



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

**CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU NEDENİYLE
MULTİDİSİPLİNER DEĞERLENDİRMEYE ALINAN
OLGULARIN TANI VE İZLEMİNDE KLİNİK
BULGULARININ
RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

Dr. Mammad MAMMADLI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN - 2024



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

**CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU NEDENİYLE
MULTİDİSİPLİNER DEĞERLENDİRMEYE ALINAN
OLGULARIN TANI VE İZLEMİNDE KLİNİK
BULGULARININ
RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

**Dr. Mammad MAMMADLI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Leyla AKIN**

SAMSUN - 2024

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanması ve yürütülmesinde yolumu aydınlatan, yoğun iş temposunda bana vaktini ayıran, tezimin her aşamasında yanımda olan sevgili tez hocam Prof. Dr. Leyla AKIN hocama, Uzmanlık eğitimi süresince her zaman bizlerle bilgi ve deneyimlerini paylaşan, desteklerini esirgemeyen, anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Ayhan DAĞDEMİR başta olmak üzere eğitimime katkıda bulunan tüm değerli hocalarıma ve öğretim üyelerine teşekkür ederim. Özellikle, bu yolda benimle aynı kaderi paylaşan sevgili arkadaşlarım Melis Eyupoğlu'na ve Tuba Karaca'ya içten teşekkürlerimi sunmak isterim. Bu süreçte, deneyimlerini benimle paylaşan Mehmet Kazan, Ahmet Farid Nazari, Edanur İşçimen, Khuraman Haydarova ve Şefiga İbrahimli gibi değerli meslektaşlarıma minnettarlığımı belirtmek istiyorum. Ayrıca, kişisel ve profesyonel hayatımda bana destek olan sevgili eşim İsmethanım Hasanova'ya ve bu süreçte birlikte geçireceğimiz vaktinden çaldığım canım oğluma özel bir teşekkür borçluyum. Onların sabrı, anlayışı ve sevgisi, bu yoğun süreçte beni ayakta tutan en büyük güç oldu.

Dr. Mammad MAMMADLI

Mart 2024

BEYAN

“Cinsiyet gelişim bozukluğu nedeniyle multidisipliner değerlendirmeye alınan olguların tanı ve izleminde klinik bulgularının retrospektif olarak incelenmesi” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarına ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr.Mammad MAMMADLI

ÖZET

Amaç: Cinsiyet gelişim bozukluğu (CGB) cinsiyet kromozom yapısı, gonadlar veya anatomik yapının birbiriyle uyumsuz olduğu konjenital durumlar olarak tanımlanmaktadır. Bu çalışmada kliniğimizde CGB tanısı ile izlenen olguların klinik ve laboratuvar bulgularını retrospektif olarak incelemek, etiyolojik dağılımı belirlemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda 2009-2023 yılları arasında CGB tanısı nedeniyle multidisipliner değerlendirilmeye alınan hastaların medikal bilgileri geriye dönük olarak incelendi. Olgular, Chicago sınıflamasına göre; cinsiyet kromozom bozukluğuna bağlı CGB, 46,XX CGB ve 46,XY CGB olmak üzere üç ayrı grupta incelendi.

Bulgular: CGB tanısı ile izlenen toplam 131 olgu çalışmaya alındı. Karyotip sonuçlarına göre 24 olgu (%18,3) 46,XX CGB, 100 olgu (%76,3) 46,XY CGB ve 7 olgu (%5,3) ise cinsiyet kromozom bozukluğuna bağlı CGB olarak belirlendi. Olguların başvuru yaşı 2 gün ile 17,5 yaş arasında (ortanca yaş 4,6 ay) idi. Cinsiyet kromozom bozukluğuna bağlı CGB grubunda dört olgu Klinefelter sendromu, üç olgu ise karma gonadal disgenezi tanısı aldı. 46,XX CGB grubunda etiyolojide %4,1 gonadal gelişim bozukluğu, %75 androjen fazlalığı %16,7 diğer nedenler saptandı. 46,XY CGB grubunda ise, %21 gonadal gelişim bozukluğu, %29 androjen etkisinde bozukluk, %30 androjen sentez bozukluğu, %21 diğer nedenler kaynaklı CGB olguları bulunmaktaydı.

Sonuç: Bu çalışmadaki CGB olgu serisinde sıklığa göre tanı dağılımı sırasıyla, 46,XY CGB, 46,XX CGB ve cinsiyet kromozom bozukluğuna bağlı CGB olarak bulundu. 46,XX CGB olguları arasında en sık etiyolojik tanı 21-hidroksilaz eksikliği idi. 46,XY CGB olgularında ise en sık rastlanan tanı androjen duyarsızlık sendromu idi. 46,XY CGB olguları, gelişmiş genetik tarama testlerine rağmen kesin tanı konulmasında en zorlanılan grup idi.

Anahtar Kelimeler: Cinsiyet gelişim bozukluğu, kuşkulu genital yapı, 46,XY CGB, 46,XX CGB, cinsiyet kromozom bozukluğuna bağlı CGB

ABSTRACT

Objective: Disorders of sex development (DSD) are defined as congenital conditions in which sex chromosome structure, gonads, or anatomical structure are incompatible with each other. In this study, we aimed to retrospectively examine the clinical and laboratory findings of the patients who were followed up with a diagnosis of DSD in our clinic to determine the etiologic distribution.

Materials and Methods: We conducted a retrospective review of patient records from the Department of Pediatrics, Division of Pediatric Endocrinology, Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine, covering the period between 2009 and 2023. According to the Chicago classification, patients were categorized into three groups: sex chromosome DSD, abnormalities, 46,XX DSD and 46,XY DSD.

Results: Among the karyotype results of 131 patients with DSD, 24 cases (18.3%) were classified as 46,XX DSD, 100 cases (76.3%) as 46,XY DSD, and 7 cases (5.3%) as DSD due to sex chromosome disorders. The age at presentation ranged from 2 days to 17.5 years, with a median age of 4.6 months. Within the sex chromosome DSD group, four cases were diagnosed with Klinefelter syndrome, and three cases with mixed gonadal dysgenesis. In the 46,XX DSD group, 4.1% had gonadal dysgenesis, 75% had androgen excess, and 16.7% had other causes. Among the 46,XY DSD group, 21% of cases were attributed to gonadal developmental disorders, 29% to androgen action disorders, 30% to androgen synthesis disorders, and 21% to other causes.

Conclusion: In this study, the highest number of cases were as follows: 46,XY DSD, 46,XX DSD, and sex chromosome DSD. The most common etiologic diagnosis among 46,XX DSD cases was 21-hydroxylase deficiency. In 46,XY DSD cases, the most common etiologic diagnosis was androgen insensitivity syndrome. 46,XY DSD cases were the group most difficult to diagnose definitively, despite advanced genetic screening tests.

Keywords: Disorder of sex development, ambiguous genitalia, 46,XY DSD, 46,XX DSD, sex chromosome DSD

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
BEYAN	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Genital Sistem Embriyolojisi.....	2
2.1.1. Gonadlar ve iç genital organların normal gelişimi	2
2.1.1.1. Erkek gonad ve iç genital organ gelişimi	3
2.1.1.2. Dişide gonad ve iç genital organ gelişimi	4
2.1.2. Dış genital organların gelişimi	6
2.1.3. Gonad gelişiminde rol alan genetik etkenler.....	7
2.1.3.1. Testis gelişiminde etkili genetik faktörler	7
2.1.3.2. Over gelişiminde etkili genetik faktörler	8
2.2. Cinsiyet Gelişim Bozuklukları (CGB) ve Sınıflandırma.....	9
2.2.1. Cinsiyet kromozom bozukluğuna bağlı CGB	11
2.2.1.1. Klinefelter sendromu (KS)	11
2.2.1.2. Turner sendromu (TS).....	13
2.2.1.3. Karma gonadal disgenezi (45,XO/46,XY).....	14
2.2.2. 46,XX Cinsiyet gelişim bozukluğu	15
2.2.2.1. Gonad gelişim bozuklukları	15
2.2.2.1.1. 46,XX ovotestiküler CGB (OT-CGB)	15
2.2.2.1.2. 46,XX testiküler CGB	16
2.2.2.1.3. Tam veya kısmi gonadal disgenezi (GD)	17
2.2.2.2. Androjen fazlalığı	18
2.2.2.2.1. Konjenital adrenal hiperplazi (KAH).....	18
2.2.2.2.1.1. 21-hidroksilaz eksikliği (21-OHE).....	18
2.2.2.2.1.2. 3-Beta-hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği (3 β -HSDE).....	22
2.2.2.2.1.4. 11 Beta-hidroksilaz eksikliği (11 β -OHE).....	23
2.2.2.2.2. Glukokortikoid direnci	24
2.2.2.2.3. Fetoplasental aromataz (CYP19) eksikliği.....	24
2.2.2.2.4. Maternal virilizan tümörler ve ilaçları	25
2.2.2.3. Diğer nedenlerle ilişkili 46,XX CGB	26

2.2.3. 46,XY CGB.....	27
2.2.3.1. Gonadal (testiküler) gelişim bozuklukları.....	27
2.2.3.1.1. Tam veya kısmi GD.....	27
2.2.3.1.2. Ovotestiküler CGB.....	28
2.2.3.1.3. Vanishing (kaybolan) testis.....	28
2.2.3.2. Androjen sentez bozuklukları.....	29
2.2.3.2.1. Luteinizan hormon reseptörü (LHR) bozukluğu	29
2.2.3.2.2. Lipoid konjenital adrenal hiperplazi (Lipoid KAH)	30
2.2.3.2.3. Kolesterol yan zincir yıkıcı enzim (P450scc) eksikliği.....	31
2.2.3.2.4. 3-beta hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği (3 β -HSD)	32
2.2.3.2.5. P450 oksidoreduktaz eksikliği (POR eksikliği).....	33
2.2.3.2.6. 17-alfa hidroksilaz eksikliği (17 α -OHE) / 17-20 liyaz eksikliği	34
2.2.3.2.7. 17 Beta-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 3 eksikliği (17 β -HSD3E).....	36
2.2.3.2.8. 5 alfa redüktaz eksikliği (5 α -RE).....	37
2.2.3.3. Androjen etki kusurları.....	38
2.2.3.3.1. Androjen duyarsızlık sendromu (ADS).....	38
2.2.3.4. 46,XY CGB' ye yol açan diğer nedenler.....	40
2.3. CGB' de Tanıya Yaklaşım Nasıl Olmalı?	41
2.4. CGB'deki Cinsiyet Seçimi ve Etik Kurul	42
2.5. CGB' de Cerrahi Kararlar.....	43
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	45
3.1. Çalışma Grubunun Tanımlanması.....	45
3.1.2. Çalışmaya dahil edilme kriterleri	45
3.1.3. Çalışmaya alınmama kriterleri	45
3.2. Veri Toplama ve Dosya Analizi.....	45
3.2.1. İlk başvuru aşamasındaki değerlendirme.....	45
3.2.1.1. Öykü.....	45
3.2.1.2. Fizik muayene bulguları.....	46
3.2.1.3. Özgeçmiş ve soy geçmiş bilgileri.....	46
3.2.1.4. Laboratuvar sonuçları	46
3.2.1.6. Genetik analiz.....	47
3.3. Olguların Sınıflandırılması.....	48
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	48
3.5. Etik Kurul İzni	48
4. BULGULAR.....	49
4.1. Cinsiyet Kromozom Bozukluğuna Bağlı CGB.....	51
4.1.1. Klinefelter sendromu	51
4.1.2. Karma gonadal disgenezi.....	52
4.2. 46, XX CGB	54
4.2.1. Gonadal Disgenezi.....	54

4.2.2. Androjen Fazlalığına Bağlı 46,XX CGB	54
4.2.2.1. 21-Hidroksilaz Eksikliği (21-OHE).....	55
4.2.2.2. Aromataz Eksikliği	57
4.2.3. Diğer Nedenler	57
4.2.3.1. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Sendromu	57
4.2.3.2. Kompleks sendromik formlar.....	57
4.3. 46,XY CGB.....	58
4.3.1. Gonadal gelişim bozukluğu	58
4.3.1.1. Gonadal disgenezi.....	58
4.3.1.2. Testiküler regresyon/vanishing testis sendromu	61
Tablo 11. Vanishing testis tanılı olguların klinik özellikleri (tablo devamı)	63
4.3.2. Androjen Sentez Bozuklukları	63
4.3.2.1. Leydig Hücre Hipoplazisi (LH Duyarsızlığı).....	63
4.3.2.2. 17 beta-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 3 eksikliği (17β-HSD3E) .	63
4.3.2.3. 3 beta hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği (3β-HSDE)	65
4.3.2.4. P450 oksidoreduktaz eksikliği (POR eksikliği)	67
4.3.2.5. 5 alfa redüktaz eksikliği	69
4.3.3. Androjen etkisinde bozukluklar	71
4.3.3.1. TADS.....	71
4.3.3.2. KADS.....	72
4.3.4. Diğer nedenler	74
4.3.4.1. Kompleks sendromik CGB olguları	74
4.3.4.2. Persistan Müller kanalı sendromu	75
5. TARTIŞMA	77
6. SONUÇLAR.....	99
7. KAYNAKLAR.....	102
8. EKLER.....	118
8.1. Orijinallik Raporu	1188

SİMGELER VE KISALTMALAR

11β-OHE	: 11-Beta Hidroksilaz Eksikliği
5α-RE	: 5 α Reküktaz Eksikliği
17α-OHE	: 17-Alfa Hidroksilaz Eksikliği
17-OHP	: 17 Hidroksiprogesteron
17β-HSD3	: 17 β -Hidroksisteroid Dehidrogenaz Tip 3
17β-HSD3E	: 17 β -Hidroksisteroid Dehidrogenaz Tip 3 Eksikliği
21-OHE	: 21 Hidroksilaz Eksikliği
3β-HSD	: 3-Beta Hidroksisteroid Dehidrogenaz
3β-HSDE	: 3-Beta Hidroksisteroid Dehidrogenaz Eksikliği
A	: Androstenedion
ACTH	: Adrenokortikotrop Hormon
ADS	: Androjen Duyarsızlık Sendromu
AMH	: Anti-Müllerian Hormon
AR	: Androjen Reseptörü
Ark.	: Arkadaşları
ASD	: Atrial Septal Defekt
BV	: Basit Virilizan
CBX2	: Chromobox Protein Homolog 2
CGB	: Cinsiyet Gelişim Bozuklukları
DHEA	: Dehidroepiandosteron
DHEAS	: Dehidroepiandosteron Sülfat
DHH	: Desert Hedgehog
DHT	: Dihidrotestesteron
DOC	: 11-Deoksikortikosteron
FOXL2	: Fork-Headbox Protein
FSH	: Follikül Stimulan Hormon
FST	: Folistatin
GATA4	: Gata Bağlayıcı Protein 4
GD	: Gonadal Disgenezi
GnRH	: Gonadotropin-Releasing Hormon

hCG	: Human Koryonik Gonadotropin
IGFR	: İnsülin Büyüme Faktörü Reseptörü
İGF-3	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-3
KADS	: Kısmı Androjen Duyarsızlık Sendromu
KAH	: Konjenital Adrenal Hiperplazi
KS	: Klinefelter Sendromu
LH	: Lüteinizan Hormon
LHCGR	: Lüteinizan Hormon /Koryogonadotropin Hormon Reseptörü
LHR	: Luteinizan Hormon Reseptörü
MRKHS	: Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser Sendromu
MHC	: Major Histokompatibilite Kompleksi
NK	: Nonklasik
OT-CGB	: Ovotestiküler CGB
PGH	: Primitif Germ Hücreleri
PMKS	: Persistan Müllerian Kanal Sendromu
POR	: P450 Oksidoredüktaz
PRA	: Plazma Renin Aktivitesi
RSPO1	: R-Spondin 1
SF1	: Steroidojenik Faktör 1
SRX	: Sex-Determining Region Y
StAR	: Steroidojenik Akut Regülatör Protein
T	: Testosteron
TADS	: Tam Androjen Duyarsızlık Sendromu
TESCO	: Testis Spesifik Sox9 Arttırıcı Çekirdek Element
TGF-B	: Transforme Edici Büyüme Faktör-Beta
TK	: Tuz Kaybettiren
TS	: Turner Sendromu
VSD	: Ventriküler Septal Defekt
WT1	: Wilms Tümör Supressor Gen1

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Dişi ve erkek iç genital organ gelişimi (15, 16).....	3
Şekil 2. Cinsiyet farklılaşması (20).....	6
Şekil 3. Bipotansiyel Gonadal Hücrelerden Over ve Testis Oluşumu (28).....	9
Şekil 4. CGB Tanı Algoritması (29)	42
Şekil 5. CGB olgularının tanı zamanı ve karyotip analizine göre dağılımı	49
Şekil 6. CGB olgularının karyotip dağılımı	50
Şekil 7. ADS veya 5 α -redüktaz eksikliği düşünülen olguların moleküler genetik analizi	68

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. CGB sınıflaması (8).....	10
Tablo 1. CGB sınıflaması (devamı) (8).....	11
Tablo 2. CGB olgularının etiyolojik dağılımı (N:131)	50
Tablo 3. KS olgularının klinik özellikleri	51
Tablo 4. Karma GD olgularının klinik özellikleri	52
Tablo 4. Karma GD olgularının klinik özellikleri (devamı).....	53
Tablo 5. Karma GD olgularının laboratuvar özellikleri	53
Tablo 6. 46,XX CGB olgularının etiyolojik dağılımı (N:24)	54
Tablo 7. 21-OHE tanılı olguların klinik özellikleri (N:17)	56
Tablo 8. 21-OHE tanılı olguların laboratuvar özellikleri	56
Tablo 9. 46,XY CGB olgularında etiyolojik dağılım (N:100).....	58
Tablo 10. 46,XY GD olgularının başvuru anındaki bulguları ve tetkik özellikleri	60
Tablo 10. 46,XY GD olgularının başvuru anındaki bulguları ve tetkik özellikleri (devamı)	61
Tablo 11. Vanishing testis tanılı olguların klinik özellikleri	62
Tablo 12. 17 β -HSD3E olgularının başvuru bulguları ve tetkik özellikleri	64
Tablo 13. 17 β -HSD tanılı olguların hormonal değerleri.....	65
Tablo 14. 3 β -HSD olgularının başvuru bulguları ve klinik özellikleri.....	66
Tablo 15. 3 β -HSD tanılı olguların hormonal değerleri.....	66
Tablo 16. 5 α redüktaz eksikliği olgularının klinik özellikleri	70
Tablo 17. 5 α redüktaz eksikliği olgularının laboratuvar özellikleri.....	71
Tablo 18. ADS olgularının laboratuvar özellikleri	71
Tablo 19. Tam ADS olgularının başvuru bulguları, tetkik özellikleri.....	72
Tablo 20. Kısmi ADS olgularının klinik özellikleri.....	73
Tablo 20. Kısmi ADS olgularının klinik özellikleri (devamı)	74

Tablo 21. Kompleks sendromik CGB olgularının klinik özellikleri.....	75
--	----



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Cinsiyet gelişim bozukluğu (CGB) cinsiyet kromozom yapısı, gonadlar veya anatomik yapının birbiriyle uyumsuz olduğu konjenital durumlar olarak tanımlanmaktadır (1, 2).

CGB'nin insidansı canlı doğumlarda 1:4500 ile 1:5000 arasındadır (3).

CGB'nin etiyolojisi çok yönlüdür ve genetik ve çevresel faktörlerden kaynaklanabilir. Moleküler tetkikler, CGB olgularının kesin tanılarının konulmasında yardımcı olabilir. Bununla birlikte, birçok CGB olgusunda etiyoloji henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (4).

Kuşkulu genital yapıya sahip bir yenidoğanın, multidisipliner bir ekip tarafından değerlendirilmesi ve nihayetinde hasta ve aile ile yakın işbirliği içinde uzun vadeli bir yönetim planı tasarlanması gerekir (5). Her bir hasta için cinsiyet belirleme, cerrahi müdahale, hormonal tedavi ve fertilitenin korunması gibi konularda bireye özgü kararlar verilmelidir (6).

Lawson Wilkins Pediatrik Endokrin Derneği ve Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Derneği uzlaşma grubu tarafından, 2006 yılında CGB için yeni Chicago sınıflandırmasını önerilmiştir. Bu sınıflama doğrultusunda, CGB'leri üç ayrı grupta sınıflandırılır: cinsiyet kromozom bozukluğuna bağlı CGB, 46,XY CGB ve 46,XX CGB (7, 8).

Bu çalışmanın temel amacı, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji Kliniği'nde 2009-2023 tarihleri arasında CGB nedeniyle değerlendirmeye alınan olguların klinik ve laboratuvar bulgularını retrospektif olarak incelemek, etiyolojik dağılımı belirlemek ve elde edilen genetik analiz sonuçlarının klinik bulgularla tutarlılığını değerlendirmektir. Ayrıca, bu olguların takip verilerini literatürle karşılaştırarak Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda cinsiyet gelişimi bozukluğu tanısı alan olguların durum değerlendirmesini yapmak ve gelecekteki araştırmalar için temel bir referans kaynağı oluşturmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

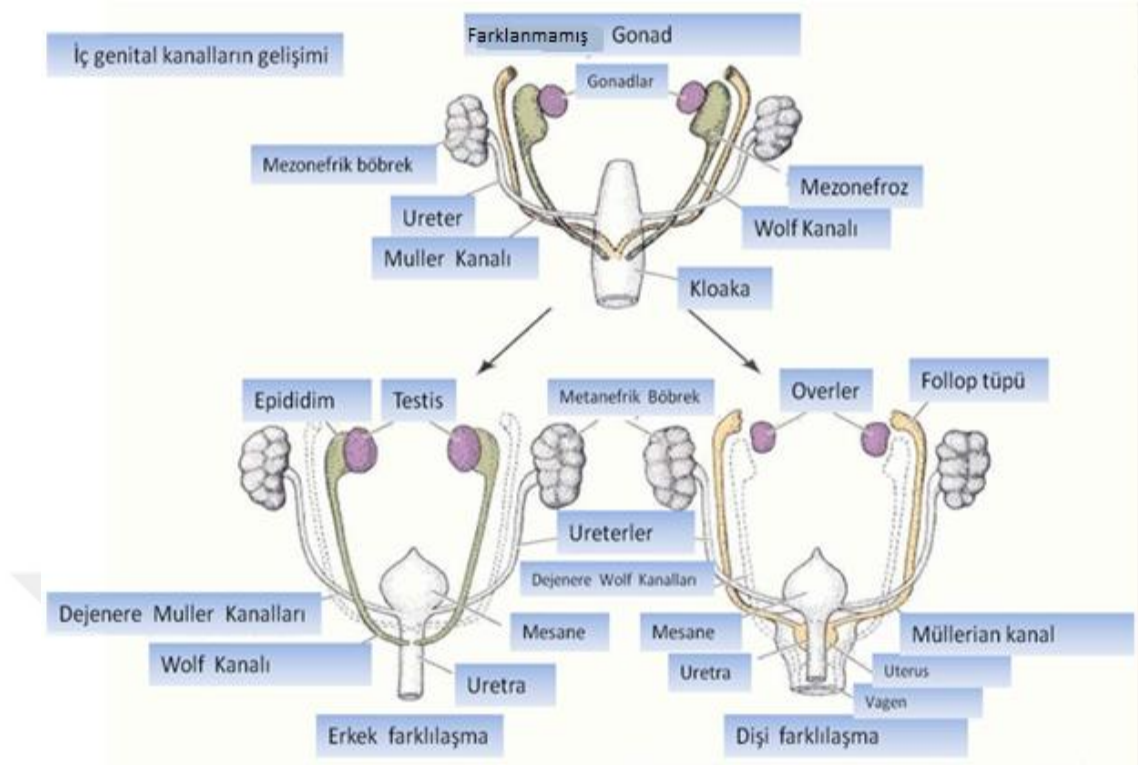
2.1. Genital Sistem Embriyolojisi

Fonksiyonel bir genital sistemin gelişim süreci, bir organizmanın en kritik özelliklerinden biridir. Bireyin genetik mirası, gelişmekte olan gonadlardaki germ hücreleri aracılığıyla gelecek nesillere aktarılır (9). Cinsiyet gelişimi, cinsiyet belirlenmesi ve cinsiyet farklılaşması olmak üzere iki ayrı gelişimsel süreci içermektedir. Cinsiyet belirlenmesi, farklılaşmamış zigotun cinsel olarak dimorfik bir birey (erkek ya da dişi) oluşturacak şekilde yönlendirilmesini ifade eden gelişimsel bir atamayı içerir (10). İnsanlarda kromozomal cinsiyet, döllenme sırasında bir spermin oositteki X kromozomuna bir X ya da Y kromozomu katması yoluyla belirlenir (11). Cinsiyet farklılaşması, cinsel olarak farklılaşmamış gonadların ve genital organların giderek erkek veya dişi özelliklerini kazandığı bir süreçtir (12).

Primitif germ hücreleri (PGH), genital sistem embriyolojisinde pluripotent epiblast hücrelerinden türetilir. İkinci haftada bu hücreler vitreus kesesine hareket eder ve sonunda posterior primitif çizgiye ulaşır (13). Embriyonun sefalokaudal ve lateral katlanmasıyla yolk kesesinin bir kısmı primordial gut oluşturmak üzere kapanır. PGH'ler, lümen içinde hareket ederek epiteli ve mezodermini aşar ve dorsal mezenter boyunca göç ederek genital kabartılara yerleşir. Bu kabartılar kalınlaştıktan sonra embriyonik altıncı haftada farklılaşmamış (bipotent) gonad oluşur. Bipotent gonadlar, cinsiyet kromozomuna bağlı olarak testis veya over gelişimini başlatır (14).

2.1.1. Gonadlar ve iç genital organların normal gelişimi

İnsanlarda embriyonik dönemin ilk 6 haftasında, gonadlar arasında morfolojik olarak herhangi bir farklılık gözlenmez. Bu döneme "farklanmamış veya bipotansiyel gonad evresi" denir (14).



Şekil 1. Dişi ve erkek iç genital organ gelişimi (15, 16)

2.1.1.1. Erkek gonad ve iç genital organ gelişimi

46,XY kromozom yapısına sahip olan embriyoda, Y kromozomunun üzerinde yer alan ve testis gelişimini belirleyen Cinsiyet Belirleyici Bölge Y (Sex determining region Y - SRY) geninin etkisiyle hücreler testis yönlü farklılaşmaya başlar. Paramezonefrik kanalların (Müller kanalları) gelişimi inhibe olurken, mezonefrik kanalların (Wolf kanalları) farklılaşması gerçekleşir (17). Hangi kanalın gerileyeceği veya gelişeceği, Müllerian İnhibe Edici faktör (MIF) diğer adıyla anti-Müllerian hormon (AMH) tarafından belirlenir. AMH, paramezonefrik yapıların gelişiminde inhibe edici bir rol oynar (14). Ek olarak AMH, Leydig hücrelerinin duvarlarındaki androjen reseptörlerinin (AR) sayısını artırarak testosteron (T) seviyelerini etkili bir şekilde kontrol eder (18, 19). Bu şekilde, paramezonefrik yapılar AMH'nın etkisiyle gerilerken, Leydig hücreleri tarafından salgılanan T mezonefrik gelişimi destekler (17).

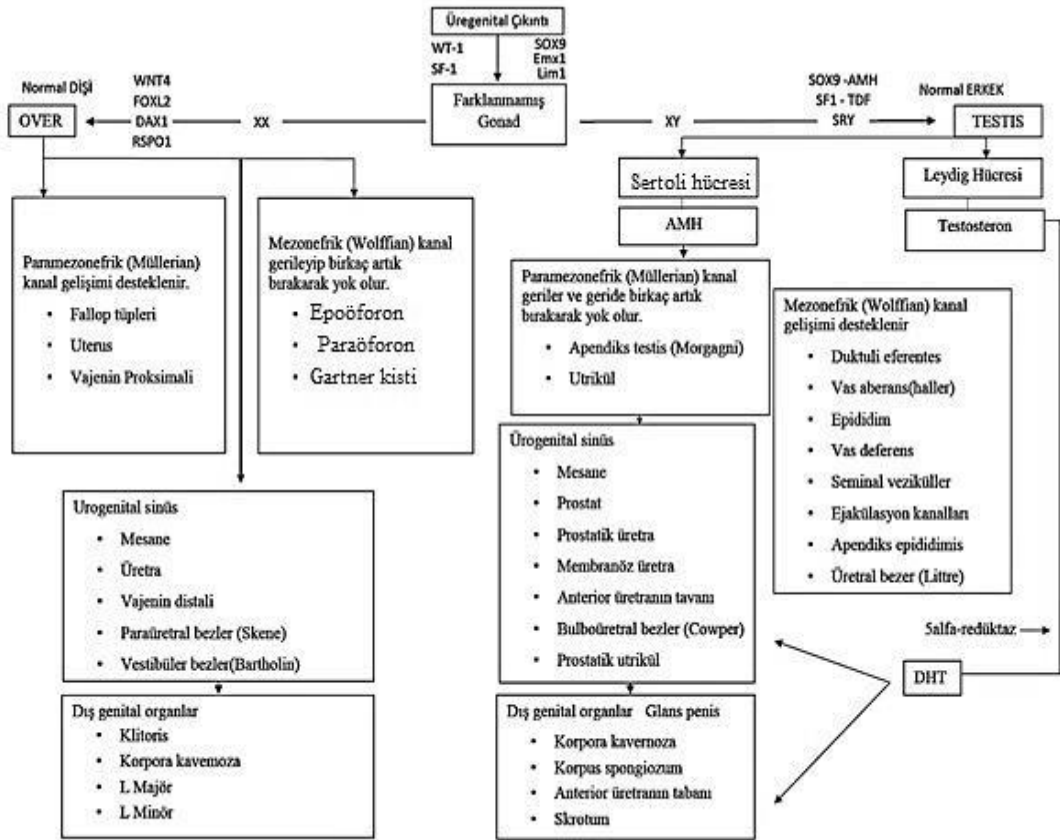
Doğumdan önce testisler inguinal kanaldan geçerek skrotuma inerler. Testisler kaudal bağın genişlemesi ve gubernakulumla yapışmasıyla oluşan bir kese yoluyla kasık bölgesine inerler. Bu süreç embryonal 8 ile 15. günler arasında gerçekleşir. Bu süreçte insülin benzeri büyüme faktörü-3 (İGF-3) ve RXFP2 (relaxin-family peptide-2) aktive olur. Testislerin inişi genellikle gebeliğin 27. ile 30. haftaları arasında başlar ve doğumdan birkaç hafta önce testisler skrotuma iner. Tunika vajinalis, testislerin kasık kanalından geçişi sırasında onları çevreler. Testislerin inguinal bölgeye inişi, karın içi basıncın da etkisi altındadır. Bu aşamaya ayrıca T, dihidrotestosteron (DHT) ve AR aktif olarak katılır (14). Mezonefrik tübül ve primitif gonad altıncı haftada birleşir ve rete testis oluşur. Wolf kanalının üst kısmı epididimi ve alt kısmı vas deferens oluşturur. Kaudal mezonefrik tübüller gerilese de, kranial tübüller mezonefrik kanala bağlı kalır ve rete testis ile birleşip duktus efferensleri geliştirir. Rete testis ile bağlantı kurmayan gerilemiş tübüller paradidimi oluşturur (14). Erkek üreme sistemi, aynı zamanda seminal veziküllerin ve prostatların gelişimi ile karakterize olur. Bu bezlerin gelişiminde epitel ile mezenkim arasındaki etkileşim ve androjenik uyarı önemlidir (13).

2.1.1.2. Dişide gonad ve iç genital organ gelişimi

46,XX kromozomlu diş embriyolarda bipotansiyel gonad gelişerek overlere dönüşür. Primitif cinsiyet kordları, önce overlerin medulla bölgesine yerleşir, ancak daha sonra kaybolur ve yerini yumurtalık medullasını oluşturan vasküler stromaya bırakır. Bu sürecin ardından yedinci haftada kortikal kordlar oluşur. Folikül hücreleri, yüzey epitelinden aşağı göç eden ve germ hücrelerini çevreleyen epitel hücrelerindendir. Oogonia ise medulladaki PGH (primitif germ hücreleri) hücrelerinden oluşur. Birincil oosit hücreleri, oogonia onuncu haftada mayoz bölünmeye girdiğinde oluşur. Folikül hücreleri, birincil folikülleri oluşturan bu hücreleri çevreler. Mayozun diploten evresine kadar oositler bölünmeye devam eder. Bu dönemden sonra puberteye kadar (ovulasyon aşamasına kadar) oositler bölünmeyi durdurur (14). Fetüslerde gelişimin 8. haftasına kadar "Wolf" (mezonefrik) ve "Müller" (paramezonefrik) adı verilen iki grup kanal bulunur. Testis kaynaklı T salgılanmadığında, mezonefrik kanallar regrese olarak epoöforon, paraöforon ve gardner kalıntıları bırakır. Ürogenital kabarıklığın anterolateral yüzeyi üzerindeki

çöломik epitelyumun içe doğru çökmesinden paramezonefrik kanal oluşur. Bu kanal kraniyal uçtan çöломik boşluğuna açılır. Başlangıçta kaudal yönde Müller kanalından geçer, sonra çaprazlar ve kaudomedial yönde gelişimini sürdürür. Uterus kanalları bu kanalların birleşmesi ile oluşur. Ürogenital sinüsün arka duvarına ulaşan birleşik kanallar paramezonefrik tüberkülü oluşturur (14).

Dişi genital organlar Müller kanallarından oluşur. Her kanalın başlangıcında üç bölüm tanımlanmıştır: kranial vertikal bölüm, mezonefrik kanalları kesen yatay bölüm ve kaudal vertikal bölüm. Uterin tüpler Müller kanallarının ilk iki bölümünden oluşur. Distal kısımları zamanla birbirine yaklaşır ve bu noktada pelvik üretra duvarının hafif kalınlaşması nedeniyle sinovajinal tüberkül oluşur. Uterovajinal kanal ise, paramezonefrik kanal sinovajinal tüberkül ile karşılaştığında meydana gelir ve uterus ve vajinanın üst üçte birini oluşturur. Ürogenital sinüsün pelvik duvarında, Müller kanalın solid ucu ona ulaştığında bir sinovajinal ampul oluşur. Sinovajinal ampul hızla çoğalır ve solid vajinal plak oluşturur. Böylelikle beşinci ayda vajinada tam bir kanalizasyon meydana gelir. Vajinayı ürogenital sinüsten ayıran himen adı verilen bir plak vardır. Uterusun sonunda paramezonefrik forniks bulunur. Sonuç olarak, vajinanın üst kısmı uterus kanalından, alt kısmı ise ürogenital sinüsten oluşmaktadır (14).



Şekil 2. Cinsiyet farklılaşması (20)

2.1.2. Dış genital organların gelişimi

Kloakal membran çevresinde, mezenkimal hücreler embriyonik gelişim sırasında kloakal kıvrımlara göç eder. Genital tüberkül bu kıvrımların kranialde birleşmesi ile oluşur. Altıncı haftada kloakal membranlar, üretral ve anal membranlara ayrılırken, kloakal kıvrımlar üretral ve anal kıvrımları oluşturur. Üretral kıvrım kenarından erkeklerde skrotum, dişilerde ise labiya majorlar gelişir (14).

Erkek dış genital yapı farklılaşması sırasında, labioskrotal şişlikler ve üretral kıvrımlar birleşerek orta hatta skrotum ve penisin oluşumunu sağlar. Bu süreç testiküler androjenler tarafından yönetilir ve 9. haftada başlar, 14. haftada tamamlanır. Erkeklerde genital tüberkül androjenlerin etkisiyle penisin büyümesini sağlar (21, 22). Penisin uzaması sırasında üretral kıvrımlar öne doğru hareket ederek üretral oluğun lateral duvarlarını oluşturur. Üretral oluğun epitelyal yüzeyinden

üretal plak gelişir. Penil üretra, üretal kıvrım üretal plak üzerine kapandığında oluşur. Kasık bölgesi skrotal şişliklerin yeridir. Her skrotum kaudal olarak ilerlerken bir hemiskrotum oluşturur. İki skrotum skrotal septum ile birbirinden ayrılır (14).

Dişi dış genital gelişimi, androjenlerin yokluğu ve maternal östrojenlerin varlığı ile düzenlenir. T eksikliğinde, genital tüberkül klitorisi oluşturmak üzere genişler, ancak erkeklerdeki genital tüberkül genişlemesine göre nispeten daha yavaş bir hızda gerçekleşir. Dişi dış genital gelişimi, ürogenital ve labioskrotal kıvrımların büyük ölçüde kaynaşmamış olarak kalması bakımından erkek gelişiminden farklılık gösterir. Ürogenital kıvrımlar arka kenarları boyunca kaynaşarak klitorisin frenulumunu oluştururken, ürogenital kıvrımların kaynaşmamış kısımları labia minorayı meydana getirir. Labioskrotal kıvrımlar anterior labial komissürü ve mons pubisi oluşturmak için anteriorda birleşir; posterior labial komissürün oluşumu için ise posteriora birleşir. Ancak, labioskrotal kıvrımların çoğu kaynaşmadan kalır ve sonuç olarak labia majora oluşur (23).

Vajinal gelişim, hem Müller kanallarını hem de ürogenital sinüsü içerir. Vajinanın epitel tabakası endodermal kökenlidir, vajinanın kaslı duvarları ise mezenkimal kökenlidir. Dişi dış genital organlarının farklılaşması, döllenmeyi takiben 11. haftada başlar ve 20. haftada tamamlanır (11).

2.1.3. Gonad gelişiminde rol alan genetik etkenler

Bipotansiyel gonadların ve ürogenital çıkıntının gelişiminde, çeşitli transkripsiyon faktörleri önemli bir rol oynamaktadır. Bunlar arasında Empty Spiracles Homeobox 1 (EMX1), LIM homeobox 1 (LHX1), Steroidojenik Faktör 1 (SF1), İnsülin büyüme faktörü reseptörü (IGFR1), Wilms Tümörü 1 (WT1), SOX9 (SRY-9 kutusu) ve GATA bağlayıcı protein 4 (GATA4) sayılabilir (24).

2.1.3.1. Testis gelişiminde etkili genetik faktörler

Konsepsiyondan sonraki 6. haftada, bipotansiyel gonadlar farklılaşmaya başlar. 46, XY embriyoda Y kromozomu üzerinde bulunan ve testis belirleyici faktörü olan SRY geni, testis yönünde farklılaşma sürecini başlatır. Bu gen, testis gelişiminde kritik bir rol oynar. SRY geninin ekspresyonunun düzenlenmesinde, chromobox protein

homolog 2 (CBX2) ve "zinc finger protein" (FOG-2/ZFPM2), aynı zamanda SF-1, WT1 ve GATA4 gibi faktörler etkilidir (25).

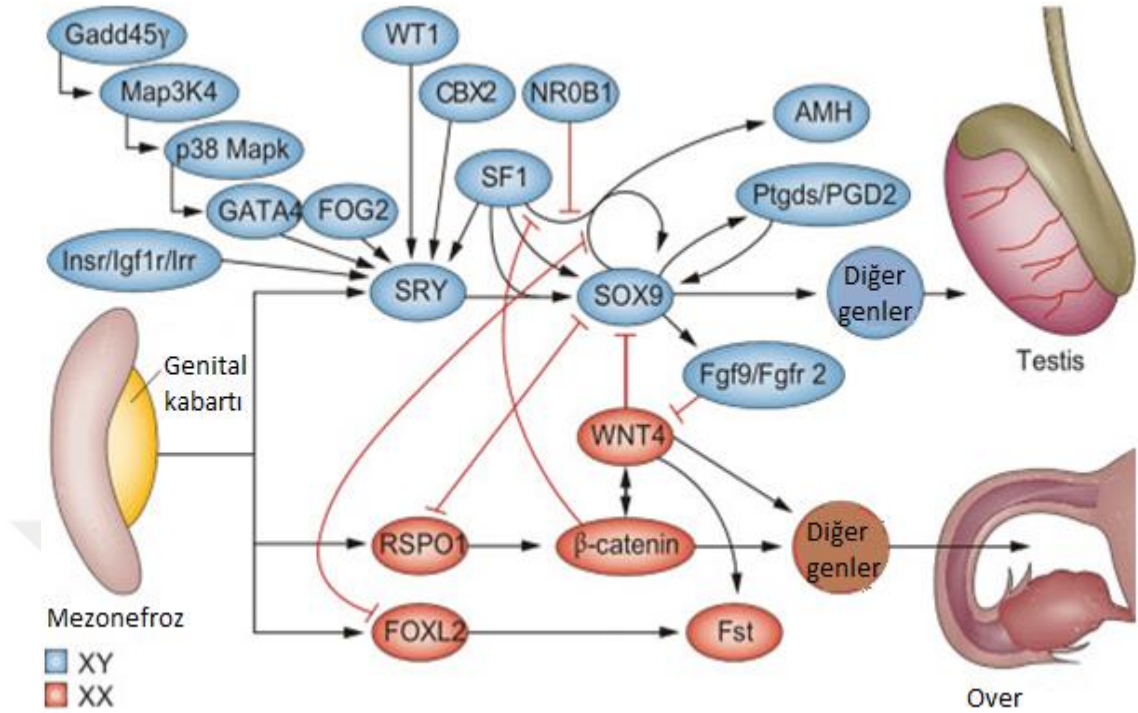
Y kromozomunun kısa kolunda bulunan SRY geni, SOX9 hedef genini kontrol eder. Ayrıca, SRY geni, testis spesifik SF1 geni ile işbirliği yaparak SOX9 ekspresyonunu artırmak için içerisinde 12 çekirdek element barındıran TESCO'ya (testis spesifik SOX9 artırıcı çekirdek element) bağlanır (26). Testis gelişimi, 17. kromozomun uzun kolunda bulunan SOX9 tarafından düzenlenir. SOX9 gen ekspresyonundaki artış, Sertoli hücre oluşumunu ve testis farklılaşmasını başlatır. SOX9, AMH ekspresyonunu artırmanın yanı sıra, aynı zamanda over gelişiminde katkıda bulunan genlerin ekspresyonunu da baskılar (17).

