, et al. Standards of care for the health of transgender and gender diverse people, version 8. *Int J Transgender Heal*. 2022.

62. Anguksuar LR. A postcolonial perspective on Western [mis] conceptions of the cosmos and the restoration of indigenous taxonomies. Two-spirit people Nativ Am Gend identity, Sex Spiritual. 1997;217–222.
63. Blechinger DR. Understanding the LGBT communities. In: *Lesbian, gay, bisexual, and transgender healthcare*. New York: Springer; 2016. p.3–21.
64. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA. Consensus statement on management of intersex disorders. *Pediatrics*. 2006;118(2):e488–e500.
65. Diamond M. Human intersexuality: difference or disorder? *Arch Sex Behav*. 2009;38(2):172.
66. Witchel SF. Disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;48:90–102.
67. Sax L. How common is Intersex? A response to Anne Fausto-Sterling. *J Sex Res*. 2002;39(3):174–178.
68. Nordenvall AS, Frisén L, Nordenström A, Lichtenstein P, Nordenskjöld A. Population based nationwide study of hypospadias in Sweden, 1973 to 2009: incidence and risk factors. *J Urol*. 2014;191(3):783–789.
69. Bradley SJ, Blanchard R, Coates S, Green R, Levine SB, Meyer-Bahlburg HFL, et al. Interim report of the DSM-IV subcommittee on gender identity disorders. *Arch Sex Behav*. 1991;20(4):333–343.
70. F. Beek T, Cohen-Kettenis PT, Kreukels BPC. Gender incongruence/gender dysphoria and its classification history. *Int Rev Psychiatry*. 2016;28(1):5–12.
71. Poteat T, Rachlin K, Lare S, Janssen A, Devor A. History and prevalence of gender dysphoria. In: Poretsky L, Hembree WC, editors. *Transgender Medicine*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p.1–24.
72. Fraser L. Gender dysphoria: definition and evolution through the years. In: Trombetta CLG, Bertolotto M, editors. *Management of gender dysphoria*. Milano: Springer; 2015. p.19–31.
73. Fisk NM. Gender dysphoria syndrome--the conceptualization that liberalizes indications for total gender reorientation and implies a broadly based multi-dimensional rehabilitative regimen. *West J Med*. 1974;120(5):386.
74. Cooney K. *The woman who would be king: Hatshepsut's rise to power in Ancient Egypt*. 2015. Oneworld Publications.
75. A Brief Biography of Elagabalus: the transgender ruler of Rome [Internet]. [Erişim Tarihi 8 Ekim 2022]. Erişim Adresi:

<https://outhistory.org/exhibits/show/tgi-bios/Elagabalus> .

76. Elagabalus - World History Encyclopedia [Internet]. [Erişim Tarihi 8 Ekim 2022]. Erişim Adresi: <https://www.worldhistory.org/Elagabalus/>.
77. Singh Y, Aher A, Shaikh S, Mehta S, Robertson J, Chakrapani V. Gender transition services for Hijras and other male-to-female transgender people in India: availability and barriers to access and use. *Int J Transgenderism*. 2014;15(1):1–15.
78. Walter L Williams. *The spirit and the flesh : sexual diversity in American Indian culture*. 1986. Boston. Beacon Press.
79. Taylor LJ. Joan of Arc, the Church, and the Papacy, 1429-1920. *Cathol Hist Rev*. 2012;98(2):217–240.
80. De Erauso C. *Lieutenant Nun: Memoir of a Basque Transvestite in the New World*. 2011. Beacon Press.
81. Kates G. The transgendered world of the chevalier/chevaliere d'Eon. *J Mod Hist*. 1995;67(3):558–594.
82. Krafft-Ebing R von. *Psychopathia sexualis* (Trans., H. Wedeck). New York Putnam(Original Work Publ 1886). 1965.
83. Hirschfeld M. *Transvestites: The erotic drive to cross-dress* (MA Lombardi-Nash, Trans.). Buffalo, NY Prometh Books(Original Work Publ 1910). 1991.
84. Hodgkinson L. *Michael Nee Laura: The story of the world's first female to male transsexual*. 1989. London. Columbus: Books Ltd.
85. Hamburger C, Stürup GK, Dahl-Iversen E. Transvestism: Hormonal, psychiatric, and surgical treatment. *J Am Med Assoc*. 1953;152(5):391–396.
86. Docter R. *Becoming a woman: A biography of Christine Jorgensen*. 2013. Routledge.
87. Harry Benjamin. *The transsexual phenomenon*. 1966. New York. Julian Press.
88. Green R, Money J. *Transsexualism and sex reassignment*. 1969. Johns Hopkins University Press.
89. Drescher J, Cohen-Kettenis P, Winter S. Minding the body: Situating gender identity diagnoses in the ICD-11. *Int Rev Psychiatry*. 2012;24(6):568–577.
90. Hirschfeld M. Die intersexuelle konstitution. *Jahrb fur Sex Zwischenstufen*. 1923;23:3–27.
91. Dillon M. *Self: a study in ethics and endocrinology*. 2013. Elsevier.
92. Walker P. Standards of care: the hormonal and surgical sex reassignment of

- gender dysphoric persons. In: *Sixth International Gender Dysphoria Symposium*. 1979 doi:10.1007/bf01541354.
93. Association AP. Diagnostic statistical manual of mental disorders, 2nd ed. (DSM-II). Washingt DC Am Psychiatr Assoc. 1968.
 94. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3d ed. Washington, DC Am Psychiatr Assoc. 1980.
 95. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd ed., Revised. Washington, DC Am Psychiatr Assoc. 1987.
 96. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. 4th ed. Washington, DC Am Psychiatr Assoc. 1994.
 97. American Psychiatric Association. Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Rev (DSM IV-TR). Washington, DC Am Psychiatr Assoc. 2000.
 98. Zucker KJ, Cohen-Kettenis PT, Drescher J, Meyer-Bahlburg HFL, Pfäfflin F, Womack WM. Memo outlining evidence for change for gender identity disorder in the DSM-5. *Arch Sex Behav*. 2013;42(5):901–914.
 99. Rachlin K, Dhejne C, Brown GR. The future of GID NOS in the DSM 5: Report of the GID NOS Working Group of a consensus process conducted by the World Professional Association for Transgender Health. *Int J Transgenderism*. 2010;12(2):86–93.
 100. WHO. International statistical classification of diseases and related health problems, 9th revision. Geneva World Heal Organ. 1978.
 101. WHO. International statistical classification of diseases and related health problems. 10th revision ed. Geneva World Heal Organ. 1992.
 102. Çuhadaroğlu F, Kaplan İ, Özgen G, Öztürk MO, Rezaki M, Uluğ B. *Dünya Sağlık Örgütü ICD-10 Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırılması*. Ankara: Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği; 1993.
 103. Meyer III W, Bockting WO, Cohen-Kettenis P, Coleman E, DiCeglie D, Devor H, et al. The Harry Benjamin International Gender Dysphoria Association's standards of care for gender identity disorders, sixth version. *J Psychol Human Sex*. 2002;13(1):1–30.
 104. Kyriakou A, Nicolaides NC, Skordis N. Current approach to the clinical care of adolescents with gender dysphoria. *Acta Bio Medica Atenei Parm*.

- 2020;91(1):165.
105. Ristori J, Steensma TD. Gender dysphoria in childhood. *Int Rev Psychiatry*. 2016;28(1):13–20.
 106. Forcier M, Olson-Kennedy J. Gender development and clinical presentation of gender diversity in children and adolescents. UpToDate; 2022 [Internet]. [Erişim Tarihi 16 Temmuz 2022] Erişim Adresi: <https://www.uptodate.com/contents/gender-development-and-clinical-presentation-of-gender-diversity-in-children-and-adolescents>.
 107. Steensma TD, Biemond R, de Boer F, Cohen-Kettenis PT. Desisting and persisting gender dysphoria after childhood: a qualitative follow-up study. *Clin Child Psychol Psychiatry*. 2011;16(4):499–516.
 108. Wallien MSC, Cohen-Kettenis PT. Psychosexual outcome of gender-dysphoric children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008;47(12):1413–1423.
 109. Drummond KD, Bradley SJ, Peterson-Badali M, Zucker KJ. A follow-up study of girls with gender identity disorder. *Dev Psychol*. 2008;44(1):34.
 110. De Vries ALC, Steensma TD, Doreleijers TAH, Cohen-Kettenis PT. Puberty suppression in adolescents with gender identity disorder: A prospective follow-up study. *J Sex Med*. 2011;8(8):2276–2283.
 111. Nieder TO, Herff M, Cerwenka S, Preuss WF, Cohen-Kettenis PT, De Cuypere G, et al. Age of onset and sexual orientation in transsexual males and females. *J Sex Med*. 2011;8(3):783–791.
 112. Lawrence AA. Gender Identity Disorders in Adults: Diagnosis and Treatment. In: Rowland DL, Incrocci L, editors. *Handbook of Sexual and Gender Identity Disorders*. New York: Wiley; 2008 . p.423–456.
 113. Littman L. Parent reports of adolescents and young adults perceived to show signs of a rapid onset of gender dysphoria. *PLoS One*. 2018;13(8):e0202330.
 114. Zucker KJ. Adolescents with gender dysphoria: Reflections on some contemporary clinical and research issues. *Arch Sex Behav*. 2019;48(7):1983–1992.
 115. Brandelli Costa A. Formal comment on: Parent reports of adolescents and young adults perceived to show signs of a rapid onset of gender dysphoria. *PLoS One*. 2019;14(3):e0212578.
 116. Hutchinson A, Midgen M, Spiliadis A. In support of research into rapid-onset

- gender dysphoria. Arch Sex Behav. 2020;49(1):79–80.
117. Restar AJ. Methodological critique of Littman’s (2018) parental-respondents accounts of “rapid-onset gender dysphoria”. Arch Sex Behav. 2020;49(1):61–66.
 118. Spack NP, Edwards-Leeper L, Feldman HA, Leibowitz S, Mandel F, Diamond DA, et al. Children and adolescents with gender identity disorder referred to a pediatric medical center. Pediatrics. 2012;129(3):418–425.
 119. Aitken M, Steensma TD, Blanchard R, VanderLaan DP, Wood H, Fuentes A, et al. Evidence for an altered sex ratio in clinic-referred adolescents with gender dysphoria. J Sex Med. 2015;12(3):756–763.
 120. Arcelus J, Bouman WP. The prevalence of being transgendered: Estimating the size of the transgender population. In: Bouman WP, Arcelus J, editors. *The transgender handbook: A guide for transgender people, their families and professionals*. New York: Nova Science Publishers; 2017. p. 13–24.
 121. Becerra-Fernández A, Rodríguez-Molina JM, Asenjo-Araque N, Lucio-Pérez MJ, Cuchí-Alfaro M, García-Camba E, et al. Prevalence, incidence, and sex ratio of transsexualism in the autonomous region of Madrid (Spain) according to healthcare demand. Arch Sex Behav. 2017;46(5):1307–1312.
 122. Zucker KJ, Lawrence AA. Epidemiology of gender identity disorder: Recommendations for the standards of care of The World Professional Association for Transgender Health. Int J Transgenderism. 2009;11(1):8–18.
 123. Dhejne C, Öberg K, Arver S, Landén M. An analysis of all applications for sex reassignment surgery in Sweden, 1960–2010: Prevalence, incidence, and regrets. Arch Sex Behav. 2014;43(8):1535–1545.
 124. Judge C, O’Donovan C, Callaghan G, Gaoatswe G, O’Shea D. Gender dysphoria—prevalence and co-morbidities in an Irish adult population. Front Endocrinol (Lausanne). 2014;5:87.
 125. Arcelus J, Bouman WP, Van Den Noortgate W, Claes L, Witcomb G, Fernandez-Aranda F. Systematic review and meta-analysis of prevalence studies in transsexualism. Eur Psychiatry. 2015;30(6):807–815.
 126. Talaei A, Hedjazi A, Badiyan Moosavi N, Dadgarmoghaddam M, Lotfinejad N, Khorashad BS. The Epidemiology of Gender Dysphoria in Iran: The First Nationwide Study. Arch Sex Behav. 2022;1–9.
 127. Kalaycı Yigin A, Turan Ş, Alay MT, Kavla Y, Demirel Ö, Seven M. Should

- chromosomal analysis be performed routinely during the baseline evaluation of the gender affirmation process? The outcomes of a large cohort of gender dysphoric individuals. *Int J Impot Res*. 2022;1–6.
128. Sørensen T, Hertoft P. Male and female transsexualism: the Danish experience with 37 patients. *Arch Sex Behav*. 1982;11(2):133–155.
 129. Simonsen R, Hald GM, Giralaldi A, Kristensen E. Sociodemographic study of Danish individuals diagnosed with transsexualism. *Sex Med*. 2015;3(2):109–117.
 130. de Graaf NM, Carmichael P, Steensma TD, Zucker KJ. Evidence for a change in the sex ratio of children referred for gender dysphoria: Data from the gender identity development service in London (2000–2017). *J Sex Med*. 2018;15(10):1381–1383.
 131. Butler G, De Graaf N, Wren B, Carmichael P. Assessment and support of children and adolescents with gender dysphoria. *Arch Dis Child*. 2018;103(7):631–636.
 132. Zucker KJ. Epidemiology of gender dysphoria and transgender identity. *Sex Health*. 2017;14(5):404–411.
 133. Veale JF. Prevalence of transsexualism among New Zealand passport holders. *Aust New Zeal J Psychiatry*. 2008;42(10):887–889.
 134. Meerwijk EL, Sevelius JM. Transgender population size in the United States: a meta-regression of population-based probability samples. *Am J Public Health*. 2017;107(2):e1–e8.
 135. Kuyper L, Wijzen C. Gender identities and gender dysphoria in the Netherlands. *Arch Sex Behav*. 2014;43(2):377–385.
 136. Peper JS, Burke SM, Wierenga LM. Sex differences and brain development during puberty and adolescence. *Handb Clin Neurol*. 2020;175:25–54.
 137. Zegher F De, Devlieger H, Veldhuis JD. Pulsatile and sexually dimorphic secretion of luteinizing hormone in the human infant on the day of birth. *Pediatr Res*. 1992;32(5):605–607.
 138. Winter JSD, Hughes IA, Reyes FI, Faïman C. Pituitary-gonadal relations in infancy: 2. Patterns of serum gonadal steroid concentrations in man from birth to two years of age. *J Clin Endocrinol Metab*. 1976;42(4):679–686.
 139. Kuiri-Hänninen T, Sankilampi U, Dunkel L. Activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in infancy: minipuberty. *Horm Res Paediatr*.

2014;82(2):73–80.

140. Phoenix CH, Goy RW, Gerall AA, Young WC. Organizing action of prenatally administered testosterone propionate on the tissues mediating mating behavior in the female guinea pig. *Endocrinology*. 1959;65(3):369–382.
141. Hines M, Pasterski V, Spencer D, Neufeld S, Patalay P, Hindmarsh PC, et al. Prenatal androgen exposure alters girls' responses to information indicating gender-appropriate behaviour. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2016;371(1688):20150125.
142. Sadr M, Khorashad BS, Talaei A, Fazeli N, Hönekopp J. 2D: 4D suggests a role of prenatal testosterone in gender dysphoria. *Arch Sex Behav*. 2020;49(2):421–432.
143. Hines M. Prenatal testosterone and gender-related behaviour. *Eur J Endocrinol*. 2006;155(suppl_1):S115–S121.
144. Udry JR, Morris NM, Kovenock J. Androgen effects on women's gendered behaviour. *J Biosoc Sci*. 1995;27(3):359–368.
145. Hines M, Golombok S, Rust J, Johnston KJ, Golding J. Testosterone during pregnancy and gender role behavior of preschool children: a longitudinal, population study. *Child Dev*. 2002;73(6):1678–1687.
146. Knickmeyer RC, Wheelwright S, Taylor K, Raggatt P, Hackett G, Baron-Cohen S. Gender-typed play and amniotic testosterone. *Dev Psychol*. 2005;41(3):517.
147. Spencer D, Pasterski V, Neufeld SAS, Glover V, O'Connor TG, Hindmarsh PC, et al. Prenatal androgen exposure and children's gender-typed behavior and toy and playmate preferences. *Horm Behav*. 2021;127:104889.
148. Padmanabhan V, Manikkam M, Recabarren S, Foster D. Prenatal testosterone excess programs reproductive and metabolic dysfunction in the female. *Mol Cell Endocrinol*. 2006;246(1–2):165–174.
149. Mueller A, Gooren LJ, Naton-Schotz S, Cupisti S, Beckmann MW, Dittrich R. Prevalence of polycystic ovary syndrome and hyperandrogenemia in female-to-male transsexuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(4):1408–1411.
150. Zucker KJ, Bradley SJ, Oliver G, Blake J, Fleming S, Hood J. Psychosexual development of women with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Behav*. 1996;30(4):300–318.

151. Babu R, Shah U. Gender identity disorder (GID) in adolescents and adults with differences of sex development (DSD): a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Urol.* 2021;17(1):39–47.
152. Dessens AB, Slijper FME, Drop SLS. Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Sex Behav.* 2005;34(4):389–397.
153. Pasterski VL, Geffner ME, Brain C, Hindmarsh P, Brook C, Hines M. Prenatal hormones and postnatal socialization by parents as determinants of male-typical toy play in girls with congenital adrenal hyperplasia. *Child Dev.* 2005;76(1):264–278.
154. Collaer ML, Hines M. Human behavioral sex differences: a role for gonadal hormones during early development? *Psychol Bull.* 1995;118(1):55.
155. Boehmer ALM, Brüggewirth H, van Assendelft C, Otten BJ, Verleun-Mooijman MCT, Niermeijer MF, et al. Genotype versus phenotype in families with androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(9):4151–4160.
156. Masica DN, Money J, Ehrhardt AA. Fetal feminization and female gender identity in the testicular feminizing syndrome of androgen insensitivity. *Arch Sex Behav.* 1971;1(2):131–142.
157. Wisniewski AB, Migeon CJ, Meyer-Bahlburg HFL, Gearhart JP, Berkovitz GD, Brown TR, et al. Complete androgen insensitivity syndrome: long-term medical, surgical, and psychosexual outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(8):2664–2669.
158. Hines M, Ahmed SF, Hughes IA. Psychological outcomes and gender-related development in complete androgen insensitivity syndrome. *Arch Sex Behav.* 2003;32(2):93–101.
159. Tapp AL, Maybery MT, Whitehouse AJO. Evaluating the twin testosterone transfer hypothesis: a review of the empirical evidence. *Horm Behav.* 2011;60(5):713–722.
160. Jahanfar S, Walters H. Association of twins' sex discordance and age at menarche. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;299(4):1023–1031.
161. Kuijper EAM, Vink JM, Lambalk CB, Boomsma DI. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women from opposite-sex twin pairs. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(6):1987–1990.