Xp21.3-p21.1 kromozomunda DAX1 geni, X'e bağlı antitestis genini kodlar. DAX1'in her iki gonadın gelişiminde rol oynayan bir gen olduğu bilinmektedir. DMRT1 geni, testise özgü bir transkripsiyon faktörü olarak işlev görür (25). Desert Hedgehog (DHH) geni, bir sinyal peptit proteini gibi davranarak germ hücrelerinin mayoz ve mitozunu düzenler. Bu gendeki mutasyonlar sonucunda kısmi veya tam gonadal disgenezi (GD) olabilir (25).

2.1.3.2. Over gelişiminde etkili genetik faktörler

Over gelişimini sağlayan genetik faktörler arasında WNT4, RSPO1 (R-spondin 1), FOXL2 (Fork-headbox protein), FST (folistatin) ve DAX1 bulunmaktadır (27).

β -katenin, hücre büyümesinde önemli bir rol oynayan bir birleştirici bağlantı proteinidir. RSPO1 ve WNT4, dişi bipotansiyel gonad farklılaşmasını sağlamak için bu geni uyarır (25). RSPO1 geni 1. kromozomun kısa kolunda yer alır. Anti-testiküler etkiler bu gen ile gözlenir. RSPO1 geninde homozigot mutasyonlar (çerçeve kaymaları, tam delesyonlar) olan insanlarda testis ve ovotestiküler gelişim meydana gelebilir (25). Yumurtalık folikülleri ve yumurtalıklar FOXL2 tarafından oluşturulur. Bu genin fonksiyon kaybı 46,XX GD ile sonuçlanabilir (25). Granüloza hücreleri tarafından salgılanan FST, TGF- β (Transforme edici büyüme faktör-beta) ailesi ile ilişkili olan, tek zincirli bir glikoliz proteini olarak bilinir. Oogeneizde rol alır ve oositin canlılığının sürdürülmesinde önemli bir işlevi vardır (25).



Şekil 3. Bipotansiyel Gonadal Hücrelerden Over ve Testis Oluşumu (28).

2.2. Cinsiyet Gelişim Bozuklukları (CGB) ve Sınıflandırma

CGB, cinsiyet kromozom yapısı, gonadlar veya anatomik yapının birbiriyle uyumsuz olduğu konjenital durumlar olarak tanımlanmaktadır (29). Geçmişte, CGB'nin farklı şekillerde sınıflandırılması, bazı kavramsal karışıklıklara neden olmuştur.

Ancak, 2006 yılında Lawson Wilkins Pediatrik Endokrin Derneği ve Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Derneğinin ortak kararı ile, 2006 yılında CGB için yeni Chicago sınıflandırmasını önerdi ve bu sınıflandırma hızla birçok merkezde kabul edilerek kullanılmaya başlanmıştır (Tablo 1). Yeni sınıflamaya göre, daha önce kullanılan "intersex" terimi yerine "Cinsiyet Gelişim Bozuklukları (CGB)" terimi kullanılmaktadır. Ayrıca, "erkek yalancı hermafrodit" ve "yetersiz virilize erkek" terimleri yerine "46,XY CGB" terimi; "dişi yalancı hermafrodit" ve "aşırı virilize XX dişi" terimleri yerine "46,XX CGB" terimi kullanılmaktadır. "Gerçek hermafrodit" terimi ise "ovotestiküler CGB" terimiyle değiştirilmiştir (17).

Tablo 1. CGB sınıflaması (8)

Cinsiyet Kromozom CGB	46,XY CGB	46,XX CGB
A: 47,XXY (Klinefelter Sendromu ve varyantları) B: 45,X (Turner Sendromu ve varyantları) C: 45,X/46,XY Cinsiyet gelişim bozukluğu (Miks gonadal disgenezi) D:46,XX/46,XY (Kimerizm)	A.Gonadal (testiküler) gelişim bozuklukları 1- Komplet veya parsiyel gonadal disgenezi (örn: SRY, SOX9, SF1, WT1 vb. gen defektleri) 2- Ovotestiküler CGB 3-Testis regresyonu	A.Gonadal (over) gelişim bozuklukları 1- Ovotestiküler CGB 2- Gonadal disgenezi 3- Testiküler CGB (örn:SRY+, SOX9 dup, RSPO1 gen defektleri)
	B.Androjen Sentezinde veya etkisinde bozukluk 1-Androjen sentez bozuklukları a) LH reseptör mutasyonları b) Smith-Lemli-Opitz sendromu c) StAR protein mutasyonu d) 20,22 desmolaz eksikliği (CYP11A1) e) 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz (HSD3B2) eksikliği f) 17α-hidroksilaz/17-20 liyaz (CYP17) eksikliği g) P450-oksidoredüktaz (POR) eksikliği h) 17β-hidroksisteroid dehidrogenaz (HSD17B3) eksikliği ı) 5α redüktaz 2 (SRD5A2) eksikliği 2-Androjen etkisinde bozukluk a)Androjen duyarsızlık sendromu b)İlaçlar ve çevresel faktörler	B.Androjen fazlalığı 1-Fetal a) 21-hidroksilaz (CYP21A2) eksikliği b) 11β-hidroksilaz (CYP11B1) eksikliği c) 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz (HSD3B2) eksikliği d) P450-oksidoredüktaz (POR) eksikliği e) Glukokortikoid direnci 2-Fetoplasental a) Aromataz (CYP19) eksikliği b) P450-oksidoredüktaz (POR) eksikliği 3-Maternal a) Maternal virilizan tümörler b) Androjenik ilaçlar

Tablo 1. CGB sınıflaması (devamı) (8)

	C.Diğer 1-Sendromik CGB (Kloakal anomaliler, Robinow, Aarskog, El-Ayak-Genital, Popliteal pterygium sendromu) 2-Kalıcı Mülleriye kanal sendromu 3-Vanişing testis sendromu 4-İzole Hipospadias (Cxor6) 5-Konjenital hipogonadotropik hipogonadizm 6-Kriptoorşidizm (İNSL3, GREAT) 7-Çevresel faktörler	C.Diğer 1-Sendromik CGB (Kloakal anomaliler) 2-Mülleriye agenezi/hipoplazi (MURCS) 3-Uterin anormallikler (MODY5) 4-Vajinal atrezi (McKusick-Kaufman) 5-Labial yapışıklık
--	--	---

2.2.1. Cinsiyet kromozom bozukluğuna bağlı CGB

2.2.1.1. Klinefelter sendromu (KS)

KS, erkeklerde en yaygın görülen cinsiyet kromozom bozukluğuna bağlı CGB nedenidir (30). Bu sendromda, X kromozom çiftinin ayrılması başarısız olur. Etkilenen olgular %80 oranında klasik 47,XXY karyotipine sahiptir (17). Kalan %20 olgular anöploid (48, XXXY, 48,XXYY, 49,XXXXY) veya mozaiktir (46,XY/47,XXY). KS varyasyonları arasında SRY pozitifliği olan 46,XX karyotipi de bulunur. KS, erkek çocuklarda yaklaşık olarak 1/660 oranında görülür (31). Klasik KS'de kuşkulu genital yapı yaygın bir özellik değildir ve nadiren görülür. Kuşkulu genital yapıyla doğan her bebek, genetik cinsiyeti belirlemeye yardımcı olmak amacıyla hemen karyotip testine tabi tutulur ve eğer KS mevcutsa, tanı hemen konulur. Genel olarak, kuşkulu genital yapıyla doğan çocuklarda KS teşhisi nadir görülür ve yalnızca tek tek vakalar bildirilmiştir. Ne yazık ki, gerçek prevalans bilinmemektedir (32). Puberte dönemiyle birlikte testis dejenerasyonu hızlanır (31).

Kriptorşidizm, mikropenis, bifid skrotum, yarık damak veya beşinci parmak klinodaktilisi olan yenidoğanlarda KS'den şüphelenilmeli ve karyotip analizi istenmelidir. Puberte döneminde yapılan testis biyopsilerinde testis dejenerasyonuna bağlı olarak germ hücre sayısı önemli ölçüde azalır ve Leydig hücrelerinde hipertrofi görülür. Klasik genotiplerin teşhis edilmesi daha kolaydır. KS olguların yaklaşık %10'u prenatal dönemde, %25'i ise yaşamın herhangi bir evresinde tanı aldığı görülmektedir. Bununla birlikte, birçok olgu teşhis edilmeden kalır (31, 33).

KS tanısında, FSH (folikül stimulan hormon), LH (luteinizan hormon), T, E2 (Estradiol), prolaktin ve kortizol gibi bazı hormonal seviyeleri ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 seviyelerinin değerlendirilmesi gibi tetkikler önemlidir. Genellikle, KS olan bireylerde, yaş ve puberte evrelerine göre T seviyeleri %25 persantilin altında olma eğilimindedir. Düşük T seviyesi ve yüksek östrojen seviyesi, KS'nin ana semptomlarıdır (östrojen/T oranında artış olur). Evre 3 pubertal dönemde LH ve FSH seviyeleri çok yüksek seviyelere ulaşır. Mini puberte ve puberte öncesi AMH seviyeleri normaldir ancak puberteden sonra düşer.

Derin ven trombozu ve pulmoner emboli riskinden kaçınmak için hematokrit kontrolü yapılmalıdır (31, 34). Mediastinal tümörler ve meme kanseri riski artmıştır. Sistemik lupus eritematozus ve mitral kapak prolapsusu bu olgularda sık görülen durumlardır. Tip 2 diyabet, metabolik sendrom, osteoporoz ve abdominal obezite riski yüksek orandadır. Sosyal güçlükler ve bilişsel işlev bozuklukları görülür. Beyin manyetik görüntüleme (MR), kognitif fonksiyonlarla ilgili alanlarda beyinin hacminin azaldığı görülmüştür (31).

Pubertal dönemin erken ve orta evrelerinde hipogonadizm gelişen KS olgularına, bu evrede androjen replasman tedavisi uygulanmalıdır (35, 36). KS'lu erkek olgular ve ≥ 13 yaşındaki erkekler için T tedavi seçenekleri, primer hipogonadizmi olan herhangi bir erkek için olanlarla aynıdır. 13 ila 18 yaş arasındaki erkek olgular için T tedavisinin amacı, kemik epifizlerinin erken kapanmasına ve büyüme ile boyda azalmaya neden olmadan kademeli virilizasyonu (örneğin, genital gelişimi [penis büyümesi], yüz ve kasıkta kıllanma, kas gelişimini) sağlamaktır. Büyüme durana kadar veya 18 ila 19 yaşına kadar düşük dozlarda (50 ila 100 mg) aylık intramüsküler T enantat veya cypionate önerilmektedir (37).

2.2.1.2. Turner sendromu (TS)

TS, kromozomal bir bozukluk olup kısmi veya tam X kromozomu monozomisiyle karakterizedir. TS olgularının yaklaşık yarısında 45,X karyotipi tespit edilir. Bazı TS olgularında mozaik bir yapı görülebilirken, diğerlerinde izokromozom Xq, X halkası (ring X) veya Xp silinme (delesyon) bulunur. TS riski 1/2000 canlı doğum oranında bildirilmektedir (38, 39).

TS'ye sahip bireylerde fenotipik özellikler geniş bir yelpazede görülür ve klinik bulgular yaşa bağlı olarak farklılık gösterebilir (40). TS'li bir yenidoğanda el ve ayaklarda ödem, katlanmış bir boyun çizgisi, düşük saç çizgisi, düşük kulak yerleşimi, pitoz (düşük göz kapağı), küçük çene, sol kalp anomalileri ve yüksek FSH seviyeleri olabilir. Büyüme hızının 10. persentilin altına düşmesi, yüksek FSH seviyeleri, dirseklerin dışa doğru kıvrılması, tırnakların hiperkonveks-hipoplastik (çok kıvrık ve küçük) olması, pigmentli nevüslerin varlığı ve 4. metakarpal kemiğin kısa olması, çocukluk döneminde TS şüphesi oluşması için dikkate alınması gereken belirtilerdir. Ergenlik döneminde, FSH yüksekliği ve açıklanamayan boy kısalığı görülebilir (41). İntrauterin dönemde ultrason bulguları (kistik higroma, aort koarktasyonu, böbrek anomalileri, brakisefali veya oligohidramnios) veya tarama testlerinde anormallikler saptandığında fetal karyotipleme yapılabilir. Bu durumda aileye TS klinik özellikleri, prognozu, bireyin yaşam kalitesi, kısırlık sorunları, boy kısalığı ve tedavisi hakkında bilgi verilmesi gerekir (17).

Primer hipogonadizm, TS'nin en yaygın özelliklerinden biridir ve bu sendrom, erken over yetmezliğinin en sık nedenlerinden biridir. Etkilenen olguların çoğunda meme gelişimi olmayabilir ve primer amenore görülebilir. Turner sendromlu olguların yaklaşık %15 ila %30'unda, ya ilk meme gelişimini takiben pubertal duraklama görülür ya da puberte tamamlanır, ancak daha sonra sekonder amenore gelişir. Olguların küçük bir yüzdesinde normal pubertal gelişim ve düzenli adet kanaması gözlemlenebilir. Over yetmezliğinin daha hafif fenotipleri, 45,X monozomisi olanlara kıyasla mozaizizm (ağırlıklı olarak 45,X/46,XX) olan kızlarda daha yaygındır (42).

GD'ye sekonder gelişen hipogonadizm ve boy kısalığı TS olgularının temel unsurlarını oluşturmaktadır. Ancak tanı ve takip sırasında diğer sistemler de göz önünde bulundurulmalıdır (17). TS olgularda Y kromozomu varlığı, gonadoblastom riskini artırır. Bu nedenle, marker kromozom veya Y kromozomu tespit edilen TS olgularında profilaktik olarak gonadektomi önerilir (17).

Boy kısalığı neredeyse tüm TS olgularda görülür ve bu bireyler için büyüme hormonu tedavisine erken başlaması önerilmektedir (17). TS tedavisinde puberte indüksiyonunun amacı, normal veya normale yakın puberte gelişimini sağlamak, büyüme potansiyelini en üst düzeye çıkarmak ve rahim kanseri risklerini azaltmaktır (43, 44). Çocukluk ve ergenlik boyunca sürekli muayenelerle pubertal gelişim değerlendirilmelidir. Genellikle, 11 ila 12 yaş arasında meme gelişimi belirtisi olmaması durumunda estradiol replasman tedavisi başlatılmalıdır (39, 45, 46).

2.2.1.3. Karma gonadal disgenezi (45,XO/46,XY)

Karma GD, 45,XO/46,XY karyotipine sahip olguları içerir. Bu durumda bir tarafta testis, diğer tarafta bant gonad görülür ve insidansı 1/15000 olarak bilinir (47). 45,X/46,XY karyotipi erken embriyonik mitoz sırasında anafaz geciktiğinde veya kromozomlar doğru ayrılmadığında oluşur. Bu durumda toplam üç hücre dizisi oluşturulur, bunlar 45,X/46,XY/47,XYY olarak bilinmektedir. İzokromozomlar, izodisentrik kromozomlar, halka kromozomlar ve delesyonlar veya translokasyonlar gibi Y kromozom kusurlarının bu hastalıktan sorumlu olduğu düşünülmektedir (48).

45,X/46,XY karyotipine sahip karma GD olguları, tam veya kısmi gonadal yetmezlik belirtileri taşıyabilirler (49). Tam olmayan testis farklılaşması, yetersiz virilizasyona ve kuşkulu genital yapıya yol açabilir. Dış genital yapının virilizasyonu, testis dokusunun işlevsellik düzeyine bağlı olarak şekillenir. Olgulardaki 45,X hücre hattının varlığı, TS'ye benzeyen klinik belirtilere (boy kısalığı, kalp ve böbrek anomalileri, otoimmün tiroidit, işitme kaybı gibi) neden olabilir. 45,X/46,XY karma GD olgularında fenotip oldukça çeşitlilik gösterir. Hem gonad özellikleri hem de klinik bulgular, 45,X hücre oranıyla ilişkilendirilmemiştir (50).

Karma GD olgularında, minipubertede T sentezi düşük seviyelerde olabilir ve bazı olgularda puberte döneminde T düzeyleri normal seviyelere çıkabilir. Ancak bu kişilerde sonradan hipergonadotropik hipogonadizm gelişme eğilimindedir. Bu özellik, fetal ve erişkin Leydig hücrelerinin yapısal ve fonksiyonel farklılıklarından kaynaklanmış olabilir (50).

Disgenetik gonad varlığında Y kromozomu, tümör riskini artırır. Gonadoblastom veya disgerminom gibi tümörlerin gelişme olasılığı yaşla birlikte artar, ayrıca inmemiş testis varlığı da ek bir risk faktörüdür (49). Genel olarak, MGD'li hastalarda gonadal tümör riski %15-25 arasında değişmektedir ve yaşla birlikte artış göstermektedir (51). Ancak, bazı yazarlara göre, kuşkulu genital yapı ve abdominal gonadları olan hastalarda bu risk %52'ye kadar çıkabilmektedir (52).

Erkek cinsiyet olarak takibe alınmış olgulara T tedavisi ve orşiopeksi ameliyatı önerilir. Takipte pubertal dönem ve sonrasında testis ultrasonu, ayrıca 1-9 ve 17-27 yaşları arasında tümör riskini değerlendirmek için testis biyopsisi önerilir. Erkeklerde şüpheli genital organ, yetersiz T sentezi, gonadın skrotuma inmemesi veya malignite şüphesi durumlarında gonadektomi önerilir. Dişi fenotipi baskın olan tüm olgulara gonadektomi işlemi yapılması önerilmektedir (17).

2.2.2. 46,XX Cinsiyet gelişim bozukluğu

2.2.2.1. Gonad gelişim bozuklukları

2.2.2.1.1. 46,XX ovotestiküler CGB (OT-CGB)

OT-CGB, tüm CGB'lerin %2-10'unda veya yaklaşık 1:100,000,000 - 1:100,000 canlı doğumda görülen nadir bir CGB alt grubudur (53, 54). Bu durum, aynı bireyde hem testis hem de over dokusunun bulunmasıyla karakterizedir. Fenotip değişkendir. Olgular genellikle dış genital organların görünümünde farklılıklarla bebeklik döneminde ortaya çıkar. Bununla birlikte, fenotipik olarak erkek veya dişi olarak daha geç tanı alan olgular literatürde bildirilmiştir (55). OT-CGB'li olguların çoğunda hipogonadizm görülse de spontan puberte ve fertilité bildirilmiştir (53, 56, 57). Karyotip genellikle 46,XX olup nadiren 46,XX/46,XY (kimerizm) veya 46,XX/47,XXY şeklinde de görülebilir. Yapılan çalışmalarda bu oranın %65'inin

46,XX, %20'sinin mozaik, ve %10'unun 46,XY karyotipe sahip olduğu tespit edilmiştir. Disgenetik gonadlarda artmış kanser riski nedeniyle sıklıkla gonadektomi önerilir (58, 59). Her olguda farklı olmakla birlikte, 46,XX OT-CGB'nin patogenezi, Y kromozomu olmaksızın testis gelişimini sağlayan gen translokasyonlarına bağlıdır. Paternal mayoz esnasında X ve Y kromozomlarının psödootozomal bölgesini içeren X-Y translokasyonu, SRY genini X kromozomu üzerinde taşıyabilir. Bu durumda, olgular 46,XX karyotipine sahip olmasına rağmen testis taşıyabilir. SRY pozitif OT-CGB, olguların %10'unda saptanmaktadır. Geri kalan %90'ında ise etiyoloji tam olarak aydınlatılamamıştır. SRY negatif 46,XX CGB'lerde, testis gelişimine yol açabilen X kromozomu veya otozomal genlerde meydana gelen bir mutasyon veya SOX9 duplikasyonları da bildirilmiştir (17).

Diğer CGB'lerle kıyaslandığında, OT-CGB'de gonadal tümör riski genellikle daha düşük olarak değerlendirilir ve %2,5 ila 4 arasında oranlar bildirilmiştir (59).

2.2.2.1.2. 46,XX testiküler CGB

Testiküler CGB, nadir görülen bir durumdur ve genellikle 46, XX erkek olarak adlandırılır. Bu durumun patojenezi, SRY geninin X kromozomuna yerleşmesi ile ilişkilidir. Olguların çoğunda (%85-90), SRY geni bulunur. Ayrıca, SOX9 geni duplikasyonu ve RSPO1 gen defektleri de Testiküler CGB'ye neden olabilir. Bu durum için 1/1250 oranında bir insidans bildirilmektedir. Testiküler CGB'de, genellikle erkek fenotipi görülür, ancak testisler küçük ve sperm üretimi azalmıştır. Nadiren, penil hipospadias, inguinal inmemiş testis ve mikropenis gibi belirtiler görülebilir. Erkeklerde prostat ve iç genital yapılar normal bulunmaktadır. Bu olgular genellikle puberte gecikmesi ile başvururlar, çünkü gonadal fonksiyonları puberteyi başlatmak için yetersizdir. Laboratuvar testlerinin sonuçları, hipergonadotropik hipogonadizmi gösterir. Bu olgularda sperm üretimi olmaz ve infertilite görülür (60, 61).

CGB olgularında Y kromozomunun varlığı, gonadal tümör riskini artırırken, Y kromozomu içermeyen 46,XX testiküler CGB'de gonadal tümör son derece nadirdir (62).

Tedavide T eksikliğinin diğer nedenleri için benzer bir yaklaşım izlenir. 14 yaşından sonra düşük doz T tedavisine başlanır ve yetişkin seviyelerine ulaşmak için kademeli olarak arttırılır. Kısa boylu ve büyüme hormonu tedavisi için uygun olan etkilenmiş bireylerde, büyüme potansiyelini maksimize etmek amacıyla T tedavisi ya ertelenir ya da başlangıçta daha düşük dozda uygulanır (63).

2.2.2.1.3. Tam veya kısmi gonadal disgenezi (GD)

46,XX GD, nadir görülen bir durumdur ve gonadların anormal gelişimi ile karakterizedir. Prevalansı 1:10.000'den az olduğu tahmin edilmektedir. Olguların üçte ikisi genetik kökenlidir ve çoğunluğu otozomal resesif kalıtıma sahiptir, ancak küçük bir oran sporadiktir. Bu durum, sadece gonadları etkileyebileceği gibi aynı zamanda nörolojik semptomlar içeren sensörinöral işitme kaybı (Perrault sendromu) gibi belirtiler de gösterebilir. Bu otozomal resesif sendrom her iki cinsiyeti de etkileyebilir, ancak işitme kaybının eşlik ettiği GD sadece kadınlarda görülür. Bazı over disgenezi olgularında FSH genindeki mutasyonlar tespit edilmiştir (17).

46,XX GD'si olan bireyler dışı bir fenotipe sahiptir. Ancak bu bireyler, normal iç ve dış genital yapıları sahip olmalarına rağmen, kadınlara özgü ikincil cinsel özellikleri geliştirmede başarısız olurlar ve pubertal progresyon meydana gelmez. İnkomplet formlarda bu gonadların ürettiği östrojene bağlı olarak az gelişmiş yumurtalıklar ve hafif meme gelişimi olabilir. Birkaç menstrüasyon epizodu meydana gelebilir, bunu sekonder amenore takip eder (17).

Tipik olarak, bu olgularda gonadları içeren fibröz doku bantları gözlenir. Band gonadlar nadiren östrojen ve androjen üretir. Bu olgularda serum gonadotropin seviyeleri yüksektir (64).

Ayırıcı tanıda primer over yetmezliği ve 46, XY tam GD olguları ile birlikte otoimmün ve enfeksiyöz nedenler ekarte edilmelidir. Doğru tanı için gonadal ve adrenal hormonların değerlendirilmesi gerekir. Pelvik yapıların MRG ve ultrason muayenesinde bilateral disgenetik gonadlar ve gelişmemiş paramezonefrik yapılar görülür. Kadın fenotipi nedeniyle, bu olgular primer amenore ve tam androjen duyarsızlık sendromu (TADS) ile karıştırılabilir. Bununla birlikte, gonadal

disgenezde, disgenetik gonadlardan AMH salgılanmaz, bu da tam androjen duyarsızlığı sendromunda tipik olarak bulunan normal veya hipoplastik Müllerian yapıların yokluğuna yol açar. Bunlara ek olarak, laparoskopi ve over dokusu biyopsisi gibi tanı yöntemleri kullanılabilir (17). Ergenliğe ulaşmamış olgularda meme gelişimini başlatmak ve sürdürmek için östrojen takviyesi kademeli olarak artırılır. Bu olgularda Y kromozom fragmanı saptanırsa gonadoblastoma riski nedeniyle gonadların çıkarılması gerekir (60, 65).

2.2.2.2. Androjen fazlalığı

2.2.2.2.1. Konjenital adrenal hiperplazi (KAH)

KAH, adrenal kortekste steroidogenez sürecinde bir veya daha fazla enzimin eksikliğine bağlı olarak androjen fazlalığı ve bozulmuş adrenal kortizol biyosentezi ile karakterize otozomal resesif bir bozukluktur. KAH grubunun en yaygın ve prototipik örneği (%90-95) 21-hidroksilaz eksikliğidir. Daha az sıklıkta görülen KAH tipleri 11 β -hidroksilaz eksikliği (11 β -OHE), 17 α -hidroksilaz eksikliği, 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz (3 β -HSD) eksikliği, P450 oksidoredüktaz (POR) eksikliği ve StAR (Steroidojenik akut regülatör protein) eksiklikleridir. 21-hidroksilaz ve 11 β -OHE'de sadece adrenal steroidogenez etkilenirken, 3 β -HSD veya 17 α -hidroksilazdaki bir kusur gonadal steroid biyosentezini de etkiler (66).

2.2.2.2.1.1. 21-hidroksilaz eksikliği (21-OHE)

KAH'ın en yaygın formu, olguların yaklaşık %90'ından sorumlu olan 21-OHE'dir. 21-hidroksilaz aktivitesinin bozulma derecesine göre, genellikle üç klinik fenotipe ayrılmaktadır:

-Klasik tuz kaybettiren (TK) (<%1 enzim aktivitesi)

-Klasik basit virilizan (BV) (%1-2 enzim aktivitesi)

-Klasik olmayan veya nonklasik (NK) (%20-50 enzim aktivitesi) (67).

Klasik form (TK ve BV) etnik köken ve konuma göre değişen bir insidansa sahiptir ve genel olarak 1:20.000 ile 1:30.000 arasında değişen sıklıkta görülür (68, 69).

Heterozigot taşıyıcıların genel popülasyonda sıklığı ise çoğu toplumda 1:60 olarak bilinir (70).

21-OHE olan olgularda 17-hidroksiprogesteronun (17-OHP) 11-deoksikortizole kusurlu dönüşümü, azalmış kortizol sentezi ve dolayısıyla artmış adrenokortikotrop hormon (ACTH) salgılanması ile sonuçlanır. Ortaya çıkan adrenal stimülasyon, adrenal kaynaklı androjenlerin üretiminin artmasına neden olmaktadır (71). Hastalığın şiddetiyle ilişkili olarak 17-OHP seviyeleri arasında bir korelasyon bulunmaktadır. Klasik 21-OHE olgularında, başlangıç 17-OHP seviyeleri 10000 ng/dl'nin üzerinde iken, NK KAH olgularında bu seviyeler 200 ng/dl civarında başlamakta ve uyarılmayla birlikte 1000 ng/dl'nin üzerine çıkmaktadır (72).

Diğer KAH formlarında olduğu gibi, 21-OHE de otozomal resesif bir hastalıktır (73). 21-OHE, 10 ekson içeren ve 3.4 kb uzunluğunda olan CYP21A2 genindeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır (69). CYP21A2 geni, kromozom 6p21.3 üzerindeki Sınıf III Majör Histokompatibilite Kompleksi (MHC) bölgesinde bulunur ve psödogen olan yaklaşık 30 kb'lik CYP21A1P geni ile %98 oranında homologdur. Bu yüksek derecede homoloji mayoz sırasındaki rekombinasyon olaylarını kolaylaştırır ve sonuç olarak iki gen arasında DNA segmentlerinin değiş tokuşu olur. Bu nedenle, çeşitli fenotipik özelliklere sahip, adrenal yetmezlik düzeyleri farklı olan bireylerle karşılaşmak mümkündür. Yapılan çalışmalarda TK tipte IVS2-13 C>G (IVS2), BV tipte p.I173N ve 8-bp del, nonklasik tipte p.V282L, p.P31L mutasyonlarının daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (17, 69).

Klinik tablo genellikle karmaşıktır ve bazı durumlarda yaşamı tehdit eder (74). Klasik KAH hastaları ile nonklasik KAH hastalarını birbirinden ayıran temel özellik, klasik KAH'lı kız yenidoğanlarda görülen kuşkulu genital yapıdır. 21-OHD'nin klasik formu, CYP21A2'nin normalin %5'inden daha az olan aşırı derecede azalmış rezidüel enzimatik aktivitesinin (REA) fenotipik ifadesidir. TK tip klasik KAH'da REA %1-2'dir. 46,XX yenidoğanlarda, intrauterin androjen fazlalığına maruz kalma, Prader skoru ile tanımlandığı gibi farklı derecelerde virilizasyona ve genital belirsizliğe neden olur. 46,XX KAH olan hastalarda normal vajina, serviks ve uterus, normal yumurtalıklar ve yaygın olarak ürogenital sinüs ve kliteromegali bulunur. Bozulmuş mineralokortikoid üretimi ve sodyum kaybına ikincil olarak, genellikle

yaşamın ilk 2-4 haftası içinde potasyum retansiyonu meydana gelir. Epinefrin üretiminin azalmasıyla ilişkili olan bu metabolik bozukluk, tedavi edilmediği takdirde hipotansiyon, kardiyovasküler kollaps ve ölüme neden olabilir. Doğumda genital organlarda farklı derecelerde virilizasyon görülen ve palpe edilebilir gonadları olmayan tüm 46,XX yenidoğanlarda 21-OHE'ye bağlı KAH tanısı hızla ekarte edilmelidir (75).

Basit virilize edici formlarında REA %2'den fazla ve tipik olarak p.1173N olan missense mutasyonları nedeniyle %5'ten azdır. Bu hastaların klinik özelliklerini sadece kortizol eksikliği ve hiperandrojenizm karakterize eder, çünkü aldosteron üretimi sadece orta derecede bozulmuştur (76).

Klasik olmayan veya geç başlangıçlı formlar >%5'lik bir 21-hidroksilaz enzim aktivitesi gösterir ve klinik tablo genellikle erken pubarş/aksillarş ve ileri kemik yaşı ile çocuklukta tanınan hiperandrojenizm ile karakterizedir. Bununla birlikte, bazı olgularda bir dereceye kadar dış genital organ virilizasyonu (kızlarda klitoral hipertrofi) tanımlanmıştır (77)

Kız cinsiyetine atanan ağır maskülinizasyonlu olgularda, normal vajinayı perineye getirmek, vajina ile ortak ürogenital kanal arasındaki fistülü onarmak ve üretrayı normal konumuna yerleştirmek için genellikle iç genital organların cerrahi olarak erken düzeltilmesi önerilir (75, 78-80). Cinsel aktivitelerle ilgili olarak, olguların %50'sinden fazlası vajinal stenoz (%27) ve klitorisin duyarlılığındaki bozulma nedeniyle rahatsız edici cinsel ilişkiden şikayetçidir. Düşük gebelik oranları (%22,4) da bildirilmiştir (81).

KAH tedavisinin amacı, adrenal krizi ve virilizasyonu önlemek ve çocukluk döneminde normal büyüme ve gelişmeye mümkün olduğunca izin vermektir. Glukokortikoidlerin uygulanması, kortizolün kendi işlevlerinin yerine geçmesinin yanı sıra, ACTH salgısını azaltarak androjen hiperproduksiyonunu inhibe ederek klasik formlarında virilizasyonun ilerlemesini de önler. Ancak bu sonuca ulaşmak için kortizolün fizyolojik salgılanma düzeyini aşan idame dozajları gerekmektedir. Önerilen çeşitli kortizon türleri ve dozaj şemaları arasında, büyüme döneminde en çok tavsiye edilenler arasında, günde üç kez uygulanan 10-15 mg/m² dozunda oral

hidrokortizon yer almaktadır. 21-OHE'nin klasik formundan etkilenen çocuklar, mineralokortikoid tedavisi gerektirir. Yenidoğanlar ve bebekler mineralokortikoid direnci ve sodyum geri emilim kapasitesi azalmış olgunlaşmamış böbrek tübülleri nedeniyle sodyum klorür replasmanına ihtiyaç duyarlar. Oral florohidrokortizon tedavisi genellikle iki uygulamaya ayrılır: yenidoğan döneminde 0,05 ila 0,3 mg/gün ve bebeklik döneminde 0,05 ila 0,1 mg/gün. Sodyum klorür, yenidoğan dönemi ve süt çocukluğu döneminde birkaç doza bölünerek uygulanır (günlük olarak 1-2 gram veya 17-34 mEq arasındadır).

Belirgin bir elektrolit dengesizliği olmayan ancak plazma renin aktivitesinin (PRA) suprafizyolojik düzeylerde olduğu hastalarda fludrokortizon uygulanması önerilir; bu hasta grubuna Pro30Leu mutasyonu ile karakterize "klasik olmayan" formu olan hastalar da dahil edilebilir. Renin aktivitesinin, elektrolit seviyelerinin ve kan basıncının izlenmesi mineralokortikoid replasman tedavisinin yeterliliğinin değerlendirilmesine yardımcı olabilir.

Ancak, 17-OHP düzeylerini tamamen normalleştirme çabaları genellikle aşırı doz tedavi ile sonuçlanır. Bu durumda hastalar Cushingoid yan etkilerin ortaya çıkma riski altındadır. Ayrıca, tedavi başarısızlığı veya aşırı doz riskini azaltmak ve büyüme ile metabolik sağlık üzerinde olası zararlı etkilerden kaçınmak amacıyla 2 yaşından sonra düzenli olarak boy hızı ve yıllık kemik yaşı değerlendirmeleri yapılması gerekmektedir. Ayrıca, klinik ve biyokimyasal özelliklerin değerlendirilmesi için, 17-OHP, androstenedion (A) ve T gibi parametrelerin düzenli olarak (bebeklik ve çocukluk döneminde 3-4 ayda bir) takip edilmesi önemlidir (75).

Birçok ülkede, klasik 21-OHE için yenidoğan taraması zorunludur, bu nedenle bazı istisnalar dışında neredeyse tüm bebeklere doğumda tanı konulur. 17-OHP için tarama testi, tercihen doğumdan iki ila dört gün sonra, topuktan alınan, filtre kağıdı kan örneği kullanılarak ölçülür. Çoğu programda kullanılan test, bir floroimmunoassay yöntemidir (DELFA). Eğer birinci kademe testte 17-OHP düzeyi yüksekse pozitif prediktif değeri arttırmak üzere alınan topuk kan örneklerinin ikinci kademe testi olan LC-MS/MS yöntemi ile analizi önerilmektedir. Bu yöntemle 17-OHP ile eş zamanlı 21-deoksikortizol, kortizol, A ve 11-deoksikortizol düzeyleri ölçülür (75). 2017 yılında Konjenital Adrenal Hiperplazisi pilot taraması (Konya,

Kayseri, Samsun, Adana) başlatılmış, 2018 yılında KAH taraması 14 ilde, 2019 yılında 22 ilde, 2020 yılında 41 ilde yaygınlaşmış, 2022 yılında ise 81 il'e yaygınlaştırılmıştır (82). Klasik olmayan 21-OHE, genellikle tek testli yenidoğan taraması veya rastgele serum steroid seviyeleri ile saptanmaz. Biyokimyasal bulgular, nonklasik KAH formunda genellikle daha hafif seyreder (72). Klasik 21-OHE'li hastaların çoğunda klinik olarak anlamlı mineralokortikoid eksikliği vardır ve adrenal kriz riski altındadır. 21-OHE teşhis edilmezse ve dolayısıyla tedavi edilmezse, adrenal kriz ("tuz kaybı" krizi olarak da anılır) meydana gelebilir. Kusma, ishal, hipotansiyon ve hipovolemik şok tipik olarak 10 ila 20 günlükken ortaya çıkabilir. Adrenal krizi düşündüren laboratuvar bulguları arasında hiponatremi olan veya olmayan hiperkalemi, metabolik asidoz ve hipoglisemi yer alır. Bu ortamda adrenal krizin yönetimi ayrıca gözden geçirilebilir (71).

21-OHE'li çocuklar, yüksek düzeyde cinsiyet hormonlarına erken maruz kalma nedeniyle kemik yaşı ilerlemesi, erken ergenlik, erken epifiz kapanması ve yetişkin boy kısalığı riski altındadır. Tedaviye sekonder olarak aşırı glukokortikoid maruziyeti de büyümeyi baskılayabilir ve erişkin boy kısalığına katkıda bulunabilir. Etkilenen çocuklarda geç teşhis edilirse veya kötü hastalık kontrolü nedeniyle aşırı adrenal androjenler devam ederse androjen fazlalığı belirtileri olabilir. Semptomlar arasında erken pubik kıllanma, ileri kemik yaşı ile birlikte büyüme hızlanması, yetişkin vücut kokusunun erken başlaması ve akne yer alır. Klasik olmayan 21-OHE'li olgularda çeşitli yaşlarda androjen fazlalığı belirtileri olabilir, ancak daha ileri yaşlarda ortaya çıkarlar ve klasik forma sahip olgulara göre daha az semptomatiklerdir. Klasik olmayan 21-OHE'li kızlarda hirsutizm, akne, adet düzensizlikleri ve infertilite görülebilir. Klasik olmayan KAH'lı postpubertal erkekler genellikle asemptomatiktir (83).

2.2.2.2.1.2. 3-Beta-hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği (3 β -HSDE) ve

2.2.2.2.1.3. P450 oksidoredüktaz eksikliği konuları 46XY CGB bölümünde anlatılmıştır.

2.2.2.2.1.4. 11 Beta-hidroksilaz eksikliği (11 β -OHE)

Tüm KAH olgularının yaklaşık %5-8'i 11 β -OHE ile ilişkilidir. CYP11B1 genindeki mutasyonlar bu eksikliğe neden olur. CYP11B1 geninde nokta mutasyonları, delesyonlar, insersiyonlar ve çerçeve kaymaları dahil olmak üzere 50'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. Çalışmalarda sıklıkla p.R448H, p.L299P, p.Q356X, p.G379V gibi mutasyonlar gözlenmiştir (84, 85). Zona fasciculata'daki 11 β -hidroksilaz aktivitesinin eksikliği, 11-deoksikortikosteron (DOC) ve 11-deoksikortizolün sırasıyla kortikosteron ve kortizole dönüşümünü engeller. Hastalığın klinik belirtileri, adrenal ve/veya periferik organlarda aktif androjenlere metabolize olan mineralokorti DOC ve androjen öncülerinin yüksek adrenal üretiminden kaynaklanmaktadır. Klasik 11 β -OHE eksikliğinde genellikle hipokalemi ile birlikte yüksek serum 11-deoksikortizol, DOC, A ve T konsantrasyonları, düşük kortizol ve kortikosteron ile karakterizedir (86).

Ayrıca, yüksek 17-OHP seviyelerinin bulunması, 17-OHP birikimi için yapılan yenidoğan taramalarında yanlış bir 21-OHD teşhisine neden olabilir. 21-OHE'den farklı olarak, idrarda tetrahidrokortizon, tetrahidro-11-deoksikortikosteron ve tetrahidro-11-deoksikortizon gibi metabolitler artmıştır (87). DOC miktarının artması, hastalarda hafif-orta derecede hipertansiyon, hipertansiyon kaynaklı hipertansif retinopati ve sol ventrikül hipertrofisine neden olabilir. ACTH artışına bağlı olarak adrenal androjen üretimi arttığı için 21-OHE benzer şekilde hiperandrojenemi belirtileri meydana gelir. Olguların üçte ikisi klasik formda olup, genellikle yaşamın ilk birkaç yılında ortaya çıkar. Klasik formda kızlarda adrenal androjenlerin artışına bağlı maskülinizasyon belirtileri görülür. Erkeklerde ise penis büyük olabilir. Serum potasyum düzeyi, PRA ve aldosteron düzeyi düşüktür (84, 85).