162. Turan S, Demirel ÖF. İkizi erkek olan kadından-erkeğe cinsiyet disforisi olgusu: Cinsiyet disforisinin etiolojisinde prenatal cinsiyet hormonlarına maruz kalmanın rolü/A case report of opposite sex twin pairs in which one had female to male gender dysphoria: the role of pren. *Anadolu Psikiyatr Derg.* 2017;18:36.
163. Hönekopp J, Watson S. Meta-analysis of the relationship between digit-ratio 2D: 4D and aggression. *Pers Individ Dif.* 2011;51(4):381–386.
164. Xu Y, Zheng Y. The digit ratio (2D: 4D) in China: A meta-analysis. *Am J Hum Biol.* 2015;27(3):304–309.
165. Siegmann E-M, Müller T, Dziadek I, Mühle C, Lenz B, Kornhuber J. Digit ratio (2D: 4D) and transgender identity: new original data and a meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):1–11.
166. Voracek M, Kaden A, Kossmeier M, Pietschnig J, Tran US. Meta-analysis shows associations of digit ratio (2D: 4D) and transgender identity are small at best. *Endocr Pract.* 2018;24(4):386–390.
167. Leinung M, Wu C. The biologic basis of transgender identity: 2D: 4D finger length ratios implicate a role for prenatal androgen activity. *Endocr Pract.* 2017;23(6):669–671.
168. Wallien MSC, Zucker KJ, Steensma TD, Cohen-Kettenis PT. 2D: 4D finger-length ratios in children and adults with gender identity disorder. *Horm Behav.* 2008;54(3):450–454.
169. Sağlam T, Bakay H, Gökler ME, Turan Ş. 2D: 4D finger length ratios in individuals with gender dysphoria. *Turkish J Psychiatry.* 2020;31(2).
170. Turan Ş, Boysan M, Tarakçıoğlu MC, Sağlam T, Yassa A, Bakay H, et al. 2D: 4D digit ratios in adults with gender dysphoria: a comparison to their unaffected same-sex heterosexual siblings, cisgender heterosexual men, and cisgender heterosexual women. *Arch Sex Behav.* 2021;50(3):885–895.
171. Leibowitz S, De Vries ALC. Gender dysphoria in adolescence. *Int Rev Psychiatry.* 2016;28(1):21–35.
172. Blanchard R, Zucker KJ, To Cohen-Kettenis P, Gooren LJG, Bailey JM. Birth Order and Sibling Sex Ratio in Two Samples of Dutch Gender-Dysphoric Homosexual Males. 1996.
173. Vanderlaan DP, Blanchard R, Wood H, Garzon LC, Zucker KJ. Birth weight and two possible types of maternal effects on male sexual orientation: A

- clinical study of children and adolescents referred to a Gender Identity Service. *Dev Psychobiol.* 2015;57(1):25–34.
174. Schagen SEE, Delemarre-Van De Waal HA, Blanchard R, Cohen-Kettenis PT. Sibling sex ratio and birth order in early-onset gender dysphoric adolescents. *Arch Sex Behav.* 2012;41(3):541–549.
 175. Zucker KJ, Green R, Coates S, Zuger B, Cohen-Kettenis PT, Mansueto Zecca G, et al. *Sibling Sex Ratio of Boys with Gender Identity Disorder.* 1997. Cambridge University Press.
 176. Blanchard R, Zucker KJ, Bradley SJ, Hume CS. Birth order and sibling sex ratio in homosexual male adolescents and probably prehomosexual feminine boys. *Dev Psychol.* 1995;31(1):22–30.
 177. Bao A-M, Swaab DF. Sexual differentiation of the human brain: relation to gender identity, sexual orientation and neuropsychiatric disorders. *Front Neuroendocrinol.* 2011;32(2):214–226.
 178. Zucker KJ, Lawrence AA, Kreukels BPC. *Gender Dysphoria in Adults.* 2016. doi:10.1146/annurev-clinpsy-021815-093034.
 179. Byne W, Lasco MS, Kemether E, Shinwari A, Edgar MA, Morgello S, et al. The interstitial nuclei of the human anterior hypothalamus: an investigation of sexual variation in volume and cell size, number and density. *Brain Res.* 2000;856(1–2):254–258.
 180. Swaab DF. Sexual differentiation of the brain and behavior. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007;21(3):431–444.
 181. Crestani CC, Alves FHF, Gomes F V, Resstel L, Correa F, Herman JP. Mechanisms in the bed nucleus of the stria terminalis involved in control of autonomic and neuroendocrine functions: a review. *Curr Neuropharmacol.* 2013;11(2):141–159.
 182. Allen LS, Hines M, Shryne JE, Gorski RA. Two sexually dimorphic cell groups in the human brain. *J Neurosci.* 1989;9(2):497–506.
 183. Garcia-Falgueras A, Swaab DF. A sex difference in the hypothalamic uncinate nucleus: relationship to gender identity. *Brain.* 2008;131(12):3132–3146.
 184. Kruijver FPM, Zhou J-N, Pool CW, Hofman MA, Gooren LJG, Swaab DF. Male-to-female transsexuals have female neuron numbers in a limbic nucleus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(5):2034–2041.
 185. Zhou J-N, Hofman MA, Gooren LJG, Swaab DF. A sex difference in the

- human brain and its relation to transsexuality. *Nature*. 1995;378(6552):68–70.
186. Savic I, Arver S. Sex dimorphism of the brain in male-to-female transsexuals. *Cereb Cortex*. 2011;21(11):2525–2533.
 187. Luders E, Sánchez FJ, Gaser C, Toga AW, Narr KL, Hamilton LS, et al. Regional gray matter variation in male-to-female transsexualism. *Neuroimage*. 2009;46(4):904–907.
 188. Zubiaurre-Elorza L, Junque C, Gómez-Gil E, Segovia S, Carrillo B, Rametti G, et al. Cortical thickness in untreated transsexuals. *Cereb Cortex*. 2013;23(12):2855–2862.
 189. Simon L, Kozák LR, Simon V, Czobor P, Unoka Z, Szabó Á, et al. Regional grey matter structure differences between transsexuals and healthy controls—a voxel based morphometry study. *PLoS One*. 2013;8(12):e83947.
 190. Ruigrok AN V, Salimi-Khorshidi G, Lai M-C, Baron-Cohen S, Lombardo M V, Tait RJ, et al. A meta-analysis of sex differences in human brain structure. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;39:34–50.
 191. Rametti G, Carrillo B, Gómez-Gil E, Junque C, Zubiarre-Elorza L, Segovia S, et al. The microstructure of white matter in male to female transsexuals before cross-sex hormonal treatment. A DTI study. *J Psychiatr Res*. 2011;45(7):949–954.
 192. Kranz GS, Hahn A, Kaufmann U, Küblböck M, Hummer A, Ganger S, et al. White matter microstructure in transsexuals and controls investigated by diffusion tensor imaging. *J Neurosci*. 2014;34(46):15466–15475.
 193. Im K, Lee J-M, Lee J, Shin Y-W, Kim IY, Kwon JS, et al. Gender difference analysis of cortical thickness in healthy young adults with surface-based methods. *Neuroimage*. 2006;31(1):31–38.
 194. Sowell ER, Peterson BS, Kan E, Woods RP, Yoshii J, Bansal R, et al. Sex differences in cortical thickness mapped in 176 healthy individuals between 7 and 87 years of age. *Cereb cortex*. 2007;17(7):1550–1560.
 195. Luders E, Sánchez FJ, Tosun D, Shattuck DW, Gaser C, Vilain E, et al. Increased cortical thickness in male-to-female transsexualism. *J Behav Brain Sci*. 2012;2(3):357.
 196. Taziaux M, Staphorsius AS, Ghatei MA, Bloom SR, Swaab DF, Bakker J. Kisspeptin expression in the human infundibular nucleus in relation to sex, gender identity, and sexual orientation. *J Clin Endocrinol Metab*.

- 2016;101(6):2380–2389.
197. Nota NM, Kreukels BPC, Den Heijer M, Veltman DJ, Cohen-Kettenis PT, Burke SM, et al. Brain functional connectivity patterns in children and adolescents with gender dysphoria: Sex-atypical or not? *Psychoneuroendocrinology*. 2017;86:187–195.
 198. Burke SM, Manzouri AH, Dhejne C, Bergström K, Arver S, Feusner JD, et al. Testosterone effects on the brain in transgender men. *Cereb Cortex*. 2018;28(5):1582–1596.
 199. Feusner JD, Lidström A, Moody TD, Dhejne C, Bookheimer SY, Savic I. Intrinsic network connectivity and own body perception in gender dysphoria. *Brain Imaging Behav*. 2017;11(4):964–976.
 200. Manzouri A, Kosidou K, Savic I. Anatomical and functional findings in female-to-male transsexuals: testing a new hypothesis. *Cereb cortex*. 2017;27(2):998–1010.
 201. Lin C-S, Ku H-L, Chao H-T, Tu P-C, Li C-T, Cheng C-M, et al. Neural network of body representation differs between transsexuals and cissexuals. *PLoS One*. 2014;9(1):e85914.
 202. Manzouri A, Savic I. Possible neurobiological underpinnings of homosexuality and gender dysphoria. *Cereb Cortex*. 2019;29(5):2084–2101.
 203. Berglund H, Lindström P, Dhejne-Helmy C, Savic I. Male-to-female transsexuals show sex-atypical hypothalamus activation when smelling odorous steroids. *Cereb Cortex*. 2008;18(8):1900–1908.
 204. Junger J, Habel U, Bröhr S, Neulen J, Neuschaefer-Rube C, Birkholz P, et al. More than just two sexes: the neural correlates of voice gender perception in gender dysphoria. *PLoS One*. 2014;9(11):e111672.
 205. Soleman RS, Schagen SEE, Veltman DJ, Kreukels BPC, Cohen-Kettenis PT, Lambalk CB, et al. Sex differences in verbal fluency during adolescence: A functional magnetic resonance imaging study in gender dysphoric and control boys and girls. *J Sex Med*. 2013;10(8):1969–1977.
 206. Burke SM, Cohen-Kettenis PT, Veltman DJ, Klink DT, Bakker J. Hypothalamic response to the chemo-signal androstadienone in gender dysphoric children and adolescents. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:60.
 207. Burke SM, Kreukels BPC, Cohen-Kettenis PT, Veltman DJ, Klink DT, Bakker J. Male-typical visuospatial functioning in gynephilic girls with gender