Tedavide bir glukokortikoid olan hidrokortizon kullanılır. Şiddetli hastalık, ameliyat veya travma durumlarında günlük hidrokortizon dozunun yaklaşık 3-6 katı verilmesi önerilir (88).

DOC, ACTH ve aşırı androjen üretimi tedavi ile baskılanır. Uzun bir hipertansiyon öyküsü ek antihipertansif ilaçlar gerektirebilir. Kuşkulu genital yapıya sahip olan olgularda ağır maskülinizasyon gösteren durumlarda vajinoplasti, kliteroplasti ve

ürogenital sinüs düzeltilmesi gibi ameliyatlarda yapılmaktadır (85). Fertilite ile ilgili veriler sınırlıdır (69).

2.2.2.2.2. Glukokortikoid direnci

Primer jeneralize glukokortikoid direnci veya Chrousos sendromu, glukokortikoid reseptörlerinin bulunduğu tüm dokuları etkileyen ve glukokortikoidlere karşı genel veya kısmi azalmış duyarlılık ile karakterize, son derece nadir görülen bir endokrin bozukluktur (89). Chrousos sendromu otozomal resesif veya dominant olarak kalıtılabilir veya NR3C1 genindeki de novo genetik defektler (nokta mutasyonları, delesyonlar veya insersiyonlar) nedeniyle sporadik olabilir (90). Yüksek plazma ACTH konsantrasyonları, adrenal hiperplaziye; adrenal korteksin uyarılmasına; biyosentezin aktivasyonuna; ve kortizol, adrenal androjenler (A, dehidroepiandrosteron (DHEA) ve DHEA-sülfat (DHEAS)) ve mineralokortikoid aktiviteli steroidlerin (kortikosteron ve DOC) salınmasına yol açar (91). Hastalığın klinik fenotipi asemptomatik olgulardan mineralokortikoid fazlalığının (hipertansiyon ve hipokalemik alkaloz) ve/veya androjen fazlalığının klinik belirtilerine kadar uzanmaktadır. 46,XX kromozom yapısına sahip olgularda kuşku genital yapı, hirsutizm, akne, erkek tipi saç dökülmesi, erken ergenlik, amenore, kadınlarda hipofertilite ve menstrüel düzensizlikler ve erkeklerde oligospermi görülür. Deksametazon gibi mineralokortikoid koruyucu sentetik glukokortikoidler, yalnızca Chrousos sendromlu semptomatik hastalarda yüksek dozlarda peroral uygulanmalıdır (geceleri günde bir kez 1-3 mg verilir). Bu hastalarda tedavinin temel amacı, artmış ACTH salgısını etkili bir şekilde baskılamak ve böylece mineralokortikoid veya androjenik aktiviteye sahip adrenal kaynaklı steroidlerin konsantrasyonlarını azaltmaktır. ACTH salgılayan bir adenomun gelişmesini önlemek için, etkilenen hastalarda deksametazon dozu, hastaların klinik bulgularına ve biyokimyasal bulgularına dayanarak titizlikle ayarlanmalıdır (89).

2.2.2.2.3. Fetoplasental aromataz (CYP19) eksikliği

Aromataz eksikliği otozomal resesif kalıtımla aktarılan nadir bir hastalıktır. CYP19A1 genindeki mutasyonlar, aromataz enziminin fonksiyon kaybına neden olarak östrojen sentezinde azalmaya yol açar. Hastaların klinik bulguları, enzim

eksikliğinin tam veya kısmi olmasına bağlı olarak değişir (17). Dişi fetüslerde ve annelerinde, fetal adrenal androjen fazlalığı nedeniyle virilizasyon gelişebilir. En sık görülen durumlar, kızlarda akne, kliteromegali, hirsutizmdir. Her iki cinsi de etkileyebilen karbonhidrat metabolizması bozuklukları, osteopeni (düşük kemik yoğunluğu) ve lipid metabolizması bozuklukları vardır (92). Hastalığın belirtileri, gebelik sırasında annede başlar ve doğumdan sonra düzelir. Annede serum T, DHT ve A seviyeleri yüksek, östron, östriol ve östradiol seviyeleri düşüktür. Prenatal ve yenidoğan döneminde dişi olgularda virilizasyon bulguları görülebilir, ancak virilizasyon çocukluk döneminde ilerlemez. Çocukluk döneminde overler büyük ve kistik yapıda olabilir. Puberte döneminde meme gelişimi az veya hiç olmayabilir. Olgular primer amenore, kliteromegali, hirsutizm ve akne gibi belirtilerle başvurabilir. Kemik yaşının geri kalması ve büyüme atağının olmaması da gözlemlenebilir. Tedavide östrojen replasman tedavisi kullanılarak fizyolojik östradiol seviyeleri sağlanır (17, 92).

2.2.2.2.4. Maternal virilizan tümörler ve ilaçları

Gebelik sırasında, annede androjen içeren ilaçlar kullanımı over tümörleri (çoğunlukla hCG'ye bağlı luteomlar ve androblastomlar), adrenal neoplazi veya yetersiz tedavi edilmiş KAH gibi durumlar varsa, kız yenidoğanlarda dış cinsel organlarda virilizasyon eğilimi olabilir (64). Bazı pestisitler plasental aromataz inhibitör özelliklerinden dolayı dişi fetüste virilizasyona neden olabilir (17). Ayrıca, anne alkol tüketimi klitoral hipertrofiye yol açabilir (93). Dietilstilbestrolün fetal adrenallerde 3 β -HSD enzimini inhibe edici etkisi nedeniyle, annenin yüksek dozlarda dietilstilbestrol kullanımı sonrasında virilizasyon belirtileri gözlemlenebilir. Servikal ve vajinal adenokarsinom bu olgularda bir risktir (94, 95).

Bu tür durumların tek çözümü, dış genital yapının cerrahi düzeltilmesidir. Hormon replasman tedavisi gerekmeksizin, sonrasında fiziksel ve psikoseksüel gelişim tamamen normal bir seyir izler (95).

2.2.2.3. Diğer nedenlerle ilişkili 46,XX CGB

Bazı gelişimsel hastalıklarda 46,XX bireylerde hormonal bozukluklar olmaksızın dış ve iç genital anomaliler bulunabilir. Üriner sistem ve gastrointestinal sistemin distal kısmı, CGB ile ilişkili anormallikler açısından dikkatle incelenmelidir. Fizik muayenede imperfore anüs, iskelet anomalileri, kloakal anomaliler gibi bulgular aranmalıdır (64).

Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser sendromu (MRKHS), 46,XX karyotipine sahip kızlarda görülen bir konjenital morfogenez kusurudur. Bu sendromda uterus, serviks ve üst vajina gibi bazı Müllerian yapıların aplazisi görülür. MRKHS’de sekonder cinsel gelişim normal olur. Çoğu Müllerian farklılaşma bozukluğunda Müllerian aplazi görülür; bu özelliği taşıyan klinik olguların %90’ı MRKHS olarak teşhis edilir. Sendromun insidansı yaklaşık olarak 1:4500-5000 aralığındadır. Sendromun etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, olguların az bir kısmında WNT4 geninde mutasyonlar tespit edilmiştir (96).

MRKHS, Tip I (sadece üreme sistemi anomalileri olan olgular) ve Tip II (farklı sistemlerin etkilendiği durumlar) olarak sınıflandırılır. MRKHS olgularının %44’ünü Tip I bozukluklar oluşturur. Tip I MRKHS’li olgular genellikle semptomsuzdur; normal sekonder cinsel özelliklere sahip olmalarına rağmen primer amenore nedeniyle genellikle geç pubertal dönemde teşhis edilir. Tip II MRKHS ise genellikle renal ve spinal sistemlerdeki diğer anormallikleri de içerebilen olgulardır. MRKHS Tip II’nin en şiddetli formu, Müllerian kanal aplazisi, tek taraflı renal agenez ve servikotorasik somit anomalileri sendromunu içerir (97).

El-ayak-genital sendromu, distal ekstremité malformasyonları ve genitouriner defektlerle karakterize nadir görülen, otozomal dominant kalıtılan bir sendromdur. HOXA13 genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Distal ekstremité malformasyonları genellikle kısa ve proksimal yerleşimli başparmaklarla birlikte hipoplastik tenar çıkıntılar, ikinci parmağın ülnar deviasyonu, beşinci parmakta klinodaktili, ikinci ile beşinci parmakların brakidaktilisi, ayrıca karpal ve tarsal kemiklerin gelişimindeki gecikme, kaynaşma ve kısalma gibi özellikleri içerir. Genital anormallikler arasında erkeklerde hipospadias ve dişilerde Müllerian kanal

füzyon defektleri bulunur; sonuncusu, izole uzunlamasına vajinal septumdan çift uteruslu çift serviks kadar değişebilir ve zorlu gebeliklere, fetüs kayıplarına veya neonatal ölümlere yol açabilir (98).

2.2.3. 46,XY CGB

46,XY CGB, testis gelişim bozuklukları, androjen sentezinde veya etkisinde bozukluklar ve diğer sendromik veya genetik anomalilere bağlı nedenler olmak üzere üç ana kategoride incelenir. Testis gelişim bozuklukları arasında GD, OT-CGB ve testiküler regresyon sendromu bulunmaktadır (99). Androjen sentezi bozuklukları nedenleri arasında Leydig hücre hipoplazisi, steroid 5 α -redüktaz 2 enzim eksikliği, StAR eksikliği, 17 β hidroksisteroid dehidrojenaz eksikliği, 3 β -HSD eksikliği ve Smith-Lemli-Opitz sendromu sayılabilir. 46,XY CGB grubunda kloakal anomaliler, persistan Müllerian kanal sendromu (PMKS), izole hipospadias gibi diğer anomaliler de dahil edilmiştir (99, 100).

2.2.3.1. Gonadal (testiküler) gelişim bozuklukları

2.2.3.1.1. Tam veya kısmi GD

GD tam veya kısmi olabilir. Tam XY GD, Swyer sendromu olarak da bilinen, testis gelişiminin tamamen başarısız olduğu durumu ifade eder. Bu durum, tipik bir dişi dış genital görünümü, sağlam müllerian yapıları ve streak gonadları içerir (101). Bu durumun insidansı 1/30000 olarak görülmüştür. Olgular genellikle doğumda kız cinsiyeti olarak atanmış olup, primer amenore ve meme gelişiminin olmaması nedeniyle başvurmaktadır (49, 102). Farklı derecede T üretimi olan kısmi GD'de, dış genital yapı mikropenisten kız egemen fenotipe kadar değişiklik gösterebilir (103).

46,XY tam GD olgularında görülen hormon profili, infant dönemden itibaren tespit edilemeyecek kadar düşük AMH ve inhibin B düzeyleri ile birlikte, pubertede ortaya çıkan hipergonadotropik hipogonadizm gibi belirtilerle karakterizedir. Kısmi GD olgularında ise disgenenezinin derecesine bağlı olarak puberteden itibaren hipergonadotropik hipogonadizm, düşük AMH ve inhibin B düzeyleri gözlemlenebilir (104).

Tüm 46,XY tam GD olgularının yaklaşık %15'i SRY genindeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. SRY ile birlikte, NR5A1 (steroidojenik faktör-1, SF1'i kodlayan) ve MAP3K1'deki mutasyonlar 46,XY GD'nin yaygın nedenleridir, ancak birlikte 46,XY GD'nin tüm sendromik olmayan formlarının %40'ından azını açıklarlar. SOX9, SOX8, GATA4, DMRT1, FOG2, WT1, DHH, CBX2, PBX1, ATRX, FGF9 ve ZNRFB3 dahil olmak üzere diğler genlerdeki mutasyonlar, hem sendromik hem de sendromik olmayan 46,XY GD formlarını nedenleriolarak bildirilmiştir (105).

Disgenetik gonadlara sahip 46 XY olgularının %20-30'unda germ hücrelerinin neoplastik transformasyonu gelişebilir. Bu duruma özellikle Y kromozomu veya onun bir parçası neden olabilir (106). Gonadektomi zamanlaması, tartışmalı bir konudur. Genellikle, gonadın beklenen malignite riskine bağılı olarak karar verilir. Ergenlik öncesi dönemde bu risk çok düşük olduğı için, seks hormonlarının erkeksi veya kadınsı etkilerini engellemek için müdahale gerekemeyebilir. Bu durumda, gonad güvenli bir şekilde izlenebilir ve gonadektomi kararı daha sonraki bir yaşa ertelenebilir. Ancak, ergenlik başladıktan sonra cinsiyet kimliğiyle uyumsuz dokular çıkarılabilir (107).

2.2.3.1.2. Ovotestiküler CGB

Bu konu 46,XX CGB bölümünde anlatılmıştır.

2.2.3.1.3. Vanishing (kaybolan) testis

Testiküler regresyon sendromu (TRS) ve kaybolan (vanishing) testis yaşamın erken dönemlerinde normal olarak gelişen testisin zamanla atrofiye uğrayarak tam veya kısmi kaybolmasına neden olan durumdur. Son zamanlarda yapılan birkaç çalışma, kaybolan testisin endokrin bir sorun olmadığını, daha çok vasküler bir sorundan kaynaklandığını ortaya koymuştur (17, 108). Bazı olgularda, bilateral fetal/infant testis torsiyonuna bağılı olduğı düşünölen nedenler vardır. DHX37 genindeki varyantlar, XY GD'si yanında testiküler regresyon sendromuna da bir neden olarak belirlenmiştir. Bu durum, bazı testiküler regresyon sendromu olgularının XY GD'si ile bir spektrum boyunca uzandığını düşündürmektedir (109).

Fetal yaşamın ilerleyen dönemlerinde testiküler fonksiyon kaybı anorşiye neden olabilir, ancak tipik erkek genital görünümü ve müllerian kanalların yokluğu genellikle devam eder. Bu durum, fetal gelişimin erken dönemlerinde testiküler fonksiyonun sağlam olması ve DHT ile AMH üretimi sayesinde gerçekleşir (109). Anca bazı durumlarda semptomlar, testisleri olmayan normal erkek dış genital organlarından ağır mikropenis, kuşkulu genital yapı veya normal kadın dış cinsel organlarına kadar değişir. Bu farklılık testislerin gerileme döneminden (embriyonik, erken/geç fetal dönem) kaynaklanmaktadır (17, 110). Testisin muayene sırasında palpe edilememesi, görüntüleme tetkiklerinde spermatik kordonun retroperitonumda kör sonlandığının veya iç inguinal halkanın kapalı olduğunun saptanması, tanının konulmasında önemli bir kriterdir. Histopatolojik incelemelerde fibrovasküler dokuda hemosiderin yüklü makrofajlar ve distrofik kalsifikasyonlar gözlenerek tanı doğrulanır.

Günümüzde, bu sendrom için kesin bir tedavi yaklaşımı ile ilgili bilgiler yetersizdir. Malignite riskini azaltmak için testis kalıntılarının laparoskopik olarak çıkarılması ve kozmetik testis protezleri yapılmalıdır (17, 108).

2.2.3.2. Androjen sentez bozuklukları

2.2.3.2.1. Luteinizan hormon reseptörü (LHR) bozukluğu

46, XY kromozomlu bireylerde ortaya çıkan bir durum olan LH reseptör bozukluğu, Leydig hücrelerinin farklılaşmasında önemli bir rol oynayan LHR'nin işlevsiz hale gelmesiyle ilişkilidir. Embriyonik dönemde, LHR üretiminden sorumlu genlerin inaktive olması sonucunda T az miktarda sentezlenir veya hiç sentezlenmez, bu durum hastalığın klinik tablosunu belirler (111).

Kısmi olarak T sentezinin gerçekleştiği bireylerde, hipospadias, mikropenis gibi yetersiz virilizasyon belirtileri gözlemlenebilir. Testislerin inmemesi ve düşük hacimde olması mümkündür. Hastalığın şiddetine bağlı olarak hCG (human koryonik gonadotropin) testine T yanıtı yetersiz olabilir. Tun öncül maddelerinin seviyelerinde artış gözlenmez. Pubertal dönemde virilizasyon artışı görülebilir. Testis büyümesi bu dönemde yeterli olmasına rağmen, penis boyutu yetersiz büyüyebilir. Jinekomasti

gibi belirtiler gözlenmez. Pubertal dönemde yüksek bir LH seviyesi ve yaşa göre düşük bir bazal T seviyesi mevcut olabilir (17, 106).

Testosteron hiç sentezleyemeyen olgular dişi dış cinsel organıyla doğarlar ve pubertal dönemde amenore veya yetersiz meme gelişimi ile başvuruda bulunurlar. Müllerian yapıların gelişimi yoktur. Testisler skrotuma inmemiştir ve normalden küçüktür. Leydig hücrelerinin yokluğuna rağmen seminifer tübüller korunur. Genellikle sadece gelişmemiş bir epididim ve vas deferens vardır. Bu olgularda LH seviyeleri oldukça yüksekken, FSH seviyeleri normal veya yüksektir. hCG uyarı testinde yetersiz T yanıtı ve düşük bazal T seviyesi görülür. 46,XX kromozom yapısına sahip olgularda CGB'ye neden olmaz. Primer veya sekonder amenore sonucunda infertilite gelişebilir. Normal veya kistik yumurtalıklara sahip olmak mümkündür. LH seviyeleri ve LH/FSH oranları yüksek olmasına rağmen östradiol ve androjen seviyeleri normal olabilir (17, 106, 112).

2.2.3.2.2. Lipoid konjenital adrenal hiperplazi (Lipoid KAH)

Lipoid KAH, adrenal ve gonadal steroidogenezi bozduğu için KAH'nın en ölümcül formudur. Çoğu lipoid KAH olgusu, StAR kodlayan gendeki resesif mutasyonlardan kaynaklanır (113). Adını adrenokortikal dokuda kolesterol birikimine bağlı olarak gelişen karakteristik yağlı görünümünden alır (114). Lipoid KAH olguları çeşitli mutasyonlara sahiptir. Örneğin, StAR p.Q258X mutasyonu, Japon ve Kore kökenli hastaların çoğunda etkilenen alellerin yaklaşık %70'ini oluşturur. Ancak, bu mutasyon Kore popülasyonunda daha yaygındır ve burada etkilenen alellerin yaklaşık %92,3'ünü oluşturur (113). StAR proteininin eksikliği durumunda, kolesterol hücre içinde birikir. Bu durum, kolesterol ve kolesterol esterlerinin birikmesinin mitokondriye zarar vermesi ve steroid hormonlarının üretimini bozmasıyla sonuçlanır. Fetal yaşam sırasında, T başlıca olarak testisten salgılanır (114).

Gebeliğin erken dönemlerinde lipoid KAH'da Leydig hücreleri hasarlanarak T üretiminin yetersiz kalmasına neden olur. Bu nedenle, 46, XY fetüsleri virilize değildir ve dişi dış genital organları ile doğarlar. Fetal dönemde Wolfian kanalların gelişmiş olması bu dönemde T'nin az da olsa sentezlendiğini gösterir. Serviks, uterus

ve fallop tüpleri gibi Müllerian yapıların olmaması 46 XY fetüste Sertoli hücrelerinin zarar görmemesi ve AMH sentezinin bozulmamasının göstergesidir (114). Gebeliğin erken evrelerinde, DHEA sentezinden sorumlu steroidogenezin aktif bölümü, yani adrenal bezin fetal bölgesi etkilenir. Fetal adrenal bezin glomerüloza ve fasikülat tabakaları az miktarda aldosteron üretir.

Klasik Lipoid KAH'da testislerin inguinal veya abdominal yerleşmesine rağmen, testislerde disgenezi görülmez. Leydig hücrelerinde adrenal bezlerden daha yavaş bir lipid birikimi vardır. Lipoid KAH olgularının testislerinde postnatal 14 haftadan sonra anormal lipid birikimi gelişir, perinatal dönemde anormal lipid birikimi görülmez. Gebelik sırasında, fetal overler neredeyse steroid üretmez. Overler puberteye kadar etkilenmez. Göğüs gelişimi için overlerde StAR'a bağımlı olmayan foliküllerden yeterli miktarda östrojen üretir. Yüksek LH/FS düzeylerinin bir sonucu olarak menstrüasyon görülmekte, fakat sikluslar anovulatuardır.

Klasik olmayan lipoid KAH, daha hafif bir form olup geç başlangıçlıdır (adrenal yetmezlik belirtileri genellikle bu olgularda iki yaşından sonra ortaya çıkar) ve StAR aktivitesinin %10 ila %25'inin korunduğu kısmi StAR fonksiyon kaybı ile karakterizedir. Sadece glukokortikoid eksikliği, hafif mineralokortikoid eksikliği ve rezidüel testis fonksiyonu ile kendini gösterir. Genetik olarak erkek olan olgular normal erkek dış genital yapıya sahip olsalar bile hormon profilleri hipogonadotropik hipogonadizm olabilir (114, 115).

Klasik lipodi KAH olgularının üçte ikisi infant döneminde ölümcül olmuştur. Glukokortikoid ve mineralokortikoid eksikliği, adrenal yetmezliğin herhangi bir formunda olduğu gibi replasman tedavisi ile yönetilir. Pubertal dönemlerde cinsiyet hormonu replasmanı uygulanır (86, 114).

2.2.3.2.3. Kolesterol yan zincir yıkıcı enzim (P450scc) eksikliği

P450scc, tüm steroid hormon biyosentezinin ilk ve hız kısıtlayıcı basamağı olan kolesterolün pregnenolona dönüşümünü sağlar. P450scc enzimi, 15q21.1 kromozom bölgesinde bulunan CYP11A1 geni tarafından kodlanır. StAR eksikliği ve P450scc

eksikliği benzer patolojiye sahiptir; tek fark, StAR proteini eksikliğinde adrenal bezde lipid birikimi ve sonucunda adrenal bezlerin boyutlarında artış görülmesidir.

Her iki durumda da adrenallerde ve gonadlarda steroid sentezi bozulur, bu da glukokortikoid, mineralokortikoid ve androjen üretiminin azalmasına neden olur. Mineralokortikoid eksikliği nedeniyle tuz kaybı, ACTH ve renin seviyelerinde artış görülür. 46,XY karyotipe sahip olgularda, adrenal yetmezlik kuşkulu genital yapıya veya dışı dış genitalyaya neden olabilir. LH düzeyleri, gonadal steroidogenezin etkilenmesi nedeniyle artar. Ancak, AMH seviyesi normal aralıkta olduğundan dolayı Müllerian yapılarına rastlanmaz (116, 117).

2.2.3.2.4. 3-beta hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği (3 β -HSDE)

Δ 5 inaktif steroid öncüsünün (pregnenolon, 17-hidroksipregnenolon, DHEA) Δ 4 adrenal biyoaktif steroide (progesteron, 17-OHP, A) dönüştürülmesi için önemli olan 3 β -HSD enzimindeki eksiklik nedeniyle görülen klinik tablodur. Bu enzim, adrenal korteks, gonadlar ve plasenta yanı sıra birçok dokuda bulunur ve klasik ve non-klasik olmak üzere iki formu vardır. 3 β -HSDE, HSD3B1 ve HSD3B2 gen mutasyonlarına bağlı olarak ortaya çıkar ve bu genlerde 40'tan fazla mutasyon tespit edilmiştir (17, 118).

Klasik tip 3 β -HSDE'de yenidoğan döneminde tuz kaybına bağlı adrenal kriz ve şok belirtileri ortaya çıkabilir. Etkilenen erkeklerde T üretimindeki eksiklik, kuşkulu genital yapının ve yetersiz virilizasyonun oluşmasına sebep olur. Enzim aktivitesine bağlı olarak, erkek çocuklarda mikropenis, perineal hipospadias ve bifid skrotum olabilir. Kız çocuklarında artan DHEA-S seviyeleri, periferde aktif androjenlere dönüşerek klitoromegali ve labioskrotal füzyona neden olabilir.

Klasik olmayan tip 3 β -HSDE'de tuz kaybı ve kuşkulu genital yapılar gözlenmez (118). Bu durum çok nadir görülen bir durumdur ve 17-hidroksipregnenolon seviyeleri, normal ortalamanın >10 standart sapma üzerinde olmadıkça (yani, >5000 ng/dL veya 150 nmol/L) hastalara bu tanı konulmamalıdır (86).

Erkek olarak yetiştirilen 46,XY olgularda, glukokortikoid (hidrokortizon) ve mineralokortikoid (fludrokortizon asetat) replasman dozları genellikle adrenal

kaynaklı androjen üretimini azaltarak büyümeyi normalleştirecek ve kemik yaşının ilerlemesini önleyecek düzeydedir. ACTH ve DHEA'nın baskılanması, genellikle prepubertal aralıkta aktif androjenleri korumak için gereksizdir.

Dişi olarak yetiştirilen olgularda, özellikle pubertal döneminde adrenal öncüllerden türetilen androjenlerin aşırı üretimini engellemek için biraz daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulabilir.

Beklenen pubertal döneminde, puberteyi başlatmak için düşük doz androjenler veya östrojenler kullanılır. Puberte başlamamış 46,XY erkeklerde, penis boyutunu büyütme için çocukluk döneminde T tedavisi, prepubertal dönemde uygulanabilir (86).

2.2.3.2.5. P450 oksidoreduktaz eksikliği (POR eksikliği)

POR enzimi, steroidojenik enzimleri (CYP17A1, CYP21A2 ve CYP19A1 [aromataz]) ve hepatik P450 enzimlerini içeren endoplazmik retikulumdaki (mikrozomal veya tip II) sitokrom P450 (CYP) enzimlerine elektron verici bir flavoproteindir (86). Serum ve idrar steroid profillerinin ölçümleri, POR eksikliğinin, CYP21A2 ve CYP19A1 enzimlerinin ilişkili eksiklikleri olsun veya olmasın, kısmen eksik CYP17A1 aktivitesi ile karakterize edildiğini göstermiştir (69). POR eksikliği her iki cinsiyette çeşitli genital anomalilere neden olabilen bir durumdur. POR eksikliği, POR genindeki mutasyonlar sonucunda ortaya çıkar. Bu genin farklı mutasyonları tespit edilmiştir (118).

46,XX karyotipine sahip yenidoğanlarda POR eksikliği, intrauterin aşırı androjen maruziyeti nedeniyle dış genital organlarda virilizasyona yol açar. Genellikle Prader evre 1-3 düzeyinde görülen bu virilizasyon, artan 17 OHP'nin arka yolak aracılığıyla DHT ve diğer androjenlere dönüşümünden kaynaklanır (119). Bu patolojinin diğer KAH türlerinden farkı, postnatal virilizasyonun progresif olmamasıdır (119). Maternal virilizasyonun bir belirtisi olarak, etkilenen fetüsün annelerinde akne, hirsutizm veya klitoral hipertrofi gibi androjenik bulgular gözlemlenebilir ve bu belirtiler postpartum dönemde geriler (69).

POR eksikliği olan hastalarda kraniyosinotiz, iskelet deformiteleri, kardiyak ve renal anomaliler gibi belirtiler gözlenebilir. Etkilenen kız çocukları ergenlikte gecikmiş puberte ve primer amenore yaygınken, erkeklerde yetersiz virilizasyon sık görülür.

Tanı için ACTH testi uygulanır ve hormon seviyelerindeki değişiklikler incelenir (120).

POR eksikliği tedavisinin hedefleri arasında, glukokortikoid eksikliğini düzeltmek ve ergenlik döneminde istenen ikincil cinsel özellikleri geri kazandırmak bulunmaktadır (121).

Bazı olgularda ACTH'ye normal kortizol yanıtı görülebilir ve bu durumda glukokortikoid replasmanına gerek olmayabilir (122). Etkilenen olguların çoğunluğu (%90), düşük doz glukokortikoid replasman tedavisi gerektirir; %50'si kalıcı, diğer %50'si ise stresle ilişkili hidrokortizon replasman tedavisine ihtiyaç duyar (86).

Mineralokortikoid replasmanına ihtiyaç duyulmaz ve kan basıncı dikkatlice izlenmelidir. Hipertansiyon, POR eksikliği olan olgularda mineralokortikoid prekürsör birikimi nedeniyle oluşursa, spironolakton gibi ilaçlarla kontrol altına alınabilir (122).

POR eksikliği olan olgularda pubertal gelişimle ilgili yeterli bilgi bulunmamakla birlikte, çoğu olgu için seks steroid tedavisi ile pubertenin indüklenmesinin gerekebileceği gözlemlenmektedir (86).

2.2.3.2.6. 17-alfa hidroksilaz eksikliği (17 α -OHE) / 17-20 liyaz eksikliği

Mikrozomal bir enzim olan P450c17, 17 α hidroksilaz ve 17-20 liyaz aktivitelerini katalize eder. Adrenal bezde ve gonadlarda bulunduğu için eksikliğinde, hem adrenal bezde hem de gonadlarda steroid hormon sentezini bozulur. CYP17A1 geni tarafından kodlanır ve otozomal resesif şekilde kalıtılır. 17 α hidroksilaz enzimi, progesteronun 17 hidroksiprogesterona ve pregnenolonun 17 hidroksipregnenalona dönüşümünü sağlar. 17,20 liyaz enzimi ise, 17-OHP'nin A'ya dönüşümünü ve 17

hidroksipregnenolonun DHEA'ya dönüşümünü sağlar (116). İzole 17,20 liyaz eksikliği son derece nadirdir.

46,XY bireylerde androjen üretimi etkilendiği için yetersiz virilizasyon meydana gelir. Klasik olgular genellikle dışı dış genital yapı özellikleri taşır. İkincil cinsiyet özellikleri gelişmez ve primer amenore nedeniyle ergenlik döneminde tanı alırlar. AMH seviyeleri normal olduğundan Müllerian yapılar geriler ve erkek iç genital yapı yönünde gelişir. Etkilenen olgularda DOC artışı hipertansiyon ve hipokalemiye yol açar. Ancak bebeklik dönemindeki mineralokortikoid direnci nedeniyle hipertansiyon ve hipokalemi genellikle ileri çocukluk döneminde ortaya çıkar (116).

Kombine 17 α -OHE ve 17-20 liyaz eksikliği tanısı, bazal veya ACTH uyarı testi ile serumda yüksek bir prekürsör-ürün oranının gösterilmesiyle konur. Genellikle tanı, düşük kortizol (<5 mcg/dL [<138 nmol/L]), androjenler ve östrojenlerle birlikte yüksek DOC (>100 ng/dL [>3 nmol/L]) ve kortikosteron (>4000 ng/dL [>116 nmol/L]) seviyelerinin belirlenmesiyle konulur. Ayrıca, progesteron seviyelerinde de artış gözlemlenir, ancak aldosteron ve renin düzeyleri baskılanır (86). İzole 17,20 liyaz eksikliğinin karakteristik özelliği, 17-OHP/A oranının (>50) artış göstermesidir (123).

Tedavide mineralokortikoid etkilerini azaltmak, glukokortikoid eksikliğini önlemek ve istenen ikincil cinsel özellikleri geri kazandırmak amacıyla iyileşmiş kemik mineral dansitesi (KMD) gibi eşlik eden faydalar hedeflenir. Bu hedeflere ulaşmak için, geçmişte kullanılan suprafizyolojik baskılayıcı glukokortikoid dozları yerine mineralokortikoid blokajı ve kortizol ile seks steroidlerinin fizyolojik replasman dozları tercih edilmelidir.

Kız olarak yetiştirilen olgularda, mineralokortikoid reseptörünü bloke etmek amacıyla tercih edilen ilaç spironolaktondur. İlaç dozları, kan basıncı, DOC, kortikosteron ve elektrolit izlemelerine göre ayarlanır; bazı durumlarda, yeterli tedaviye rağmen renin baskılanması yıllarca devam edebilir (86).

2.2.3.2.7. 17 Beta-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 3 eksikliği (17β-HSD3E)

17β-HSD3E, nadir görülen otozomal resesif bir CGB olarak bilinir (124). HSD17B3 geni (kromozom 9q22.32) tarafından kodlanan 17β-HSD3 enzimi, testiste bulunan inaktif steroid A'nı aktif androjen T'ye dönüştürme görevini üstlenir (125). Homozigot veya bileşik heterozigot HSD17B3 mutasyonları, fetal testiste T sentezini engeller ve bu durum 46,XY yenidoğanlarda kuşkulu genital yapıya yol açar. Klinik fenotip, dış genital organların normal dışı görünümünden hipospadias ve mikrofallusa sahip kuşkulu genital yapılara kadar geniş bir yelpazede değişebilir (124, 125).

Normal AMH salgılanması nedeniyle hastalarda Müllerian yapılar bulunmazken, Wolffian yapılar genellikle normal olarak gelişir ve testisler inguinal kanalda bulunur. Doğumda dışı dış genitelya yaygın olduğundan, çocuklara genellikle kız cinsiyeti atanır ve bu şekilde yetiştirilirler. Tanı çocukluk çağında hafif klitoromegali, ürogenital sinüs veya inguinal kanallar veya labioskrotal kıvrımlar boyunca testislerin bulunduğu inguinal herni nedeniyle konabilir (124, 125).

Puberte döneminde, 17β-HSD3 rezidüel aktivitesi veya diğer izoenzimler tarafından kısmen T'ye dönüştürülebilen A'nın testiküler sekresyonundaki önemli artışı nedeniyle genellikle virilizasyon meydana gelir (125, 126).

17β-HSD3E olan bireylerde A seviyeleri yükselirken, T seviyeleri düşer. Aynı zamanda serum östron ve östradiol düzeyleri de artar (127).

Bazal hormonal değerleri mini-puberte döneminde yol gösterici iken, mini-puberte dönemi kaçırılmış olgularda tanıda hCG uyarı testi gereklidir. T/A oranı <0,8 ise tanı açısından anlamlı olsa da testin güvenilirliği %100 değildir. Bu nedenle tanı için genetik tetkik yapılmalıdır (128).

Dış kimliğinde yetiştirilen hastalara uygun zamanda östrojen tedavisi verilerek ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişimi sağlanmalıdır. Erkek kimlikli hastalarda kendiliğinden veya T tedavisi ile virilizasyon meydana gelebilir ve kozmetik amaçlı kordi düzeltme operasyonları gerekebilir (129).

2.2.3.2.8. 5 alfa redüktaz eksikliği (5 α -RE)

Steroid 5 alfa redüktaz 2 eksikliği, bilateral testisleri ve normal T üretimi olan 46,XY bireylerde görülen, T'nin daha aktif bir metaboliti olan DHT'ye dönüşümünün azalması nedeniyle embriyogenez sırasında yetersiz virilizasyona sebep olan otozomal resesif bir hastalıktır (130). Bu durum ilk olarak 1974 yılında Imperato-McGinley ve arkadaşları ile Walsh ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır.

Cinsiyet farklılaşması sırasında T ve DHT'nin spesifik rolleri olmasına rağmen, etkileri aynı AR aracılığıyla gerçekleşir (132).

Genetik ve farmakolojik çalışmalarlar, insanlarda iki izoenzim olduğunu göstermiştir (tip 1 ve tip 2 olarak adlandırılır) (133). Hastalık steroid 5 alfa redüktaz tip 2 (SRD5A2) enzimini kodlayan genin otozomal resesif mutasyonlarına bağlıdır. 50'den fazla farklı mutasyon tanımlanmıştır (134).

Etkilenen bireylerde ölçülebilir ancak düşük serum DHT konsantrasyonları, mutasyona uğramış enzimin kalıntı aktivitesine veya normal tip 1 izoenzime bağlı olabilir. Tip 2 enzimin olmadığı düşünülen ailelerde yapılan çalışmalar, bu bireylerin serumlarındaki DHT'nin çoğunlukla tip 1 enziminden türediğini göstermektedir (134).

Olgular neredeyse dişi bir dış genital organdan, az gelişmiş bir erkek genital organına kadar değişen atipik genital organlara sahiptir. Penil hipospadias ve penil üretra veya izole mikropenis de tanımlanmıştır (135). 5 α -RE'nin fenotipik bulgularını değerlendirmek için Sinnecker ve diğerleri tarafından geliştirilen bir sınıflama yöntemi kullanılmaktadır (40). Sinnecker sınıflamasına göre, Tip 1 tamamen erkek fenotipte görülürken, Tip 5 tamamen dişi fenotipte olabilir. Tip 2, 3 ve 4 ise giderek artan virilizasyon kusurlarına sahip olabilecek kuşkulu genital yapıları içerir (136).

5 α -RE'nin tanısında, bazal veya hCG uyarı testiyle ölçülen T/DHT oranının yüksek (>17) olması tanıyı destekler. Ancak yaşa göre değerlerin değişmesi ve pubertede periferik SRD5A1 aktivitesinin artması ile DHT artabileceği ve bu oranın düşebileceği için düşük saptanması tanıyı ekarte ettirmez. Yenidoğan döneminde ise T/DHT oranının >8.5 olması 5 α -RE lehine değerlendirilebilir (132, 137, 138).

Türkiye'deki Abacı ve arkadaşlarının çalışmasında, bazal T/DHT oranının tüm gruplarda %90'ın altında duyarlılık gösterdiği ve minipubertal dönemde uT/uDHT oranının $\geq 8,5$ olarak belirlendiğinde %92,9, prepubertal dönemde ≥ 10 olarak belirlendiğinde %89,7 ve pubertal dönemde >17 olarak belirlendiğinde ise %100 duyarlılık gösterdiği bulunmuştur (139).

5 α -RE olan ve kız kimliğiyle yetiştirilen olgularda geç tanı konulan olgularda ergenlikte virilizasyon, ses kalınlaşması, erkek tipi kas gelişimi ve erkek kimliğinin benimsenmesi ve cinsiyet değiştirme oranları oldukça yüksektir. Bu durum, intrauterin ve postnatal dönemde normal T sentezi nedeniyle beyin virilizasyonunun normal gelişmesine bağlanmaktadır. Bu nedenle, bu olguların mümkün olan en erken dönemde tanınması, androjen tedavisine yanıt değerlendirilmesi, düzeltme operasyonlarının başarısı, fertilite durumu ve sosyokültürel çevreyle birlikte kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi önemlidir. Sıklıkla, ergenlik dönemindeki androjen maruziyeti erkek cinsiyet kimliğinin gelişimine yol açtığından mümkün olan olgularda erkek cinsiyet ataması önerilmektedir (140-142).

2.2.3.3. Androjen etki kusurları

2.2.3.3.1. Androjen duyarsızlık sendromu (ADS)

ADS 46,XY bireylerde görülen farklı derecelerde virilizasyon eksikliğiyle karakterize bir durumdur. ADS'nin temelinde AR'da meydana gelen mutasyonlar vardır, bu nedenle androjenlere direnç söz konusudur. AR geni 8 ekzonu olup X kromozomunun uzun kolunda yer alır. ADS, androjen direncinin derecesine bağlı olarak tam, kısmi ve hafif ADS olmak üzere üç gruba ayrılır (143).

Dış genital organlar normalde TADS'lı olgularda dışı görünümdeydir. Mezonefrik bölgede epididim, vas deferens, seminal veziküller ve prostat yoktur. Artan T östrojene dönüşür ve aksillar ve pubik kıllanma yerine meme gelişimine neden olur (17, 143, 144).

46,XY olgularda TADS prevalansı 1:20.400 ile 1:99.100 arasında olduğu tahmin edilmektedir (145). Ailesel kalıtım olguları dışında, TADS üç senaryoda teşhis edilebilir: fetal hayatta prenatal cinsiyet tayini sırasında dışı dış genital organları olan

bir fetüste 46,XY karyotipinin tespiti, çocuklukta inguinal hernisi olan bir kız çocuğunda veya ergenlikte primer amenore ile başvuran kızlarda. Bir kız çocuğunda inguinal herni varlığı nadir görülür ve TADS tanısına işaret edebilir (146, 147). Testis tarafından normal AMH üretimi, uterus, serviks ve proksimal vajinanın gelişimini engellediğinden adet döngüleri görülmez. Hemen hemen tüm olgularda kısalmış kör uçlu bir vajina gözlenir ve vajinal ölçüm TADS'de 2,5 ila 8 cm ve kısmi ADS'de (KADS) 1,5 ila 4 cm arasında değişir. Pubik ve aksiller kıllar seyrek veya yoktur (146, 147).

TADS'ın ayırıcı tanısı tam GD, MRKHS ve Müllerian kanal anomalileri ile yapılmalıdır (146).

KADS klinik fenotipi, AR rezidüel fonksiyonunun derecesine göre değişir ve proksimal hipospadiastan mikropenise kadar uzanabilir (148). Hipospadias, yaygın bir bulgu olup, tahmini 1:8000 erkek doğum prevalansına sahiptir ve KADS tanısını dışlamak için AR sekanslaması gereklidir (149). Kuşkulu genital yapısı olan olgularda, pubertal dönemde ortaya çıkan jinekomasti, KADS nin bir belirtisi olabilir (150, 151).

Genellikle, artmış LH ve T seviyeleri tipik bir hormonal profildir (152).

KADS'ın ayırıcı tanısı, erkekte yetersiz virilizasyona yol açan çeşitli nedenleri içerir. Bunlar kromozomal defektler (KS), genetik hastalıklar (Smith-Lemli-Opitz sendromu, Denys-Drash sendromu, Frasier sendromu), kısmi GD, LH reseptör defektleri ve biyosentetik enzim eksiklikleri (17,20-liaz eksikliği, POR eksikliği, 17 β -HSD3E, 5 α -redüktaz 2 eksikliği) yer almaktadır (146).

ADS olgularının yönetiminde, dış genital yapıya bağlı olarak farklı yaklaşımlar izlenir. Eğer dış genital yapı baskınsa, TADS tedavi yaklaşımı benimsenir. Bu durumda testislerin çıkarılması ve pubertede östrojen replasmanı önerilir. Eğer dış genital yapı erkek yönde baskınsa, cinsiyet tayini karmaşık bir süreç gerektiren multidisipliner bir ekip çalışmasıyla yapılır. Bu süreçte aileyle görüşmeler yapılır ve çocuk cerrahisi, çocuk psikiyatrisi uzmanları gibi uzmanların katılımıyla anatomik ve

cerrahi hususlar incelenir. T'nin yanıtının değerlendirilmesi, pubertedeki gelişimin tahmin edilmesi ve cerrahi işlem öncesi fallusun büyütülmesi için önemlidir (153).

ADS olgularının yönetiminde, hastanın dış genital yapıya ve klinik bulgulara bağlı olarak cinsiyet tercihi belirlenir. Genellikle dış genital yapıya sahip bireylerde dış cinsiyet tercih edilir ve tedavi buna göre planlanır. Ancak erkek dış genital yapı baskınsa, cinsiyet tayini daha karmaşık bir süreci gerektirir (143).

Son araştırmalar, tipik ADS klinik özelliklerini gösteren birçok bireyde AR gen mutasyonlarının bulunmadığını göstermektedir. Bunun yerine, SRD5A2, 17βHSD3, SF-1 ve MAMLD1 gibi diğer genlerde mutasyonlar saptanabilmektedir. KADS gibi fenotipik özelliklere sahip olan, ancak mutasyon tespit edilemeyen bu tür olgular, “KADS benzeri” olarak adlandırılmaktadır (154). AR gen mutasyonları, TADS olgularında yaygın olarak görülür. TADS olgularının yaklaşık %95'inde AR gen mutasyonu tespit edilir. Ancak, KADS durumunda bu bulgu o kadar sık değildir. Raporlara göre, seçilen olgulara bağlı olarak, KADS olgularının %28 ila %73'ünde AR mutasyonu bulunmaz (155). Sporadik olguların %85-90'ında ve ailevi olguların %10-15'inde AR gen mutasyonu tespit edilemez (156).

2.2.3.4. 46,XY CGB'ye yol açan diğer nedenler

46,XY CGB'ye yol açan nedenler arasında GD ile birlikte görülen sendromlar, mikropenis veya kriptoorşidizmle birlikte görülen sendromlar, Müller yapı malformasyonu ile birlikte görülen sendromlar ve diğer sendromlar yer almaktadır. **Hipospadias**, üretral meatusun penis ucu yerine penisin alt yüzeyine açıldığı doğuştan gelen bir anomali olarak tanımlanır. Hipospadiasın sınıflandırması, üretral açıklığın konumuna ve peniste eğrilik miktarına göre yapılır. Genetik faktörler, testis ve penis gelişimindeki kusurlar, hormon sentezindeki kusurlar ve endokrin bozucular hipospadias gelişiminde rol oynayabilir (157, 158). Örneğin, triploidi sendromunda hipospadias ve kriptoorşidizm gözlemlenebilir. AMH veya AMHR2 genlerindeki mutasyonların neden olduğu **PMKS**, Müllerian yapılar (uterus, fallop tüpleri, vajinanın üst kısmı) gerileyemez. PMKS genellikle çocukluk çağında rastlantısal olarak inmemiş testis veya inguinal herni operasyonları sırasında teşhis edilir (159). **Konjenital hipogonadotropik hipogonadizm (HH)**, Gonadotropin-releasing hormon

(GnRH) veya gonadotropin eksikliği nedeniyle oluşan bir tablodur. Hipogonadotropik hipogonadizmin genetik formlarından biri olan Kallman sendromu, hipospadiasla ilişkilendirilmiş bir sendromdur (17, 158).

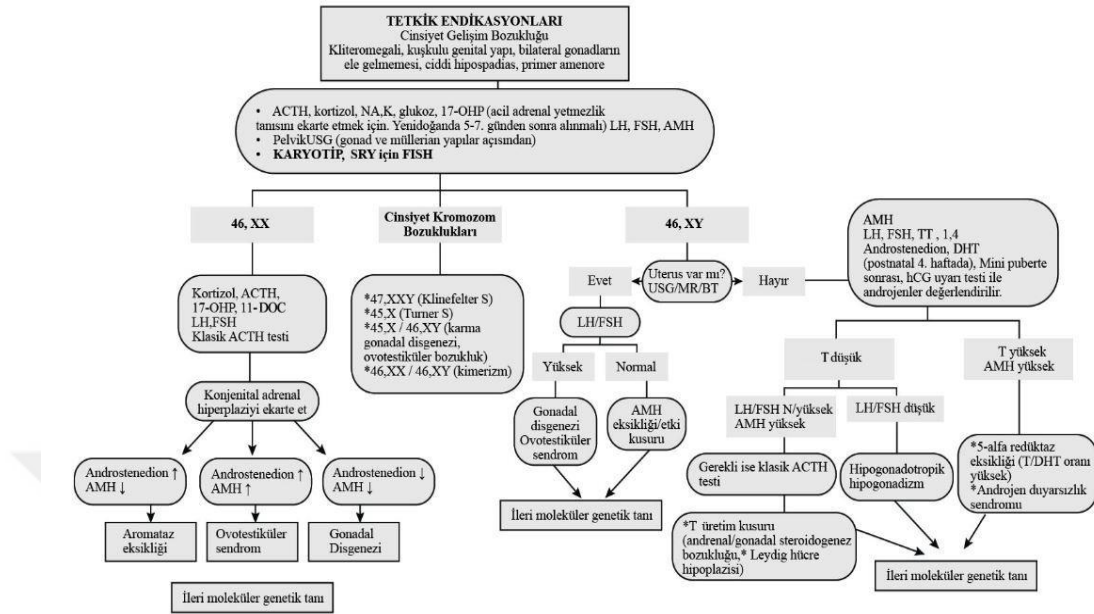
Kriptorşidizm, testislerin en az birinin veya her ikisinin skrotuma iniş yapamaması durumudur. Yenidoğan erkekler arasında sıkça görülen bir konjenital anomali olan bu durum, doğumda %1,6-9 oranında görülmekte olup, her 20 erkekten birini etkilemektedir. Ayrıca, erkeklerde obstrüktif olmayan azosperminin etiyolojisinde önemli bir faktördür. Genetik analizler etiyolojide, INSL3 ve GREAT/LGR8 genlerinde işlevselliği bozan mutasyonların varlığını göstermektedir (160). Bilateral inmemiş testisli hastalar, KAH ve CGB açısından daha kapsamlı bir ön değerlendirmeye ihtiyaç duyar (161).

Çevresel faktörler de CGB gelişiminde rol oynayabilir; örneğin, pestisit maruziyeti ve fitalat gibi maddelere maruziyet genital malformasyonları artırabilir. Ayrıca, ağrı kesicilerin kriptorşidizm riskini artırabileceği gösterilmiştir (64).

2.3. CGB' de Tanıya Yaklaşım Nasıl Olmalı?

CGB'ye tanısal bir yaklaşımda aşağıdaki faktörler dikkate alınmalıdır;

1. Fizik muayenede dış genital organlarda şüpheli bulguların saptanması ve sistemik bulguların izlenmesi.
2. Hormon düzeylerinin değerlendirilmesi
3. Gonadların tanımlanması ve yapısal özellikleri
4. Müllerian (paramezonefrik) ve Wolffian (mezonefrik) yapıların incelenmesi
5. Kan ve gonad biyopsi örneklerinin sitogenetik analizleri
6. Gerekirse, 46,XY CGB tanılı hastalarda ekzojen T'ye verilen yanıtın araştırılması yapılmalıdır (1, 162, 163).



Şekil 4. CGB Tanı Algoritması (29)

2.4. CGB'deki Cinsiyet Seçimi ve Etik Kurul

Cinsiyet seçimi ve etik kurul, CGB durumlarında karşılaşılan sorunlar ve alınacak önlemler, seçilen cinsiyete, yaşa ve bireye bağlı olarak değişmektedir. Tedavi ve takip süreci, disiplinli bir şekilde yürütülmeli ve hastalara ve ebeveynlere kesinlikle psikolojik destek sağlanmalıdır. Tanı konulması, tıbbi ve cerrahi tedavi, psikolojik değerlendirme ve takip sürecinde disiplinli bir yaklaşım ve deneyimlerin paylaşımı, ortak bir dilin kullanılması, sorunların daha sağlıklı bir şekilde çözülmesine yardımcı olacaktır (164).

Tanı konulurken, beyin virilizasyon derecesine, tanı yaşına, gonadların işlevsellik durumuna, gonadlarda malignite gelişme riskine, iç ve dış genital yapıların durumuna, penis boyutuna ve gerektiğinde ekzojen uT/uDHT uygulamasının sonuçlarına bakılarak özenle karar verilmelidir. Bu önemli karar, Çocuk Cerrahisi/Ürolojisi, Çocuk Endokrinolojisi, Çocuk Psikiyatrisi, Klinik Genetik gibi uzmanlardan oluşan bir cinsiyet tespit komisyonu tarafından verilmelidir (164).

Cinsiyet tespit komisyonunda, seçeneklerin getireceği faydalar ve zararlar görüşüldükten sonra, karar aileye açıklanmalı ve ilgili onam formu imzalatılmalıdır (164).

2.5. CGB’de Cerrahi Kararlar

CGB’ye ilişkin genital cerrahi endikasyonları, teknik yönleri, zamanlaması ve değerlendirilmesine ilişkin soru ve eleştirileri gündeme getirmeye devam etmektedir. CGB cerrahisinin endikasyonları, zamanlaması, prosedürü veya sonuçlarının değerlendirilmesi konusunda bir fikir birliği yoktur. Bununla birlikte, çoğu uzmanın hemfikir olduğu bazı konular vardır: 1) Multidisipliner bir yaklaşımla uzmanlık merkezlerinin belirlenmesi ihtiyacı; 2) Tam androjen duyarsızlığı sendromunda gonadların en azından puberteye kadar konservatif bir şekilde yönetilmesi, ancak bazı çalışmalarda bu grupta tümör riskinin arttığına dair endişeler dile getirilmiştir; 3) Cerrahi rekonstrüksiyondan sonra çocuklarda vajinal dilatasyondan kaçınmak; 4) Çocukluk döneminde asemptomatik müllerian kalıntıları tutmak; 5) Y materyali mevcut olduğunda doğrulanmış bant gonadları çıkarmak; 6) Sınırlı sonuç verilerine dayanmasına rağmen, 46,XY kloakal ekstrofi, aphallia ve ağır mikropenisin erkek olarak yetiştirilmesi uygun görünmektedir (165).

Cerrahi işlem yapılma zamanı tartışmalı olmasına rağmen, son zamanlarda yapılan çalışmalarda erkek yönünde aparılan cerrahi işlemlerin 6 ila 18 ay arasında yapılması önerilmektedir. Ancak kızlarda bu konu hala tartışmalıdır ve kesin bir zaman aralığı belirlenememiştir (166).

Erkek olarak yetiştirilen CGB olgularında yapılan cerrahi prosedürler şunlardır:

- Hipospadias düzeltilmesi, ortofalloplasti ve üretraplasti yöntemleri kullanılarak gerçekleştirilir. Bu işlem öncesinde T uygulamasıyla penil uzunluğun artması mümkündür.

- Skrotoplasti, orşioektomi (testislerin çıkarılması) ve orşiopeksi (testislerin yerleştirilmesi) gibi işlemlerden oluşur. Skrotoplasti ve üretral plasti aynı anda gerçekleştirilmesi önerilmeyen bir yöntemdir, çünkü damar sorunlarına bağlı riskler bulunmaktadır.

- Müllerian kalıntılarının rezeksiyonu genellikle laparoskopi yöntemiyle gerçekleştirilir. Bu işlem, özellikle hastanın idrar yolu enfeksiyonu veya taş gibi sorunlar yaşadığı durumlarda tercih edilir.

Feminizasyon genitoplastisi ise řu aşamalardan oluşmaktadır:

- Klitoroplasti: Cinsel orgazm fonksiyonunu ve ereksiyon hissini korumak için sinir uyarlamasının korunduğu, fallusun boyutunun azaltılması işlemidir.
- Vajinoplasti: Hastanın ergenlik dönemine girdiğinde gerçekleştirilen vajinal genişletme işlemidir. Bu işlem genellikle üretranın vajinal girişten ayrılmasını gerektirir, çünkü ürogenital sinüs mevcuttur.
- Labioskrotal kıvrımların oluşturulması: Genellikle farklı derecelerde birleşmiş olan labioskrotal kıvrımların oluşturulması işlemidir (167).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda 2009-2023 yılları arasında CGB tanısı nedeniyle multidisipliner değerlendirilmeye alınan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi.

3.1. Çalışma Grubunun Tanımlanması

3.1.2. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

Bu çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'na CGB ön tanısı ile başvuran ve klinik, laboratuvar ve/veya genetik analiz sonucunda CGB tanısı konulan ve multidisipliner değerlendirilmeye alınan olgular dahil edildi.

3.1.3. Çalışmaya alınmama kriterleri

Araştırmaya CGB ön tanısı ile polikliniğe başvuran ancak CGB konseyinde tartışılmak üzere multidisipliner değerlendirilmeye alınmadan takipten çıkan olgular dahil edilmedi. Klinikte izlenen ancak dış genital yapıda anormallik olmayan Turner ve Klinefelter sendromu tanılı olgular çalışma dışında tutuldu. Ayrıca, izole hipospadias olan olgular çalışmaya alınmadı.

3.2. Veri Toplama ve Dosya Analizi

Multidisipliner değerlendirme için CGB konsey yapılan olguların poliklinik dosya bilgileri ve hastane kayıtları incelenerek dahil edilme kriterlerine uyan 131 olgu çalışmaya alındı. Veri toplama yöntemleri aşağıdaki başlıklar altında sunulmuştur.

3.2.1. İlk başvuru aşamasındaki değerlendirme

3.2.1.1. Öykü

Olguların başvuru sırasındaki kronolojik yaşları, başvuru yakınmaları ve doğumda atanan cinsiyet bilgileri kaydedildi.

3.2.1.2. Fizik muayene bulguları

Olguların gonad yeri, fallus boyutu, labioskrotal füzyon durumu, uretral meatus yeri, kordi varlığı, pubertal evresi, hiperpigmentasyon varlığı, eşlik eden anomaliler ve dismorfik özellikleri değerlendirilerek kaydedildi. Kliniğimizde pubertal değerlendirmede testis hacimleri 'Prader orşidometresi' kullanılarak yapılmış olup, 46,XX CGB olan olgularda virilizasyon derecesini belirlemek için Prader skorlaması, 46,XY CGB olan bireylerde ise yetersiz virilizasyon EMS ve SİNNECKER skoru kullanılarak değerlendirilmiştir.

3.2.1.3. Özgeçmiş ve soy geçmiş bilgileri

Olguların doğum öyküsü (doğum haftası, doğum ağırlığı ve doğum şekli), annede virilizasyon öyküsü sorgulanarak kaydedildi. Ayrıca, ailede benzer hastalık, infertilite ve akraba evliliği öyküsü yanı sıra, eşlik eden hastalıklar ve kullandığı ilaçlar da kaydedildi.

3.2.1.4. Laboratuvar sonuçları

CGB ön tanısı ile tetkik edilen olguların hastane kayıtlarından ve konsey raporlarından başvuru ve izlemdeki serum elektrolitleri (sodyum, potasyum), androjenler (testosteron, DHT, DHEAS, 1,4-androstenodion), gonadotropinler (FSH, LH) kortizol, ACTH, PRA ve aldosteron seviyeleri ve kromozom analizi sonuçları incelenerek kaydedildi. Hormon düzeyleri kan örneği alınan yaşı, cinsiyete ve olgunun puberte durumuna göre değerlendirildi. Gonadal androjen sentez yeterliliğini değerlendirmek üzere hCG uyarı testi yapılmış olgularda testosteron düzeyinin bazal değerden 100 ng/dL ve üzerinde yükselmesi normal yanıt olarak kabul edildi. Bazal testosteron düzeyinde iki kattan daha az artış veya zirve testosteron düzeyinin 5 nmol/L üzerine çıkmaması durumları yetersiz testosteron yanıtı olarak değerlendirildi (168). Mini pubertede ya da hCG uyarısı sonrası değerlendirilen T/DHT oranının artması (Mini pubertede ≥ 8.5 , Prepubertal dönemde ≥ 10 , Pubertede ≥ 17) 5 alfa redüktaz eksikliğinin klinik tanısında destek bulgu olarak esas alındı. T/A oranının $<0,8$ olması 17- β OH steroid dehidrogenaz eksikliği için anlamlı kabul edildi.

Total T, estradiol, kortizol, DHEAS, LH ve FSH düzeyleri electro-chemiluminiscense immunoassay (ECLIA) (Modular Analytic E170; Roche Diagnostic, İsviçre) yöntemi ile, ACTH düzeyi nonkompetitif ardışık kemilüminesans, androstenedion solid faz kompetitif kemilüminesans yöntemi ile, PRA, 17-OHP aldosteron düzeyi ise CLIA (kemilüminesans immünolojik test) yöntemi ile üniversitemiz laboratuvarlarında çalışıldı.

3.2.1.5. Görüntüleme metodları

CGB olgularının ilk basamak görüntüleme yöntemleri pelvik ultrasonografi (USG), palpe edilemeyen gonad durumunda skrotal USG ve bazı olgularda eşlik eden üriner sistem anomalilerini değerlendirmek amacıyla üriner sistem USG olarak istendi. USG ile Müllerian yapılar değerlendirilemeyen olgularda manyetik rezonans görüntüleme (MR) istendi. Bazı vakalarda müllerian yapıların ve gonadların görüntülenmesi ve gonad biyopsisi için laparoskopi yapıldı. Gonadektomi veya gonad biyopsisi yapılan hastalarda histopatolojik incelenme kayıtları değerlendirildi.

3.2.1.6. Genetik analiz

CGB ön tanısı ile tetkik edilen hastaların sitogenetik analiz sonucuna göre 46,XX CGB, 46,XY CGB ve cinsiyet kromozom bozukluğuna bağlı CGB olmak üzere üç grupta incelendi. Ayrıca, klinik ve laboratuvar açısından 21-OH eksikliği düşünülen olgulardan CYP21A2 gen analizi, 17 HSD beta eksikliği düşünülen olgulardan HSD17B3 gen analizi yapıldı. 5 α -RE düşünülen olgulardan SRD5A1, ADS ön planda düşünülen olgulardan AR gen analizi, gonadal disgenezi ve androjen sentez kusuru olan olgularda ise OMÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalında 13 geni (AR, SRD5A2, WNT4, SRY, SOX9, NR5A1, NR0B1, MAP3K1, LHCGR, FOXL2, DHH, CBX2, ATRX, AMH, ZFPM2, WT1) kapsayan yeni nesil dizileme analizi yapıldı. İlgili varyant saptanmayan bazı olgularda delesyon ve duplikasyonları değerlendirmek için MLPA yöntemi kullanıldı. Ayrıca, seçilmiş olgularda 5000'e yakın geni yüksek doğruluk ve kapsamlı bir şekilde analiz etme imkanı sunan Klinik Ekzom Analizi (CES) yöntemi ya da tüm ekzom dizileme WES (Whole Exome Sequencing) yöntemlerinden yararlanıldı.

3.3. Olguların Sınıflandırılması

Çalışmaya dahil edilen CGB olguları, Chicago sınıflamasına uygun olarak 3 grupta değerlendirildi: 46,XX CGB, 46,XY CGB ve cinsiyet kromozom bozukluğuna bağlı CGB. Cinsiyet kromozom bozukluğuna bağlı CGB alt grubunu karma gonadal disgenezi ve Klinefelter sendromu olguları oluşturmaktaydı. Kliniğimizde takip edilen Turner sendromu tanılı olgularda kuşkulu genital yapı saptanmadığından tamamı çalışma dışında bırakıldı. 46,XX CGB alt grubunda androjen fazlalığına bağlı, gonadal gelişim bozukluğuna ve diğer nedenlere bağlı vakalar incelenirken, 46,XY CGB alt grubunda gonadal gelişim bozukluğu, androjen sentezinde bozukluk, androjen etkisinde bozukluk ve diğer nedenlere bağlı olmak üzere dört başlık altında incelendi.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

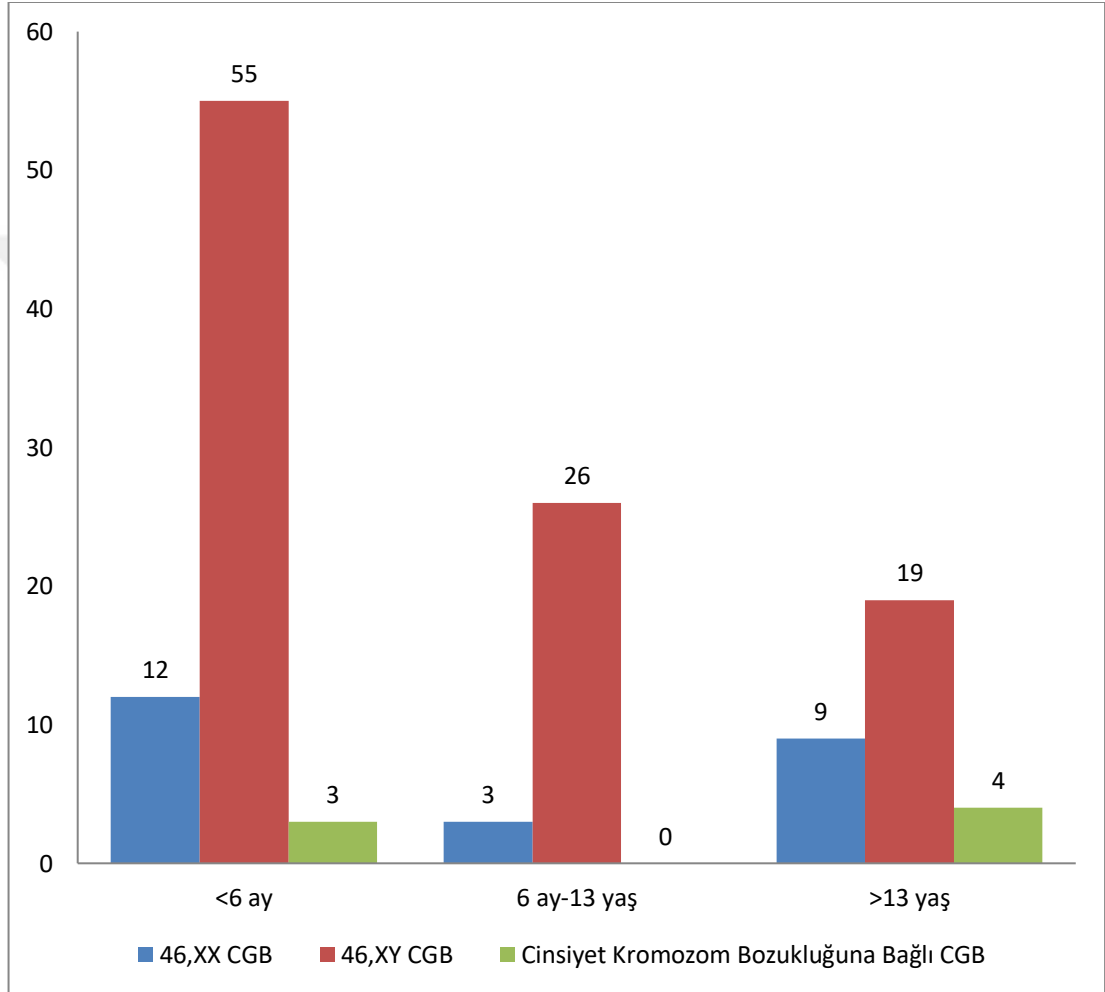
Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) yazılımının 21.0 sürümü kullanıldı. Analizler, tanımlayıcı istatistikler kullanılarak gerçekleştirildi. Nitel veriler, örneğin cinsiyet ve kromozom analizi sonuçları, sayı ve yüzde değerleri ile sunuldu. Nicel veriler ise yaş, laboratuvar değerleri gibi faktörler için ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca, minimum-maksimum değerlerle ifade edildi. Tüm analizler, IBM © SPSS programının 21.0 sürümü kullanılarak yapıldı.

3.5. Etik Kurul İzni

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayıyla (2023/201 dosya numarası) çalışmamız için gerekli izin sağlandı (Ek).

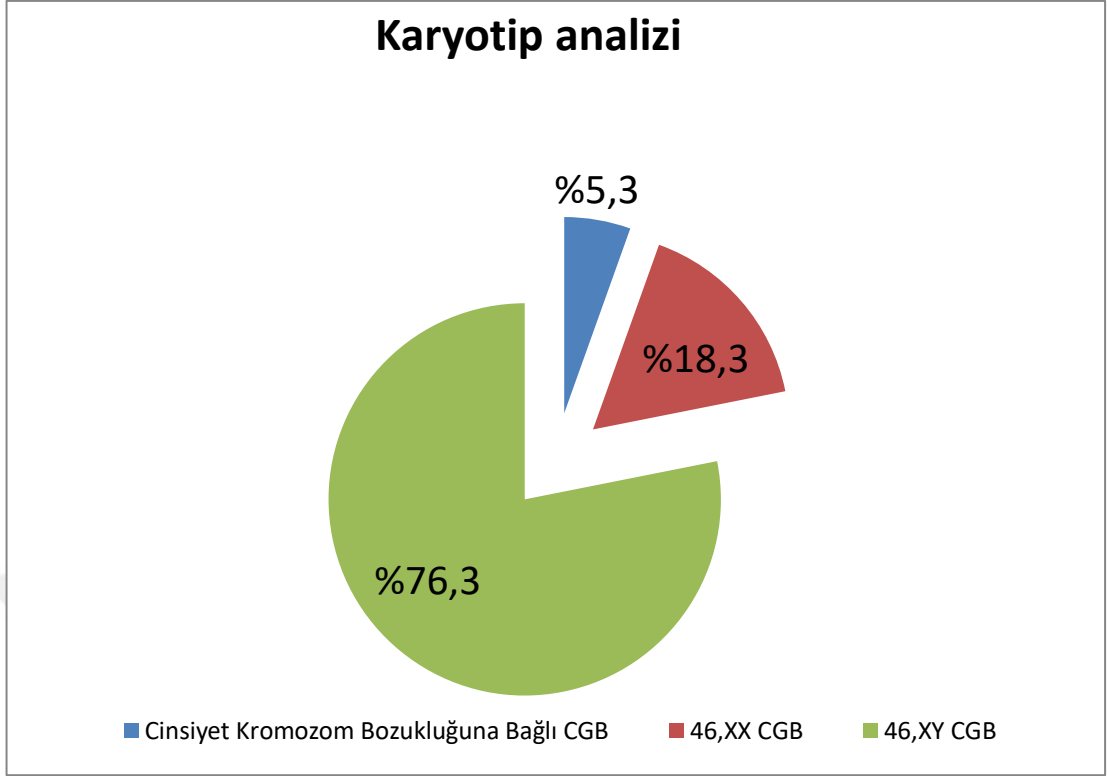
4. BULGULAR

Çalışmaya toplamda 131 CGB olgusu dahil edildi. Olguların başvuru yaşları 2 gün ile 17,5 yaş arasında değişiyordu ve başvuruda ortalama yaş 4,6 aydı. Toplam 80 olgu bebeklik döneminde (<12 aylık) başvuruda bulunurken, 51 olgu 12 aylık ve üstü yaşlarda başvurdu. Olguların başvuru yaşına göre dağılımı Şekil 5’de özetlenmiştir.



Şekil 5. CGB olgularının tanı zamanı ve karyotip analizine göre dağılımı

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların kromozom analizi verileri mevcuttu. Karyotip sonuçlarına göre 24 olgu (%18,3) 46,XX CGB, 100 olgu (%76,3) 46,XY CGB ve 7 olgu (%5,3) ise cinsiyet kromozom bozukluğuna bağlı CGB olarak belirlendi.



Şekil 6. CGB olgularının karyotip dağılımı

Olguların etiyolojik sınıflandırması Tablo 2'de özetlenmiştir. Çalışma grubu içinde en yaygın etiyolojik tanı, tüm olguların %22,1'inde görülen (n=29) ADS idi.

Tanı öncesi, doğumda atanan cinsiyet 83 (%63,4) olguda erkek ve 48 olguda (%36,6) kız iken, tanı sonrasında, 88 (%67,1) erkek ve 43 (%32,8) kız olarak belirlendi.

Tablo 2. CGB olgularının etiyolojik dağılımı (N:131)

Tanı grupları	Etiyoloji	N	%
Cinsiyet kromozom bozukluğuna bağlı CGB (7)	Klinefelter sendromu ve varyantları	4	3,1
	Karma gonadal disgenezi	3	2,3
46,XX CGB (24)	Gonadal gelişim bozuklukları	1	0,7
	Androjen fazlalığı	18	13,7
	Diğer nedenler	5	3,8
46,XY CGB (100)	Gonadal gelişim bozuklukları	21	16,0
	Androjen sentezinde bozukluk	30	22,9
	Androjen etkisinde bozukluk	29	22,1
	Diğer nedenler	20	15,2

4.1. Cinsiyet Kromozom Bozukluğuna Bağlı CGB

Cinsiyet kromozom bozukluğuna bağlı CGB grubunda yedi olgu vardı. Dört olgu KS, üç olgu ise karma GD tanısı aldı. Kliniğimizde izlenen ancak atipik genital yapısı olmayan TS tanılı olgular çalışmaya dahil edilmemiştir.

4.1.1. Klinefelter sendromu

Kromozom analizi sonucunda karyotip üç olguda 47,XXY, bir olguda ise 48,XXXY olarak saptandı. Bu alt gruptaki hastaların birinde eşlik eden GD mevcuttu ve moleküler genetik analizinde SF-1 mutasyonu saptandı. Diğer bir hastada CGB paneli normal sonuçlandı. İki olguya ileri moleküler genetik analiz yapılmamıştı. Tablo 3’de KS tanılı olguların klinik özellikleri özetlenmiştir.

Tablo 3. KS olgularının klinik özellikleri

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4
Başvuru yaşı	15,2 yıl	9,7 yıl	2 gün	5 ay
Başvuru nedeni	Adet görememe	İnmemiş testis, hipospadias	Kuşkulu genitalya	Kuşkulu genitalya
Doğumda atanan cinsiyet	Kız	Erkek	Erkek	Erkek
EMS skoru	0	11	7	8
Karyotip	47, XXY	48, XXXY	47, XXY	47, XXY
Eşlik eden hastalık/bulgu	GD, bronşial astım	Doğumsal kalça displazisi, dismorfik yüz, skin tag, epikantus, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu	Sakral dimple	Sağ elde simian çizgisi
Nörobilişsel gerilik	Yok	Var	Yok	Yok
Moleküler genetik analiz	SF1 mutasyonu	Yapılmadı	CGB panel normal	Yapılmadı
Akrabalık	Var	Yok	Yok	Yok
Ailede benzer öykü	Yok	Yok	Yok	Yok

Bir olgu inmemiş testis, iki olgu ise kuşkulu genital yapı nedeniyle mini puberte döneminde başvuruda bulundu. Doğumda cinsiyet ataması üç olguda da erkek olarak yapılmıştı. Bu olguların ikisinde kriptorşidizm, birinde ise hipospadias tespit edildi. Ultrasonografik incelemede gonadlar testis yapısında bulundu. Mini puberte döneminde yapılan laboratuvar değerlendirmesinde T düzeyleri normal saptandı ve hipogonadizm bulgusu gözlenmedi. Kız olarak yetiştirilen bir olgu ise pubertal yaşta adet görememe şikayetiyle başvurdu. Ultrasonda gonadlarının karın boşluğunda olduğu, Müllerian yapıların bulunduğu saptandı ve biyopsi sonucunda testis dokusuyla uyumlu olduğu tespit edildi.

Nörobilişsel gerilik bir olguda saptandı. Olguların sadece birinde akrabalık öyküsü mevcuttu ve hiçbirinde ailede benzeri hastalık öyküsü bulunmamaktaydı.

4.1.2. Karma gonadal disgenezi

Cinsiyet kromozom bozukluğuna bağlı CGB grubunda karma GD tanılı üç olgu mevcuttu. Bu üç olgunun ikisi 45,XO/46,XY karyotipine sahipken, diğer bir olgunun karyotipi 45,XO/47,XYY olarak saptandı. İki olguda doğumda kız cinsiyeti atanmış olup, tanı sonrası da kız cinsiyeti olarak büyütülmüştü. Doğumda erkek cinsiyet olarak atanan, hipospadias ve inguinal herni nedeniyle başvuran bir olguda, ultrasonografide testisler skrotumda görüldü, AMH ve inhibin B düzeyleri normal saptandı. hCG uyarı testine yeterli yanıt alındı. Bu olgu hipospadias onarımı ve orşiopeksi ameliyatı yapılarak erkek cinsiyet olarak yetiştirilmişti.

Olguların tümünde Müllerian yapılar görüldü. Olguların klinik özellikleri Tablo 4’de, laboratuvar özellikleri ise Tablo 5’de özetlenmiştir.

Tablo 4. Karma GD olgularının klinik özellikleri

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3
Başvuru yaşı	10,8 yıl	14,3 yıl	9 gün
Başvuru nedeni	Turner sendromu?	Adet görememe, Boy kısalığı	Hipospadias, inguinal herni
Doğumda atanan cinsiyet	Kız	Kız	Erkek

Tablo 4. Karma GD olgularının klinik özellikleri (devamı)

Karyotip	45, X0/47XYY SRY duplikasyon	45, X0/46XY	45, X0/46XY
EMS	1	1	5,5
Müllerian yapı	Var	Var	Var
Gonad yeri	Abdomen	Abdomen	Skrotum
Laparoskopi	Bilateral disgenetik gonad, bilateral hipoplazik salpinks görüldü	Bilateral displastik gonad görüldü	Bilateral matür testis, testis çevresinde epididim? tuba? ayırımı yapılamayan atipik tubuler bir yapı ve kenarında hipoplastik fimbriayı andıran yapı görüldü
Gonadal histopatoloji	Fibroadipoz doku, tuba uterina epitel	Fibroadipoz doku, tuba uterina epitel	Testis dokusu, çevresinde tubal fimbria ile uyumlu doku
Gonadektomi	Yapıldı	Yapıldı	Yapılmadı
Operasyon yaşı	10,8 yıl	15,2 yıl	1,3 yıl
Eşlik eden hastalık/bulgu	Hipotiroidi	Yok	Atnalı böbrek
Akrabalık	Yok	Var	Yok
Ailede benzer öykü	Var	Yok	Yok

Tablo 5. Karma GD olgularının laboratuvar özellikleri

	Olgu 1 (yaş: 10,8 yıl)	Olgu 2 (yaş: 14,3 yıl)	Olgu 3 (yaş: 9 gün)
FSH (mU/ml)	10,2	73,4	0,7
LH (mU/ml)	0,1	20,3	0,6
Total T (ng/dL)	15,7	7,6	192
Estradiol (pg/ml)	5	5	-

4.2. 46, XX CGB

Toplamda 24 olgu 46, XX CGB olarak değerlendirildi. Bu olguların 18'i (%75) androjen fazlalığına bağlı, bir olgu (%4,1) gonadal gelişim bozukluğu bağlı, beş (%20,8) olgu ise diğer nedenlere bağlı CGB olarak değerlendirildi (Tablo 6'da özetlenmiştir).

Tablo 6. 46,XX CGB olgularının etiyolojik dağılımı (N:24)

Etiyolojik Gruplar		N	%
Gonadal gelişim bozuklukları (N:1)	Gonadal disgenezi	1	(4,1)
Androjen fazlalığı (N:18)	21-Hidroksilaz Eksikliği	17	(70,8)
	<i>Tuz kaybettiren</i>	13	(54,1)
	<i>Basit virilizan</i>	4	(16,6)
	Aromataz eksikliği	1	(4,1)
Diğer nedenler (N:5)	Mayer Rokitansky Kuster Hauser sendromu (MRKHS)	4	(16,6)
	Sendromik CGB	1	(4,1)

4.2.1. Gonadal Disgenezi

Bu grupta, 46,XX CGB olgularının %4,7'sini oluşturan bir olgu tespit edildi. Neonatal dönemde kuşkulu genital yapısı olan kız egemen fenotipe sahip olan bu olgu, kız cinsiyeti olarak atandı. Tanı konulduktan sonra kız cinsiyeti olarak büyütüldü. Prader skoru 1 olarak değerlendirildi. Mini-pubertal dönemde yapılan testlerde estradiol düzeyi 14, FSH düzeyi 29, LH düzeyi ise 5,66 olarak saptandı. Ultrason incelemesinde uterus tespit edilirken, overler disgenetik olarak görüldü. Yapılan moleküler genetik tetkiklerde patolojik mutasyon saptanmadı.

4.2.2. Androjen Fazlalığına Bağlı 46,XX CGB

4.2.2.1. 21-Hidroksilaz Eksikliği (21-OHE)

Çalışmamızda yer alan 46,XX CGB olgularının 17'sinde (%80,9) 21-OH eksikliği tanısı olduğu belirlendi. Başvuran olguların çoğunluğu (10 olgu, %58,8) mini-puberte dönemindeydi, beş olgu (%29,4) ise pubertal yaşlarda başvuruda bulundu. Ayrıca, bir olgu antenatal olarak tanı almışken bir başka olgu tarama testi sonucunda yönlendirilmişti. Olguların dördü basit virilizan tip 21-OHE, 13'ü tuz kaybettiren tip 21-OHE kliniğine sahipti. Üç olgu (%17,6) adrenal krizle başvurdu. Olguların 14'ü (82,3) kuşkuyla genital yapıyla başvuruda bulundu. Olguların Prader skoru ortalama olarak $3,23 \pm 0,90$ (ortanca 3; dağılım 2-5) olarak belirlendi. Başvuruda hiperpigmentasyon bulgusu sadece beş olguda (%29,4) görüldü. Moleküler genetik analiz 14 olguda (%82,3) yapıldı ve bu olguların tamamında CYP21A2 geninde çeşitli patojenik varyantlar tespit edildi.

21OHE tanısı alan 46 XX olguların üçünde doğumda atanan cinsiyet erkek idi. Bunlardan ikisi tanı sonrası kız olarak yetiştirilmişti. Toplamda 15 olgu (%88,2) operasyon geçirmişti. Bu hastaların 14'ü (%93,3) kız yönünde düzeltici operasyon geçirirken, sadece pubertal dönemde geç başvuru yapan BV tip 21-OHE olan bir olguda erkek yönünde düzeltici operasyon (salpingo-ooferektomi ve histerektomi) yapılmıştı. Başvuruları 18 ay altında gerçekleşen sekiz olgudan yedisi (%87,5) 18 ay altında opere edildi. Toplamda opere edilen 15 olgunun yedisine (%46,6) erken cerrahi operasyon yapıldı. Bu olguların tamamını 21-OH TK tip olgular oluşturmaktaydı.

Altı olguda (%35,2) akrabalık öyküsü ve bir olguda (%5,8) ailede benzer hastalık öyküsü mevcuttu. Tablo 7'de 21-OHE tanılı olguların klinik özellikleri, Tablo 8'de ise laboratuvar özellikleri özetlenmiştir.

Tablo 7. 21-OHE tanılı olguların klinik özellikleri (N:17)

Başvuru yaşı (ay)	Min-Mak Ort±Sd Ortanca	0,03-205,5 56,5±77,2 2,8
Başvuru nedeni (n%)	Kuşkulu genital yapı İnmemiş testis Tarama testi	14 (82,3) 2 (11,7) 1 (5,9)
Doğumda atanan cinsiyet (n%)	Kız Erkek	14 (82,4) 3 (17,6)
Tanı sonrası verilen cinsiyet (n%)	Kız Erkek	16 (94,1) 1 (5,9)
Prader skoru	Min-Mak Ort±Sd Ortanca	1-5 3,2±1 3
Hiperpigmentasyon (n%)		5 (29,4)
Adrenal krizle başvuru (n%)		3 (17,6)
Genital düzeltme operasyonu (n%)		15 (88,2)
Operasyon yaşı (ay)	Min-Mak Ort±Sd Ortanca 18.aydan önce opere edilen	0,5-54,1 15,6±15,8 13,1 7 (53,84)
Akraba evliliği (n%)		6 (35,3)
Ailede benzer öykü (n%)		1 (5,9)

Tablo 8. 21-OHE tanılı olguların laboratuvar özellikleri

	Ortalama ± SD	Ortanca	Dağılım (min-mak)
ACTH (pg/mL)	188,8±212,9	97	9,2-695
Kortizol (µg/dL)	9±7,3	8,5	0,25-27
17-OHP (ng/mL)	114,2±108,5	72,2	39,4-423
DHEAS (µg/dL)	244±314,6	52,5	15-1000
Androstenedion (ng/mL)	5±5	4,8	0,3-10
Total T (ng/dL)	281±334,4	127	2,5-1235
PRA (ng/ml/saat)	80,1±146,7	10,2	0,7-556
Aldosteron (ng/dL)	19,5±27,1	10	0,1-90

4.2.2.2. Aromataz Eksikliği

Çalışmamızda 46,XX CGB grubunda bir (%4,1) olguda aromataz eksikliği tespit edildi. Bu olgu erkek olarak yetiştirilmiş, ilk kez 14 yaşında meme gelişimi olması nedeniyle başvurmuştu. Fizik muayenesinde dış genitelya prader evre 5, pelvik ultrasonografisinde uterus ve normal yapıda overler görüldü. Bu olgunun genetik analizi için tüm genom dizileme (Whole Exome Sequencing (WES)) yöntemi kullanıldı ve CYP19A1 geninde patojenik varyant tespit edildi.