- dysphoria—organizational and activational effects of testosterone. *J Psychiatry Neurosci.* 2016;41(6):395–404.
208. Gavazzi G, Fisher AD, Orsolini S, Bianchi A, Romani A, Giganti F, et al. The fMRI correlates of visuo-spatial abilities: sex differences and gender dysphoria. *Brain Imaging Behav.* 2022;16(2):955–964.
 209. Uribe C, Escrichs A, de Filippi E, Sanz-Perl Y, Junque C, Gomez-Gil E, et al. Whole-brain dynamics differentiate among cisgender and transgender individuals. *Hum Brain Mapp.* 2022.
 210. Green R. Family cooccurrence of “gender dysphoria”: Ten sibling or parent–child pairs. *Arch Sex Behav.* 2000;29(5):499–507.
 211. Gómez-Gil E, Esteva I, Almaraz MC, Pasaro E, Segovia S, Guillamon A. Familiality of gender identity disorder in non-twin siblings. *Arch Sex Behav.* 2010;39(2):546–552.
 212. Heylens G, De Cuypere G, Zucker KJ, Schelfaut C, Elaut E, Vanden Bossche H, et al. Gender identity disorder in twins: A review of the case report literature. *J Sex Med.* 2012;9(3):751–757.
 213. Diamond M. Transsexuality among twins: identity concordance, transition, rearing, and orientation. *Int J Transgenderism.* 2013;14(1):24–38.
 214. Pang KC, Feldman D, Oertel R, Telfer M. Molecular Karyotyping in Children and Adolescents with Gender Dysphoria. *Transgender Heal.* 2018;3(1):147–153.
 215. Fernández R, Guillamón A, Gómez-Gil E, Esteva I, Almaraz MC, Cortés-Cortés J, et al. Analyses of karyotype by G-banding and high-resolution microarrays in a gender dysphoria population. *Genes Genomics.* 2018;40(5):465–473.
 216. Skordis N, Kyriakou A, Dror S, Mushailov A, Nicolaidis NC. Gender dysphoria in children and adolescents: an overview. *Hormones.* 2020;19(3):267–276.
 217. Henningsson S, Westberg L, Nilsson S, Lundström B, Ekselius L, Bodlund O, et al. Sex steroid-related genes and male-to-female transsexualism. *Psychoneuroendocrinology.* 2005;30(7):657–664.
 218. Cooke B, Hegstrom CD, Villeneuve LS, Breedlove SM. Sexual differentiation of the vertebrate brain: principles and mechanisms. *Front Neuroendocrinol.* 1998;19(4):323–362.

219. Hare L, Bernard P, Sánchez FJ, Baird PN, Vilain E, Kennedy T, et al. Androgen Receptor Repeat Length Polymorphism Associated with Male-to-Female Transsexualism. *Biol Psychiatry*. 2009;65(1):93–96.
220. Ujike H, Otani K, Nakatsuka M, Ishii K, Sasaki A, Oishi T, et al. Association study of gender identity disorder and sex hormone-related genes. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2009;33(7):1241–1244.
221. Fernández R, Esteva I, Gómez-Gil E, Rumbo T, Almaraz MC, Roda E, et al. Association study of ER β , AR, and CYP19A1 genes and MtF transsexualism. *J Sex Med*. 2014;11(12):2986–2994.
222. Bentz EK, Hefler LA, Kaufmann U, Huber JC, Kolbus A, Tempfer CB. A polymorphism of the CYP17 gene related to sex steroid metabolism is associated with female-to-male but not male-to-female transsexualism. *Fertil Steril*. 2008;90(1):56–59.
223. Fernández R, Esteva I, Gómez-Gil E, Rumbo T, Almaraz MC, Roda E, et al. The (CA) n Polymorphism of ER β Gene is Associated with FtM Transsexualism. *J Sex Med*. 2014;11(3):720–728.
224. Fernández R, Guillamon A, Cortés-Cortés J, Gómez-Gil E, Jácome A, Esteva I, et al. Molecular basis of Gender Dysphoria: androgen and estrogen receptor interaction. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;98:161–167.
225. Yang F, Zhu XH, Zhang Q, Sun NX, Ji YX, Ma JZ, et al. Genomic Characteristics of Gender Dysphoria Patients and Identification of Rare Mutations in RYR3 Gene. *Sci Rep*. 2017;7(1):1–9.
226. Martin CL, Ruble DN, Szkrybalo J. Cognitive theories of early gender development. *Psychol Bull*. 2002;128(6):903.
227. Coates S. Ontogenesis of boyhood gender identity disorder. *J Am Acad Psychoanal Dyn Psychiatry*. 1990;18(3):414–438.
228. Bradley SJ, Zucker KJ. Gender identity disorder and psychosexual problems in children and adolescents. *Can J Psychiatry*. 1990;35(6):477–486.
229. Cohen-Kettenis PT, Arrindell WA. Perceived parental rearing style, parental divorce and transsexualism: a controlled study. *Psychol Med*. 1990;20(3):613–620.
230. Stoller RJ. *Sex and gender; on the development of masculinity and femininity*. New York: Science House; 1968.
231. Green R. The "sissy boy syndrome" and the development of homosexuality.

- 1987.
232. Stoller RJ. *The transsexual experiment : sex and gender, volume II*. London: Hogarth Press; 1975.
233. Freund K, Blanchard R. Is the distant relationship of fathers and homosexual sons related to the sons' erotic preference for male partners, or to the sons' atypical gender identity, or to both? *J Homosex*. 1983;9(1):7–25.
234. Garber J, Hollon SD. What can specificity designs say about causality in psychopathology research? *Psychol Bull*. 1991;110(1):129.
235. Steensma TD, Van der Ende J, Verhulst FC, Cohen-Kettenis PT. Gender variance in childhood and sexual orientation in adulthood: A prospective study. *J Sex Med*. 2013;10(11):2723–2733.
236. Eryılmaz-Şaktanlı B. *Türk Hukukunda ve Avrupa İnsan Hakları Mahkemesi kararlarında transseksüellik* [tez]. İstanbul: Galatasaray Üniversitesi; 2017.
237. Mevzuat Bilgi Sistemi [Internet]. [Erişim Tarihi 10 Ekim 2022] Erişim Adresi: <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=4721&MevzuatTur=1&MevzuatTertip=5>.
238. Clouston TS. The neuroses of development: being the Morison lectures for 1890. *Edinb Med J*. 1891;37(2):104.
239. Kraepelin E. *Dementia praecox and paraphrenia*. 1919. Livingstone.
240. Tényi T, Trixler M, Csábi G. Minor physical anomalies in affective disorders. A review of the literature. *J Affect Disord*. 2009;112(1–3):11–18.
241. Čulav-Sumić J, Jukić V. Minor physical anomalies in women with recurrent unipolar depression. *Psychiatry Res*. 2010;176(1):22–25.
242. Compton MT, Walker EF. Physical manifestations of neurodevelopmental disruption: are minor physical anomalies part of the syndrome of schizophrenia? *Schizophr Bull*. 2009;35(2):425–436.
243. Goldfarb W, Botstein A. Physical stigmata in schizophrenic children. Unpubl manuscript Henry Ittleson Cent Child Res Brooklyn NY. 1956.
244. Méhes K. *Informative morphogenetic variants in the newborn infant*. Budapest: Akadémiai Kiadó; 1988.
245. Tikka SK, Nizamie SH, Goyal N, Pradhan N, Tikka DL, Katshu MZUH. Evaluation of spontaneous dense array gamma oscillatory activity and minor physical anomalies as a composite neurodevelopmental endophenotype in schizophrenia. *Int J Dev Neurosci*. 2015;40:43–51.

246. Ismail B, Cantor-Graae E, McNeil TF. Minor physical anomalies in schizophrenia: cognitive, neurological and other clinical correlates. *J Psychiatr Res.* 2000;34(1):45–56.
247. Hajnal A, Csábi G, Herold R, Jeges S, Halmai T, Trixler D, et al. Minor physical anomalies are more common among the first-degree unaffected relatives of schizophrenia patients—Results with the Méhes Scale. *Psychiatry Res.* 2016;237:224–228.
248. Yoshitsugu K, Yamada K, Toyota T, Aoki-Suzuki M, Minabe Y, Nakamura K, et al. A novel scale including strabismus and ‘cuspidal ear’ for distinguishing schizophrenia patients from controls using minor physical anomalies. *Psychiatry Res.* 2006;145(2–3):249–258.
249. O’Callaghan E, Buckley P, Madigan C, Redmond O, Stack JP, Kinsella A, et al. The relationship of minor physical anomalies and other putative indices of developmental disturbance in schizophrenia to abnormalities of cerebral structure on magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry.* 1995;38(8):516–524.
250. Lobato MI, Belmonte-de-Abreu P, Knijnik D, Teruchkin B, Ghisolfi E, Henriques A. Neurodevelopmental risk factors in schizophrenia. *Brazilian J Med Biol Res.* 2001;34:155–163.
251. Strömland K, Nordin V, Miller M, Akerström B, Gillberg C. Autism in thalidomide embryopathy: a population study. *Dev Med Child Neurol.* 1994;36(4):351–356.
252. Naqvi S, Sleyp Y, Hoskens H, Indencleef K, Spence JP, Bruffaerts R, et al. Shared heritability of human face and brain shape. *Nat Genet.* 2021;53(6):830–839.
253. Spranger J al, Benirschke K, Hall JG, Lenz W, Lowry R, Opitz JM, et al. Errors of morphogenesis: concepts and terms: recommendations of an international working group. *J Pediatr.* 1982;100(1):160–165.
254. Opitz JM. Invited editorial comment: Study of minor anomalies in childhood malignancy. *Eur J Pediatr.* 1985;144(3):252–254.
255. Opitz JM. Heterogeneity and minor anomalies. *Am J Med Genet.* 2000;92(5):373–375.
256. Sivkov ST, Akabaliev VH. Minor physical anomalies in schizophrenic patients and normal controls. *Psychiatry.* 2003;66(3):222–233.

257. Kösling S, Omenzetter M, Bartel-Friedrich S. Congenital malformations of the external and middle ear. *Eur J Radiol.* 2009;69(2):269–279.
258. Hardan AY, Keshavan MS, Sreedhar S, Vemulapalli M, Minshew NJ. An MRI study of minor physical anomalies in autism. *J Autism Dev Disord.* 2006;36(5):607–611.
259. Firestone P, Peters S. Minor physical anomalies and behavior in children: A review. *J Autism Dev Disord.* 1983;13(4):411–425.
260. McGrath J, El-Saadi O, Grim V, Cardy S, Chapple B, Chant D, et al. Minor physical anomalies and quantitative measures of the head and face in patients with psychosis. *Arch Gen Psychiatry.* 2002;59(5):458–464.
261. Weinberg SM, Jenkins EA, Marazita ML, Maher BS. Minor physical anomalies in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res.* 2007;89(1–3):72–85.
262. Aksoy-Poyraz C, Poyraz BÇ, Turan Ş, Arıkan MK. Minor physical anomalies and neurological soft signs in patients with schizophrenia and their siblings. *Psychiatry Res.* 2011;190(1):85–90.
263. Xu T, Chan RCK, Compton MT. Minor physical anomalies in patients with schizophrenia, unaffected first-degree relatives, and healthy controls: a meta-analysis. *PLoS One.* 2011;6(9):e24129.
264. Lin A-S, Chang S-S, Lin S-H, Peng Y-C, Hwu H-G, Chen WJ. Minor physical anomalies and craniofacial measures in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Psychol Med.* 2015;45(9):1839–1850.
265. Akabaliev VH, Sivkov ST, Mantarkov MY. Minor physical anomalies in schizophrenia and bipolar I disorder and the neurodevelopmental continuum of psychosis. *Bipolar Disord.* 2014;16(6):633–641.
266. McGrath JJ, Van Os J, Hoyos C, Jones PB, Harvey I, Murray RM. Minor physical anomalies in psychoses: associations with clinical and putative aetiological variables. *Schizophr Res.* 1995;18(1):9–20.
267. Csulak T, Csábi G, Herold R, Vörös V, Jeges S, Hajnal A, et al. Increased Prevalence of Minor Physical Anomalies Among the Healthy First-Degree Relatives of Bipolar I Patients – Results With the Méhes Scale. *Front Psychiatry.* 2021;12. doi:10.3389/fpsy.2021.672241.
268. Lohr JB, Alder M, Flynn K, Harris MJ, McAdams LA. Minor physical anomalies in older patients with late-onset schizophrenia, early-onset

- schizophrenia, depression, and Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1997;5(4):318–323.
269. Ivkovic M, Damjanovic A, Paunovic V. Neurodevelopmental correlates in schizophrenia. *Srp Arh Celok Lek*. 2003;131(7–8):294–299.
 270. Smith DW, Bostian KE. Congenital anomalies associated with idiopathic mental retardation: Frequency in contrast to frequency in controls, in children with cleft lip and palate, and in those with ventricular septal defect. *J Pediatr*. 1964;65(2):189–196.
 271. Waldrop MF, Goering JD. Hyperactivity and minor physical anomalies in elementary school children. *Am J Orthopsychiatry*. 1971;41(4):602.
 272. Minahim D, Rohde LA. Attention deficit hyperactivity disorder and intellectual giftedness: a study of symptom frequency and minor physical anomalies. *Brazilian J Psychiatry*. 2015;37:289–295.
 273. Tsai M-C, Lee C-T, Tsai I-N, Gan S-T, Liang Y-L, Lin S-H. Minor physical anomalies in adolescents at risk for substance use and early sex. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(24).
 274. Cheng H, Chang C-C, Chang Y-C, Lee W-K, Tzang R-F. A pilot study: association between minor physical anomalies in childhood and future mental problems. *Psychiatry Investig*. 2014;11(3):228.
 275. Ozgen H, Hellemann GS, Stellato RK, Lahuis B, van Daalen E, Staal WG, et al. Morphological features in children with autism spectrum disorders: a matched case–control study. *J Autism Dev Disord*. 2011;41(1):23–31.
 276. Miles JH, Takahashi TN, Bagby S, Sahota PK, Vaslow DF, Wang CH, et al. Essential versus complex autism: definition of fundamental prognostic subtypes. *Am J Med Genet Part A*. 2005;135(2):171–180.
 277. Tammimies K, Marshall CR, Walker S, Kaur G, Thiruvahindrapuram B, Lionel AC, et al. Molecular diagnostic yield of chromosomal microarray analysis and whole-exome sequencing in children with autism spectrum disorder. *Jama*. 2015;314(9):895–903.
 278. Ozgen HM, Hop JW, Hox JJ, Beemer FA, Van Engeland H. Minor physical anomalies in autism: a meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2010;15:300–307.
 279. Myers L, Anderlid BM, Nordgren A, Willfors C, Kuja-Halkola R, Tammimies K, et al. Minor physical anomalies in neurodevelopmental disorders: A twin study. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2017;11(1):1–11.

280. Lainhart JE, Bigler ED, Bocian M, Coon H, Dinh E, Dawson G, et al. Head circumference and height in autism: a study by the Collaborative Program of Excellence in Autism. *Am J Med Genet Part A*. 2006;140(21):2257–2274.
281. Walker HA. Incidence of minor physical anomaly in autism. *J Autism Child Schizophr*. 1977;7(2):165–176.
282. Rodier PM, Bryson SE, Welch JP. Minor malformations and physical measurements in autism: data from Nova Scotia. *Teratology*. 1997;55(5):319–325.
283. Manouilenko I, Eriksson JM, Humble MB, Bejerot S. Minor Physical Anomalies in Adults with Autism Spectrum Disorder and Healthy Controls. *Autism Res Treat*. 2014;2014:1–9.
284. Miles JH, Hillman RE. Value of a clinical morphology examination in autism. *Am J Med Genet*. 2000;91(4):245–253.
285. Bolton PF. Medical conditions in autism spectrum disorders. *J Neurodev Disord*. 2009;1(2):102–113.
286. Sivkov ST, Akabaliev VH. Discriminating value of total minor physical anomaly score on the Waldrop physical anomaly scale between schizophrenia patients and normal control subjects. *Schizophr Bull*. 2004;30(2):361–366.
287. Akabaliev VH, Sivkov ST. Sexual dimorphism in minor physical anomalies in schizophrenic patients and normal controls. *Compr Psychiatry*. 2003;44(4):341–348.
288. Akabaliev VH, Sivkov ST. Internal consistency of Waldrop Physical Anomaly Scale in schizophrenic patients. *Psychiatry Res*. 2007;150(1):81–88.
289. Joo E-J, Jeong S-H, Ahn Y-M, Lee K-Y, Yoon SC, Kim E-J, et al. No association found between 158 Val/Met polymorphism of the COMT gene and schizophrenia with minor physical anomalies. *Psychiatry Res*. 2005;136(2–3):83–91.
290. Gourion D, Goldberger C, Bourdel M-C, Bayle FJ, Lôo H, Krebs M-O. Minor physical anomalies in patients with schizophrenia and their parents: prevalence and pattern of craniofacial abnormalities. *Psychiatry Res*. 2004;125(1):21–28.
291. Gourion D, Goldberger C, Olie JP, Loo H, Krebs MO. Neurological and morphological anomalies and the genetic liability to schizophrenia: a composite phenotype. *Schizophr Res*. 2004;67(1):23–31.

292. Bora E. Minor physical anomalies in bipolar disorder in comparison to healthy controls and schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2022;65:4–11.
293. Ulovec Z, Skrinjaric T, Jukic J, Skoko-Poljak D, Roksandic Vrancic Z. Minor physical anomalies in children with hearing impairment and normal controls. *Coll Antropol.* 2012;36(4):1257–1264.
294. Bleuler E. *Dementia praecox, oder Gruppe der Schizophrenien.* 1911. Deuticke.
295. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nerv Child.* 1943;2(3):217–250.
296. Eisenberg L, Kanner L. Childhood schizophrenia: Symposium, 1955: 6. Early infantile autism, 1943–55. *Am J Orthopsychiatry.* 1956;26(3):556.
297. Asperger H. Die „Autistischen psychopathen“ im Kindesalter. *Arch Psychiatr Nervenkr.* 1944;117(1):76–136.
298. Wing L. Asperger's syndrome: a clinical account. *Psychol Med.* 1981;11(1):115–129.
299. Harrison P, Cowen P, Burns T, Fazel M. Child psychiatry. In: *Shorter Oxford Textbook of Psychiatry.* Oxford: Oxford University Press; 2017. p. 415–484.
300. Volkmar FR, Jackson SLJ. Core dimensions of autism spectrum disorders. *New Oxford Textb Psychiatry.* 2020;239.
301. Fombonne E. Epidemiology of autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *J Clin Psychiatry.* 2005;66:3.
302. Blumberg SJ, Bramlett MD, Kogan MD, Schieve LA, Jones JR, Lu MC. *Changes in prevalence of parent-reported autism spectrum disorder in school-aged US children: 2007 to 2011-2012.* US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics; 2013.
303. Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry.* 1993;50(12):975–990.
304. Constantino JN, Todd RD. Autistic traits in the general population: a twin study. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(5):524–530.
305. Sucksmith E, Roth I, Hoekstra RA. Autistic traits below the clinical threshold: re-examining the broader autism phenotype in the 21st century. *Neuropsychol Rev.* 2011;21(4):360–389.