4.2.3. Diğer Nedenler

4.2.3.1. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Sendromu

Bu grupta 46,XX CGB olgularının %4,7'sini oluşturan dört MRKHS tanılı olgu görüldü. Adet görememe nedeniyle kliniğimize başvuran 3 olguda meme gelişiminin Tanner evre 3, aksiller ve pubik kıllanmasının ve hormon profilinin normal olduğu, ultrasonografik ve MR görüntüleme sonucunda uterus ve vajen üst 2/3 agenezisi olduğu saptandı. Diğer bir olgu ise prepubertal dönemde (3,58 desimal yaş) soliter böbrek ve VUR (vesiköüreteral reflü) nedeniyle yapılan ultrasonografide overler ve uterusun görülmemesi üzerine başvurdu. Ek olarak, konjenital kalp hastalığı (VSD ve ASD) ve renal agenezisi mevcut olan bu olgu tip II MRKHS olarak değerlendirildi. Laboratuvar sonuçları prepubertal dönem ile uyumlu bulgular gösterdi. Doğumda kız olarak atanmış ve kız egemen fenotipte olan olgu için kız yönünde yetiştirme kararı alındı. Yapılan genetik analizde CGB panelinin tüm olgularda normal olduğu saptandı.

4.2.3.2. Kompleks sendromik formlar

Bu grupta 46,XX CGB olgularının %4,7 kısmını oluşturan mini-pubertal dönemde kuşku genital yapı nedeniyle başvuran bir olgu görüldü. Eşlik eden anal atrezi, özofagus atrezisi, TÖF, konjenital hipotiroidi ve renal anomali bulguları mevcuttu. Prader skoru 2 olarak değerlendirilen bu olgu, doğumda kız cinsiyet olarak atanmıştı. Tanı sonrasında kız cinsiyet olarak yetiştirilmesi kararı alındı. Olguya yapılan ultrasonografik görüntülemelerde tek taraflı over ve uterus tespit edildi. Moleküler genetik incelemesi devam etmektedir.

4.3. 46,XY CGB

Bu grupta toplam CGB olgularının %76,3'ünü oluşturan 100 CGB olgusu bulunmaktaydı. Olguların etiyolojik tanı dağılımı Tablo 9'da özetlenmiştir. Tetkikleri tamamlanmamış ve kesin tanı almamış olan 12 olgu, diğer nedenlere bağlı olarak 46,XY CGB alt grubunda incelenmiştir.

Tablo 9. 46,XY CGB olgularında etiyolojik dağılım (N:100)

Etiyolojik gruplar		N	%
Gonadal gelişim bozuklukları (N:21)	Gonadal disgenezi	17	17
	<i>Tam</i>	8	8
	<i>Kısmi</i>	9	9
	Testiküler regresyon sendromu	4	4
Androjen sentezinde bozukluk (N:30)	Leydig hücre hipoplazisi	2	2
	17 β HSD eksikliği	5	5
	3 β HSD eksikliği	6	6
	POR eksikliği	1	1
	5- α redüktaz eksikliği	16	16
Androjen etkisinde bozukluk (N:29)	Androjen duyarsızlık sendromu	29	29
	<i>TADS</i>	4	4
	<i>KADS</i>	25	25
Diğer nedenler (N:20)	PMKS	1	1
	Kompleks sendromik olgular	8	8
	Tanı konulmamış	11	11

4.3.1. Gonadal gelişim bozukluğu

Bu grupta GD ve vanishing testis olguları incelendi.

4.3.1.1. Gonadal disgenezi

Tüm 46,XY CGB olgularının 17'sinde GD tanısı saptandı. Bu 17 olgunun içinde, sekiz olgu (%47,1) tam GD tanısı alırken, dokuz olgu (%52,9) ise kısmi GD tanısı aldı.

Başvuru zamanları incelendiğinde, yedi (%41,1) olgunun pubertal yaşlarda, yedi (%41,1) olgunun neonatal ve mini puberte döneminde, üç (%17,64) olgunun ise prepubertal dönemde başvuruda bulunduğu görüldü. Sekiz tam GD olgusunun yedisi pubertal yaşlarda başvuruda bulunmuşken bir olgu Down sendromu kuşkusu nedeniyle antenatal kromozom analizi yapıldığından doğum sonrası genotip ve fenotip uyumsuzluğu nedeniyle yapılan tetkiklerde tam GD tanısı almıştı. Kısmi GD tanılı olguların tamamı bir yaş altında başvuruda bulundu. Tam GD olgularının yedisi adet görememe ve gecikmiş puberte bulguları ile başvuruda bulundu. Kısmi GD olgularının yedisi kuşkulu genital yapı bulguları ile başvuruda bulundu.

Doğumdan sonra GD olguların sekizi (%47,0) erkek cinsiyet, dokuzu (%52,9) kız cinsiyet olarak atanmıştı. Tanı sonrası dokuz olgu (%52,9) erkek cinsiyet olarak, sekiz (%47,0) olgu ise kız cinsiyet olarak izlenmiştir. Tam GD olgularının tamamı doğumda kız cinsiyet olarak atanmıştı ve tanı sonrası kız cinsiyet olarak izlendi. Kısmi GD olgularının sekizi (%88,8) erkek cinsiyet olarak atanmışken, tanı sonrası tamamı erkek cinsiyet olarak izlendi.

Kız cinsiyet olarak atananlarda ortalama EMS skoru $1,15 \pm 1,85$ (ortanca 0; dağılım 0-5) iken, erkek olarak yetiştirilenlerde $8,66 \pm 1,25$ (ortanca 8,7; dağılım 7-10) olarak belirlenmiştir.

Tam GD tanısı alan olguların tamamında ve kısmi GD iki olguda olmak üzere toplam GD olgularının 10'unda (%58,8) Müllerian yapı gözlenmiştir. Tam GD tanılı olguların dördünde gonad görüntülenemezken, dört olguda streak gonad tespit edildi. Kısmi GD tanılı sekiz olguda testis gözlenirken, bir olguda disgenetik gonad saptanmıştır.

Olguların 14'ünde (%82,3) moleküler genetik tetkik yapıldı, 11'inde (%64,7) moleküler genetik tetkik sonucunda patojenik varyantlar tespit edildi. En sık MAP3K1 geninde (%17,6) mutasyon tespit edilmiştir. Patojenik mutasyon saptanan diğer genler arasında SF1 (%11,7), DHH (%11,7), CBX (%5,8), DHX37 (%5,8), SRY (%5,8) ve ATRX (%5,8) bulunmaktadır. Pubertal dönemdeki tüm olgularda hipergonadotropik hipogonadizm bulguları saptanmıştır. Pubertal yaşlarda T düzeyi ortalama $10,9 \pm 9,4$ (ortanca 13,4; dağılım 0,9-23), LH düzeyi ortalama $40,2 \pm 14,17$

U/L (ortanca 37,5; dağılım 26,5-68,2), FSH düzeyi ise ortalama 118,6±44,9 U/L (ortanca 115,1; dağılım 73,3-200) olarak saptanmıştır. AMH bakılan olguların tamamında düşük saptandı.

Olguların özellikleri Tablo 10’da özetlenmiştir.

Tablo 10. 46,XY GD olgularının başvuru anındaki bulguları ve tetkik özellikleri

		N (17)	%
Başvuru yaşı	Doğumda/Mini puberte	7	41,2
	Prepubertal yaşlar	3	17,6
	Pubertal yaşlar (> 9 yaş)	7	41,2
Başvuru nedeni	Adet görememe	5	29,4
	Kuşkulu genital yapı	7	41,2
	Antenatal karyotip 47,XY tanılı, kız fenotipli doğum	1	5,8
	Gecikmiş puberte ve boy kısalığı	2	11,7
	Gecikmiş puberte ve boy kısalığı	1	5,9
	Orşiopeksi sırasında gonadın anormal görülmesi İnmemiş testis	1	5,9
Doğumda atanan cinsiyet	Erkek	8	47,0
	Kız	9	52,9
Tanı sonrası verilen cinsiyet	Kız	8	47,1
	Erkek	9	52,9
Akraba evliliği		6	35,3
Benzeri öykü		4	23,5
Müllerien yapı	Tam GD	8	47,1
	Kısmi GD	2	11,7
Gonad yeri	Abdomen	6	35,3
	İnguinal kanal	2	11,7
	Labioskrotal kıvrım	2	11,7
	Skrotum	4	23,5
	Görülmedi	4	23,5
EMS	Min-Mak	0-10	
	Ort±Sd	4,5±4,4	
	Ortanca	4	

Tablo 10. 46,XY GD olgularının başvuru anındaki bulguları ve tetkik özellikleri (devamı)

Radyolojik görüntüleme sonuçları	Kısmi GD		
	<i>Streak gonad</i>	0	0
	<i>Testis</i>	8	47,1
	<i>Disgenetik testis</i>	1	5,8
	Tam GD		
	<i>Streak gonad</i>	4	23,5
Moleküler genetik inceleme	<i>Görülmedi</i>	4	23,5
	MAP3K1	3	17,6
	SF 1	2	11,7
	DHH	2	11,7
	CBX	1	5,8
	DHX37	1	5,8
	SRY	1	5,8
	ATRX	1	5,8
	Patojenik varyant yok	3	17,6
	Bakılmadı	3	17,6

4.3.1.2. Testiküler regresyon/vanishing testis sendromu

Gonadal gelişim bozukluğu olan 46,XY CGB grubunda 21 olgunun dördü (%19,0) vanishing testis tanısı aldı. Toplamda 100 46,XY CGB olgunun %4'lük bir kısmını oluşturuyordu. Olguların en sık başvuru yakınması dört olgunun üçünde görülen inmemiş testis idi.

Olgu 1: Kuşkulu genital yapı ve inguinal bölgede gonad palpe edilmesi (bilateral 5x5mm) nedeniyle başvuruda bulunmuştu. Laparoskopide testisler bilateral inguinal kanalda görülmüş ve bilateral orşiopeksi ameliyatı yapılmış, ancak bir yıl sonra testisler muayene ve görüntüleme ile tespit edilememişti.

Olgu 2: Doğumda tek taraflı skrotumda gonad palpe edilen olgunun, yapılan ultrasonografik incelemede bilateral testisler skrotumda görülmüş (sağ 4,5x5,5mm, sol 3x5mm). İki ay son kontrollerde gonad palpe edilemeyen ve ultrasonografik

incelemelerde gonad görüntülenemeyen olguya laparoskopide bilateral atrofik testis tespit edildi ve bilateral orşiektomi yapıldı.

Olgu 3: Doğumda iki taraflı skrotumda gonad palpe edilen olgunun, üç ay sonra muayene sırasında gonadlar <1ml palpe edilmiş, yapılan ultrasonografik incelemede bilateral testisler skrotumda görülmüş (sağ 7x4,5mm, sol 8x5mm). Ancak sonradan yapılan kontrol ultrasonografik incelemelerde testisler görüntülenemedi. Bu olguya henüz cerrahi işlem yapılmamıştı.

Olgu 4: Doğumda palpe edilip, postnatal birinci ayında gonad palpe edilemeyen olguya yapılan ilk ultrasonografik incelemelerde tek taraflı gonad skrotumda görüldü, 2 ay sonra yapılan ultrasonografik incelemelerde bilateral gonad görüntülenemedi. Olgu laparoskopik görüntüleme için çocuk cerrahisine yönlendirilmiştir.

Olguların tümü doğumda erkek cinsiyet olarak atanmıştı. Tanı sonrası tümü erkek cinsiyet olarak yetiştirildi. Tüm olgularda ilk başvuruda, testis dokusu USG ile tespit edilmiştir. Müllerian yapı hiçbirinde saptanmadı. Akrabalık öyküsü %50 oranındaydı.

Üç olguda CGB panel normal, bir olguda moleküler genetik tetkik yapılmamıştı. Atrofik testis nedeniyle iki olguya orşiektomi yapıldı. Patoloji sonucunda atrofik testis ile uyumlu bulgular görüldü. Diğer iki olguya henüz operasyon kararı alınmamıştır. Tablo 11’de vanishing testis tanılı olguların klinik özellikleri özetlenmiştir.

Tablo 11. Vanishing testis tanılı olguların klinik özellikleri

	Olgu 1	Olga 2	Olgu 3	Olgu 4
Başvuru yaşı	4 gün	4 ay	3,3 ay	3,7 ay
Başvuru nedeni	Kuşkulu genitalya	İnmemiş testis	İnmemiş testis	İnmemiş testis
Doğumda atanan cinsiyet	Erkek	Erkek	Erkek	Erkek
Tanı sonrası verilen cinsiyet	Erkek	Erkek	Erkek	Erkek
Egemen fenotip	Kuşkulu	Erkek	Erkek	Erkek

Tablo 11. Vanishing testis tanılı olguların klinik özellikleri (tablo devamı)

EMS skoru	4	8,5	8	7,5
Doğumda palpable gonad	Bilateral inguinal	Tek taraflı skrotal	Bilateral skrotal	Bilateral skrotal
Başvuruda gonad palpasyonu	Palpe edilemedi	Palpe edilemedi	Palpe edilemedi	Palpe edilemedi
Müllerian yapı	Yok	Yok	Yok	Yok
Moleküler genetik inceleme	Yok	Normal	Normal	Normal
Akrabalık	1	0	0	1
Ailede benzeri öykü	0	0	1	0
Operasyon yaşı	24 ay	6 ay	Operasyon yapılmadı	Operasyon yapılmadı
Eşlik eden hastalık/bulgu	Yok	Yok	Yok	Yok

Çalışmaya alınan hasta serisinde ovotestiküler CGB saptanmadı.

4.3.2. Androjen Sentez Bozuklukları

4.3.2.1. Leydig Hücre Hipoplazisi (LH Duyarsızlığı)

46,XY CGB grubunun %2 kısmını, androjen sentez bozukluğu nedeniyle izlenen olguların ise %6,8 kısmını oluşturan parsiyel Leydig hücre hipoplazisi tanılı iki olgu saptandı. Doğumdan sonra, biri hipospadias diğeri kuşkulu genital yapı nedeniyle, her bir olgu sırasıyla 13.1 ve 8.9 aylıkken başvuruda bulundu. Prepuberte döneminde bakılan FSH, LH prepubertal düzeyde, total T <2,5 ng/dl saptandı. hCG uyarı testi yapılmamıştı. Her iki testis skrotumda palpe edilmişti. AMH ve inhibin B düzeyleri normal saptandı. Moleküler genetik analizinde her iki olguda LHCGR geninde heterozigot mutasyon saptandı. Doğumda erkek yönde atanan olgular multidisipliner değerlendirme sonrası erkek yönde yetiştirilmesine karar verildi ve hipospadias nedeniyle 1,83 ve 0,83 desimal yaşlarında opere edildi.

4.3.2.2. 17 beta-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 3 eksikliği (17β-HSD3E)

46,XY CGB olgularının beşinde 17β-HSD3E tanısı mevcuttu (%5). Üç olgu neonatal dönemde, iki olgu pubertal dönemde başvuruda bulundu. Pubertal dönemde başvuru

yapan olguların başvuru nedeni adet görememe, neonatal dönemde başvuru yapan olguların başvuru nedeni ise kuşkulu genital yapı ve mikropenis idi. Testisler iki olguda skrotumda, üç olguda inguinal kanalda görüldü. EMS skoru $5,8 \pm 2,38$ (ortanca 6; dağılım 3-9) hesaplandı. Hormon tetkiklerinde her beş olguda T/A oranı $<0,8$ olarak tespit edildi. Ortalama A değeri $0,16 \pm 0,08$ (ortanca 0,17; dağılım 0,07-0,29) hesaplandı.

Moleküler genetik analiz yapılan üç olgunun birinde HSD17B3 geninde patojenik bir mutasyon saptandı, diğer iki hastada moleküler genetik tetkik yapılmamıştı.

Pubertal dönemde geç başvuru yapan bir olguya gonadektomi yapılarak kız yönünde yetiştirilmişti. Diğer dört olguya ise hipospadias onarımı ile erkek cinsiyet yönünde düzeltici operasyon yapıldı.

Akrabalık öyküsü %40 oranında görüldü.

Tablo 12. 17 β -HSD3E olgularının başvuru bulguları ve tetkik özellikleri

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4	Olgu 5
Başvuru yaşı	12,9 yıl	4 gün	5 gün	15,3 yıl	7 gün
Başvuru nedeni	Adet görememe, klitoromegali	Kuşkulu genital yapı	Mikropenis	Adet görememe	Kuşkulu genital yapı
Doğumda atanan cinsiyet	Kız	Erkek	Erkek	Kız	Erkek
Tanı sonrası verilen cinsiyet	Erkek	Erkek	Erkek	Kız	Erkek
EMS	3	6	7	4	9
Genital düzeltme operasyonu	Hipospadias onarımı, Orşiopeksi	Hipospadias onarımı	Hipospadias onarımı, orşiopeksi	Gonadektomi	Hipospadias onarımı
HSD17B3 geninde patojenik varyant	Saptandı	Bakılmadı	Saptanmadı	Bakılmadı	Saptanmadı

Tablo 13. 17 β -HSDE tanılı olguların hormonal değerleri

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4	Olgu 5
ACTH (pg/mL)	20,9	67,7	34,6	27,4	18
Kortizol (μg/dL)	2,23	19,1	12,4	8,19	0,94
17-OHP (ng/mL)	2,24	1,68	7,8	2,35	2,77
PRA (ng/ml/saat)	-	13,95	-	-	-
DHEAS (μg/dL)	237	169	20,7	133	95,59
A (ng/mL)	5,47	2,22	1,1	6,72	5,19
Total T (ng/dL)	67	156	8,5	110	90,43
T/A oranı	0,12	0,29	0,07	0,18	0,17
FSH (mU/ml)	11	2,44	17	4,3	2,73
LH (mU/ml)	23,06	6,05	1,9	20,3	4,66
Progesteron (ng/mL)	0,9	-	0,84	-	-

4.3.2.3. 3 beta hidrosisteroid dehidrogenaz eksikliği (3 β -HSDE)

46,XY CGB grubunda 3 β -HSDE tanısı alan altı (%6) olgu vardı. Olguların tamamı mini puberte döneminde kuşku genital yapı nedeniyle başvurdu. Doğumda olguların tamamında erkek cinsiyet atanmıştı. EMS skoru ortalama 6,16 $\pm$ 1,43 (ortanca 6; dağılım 4-8,5) idi. Laboratuvar tetkiklerde olguların tümünde DHEAS değeri yüksek saptandı, ortalama değeri 515 $\pm$ 299,74 (ortanca 447; dağılım 156-1000) μ g/dL hesaplandı. Olguların birinde laboratuvar tetkiklerinde hiponatremi saptandı. Olguların tümüne moleküler genetik tetkik yapıldı ve tamamında HSD3B2 geninde patojenik varyantlar saptandı. Beş olguya erkek yönünde düzeltici operasyon yapıldı. Opere edilen olguların ameliyat yaşı dört olguda 18 ayın altında olup ortalama 14,2 $\pm$ 6,26 (ortanca 13; dağılım 8-24) ay idi. Tanı sonrası olguların tamamına erkek cinsiyet olarak yetiştirilme kararı alındı.

3 β -HSDE tanılı olguların klinik özellikleri Tablo 14’de, laboratuvar özellikleri ise Tablo 15’de özetlenmiştir.

Tablo 14. 3 β -HSDE olgularının başvuru bulguları ve klinik özellikleri

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4	Olgu 5	Olgu 6
Başvuru yaşı	4 gün	21 gün	3 gün	19 gün	4 gün	3 ay
Başvuru nedeni	Labiumlarda şişlik	Hipospadias	Kuşkulu genital yapı	Kuşkulu genital yapı	Kuşkulu genital yapı	Kuşkulu genital yapı
Doğumda atanan cinsiyet	Erkek	Erkek	Erkek	Erkek	Erkek	Erkek
Tanı sonrası verilen cinsiyet	Erkek	Erkek	Erkek	Erkek	Erkek	Erkek
EMS	4	6,5	8,5	6	6	6
Genital düzeltme operasyonu	Hipospadias onarımı, inguinal herni onarımı	Hipospadias onarımı	Hipospadias onarımı	Yok	Hipospadias onarımı	Hipospadias onarımı
HSD3B2 patojenik varyantı	Saptandı	Saptandı	Saptandı	Saptandı	Saptandı	Saptandı

Tablo 15. 3 β -HSDE tanılı olguların hormonal değerleri

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4	Olgu 5	Olgu 6
ACTH (pg/mL)	178	448	240	789	89	64,3
Kortizol (µg/dL)	20,28	6,56	3,95	8,05	9,6	16,3
17-OHP (ng/mL)	27,95	22,1	24,75	68	0,22	58,6
PRA (ng/ml/saat)	39,1	250	172,76	1,64	-	157,77
DHEAS (µg/dL)	468 (↑)	156 (↑)	329 (↑)	1000 (↑)	716(↑)	426(↑)
A (ng/mL)	4,89	2,88	>10	-	-	6,2
Total T (ng/dL)	158	132	496	988	-	52
Aldosteron (ng/dL)	16,58	43,93	20,83	-	-	5,37

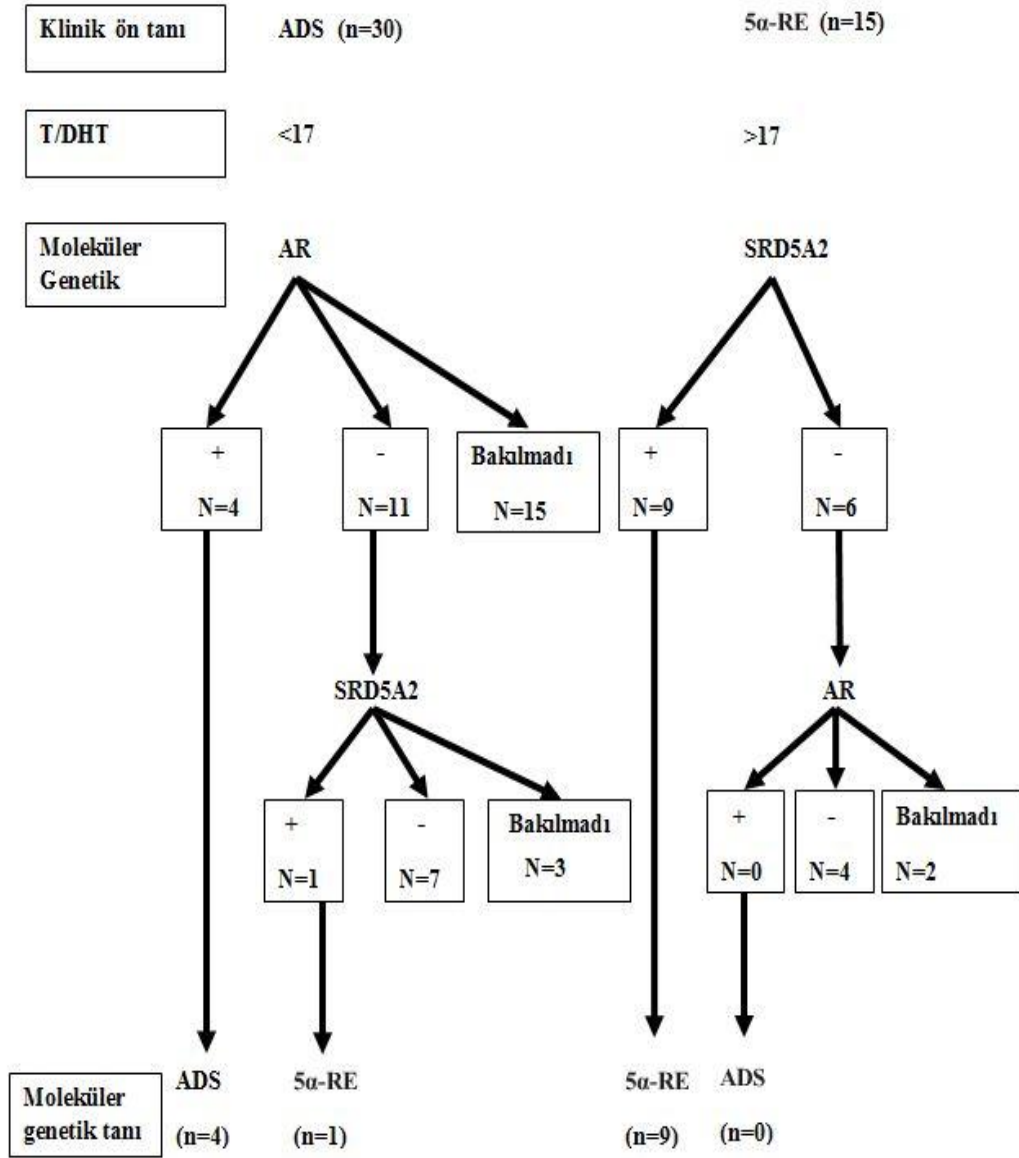
4.3.2.4. P450 oksidoreduktaz eksikliği (POR eksikliği)

Androjen sentez bozukluğuna bağlı 46,XY CGB grubunda bir (%1) olguda POR eksikliği saptandı. Neonatal dönemde kuşkulu genital yapı (hipospadias ve bilateral inmemiş testis) ve dismorfik görünüm (epikantus, trigonosefali, düşük göz kapağı, hafif propitozis, gömülü tırnak, ulnohumeral sinositoz, hafif pektus ekskavatum) nedeniyle başvuruda bulunan bu olgu doğumda erkek cinsiyet olarak atanmış ve tanı sonrası erkek olarak izleme alınmıştı. EMS skoru 9 hesaplanan olguda testisler bilateral inguinal kanalda görüldü. Moleküler genetik tetkiklerde POR geninde birleşik heterozigot mutasyon saptandı. Olguya orşiopeksi ve hipospadias onarımı yapılarak erkek cinsiyet yönünde düzeltici operasyon yapıldı. Standart doz ACTH uyarı testinde kortizol eksikliği saptandığından (kortizol pik yanıtı: 7,6 µg/dL, 17-OHP pik yanıtı: 27,6 ng/mL) olguya hidrokortizon replasman tedavisi başlanmıştı.

Klinik olarak ADS ve/veya 5α-RE ön tanıları olan olgular klinik ve laboratuvar verileriyle yeniden incelendi. ADS ya da 5α-RE düşünülen toplam 45 olguya T/DHT oranı bakılmıştı. Ayrıca bu olguların 32'sinde (%71,1) SRD5A2 ve/veya AR genlerinde mutasyon açısından Sanger ya da yeni nesil dizileme yöntemleri ile dizi analizi yapılmıştı. Mini puberte ve puberte döneminde bazal T/DHT oranı, prepubertal dönemde ise hCG uyarı testi ile uyarılmış T/DHT oranı değerlendirildi. Toplam 21 olguya hCG uyarı testi uygulanmıştı. T/DHT oranı >17 olan 15 olgu vardı. Bu olguların tamamında SRD5A2 geninde mutasyon açısından dizi analizi yapılmış ve dokuz (%60) olguda hastalık ile ilişkili patojenik varyant saptanmıştı. SRD5A2 geninde patojenik varyant saptanmamış olan altı olgunun dördünde AR geninde mutasyon taranmış ve olguların hiçbirinde bu gende patojenik varyant saptanmamıştı (Şekil 3).

Klinik olarak ADS ve/veya 5α-RE ön tanıları olan 45 olgunun 30'unda T/DHT oranı <17 idi. Bu olgulardan 15'inde AR geni dizilenmiş olup, dört (%26,7) olguda hastalıkla ilişkili patojenik varyantlar saptandı. AR geninde mutasyon saptanmayan 11 olgunun yedisinde SRD5A2 geninde mutasyon tarandı ve bir olguda hastalıkla ilişkili patojenik varyant saptanarak 5α-RE tanısı konuldu.

Sonuç olarak, ADS düşünülen ve moleküler genetik inceleme yapılan olguların %26,7'sinde AR geninde mutasyon saptandı. 5 α -RE düşünülen olguların ise %62,5'inde SRD5A2 geninde patojenik varyant saptandı.



Şekil 7. ADS veya 5 α -redüktaz eksikliği düşünülen olguların moleküler genetik analizi

4.3.2.5. 5 alfa redüktaz eksikliği

Bu grupta klinik olarak tanı almış 6, genetik moleküler tanı ile doğrulanmış 10 olmak üzere toplam 16 olgu bulunmaktaydı. Yedi olgu mini-puberte döneminde (%43,7), beş (%31,2) olgu prepuberte döneminde, dört olgu (%25) ise pubertal yaşlarda geç başvuru yapmıştı. Başvuru yaşı $48 \pm 65,4$ (ortanca 11,6; dağılım 0,1-169,4) ay hesaplandı.

En sık başvuru nedeni sekiz (%50) olguda görülen kuşkulu genital yapı idi. Dokuz olgu (%56,2) doğumda kız cinsiyet, yedi olgu ise (%43,8) erkek cinsiyet olarak atanmıştı. Tanı sonrası 11 olgu (%68,7) erkek cinsiyet, iki (%12,5) olgu kız cinsiyet olarak, üç (%18,8) olgu ise puberteye kadar kız yönünde izlem kararı verilmişti.

EMS skoru $4,4 \pm 2,5$ (ortanca 3,8; dağılım 2-8,5) olarak hesaplandı. Kız olarak yetiştirilenlerde ortalama EMS skoru $3 \pm 1,4$ (ortanca 2,5; dağılım 2-6) iken, erkek olarak yetiştirilenlerde $6,3 \pm 2,3$ (ortanca 7,5; dağılım 2-8,5) olarak hesaplandı.

On bir (%68,8) olguya hCG uyarı testi yapıldı ve tüm olgularda hCG uyarı testine yeterli T yanıt alındı. Olguların laboratuvar özellikleri Tablo 16'da özetlenmiştir. Olguların tamamına moleküler genetik tetkik yapıldı, 10 (%62,5) olguda SRD5A2 geninde patojenik mutasyon saptandı.

Toplam sekiz olguya (%50) cerrahi işlem yapıldı. Opere edilen olguların beşine hipospadias onarımı (%62,5) yapıldı.

Ailede benzeri hastalık öyküsü yedi olguda (%43,75), akrabalık ise beş olguda (%31,25) saptandı.

Tablo 16. 5α redüktaz eksikliği olgularının klinik özellikleri

		N:16	%
Başvuru nedenleri	Kuşkulu genital yapı	8	50
	Adet görememe	1	6,2
	Ailede benzeri hastalık öyküsü	1	6,2
	Kasıklarda şişlik	2	12,5
	Mikropenis	1	6,25
	Labiumlarda şişlik	2	12,5
	Hipospadias	1	6,2
Başvuru yaşı (ay)	Min-Mak	0,07-169,43	
	Ort±Sd	47,98±65,35	
	Ortanca	9,63	
Doğumda atanan cinsiyet	Erkek	7	56,2
	Kız	9	43,7
Tanı sonrası verilen cinsiyet	Erkek	11	68,7
	Kız	2	12,5
	Kız yönünde takip	3	18,7
Akraba evliliği		7	43,7
Ailede benzer öykü		5	31,2
Gonad yeri	Skrotum	6	37,5
	İnguinal kanal	9	56,2
	Labioskrotal kıvrımda	1	6,2
SRD5A2 patojenik varyantı	Saptandı	10	62,5
	Saptanmadı	6	37,5
Genital düzeltme cerrahisi	Hipospadias onarımı	5	31,2
	Vajinoplasti	1	6,2
	Orşiopeksi ve hipospadias onarımı	1	6,2
	Orşiopeksi	1	6,2
	Yapılmadı	7	0,5

Tablo 17. 5α reduktaz eksikliği olgularının laboratuvar özellikleri

	Min-Mak	Ortanca	Ortalama±Sd
Total T (ng/dL)	2,5-405	120	158±141
DHT (pg/ml)	0,1-857	110	208,5
T/DHT	10-68	30,9	32,9±15,8

4.3.3. Androjen etkisinde bozukluklar

46, XY CGB tanılı 100 olgunun 29'unda (%29) androjen etkisinde bozukluk saptandı. ADS tanılı olguların dördü (%13,8) TADS, 25'i (%86,2) KADS tanı başlığında incelendi. Başvuru sırasındaki hormonal değerleri TADS ve KADS birlikte incelenmiştir. Sonuçları Tablo 17'de özetlenmiştir.

Tablo 18. ADS olgularının laboratuvar özellikleri

	Ortalama ± SD	Ortanca	Dağılım (min-mak)
FSH (mU/ml)	3,2±3,8	1,9	0,4-17,5
LH (mU/ml)	6,8±7,6	3,655	0,1-36,1
Total T (ng/dL)	291,1±229,8	210,5	33,5-843,4
DHT (pg/ml)	442,5 ±320,0	385,4	0,2 -1231,0
T/DHT	7,6 ±3,3	7,4	2,5-14,4

4.3.3.1. TADS

ADS olguları arasından dört (%13,8) olguya klinik ve laboratuvar değerlendirme sonucu TADS tanısı konulmuştu. Bu olguların üçü pubertal yaşta adet görememe durumu ile başvurdu. Prepubertal yaşta başvuru yapan bir olgu ise herni kesesi içinde barsak ansları ile birlikte testis dokusu saptanması nedeni ile başvuruda bulunmuştu. Tüm olgular kız egemen fenotipe sahipti ve doğumda kız cinsiyet olarak atama yapılmıştı. Tanı sonrası tüm olgulara kız yönünde yetiştirilme kararı alınmıştı. Ortalama EMS skoru 1,25± 0,95 (ortanca 1; dağılım 0-2) olarak belirlendi ve tüm olgularda Sinnecker skoru beş olarak tespit edildi. Olguların tamamında inmemiş testis görülmekteydi. İki olguda inguinal kanalda, iki olguda ise laparoskopi sonucu

abdomende testis saptandı. Başvurudaki hormonal değerlendirmeleri genel ADS olgularının içinde değerlendirilmiştir (Tablo 18). Total T düzeyi ortalama 566 ± 363 (ortanca 661; dağılım 33,5-843) ng/dl olarak saptandı. Genetik analiz sonucunda üç olguda AR geninde patojenik mutasyon saptandı. İki olguya gonadektomi işlemi yapıldı, bir olguya (%25) gonadal biyopsi yapıldı. Her üç olguda patolojik inceleme testis dokusu ile uyumlu sonuçlandı. Ailede akrabalık ve benzeri hastalık öykü oranı %25 düzeyinde bulunmaktaydı.

Tablo 19. Tam ADS olgularının başvuru bulguları, tetkik özellikleri

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4
Başvuru yaşı	16,1 yıl	1,3 ay	15,2 yıl	17 yıl
Başvuru nedeni	Adet görememe	Herni kesesinde testis görülmesi	Adet görememe	Adet görememe
Doğumdaki cinsiyet ataması	Kız	Kız	Kız	Kız
Tanı sonrası verilen cinsiyet	Kız	Kız	Kız	Kız
EMS skoru	2	2	1	0
Sinnecker skoru	5	5	5	5
Gonad yeri	İnguinal kanal	İnguinal kanal	Abdomen	Abdomen
Müllerian yapı	Yok	Yok	Yok	Yok
Moleküler genetik	Yapılmadı	AR geninde patojenik varyant saptandı	AR geninde patojenik varyant saptandı	AR geninde patojenik varyant saptandı
Genital düzeltme cerrahisi	Orşiektomi	Orşiopeksi, herni onarımı	Orşiektomi	Gonad biyopsi
Eşlik eden hastalık/bulgu	Yok	Yok	Yok	Yok
Akrabalık	Yok	Var	Yok	Yok
Ailede benzer öykü	Yok	Yok	Var	Yok

4.3.3.2. KADS

29 ADS tanılı olgunun 25'i (%62,06) KADS tanısı aldı. Olguların başvuru yaşı ortalama $4,2 \pm 7,8$ (ortanca 1,4; dağılım 0,1-37,7) ay olarak hesaplandı ve pubertal

yaşıta başvuru görülmedi. En sık başvuru nedeni 18 (%70,6) olguda kuşkulu genital yapı durumu idi. Tüm olgular doğumda erkek cinsiyet yönünde atanmıştı ve tanı sonrası tüm olgular erkek cinsiyet olarak yetiştirildi. Ortalama EMS skoru $7,2 \pm 1,1$ (ortanca 7,5; dağılım 5-9), Sinnecker skoru ise $2,1 \pm 0,4$ (ortanca 2; dağılım 1-3) olarak tespit edildi. 15 (%60) olguda gonadlar testiste palpe edildi. On (%40) olguda ise gonadlar inguinal kanal veya labioskrotal kıvrımda tespit edildi. Olguların tamamında hormon sentez kusuru dışlanmıştı. Mini puberte döneminde bakılan total T düzeyi ortalama 207 ± 99 (ortanca 179,5; dağılım 72-361,3) ng/dl olarak saptandı. Mini puberte dönemini kaçırmış 10 olguya ise hCG uyarı testi yapıldı ve yeterli T yanıtı alındığı görüldü. Ailede akrabalık %8 düzeyinde olup, benzeri hastalık öyküsü görülmedi. Moleküler genetik analiz yapılan olgular arasında sadece bir (%10) olguda AR geninde patojenik mutasyon saptandı.

Tablo 20. Kısmi ADS olgularının klinik özellikleri

		N:25	%
Başvuru nedenleri	Mikropenis	3	12
	Kuşkulu genital yapı	18	72
	Hipospadias	4	16
Başvuru yaşı	<6 ay	20	8
	Prepuberte	5	20
	Puberte	0	0
Doğumda atanan cinsiyet	Kız	0	0
	Erkek	25	100
Tanı sonrası verilen cinsiyet	Kız	0	0
	Erkek	25	100
Akraba evliliği		2	8
Benzeri öykü		0	0
Gonad yeri	İnguinal kanal	8	32
	Abdomen	0	0
	Skrotum	15	60
	Labioskrotal kıvrımda	2	8
Sinnecker skoru	Min-Mak	1-3	
	Ortanca	2	
	Ort±Sd	$2,1 \pm 0,4$	

Tablo 20. Kısmi ADS olgularının klinik özellikleri (devamı)

EMS skoru	Min-Mak	5-9	
	Ortanca	7,5	
	Ort±Sd	7,2±1,1	
Operasyon yaşı (ay)	Min-Mak	0,3-61,13	
	Ort±Sd	17,4±14,0	
	Ortanca	14	
	18.aydan önce	11	44
	Prepubertal	5	20
	Pubertal	0	0
Operasyon	Orşiopeksi	1	4
	Hipospadias onarımı	9	28
	Hipospadias +orşiopeksi	8	36
	Operasyon yok	7	32

4.3.4. Diğer nedenler

4.3.4.1. Kompleks sendromik CGB olguları

Bu alt grupta 8 olgu tespit edildi. Olguların başvuru yaşı 1 ay ile 15,8 yıl arasında değişmekteydi. Başvuru nedenleri arasında en sık kuşkulu genital yapı (%50) yer almakta olup, ardından hipospadias ve inmemiş testis gelmekteydi. Kloakal ekstrofi olan olgu dışındaki olgular doğumda erkek cinsiyetine atanmıştı. Tanı sonrasında tüm olgular erkek cinsiyeti yönünde yetiştirilme kararı verildi. Yapılan görüntülemelerde olguların tamamında gonad testis olarak değerlendirildi ve Müllerian yapıya rastlanmadı. Yapılan moleküler genetik analizlerde olguların birinde LİG-4 mutasyonu, diğerinde ise CDK 10 ve FOXC1 mutasyonu tespit edildi. Kloakal ekstrofisi olan olguda WT geninde patojenik mutasyon saptanmadı. Sadece iki olguda (%25) akrabalık öyküsü belirlendi. Olguların klinik özellikleri, yapılan moleküler genetik tetkikler ve sonuçları Tablo 21’de özetlenmiştir.