306. Dell’Osso L, Carpita B, Bertelloni CA, Diadema E, Barberi FM, Gesi C, et al. Subthreshold autism spectrum in bipolar disorder: prevalence and clinical correlates. *Psychiatry Res.* 2019;281:112605.
307. Dell’Osso L, Cremone IM, Carpita B, Fagiolini A, Massimetti G, Bossini L, et al. Correlates of autistic traits among patients with borderline personality disorder. *Compr Psychiatry.* 2018;83:7–11.
308. Dell’Osso L, Carpita B, Cremone IM, Muti D, Diadema E, Barberi FM, et al. The mediating effect of trauma and stressor related symptoms and ruminations on the relationship between autistic traits and mood spectrum. *Psychiatry Res.* 2019;279:123–129.
309. Hurley RSE, Losh M, Parlier M, Reznick JS, Piven J. The broad autism phenotype questionnaire. *J Autism Dev Disord.* 2007;37(9):1679–1690.
310. Hoekstra RA, Bartels M, Verweij CJH, Boomsma DI. Heritability of autistic traits in the general population. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161(4):372–377.
311. Constantino JN, Gruber CP. Social responsive scale (SRS) manual. Los Angeles, CA West Psychol Serv. 2005.
312. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Skinner R, Martin J, Clubley E. The autism-spectrum quotient (AQ): Evidence from asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. *J Autism Dev Disord.* 2001;31(1):5–17.
313. Virkud Y V, Todd RD, Abbacchi AM, Zhang Y, Constantino JN. Familial aggregation of quantitative autistic traits in multiplex versus simplex autism. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet.* 2009;150(3):328–334.
314. Lyall K, Constantino JN, Weisskopf MG, Roberts AL, Ascherio A, Santangelo SL. Parental social responsiveness and risk of autism spectrum disorder in offspring. *JAMA psychiatry.* 2014;71(8):936–942.
315. De Vries ALC, Noens ILJ, Cohen-Kettenis PT, van Berckelaer-Onnes IA, Doreleijers TA. Autism spectrum disorders in gender dysphoric children and adolescents. *J Autism Dev Disord.* 2010;40(8):930–936.
316. Hisle-Gorman E, Landis CA, Susi A, Schvey NA, Gorman GH, Nylund CM, et al. Gender dysphoria in children with autism spectrum disorder. *LGBT Heal.* 2019;6(3):95–100.
317. VanderLaan DP, Postema L, Wood H, Singh D, Fantus S, Hyun J, et al. Do

- children with gender dysphoria have intense/obsessional interests? J Sex Res. 2015;52(2):213–219.
318. Zucker KJ, Nabbijohn AN, Santarossa A, Wood H, Bradley SJ, Matthews J, et al. Intense/obsessional interests in children with gender dysphoria: A cross-validation study using the Teacher’s Report Form. Child Adolesc Psychiatry Ment Health. 2017;11(1):1–8.
319. Leef JH, Brian J, VanderLaan DP, Wood H, Scott K, Lai M-C, et al. Traits of autism spectrum disorder in school-aged children with gender dysphoria: A comparison to clinical controls. Clin Pract Pediatr Psychol. 2019;7(4):383.
320. Skagerberg E, Di Ceglie D, Carmichael P. Brief report: Autistic features in children and adolescents with gender dysphoria. J Autism Dev Disord. 2015;45(8):2628–2632.
321. Akgül GY, Ayaz AB, Yildirim B, Fis NP. Autistic traits and executive functions in children and adolescents with gender dysphoria. J Sex Marital Ther. 2018;44(7):619–626.
322. VanderLaan DP, Leef JH, Wood H, Hughes SK, Zucker KJ. Autism spectrum disorder risk factors and autistic traits in gender dysphoric children. J Autism Dev Disord. 2015;45(6):1742–1750.
323. Tateno M, Tateno Y, Saito T. Comorbid childhood gender identity disorder in a boy with Asperger syndrome. Psychiatry Clin Neurosci. 2008;62(2):238.
324. Cohen-Kettenis PT, Van Goozen SHM. Sex reassignment of adolescent transsexuals: a follow-up study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1997;36(2):263–271.
325. Turan Ş, Gökler ME, Yıldırım A, Kavla Y, Tarakçıoğlu MC. Utrecht Cinsiyet Disforisi Ölçeği’nin Türkçe Uyarlamasının Geçerlik ve Güvenilirlik Çalışması. In: 56. Ulusal Psikiyatri Kongresi Bildiri Özetleri; 2020 Aralık 18-20 ;çevrimiçi kongre. p.76.
326. Steensma TD. The Utrecht Gender Dysphoria Scale: A validation study. In: *From Gender Variance to Gender Dysphoria: Psychosexual Development of Gender Atypical Children and Adolescents*. 2013. Ridderprint: 41–56.
327. Blanchard JJ, Aghevli M, Wilson A, Sargeant M. Developmental instability in social anhedonia: An examination of minor physical anomalies and clinical characteristics. Schizophr Res. 2010;118(1–3):162–167.
328. Waldrop M, Halverson C, Shetterley K. Manual for the Assessment of Minor

- Physical Anomalies. (Rev. Ed.). Unpubl manuscript, University Georg. 1989.
329. Köse S, Bora E, Erermis S, Aydin C. Otizm-Spektrum Anketi Türkçe formunun psikometrik özellikleri*/Psychometric features of Turkish version of Autism-Spectrum Quotient. *Anadolu Psikiyatr Derg.* 2010;11(3):253.
 330. Blanchard R. Typology of male-to-female transsexualism. *Arch Sex Behav.* 1985;14(3):247–261.
 331. Blanchard R. Nonhomosexual gender dysphoria. *J Sex Res.* 1988;24(1):188–193.
 332. Kondrashov A. The rate of human mutation. *Nature.* 2012;488(7412):467–468.
 333. Sandin S, Hultman CM, Klevzon A, Gross R, MacCabe JH, Reichenberg A. Advancing maternal age is associated with increasing risk for autism: a review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2012;51(5):477–486.
 334. Saha S, Barnett AG, Foldi C, Burne TH, Eyles DW, Buka SL, et al. Advanced paternal age is associated with impaired neurocognitive outcomes during infancy and childhood. *PLoS Med.* 2009;6(3):e1000040.
 335. Burstyn I, Sithole F, Zwaigenbaum L. Autism spectrum disorders, maternal characteristics and obstetric complications among singletons born in Alberta, Canada. *Chronic Dis Can.* 2010;30(4):125–134.
 336. Kahraman KB, Topcu Z, Yavuz D, Direnc E, Erdogdu AB. Autistic traits, emotional recognition and empathy in adolescents with gender dysphoria. *Dusunen Adam.* 2021;34(4):329–336.
 337. Stagg SD, Vincent J. Autistic traits in individuals self-defining as transgender or nonbinary. *Eur psychiatry.* 2019;61:17–22.
 338. Warrier V, Greenberg DM, Weir E, Buckingham C, Smith P, Lai M-C, et al. Elevated rates of autism, other neurodevelopmental and psychiatric diagnoses, and autistic traits in transgender and gender-diverse individuals. *Nat Commun.* 2020;11(1):1–12.
 339. Turban JL, van Schalkwyk GI. “Gender dysphoria” and autism spectrum disorder: Is the link real? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2018.
 340. Kallitsounaki A, Williams D. Mentalising moderates the link between autism traits and current gender dysphoric features in primarily non-autistic, cisgender individuals. *J Autism Dev Disord.* 2020;50(11):4148–4157.

341. van der Miesen AIR, de Vries ALC, Steensma TD, Hartman CA. Autistic symptoms in children and adolescents with gender dysphoria. *J Autism Dev Disord.* 2018;48(5):1537–1548.
342. Baams L, Beek T, Hille H, Zevenbergen FC, Bos HMW. Gender nonconformity, perceived stigmatization, and psychological well-being in Dutch sexual minority youth and young adults: A mediation analysis. *Arch Sex Behav.* 2013;42(5):765–773.
343. Holt V, Skagerberg E, Dunsford M. Young people with features of gender dysphoria: Demographics and associated difficulties. *Clin Child Psychol Psychiatry.* 2016;21(1):108–118.
344. Mazzoli F, Cassioli E, Ristori J, Castellini G, Rossi E, Cocchetti C, et al. Apparent autistic traits in transgender people: a prospective study of the impact of gender-affirming hormonal treatment. *J Endocrinol Invest.* 2022;45(11):2059–2068.
345. Kung KTF. Autistic traits, systemising, empathising, and theory of mind in transgender and non-binary adults. *Mol Autism.* 2020;11(1):1–8.
346. Auyeung B, Baron-Cohen S, Ashwin E, Knickmeyer R, Taylor K, Hackett G. Fetal testosterone and autistic traits. *Br J Psychol.* 2009;100(1):1–22.
347. Bejerot S, Humble MB, Gardner A. Endocrine disruptors, the increase of autism spectrum disorder and its comorbidity with gender identity disorder—a hypothetical association. *Int J Androl.* 2011;34(5pt2):e350–e350.
348. Ruzich E, Allison C, Smith P, Watson P, Auyeung B, Ring H, et al. Measuring autistic traits in the general population: a systematic review of the Autism-Spectrum Quotient (AQ) in a nonclinical population sample of 6,900 typical adult males and females. *Mol Autism.* 2015;6(1):1–12.
349. Griffiths TD, Sigmundsson T, Takei N, Frangou S, Birkett PB, Sharma T, et al. Minor physical anomalies in familial and sporadic schizophrenia: the Maudsley family study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;64(1):56–60.
350. Compton MT, Bollini AM, Mack LM, Kryda AD, Rutland J, Weiss PS, et al. Neurological soft signs and minor physical anomalies in patients with schizophrenia and related disorders, their first-degree biological relatives, and non-psychiatric controls. *Schizophr Res.* 2007;94(1–3):64–73.
351. Varga E, Hajnal A, Soós A, Hegyi P, Kovács D, Farkas N, et al. Minor physical anomalies in bipolar disorder—A meta-analysis. *Front Psychiatry.*

2021;12:598734.