Tablo 21. Kompleks sendromik CGB olgularının klinik özellikleri

	Genital muayene bulguları	Klinik bulguları ve eşlik eden hastalık	Genetik konsültasyonu
Olgu 1	Hipospadias, bilateral inmemiş testis, bifid skrotum	Sindaktili, polidaktili, kraniosinostozi, kaba yüz görünümü (mavi sklera, ayrık gözler, hipertelorizm, egzoftalmik, kulaklar antevert	Cruzon sendromu?
Olgu 2	Hipospadias, bilateral inmemiş testis	Dismorfik yüz görünümü Sağ renal agenezi, ASD	CDK10 mutasyonu Alkaissi sendromu?
Olgu 3	Afali, bilateral inmemiş testis	Sağ böbrek agenezik , sol çift toplayıcı sistem, ağır skolyoz	WT gen analizi normal
Olgu 4	Atrofik testis (hipergonadotropik hipogonadizm)	Mikrosefali, kepçe kulak, hipotelorizm, dar alın, belirgin burun, saçların beyazlamış olması, hipotiroidi ve immün yetmezlik	LIG4 Sendromu LİG4 geninde mutasyon
Olgu 5	Hipospadias, bilateral inmemiş testis	Dismorfik yüz görünümü, SGA (gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlığı)	Silver-Russel sendromu
Olgu 6	Hipospadias, bilateral inmemiş testis	Bilateral inguinal ve umbilikal herni, burun ucunda hemanjiom, sakral dimple, VSD, ASD	Genetik sonuç takip edilmekte
Olgu 7	Hipospadias, tek taraflı inmemiş testis	Sindaktili, hipotoni	El-ayak-genital sendromu?
Olgu 8	Hipospadias, bilateral inmemiş testis	West sendromu, korpus kallosum agenezisi, serebral palsy, VSD, ASD, inguinal herni, hipospadias, üçgen yüz, kepçe kulak	Genetik sonuç takip edilmekte

4.3.4.2. Persistan Müller kanalı sendromu

Bu alt grupta bir olgu tespit edildi. Prepubertal (7,9 desimal yaş) dönemde inmemiş testis nedeniyle başvurdu. Ailede benzeri hastalık ve akrabalık öyküsü yoktu. Erkek cinsiyet olarak atanan hastada EMS skoru 9, Sinnecker skoru 1 olarak hesaplandı.

Laparoskopide rudimentar uterus ile uyumlu müllerien yapı saptandı. hCG uyarı testinde yeterli T yanıtı alındı. Genetik analiz sonucunda AMH geninde patojenik mutasyon saptandı.

Hastaya 9,4 desimal yaşımda laparoskopik olarak histeroektomi ve orşiopeksi ameliyatı yapıldı.



5. TARTIŞMA

Cinsiyet gelişim bozukluğu, cinsiyet kromozom yapısı, gonadlar veya anatomik yapının birbiriyle uyumsuz olduğu konjenital durumlar olarak tanımlanmaktadır (1, 2). CGB olguları, normal dişi görünüm, normal erkek görünümü, erkek egemen fenotip veya dişi egemen fenotip ile farklı klinik bulgular sergileyebilirler. Tanı alma yaşları yenidoğan döneminden pubertal döneme kadar değişkenlik gösterebilir (99, 169). Multidisipliner ekipler, karmaşık hastalıkların tedavisinde başarılı sonuçlar elde etme, hasta memnuniyetini artırma, klinik bakım kalitesini yükseltme ve maliyet kontrolünü destekleme amacıyla sağlık hizmetlerinde giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Kuşkulu genital yapıya sahip bir yenidoğanın, multidisipliner bir ekip tarafından değerlendirilmesi ve nihayetinde hasta ve aile ile yakın işbirliği içinde uzun vadeli bir yönetim planı tasarlanması gerekir (5).

Bu çalışmada CGB tanılı hastaların klinik, laboratuvar ve izlem bulgularının değerlendirilmesini amaçladık. Bu bağlamda, Çocuk Endokrinolojisi başta olmak üzere, multidisipliner tanı ve izlem olanakları bulunan üniversitemiz Çocuk Endokrinoloji Kliniği'nde izlenen CGB olgularının 14 yıllık verileri incelendi.

CGB'nin insidansı canlı doğumlarda 1:4500 ile 1:5000 arasındadır (3). CGB insidansının düşük olmasından dolayı detaylı bir prospektif çalışma gerçekleştirilebilmesi için uzun yıllar beklemek gerekebileceği gibi, retrospektif bir çalışma yapılacaksa da seçilecek yılların geniş bir zaman aralığına yayılması önemlidir. Literatür taramasında çeşitli merkezlerden incelenen ve takip edilen vaka serileri rapor edilmiştir.

Uluslararası benzer çalışmaları incelediğimizde, farklı zaman dilimlerinde çeşitli sayılarda olguları içeren araştırmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalar arasında Amerika Birleşik Devletleri'nden 1995-2016 yılları arasında toplam 128 olgu (170); Tailand'dan 1991-2011 yılları arasında toplam 118 olgu (171); Brezilya'dan 1989-2011 yılları arasında 408 olgu (172); Hindistan'dan 2009-2018 yıllarında 39 olgu (173); Arjantin'den 1960-2002 yılları arasında 228 olgu (174); Pakistan'dan 2007-2014 yılları arasında 300 olgu (175) üzerinde gerçekleştirilen araştırmalar yer almaktadır. Türkiye'de yapılan çalışmalara bakıldığında Erdoğan ve ark.'nın (176)

2006-2009 yılları arasında izlenen toplam 95 olgu; Gürünlüoğlu ve ark.'nın (17) 1990-2008 yılları arasında 208 olgu; Ata ve ark.'nın 2002-2018 yıllarında 289 olgu değerlendirdiği görülmektedir. Çalışmamızda da 2009-2023 yılları arasında kliniğimizde tanı alan, tetkik ve takip edilen 131 CGB olgusu incelenmiştir. Orta büyüklükteki veri setimizin, yurtdışındaki ve Türkiye'deki benzer çalışmalarla karşılaştırıldığında dikkate değer olduğu görülmektedir.

2006 yılında Lawson Wilkins Pediatrik Endokrin Derneği ve Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Derneği'nin ortak kararıyla, CGB için yeni bir Chicago sınıflandırması önerilmiştir. Bu sınıflandırmaya göre, CGB'ler üç ayrı grupta sınıflandırılmıştır: Cinsiyet kromozom bozukluğuna bağlı CGB, 46,XY CGB ve 46,XX CGB (7, 8). Bu sınıflamaya göre, çalışmamızda, olguların %76,3'ü 46,XY CGB, %18,3'ü 46,XX CGB, %5,3'ü ise cinsiyet kromozom bozukluğuna bağlı CGB grubunu oluşturmaktaydı. Literatür incelendiğinde, en büyük etiyolojik grup olarak 46, XY CGB'nin ön plana çıktığı ve CGB olgularının %37,9 ile %71 arasında bir kısmını oluşturduğu görülmektedir. Cinsiyet kromozom bozukluğuna bağlı CGB ise sayıca en düşük grubu oluşturmaktadır (173, 177-181). Çalışmamızda ise 46,XY CGB grubu daha da yüksek olarak (%76,3) tespit edilmiştir, bu da genital belirsizliği olan CGB'li hastalarda 46, XY karyotipli bireylerin daha sık görüldüğünü doğrulamaktadır. Bu durum, erkek cinsel farklılaşmasının karmaşıklığına bağlı olabilir.

Cinsiyet Kromozom Bozukluğuna Bağlı CGB

Çalışmamızda cinsiyet kromozom bozukluğuna bağlı CGB grubuna, kuşkulu genital yapıya sahip olmayan ve multidisipliner değerlendirmeye alınmayan Turner sendromlu olgular dahil edilmedi. Bu nedenle bu gruptaki olguların dördü kuşkulu genital bulguları taşıyan KS, üçü ise karma GD tanılı olgulardan oluşmaktaydı.

KS erkeklerde en yaygın görülen cinsiyet kromozomu anomalilerinden biridir; prevalansı ise erkek popülasyonu içinde 1/500 oranında bildirilmektedir (30, 182). Diniz ve ark. (183) tarafından 219 CGB olgusundan oluşan bir çalışmada, 8 (%3,6) olguya KS tanısı kondu. Çalışmamızda da benzer bir oranda dört (%3,1) olguda KS saptandı. KS olguları tipik olarak 47,XXY karyotipini taşır, ancak %20 anöloid

(48,XXXY, 48,XXYY, 49,XXXXY) veya mozaiktir (46,XY/47,XXY) (31). Bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak KS tanısı konmuş dört olgunun üçünde 47,XXY kromozom yapısı tespit edilirken bir olguda 48,XXY kromozom yapısı gözlemlendi.

Yapılan bir çalışmada 94 olgudan oluşan KS tanılı olguların % 46,8'i pubertal yaşlarda tanı almıştır (184). Bu çalışmada literatür ile uyumlu olarak olguların yarısı pubertal yaşlarda tanı almıştır.

İlk trimesterde KS olgularında genellikle hipogonadizm olmadığından, klasik KS'de kuşkulu genital yapı yaygın bir özellik değildir (185). Nadir durumlarda, KS tanılı bireylerde sporadik olarak kuşkulu genital yapının gözlemlenebildiği ve ayrıca intrauterin dönemde düşük T seviyelerinin rapor edildiği bilinmektedir (32). Bu çalışmada kuşkulu genital yapının başvuru nedeni olduğu üç olgu yer almaktaydı. Kriptorşidizm KS tanılı bireylerde %17-27 oranında, hipospadias ise %7-13 oranında görülebilmektedir (32). Çalışmamızda ise bir olguda kriptorşidizm gözlemlendi. Bir hipoteze göre, X kromozomu üzerinde bulunan ve iki X kromozomu olduğunda anti-testis etkiye sahip olabilen DAX-1 lokusu sorumlu olabilir. DAX-1 lokusu veya doza duyarlı cinsiyet tersine çevirme geni, intrauterin dönemde Y kromozomu üzerindeki SRY bölgesini baskılayabilir, dolayısıyla normal erkek genital gelişimini değiştirebilir (186).

Yapılan bir çalışmada, 23 KS olgusunun üçünde kuşkulu genital yapı gözlenmiş (187). Bu çalışmada, pubertal yaşta adet görememe nedeniyle başvuru yapan bir olguya SF-1 mutasyonun olduğu gonadal disgenezi eşlik etmekteydi. Literatürde KS ile eşlik eden SF-mutasyonuna sahip gonadal disgenezi olgusu bulunmadı. Bu tür bir olgunun literatürde bulunmaması, karşılaştırma imkanını sınırlasa da çalışmamızda nadir görülen bir olguya rastlanmış olması önemlidir. Ayrıca mevcut veriler, kuşkulu genital yapıya sahip olan KS tanılı olguların kapsamlı moleküler genetik tetkik yapılmasını önermektedir.

Karma gonadal disgenezi olguların karyotipi, 45,X/46,XY, 45,X/47XXY, 45,X/46,X ve yapısal olarak anormal Y kromozomu varyasyonlarına sahip olabilir, insidansı 1/15000 oranında görülmektedir (188).

Yapılan bir çalışmada 31 olgudan oluşan karma GD tanısı konmuş olguların %90,3'ü 45,X/46,XY, %9,7'si ise 45,X/47,XYY karyotipte tespit edilmiştir (189). Diğer bir çalışmada ise, dokuz karma GD olgunun %66,7'sinde 45,X/46,XY, %22,2'sinde 45,X/46,X yapısal anormal Y kromozomu ve %11,1'inde 45,X/47,XYY kromozomal yapısı saptanmıştır (190). Bu çalışmada ise kromozom dağılımına baktığımızda üç olgunun ikisinde 45,XO/46,XY, birinde 45,X/47,XYY yapısı tespit edilmiştir. Kısıtlı sayıda olgu olmakla birlikte literatüre uygun olarak, olguların çoğunluğu 45,XO/46,XY kromozom yapısına sahipti.

Wong ve ark.'nın (191) çalışmasında 28 gonadal disgenezi olgusunun altısında (%21,4) 46,XY karyotipi bulunurken, geri kalanların tümünde 45,X/46,XY mozaikliği saptanmıştır. Bu bulgular 46,XY gonadal disgenezinin 45,X/46,XY gonadal disgenezisinden çok daha nadir olduğunu gösterse de çalışmamızda tam tersi bulgular görüldü.

Tosson ve ark.'nın çalışmasındaki 16 karma GD olgusunun %18,7'sinde çift taraflı band gonad, %56,2'sinde bir tarafta testis ve karşı tarafta band gonad, %25'inde ise iki taraflı testis tespit edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen olguların tümünde Müllerian yapılar görüldü (48). Çalışmamızda ise iki olguda bilateral disgenetik gonad, bir olguda bilateral testis dokusu görüldü. Literatüre uygun olarak, kendi çalışmamızda da tüm olgularda Müllerian yapı gözlemlendi.

Karma GD hastalarının %40'ı, klinik olarak kısa boy, düşük saç çizgisi, kalp ve böbrek anomalileri gibi belirtilerle başvurur ve bu durumda TS şüphesi olabilir (189). Çalışmamızda da bir olgunun başvuru sebebinin TS şüphesi olduğu görüldü. 45,X/46,XY kromozom yapısına sahip olgular prenatal dönemden ergenliğe kadar TS ile fenotipik benzerlik gösterir ve bu nedenle komplikasyonların erken teşhisi ve tedavisi için periyodik TS gözetimi önemlidir. Yapılan bazı araştırmalarda, doğum anında karyotipleme sırasında 45,X hücreleri tespit edilmiş, ancak daha sonra kuşkuyla genital yapı nedeniyle tekrarlanan 100 hücreli karyotip analizi sırasında 45,X/46,XY hücrelerinin varlığı saptanmıştır. Bu nedenle, bazen 45,X/46,XY mozaikliğini doğrulamak için daha detaylı bir 100 hücreli karyotipleme gerekebilir (192). 45X/46 XY olguların %40'ında otoimmün tiroid hastalığı gözlenmiştir. Bu ilişki, otoimmünite ile 45X/46 XY kromozom yapısı arasındaki bir bağlantıyla

açıklanabilir, çünkü X-kromozomal monozomisi otoimmüniteye yol açabilir (193). Ayrıca, bu olgularda diğer TS ile birliktelik gösteren durumlar da görülebilir, örneğin böbrek agenezisi (%30), at nalı böbrek (%10) ve sensorinal sağırılık (%10) gibi (46). Çalışmamızda, bir olguda otoimmün hipotiroidi, diğer bir olguda ise at nalı böbrek görülmüştür.

Kız cinsiyet olarak devam etmesi planlanan 45X/46 XY olgularda, gonadektomi ve ardından genital rekonstrüktif cerrahi önerilmektedir. 45X/46 XY erkek olgularda ise gonadlardaki testis malignitesinin izlenmesi önemlidir (192). Çalışmamızda, gonadektomi yapılan iki olgu tanı sonrası kız cinsiyet olarak izleme alınmıştır. Tanı sonrası erkek cinsiyet olarak izlenen bir olguya ise hipospadias onarımı ve orşiopeksi ameliyatı yapılmıştır.

Karma GD olgularında disgenetik gonadda %15-35 arasında gonadoblastom gelişme riski bulunmaktadır ve en kısa sürede gonadektomi önerilir (190). Yapılan bir çalışmada 15 karma GD olgusunun beşinde (%33,3) gonadoblastom saptanmıştır (194). Başka bir çalışmada 12 karma GD olgusunun altısına gonadektomi yapılmış gonadal malignite görülmemiştir (49). Yine aynı çalışmada olguların %50'si kız ve %50'si erkek cinsiyet olarak atanmıştı. Kendi çalışmamızda da disgenetik gonadın gözlendiği iki olguda erken dönemde gonadektomi yapıldığı için gonadal malignite saptanmadı.

46,XX CGB

46, XX CGB genellikle doğum öncesi veya doğum sonrası dönemde yüksek düzeyde androjenlere maruz kalma veya gonadal (ovaryan) gelişim bozuklukları nedeniyle meydana gelir (195).

Yapılan bir çalışmada 46,XX CGB olguların %86,3'ü androjen fazlalığına, %6,3'ü gonadal gelişim bozukluğuna ve %7,3'ü ise diğer nedenlere bağlı olarak saptanmıştır (179). Başka bir çalışmada, 46,XX CGB olgularının %71,6'sı androjen fazlalığına, %16,2'si gonadal gelişim bozukluğuna ve %12,1'i ise diğer nedenlere bağlı olarak tespit edilmiştir (196). Bu çalışmada ise literatürle uyumlu olarak, olguların

çoğunluğu (%75) androjen fazlalığına bağlı olarak saptanmış, %4,76'sında gonadal gelişim bozukluğu ve %20,8'inde ise diğer nedenler tespit edilmiştir.

95 olgudan oluşan bir seride 46,XX CGB grubunun %5,2 kısmını oluşturan beş GD olgusu görülmüş ve olguların tamamında gonadlar bilateral band şeklinde görülmüş (197). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak 46,XX CGB olgularının %4,7 kısmını oluşturan bir olgu tespit edildi. Ultrasonografik incelemesinde uterus tespit edilirken, over disgenetik olarak görüldü. Yapılan moleküler genetik tetkiklerde patolojik mutasyon saptanmadı.

46,XX CGB tanılı olguların çoğunluğunu (%90-95) KAH olguları oluşturmaktadır (195). Çalışmamızda da bu grupta olan olguların çoğu (%70,8) KAH hastalarından oluşmakta idi. KAH olgularının yaklaşık %95'i CYP21A2 genindeki mutasyonlardan kaynaklanır; bu gen adrenal steroid 21-hidroksilazı (P450c21) kodlar (72).

Enzim aktivitesinin düzeyine bağlı olarak klinik tablo ve başvuru yaşında değişiklikler görülmektedir (69). Klasik 21-OHE tanılı 40 olgudan oluşan bir çalışmada olguların %62,5'ini TK 21-OHE, %37,5'ini ise BV 21-OHE olguları oluşturmuyordu (198). Çalışmamızda olguların dördü basit virilizan tip 21-OHE, 13'ü tuz kaybettiren tip 21-OHE kliniğine sahipti. Yapılan bir çalışmada kız ve erkek sırasıyla 21-OHE TK 4 (0–11) ve 14 (8–24) gün; BV 21-OHE : 3.1 (1.2–6.6) ve 4.8 (3.2–6.9) yıl içerisinde tanı almış (199). Diğer bir çalışmada TK 21-OHE olgularının başvuru yaşı $0 \pm 0,2$ yıl, BV 21-OHE $1,4 \pm 3,1$ yıl olarak bildirilmiştir (200). Çalışmamızda BV 21-OHE tanılı olguların en erken 3,6 desimal yaşta başvuru yaptığı görüldü. 21-OHE olgularının tanı yaşı ortalama $56,5 \pm 77,2$ (ortanca 2,8; dağılım 0,03-205,5) ay olarak görüldü. Yapılan çoğu çalışma, tuz kaybının TK 21-OHE için genellikle 10-14 gün içinde gerçekleştiğini gösterse de, bazı çalışmalar bu sürenin daha erken, 7 gün içinde geliştiğini göstermektedir (198).

Erken teşhis edilmemiş 46,XX 21-OHE olan ciddi virilizasyonu olan olgular erkek olarak büyütülebilmektedir (69). Çalışmamızda doğum anında atanan cinsiyetlerin 17 olgudan 14'ü (%82,3) kız, üçü (%17,6) ise erkek cinsiyet olarak belirlendi. Tanı sonrasında, iki olguda cinsiyet kız olarak olarak değişti. Sadece geç başvuru yapan bir BV 21-OHE tanılı olgu erkek cinsiyet olarak büyütülmeye devam edildi.

Sonuçlar, erken başvuru yapan olgularda cinsiyet atamasının değişebileceğini göstererek, bu nedenle erken tanı konulmasının önemini vurgulamaktadır. Makalelerde bildirilen verilere göre, olguların %63,8 ile %70,6 gibi oranlarda cinsiyet düzeltici cerrahi operasyon geçirdiği belirtilmiştir (17, 201). Çalışmamızda, 21-OHE tanılı olguların %88,23'ünde genital düzeltme operasyonu yapılmıştır. TK 21-OHE tanılı olgular kendi içinde değerlendirildiğinde %84,6 oranında, BV 21-OHE ise %100 oranında operasyon geçirdiği görülmüştür.

Yapılan bir çalışmada 46,XX CGB olgularının %71'ini oluşturan 21-OHE olgularının tamamında patojenik mutasyonlar tespit edildi (202). Çalışmamızın kapsamında, moleküler genetik analiz 14 olgunun (%82,3) üzerinde gerçekleştirildi ve literatürle uyumlu bir şekilde tamamında CYP21A2 geninde patojenik varyantlar saptandı.

Aromataz eksikliği, CYP19A1 genindeki mutasyonlar nedeniyle aromataz enziminin fonksiyonel kayba uğramasına ve östrojen sentezinin azalmasına yol açar. Hastaların klinik bulguları, enzim eksikliğinin tam veya kısmi olmasına bağlı olarak değişiklik gösterir (17). Aromataz eksikliği, 46, XX CGB'nin nadir nedenlerinden biridir. 1991 yılında ilk kez tanımlanmasından bu yana dünya literatüründe toplam 40 olgu bildirilmiştir (203).

2010-2022 yılları arasında Hindistan'da yapılan yedi aromataz eksikliği olgusunu kapsayan bir çalışmada, olguların %42,8'i infant dönemde, %57,1'i ise pubertal dönemde başvuruda bulunmuştur. Pubertal dönemde başvuru nedenleri arasında sivilcelenme, dış genital yapıda virilizasyon ve ikincil cinsel karakterlerin gelişiminde gecikme gibi bulgular yer almaktadır. Çalışmada annenin virilizasyon belirtileri %57,1 oranında, Prader III/IV baskınlığı %71 oranında ve başlangıçta kız olarak yetiştirilme oranı %85,7 şeklindeydi (204). Başka bir çalışmada gonadotropinler ve androjenler, yaş ve cinsiyete göre değerlendirildiğinde olguların tamamında yüksek bulundu. Ultrasonografik incelemelerde, tüm olgularda bilateral over kistleri tespit edildiğini gösterdi (205). Çalışmamızda 46,XX CGB grubunda bir olguda aromataz eksikliği tespit edildi. Bu olgu erkek olarak yetiştirilmiş, ilk kez 14 yaşında meme gelişimi olması nedeniyle başvurmuştu. Fizik muayenesinde dış genitalya prader evre 5, pelvik ultrasonografisinde uterus ve kistik yapılar bulunduran overler görüldü. Bu olgunun genetik analizinde CYP19A1 geninde

patojenik varyant tespit edildi. Çalışmamızda sadece bir aromataz eksikliği olgusunun bulunması, kıyaslamaya imkan sağlamasa da nadir görülen bir olguyu çalışmamızda gözlemlemiş olmamız, önem taşımaktadır. Aromataz eksikliği, genellikle virilize olmuş KAH hastalarıyla karıştırılabilir. İki durum arasında benzer özellikler bulunur, bunlar kuşkulu genital yapı, palpe edilemeyen gonadlar, Müllerian yapıların varlığı ve yüksek androjen seviyelerini içerir. Ancak, serum elektrolitleri, kortizol, 17-OH progesteron değerlerinin normal olması ve ACTH uyarı testi ile bu iki durum birbirinden ayırt edilebilir (206). Çalışmamızda serum elektrolitleri, kortizol, 17-OH progesteron değerlerinin normal olduğu görüldü.

MRKHS, normal sekonder cinsel gelişime sahip olan ve 46,XX karyotipine sahip kızlarda görülen bir konjenital morfogenez kusurudur. Bu sendrom, uterus, serviks, üst vajina ve diğer bazı Müllerian kökenli üreme yapılarının aplazisi ile karakterize edilir (96). MRKHS izole durumda olabilir (tip I), ancak daha sık olarak böbrek, omurga ve daha az bir oranda işitsel ve kardiyak anomali ile ilişkilendirilir (MRKHS tip II veya MURCS sendromu) (207). Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte, hastaların az bir kısmında WNT4 geni ile ilişkilendirilmiştir (96).

Yapılan bir çalışmada 46,XX CGB olgularının %8 oranında MRKHS oluşturmakta idi. Olguların ikincil cinsel karakterleri normal gelişmiş, primer amenore şikayeti ile başvuruda bulunmuştu. Olgunun birinde eşlik eden soliter böbreği vardı (178). Diğer çalışmalarda MRKHS'nin toplam 46,XX CGB olgularının %4,76-%12,1 kısmını oluşturduğu görülmekte idi (196, 208).

Çalışmamızda, MRKHS tanısı konulan 46,XX CGB hasta grubunun %4,76'sını temsil eden dört olgu bulunmaktaydı. Adet görememe nedeniyle kliniğimize başvuran 3 olgunun meme gelişiminin Tanner evre 3, aksiller ve pubik kıllanmasının normal olduğu tespit edildi. Sekonder seks karakterleri ve hormon profili normal olduğu, ultrasonografik ve MR görüntüleme sonucunda uterus ve vajen üst 2/3 agenezisi saptandı. Diğer bir olgu ise prepubertal dönemde (3,58 desimal yaş) soliter böbrek ve VUR (vesiköüreteral reflü) nedeniyle yapılan ultrasonografide overler ve uterusun görülmemesi üzerine başvurdu. Ek olarak, konjenital kalp hastalığı (VSD ve ASD) ve renal agenezisi mevcut olan bu olgu tip II MRKHS olarak değerlendirildi. Yapılan genetik analizde CGB panelinin tüm olgularda normal

olduğu saptandı. Bu sendromun patofizyolojisinden sorumlu tek bir gen veya mutasyon belirlenmiş değildir, bu da karmaşık ve çok faktörlü bir etiyolojinin olduğunu düşündürmektedir. Primer amenore ile başvuran olgularda, özellikle MRKHS göz önüne alınmalıdır. Hastalar, eşlik eden anomaliler açısından detaylı bir değerlendirmeye tabi tutulmalıdır.

Cinsiyet farklılaşmasının karmaşıklığı ve hem hormon yollarının hem de morfolojik gelişimin normal ve doğru bir şekilde entegre olması gerekliliği göz önüne alındığında, genital anormalliği olan bebeklerin başka çeşitli anormalliklere sahip olması şaşırtıcı değildir. Bu anormallikler, genetik mutasyonların genital gelişimle sınırlı olmayan, embriyogenezde başka belirli rolleri olmasından kaynaklanabilir. Diğer bir olasılık ise mutasyonların pelvis veya perineum gibi geniş bir bölgenin gelişimini etkilemesidir, bu nedenle anormal genital gelişim, daha ciddi morfolojik anormalliğin bir parçası olabilir (209). Yapılan bir çalışmada kompleks sendromik formlar 168 46,XX CGB olgusunun üçünde (%1,78) görülmüş (208). Bu çalışmada 46,XX CGB olgularının %4,76 kısmını oluşturan mini-pubertal dönemde kuşkulu genital yapı nedeniyle başvuran bir olgu görüldü. Eşlik eden anal atrezi, özofagus atrezisi, TÖF, konjenital hipotiroidi ve renal anomali bulguları mevcuttu.

46,XY CGB

46,XY CGB olgularında kuşkulu genital yapı gonadal gelişim bozukluğu, androjen sentezi veya etkisindeki bozukluk nedeniyle gelişmektedir (210). Cinsiyet kromozom bozukluğuna bağlı CGB ve 46,XX CGB ile karşılaştırıldığında, 46,XY CGB hastaları farklı sınıflandırmalar ve yaş grupları arasında daha belirgin klinik heterojenlik göstermektedir (211).

Literatür incelemesinde, 46,XY CGB olgularının büyük bir kısmında androjen sentezi ve etkisinde bozukluklar olduğu görülmektedir. Literatürde 46,XY CGB olgularının dağılımını incelediğimizde %13,3 ile 26,3 arasında gonadal gelişim bozukluğu, %16,9 ile %31 arasında androjen sentez bozukluğu, %31,4 ile %49,74 arasında androjen etkisinde bozukluk, %14,7 ile %34,35 arasında diğer nedenlere bağlı bozukluklar görüldü (173, 176, 180, 196, 212). Çalışmamızda da, 46,XY CGB tanısı konulan 100 olgunun %21'inde gonadal gelişim bozukluğu, %30'unda androjen

üretiminde eksiklik, %29'unda androjen etkisinde bozukluk ve %21'inde diğer nedenlere bağlı saptanmıştır. Benzer çalışmalarla kıyaslandığında, 46,XY CGB olgularında androjen sentez ve etkisindeki bozukluk çoğunluk teşkil etmekteydi. 46,XY CGB grubu, CGB olguları arasında kesin tanı almayan olguları en çok barındıran grup olarak öne çıkmaktadır. Bu hastaların tanısına yardımcı olan mevcut moleküler testlerle bile, her zaman tanıya ulaşılamaz ve çok pahalı olmasının yanı sıra klinik uygulamada kolayca bulunamaz. Çalışmamızda, 46,XY olgularının %11'sinde kesin tanı konulamamış olduğu gözlemlendi. Bu oran, 2015 yılında Brezilya'da yapılan bir çalışmada %50,5 olarak rapor edilmiştir (213).

46,XY CGB olguları arasında cinsiyet atamalarını incelediğimizde, bir çalışmada tanı konmuş 93 olgunun %63,4'ü başlangıçta erkek cinsiyeti olarak atanmıştı, %33,3'ü ise başlangıçta kız cinsiyeti olarak atanmıştı, ancak iki olguda daha sonra yeniden cinsiyet atama gerekliliği ortaya çıkmıştı (213). Çalışmamızda, 46, XY CGB olgularının %76'sı doğumda erkek cinsiyet olarak, %24'ü kız cinsiyet olarak atanmıştı.

Gonadal disgenezi tam veya kısmi olabilir. Tam XY gonadal disgenezi, Swyer sendromu olarak da bilinen, testis gelişiminin tamamen başarısız olduğu durumu ifade eder. Bu durum, tipik bir dişi dış genital görünümü, sağlam Müllerian yapıları ve bant gonadları içerir (101). Farklı derecede T üretimi olan kısmi GD'de, dış genital yapı mikropenisten kız egemen fenotipe kadar değişiklik gösterebilir (103).

Literatürü incelediğimizde, GD olgularının, 46,XY CGB tanılı olguların %10,8 ile %20,5 arasında bir kısmını oluşturduğu görülmüştür (17, 196). Çalışmamızda, GD olguları 46,XY CGB olgularının %17'sini oluşturmaktaydı. Yapılan bir çalışmada, 46,XY GD olguların %72,7'si kısmi GD, %27,3'ü ise tam GD olarak belirlenmiştir. Tam GD olgularının tamamı dişi dış genital yapıya sahip olup gecikmiş puberte ve amenore sorunuyla başvururken, kısmi GD olgularında ise değişen oranda kuşkulu genital yapının bulunduğu, klitoromegali, inguinalde gonad, virilizasyon gibi şikayetlerle başvurduğu belirtilmiştir (196). Diğer bir çalışmada ise, 26 46,XY GD olgusu incelenmiş, başvuru yaşı ortalama $6,72 \pm 5,20$ yıl olarak bulunmuş. Tam GD olan dört (%15,4) olgu pubertal gecikme ve amenore sorunuyla başvururken, kısmi GD olan 22 (%84,6) olgunun ise kuşkulu genital yapı nedeniyle başvurduğu

bildirilmiştir (62). Çalışmamızda 17 GD tanılı olgunun %47,05'ni tam GD, %52,94 kısmi GD tanısı almıştı. Tam GD tanılı olgulardan antenatal kromozom analizi 46,XY saptanan fakat fenotip kız olarak doğan olgu dışında diğerleri gecikmiş puberte ve amenore nedeniyle pubertal dönemde başvuruda bulunmuştu. Kısmi GD olgularının tamamı ise bir yaşın altında başvuruda bulunmuştu. Başvuru nedeni en çok kuşkulu genital yapı idi. Sadece bir olguda orşiopeksi sırasında disgenetik gonad görüldüğünden kliniğimize yönlendirilmişti. Tam GD tanılı olguların geç tanı, kısmi tanılı GD olguların ise erken tanı aldığını görmekteyiz.

Yapılan bir çalışmada kız cinsiyet olarak atanan 46,XY GD olguların tamamında Müllerian yapı görülmüş, gonadlar %42,8'inde band ve %57,2'sinde disgenetik testis şeklinde görülmüş (17). Diğer bir çalışmada ise olguların %53,8'inde bilateral disgenetik testis, %23,1'inde bilateral streak ve %15,4'ünde tek taraflı streak ve disgenetik testis saptandı. Müllerian yapılar ise %46,2 oranında görüldü (17, 49). Müllerian yapıların görülmesi ve band/disgenetik gonadın varlığı tam GD için karakteristiktir (214). Çalışmamızda ise Tam GD tanısı alan olguların tamamında ve kısmi GD iki olguda olmak üzere toplam GD olgularının 10'unda (%58,8) Müllerian yapı gözlenmiştir. Tam GD tanılı olguların dördünde gonad görüntülenemezken, beş olguda streak gonad tespit edildi. Kısmi GD tanılı sekiz olguda testis gözlenirken, bir olguda disgenetik gonad saptanmıştır.

Disgenetik gonadlara sahip 46 XY olguların %20-30'unda germ hücrelerinin neoplastik transformasyonu gelişebilir. Bu duruma özellikle Y kromozomu veya onun bir parçası neden olabilir (106).

Yapılan bir çalışmada olguların %30,8'ine gonadektomi işlemi uygulanmış, bu olgularda herhangi bir maligniteye rastlanmamıştır (49). GD olgularında malignite görülme oranının yaşla birlikte arttığı bilinmektedir (214). Bu nedenle tam GD'nin erken teşhisi, genç yaşta gelişebilecek malignite riskini görmek ve gecikmiş puberte, onkolojik süreçlerin gelişimi ve psiko-seksüel travma gibi önemli sağlık sorunlarını önlemek açısından çok önemlidir.

Tüm 46,XY tam gonadal disgenezi olgularının yaklaşık %15'i SRY genini içeren mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. SRY ile birlikte, NR5A1 (steroidojenik faktör-1,

SF1'i kodlayan) ve MAP3K1 genlerindeki mutasyonlar 46,XY gonadal disgenezinin en yaygın nedenleridir (105). Berberoğlu ve ark.'nın (49) çalışmasında yer alan GD olgularının %7,7'sinde SF-1 mutasyonu, %3,8'inde ise WT1 mutasyonu tespit edilmiştir. Çalışmamızda GD olgularının 14'ünde (%82,35) moleküler genetik tetkik yapılmış olup, 11'inde (%78,6) patojenik varyantlar tespit edilmiştir. En sık görülen mutasyon MAP3K1' genindedir ve üç olguda (%17,6) tespit edilmiştir. Patojenik mutasyon saptanan genler arasında SF1(%11,7), DHH(%11,7), CBX(%5,8), DHX37(%5,8), SRY(%5,8) ve ATRX(%5,8) bulunmaktadır. Son çalışmalar, MAP3K1'in 46,XY GD olgularında en sık mutasyon görülen genlerden biri olduğunu ve bu mutasyon oranının %13-18 arasında olduğunu göstermektedir (215). Diğer bir çalışmada, MAP3K1 mutasyonu saptanan altı olgunun üçünde tam GD, üçünde ise kısmi GD görüldü (216).

"Vanishing testis", zaman içinde gelişen atrofi sonucunda, yaşamın erken dönemlerinde normal olarak gelişen testisin kaybolmasına neden olan bir durumdur. Testisin palpe edilmediği durumlarda, kör sonlanan spermatik kord ile birlikte olduğunda, üroloji literatüründe "kaybolan testis sendromu" veya patoloji literatüründe "Testiküler regresyon sendromu" olarak adlandırılır. Semptomlar, testisleri olmayan normal erkek dış genital organlarından ağır mikropenise, kuşkulu genital yapıya veya normal dişi dış genital yapıya kadar değişir. Bu farklılık testislerin gerileme döneminden (embriyonik, erken/geç fetal dönem) kaynaklanmaktadır (17, 110, 217). Benzer çalışmalarda, 46,XY CGB olgularının %1,9 ila %13'ünde testiküler regresyon sendromu tespit edilmiştir (176, 179, 196, 208). Çalışmamızda, 46,XY CGB olgularının %4'ünün vanishing testis tanısına sahip olduğu tespit edildi. Olguların en çok başvuru yakınması (%75) inmemiş testis idi. Olguların tümü doğumda erkek cinsiyet olarak atanmıştı. Tanı sonrası tümü erkek cinsiyet olarak yetiştirildi.

Leydig hücre hipoplazisi, embriyonik dönemde LH reseptör üretiminden sorumlu genlerin inaktive olması sonucunda T'nin az miktarda sentezlendiği veya hiç sentezlenmediği bir durumu ifade eder, bu durum hastalığın klinik tablosunu belirler (111). Yapılan çalışmalarda, 46,XY CGB olgularının %0,5 ila %1,1'inde LH duyarsızlığı tespit edilmiştir (172, 208). Bunun dışında, literatürde primer

amenorenin nadir nedenleri arasında Leydig hücre hipoplazisi olguları da bildirilmiştir (218). Çalışmamızda, 46,XY CGB olgularının %1,1'i parsiyel Leydig hücre hipoplazisi (tip II) tanısı almış iki olgu içermektedir.

LHCGR (Lüteinizan hormon/koryogonadotropin hormon reseptörü) mutasyonları, LHCGR'nin tam fonksiyon kaybına neden olanlar Tip I olarak, kısmi fonksiyon kaybına neden olanlar ise Tip II olarak kategorize edilir (219). Kısmi olarak T sentezinin gerçekleştiği bireylerde hipospadias, mikropenis gibi yetersiz virilizasyon bulguları görülebilir. Pubertal dönemde, virilizasyon artışı gözlenebilir. Testis büyümesi bu dönemde yeterli olmasına rağmen, penis boyutu yetersiz büyüyebilir. Bu yaştaki bir kişi için yüksek bir LH seviyesi ve düşük bir bazal T seviyesi vardır (17, 106). Çalışmamızda her iki olgu doğumdan sonra hipospadias ve kuşkulu genital yapı nedeniyle başvuruda bulundu. Doğumda erkek yönde atanan olgular multidisipliner değerlendirme sonrası erkek yönde yetiştirilmesine karar verildi ve hipospadias nedeniyle 1,83 ve 0,83 desimal yaşta opere edildi.

Moleküler genetik analizinde her iki olguda LHCGR geninde heterozigot mutasyon saptandı. Literatürde de LHCGR geninde heterozigot mutasyon olan olgu sunumlarına rastlandı (219). Prepuberte döneminde bakılan FSH LH prepubertal düzeyde, total T <2,5 ng/dl saptandı. hCG uyarı testi yapılmamıştı. AMH ve inhibin düzeyleri normal saptandı.

3 β -HSD, HSD3B2 gen mutasyonlarından kaynaklanan çok nadir bir KAH formudur. Tahmini prevalansı doğumda 1/1.000.000'dan azdır. Hem adrenallerde hem de gonadlarda steroidogenez bozukluğuna yol açar (220). Bu enzim Δ 5 inaktif steroid öncüsünün (17-hidroksipregnenolon, pregnenolon, DHEA) Δ 4 adrenal biyoaktif stereoide (17-OHP progesteron, A) dönüştürülmesini sağlar (118). Literatürdeki araştırmalara göre, 46,XY CGB olgularının %1,4 ile %10 gibi bir kısmında 3 β -HSD taşıdığı bulunmuştur (173, 177). Çalışmamızda 46,XY CGB olguların %6 kısmını (altı olgu) 3 β -HSD oluşturmaktaydı. Yapılan bir kohort çalışmasında ise olguların ortalama başvuru yaşı $6,6 \pm 5,1$ (ortanca 5,4; dağılım 0,2-18,5) yıl olarak saptanmıştır (221). Çalışmamızda olguların başvuru yaşı 3 gün-3 ay arasında değişmekte idi. Yine aynı çalışmada olgular yüksek plazma ACTH, Δ 5 steroidleri (pregnenolon, 17-hidroksipregnenolon, DHEA, DHEAS), Δ 4 steroidleri

(progesteron, 17-OHP, A), 21-deoksikortizol, T ve androsteron konsantrasyonlarına sahipken; kortizol, kortikosteron, 11-deoksikortikosteron ve kortizon konsantrasyonları düşük bulunmuştur (221). Çalışmamızda olguların tamamı minipuberte döneminde doğumdan sonra kuşkulu genital yapı ile başvuruda bulundu. Doğumda tamamı erkek cinsiyet olarak atanmıştı. Tanı sonrası olguların tamamına erkek cinsiyet olarak yetiştirilme kararı alındı. Laboratuvar tetkiklerde olguların tümünde DHEAS değeri yüksek saptandı, ortalama değeri $515 \pm 299,74$ (ortanca 447; dağılım 156-1000) hesaplandı. 3β -HSD'e'nin kliniği, HSD3B2 mutasyonunun tipine ve rezidüel aktivitesine bağlıdır. 21-OHE'de olduğu gibi, klasik tuz kaybı olan ve tuz kaybı olmayan tipleri mevcuttur (222). Çalışmamızda olguların birinde (%16,6) laboratuvar tetkiklerinde tuz kaybı saptandı. Olguların tümüne moleküler genetik tetkik yapıldı ve tamamında HSD3B2 geninde patojenik varyantlar saptandı.

17β -HSD'e 17-ketosteroid redüktaz eksikliği olarak da bilinen, testislerde A'nın T'ye dönüşümünde bozukluğa neden olan nadir görülen bir CGB nedenidir. Bu enzimatik kusur, yüksek kan A seviyelerine ve düşük veya normal T seviyelerine yol açar, genellikle artmış plazma A/T ile sonuçlanır (223).

46,XY CGB olgularında farklı çalışmalarda %5,3 ile %25,5 arasında değişen oranlarda 17β -HSD'e tespit edilmiştir (173, 196). Çalışmamızda ise 46,XY CGB olgularının %5,5 kadarını 17β -HSD'e oluşturmakta idi. Benzeri bir çalışmada olguların %65,4'ü kuşkulu genital yapısı ile erkek cinsiyetinde başvuruda bulunmuş, %34,6'sı ise kız cinsiyete atanmış ve pubertede kuşkulu genital yapı, virilizasyon bulguları ile başvuruda bulunmuştur (196). Çalışmamızda üç olgu neonatal dönemde, iki olgu pubertal dönemde başvuruda bulundu. Pubertal dönemde başvuru yapan olgular kız cinsiyet olarak atanmıştı ve olguların başvuru nedeni adet görememe durumu idi.

Düşük T/A değerleri ($<0,8$), 17β -HSD'e için %100 duyarlılık ve %91 özgüllük ile tanıda kullanılır (224). Hormon tetkiklerinde her beş olguda T/A oranı $<0,8$ olarak tespit edildi. Genellikle, 17β -HSD'e ile 5α -RE ve ADS durumlarını klinik olarak ayırmak zordur. Cinsiyet steroidlerinin değerlendirilmesi bu ayrımı yapmada yardımcı olabilir, ancak kesin tanı için moleküler genetik analiz yapılmalıdır (125). HSD17B3 genindeki homozigot veya bileşik heterozigot mutasyonlar, 17β -HSD'e

yol açabilir (225). Yapılan bir çalışmada etiyojisi bilinmeyen 46, XY CGB'li hastalarda yeni nesil dizileme ile moleküler genetik yapıldı ve hastaların %30'unda HSD17B3'te mutasyonlar tespit edildi. Çalışmamızda moleküler genetik analiz yapılan üç olgudan birinde HSD17B3 geninde patojenik bir mutasyon saptandı, diğer iki olguda moleküler genetik tetkik yapılmamıştı.

Gonadların zamanında çıkarılması virilizasyonu ve gonadal malignite riskini önleyebilir (226). Çalışmamızda pubertal dönemde geç başvuru yapan bir olguya gonadektomi yapılarak kız cinsiyet olarak izleme alındı. Diğer dört olguya ise hipospadias onarımı ile erkek cinsiyet yönünde düzeltici operasyon yapıldı.

POR eksikliği KAH'ın nadir görülen bir formudur. Her iki cinsiyette de kuşkulu genital organlara, bozulmuş steroidogeneze ve Antley-Bixler sendromuna benzer iskelet bulgularına yol açabilir (227). Serum ve idrar steroid profillerinin ölçümleri, POR eksikliğinin, CYP21A2 ve CYP19A1 enzimlerinin ilişkili eksiklikleri olsun veya olmasın, kısmen eksik CYP17A1 aktivitesi ile karakterize edildiğini göstermiştir (69).

POR eksikliğinin prevalansı henüz belirlenmemiştir. POR'daki mutasyonların 2004 yılında tanımlanmasından bu yana, literatürde yaklaşık 140 POR eksikliği vakası bildirilmiştir (228, 229). Yapılan bir kohort çalışmada 371 olgudan oluşan 46,XY CGB olguların arasında bir olguda POR eksikliği saptanmış (208), diğer bir çalışmada ise 88 olgudan oluşan 46,XY CGB olguların arasında iki olguda POR eksikliği saptanmış (177). Çalışmamızda 46,XY CGB grubunda bir olguda POR eksikliği görüldü. Neonatal dönemde kuşkulu genital yapı (hipospadias ve bilateral inmemiş testis) ve dismorfik görünüm (epikantus, trigonosefali, düşük göz kapağı, hafif propitozis, gömülü tırnak, ulnohumeral sinositoz, hafif pectus ekskavatum) nedeniyle başvuruda bulunmuş. Çalışmamızdaki olguda da POR geninde birleşik heterozigot mutasyon tespit edilmiştir.

Bu çalışmada klinik olarak ADS veya 5 α -RE düşünülen olgular ayrıca incelendi. T/DHT oranına bakılarak, T/DHT >17 olan olgular klinik ön tanı olarak 5- α redüktaz eksikliği, T/DHT <17 olan olgular ise ADS olarak değerlendirildi. Moleküler genetik tetkik yapılarak son tanıları belirlendi. T/DHT <17 olan 30 olgunun birinde (%3,3)

SRD5A2 geninde mutasyon saptandı ve bu olgu 5 α -RE tanısı aldı. T/DHT >17 olan olgular arasında ise AR geninde mutasyon bulunmadı. Akcan ve ark.'nın (230) yaptığı çalışma ile karşılaştırıldığında T/DHT oranı <20 olan ve ADS ön tanısı ile değerlendirilen 79 olgunun dördünde (%5) SRD5A2 geninde patojenik varyant saptandı. T/DHT oranı >20 olan ve 5 α -RE ön tanısı ile değerlendirilen 49 olgunun dördünde (%8,16) AR geninde patojenik varyant saptandı. Literatürde ve çalışmamızda görüldüğü gibi, ADS ve 5 α -RE tanısı yalnızca klinik ve laboratuvar bulgularına dayanarak konmamalıdır. Tanının kesinleştirilmesi için moleküler genetik tetkiklerin yapılması önemlidir.

Literatüre baktığımızda ADS veya 5 α -RE düşünülen olgular arasında AR ve SRD5A2 geninde mutasyon farklı oranda görüldü. Yapılan bir çalışmada 43 ADS veya 5 α -RE düşünülen olgunun beşinde (%11,6) SRD5A2 geninde, ikisinde (%4,65) ise AR geninde patojenik varyant saptandı (231). Diğer bir çalışmada ise ADS veya 5 α -RE düşünülen 128 olgunun 14'ünde (%10,9) SRD5A2 geninde, 18'inde (%14) ise AR geninde patojenik varyant saptandı (230). Çalışmamızda ADS veya 5 α -RE düşünülen 45 olgunun %71,1'ne SRD5A2 ve/veya AR gen dizilenmiş olup, 10'unda (%22,2) SRD5A2 geninde, dördünde (%8,8) AR geninde patojenik varyant saptandı.

Sonuçlar, benzer çalışmalarla karşılaştırıldığında, çalışmamızda ADS veya 5 α -RE düşünülen olguların moleküler genetik analizlerinde SRD5A2 geninde patojenik varyant saptanma oranının yüksek olduğunu gösterdi.

5 α -RE, T'nin daha potent olan DHT'ye dönüşümünü katalize eden 5 alfa reduktaz enzimini kodlayan SRD5A2 genindeki patojenik varyantlar sonucu oluşur. Sonuç olarak, 46XY karyotipine sahip bireylerde dış genital organlarının mikrofalus ile hipospadias derecelerinden fenotipik olarak dişiye kadar değişen bir klinik tablo oluşur (232). Literatür taramasında 46,XY olgularının %6,7-%37,6 kısmında 5 α -RE görüldü (17, 176, 179, 196). Çalışmamızda ise 46,XY olgularının %16 kısmını oluşturmakta idi. Yapılan bir derlemede 44 ülkeden 5 α -RE tanılı 434 olgu tespit edilmiştir; bunların çoğu Türkiye (%23), Çin (%17), İtalya (%9) ve Brezilya'dan (%7) gelmektedir (131).

Erkek cinsiyet atanmış olguların bazılarında kuşkulu genital yapı tespit edilmişken, kız cinsiyet atanmış olgularda ise kuşkulu genital yapıyla birlikte amenore, inguinalde gonad ve virilizasyon şikayetleri belirlenmiştir (179). Çalışmamızda en sık başvuru nedeni sekiz (%50) olguda görülen kuşkulu genital yapı idi. Yapılan bir çalışmada 103 5 α -RE olgusu incelendi. Olguların %95'i prepubertal dönemde tanı almıştı. Veri analizi, tüm hastalarda mikrofalus bulgusunun bulunduğunu ve %50'sinde mikrofalus, kriptorşidizm ve hipospadias gibi üç farklı bulgunun bir arada görüldüğünü göstermişti (233). Çalışmamızda 12 olgu (%75) prepubertal dönemde, dört olgu (%25) ise puberte döneminde geç başvuru yapmıştı. Olguların tümünde literatürle uyumlu olarak mikrofalus ve 16 olgunun dokuzunda (%56,25) mikrofalus, kriptorşidizm ve hipospadias gibi üç farklı bulgunun bir arada görüldüğü saptandı.

Ergenlik çağında fallus penis oluşturacak şekilde büyüyebilir, testisler labioskrotal kıvrımlara inebilir, ses kalınlaşır ve sakal çıkmaya başlar (234). Bu enzim eksikliğine sahip olan bazı çocuklar kız olarak yetiştirilse de, birçoğu virilizasyon sonrasında ergenlik döneminde cinsiyetlerini erkek olarak değiştirir (235). Yine yapılan çalışmaları incelediğimizde, olguların erkek ve kız olarak yetiştirilme oranının değişken olduğu görülmektedir. Bazı çalışmalarda olguların tamamı erkek cinsiyet olarak atanmışken, diğer çalışmalarda erkek atanma oranı daha düşük (%41,5) olarak rapor edilmiştir. Bununla birlikte, tanı sonrası takip edilen süreçte, erkek cinsiyet olarak belirlenen olguların sayıca üstünlük teşkil ettiği gözlenmektedir (17, 179, 196). Literatür incelemesinde, %16,7-%20 oranında 46,XY CGB olgularının cinsiyetini erkek olarak değiştirdiği, özellikle 5 α -RE olanlar arasında daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (%52) (236, 237).

Ailede benzeri hastalık öyküsü yedi olguda (%43,7), akrabalık ise beş olguda (%31,2) saptandı. Benzer bir çalışmada çalışmasında ailede benzeri hastalık öyküsü %27,7 oranında görüldü (236).

5 α -RE'nin tanısında, bazal veya hCG uyarı testiyle ölçülen T/DHT oranının yüksek (>17) olması tanıyı destekler. Ancak yaşa göre değerlerin değişmesi ve pubertede periferik SRD5A1 aktivitesinin artması ile DHT artabileceği ve bu oranın düşebileceği için düşük saptanması tanıyı ekarte ettirmez. Yenidoğan döneminde ise

T/DHT oranının >8.5 olması 5 α -RE lehine değerlendirilebilir (132, 137, 138). Çalışmamızda 11 (%68,7) olguya hCG uyarı testi yapıldı ve tüm olgularda hCG uyarı testine yeterli T yanıt alındı. Bakılan T/DHT oranı ortalama 32,9 $\pm$ 15,8 (ortanca 30,9; dağılım 10-68) bulunmuştur. T/DHT oranı tanı için yardımcı olabilir, ancak hastalığın fenotipik şiddetini tam olarak yansıtmayabilir. Özellikle prepubertal dönemdeki hastalar için T/DHT oranının 10 olarak belirlenmesi önerilmektedir. Prepubertal dönemde T/DHT oranının düşük olması muhtemelen pubertal döneminde steroid 5 α -redüktaz 1 gen ekspresyonundaki artışa bağlıdır (233).

ADS, 46,XY bireylerde, AR geninde meydana gelen mutasyonlar sonucu androjenlere karşı direncin geliştiği ve bu durumun virilizasyon eksikliği ile kendini gösterdiği bir durumdur. AR geni X kromozomunun uzun kolu üzerinde yer alır ve reseptör proteini 8 ekzon tarafından kodlanır. Androjen direncinin derecesine bağlı olarak ADS, TADS, KADS ve hafif ADS olmak üzere üç ana gruba ayrılır (143).

Yurt dışı ve Türkiye'de yapılan benzer çalışmaları incelediğimizde, 46,XY olgularının %13,2 ile %49,7 arasında ADS olarak tanı aldığı görülmüştür; bu olguların %40 ile %90,6'sında KADS ve %9,4 ile %60'ında TADS saptanmıştır (172, 176, 179, 180, 196, 212). Çalışmamızda, 46, XY CGB tanısı konmuş 100 olgunun 29'unda (%29) androjen etkisinde bozukluk tespit edildi. ADS tanılı olguların dördü (%13,8) TADS, 25'i (%86,2) KADS tanı başlığında incelendi. Literatürde de farklı oranlarda ADS olguları olduğu gözlemlenmektedir; genellikle KADS olguları çoğunlukta bulunmaktadır. Benzer şekilde, çalışmamızda da ADS olgularının çoğunluğunu KADS olguları oluşturmaktadır. KADS olguları farklı formlarda kuşkulu genital yapı nedeni ile erken tanı alırken, TADS'lu olgular genellikle tam dişi fenotipe sahiptirler ve puberte döneminde primer amenore nedeni ile veya prepubertal dönemde inguinal herni nedeni ile ameliyat sırasında testis görülmesi ile tanı alır (238).

Yapılan bir çalışmada TADS olguların tamamı kız cinsiyetiyle büyütülmüş ve primer amenore sorunuyla başvuruda bulunmuştur. Bu olguların tamamında kasık bölgesinde gonad tespit edilmiş ve tanı sonrası gonadektomi yapılmıştır (196). Benzer diğer bir çalışmada, 16 TADS olgusunun tamamı dişi dış genital yapıya sahip ve kız cinsiyetiyle başvurmuştur (179). Çalışmamızda dört olgudan üçü puberte

döneminde başvurdu. En sık başvuru nedeni adet görememe durumu idi. Tüm olgular kız egemen fenotipe sahipti ve doğumda kız cinsiyet olarak atama yapılmıştı. Ortalama EMS skoru $1 \pm 0,95$ (ortalama 1,25, dağılım 0-2), tüm olgularda Sinnecker skoru beş olarak tespit edildi.

Kriptorşidizm bulgusu TADS olgularında KADS olguları ile kıyaslandığında yüksek insidansa sahiptir (239). Çalışmamızda TADS olgularının tamamında kriptorşidizm görüldü. TADS hastalarında gonadal tümör riski ve gonadektominin zamanlaması uzun süredir tartışılmaktadır. Gonadal malignite riskinin %14 (%0-22) olduğu tahmin edilmektedir. Ancak, TADS hastalarının çoğu, prosedürün riskleri ve sonrasında hormon replasman tedavisine ihtiyaç duyulması nedeniyle gonadektomiye ertelemeyi tercih etmektedir (240). Çalışmamızda sadece bir olguya gonadektomi işlemi yapılmıştı. Müllerian yapılar olguların hiçbirinde görülmedi. Makalelerde, TADS olgularında nadir de olsa Müllerian yapıların görüldüğü belirtilmiştir (240). Birçok ADS olgusunda AR geninde mutasyon gösterilmese de, TADS olgularında AR geninde mutasyon daha yaygındır (%85-%95) (146, 241). Bu çalışmada dört TADS olgusunun üçünde moleküler genetik tetkik yapılmış ve bu olguların tamamında AR geninde patojenik varyant saptanmıştır.

KADS olgularında belirgin virilizasyon eksikliği görülür. Dış genital yapı genellikle dişi olmakla birlikte, bazen erkek dış genital yapı, mikropenis, hipospadias veya kriptorşidizm bulunabilir. Testisler inguinal kanalda veya labioskrotal kıvrımlarda yer alır ve mezonefrik kanal artıkları sıkça görülür. Jinekomasti, ergenlik döneminde fallik boyutlarda önemli bir değişiklik olmaksızın gelişebilir (17). Shamma ve ark.'nın (180) çalışmasında 25 KADS olgusunun başvuru yaşı 1 ay ile 60 ay arasında değişiyordu ve medyan yaş 12 aydı. Bu hastalar, çoğunlukla penoskrotal hipospadias ve bifid skrotum gibi değişken derecelerde yetersiz virilizasyon bulguları ile başvuruda bulunmuştu. Erdoğan ve ark.'nın çalışmasında yer alan KADS olgularının ortalama başvuru yaşı ortalama $5,7 \pm 5,9$ (1 gün-15,4 yıl) yıl olarak tespit edilmiştir. Bu olguların %78,6'sı erkek, %21,4'ü kız cinsiyette büyütülmüş ve farklı derecelerde kuşkulu genital yapı, gecikmiş puberte ve amenore gibi belirtilerle başvuruda bulunmuştur (176). Çalışmamızda KADS tanılı olguların başvuru yaşı ortalama $4,2 \pm 7,8$ (ortanca 1,4; dağılım 0,1-37,7) ay olarak hesaplandı ve pubertal yaşta

başvuru görülmedi. En sık başvuru nedeni 18 (%70,6) olguda görülen kuşkulu genital yapı durumu idi. Tüm olgular doğumda erkek cinsiyet yönünde atanmıştı. Tanı sonrası tüm olgular erkek cinsiyet olarak yetiştirildi. Liu ve arkadaşların (239) çalışmasında 20 KADS olgularının 11'inde (%55) kriptorşidizm görüldü. Kriptorşidizm çoğunlukla KADS olgularında inguinal bölgede görülmekte olup, abdominal kriptorşidizm daha çok TADS olgularında yüksek insidansa sahiptir (239). Çalışmamızda olguların 15'inde kriptorşidizm görüldü. Kriptorşidizmi olan KADS olgularında, germ hücreli tümör riski %50'ye kadar çıkabilmektedir. Bu nedenle, kız cinsiyeti olarak yetiştirilen tüm KADS'lı olgularda laparoskopik bilateral gonadektomi, erkek cinsiyet olarak yetiştirilen olgularda ise orşiopeksi endikasyonu vardır (242, 243).

Son araştırmalar, tipik KADS klinik özelliklerini gösteren birçok bireyde AR gen mutasyonlarının bulunmadığını göstermektedir. Bunun yerine, SRD5A2, 17βHSD3, SF-1 ve MAMLD1 gibi diğer genlerde mutasyonlar saptanmaktadır. KADS gibi fenotipik özelliklere sahip olan, ancak mutasyon tespit edilemeyen bu tür olgular, literatürde birkaç makalede 'KADS benzeri' olarak adlandırıldığı görülmektedir (154). Yapılan çalışmalarda bu oran ADS olgularının %19,4-%44,2 kısmında görülmüştür (208, 244). Çalışmamızda klinik ve laboratuvar bulgularıyla KADS ile uyumlu 12 olgu üzerinde AR gen dizilenmiş olup, 11 olguda AR geninde patojenik varyant saptanmamış, ayrıca bir olguda SRD5A2 geninde mutasyon saptanmıştır. Bu çalışmada AR gen negatif saptanan KADS olgularına moleküler genetik inceleme %33,3'ünde tek AR gen, %66,6'sında ise CGB paneli (AR, SRD5A2, WNT4, SRY, SOX9, NR5A1, NR0B1, MAP3K1, LHCGR, FOXL2, DHH, CBX2, ATRX, AMH, ZFPM2, WT1) şeklinde bakılmıştır. Literatürü incelediğimizde ADS olguları üzerinde gerçekleştirilmiş moleküler genetik tetkik sonuçlarında AR geninde mutasyon görülme oranı %20 ile %53,3 olduğu saptanmış (17, 99, 212, 245). Çalışmamızda bu oran moleküler genetik tetkik yapılan olguların %33,3 kısmında görüldü. Literatür taramasında da görüldüğü gibi klinik ADS olgularının büyük çoğunluğunda moleküler genetik analiz sonucunda AR geninde mutasyon görülmemektedir. Ayrıca moleküler tanı, TADS'li olguların neredeyse tamamında elde edilirken, KADS'li olgularda ise daha düşük sıklıkta sağlanmaktadır.

Persistan Müllerian kanal sendromu (PMKS), genellikle AMH veya AMHR2 genlerindeki mutasyonlar nedeniyle Müllerian yapıların (uterus, fallop tüpleri, vajinanın üst kısmı) gerileme yeteneğini kaybederek varlığını sürdürdüğü bir durumdur. PMKS genellikle çocukluk çağında rastlantısal olarak inmemiş testis veya inguinal herni operasyonları sırasında teşhis edilir (159). Bugüne kadar, literatürde 300'den az olgu sunulmuştur ve yönetim konusunda sınırlı fikir birliği vardır (246). Literatürde yapılan çalışmaları incelediğimizde 46,XY CGB olgularının % 1,5- %5,63 kısmında PMKS görüldü (175, 176, 180, 208). Kohva ve ark.'nın (247) gerçekleştirdiği 293 46,XY CGB olgusunu inceledikleri çalışmada ise 7 (%2,4) olguda PMKS ve bu olguların %29'unda AMH geninde mutasyon saptandığı belirtilmiştir. Çalışmamızda prepubertal (7,9 desimal yaş) dönemde inmemiş testis nedeniyle başvuruda bulunan, 46,XY CGB grubunun %1 kısmını oluşturan bir olgu saptandı.

PMKS olgularının %85'inin, kromozom 19 üzerindeki AMH sentez genindeki bir mutasyon (tip I PMKS, %45) veya kromozom 12 üzerindeki AMH reseptör (AMHR) genindeki bir kusur (tip II PMKS, %40) nedeniyle ortaya çıktığı tahmin edilmektedir (246). Başka bir çalışmada olguların %29'unda AMH geninde mutasyon saptandığı belirtilmiştir (247). Çalışmamızda, moleküler genetik analiz sonucunda AMH geninde patojenik bir varyantın tespit edildiği saptanmıştır.

PMKS'de dış genital yapı normal olarak görülmekte (penis boyu ve skrotum gelişimi normaldir), bu nedenle bilateral kriptorşidizmi olan olgularda PMKS akla gelmelidir (248). Çalışmamıza dahil edilen erkek cinsiyet olarak atanan olgunun penis boyutu normaldi ve bilateral kriptorşidizmi mevcuttu. EMS skoru 9, Sinnecker skoru 1 olarak hesaplandı. PMKS'de testislerde bildirilen malign değişiklik insidansı genellikle %5 ila %18 arasında değişmektedir. Bu oran, PMKS'si olmayan erkeklerdeki abdominal inmemiş testislere benzerdir. Bununla birlikte, bazı çalışmalar PMKS'de gonadal malignite riskinin %33 kadar yüksek olduğunu öne sürmektedir. Literatürde Müllerian kalıntıların malignite oranı genellikle %3,1 ile %8,4 arasında değişmektedir. PMKS'de rapor edilen Müllerian maligniteler arasında adenokarsinomlar ve adenosarkomlar bulunmaktadır (246, 249). Çocukluk çağında erken orşidopeksinin kriptorşidizmde malignite riskini azalttığı gösterilmiştir. Bu

nedenle, PMKS'li çocuklara erken orşidopeksi önerilmelidir (246). Bu bağlamda, çalışmamızdaki olgu malignite açısından yakın bir takibe alınmış ve eşzamanlı laparoskopik histerektomi ve orşiopeksi işlemi uygulanmıştır.

Man ve ark.'nın (208) çalışmasında, 371 46,XY CGB olgusunun 30'unda (%8) genital anomaliler ile seyreden sendromik durum tespit edilmiştir. Çalışmamızda, benzer şekilde, 46,XY CGB olgularının %8'ini oluşturan genital anomaliler ile seyreden sekiz sendromik olgu tespit edildi. Literatürde kuşkulu genital yapı ile başvuran Silver Russell sendromu olguları bildirilmiştir (202). Bizim çalışmamızda 46,XY CGB olguları arasında bir Silver Russell sendromu olgusu saptandı. Diğer sendromik olgular arasında Axenfeld-Rieger sendromu, kraniosinostoz sendromu (Cruzon), LIG4 sendromu, El-ayak-genital sendrom görüldü. Kompleks sendromik olguların mortalitesinin daha yüksek olduğu göz önüne alındığında, erken tanı ve multidisipliner değerlendirme büyük önem taşımaktadır. Bu tür olgularda genetik analizlerin kullanılabilirliğindeki artış, gelecekte daha odaklı yönetim planlarını mümkün kılabilir. İlişkili özellikleri olmayan çocuklarda bile, erken dönemde spesifik bir tanı koymak, 5 α -RE gibi durumlarda olduğu gibi, yönetim açısından önemli etkilere sahip olabilir. Ayrıca, biyokimyasal analizin yaşamın erken dönemlerinde güvenilirmez olduğu durumlarda, genetik analiz bu bağlamda giderek artan bir rol oynamaktadır.

Sonuç olarak, bu tez çalışmasında, multidisipliner CGB konseyi yapılabilen 3. basamak bir merkezde 14 yıllık bir sürede oluşmuş geniş bir CGB olgusu serisi detaylı bir şekilde irdelenmiş ve mevcut olanaklarla konulmuş etiyolojik tanılar yeniden değerlendirilmiştir. Bu seride en geniş grup 46,XY CGB olguları olup, ayırıcı tanıda en zorlanılan alt grubun ADS ve parsiyel gonadal disgeneziler olduğu görülmüştür. Klinik ön tanı ve moleküler genetik analiz sonuçlarının en uyumlu olduğu grup 5 α -RE görünmektedir. Gonadal disgenezi olgularında moleküler analizler ile genetik tanı konulma başarısı yüksektir. Olguların anamnez, dikkatli fizik muayene, uygun hormon tetkikleri ve görüntüleme yöntemleri ile önemli bir kısmında tanıya ulaşılmış olduğu görülmekle birlikte, pek çok olgu için kesin tanıda moleküler genetik analizlere ihtiyaç olduğu açıktır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamıza Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğinde 2009-2023 yılları arasında CGB nedeni ile başvuran, CGB tanısı alan ve takip edilen 131 olgu dahil edildi.

CGB olgularının başvurularının en yüksek (%5,4) olduğu yaş aralığı, 6 ay altındadır.

Olguların en sık başvuru nedeni (%45,8), kuşkulu genital yapıdır.

CGB saptanan 131 olgunun 7'sini (%5,3) cinsiyet kromozom bozukluğuna bağlı CGB, 24'ünü (%18,3) 46,XX CGB ve 100'ünü (%76,3) 46,XY CGB oluşturmaktadır.

Cinsiyet kromozom bozukluğuna bağlı yedi CGB olgusunun dördünde KS, üçünde karma GD görüldü.

KS tanılı dört olgunun üçünde 47,XXY kromozom yapısı saptanmıştır. Başvuru nedeni dört olgunun üçünde kuşkulu genital yapı idi. KS tanılı bir olguda eşlik eden SF mutasyonu mevcuttu.

Karma GD tanılı üç olgunun ikisinde 45,X/46,XY, birinde ise 45,X/47,XXY kromozom yapısı saptanmıştır. Kız olarak atanmış iki karma GD olguları geç (pubertal yaşta) başvuru yapmış olup, erkek olarak atanan bir olgu ise neonatal dönemde başvuru yapmıştır.

46,XX CGB olgularının büyük çoğunluğunu (%75) androjen fazlalığı, %4,1 kısmında gonadal gelişim bozukluğu, %20,8 kısmında ise diğer nedenlere bağlı CGB oluşturmaktadır.

OT-CGB görülmedi.

46,XX CGB olgularının çoğunda (%70,8), temel neden KAH olarak bulundu ve KAH olgularının tamamında altta yatan neden 21-OHE idi.

21OHE olgularının başvuruda %82,4'ü kız, %17,6'sı erkek olarak atanmıştı. Geç başvuru yapan sadece bir (%5,8) olgu erkek olarak yetiştirilmeye devam edildi.

21-OHE olgularının %82,3'ünde moleküler genetik analiz yapılabilmiş ve CYP21A2 geninde patojenik varyant gösterilmiştir.

21-OHE tanılı 17 olgunun 15'i (%88,2) cinsiyet düzeltici cerrahi operasyon geçirdi. Erken (<18 ay) başvuru yapan sekiz olgunun yedisi (%87,5) erken yaşta cinsiyet düzeltici cerrahi operasyon yapıldı.

46,XX CGB grubunda pubertal yaşta başvuru yapan bir (%1) olguda, CGB'nin nadir nedenlerinden aromataz eksikliği tespit edildi. Yapılan moleküler genetik tetkiklerde CYP19A1 geninde patojenik varyant tespit edildi.

46,XY CGB grubunda yer alan 100 olgunun %29'u ADS, %30'u androjen sentez bozuklukları, %21'i gonadal gelişim bozuklukları ve 21'i ise diğer nedenlere bağlı CGB olguları içermekte idi.

Tam GD tanılı olguların %82,3'üne moleküler genetik analiz yapılabildi ve %84,6'sında testis farklılaşması ve gelişiminden sorumlu genlerde patojenik varyantlar bulunmuştur.

46,XY olgularının dördünde (%4) testiküler regresyon sendromu tanısı aldı. Olguların tamamında ilk muayenede testisler görülmüş, takiplerinde ise testislerin görülmediği belirlenmiştir. Kuşkulu genital yapı sadece bir olguda tespit edilmiştir. Olguların hiçbirinde Müllerian yapı gözlemlenmemiştir.

46,XY CGB olgularında Leydig hücre hipoplazisi tanısı konulmuş iki (%2) olgu tespit edildi. Moleküler genetik analiz her iki olguda da yapıldı ve LHCGR geninde patojenik varyant saptandı.

46,XY CGB olgularının beşinde (%5) 17β-HSDE saptandı. Olguların üçü erkek cinsiyet olarak, ikisi kız cinsiyet olarak atanmıştı. Olguların tamamında T/A oranı 0,8'in altındaydı. Moleküler genetik analiz yapılan üç olgunun birinde HSD17B3 geninde patojenik bir mutasyon tespit edildi.

46,XY CGB grubunun altısında 3 β -HSDE saptandı. Olguların tamamı kuşku genital yapı nedeniyle 1 yaş altında başvuru yapmıştı. Olguların tamamında moleküler genetik analiz ile tanı doğrulanmıştı.

46,XY CGB grubunda kuşku genital yapı ile başvuran bir olguda POR eksikliği tespit edildi. İskelet sistemi anomalilerinin eşlik ettiği bu olgu için Antley-Bixler sendromu tanısı kondu; moleküler genetik analiz sonucu POR geninde birleşik heterozigot mutasyon saptandı.

46,XY CGB arasında 16 (%16) olguda 5 α -redüktaz enzim eksikliği görüldü. Olguların %93,7'sinde, T/DHT oranı 17'nin üzerindeydi. Genetik analiz ile tanısı konulan sadece bir olguda ise T/DHT oranı 17'nin altındaydı. Olguların tamamında moleküler genetik analiz yapılabildi ve %62,5 kısmında SRD5A2 geninde mutasyon saptanmıştır.

46,XY CGB olgularında en sık alt grup (%29) ADS idi. Bunların %13,8'i TADS, %86,2'si ise KADS tanısı aldı.

Çalışmamızdaki dört TADS olgusunun üçüne moleküler genetik analiz yapılabilmiş ve bunların tamamında AR geninde mutasyon saptanmıştır. Moleküler genetik analiz yapılan KADS olgularını arasında sadece bir (%10) olguda AR geninde patojenik mutasyon saptandı.

46,XY CGB grubunda, inmemiş testis nedeniyle prepubertal yaşta başvuru yapan ve moleküler genetik analiz ile PMKS tanısı konulan bir olgu saptandı.

Çalışmamızda, 46,XY CGB ve sendrom birlikteliği olan sekiz olgu mevcuttu. Bu olgular arasında, kraniosinostoz sendromu (Cruzon), LİG4 sendromu, El-ayak-genital sendrom, kloakal anomaliler mevcuttu. Olguların genital muayenesinde en çok altı olguda görülen hipospadias ve inmemiş testis birlikteliği görüldü.

7. KAYNAKLAR

1. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. Pediatrics. 2006;118(2):e488-500.
2. Cools M, Nordenström A, Robeva R, Hall J, Westerveld P, Flück C, et al. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a Consensus Statement. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(7):415-29.
3. Thyen U, Lanz K, Holterhus PM, Hiort O. Epidemiology and initial management of ambiguous genitalia at birth in Germany. Horm Res. 2006;66(4):195-203.
4. León NY, Reyes AP, Harley VR. A clinical algorithm to diagnose differences of sex development. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2019;7(7):560-74.
5. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA. Consensus statement on management of intersex disorders. J Pediatr Urol. 2006;2(3):148-62.
6. Witchel SF. Disorders of sex development. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2018;48:90-102.
7. Lee PA, Nordenström A, Houk CP, Ahmed SF, Auchus R, Baratz A, et al. Global Disorders of Sex Development Update since 2006: Perceptions, Approach and Care. Horm Res Paediatr. 2016;85(3):158-80.
8. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA. Consensus statement on management of intersex disorders. Arch Dis Child. 2006;91(7):554-63.
9. Pask A. The reproductive system. Non-coding RNA and the Reproductive System. 2016:1-12.
10. She Z-Y, Yang W-X. Molecular mechanisms involved in mammalian primary sex determination. J Mol Endocrinol. 2014;53(1):R21-37.
11. Aatsha P, Krishan K. Embryology, sexual development. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2022.
12. Rey R, Jossio N, Racine C. Sexual Differentiation. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Copyright © 2000-2023, MDText.com, Inc.; 2000.
13. Carlson BM. Human embryology and developmental biology: Elsevier Health Sciences; 2018.
14. Sadler TW. Langman's medical embryology: Lippincott Williams & Wilkins; 2022.
15. <https://www.tjodistanbul.org/egitim/istanbul-kliniklerinden/endokrinoloji/interseks-anomalileri>.
16. Dansuk R. interseks anomalileri. Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği. 2010.
17. Gürünlüoğlu B. 1999-2018 yılları arasında cinsiyet gelişim bozukluğu ile Çocuk Endokrinoloji Polikliniğine başvuran hastaların klinik, laboratuvar, radyolojik ve genetik açıdan değerlendirilmesi. 2019.
18. Jossio N, Racine C, di Clemente N, Rey R, Xavier F. The role of anti-Müllerian hormone in gonadal development. Molecular and cellular endocrinology. 1998;145(1-2):3-7.
19. Racine C, Rey R, Forest MG, Louis F, Ferré A, Huhtaniemi I, et al. Receptors for anti-Müllerian hormone on Leydig cells are responsible for its effects on

steroidogenesis and cell differentiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998;95(2):594-9.

20. Başaklar AC. Bebek ve çocukların cerrahi ve ürolojik hastalıkları. Ankara: Palme Yayıncılık. 2006:1765-86.

21. Rey RA, Belville C, Nihoul-Fékété C, Michel-Calemard L, Forest MG, Lahlou N, et al. Evaluation of gonadal function in 107 intersex patients by means of serum antimüllerian hormone measurement. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(2):627-31.

22. Rabinovici J, Jaffe RB. Development and regulation of growth and differentiated function in human and subhuman primate fetal gonads. *Endocrine reviews*. 1990;11(4):532-57.

23. Blaschko SD, Cunha GR, Baskin LS. Molecular mechanisms of external genitalia development. *Differentiation*. 2012;84(3):261-8.

24. Quigley CA, Vilain E. Genetic basis of gonadal and genital development. *Endocrinology*: Elsevier; 2010. p. 2148-90.

25. Ansarı SK. Cinsiyet kromozom düzensizliklerinin sitogenetik ve moleküler sitogenetik verilerinin değerlendirilmesi: ESOĞÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2016.

26. Biason-Lauber A. Control of sex development. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2010;24(2):163-86.

27. Allaway HC. *Assessment and Evaluation of Systemic Biomarkers of Reproductive and Energetic Status in Endogenous and Exogenous Estrogen Environments*: The Pennsylvania State University; 2017.

28. Ono M, Harley VR. Disorders of sex development: new genes, new concepts. *Nature Reviews Endocrinology*. 2013;9(2):79-91.

29. McCann-Crosby B, Sutton VR. Disorders of sexual development. *Clinics in perinatology*. 2015;42(2):395-412.

30. Peynirci H, Ertürk E. Klinefelter Sendromu. *Turkish Journal of Endocrinology & Metabolism*. 2013;17(3).

31. Messina MF, Sgrò DL, Aversa T, Pecoraro M, Valenzise M, De Luca F. A characteristic cognitive and behavioral pattern as a clue to suspect Klinefelter syndrome in prepubertal age. *The Journal of the American Board of Family Medicine*. 2012;25(5):745-9.

32. Nassau DE, Best JC, Cohen J, Gonzalez DC, Alam A, Ramasamy R. Androgenization in Klinefelter syndrome: Clinical spectrum from infancy through young adulthood. *Journal of pediatric urology*. 2021;17(3):346-52.

33. Wikström AM, Dunkel L, Wickman S, Norjavaara E, Ankarberg-Lindgren C, Raivio T. Are adolescent boys with Klinefelter syndrome androgen deficient? A longitudinal study of Finnish 47, XXY boys. *Pediatric research*. 2006;59(6):854-9.

34. Bay K, Hartung S, Ivell R, Schumacher M, Jurgensen D, Jorgensen N, et al. Insulin-like factor 3 serum levels in 135 normal men and 85 men with testicular disorders: relationship to the luteinizing hormone-testosterone axis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(6):3410-8.

35. Visootsak J, Graham JM. Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. *Orphanet journal of rare diseases*. 2006;1(1):1-5.

36. Rogol AD, Tartaglia N. Considerations for androgen therapy in children and adolescents with Klinefelter syndrome (47, XXY). *Pediatric endocrinology reviews: PER*. 2010;8:145-50.

37. Matsumoto AM, Anawalt BD. Clinical features, diagnosis, and management of Klinefelter syndrome. UpToDate; 2020.
38. Mondal S, Agrawal N, Chowdhury S. Turner Syndrome and Neurofibromatosis 1: Rare Co-Existence with Important Clinical Implications. Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies. 2023.
39. Bondy CA, Group TSCS. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2007;92(1):10-25.
40. Gadhia P, Balar P, Gonawala T, Parekh N, Patel R, Vaniawala S. Cytogenetic study of Turner syndrome and its variants. International Journal of Human Genetics. 2014;14(3-4):155-9.
41. Özer E. İntrauterin başlangıçlı sendromik boy kısalığı olan çocuklarda klinik bulguların irdelenmesi ve 11p15 bölgesinin metilasyon analizi.
42. Backeljauw P. Clinical manifestations and diagnosis of Turner syndrome. Up To Date (online) Available at: www.uptodate.com/contents/clinicalmanifestations-and-diagnosis-of-turnersyndrome. 2016.
43. Alves C, Oliveira CS. Hearing loss among patients with Turner's syndrome: literature review. Brazilian journal of otorhinolaryngology. 2014;80:257-63.
44. Pescovitz OH, Eugster EA. Pediatric endocrinology: mechanisms, manifestations, and management: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
45. Klein KO, Rosenfield RL, Santen RJ, Gawlik AM, Backeljauw PF, Gravholt CH, et al. Estrogen Replacement in Turner Syndrome: Literature Review and Practical Considerations. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(5):1790-803.
46. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. European journal of endocrinology. 2017;177(3):G1-G70.
47. Lindhardt Johansen M, Hagen CP, Rajpert-De Meyts E, Kjærgaard S, Petersen BL, Skakkebaek NE, et al. 45, X/46, XY mosaicism: phenotypic characteristics, growth, and reproductive function—a retrospective longitudinal study. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2012;97(8):E1540-E9.
48. Tosson H, Rose SR, Gartner LA. Description of children with 45, X/46, XY karyotype. European journal of pediatrics. 2012;171:521-9.
49. Berberoğlu M, Şıklar Z. The evaluation of cases with Y-chromosome gonadal dysgenesis: Clinical experience over 18 years. Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology. 2018;10(1):30.
50. Andrade JG, Fabbri-Scallet H, Dos Santos AP, Cools M, Werner R, Hiort O, et al. Clinical findings and follow-up of 46, XY and 45, X/46, XY testicular dysgenesis. Sexual Development. 2020;13(4):171-7.
51. Trainavičius I, Dasevičius D, Burnytė B, Kemežys R, Verkauskas G. Early Bilateral Gonadoblastoma in a Patient with Mixed Gonadal Dysgenesis (Karyotype 45, X/46, XY): Case Report and Review of Literature. Acta medica Lituanica. 2022;29(2):194.
52. Wilke MVMB, Costa EC, Leite JCL, Lucena IRS, Hemesath TP, Carvalho CG, et al. Spontaneous Pubertal Onset in a Male Patient With Mixed Gonadal Dysgenesis With Mosaicism 45, X/46, X, mar (Y)/47, X, mar (Y),+ mar (Y)- Pediatric Case Report. Urology. 2021;158:204-7.