352. Deutsch CK, Matthysse S, Swanson JM, Farkas LG. Genetic latent structure analysis of dysmorphology in attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1990;29(2):189–194.
353. Steg JP, Rapoport JL. Minor physical anomalies in normal, neurotic, learning disabled, and severely disturbed children. *J Autism Child Schizophr*. 1975;5(4):299–307.
354. Smith ES, Junger J, Derntl B, Habel U. The transsexual brain—A review of findings on the neural basis of transsexualism. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;59:251–266.
355. Rametti G, Carrillo B, Gómez-Gil E, Junque C, Segovia S, Gomez Á, et al. White matter microstructure in female to male transsexuals before cross-sex hormonal treatment. A diffusion tensor imaging study. *J Psychiatr Res*. 2011;45(2):199–204.
356. Hahn A, Kranz GS, Küblböck M, Kaufmann U, Ganger S, Hummer A, et al. Structural connectivity networks of transgender people. *Cereb Cortex*. 2015;25(10):3527–3534.
357. Smith E, Junger J, Pauly K, Kellermann T, Neulen J, Neuschaefer-Rube C, et al. Gender incongruence and the brain—Behavioral and neural correlates of voice gender perception in transgender people. *Horm Behav*. 2018;105:11–21.
358. Feusner JD, Dervisic J, Kosidou K, Dhejne C, Bookheimer S, Savic I. Female-to-male transsexual individuals demonstrate different own body identification. *Arch Sex Behav*. 2016;45(3):525–536.
359. Mills KL, Goddings A-L, Herting MM, Meuwese R, Blakemore S-J, Crone EA, et al. Structural brain development between childhood and adulthood: Convergence across four longitudinal samples. *Neuroimage*. 2016;141:273–281.
360. Kauffman RP, Guerra C, Thompson CM, Stark A. Concordance for Gender Dysphoria in Genetic Female Monozygotic (Identical) Triplets. *Arch Sex Behav*. 2022;51(7):3647–3651.
361. Ristori J, Cocchetti C, Romani A, Mazzoli F, Vignozzi L, Maggi M, et al. Brain sex differences related to gender identity development: Genes or hormones? *Int J Mol Sci*. 2020;21(6):2123.
362. Dessens AB, Cohen-Kettenis PT, Mellenbergh GJ, Poll NVD, Koppe JG, Boer

- K. Prenatal exposure to anticonvulsants and psychosexual development. *Arch Sex Behav.* 1999;28(1):31–44.
363. Troisi R, Palmer JR, Hatch EE, Strohsnitter WC, Huo D, Hyer M, et al. Gender identity and sexual orientation identity in women and men prenatally exposed to diethylstilbestrol. *Arch Sex Behav.* 2020;49(2):447–454.
364. Reinisch JM, Mortensen EL, Sanders SA. Prenatal exposure to progesterone affects sexual orientation in humans. *Arch Sex Behav.* 2017;46(5):1239–1249.
365. Green R, Young R. Hand preference, sexual preference, and transsexualism. *Arch Sex Behav.* 2001;30(6):565–574.
366. Zucker KJ, Beaulieu N, Bradley SJ, Grimshaw GM, Wilcox A. Handedness in boys with gender identity disorder. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip.* 2001;42(6):767–776.
367. Hepper PG, Wells DL, Lynch C. Prenatal thumb sucking is related to postnatal handedness. *Neuropsychologia.* 2005;43(3):313–315.
368. Cohen-Kettenis PT, Van Goozen SHM, Doorn CD, Gooren LJG. Cognitive ability and cerebral lateralisation in transsexuals. *Psychoneuroendocrinology.* 1998;23(6):631–641.
369. Gourion D, Goldberger C, Bourdel M-C, Bayle FJ, Millet B, Olie J-P, et al. Neurological soft-signs and minor physical anomalies in schizophrenia: differential transmission within families. *Schizophr Res.* 2003;63(1–2):181–187.

8. EKLER

EK-1: Sosyodemografik Veri Formu

SOSYODEMOGRAFIK VERİ FORMU

Adı-Soyadı:			
Yaşı:	CD başlangıç yaşı:	Başvuru Yaşı:	
Biyolojik cinsiyeti: 1. Kadın ☐ 2. Erkek ☐			
Cinsiyet kimliği (Gender Identity): 1. Erkek ☐ 2. Kadın ☐			
Eğitimi (yıl) : 1. İlköğretim ☐ 2. Lise ☐ 3. Ön lisans ☐ 4. Lisans ☐			
Medeni durum: 1. Bekar ☐ 2. Evli ☐ 3. Dul ☐ 4. Boşanmış ☐			
Kiminle yaşıyor: 1. Ailesi ☐ 2. Yalnız ☐ 3. Partner ☐ 4. Arkadaşları ☐			
Meslek: 1.Yüksek eğitim gerektiren ☐ 2. Düşük eğitim gerektiren ☐ 3. İşsiz ☐ 4. Öğrenci ☐			
Çalışma durumu: 1.Halen çalışıyor ☐ 2. Çalışmıyor ☐ 3. Hiç çalışmamış ☐			
Cinsel Yönelim: 1. Erkek ☐ 2. Kadın ☐ 3. Hem erkek hem kadın ☐ 4. Ne erkek ne kadın ☐ 5. Diğer ☐			
Herhangi bir nedenden dolayı psikiyatrik başvuru: 1. Var ☐ 2. Yok ☐			
Hormon tedavisi alma durumu: 1. Halen kullanmakta ☐ 2. Daha önceden kullanmış ☐ 3. Hiç kullanmamış ☐			
Hormon tedavisi süresi (Ay olarak):			
Boy:	Doğumda anne yaşı:	Baba yaşı:	Kullanılan el:
Alkol kullanımı var mı? 1. Evet ☐ 2. Hayır ☐			
Madde kullanımı var mı? 1. Evet ☐ 2. Hayır ☐			
Doğumda komplikasyon: 1. Var ☐ 2. Yok ☐			
Doğum zamanı: 1. Preterm ☐ 2. Term ☐ 3. Postterm ☐			
Doğum şekli: 1.C/S ☐ 2. Normal ☐			
Annede Gestasyonel Diyabet öyküsü: 1. Var ☐ 2. Yok ☐ 3. Bilinmiyor ☐			
Yardımcı Üreme Tekniği ile Fertilizasyon : 1. Var ☐ 2. Yok ☐			
Anne baba arasında akraba evliliği: 1. Var ☐ 2. Yok ☐			
Birinci derece akrabada psikiyatrik (nörogelişimsel) hastalık varlığı: 1. Dehb ☐ 2. Otizm ☐ 3. Epilepsi ☐ 4. Şizofreni ☐ 5. Bipolar boz. ☐ 6. Zeka geriliği ☐			
Gebelikte annede alkol kullanımı: 1.Var ☐ 2.Yok ☐			
Gebelikte annenin ilaç kullanımı: 1.Var ☐ 2.Yok ☐			

EK-2: Utrecht Cinsiyet Disforisi Ölçeği (UCDÖ)

Utrecht Cinsiyet Disforisi Ölçeği - Erkekten Kadına Versiyonu

Aşağıdaki soruların karşısında 1 ve 5 arasında size en uygun puanı yuvarlak içine alınız.

1	2	3	4	5
Tamamen katılıyorum	Kısmen katılıyorum	Kararsızım	Pek katılmıyorum	Kesinlikle katılmıyorum

- (1) Bir delikanlı/erkek olarak yaşamak zorunda kalırsam hayatımın bir anlamı kalmaz. [1] [2] [3] [4] [5]
- (2) Biri bana bir delikanlı/erkek gibi muamele ettiği zamanlarda hep incindiğimi hissedirim. [1] [2] [3] [4] [5]
- (3) Biri beni delikanlı/erkek şeklinde çağırırsa mutsuz hissedirim. [1] [2] [3] [4] [5]
- (4) Bir erkek bedenine sahip olduğum için mutsuz hissedirim. [1] [2] [3] [4] [5]
- (5) Her zaman bir erkek olarak kalacağım fikri bana çöküntü hissi verir. [1] [2] [3] [4] [5]
- (6) Bir delikanlı/erkek olduğum için kendimden nefret ederim. [1] [2] [3] [4] [5]
- (7) Her zaman ve her yerde, bir delikanlı/erkek gibi davranıyor olmaktan rahatsızlık hissedirim. [1] [2] [3] [4] [5]
- (8) Hayatım, sadece bir kadın olarak yaşamaya değer olurdu. [1] [2] [3] [4] [5]
- (9) Çişimi ayakta yapmaktan hoşlanmam. [1] [2] [3] [4] [5]
- (10) Daha fazla erkek gibi görünmeme neden olduğu için sakallarımın uzamasından memnun değilim. [1] [2] [3] [4] [5]
- (11) Cinsel organımda sertleşme olması hoşuma gitmiyor. [1] [2] [3] [4] [5]
- (12) Bir delikanlı/erkek olarak yaşamaktansa yaşamamak daha iyi olurdu. [1] [2] [3] [4] [5]

Utrecht Cinsiyet Disforisi Ölçeği - Kadından Erkeğe Versiyonu

Aşağıdaki soruların karşısında 1 ve 5 arasında size en uygun puanı yuvarlak içine alınız.

1	2	3	4	5
Tamamen katılıyorum	Kısmen katılıyorum	Kararsızım	Pek katılmıyorum	Kesinlikle katılmıyorum

- (1) Bir delikanlı/erkek gibi davranmayı tercih ederim. [1] [2] [3] [4] [5]
- (2) Biri bana bir kız/kadın gibi muamele ettiği zamanlarda hep incindiğimi hissedirim. [1] [2] [3] [4] [5]
- (3) Bir kız/kadın olarak yaşamayı seviyorum. [1] [2] [3] [4] [5]
- (4) Bana sürekli bir delikanlı/erkek gibi davranılmasını isterim. [1] [2] [3] [4] [5]
- (5) Bana bir delikanlının/erkeğin hayatı bir kızın/kadının hayatından daha ilgi çekici gelir. [1] [2] [3] [4] [5]
- (6) Bir kız/kadın gibi davranmak zorunda olduğum için kendimi mutsuz hissedirim. [1] [2] [3] [4] [5]
- (7) Bir kız/kadın olarak yaşamak benim için olumlu bir şeydir. [1] [2] [3] [4] [5]
- (8) Aynada bedenimi çıplak bir şekilde görmek hoşuma gider. [1] [2] [3] [4] [5]
- (9) Cinsel açıdan bir kız/kadın gibi davranmaktan hoşlanırım. [1] [2] [3] [4] [5]
- (10) Kendimi bir kız/kadın gibi hissettirdiği için adet görmekten nefret ederim. [1] [2] [3] [4] [5]
- (11) Göğüslerimin olmasından nefret ederim. [1] [2] [3] [4] [5]
- (12) Keşke bir delikanlı/erkek olarak doğmuş olsaydım. [1] [2] [3] [4] [5]

EK-3: Waldrop Minör Fiziksel Anomali Ölçeği (WMFAÖ)

MODİFİYE WALDROP MİNÖR FİZİKSEL ANOMALİ FORMU

1) BAŞ-SAÇ		
	VAR	YOK
A. Elektriklenen saç		
Taranmayacak kadar yumuşak (diken diken)	2	
Tarandıktan kısa süre sonra eski haline dönen yumuşak saç	1	
B. İki veya daha fazla saç döneri (normali saat yönü)		
C. Baş çevresi (cm)		
$\text{.....} > 1.5 \text{ SD}$	2	
$1.0 < \text{.....} < 1.5 \text{ SD}$	1	
2) GÖZLER		
A. Epikantus (İç kantusta deri katlantısı)		
Tamamen kaplamış	2	
Kısmen kaplamış	1	
B. Hipertelorizm (cm)		
$\text{.....} > 1.5 \text{ SD}$	2	
$1.0 < \text{.....} < 1.5 \text{ SD}$	1	
3) KULAKLAR		
A. Düşük yerleşimli kulak (Kulağın kafatasına tutunan kısmı iç kantustan çizilen hayali çizginin ne kadar altında)		
Kulak çizilen çizginin altındaysa	2	
Çizilen çizgi kulağın üst dörtte birine denk gelirse	1	
Çizilen çizgi kulağın alt dörtte üçüne denk gelirse		Anomali yok
B. Yapışık kulak memesi		
Kulak memesi yukarı ve başın tepesine doğru uzanan	2	
Boynun arkasına doğru uzanan	1	
C. Malforme kulak		
D. Asimetrik kulak (Morfoloji normal, ancak boyu ve kafadan çıkma şekli farklı)		
E. Yumuşak ve bükülebilir kulak (Eski haline dönme durumuna göre)		
4) AĞIZ		
A. Yüksek yerleşimli damak (30 derece açıyla ışık verildiğinde tavan görülmüyorsa)		
Yüksek damak	2	
Düz ve dar damak	1	
B. Yarıklı Dil		
C. Pürüzsüz dil		
5) ELLER		
A. 5. Parmağın kıvrımlı olması		
Belirgin kıvrık olması	2	
Hafifçe kıvrık olması	1	
B. Avuç içinde tek transvers çizgi		
6) AYAKLAR		
A. 3. parmağın 2. parmaktan uzun olması		
Belirgin uzun olması	2	
Eşit olması	1	
B. 2-3 Parmak arası sindaktili		
C. Sandal gap		

EK-4: Otizm Spektrum Anketi (OSA)

OA

TÜM BİLGİLER KESİNLİKLE GİZLİ TUTULACAKTIR

İsim :
Doğum Tarihi :

Cinsiyet :
Bugünün Tarihi :

Anketi Nasıl Dolduracaksınız ?

Aşağıda bazı ifadelerin listesi bulunmaktadır. Lütfen her ifadeyi *çok dikkatli* okuyunuz ve hangi şiddetle kabul veya red ettiğinizi, cevabınızı daire içine alarak oranlayınız.

LÜTFEN AŞAĞIDAKİ HİÇBİR İFADEYİ BOŞ BIRAKMAYINIZ

Örnekler :

Ö.1 : Risk almaya istekliyimdir.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
Ö.2 : Tavla, okey gibi oyunları oynamayı severim.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
Ö.3 : Müzik aleti çalmayı öğrenmenin kolay olduğunu düşünürüm.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
Ö.4 : Diğer kültürleri etkileyici bulurum.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum

1-) İşleri tek başıma yapmaktansa başkaları ile birlikte yapmayı tercih ederim.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
2-) İşleri tekrar tekrar aynı şekilde yapmayı tercih ederim.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
3-) Hayal ederek zihnimde bir resim yaratmak benim için kolaydır.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
4-) Sıklıkla bir işe diğer işleri gözden kaçırarak kadar kendimi kaptırırım.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
5-) Sıklıkla diğerlerinin dikkat etmedikleri durumlarda, ben küçük gürültülere dikkat ederim.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
6-) Genellikle araba plakalarına veya benzer sıralı bilgilere dikkat ederim.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum

7-) Ben nazık olduğumu düşünsem de, diğer insanlar sıklıkla söylediklerimin kaba olduğunu belirtiyorlar.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
8-) Bir hikaye okurken, karakterlerin neye benzediklerini kolaylıkla hayal edebilirim.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
9-) Olayların tarihlerini bilmekten çok hoşlanırım.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
10-) Sosyal bir ortamda, farklı insanların konuşmalarını kolaylıkla takip edebilirim.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
11-) Sosyal ortamlarda rahat ederim.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
12-) Diğerlerinin dikkat etmediği ayrıntılara dikkat etme eğilimindeyim.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
13-) Kütüphaneye gitmeyi bir partiye tercih ederim.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
14-) Hikaye uydurmak bana kolay gelir.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
15-) Cansız şeylerden çok insanlar ilgimi çeker.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
16-) Derin ilgi alanlarım vardır ancak ya sürdürmezsem diye üzülürüm.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
17-) Sosyal muhabbetten (lak-lak) hoşlanırım.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
18-) Ben konuşurken, başkalarının söze girmek istediklerini hiç fark etmiyorum.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
19-) Rakamlarla ilgilenirim.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
20-) Bir hikaye okurken karakterlerin niyetlerini çıkarsamak bana zor gelir.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
21-) Kurgu okumaktan özellikle hoşlanmam (yazar tarafından hayal edilerek yazılmış hikaye, roman gibi eserler).	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
22-) Yeni arkadaşlar edinmeyi zor bulurum.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
23-) Her zaman işlerdeki kalıplara dikkat ederim.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
24-) Tiyatroya gitmeyi, müzeye gitmeye tercih ederim.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
25-) Günlük rutinim (alıştığım günlük düzenimin) bozulması beni üzmez.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum

26-) Sık sık sohbetin akışını nasıl sürdüreceğimi bilmediğimi düşünürüm.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
27-) Birisi benimle konuşuyorken "satır aralarımı okumayı" kolay bulurum.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
28-) Resmin bütününe, genellikle küçük ayrıntılardan daha çok konsantre olurum.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
29-) Telefon numaralarını hatırlamada çok iyi değilimdir.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
30-) Bir durum veya bir insanın görünüşündeki küçük değişikliklere sıklıkla dikkat etmem.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
31-) Beni dinleyen biri sıkılmaya başladıysa bunu hissedebilirim.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
32-) Bir defada birden çok şey yapmak bana kolay gelir.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
33-) Telefonda konuşurken, konuşma sırasının ne zaman bende olduğundan emin olamam.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
34-) İşleri spontan (içimden geldiği gibi) olarak yapmaktan hoşlanırım.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
35-) Şakanın püf (can alıcı) noktasını en son anlayan sıklıkla benimdir.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
36-) Kişinin sadece yüzüne bakarak, ne düşündüğünü veya hissettiğini çıkarsamayı kolay bulurum.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
37-) Eğer birisi yapmakta olduğum işi bölerse o işe çok çabuk geri dönebilirim.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
38-) Sosyal muhabbette iyiyimdir.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
39-) İnsanlar sıklıkla sürekli aynı şey üzerinde uğraştığını söylerler.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
40-) Küçükken, diğer çocuklar ile rol yapmayı da içeren oyunlar oynamaktan hoşlanırdım.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
41-) Bazı şeylerin kategorileri (sınıfları) hakkında bilgi toplamayı severim (örn; araba tipleri, kuş tipleri, tren tipleri, bitki tipleri vs..).	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum

42-) Başka biri gibi olmanın neye benzeyebileceğini hayal etmek bana zor gelir.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
43-) Katıldığım etkinlikleri özenle planlamaktan hoşlanırım.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
44-) Önemli günlerden (doğum günü partisi, düğün,...) hoşlanırım.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
45-) İnsanların niyetlerini anlamak bana zor gelir.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum

46-) Yeni durumlar beni kaygılandırır.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
47-) Yeni insanlarla tanışmaktan hoşlanırım.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
48-) İyi bir diplomatımdır (insan ilişkilerinde her iki tarafı da idare edip çıkarlarımı korumayı bilirim).	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
49-) İnsanların doğum günlerini hatırlamakta iyi değilimdir.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
50-) Çocuklarla rol yapmayı da içeren oyunlar oynamak bana çok kolay gelir.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum

Bu anketi doldurduğunuz için teşekkür ederiz. Lütfen, istediğiniz yanıtı seçtiğinizi ikinci kez kontrol etmek için yanıtlarınızı gözden geçiriniz.....