53. Krob G, Braun A, Kuhnle U. True hermaphroditism: geographical distribution, clinical findings, chromosomes and gonadal histology. *European journal of pediatrics*. 1994;153:2-10.
54. Nistal M, Paniagua R, González-Peramato P, Reyes-Múgica M. Perspectives in pediatric pathology, Chapter 7. Ovotesticular DSD (true hermaphroditism). *Pediatric and Developmental Pathology*. 2015;18(5):345-52.
55. Kilberg MJ, McLoughlin M, Pyle LC, Vogiatzi MG. Endocrine Management of Ovotesticular DSD, an Index Case and Review of the Literature. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2019;17(2):110-6.
56. Sircili MHP, Denes FT, Costa EMF, Machado MG, Inacio M, Silva RB, et al. Long-term followup of a large cohort of patients with ovotesticular disorder of sex development. *The Journal of urology*. 2014;191(5S):1532-6.
57. Verkauskas G, Jaubert F, Lortat-Jacob S, Malan V, Thibaud E, Nihoul-Fékété C. The long-term followup of 33 cases of true hermaphroditism: a 40-year experience with conservative gonadal surgery. *The Journal of urology*. 2007;177(2):726-31.
58. Syryn H, Van De Vijver K, Cools M. Ovotesticular difference of sex development: Genetic background, histological features, and clinical management. *Hormone Research in Paediatrics*. 2023;96(2):180-9.
59. Kilberg M, McLoughlin M, Pyle L, Vogiatzi MG. Endocrine management of ovotesticular DSD, an index case and review of the literature. *Pediatric endocrinology reviews: PER*. 2019;17(2):110.
60. Neely EK, Fechner PY, Rosenfeld RG. Turner syndrome. *Pediatric endocrinology*: CRC Press; 2006. p. 329-48.
61. Acar S, Paketçi A, Onay H, Demir K, Ateş O, Böber E, et al. A rare cause of a 46, XY disorders of sex development: Persistent mullerian duct syndrome. *IZMIR DR BEHCET UZ COCUK HASTANESI DERGISI*. 2017;7(3).
62. Osaka A, Ide H, Matsuoka K, Iwahata T, Kobori Y, Ban S, et al. SRY-positive 46, XX testicular disorder of sexual development with Leydig cell tumor. *American Journal of Men's Health*. 2020;14(5):1557988320970071.
63. Délot EC, Vilain EJ. Nonsyndromic 46, XX testicular disorders/differences of sex development. 2022.
64. Carrillo AA, Damian M, Berkovitz G. Disorders of sexual differentiation. *Pediatric endocrinology*: CRC Press; 2006. p. 389-414.
65. Fleischman A, Gordon C. Adolescent menstrual abnormalities. *Pediatric Endocrinology New York: Informa Healthcare*. 2007;5(2):349-60.
66. Podgórski R, Aebischer DA, Stompor M, Podgórska D, Mazur A. Congenital adrenal hyperplasia: clinical symptoms and diagnostic methods. *Acta Biochimica Polonica*. 2018;65(1):25-33.
67. Baronio F, Ortolano R, Menabò S, Cassio A, Baldazzi L, Di Natale V, et al. 46,XX DSD due to Androgen Excess in Monogenic Disorders of Steroidogenesis: Genetic, Biochemical, and Clinical Features. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18).
68. Krone N, Arlt W. Genetics of congenital adrenal hyperplasia. *Best practice & research clinical endocrinology & metabolism*. 2009;23(2):181-92.
69. Baronio F, Ortolano R, Menabò S, Cassio A, Baldazzi L, Di Natale V, et al. 46, XX DSD due to androgen excess in monogenic disorders of steroidogenesis: genetic, biochemical, and clinical features. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(18):4605.

70. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *The Lancet*. 2005;365(9477):2125-36.
71. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2005;365(9477):2125-36.
72. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(11):4043-88.
73. Pignatelli D, Carvalho BL, Palmeiro A, Barros A, Guerreiro SG, Macut D. The Complexities in Genotyping of Congenital Adrenal Hyperplasia: 21-Hydroxylase Deficiency. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:432.
74. Speiser PW, Dupont J, Zhu D, Serrat J, Buegeleisen M, Tusie-Luna MT, et al. Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *The Journal of clinical investigation*. 1992;90(2):584-95.
75. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018;103(11):4043-88.
76. Zhang L-H, Rodriguez H, Ohno S, Miller WL. Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17, 20-lyase activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1995;92(23):10619-23.
77. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *The Lancet*. 2017;390(10108):2194-210.
78. Ludwikowski BM, González R. The surgical correction of urogenital sinus in patients with DSD: 15 years after description of total urogenital mobilization in children. *Frontiers in Pediatrics*. 2013;1:41.
79. Merke DP, Poppas DP. Management of adolescents with congenital adrenal hyperplasia. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2013;1(4):341-52.
80. Yankovic F, Cherian A, Steven L, Mathur A, Cuckow P. Current practice in feminizing surgery for congenital adrenal hyperplasia; a specialist survey. *Journal of pediatric urology*. 2013;9(6):1103-7.
81. Almasri J, Zaiem F, Rodriguez-Gutierrez R, Tamhane SU, Iqbal AM, Prokop LJ, et al. Genital reconstructive surgery in females with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018;103(11):4089-96.
82. Akova İ, KILIÇ E, Koşaroğlu NE. Yenidoğan metabolik ve endokrin hastalıkların 10 yıllık tarama programı sonuçlarının değerlendirilmesi: Sivas ili, Türkiye örneği. *Turkish Journal of Public Health*. 2022;20(3):410-22.
83. Merke DP, Auchus RJ. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *N Engl J Med*. 2020;383(13):1248-61.
84. Schnitzer JJ, Donahoe PK. Surgical treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2001;30(1):137-54.
85. Rösler A, Leiberman E, Cohen T. High frequency of congenital adrenal hyperplasia (classic 11 β -hydroxylase deficiency) among Jews from Morocco. *American journal of medical genetics*. 1992;42(6):827-34.
86. Auchus RJ. The uncommon forms of congenital adrenal hyperplasia. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*. 2022;29(3):263-70.

87. Baranowski ES, Arlt W, Idkowiak J. Monogenic disorders of adrenal steroidogenesis. *Hormone research in paediatrics*. 2018;89(5):292-310.
88. Demirci D, Hatipoğlu N, Baydilli N, Demirci E, Kadioğlu A. Cinsiyet Gelişim Bozuklukları.
89. Nicolaides NC, Charmandari E. Primary generalized glucocorticoid resistance and hypersensitivity syndromes: a 2021 update. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(19):10839.
90. Nicolaides NC, Charmandari E. Glucocorticoid resistance. *Genetics of Endocrine Diseases and Syndromes*. 2019:85-102.
91. Martins CS, de Castro M. Generalized and tissue specific glucocorticoid resistance. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2021;530:111277.
92. Verma N, Jain V, Birla S, Jain R, Sharma A. Growth and hormonal profile from birth to adolescence of a girl with aromatase deficiency. *Journal of pediatric endocrinology and metabolism*. 2012;25(11-12):1185-90.
93. Charmandari E, Kino T, Ichijo T, Jubiz W, Mejia L, Zachman K, et al. A novel point mutation in helix 11 of the ligand-binding domain of the human glucocorticoid receptor gene causing generalized glucocorticoid resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(10):3986-90.
94. Quigley CA. The postnatal gonadotropin and sex steroid surge—insights from the androgen insensitivity syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(1):24-8.
95. Winter J, Couch R, Adair L. Sexual differentiation. *Endocrinology and metabolism*. 1995:1053-99.
96. Santana González L, Artibani M, Ahmed AA. Studying Müllerian duct anomalies—from cataloguing phenotypes to discovering causation. *Disease Models & Mechanisms*. 2021;14(6):dmm047977.
97. Rall K, Eisenbeis S, Henninger V, Henes M, Wallwiener D, Bonin M, et al. Typical and atypical associated findings in a group of 346 patients with Mayer-Rokitansky-Kuester-Hauser syndrome. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. 2015;28(5):362-8.
98. Cao L, Chen C, Leng Y, Yan L, Wang S, Zhang X, et al. A missense mutation of HOXA13 underlies hand-foot-genital syndrome in a Chinese family. *Journal of genetics*. 2017;96:647-52.
99. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA, Society LWPE. Consensus statement on management of intersex disorders. *Journal of pediatric urology*. 2006;2(3):148-62.
100. Hughes IA. Disorders of sex development: a new definition and classification. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2008;22(1):119-34.
101. Schnitzer JJ, Donahoe PK. Surgical treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30(1):137-54.
102. Tang R, Liu X, Pan L, Chen R. Novel mutation in FTHL17 gene in pedigree with 46, XY pure gonadal dysgenesis. *Fertility and Sterility*. 2019;111(6):1226-35. e1.
103. Zidoune H, Martinerie L, Tan DS, Askari M, Rezgoune D, Ladjouze A, et al. Expanding DSD Phenotypes Associated with Variants in the DEAH-Box RNA Helicase DHX37. *Sex Dev*. 2021;15(4):244-52.

104. Freire AV, Grinspon RP, Rey RA. Importance of serum testicular protein hormone measurement in the assessment of disorders of sex development. *Sexual Development*. 2018;12(1-3):30-40.
105. Elzaiaat M, McElreavey K, Bashamboo A. Genetics of 46,XY gonadal dysgenesis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2022;36(1):101633.
106. Mendonca BB, Domenice S, Arnhold IJ, Costa EM. 46, XY disorders of sex development (DSD). *Clinical endocrinology*. 2009;70(2):173-87.
107. Cools M, Looijenga LH, Wolffenbuttel KP, T'Sjoen G. Managing the risk of germ cell tumourigenesis in disorders of sex development patients. *Understanding Differences and Disorders of Sex Development (DSD)*. 2014;27:185-96.
108. Van Savage JG. Avoidance of inguinal incision in laparoscopically confirmed vanishing testis syndrome. *The Journal of urology*. 2001;166(4):1421-4.
109. McElreavey K, Jorgensen A, Eozenou C, Merel T, Bignon-Topalovic J, Tan DS, et al. Pathogenic variants in the DEAH-box RNA helicase DHX37 are a frequent cause of 46, XY gonadal dysgenesis and 46, XY testicular regression syndrome. *Genetics in Medicine*. 2020;22(1):150-9.
110. Spires SE, Woolums CS, Pulito AR, Spires SM. Testicular regression syndrome: a clinical and pathologic study of 11 cases. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2000;124(5):694-8.
111. Root AW. Sexual precocity: a historical perspective and update. *Fetal and Pediatric Pathology*. 2005;24(1):39-62.
112. RICE AM, RIVKEES SA. Receptor transduction of hormone action. *Pediatric Endocrinology*. 2008:26-73.
113. Kim CJ. Congenital lipid adrenal hyperplasia. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism*. 2014;19(4):179.
114. Cinaz P, Darendeliler F, Akinci A, Ozkan B, Dundar B, Abaci A, et al. Temel Çocuk Endokrinolojisi. Nobel Tıp Kitapevleri. 2013.
115. Bakkar AA, Alsaedi A, Kamal NM, Althobaiti E, Aboulkhair LA, Almalki AM, et al. Lipoid Congenital Adrenal Hyperplasia With a Novel StAR Gene Mutation. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*. 2023;16:11795514231167059.
116. Finkelstein GP, Vieites A, Bergadá I, Rey RA. Disorders of sex development of adrenal origin. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12:770782.
117. Zhang T, Ma X, Wang J, Jia C, Wang W, Dong Z, et al. Clinical and molecular characterization of thirty Chinese patients with congenital lipid adrenal hyperplasia. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2021;206:105788.
118. Miller WL, Flück CE, Breault DT, Feldman BJ. The adrenal cortex and its disorders. *Sperling Pediatric Endocrinology: Elsevier*; 2021. p. 425-90.
119. Kamrath C, Wudy SA, Krone N. Steroid biochemistry. *Understanding Differences and Disorders of Sex Development (DSD)*. 2014;27:41-52.
120. Bockting WO. Transgender identity development. 2014.
121. Fukami M, Horikawa R, Nagai T, Tanaka T, Naiki Y, Sato N, et al. Cytochrome P450 oxidoreductase gene mutations and Antley-Bixler syndrome with abnormal genitalia and/or impaired steroidogenesis: molecular and clinical studies in 10 patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(1):414-26.

122. Arlt W, Walker EA, Draper N, Ivison HE, Ride JP, Hammer F, et al. Congenital adrenal hyperplasia caused by mutant P450 oxidoreductase and human androgen synthesis: analytical study. *The Lancet*. 2004;363(9427):2128-35.
123. Marsh CA, Auchus RJ. Fertility in patients with genetic deficiencies of cytochrome P450c17 (CYP17A1): combined 17-hydroxylase/17, 20-lyase deficiency and isolated 17, 20-lyase deficiency. *Fertility and Sterility*. 2014;101(2):317-22.
124. Mendonca BB, Gomes NL, Costa EM, Inacio M, Martin RM, Nishi MY, et al. 46, XY disorder of sex development (DSD) due to 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 3 deficiency. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2017;165:79-85.
125. Gonçalves CI, Carriço J, Bastos M, Lemos MC. Disorder of sex development due to 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 3 deficiency: A case report and review of 70 different HSD17B3 mutations reported in 239 patients. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(17):10026.
126. Werner R, Kulle A, Sommerfeld I, Riepe F, Wudy S, Hartmann M, et al. Testosterone synthesis in patients with 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase 3 deficiency. *Sexual Development*. 2012;6(4):161-8.
127. Rosler A. 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase 3 deficiency in the Mediterranean population. *Pediatric Endocrinology Reviews: PER*. 2006;3:455-61.
128. Maheshwari M, Arya S, Lila AR, Sarathi V, Barnabas R, Rai K, et al. 17 α -Hydroxylase/17, 20-lyase deficiency in 46, XY: our experience and review of literature. *Journal of the Endocrine Society*. 2022;6(3):bvac011.
129. George MM, New MI, Ten S, Sultan C, Bhangoo A. The clinical and molecular heterogeneity of 17 β HSD-3 enzyme deficiency. *Hormone Research in Paediatrics*. 2010;74(4):229-40.
130. Hiort O, Matsumoto AM. Steroid 5-alpha-reductase 2 deficiency. UpToDate Post TW Consulté à l'adresse <https://www.uptodate.com/contents/steroid-5-alpha-reductase-2-deficiency>. 2017:1-50.
131. Batista RL, Mendonca BB. Integrative and Analytical Review of the 5-Alpha-Reductase Type 2 Deficiency Worldwide. *Appl Clin Genet*. 2020;13:83-96.
132. Maimoun L, Philibert P, Cammas B, Audran F, Bouchard P, Fenichel P, et al. Phenotypical, biological, and molecular heterogeneity of 5 α -reductase deficiency: an extensive international experience of 55 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):296-307.
133. Jenkins EP, Andersson S, Imperato-McGinley J, Wilson JD, Russell DW. Genetic and pharmacological evidence for more than one human steroid 5 alpha-reductase. *The Journal of clinical investigation*. 1992;89(1):293-300.
134. Wilson JD, Griffin JE, Russell DW. Steroid 5 alpha-reductase 2 deficiency. *Endocr Rev*. 1993;14(5):577-93.
135. Mendonca BB, Batista RL, Domenice S, Costa EM, Arnhold IJ, Russell DW, et al. Steroid 5 α -reductase 2 deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;163:206-11.
136. Sinnecker GH, Hiort O, Dibbelt L, Albers N, Dörr HG, Hauss H, et al. Phenotypic classification of male pseudohermaphroditism due to steroid 5 alpha-reductase 2 deficiency. *Am J Med Genet*. 1996;63(1):223-30.
137. Walter KN, Kienzle FB, Frankenschmidt A, Hiort O, Wudy SA, van der Werf-Grothmann N, et al. Difficulties in diagnosis and treatment of 5alpha-reductase type 2 deficiency in a newborn with 46,XY DSD. *Horm Res Paediatr*. 2010;74(1):67-71.

138. Bertelloni S, Russo G, Baroncelli GI. Human Chorionic Gonadotropin Test: Old Uncertainties, New Perspectives, and Value in 46,XY Disorders of Sex Development. *Sex Dev.* 2018;12(1-3):41-9.
139. Abacı A, Çatlı G, Kırbıyık Ö, Şahin NM, Abalı ZY, Ünal E, et al. Genotype-phenotype correlation, gonadal malignancy risk, gender preference, and testosterone/dihydrotestosterone ratio in steroid 5-alpha-reductase type 2 deficiency: a multicenter study from Turkey. *J Endocrinol Invest.* 2019;42(4):453-70.
140. Avendaño A, Paradisi I, Cammarata-Scalisi F, Callea M. 5- α -Reductase type 2 deficiency: is there a genotype-phenotype correlation? A review. *Hormones.* 2018;17:197-204.
141. Deeb A, Al Suwaidi H, Ibukunoluwa F, Attia S. Phenotype, Sex of Rearing, Gender Re-Assignment, and Response to Medical Treatment in Extended Family Members with a Novel Mutation in the SRD5A2 Gene. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2016;8(2):236-40.
142. Kang HJ, Imperato-McGinley J, Zhu YS, Rosenwaks Z. The effect of 5 α -reductase-2 deficiency on human fertility. *Fertil Steril.* 2014;101(2):310-6.
143. Aycan Z, Başar K, Böber E, Çetinkaya S, Darcan Ş, Darendeliler F, et al. Çocuk ve adolesanlarda cinsiyet uyumsuzluğu. *Cocuk Sagligi ve Hastaliklari Dergisi.* 2022;65(2).
144. Holterhus P-M, Wiebel J, Sinnecker GH, Brüggewirth HT, Sippell WG, Brinkmann AO, et al. Clinical and molecular spectrum of somatic mosaicism in androgen insensitivity syndrome. *Pediatric research.* 1999;46(6):684-.
145. Oakes MB, Eyvazzadeh AD, Quint E, Smith YR. Complete androgen insensitivity syndrome—a review. *Journal of pediatric and adolescent gynecology.* 2008;21(6):305-10.
146. Batista RL, Costa EMF, Rodrigues AdS, Gomes NL, Faria Jr JA, Nishi MY, et al. Androgen insensitivity syndrome: a review. *Archives of endocrinology and metabolism.* 2018;62:227-35.
147. Hughes IA, Davies JD, Bunch TI, Pasterski V, Mastroyannopoulou K, MacDougall J. Androgen insensitivity syndrome. *The Lancet.* 2012;380(9851):1419-28.
148. Mongan NP, Tadokoro-Cuccaro R, Bunch T, Hughes IA. Androgen insensitivity syndrome. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. 2015;29(4):569-80.
149. Qiao L, Tasian GE, Zhang H, Cunha GR, Baskin L. ZEB1 is estrogen responsive in vitro in human foreskin cells and is over expressed in penile skin in patients with severe hypospadias. *The Journal of urology.* 2011;185(5):1888-93.
150. Mendonca BB, Costa EM, Belgorosky A, Rivarola MA, Domenice S. 46, XY DSD due to impaired androgen production. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2010;24(2):243-62.
151. Arnhold IJ, Melo K, Costa EM, Danilovic D, Inacio M, Domenice S, et al., editors. 46, XY disorders of sex development (46, XY DSD) due to androgen receptor defects: androgen insensitivity syndrome. *Hormonal and Genetic Basis of Sexual Differentiation Disorders and Hot Topics in Endocrinology: Proceedings of the 2nd World Conference; 2011: Springer.*
152. Pizzo A, Laganà AS, Borrielli I, Dugo N. Complete androgen insensitivity syndrome: a rare case of disorder of sex development. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology.* 2013;2013.

153. Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB, El-Awady MK, Wilson EM, French FS. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocrine reviews*. 1995;16(3):271-321.
154. Gulía C, Baldassarra S, Zangari A, Briganti V, Gigli S, Gaffi M, et al. Androgen insensitivity syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(12):3873-87.
155. Yue L, Wu P, Xia Z, Fan C, Xia Q. A novel deletion mutation in AR gene causes complete androgen insensitivity syndrome in a Chinese family. *Zhonghua yi xue yi Chuan xue za zhi= Zhonghua Yixue Yichuanxue Zazhi= Chinese Journal of Medical Genetics*. 2010;27(6):631-3.
156. Gaspari L, Paris F, Philibert P, Audran F, Orsini M, Servant N, et al. 'Idiopathic' partial androgen insensitivity syndrome in 28 newborn and infant males: impact of prenatal exposure to environmental endocrine disruptor chemicals? *European journal of endocrinology*. 2011;165(4):579-87.
157. Özel ŞK. Genitoüriner anomalilerin gelişiminde hormonlar ve çevresel faktörlerin rolü. *Çocuk Cerrahisi Dergisi*. 2016;30(Supp: 2):134-40.
158. Soomro N, Neal D. Treatment of hypospadias: an update of current practice. *Hospital Medicine (London, England: 1998)*. 1998;59(7):553-6.
159. Farikullah J, Ehtisham S, Nappo S, Patel L, Hennayake S. Persistent Müllerian duct syndrome: lessons learned from managing a series of eight patients over a 10-year period and review of literature regarding malignant risk from the Müllerian remnants. *BJU international*. 2012;110(11c):E1084-E9.
160. Lăptoiu A-R, Spoială E-L, Stanciu GD, Hanganu E, Lupu VV, Ciongradi C-I, et al. New Insights into the Role of INSL-3 in the Development of Cryptorchidism. *Children*. 2023;10(4):737.
161. Kurz D, Tasian G. Current management of undescended testes. *Current treatment options in pediatrics*. 2016;2:43-51.
162. Della Valle E, Vezzani S, Rochira V, Granata AR, Madeo B, Genovese E, et al. Prevalence of olfactory and other developmental anomalies in patients with central hypogonadotropic hypogonadism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:70.
163. Lee PA. A perspective on the approach to the intersex child born with genital ambiguity. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004;17(2):133-40.
164. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2008;51(1):1-14.
165. Mouriquand PD, Gorduza DB, Gay CL, Meyer-Bahlburg HF, Baker L, Baskin LS, et al. Surgery in disorders of sex development (DSD) with a gender issue: If (why), when, and how? *J Pediatr Urol*. 2016;12(3):139-49.
166. Hemesath TP, de Paula LCP, Carvalho CG, Leite JCL, Guaragna-Filho G, Costa EC. Controversies on timing of sex assignment and surgery in individuals with disorders of sex development: a perspective. *Frontiers in pediatrics*. 2019;6:419.
167. Profeta G, Micangeli G, Tarani F, Paparella R, Ferraguti G, Spaziani M, et al. Sexual Developmental Disorders in Pediatrics. *Clin Ter*. 2022;173(5):475-88.
168. Ahmed S, Keir L, McNeilly J, Galloway P, O'toole S, Wallace A. The concordance between serum anti-Müllerian hormone and testosterone concentrations depends on duration of hCG stimulation in boys undergoing investigation of gonadal function. *Clinical Endocrinology*. 2010;72(6):814-9.

169. Lee PA, Nordenström A, Houk CP, Ahmed SF, Auchus R, Baratz A, et al. Global disorders of sex development update since 2006: perceptions, approach and care. *Hormone research in paediatrics*. 2016;85(3):158-80.
170. Heeley JM, Hollander AS, Austin PF, Merritt DF, Wesevich VG, Amarillo IE. Risk association of congenital anomalies in patients with ambiguous genitalia: A 22-year single-center experience. *J Pediatr Urol*. 2018;14(2):153.e1-.e7.
171. Jaruratanasirikul S, Engchaun V. Management of children with disorders of sex development: 20-year experience in southern Thailand. *World Journal of Pediatrics*. 2014;10:168-74.
172. De Paula GB, Barros BA, Carpini S, Tincani BJ, Mazzola TN, Sanches Guaragna M, et al. 408 cases of genital ambiguity followed by single multidisciplinary team during 23 years: etiologic diagnosis and sex of rearing. *International journal of endocrinology*. 2016;2016.
173. Jahagirdar R, Khadilkar V, Deshpande R, Lohiya N. Clinical, etiological and laboratory profile of children with disorders of sexual development (DSD)-experience from a tertiary pediatric endocrine unit in Western India. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2021;25(1):48.
174. Arcari A, Bergada I, Rey R, Gottlieb S. Predictive value of anatomical findings and karyotype analysis in the diagnosis of patients with disorders of sexual development. *Sexual Development*. 2007;1(4):222-9.
175. Manzoor J, Aftab S, Yaqoob M. Ambiguous genitalia: An overview of 7 years experience at the Children's Hospital & Institute of Child Health, Lahore, Pakistan. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2019;35(1):151.
176. Erdoğan S, Kara C, Uçaktürk A, Aydın M. Etiological classification and clinical assessment of children and adolescents with disorders of sex development. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2011;3(2):77.
177. Ata A, Özen S, Onay H, Uzun S, Gökşen D, Özkınay F, et al. A large cohort of disorders of sex development and their genetic characteristics: 6 novel mutations in known genes. *European Journal of Medical Genetics*. 2021;64(3):104154.
178. Misgar RA, Bhat MH, Masoodi SR, Bashir MI, Wani AI, Baba AA, et al. Disorders of Sex Development: A 10 Years Experience with 73 Cases from the Kashmir Valley. *Indian J Endocrinol Metab*. 2019;23(5):575-9.
179. Öcal G, Berberoğlu M, Şıklar Z, Bilir P, Uslu R, Yağmurlu A, et al. Disorders of sexual development: an overview of 18 years experience in the pediatric Endocrinology Department of Ankara University. 2010.
180. Shamma RA, Atef S, Arafa N. Etiological classification and clinical spectrum of Egyptian pediatric patients with disorder of sex development, single center experience. *Endokrynologia Polska*. 2021;72(5):558-65.
181. Yaşar E. Kuşku genital yapılı olguların demografik ve klinik özelliklerinin, tanı ve cinsel kimliğin belirlenmesinde etkin faktörlerin araştırılması.
182. Al-Alawi I, Goud TM, Al-Harasi S, Rajab A. Cytogenetic studies of 1232 patients with different sexual development abnormalities from the Sultanate of Oman. *Reproductive biomedicine online*. 2016;32(2):162-9.
183. Diniz MdSD, Costa FC. Etiological Characteristics of Patients with Sexual Development Disorders Seen at The Pediatric Endocrinology Service of A Tertiary Hospital. *IMPE Abstracts*. 2023;96.

184. Pacenza N, Pasqualini T, Gottlieb S, Knoblovits P, Costanzo PR, Stewart Usher J, et al. Clinical presentation of Klinefelter's syndrome: differences according to age. *International journal of endocrinology*. 2012;2012.
185. Klinefelter Jr HF, Reifstein Jr EC, Albright Jr F. Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without A-Leydigism, and increased excretion of follicle-stimulating hormone. *The Journal of Clinical Endocrinology*. 1942;2(11):615-27.
186. Lee YS, Cheng AWF, Ahmed SF, Shaw NJ, Hughes IA. Genital anomalies in Klinefelter's syndrome. *Hormone Research in Paediatrics*. 2007;68(3):150-5.
187. Akcan N, Poyrazoğlu Ş, Baş F, Bundak R, Darendeliler F. Klinefelter syndrome in childhood: variability in clinical and molecular findings. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2018;10(2):100.
188. Kim YM, Oh A, Kim KS, Yoo HW, Choi JH. Pubertal outcomes and sex of rearing of patients with ovotesticular disorder of sex development and mixed gonadal dysgenesis. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;24(4):231-6.
189. Farrugia M, Sebire N, Achermann J, Eisawi A, Duffy P, Mushtaq I. Clinical and gonadal features and early surgical management of 45, X/46, XY and 45, X/47, XYY chromosomal mosaicism presenting with genital anomalies. *Journal of pediatric urology*. 2013;9(2):139-44.
190. Kim YM, Oh A, Kim K-S, Yoo H-W, Choi J-H. Pubertal outcomes and sex of rearing of patients with ovotesticular disorder of sex development and mixed gonadal dysgenesis. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism*. 2019;24(4):231.
191. Wong Y, Tam Y, Pang K, To K, Chan S, Chan K, et al. Clinical heterogeneity in children with gonadal dysgenesis associated with non-mosaic 46, XY karyotype. *Journal of Pediatric Urology*. 2017;13(5):508. e1-. e6.
192. Das DV, Jabbar P. Clinical and reproductive characteristics of patients with mixed gonadal dysgenesis (45, X/46, XY). *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2021:1-7.
193. Jørgensen KT, Rostgaard K, Bache I, Biggar RJ, Nielsen NM, Tommerup N, et al. Autoimmune diseases in women with Turner's syndrome. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62(3):658-66.
194. Wallace T, Levin H. Mixed gonadal dysgenesis. A review of 15 patients reporting single cases of malignant intratubular germ cell neoplasia of the testis, endometrial adenocarcinoma, and a complex vascular anomaly. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1990;114(7):679-88.
195. Alkhzouz C, Bucerzan S, Miclaus M, Mirea A-M, Miclea D. 46, XX DSD: Developmental, Clinical and Genetic Aspects. *Diagnostics*. 2021;11(8):1379.
196. Walia R, Singla M, Vaiphei K, Kumar S, Bhansali A. Disorders of sex development: a study of 194 cases. *Endocrine connections*. 2018;7(2):364-71.
197. Öcal G, Berberoğlu M, Sıklar Z, Aycan Z, Hacıhamdioglu B, Erdeve ŞS, et al. Clinical review of 95 patients with 46, XX disorders of sex development based on the new Chicago classification. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. 2015;28(1):6-11.
198. Shima R, Sawano K, Shibata N, Nyuzuki H, Sasaki S, Sato H, et al. Timing of hyponatremia development in patients with salt-wasting-type 21-hydroxylase deficiency. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 2020;29(3):105-10.
199. Berglund A, Ornstrup MJ, Lind-Holst M, Dunø M, Bækvad-Hansen M, Juul A, et al. Epidemiology and diagnostic trends of congenital adrenal hyperplasia in

Denmark: a retrospective, population-based study. *The Lancet Regional Health–Europe*. 2023;28.

200. Finkelstein GP, Kim MS, Sinaii N, Nishitani M, Van Ryzin C, Hill SC, et al. Clinical characteristics of a cohort of 244 patients with congenital adrenal hyperplasia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(12):4429-38.

201. Thilen A, Larsson A. Congenital Adrenal Hyperplasia in Sweden 1969-1986 Prevalence, Symptoms and Age at Diagnosis. *Acta Paediatrica*. 1990;79(2):168-75.

202. van Zoest M, Bijker EM, Kortmann BB, Kempers M, van Herwaarden AE, van der Velden J, et al. Sex Assignment and Diagnostics in Infants with Ambiguous Genitalia-A Single-Center Retrospective Study. *Sexual Development*. 2019;13(3):109-17.

203. Agrawal SS, Chakraborty PP, Sinha A, Maiti A. Case report: Child with ‘46, XX’ disorder of sex development: clues to diagnose aromatase deficiency. *BMJ Case Reports*. 2019;12(12).

204. Yamichannaiah C, Memon SS, Sarathi V, Lila AR, Barnabas R, Raghav D, et al., editors. 46, XX aromatase deficiency: a single-center experience with the varied spectrum and recurrent variants, and a systematic review of hormonal parameters. *Annales d'Endocrinologie*; 2023: Elsevier.

205. Marino R, Perez Garrido N, Costanzo M, Guercio G, Juanes M, Rocco C, et al. Five new cases of 46, XX aromatase deficiency: clinical follow-up from birth to puberty, a novel mutation, and a founder effect. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(2):E301-E7.

206. Agrawal SS, Chakraborty PP, Sinha A, Maiti A. Child with ‘46, XX’ disorder of sex development: clues to diagnose aromatase deficiency. *BMJ Case Reports CP*. 2019;12(12):e232575.

207. Morcel K, Camborieux L, Guerrier D. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome. *Orphanet journal of rare diseases*. 2007;2(1):1-9.

208. Man E, Mushtaq I, Barnicoat A, Carmichael P, Hughes CR, Davies K, et al. A Single-Center, Observational Study of 607 Children and Young People Presenting With Differences of Sex Development (DSD). *Journal of the Endocrine Society*. 2023;7(1):bvac165.

209. Hutson JM, Grover SR, O'connell M, Pennell SD. Malformation syndromes associated with disorders of sex development. *Nature Reviews Endocrinology*. 2014;10(8):476-87.

210. Vasundhara C, Jyotsna VP, Kandasamy D, Gupta N. Clinical, hormonal and radiological profile of 46XY disorders of sexual development. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2016;20(3):300.

211. Tang Y, Chen Y, Wang J, Zhang Q, Wang Y, Xu Y, et al. Clinical characteristics and genetic expansion of 46, XY disorders of sex development children in a Chinese prospective study. *Endocrine Connections*. 2023;12(10).

212. Juniarto AZ, van der Zwan YG, Santosa A, Ariani MD, Eggers S, Hersmus R, et al. Hormonal evaluation in relation to phenotype and genotype in 286 patients with a disorder of sex development from Indonesia. *Clinical Endocrinology*. 2016;85(2):247-57.

213. Mota BC, Oliveira LMB, Lago R, Brito P, Canguçu-Campinho AK, Barroso U, et al. Clinical profile of 93 cases of 46, XY disorders of sexual development in a referral center. *International braz j urol*. 2015;41:975-81.

214. Jakovleva A, Kovalova Z. Complete gonadal dysgenesis analysis in the population of Latvia: malignant outcomes and a review of literature. *Medicine and Pharmacy Reports*. 2022;95(1):47.
215. Ostrer H. Disorders of sex development (DSDs): an update. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*. 2014;99(5):1503-9.
216. Granados A, Alaniz VI, Mohnach L, Barseghyan H, Vilain E, Ostrer H, et al., editors. MAP3K1-related gonadal dysgenesis: Six new cases and review of the literature. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*; 2017: Wiley Online Library.
217. Dhandore P, Hombalkar NN, Gurav PD, Ahmed MHS. Vanishing testis syndrome: report of two cases. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*. 2014;8(8):ND03.
218. Karakaya AA, Çayır A, Unal E, Beştaş A, Solmaz AE, Haspolat YK. A rare cause of primary amenorrhea: LHCGR gene mutations. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2022;272:193-7.
219. Fendereski K, Carey J, Timme K, Hayes K, Robnett J, Schaeffer A. 46 XY undervirilized male DSD: Reporting a patient with prenatally diagnosed disorder/difference of sex development (DSD) with heterozygous LHCGR mutations. *Urology Case Reports*. 2022;41:101971.
220. Donadille B, Houang M, Netchine I, Siffroi J-P, Christin-Maitre S. Human 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency associated with normal spermatic numeration despite a severe enzyme deficit. *Endocrine Connections*. 2018;7(3):395-402.
221. Guran T, Kara C, Yildiz M, Bitkin EC, Haklar G, Lin J-C, et al. Revisiting classical 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase 2 deficiency: lessons from 31 pediatric cases. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;105(4):e1718-e28.
222. Ladjouze A, Donaldson M, Plotton I, Djenane N, Mohammedi K, Tardy-Guidollet V, et al. Genotype, Mortality, Morbidity, and Outcomes of 3 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Deficiency in Algeria. *Frontiers in endocrinology*. 2022;13:867073.
223. Mains LM, Vakili B, Lacassie Y, Andersson S, Lindqvist A, Rock JA. 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase 3 deficiency in a male pseudohermaphrodite. *Fertility and sterility*. 2008;89(1):228. e13-. e17.
224. Folsom LJ, Hjaige M, Liu J, Eugster EA, Auchus RJ. Germ cell neoplasia in situ complicating 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 3 deficiency. *Molecular and cellular endocrinology*. 2019;489:3-8.
225. Galli-Tsinopoulou A, Serbis A, Kotanidou EP, Litou E, Dokousli V, Mouzaki K, et al. 46, XY disorder of sex development due to 17-beta hydroxysteroid dehydrogenase type 3 deficiency in an infant of Greek origin. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018;10(1):74-8.
226. Morin J, Peard L, Saltzman AF. Gonadal malignancy in patients with differences of sex development. *Translational Andrology and Urology*. 2020;9(5):2408.
227. Unal E, Demiral M, Yıldırım R, Taş FF, Ceylaner S, Özbek MN. Cytochrome P450 oxidoreductase deficiency caused by a novel mutation in the POR gene in two siblings: case report and literature review. *Hormones*. 2021;20(2):293-8.

228. Lee Y, Choi J-H, Oh A, Kim G-H, Park S-H, Moon JE, et al. Clinical, endocrinological, and molecular features of four Korean cases of cytochrome P450 oxidoreductase deficiency. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. 2020;25(2):97.
229. Burkhard FZ, Parween S, Udhane SS, Flück CE, Pandey AV. P450 Oxidoreductase deficiency: analysis of mutations and polymorphisms. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2017;165:38-50.
230. Akcan N, Uyguner O, Baş F, Altunoğlu U, Toksoy G, Karaman B, et al. Mutations in AR or SRD5A2 Genes: clinical findings, endocrine pitfalls, and genetic features of children with 46, XY DSD. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2022;14(2):153.
231. Ittiwut C, Pratuangdejkul J, Supornsilchai V, Muensri S, Hiranras Y, Sahakitrungruang T, et al. Novel mutations of the SRD5A2 and AR genes in Thai patients with 46, XY disorders of sex development. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2017;30(1):19-26.
232. Paurush Babbar AS, Benjamin Abelson, Audrey C. Rhee,. 4 - Disorders of Sexual Development. In: Cecile A. Ferrando, editor. *Comprehensive Care of the Transgender Patient*., Elsevier,2020. p. 25-33.
233. Liu Q, Yin X, Li P. Clinical, Hormonal, and Genetic Characteristics of 5 α -Reductase Type 2 Deficiency in 103 Chinese Patients. *Endocrine Practice*. 2022;28(9):859-66.
234. Byne W. Developmental endocrine influences on gender identity. *The Mount Sinai journal of medicine*. 2006;73(7).
235. Cohen-Kettenis PT. Gender change in 46, XY persons with 5 α -reductase-2 deficiency and 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency. *Archives of Sexual Behavior*. 2005;34:399-410.
236. Dessouky NM. Gender assignment for children with intersex problems: An Egyptian perspective. *Egyptian Journal of Surgery*. 2001;20(2):499-515.
237. Cassia Amaral R, Inacio M, Brito VN, Bachega TA, Oliveira Jr AA, Domenice S, et al. Quality of life in a large cohort of adult Brazilian patients with 46, XX and 46, XY disorders of sex development from a single tertiary centre. *Clinical Endocrinology*. 2015;82(2):274-9.
238. Lasala C, Carré-Eusèbe D, Picard J-Y, Rey R. Subcellular and molecular mechanisms regulating anti-Müllerian hormone gene expression in mammalian and nonmammalian species. *DNA and cell biology*. 2004;23(9):572-85.
239. Liu Q, Yin X, Li P. Clinical, hormonal and genetic characteristics of androgen insensitivity syndrome in 39 Chinese patients. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2020;18:1-9.
240. Ha TMT, Le PTQ, Le TNU, Hoang TTY. An extremely rare missense mutation of the androgen receptor gene in a Vietnamese family with complete androgen insensitivity syndrome. *Nagoya Journal of Medical Science*. 2023;85(2):362.
241. Akcay T, Fernandez-Cancio M, Turan S, Güran T, Audi L, Bereket A. AR and SRD 5A2 gene mutations in a series of 51 Turkish 46, XY DSD children with a clinical diagnosis of androgen insensitivity. *Andrology*. 2014;2(4):572-8.
242. Kathrins M, Kolon TF. Malignancy in disorders of sex development. *Translational andrology and urology*. 2016;5(5):794.

243. Hiort O, Birnbaum W, Marshall L, Wünsch L, Werner R, Schröder T, et al. Management of disorders of sex development. *Nature Reviews Endocrinology*. 2014;10(9):520-9.
244. Lucas-Herald A, Bertelloni S, Juul A, Bryce J, Jiang J, Rodie M, et al. The long-term outcome of boys with partial androgen insensitivity syndrome and a mutation in the androgen receptor gene. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(11):3959-67.
245. Akçay T. Androjen Duyarsızlığı Ön Tanılı 46, xy Cinsel Farklılaşma Bozukluğu Olan (Erkek Psödohermafroditizmi) Olgularımızın Klinik Ve Hormonal Özellikleri Ile Androjen Reseptör Geni Ve 5-Alpha Redüktaz Geni Mutasyon Analizleri: Marmara Üniversitesi (Turkey); 2009.
246. Chua I, Samnakay N. Persistent Müllerian Duct Syndrome: understanding the challenges. *Case reports in urology*. 2022;2022.
247. Kohva E, Miettinen P, Taskinen S, Hero M, Tarkkanen A, Raivio T. Disorders of sex development: timing of diagnosis and management in a single large tertiary center. *Endocrine connections*. 2018;7(4):595-603.
248. Altincik A, Karaca F, Onay H. Persistent müllerian duct syndrome: a novel mutation in the Anti-Müllerian Hormone gene. *Hormones*. 2017;16(2):205-8.
249. Picard J-Y, Cate RL, Racine C, Josso N. The persistent Müllerian duct syndrome: an update based upon a personal experience of 157 cases. *Sexual Development*. 2017;11(3):109-25.

8. EKLER

8.1. Orijinallik Raporu

CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU NEDENİYLE
MULTİDİSİPLİNER DEĞERLENDİRMEYE ALINAN OLGULARIN
TANI VE İZLEMİNDE KLİNİK BULGULARININ RETROSPEKTİF
OLARAK İNCELENMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 10	% 10	% 1	% 1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

TÜM KAYNAKLARI EŞLEŞTİR (SADECE SEÇİLİ OLAN KAYNAĞI YAZDIR)

%6

★ acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı