



**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ENSTİTÜSÜ
VE
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU OLAN HASTALARIN
KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Bahriye ÖZTÜRK URAL

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Şükran POYRAZOĞLU

İSTANBUL- 2020



**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ENSTİTÜSÜ
VE
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU OLAN HASTALARIN
KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Bahriye ÖZTÜRK URAL

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Şükran POYRAZOĞLU

İSTANBUL- 2020

ÖNSÖZ

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, destek ve yardımlarını gördüğüm başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Zeynep Karakaş ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü Müdürü Prof. Dr. Emine Gülbin Gökçay olmak üzere, İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü'nün tüm saygıdeğer öğretim üyelerine,

Tez çalışmamın yürütülmesinde yol gösterici olan, yoğun çalışma temposu içerisinde bana değerli vaktini ayıran, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Şükran Poyrazoğlu'na,

Tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, desteğini her zaman hissettiğim, tezimin her aşamasında bana yol gösteren Uzm. Dr. Aslı Derya Kardelen ve Uzm. Dr. Esin Karakılıç'a,

Tüm çalışmam boyunca bana sonsuz destek veren tüm Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı çalışanlarına,

Veri toplama aşamasında çalışma alanını benimle paylaşan başta Doç. Dr. Gonca Keskindemirci olmak üzere tüm Sosyal Pediatri Poliklinik çalışanlarına,

Bu yoğun ve zorlu süreçte hep yanımda olan başta Ast. Dr. Süeda İş olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum kliniğimizdeki değerli uzman, asistan doktor, hemşire arkadaşlarıma ve tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı çalışanlarına,

Yaşamım boyunca her zaman beni destekleyen, zor günlerimde hep yanımda hissettiğim, beni sevgi ile büyütüp yetiştiren değerli aileme,

Her zaman meslek hayatımdaki çalışmalarımı destekleyen ve yanımda olan sevgili eşime ve bu süreçte birlikte geçireceğimiz vaktinden çaldığım canım oğluma,

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Bahriye ÖZTÜRK URAL

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	V
ŞEKİLLER LİSTESİ	VII
KISALTMALAR	VIII
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2.GENEL BİLGİLER	7
2.1.Normal Cinsiyet Gelişimi	7
2.1.1 Erkek Yönünde Cinsiyet Gelişimi	7
2.1.2.Dişi Yönünde Cinsiyet Gelişimi	9
2.2.Cinsiyet Gelişim Bozukluklarının Sınıflaması.....	10
2.3.Cinsiyet Gelişim Bozukluklarına Genel Yaklaşım	12
2.4.Cinsiyet Kromozom CGB	20
2.4.1.KS ve varyantları	20
2.4.2.TS ve varyantları	21
2.4.4.OT-CGB	24
2.5.46,XX CGB	24
2.5.1.Fetal Androjen Fazlalığı	25
2.5.1.1. 21-Hidroksilaz Eksikliği (21-OHE).....	27
2.5.1.2. 3 β -Hidroksisteroid Dehidrogenaz Tip2 Eksikliği (3 β -HSD2E)	33
2.5.1.3. 11 β -Hidroksilaz Eksikliği (11 β -OHE).....	35
2.5.1.4. P450 oksidoredüktaz (POR) eksikliği.....	36
2.5.2.Fetoplasental Androjen Fazlalığı.....	39

III

2.5.2.1 Aromataz Eksikliği.....	39
2.5.3. Maternal Hiperandrojenizm.....	40
2.5.4.Diğer nedenler	41
2.6. 46,XY CGB	41
2.6.1.Testis Gelişim Bozuklukları	42
2.6.1.1. Testiküler regresyon sendromu	42
2.6.2. Androjen Sentez veya Etkisinde yetersizlikler	42
2.6.2.1.1.LH reseptör mutasyonu	43
2.6.2.1.2. Konjenital lipoid adrenal hiperplazi.....	43
2.6.2.1.3.Kolesterol yan zincir ayrılma mutasyonu (CYP11A1)	44
2.6.2.1.4 3β OH steroid dehidrogenaz 2 mutasyonu (HSD3B2)	44
2.6.2.1.5 P450 oksidoredüktaz eksikliği	45
2.6.2.1.6. 17β-OH steroid dehidrogenaz eksikliği (HSD17B3).....	45
2.6.2.1.7. 17α-hidroksilaz eksikliği	46
2.6.2.1.8. 5α-redüktaz eksikliği	47
2.6.2.2. ndrojen Etkisinde azalma.....	48
2.6.2.2.1.Androjen duyarsızlık sendromu (ADS)	48
2.6.3.Diğer nedenler	51
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	53
3.1.Grubun Tanımlanması	53
3.2.Dosyaların incelenmesi ve verilerin toplanması.....	53
3.3.Verilerin Değerlendirilmesi /İstatistik.....	57
3.4.Etik Kurul Onayı.....	57
4.BULGULAR	58
4.1.Cinsiyet Kromozom CGB.....	58
4.2.46,XX CGB	63

4.3.46,XY CGB	70
5. TARTIŞMA	85
5.1.Cinsiyet Kromozom CGB	86
5.2.46,XX CGB	89
5.3. 46,XY CGB	95
6. SONUÇLAR.....	109
7. KAYNAKLAR.....	115
8.EKLER.....	135
EK-1.Hasta Takip Formu.....	135
Ek-2.Etik Kurul Onayı.....	142
Ek-3.Özgeçmiş.....	143
Ek-4.Ek Tablolar	145

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 Cinsiyet Gelişim Bozuklukları Sınıflaması	11
Tablo 2. Eksternal maskülinizasyon skoru (EMS)	13
Tablo 3. Internal maskülinizasyon skoru (IMS)	14
Tablo 4. Virilizan KAH tipleri ve klinik bulguları	27
Tablo 5. CGB vakalarının kromozom analizine göre dağılımı	58
Tablo 6. Çalışmada yer alan CGB vakalarının etiyolojik dağılımı.....	58
Tablo 7. KS vakalarının karyotipleri ve CGB ile başvuran vakaların genetik analizi	59
Tablo 8. KS vakalarının başvuru nedenleri ve bazı özellikleri	59
Tablo 9. TS vakalarının karyotipe göre dağılımı	60
Tablo 10. TS vakalarının başvuru nedenleri ve bazı özellikleri.....	61
Tablo 11. TS tanısı ile izlenen vakalarda eşlik eden patolojik bulgular.....	61
Tablo 12. MGD vakalarının karyotipe göre dağılımı	62
Tablo 13. MGD vakalarının başvuru nedenleri ve bazı özellikleri	62
Tablo 14. 46,XX CGB vakalarının etiyolojik dağılımı.....	63
Tablo 15. 46,XX OT-CGB tanılı vakaların klinik ve histolojik özellikleri	64
Tablo 16. 21-OHE tanılı vakaların başvuru nedenleri ve bazı özellikleri.....	65
Tablo 17. 11 β -OHE tanılı vakaların başvuru nedenleri ve bazı özellikleri.....	67
Tablo 18. 46,XX POR eksikliği tanılı 3 vakanın başvuru özellikleri ve klinik takip bulguları ile genetik analiz sonuçları	68
Tablo 19. 46,XX 17 α -Hidroksilaz eksikliği tanılı vakaların başvuru özellikleri ve klinik takip bulguları ile genetik analiz sonuçları	69
Tablo 20. 46,XY CGB vakalarının etiyolojik dağılımı.....	70
Tablo 21. 46,XY GD vakalarının başvuru nedenleri ve bazı özellikleri.....	71
Tablo 22. 46,XY GD vakalarda genetik analiz sonucu saptanan mutasyonların dağılımı.....	72
Tablo 23. 46,XY OT CGB vakalarının klinik ve histolojik özellikleri.....	72
Tablo 24. Testiküler regresyon sendromu vakalarının başvuru özellikleri ve klinik takip bulguları.....	73
Tablo 25. LH duyarsızlığı olan vakaların başvuru özellikleri ve klinik bulguları	74
Tablo 26. 17 α -hidroksilaz eksikliği tanılı vakaların başvuru özellikleri ve klinik takip bulguları ile genetik analiz sonuçları	75
Tablo 27. 17 α -hidroksilaz eksikliği tanılı 3 vakanın genetik analiz sonuçları.....	76

Tablo 28. 46,XY POR eksikliği vakalarının başvuru özellikleri ve klinik takip bulguları ile genetik analiz sonuçları	76
Tablo 29. 17- β HSD eksikliği vakalarının başvuru özellikleri ve klinik takip bulguları.....	77
Tablo 30. 17 β -OHE tanılı vakaların genetik analiz sonuçları.....	78
Tablo 31. 5 alfa redüktaz eksikliği vakalarının başvuru nedenleri ve bazı özellikleri.....	78
Tablo 32. 5 alfa redüktaz eksikliği vakalarının laboratuvar değerleri.....	79
Tablo 33. ADS vakalarının başvuru nedenleri ve bazı özellikleri	80
Tablo 34. ADS vakalarının laboratuvar değerleri.....	82
Tablo 35. Persistan müller kanalı vakalarının başvuru özellikleri ve klinik takip bulguları ...	83



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. 46,XX Cinsiyet Gelişim Bozukluklarında Prader Evrelemesi.....	14
Şekil 2. Androjen Duyarsızlığında Dış Genital Evreleme.....	15
Şekil 3. Steroid hormon sentez şeması.....	25
Şekil 4. Steroid hormon sentezinde arka kapı yolağı şeması.....	26



KISALTMALAR

3 β HSD	: 3-beta hidroksisteroid dehidrogenaz
3 β -HSD2E	: 3-beta hidroksisteroid dehidrogenaz tip2 eksikliği
11- β OHE	: 11-beta hidroksilaz Eksikliği
11-HSD	: 11- β hidroksisteroid dehidrogenaz
11-DOC	: 11-deoksikortizol
17 β -HSD3	: 7 β -hidroksisteroid dehidrojenaz tip 3
17-OHP	: 17 hidroksiprogesteron
21-OHE	: 21 hidroksilaz eksikliği
A	: Androstenedion
ABS	: Antley-Bixler Sendromu
ACTH	: Adrenokortikotrop hormon
ADS	: Androjen duyarsızlık sendromu
AMH	: anti-Müllerian hormon
AR	: Androjen reseptörü
ark.	: arkadaşları
BH	: Büyüme hormonu
BV	: Basit Virilizan
CAH	: Congenital Adrenal Hyperplasia
CAIS	: Complete AIS
CGB	: Cinsiyet Gelişim Bozuklukları
CGRP	: Kalsitonin gen ilişkili peptid
CRH	: Corticotropin Releasing Hormon

CYP21P	: CYP21Pseudogeni
DHEA	: Dehidroepiandosteron
DHEAS	: Dehidroepiandosteron sülfat
DHH	: Desert hedge hog
DHT	: Dihidrottestesteron
DNA	: Deoksiribonüklek asit
DOC	: Deoksikortikosteron
DSD	: Disorders of sex development
ESPE	: The European Society for Paediatric Endocrinology
FSH	: Follikül Stimülan Hormon
GnRH	: Gonadotropin-releasing hormon
HADS	: Hafif androjen duyarsızlık sendromu
hCG	: Human koryonik gonadotropin
HLA	: Human Leukocyte Antigen (İnsan Lökosit Antijeni)
HRT	: Hormon replasman tedavisini
IGFR	: İnsülin büyüme faktörü reseptörü
IR	: İnsülin reseptörü
KADS	: Kısmı androjen duyarsızlık sendromu
KAH	: Konjenital Adrenal Hiperplazi
KS	: Klinefelter's Sendromu
LH	: Lüteinizan Hormon
LHCGR	: Lüteinizan hormon /koryogonadotropin hormon reseptörü
LWPES	: The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society

MAIS	: Mild AIS
MHC	: Major Histokompatibilite Kompleksi
MGD	: Miks gonadal disgenezi
NK	: Nonklasik
OT-CGB	: Ovotestiküler CGB
P	: Progesteron
PAIS	: Parsiyel (kısmi) AIS
POR	: P450 oksidoredüktaz
Preg	: Pregnanelon
SCF	: Stem cell factor
SDS	: Standart deviasyon skoru
SF1	: Steroidojenik faktör 1
SRY	: Sex-determining region Y
StAR	: Steroidojenik akut regülatör protein
SV	: Simple Virilizing
SW	: Salt-wasting
T	: Testosteron
TADS	: Tam androjen duyarsızlık sendromu
TART	: Testiküler Adrenal Rest
TESCO	: Testis spesifik SOX9 arttırıcı çekirdek element
TS	: Turner Sendromu
TK	: Tuz Kaybettiren
WT1	: Wilms tümör supressor gen1

Cinsiyet Gelişim Bozukluğu Olan Hastaların Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

ÖZET

Giriş ve amaç: Cinsiyet Gelişim Bozuklukları (CGB) kromozomal, anatomik ya da gonadal cinsiyet gelişiminin uyumsuz olmasıdır. Çalışmamızda CGB tanısı ile kliniğimizde takip edilen hastaları, klinik, laboratuvar, radyolojik, patolojik ve genetik açıdan değerlendirerek multidisipliner yaklaşımla izlemlerini sunmak amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntemler: İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Büyüme-Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniğinde 1987-2019 tarihleri arasında CGB tanısı alan vakaların dosyaları geriye dönük incelendi. Çalışmaya alınan vakaların poliklinik dosyalarından başvuru yaşı, başvuruda yetiştirildiği kimlik, öz geçmiş özellikleri, soy geçmiş özellikleri, antropometrik ölçümleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar sonuçları, radyolojik görüntüleme, genetik analiz sonuçları ve patoloji bulguları kaydedildi. Vakalar, Chicago sınıflamasına göre, cinsiyet kromozom CGB, 46,XX CGB ve 46,XY CGB olmak üzere 3 gruba ayrılarak değerlendirildi.

Bulgular: CGB tanısı alan 518 vakanın 150'sinde (%28,96) cinsiyet kromozom CGB, 167'sinde (%32,24) 46,XX CGB ve 201'inde (%38,80) 46,XY CGB saptandı. Cinsiyet kromozom CGB değerlendirildiğinde %50,67'sinde Turner Sendromu (TS) ve varyantları, %30'unda miks gonadal disgenezi (MGD), %19,33'ünde Klinefelter Sendromu (KS) ve varyantları yer almaktaydı. 46,XX CGB'nin %94,01'ini androjen fazlalığı [konjenital adrenal hiperplazi (KAH) ve en sık (%80,24) 21-hidroksilaz eksikliği (21-OHE)], %3,59'unu gonadal gelişim bozuklukları, %2,4'ünü diğer nedenler oluşturmaktaydı. 46,XY CGB'nin ise %46,77'si androjen duyarsızlığı, %31,34'ü androjen sentez kusuru, %18,41'i gonadal gelişim kusuru, %3,48'i diğer nedenlerden kaynaklı CGB tanısı aldı. Tam androjen duyarsızlık sendromu (TADS) vakalarının %69,23'ünde, kısmi androjen duyarsızlık sendromu (KADS) vakalarının %28,57'sinde mutasyon gösterilebilmiştir.

Sonuçlar: Çalışmamızda en sık 46,XY CGB, sonrasında 46,XX CGB, en son olarak da cinsiyet kromozom CGB saptandı. 46,XX CGB vakalarının büyük çoğunluğunda KAH, KAH içinde ise en sık 21-OHE yer almaktadır. Bu da yenidoğan döneminde kuşkulu genital yapı ile başvuran vakaların bu açıdan değerlendirilmesinin önemini göstermektedir. 46,XY CGB vakalarının

çoğunluğunu ise androjen duyarsızlığı vakalarının oluşturduğu saptandı. Günümüzde gelişen teknolojiye rağmen 46,XY CGB'nin önemli bölümünün genetik kökeni saptanamamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Cinsiyet gelişim bozukluğu, kuşkulu genitalya, 46,XX CGB, 46,XY CGB, cinsiyet kromozom CGB



Clinical and Laboratory Findings Evaluation of Patients with Sex Development Disorders

ABSTRACT

Background: Disorders of sex development (DSD) are defined as congenital conditions in which development of chromosomal, gonadal, or anatomical sex is atypical. The aim of our study is to evaluate patients followed with a diagnosis of gender development disorder (GDD) in our clinic in terms of clinical, laboratory, radiological, pathological and genetic aspects and to present their follow-ups with a multi-disciplinary approach.

Materials and methods: The files of the cases diagnosed with DSD between 1987 and 2019 in the Outpatient Clinic of Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Growth-Development and Pediatric Endocrinology were retrospectively reviewed.

The cases' ages of application, the identity at which they were raised at the application, their background characteristics, family history characteristics, anthropometric measurements, physical examination findings, laboratory results, radiological imaging, genetic analysis results and pathology findings were examined from their polyclinic file information. The cases were divided into three groups according to Chicago Classification as 46, XX DSD, 46, XY DSD and genus chromosome DSD.

Results: As a result of the etiological classification of 518 cases who presented with DSD; 150 (28,96%) were found to have sex chromosome DSD, 167 (32,24%) were found to have 46, XX DSD and 201 (38,8%) were found to have 46, XY DSD. When the sex chromosome DSD was evaluated, Turner Syndrome (TS) and variants were found in 50.67%, mixed gonadal dysgenesis (MGD) in 30%, Klinefelter Syndrome (KS) and variants in 19.33%. 46, XX DSD were evaluated etiologically, 94,01 % were diagnosed with androgen excess [congenital adrenal hyperplasia (CAH) and most often 80,24% with 21-hydroxylase deficiency], 3,59% were diagnosed with gonadal dysgenesis, 2,4% were diagnosed with mullerian agenesis and others. The etiologies of 46, XY DSD were evaluated, 46,77% were diagnosed with androgen insensitivity syndrome, 31,34% androgen synthesis defect, 18,41% were diagnosed with gonadal dysgenesis and 3,48% were diagnosed with other reasons. Mutation could be shown in 69.23% of complete androgen insensitivity syndrome (CAIS) cases and in 28.57% of partial androgen insensitivity syndrome (PAIS) cases.

Conclusions: In our study, 46, XY DSD were found most frequently, then 46, XX DSD, and finally sex chromosome DSD. In the vast majority of 46, XX DSD cases CAH takes place, and 21-hydroxylase deficiency is the most common cause of CAH. This shows the importance of evaluating the cases presenting with suspicious genital structure in the neonatal period from this perspective. It was determined that the majority of 46, XY CGB cases were androgen insensitivity cases. Despite today's advancing technology, the genetic origin of a significant portion of 46, XY CGB cannot be determined.

Keywords: Disorders of sex development, suspicious genitalia, 46, XX DSD, 46, XY DSD, sex chromosome DSD.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Cinsiyet Gelişim Bozuklukları (CGB) kromozomal, anatomik ya da gonadal cinsiyet gelişimin uyumsuz olduğu konjenital durumlardır (1). Dış genital organları belirsiz olarak doğan bir yenidoğan çoğu zaman endokrin acil olarak kabul edilmelidir. Her zaman klinik olarak aciliyet teşkil etmese dahi ailenin cinsel kimliğinin belirlenmesi konusundaki endişesi ve kaygısı bu vakaların endokrin, genetik, çocuk cerrahı uzmanları ve psikologlardan oluşan bir ekip tarafından değerlendirilmesini ve bu şekilde cinsel kimliğine karar verilmesini gerektirir (2).

The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES) ve The European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) ortak olarak 2006'da Chicago Sınıflaması ile CGB karyotip analizi temeline dayanılarak üç gruba ayrıldı; cinsiyet kromozom CGB, 46,XY CGB ve 46,XX CGB. Bu sınıflandırma ile daha önce cinsiyet gelişim kusurları içerisinde kabul edilmeyen Turner Sendromu (TS) ve Klinefelter's Sendromu (KS) da ovotestiküler CGB (OT-CGB) ve 45,X/46,XY miks gonadal disgenezi (MGD) ile birlikte cinsiyet kromozom CGB sınıfında değerlendirildi. OT-CGB kromozom yapısına göre üç grupta da yer almaktadır (3,4).

46,XX CGB kendi içinde over gelişim bozuklukları, androjen fazlalığı ve bazı sendromlar ya da genetik anomaliler olarak gruplandırılmıştır. Over gelişim bozukluklarında gonadal disgeneziler, OT-CGB, testiküler CGB yer almaktadır. 46,XX CGB kuşkulu genital yapının en sık nedeni cinsiyet steroid biyosentezindeki enzim eksikleri ve eksik olan enzim basamağının gerisindeki öncül hormonların, özellikle de androjen prekürsörlerinin artmasıdır. Androjen hormon üretiminde artışa bağlı dışide virilizasyona sebep olan Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH) 46,XX bireylerde kuşkulu genital yapının en sık sebebidir. 21-hidroksilaz ve 11- beta hidroksilaz eksikliği esas olarak adrenallerin, 3-beta hidroksisteroid dehidrogenaz ve P450 oksidokredüktaz eksikliği hem adrenalleri hem de gonadların steroidojenik aktivitesini etkileyerek fetal androjen fazlığına neden olur. Aromataz eksikliği ise esas olarak gonadal steroidogenezi etkiler ve fetoplesantal androjen fazlalığı ile sonuçlanır. Enzim eksikliği sonucunda azalan glukokortikoid ve mineralokortikoidler ile artan androjenlerin derecesi hastalığın şiddetini ve klinik bulgularını belirler. Aynı zamanda maternal kaynaklı luteoma, tekoma gibi virilizan tümörler ile anal atrezi, vajinal atrezi, uterus gelişim bozuklukları, Müllerialan gelişim kusurları, bazı sendromik birliktelikler de 46,XX CGB'na neden olabilir (1-3,5-6).

46,XY CGB kendi içinde testis gelişim bozuklukları, androjen sentez veya etkisinde yetersizlik ve bazı sendromlar ya da genetik anomaliler olarak gruplandırılmıştır. Testis gelişim bozukluklarında komplet veya parsiyel GD, OT-CGB ve testis regresyonu yer alır. Androjen sentez basamaklarında herhangi bir kusur varlığı yetersiz virilizasyon ile birlikte hipospadias, inmmemiş testis, biifid skrotumdan tamamen dışı dış görünümüne kadar değişebilen dış genital görünüm ile sonuçlanabilir. Androjen sentez bozuklukları içinde 5α -redüktaz 2 enzim eksikliği, LH reseptör mutasyonları, 17β -hidroksisteroid dehidrojenaz eksikliği, 17α -hidroksilaz eksikliği, 3β -hidroksisteroid dehidrojenaz 2 eksikliği, steroidojenik akut regülatör protein (StAR) mutasyonu, POR eksikliği, Smith-Lemli-Opitz sendromu yer almaktadır. Androjen reseptöründeki (AR) mutasyonlardan kaynaklanan androjen duyarsızlık sendromu (ADS) ise 46,XY CGB'nin en sık nedenlerindedir. Androjen duyarsızlığının derecesine göre dış genitalyanın tamamen feminizasyonu ile karakterize tam ADS (TADS); değişken klinik prezentasyona sahip kısmi ADS (KADS); erkek dış genital yapıda hafif virilizasyon kusuru ve bozulmuş pubertal virilizasyon ile karakterize hafif ADS (HADS) formlarında gözlenebilir. Bunun dışında kloakal anomaliler, izole hipospadias, persistan Müller kanal sendromu, kriptorşidizm gibi nedenler de 46,XY CGB sınıfında yer almaktadır (1-3,6-7).

Biz de çalışmamız ile kliniğimizde CGB tanısı almış vakaların başvuru anındaki demografik, antropometrik, klinik ve genetik özelliklerini tanımlamayı, yeni CGB sınıflamasına göre etiyolojik dağılımını belirlemeyi, klinik ve laboratuvar özellikleri ile cinsiyet seçimi ve gerekli tedavisi sonucunda büyüme ve gelişimini, hormonal özelliklerini, cinsiyet gelişimini izlemeyi ve bunları dünya ve Türkiye'deki diğer çalışmalarla kıyaslayarak literatüre katkı sağlamayı amaçladık. Bu kapsamda, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi (İ.T.F.), Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı (A.B.D.), Büyüme-Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı (B.D.) polikliniğinde 1987-2019 tarihleri arasında CGB tanısı alan ve çalışmamız için gerekli klinik bilgilere ulaşabildiğimiz 518 vakanın dosyasını geriye dönük inceledik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.NORMAL CİNSİYET GELİŞİMİ

Normal cinsiyet gelişimi, primitif gonaddan kromozomal yapıya uygun olarak over veya testis gelişimi, sonrasında da iç ve dış genital yapıların farklılaşmasını içerir. Gonad oluşumuna kadar olan evre 'cinsiyet belirlenmesi' (sex determination), iç ve dış genital yapının olgunlaşması ise 'cinsiyet farklılaşması' (sex differentiation) olarak tanımlanır (8).

Embriyonik dönemde ilk olarak ara mezoderm üzerinde ürogenital katlantı, ürogenital katlantının kalınlaşması ile de birinci ayın sonunda bipotansiyel gonadlar oluşur. Önceleri somatik hücrelerden oluşan bipotansiyel gonadda çöломik epitelden gelen hücreler germ hücrelerini çevreleyerek testiküler kordları meydana getirir. Bu aşamada rol alan transkripsiyon faktörleri arasında LHX1, LHX9, EMX2, PAX2, CBX2, ATRX, IR (insülin reseptörü), IGFR (insülin büyüme faktörü reseptörü), WT1 (Wilms tümör supressor gen1), SF1 (steroidojenik faktör 1) sayılabilir (9). Bunların içinde en bilinenlerden olan WT1 geni ürogenital katlantıda, çöломik epitelde, sertoli ve granüloza hücrelerinde eksprese olarak gonad ve böbrek gelişiminde rol alır. WT1 gen mutasyonunda Wilms tümörü, gonadal disgenezi, glomerüler mezengial skleroz görülebilmektedir (9,10). Gonad, adrenal bez, hipofiz ve hiptalamusta eksprese edilen SF1 geni ise gonadotropoların normal işlevi için gereklidir. SF1 gen mutasyonlarında 46,XY bireylerde CGB, 46,XX bireylerde over yetmezliği, her iki cinsiyette de adrenal yetmezlik görülebilir (11).

Dördüncü haftanın sonunda yolk kesesinde belirmeye başlayan primordial germ hücreleri, SCF (stem cell factor), CXCL12, fibronektin gibi faktörlerin yardımı ile ürogenital katlantıya göç ederek burada çoğalmaya başlarlar. Germ hücre göçünden yaklaşık bir hafta sonra gonad bipotansiyel özelliğini kaybederek testis veya over yönünde farklılaşır (9).

2.1.1 ERKEK YÖNÜNDE CİNSİYET GELİŞİMİ

2.1.1.1 Testis Gelişimi

Bipotansiyel gonadda 5.haftada seminifer tubulusların belirginleşmesi ile testis yönünde farklılaşma başlar. Germ hücreleri de spermatogonia yönünde farklılaşmaya başlar. Testis gelişimi için germ hücreleri ve somatik hücrelerin bir arada varlığı önemlidir. Sertoli, leyding hücreleri ve peritubuler miyoid hücreler somatik hücrelerdir. Yedinci haftada sertoli hücreleri germ hücrelerini kuşatır ve testiküler kord oluşumu başlar (9). İnterstisyel alanda belirginleşen leyding hücrelerinin farklılaşması için sertoli hücrelerinden salınan AMH, DHH (desert hedge

hog), FGF9 gibi uyarılara gereksinim vardır. Farklılaşma başlangıçta plasental hCG ile düzenlenirken ikinci trimesterde hipofizer LH'nın kontrolüne girer (12).

Testis gelişiminin belirlenmesinde en önemli faktör Y kromozomunun kısa kolunda kodlanan 'sex-determining region Y' SRY'dir (13). SRY'nin hedef geni 17. kromozom üzerindeki SOX9'dur. SOX9 sertololi hücrelerinden eksprese edilir ve artışı ile sertololi hücre oluşumu ve testis farklılaşması başlar. SOX9 aynı zamanda kondrosit farklılaşmasında da görevlidir ve mutasyonlarında kampomelik displazi, gonadal disgenezi, 46,XY bireylerde CGB görülmektedir. SOX9 ayrıca anti müllerian hormon (AMH) ekspresyonunu da artırır. SRY ile SF1 ortak olarak, TESCO (testis spesifik SOX9 arttırıcı çekirdek element) bölgesinin ekspresyonunu uyararak SOX9 artışını sağlar (14). SOX9 artışı, FGF9 ve PGD2 gibi testis gelişiminde görev alan faktörlerin ekspresyonunu uyarırken; DAX1, WNT4 gibi over gelişiminde görev alan faktörlerin ekspresyonunu baskılar (13,14). DAX1 geni her iki gonad gelişiminde de gereklidir. Ancak yüksek dozda DAX1 ekspresyonu SF1'i antagonize ederek testis gelişiminde bozulmaya ve 46,XY bireylerde CGB'ye yol açar (15).

2.1.1.2 Erkek İç Genital Organlarının Gelişimi

İntrauterin 8.haftaya kadar iç genital organlar her iki cinsiyette benzerdir, hem Wolf, hem de Müller kanalı bulunur. 46,XY bireylerde Sertoli hücrelerinden salgılanan AMH'nın etkisi ile Müller kanalları 10.haftada geriler (8).

Müller kanallarının gerilemesi ile birlikte Wolf kanallarından epididim, vas deferens, seminal veziküller oluşur ve Wolf kanalı ürogenital sinüse açılır. Wolf kanallarının farklılaşmasında 9.haftadan itibaren koryonik gonadotropin (hCG) etkisi ile sentezlenen testosteron (T) etkilidir. T sentezi üçüncü trimesterden itibaren hipotalamo-hipofizer sistem denetimine girer. Ürogenital sinüsten 10.haftadan itibaren prostat gelişmektedir (8).

Fetal hayatta böbreklerin yanında kranial asıcı bağ ve kaudal bağ ile ürogenital katlantıya bağlı olan testislerin skrotuma inmesi gereklidir. Testis inişinin ilk fazı olan transabdominal fazda kranial asıcı bağ geriler ve gubernakulum şişerek testisi aşağıya çeker. Bu fazda AMH ve Leyding hücrelerinden salgılanan INSL3 etkili olduğu düşünülmektedir (16). Son dönemde inmemiş testisli olgularda INSL3 mutasyonlarının gösterilmesi bunu desteklemektedir. İkinci fazda testisler karın içi basıncın da yardımı ile inguinal kanal boyunca ilerleyerek skrotuma yerleşmektedir (16,17). Testislerin skrotuma inişi için androjenlerin, androjen reseptör fonksiyonlarının, genitofemoral sinirin ve CGRP (kalsitonin gen ilişkili peptid) yeterli düzeyde olmalıdır (16).

2.1.1.3. Erkek dış genital organlarının gelişimi

İntrauterin 9.haftaya kadar dış genital yapı dişi ve erkekte aynıdır. Dış genital yapıyı oluşturacak olan genital membran kloakayı örtmekteyken 8.hafta civarında kloaka ürorektal septum ile rektum ve ürogenital sinüse ayrılmaktadır. On ikinci haftada 46,XY bireylerde genital tüberkül, üretral kıvrım, labioskrotal şişlik belirginleşmeye başlar. Labioskrotal şişlikler birleşerek skrotumu, genital tüberkül glans penisini, üretral kıvrım da penil gövdeyi oluşturur ve anogenital mesafe artar (8).

Dış genital yapının virilizasyonundan T'nin 5 α -redüktaz 2 enzimi ile indirgenmesi sonucu oluşan dihidrotestesteron (DHT) sorumludur. Dış genital yapının tam erkek olarak virilizasyonu için 12.haftaya kadar androjenlerin ortamda yeterli düzeyde bulunması gereklidir. On ikincinci hafta sonrasında androjenlere maruziyet yeterli virilizasyonu yapamaz ve orta hatta tam birleşme olmaz (8).

2.1.2. DIŞI YÖNÜNDE CİNSİYET GELİŞİMİ

2.1.2.1 Over gelişimi

Over gelişimi eski bilinenin aksine Y kromozomu yokluğunda ilerleyen pasif bir süreç değil, belirli faktörlerin rol aldığı aktif bir süreçtir (18).

Günümüzde over gelişiminde rol aldığı bilinen genler WNT4, RSPO1, FOXL2'dir. WNT4 geni DAX1 i arttırarak SF1'i antagonize eder ve bu şekilde testis gelişimini engeller. WNT4 mutasyonlarında fetal hayatta oosit kaybı olduğu gösterilmiştir (19).

RSPO1 geninin over gelişiminde önemli olduğu ilk olarak 46,XX karyotipli birinci derece kuzen evliliğinden doğan ve cinsel gelişim kusurlu, palmoplantar hiperkeratozu ve deri kanseri olan bir olguda mutasyonunun gösterilmesi ile anlaşılmıştır. RSPO1 geninin keratinositlerde fibroblast proliferasyonu ve diferansiyasyonunu düzenlediği gösterilmiştir. Aynı zamanda RSPO1 ve WNT4 birlikte β -katenini stabilize ederek dişi yönde cinsiyet gelişimini uyarırken testis gelişimini baskılar (18,20).

Over gelişiminde etkili olduğu gösterilen FOXL2 mutasyonlarında ise blefarofimozis-epikanyus sendromu ve over yetmezliği gösterilmiştir (21).

2.1.2.2 Dişi İç Genital Organlarının Gelişimi

Paramezonefroz kaynaklı Müller kanalları 46,XX bireylerde fallop tüpleri, uterus ve vagina 2/3 üst kısmını oluşturur. İntrauterin 8.haftada Müller kanalları Wolf kanallarını çaprazlayarak birleşir ve uterovaginal kanal halinde pelvise uzanarak Müllerian tüberkülü

oluşturur. Ortamda AMH olmadığında Wolf kanalları gerilerken Müller kanalları varlığını ve gelişimini sürdürür (8). Müller kanal gelişiminde gerekli olduğu bilinen WNT4 mutasyonlarında Müllerian aplazi gösterilmiştir (19).

2.1.2.3. Dişi Dış Genital Organlarının Gelişimi

Ürogenital sinüs 46,XX bireylerde vaginanın alt 1/3 kısmını oluşturarak intrauterin 15-20.haftalarda himenin bulunduğu noktada müller kanalından oluşan vagina üst 2/3 lük kısım ile birleşir. Bunun dışındaki dişi dış genital organlarının gelişimi ortamda androjenlerin bulunmaması ile ilerler. Genital kıvrımlarda birleşme olmaz, labioskrotal şişlikler labia majörleri, üretral kıvrımlar labia minörleri, ürogenital çıkıntı klitorisi oluşturur (8).

2.2.CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUKLARININ SINIFLAMASI

Yakın zamana kadar cinsiyet gelişim bozuklukları farklı şekilde sınıflandırılmakta ve bu durum hem aileler hem de klinisyenler tarafından kavram kargaşasına yol açmaktaydı. LWPES ve ESPE ortak olarak 50 uluslararası katılımcının yer aldığı bir çalışma düzenledi ve 2006'da Chicago Sınıflaması ile cinsiyet gelişim sorunlarını 'Cinsiyet Gelişim Bozuklukları (CGB)' (Disorders of sex development=DSD) başlığı altında topladı (3) (Tablo 1). Sonrasında 2016'da yeni sınıflandırma ile elde edilen veriler ile CGB'nin algısı, cinsiyet seçimi, cerrahi müdahalelerin zamanlaması ve doğurganlığın korunması konularında en uygun yaklaşımı belirlemek için 2006'daki sınıflamaya ek güncelleme yayınlandı (5).

Yeni sınıflamaya göre daha önce kullanılan 'intersex' terimi yerine 'Cinsiyet Gelişim Bozuklukları (CGB)' (Disorders of sex development=DSD); 'erkek yalancı hermafrodit', 'yetersiz virilize erkek' terimleri yerine '46,XY CGB'; 'dişi yalancı hermafrodit', 'aşırı virilize dişi' terimleri yerine '46,XX CGB'; 'gerçek hermafrodit' yerine 'OT-CGB'; 'XX erkek' ya da 'XX cinsiyet değişimi' yerine '46,XX testiküler CGB'; 'XY cinsiyet değişimi' yerine '46,XY komplet GD' terimleri önerildi (3).

Yeni isimlendirme ile CGB sınıflandırması karyotip analizi temeline dayanılarak üç gruba ayrıldı; cinsiyet kromozom CGB, 46,XY CGB ve 46,XX CGB. Bu sınıflandırma ile daha önce cinsiyet gelişim kusurları içerisinde kabul edilmeyen TS ve KS de OT-CGB ve MGD ile birlikte cinsiyet kromozom CGB sınıfında değerlendirildi (3,4). Bu sınıflandırma ile OT-CGB kromozom yapısına göre üç grupta da yer almaktadır (2,3).

Tablo 1. Cinsiyet Gelişim Bozuklukları Sınıflaması (3)

Cinsiyet Kromozom CGB	46,XY CGB	46,XX CGB
A) 47,XXY (KS ve varyantları) B) 45,X (TS ve varyantları) C) 45,X/46,XY (MGD) D) 46,XX/46,XY (kimerizm)	A) Testis gelişim bozuklukları 1. Komplet ya da parsiyel GD (SRY, SOX9, SF1, WT1, DHH vd.) 2. Ovotestiküler CGB 3. Testis regresyonu	A) Over gelişim bozuklukları 1. Gonadal disgenezi 2. Ovotestiküler CGB 3. Testiküler CGB (SRY+, SOX9 duplikasyonu, RSPO1 vd.)
	B) Androjen sentez veya etkisinde yetersizlik 1. Androjen sentez bozuklukları <ul style="list-style-type: none"> • LH reseptör mutasyonları • Smith-Lemli-Opitz sendromu • Steroidojenik akut regülatör protein (StAR) mutasyonu • Kolesterol yan zincir ayrılma Mutasyonu (CYP11A1) • 3 β OH steroid dehidrogenaz 2 mutasyonu (HSD3B2) • P450 oksidoredüktaz mutasyonu (POR) • 17 β OH steroid dehidrogenaz mutasyonu (HSD13B3) • 5α-redüktaz 2 enzim eksikliği (SRD5A2) 2. Androjen Etkisinde azalma <ul style="list-style-type: none"> • Androjen duyarsızlık sendromu • İlaç ve çevresel etkenler 	B) Androjen fazlalığı 1. Fetal <ul style="list-style-type: none"> • 3β OH steroid dehidrogenaz 2 mutasyonu (HSD3B2) • 21 hidroksilaz mutasyonu (CYP21A2) • P450 oksidoredüktaz mutasyonu (POR) • 11β hidroksilaz mutasyonu (CYP11B1) • Glukokortikoid reseptör mutasyonu 2. Fetoplasental <ul style="list-style-type: none"> • Aromataz eksikliği (CYP19) • Oksidoredüktaz eksikliği (POR) 3. Anne kaynaklı <ul style="list-style-type: none"> • Annede virilizan tümör (Luteoma vb.) • Androjenik ilaçlar
	C) Diğer 1. Erkek genital gelişiminde sendromik birliktelikler (Kloakal anomaliler, Robinow, Aaskog, El-ayak-genital sendromu, popliteal pterigium) 2. Persistan Müller kanalı sendromu 3. İzole hipospadias (CXorf6) 4. Doğumsal hipogonadotropik hipogonadizm 5. Kriptorşidizm (INSL3, GREAT) 6. Çevresel etkenler	C) Diğer 1. Sendromik birliktelikler (kloakal anomaliler) 2. Müllerian agenezi/ hipoplaziler (MUCRS gibi) 3. Uterus anomalileri (MODY 5 gibi) 4. Vajinal atrezi (McKusick-Kaufman gibi) 5. Labial adezyon

46,XX CGB kendi içinde over gelişim bozuklukları, androjen fazlalığı ve bazı sendromlar ya da genetik anomaliler olarak gruplandırılmıştır. Over gelişim bozukluklarında GD, OT-CGB, testiküler CGB yer almaktadır (3). Kuşku genetal yapının en sık nedeni cinsiyet steroid biyosentezindeki enzim eksikleri ve eksik olan enzim basamağının gerisindeki öncül hormonların özellikle de androjen prekürsörlerinin artmasıdır. Androjen hormon üretiminde artışa bağlı dişide virilizasyona sebep olan KAH kuşku genitalyanın en sık sebebidir (2). Virilizan KAH'da steroid sentezinde eksikliğe neden olan enzimler ve

mutasyonları; 21-hidroksilaz eksikliği (CYP21), 11 β -hidroksilaz eksikliği (CYP11B1), 3 β -hidroksisteroid dehidrojenaz 2 eksikliği (HSD3B2), P450 oksidoredüktaz (POR) eksikliğidir (2,3). Aynı zamanda plasental aromataz eksikliği (CYP19) ve POR eksikliği de fetoplasental androjen artışına ve 46,XX fetusta virilizasyona neden olur. Maternal virilizan tümörler ve gebelikte kullanılan androjenik ilaçlar da dışı fetüsü virilize edebilmektedir (3). Bunların dışında kloakal anomaliler, Müllerian ageneziler (MURCS), uterus anomalileri, labial adezyonlar, vaginal atrezi (McKusick-Kaufman sendromu) gibi sendromik bozukluklar 46,XX CGB sınıfında yer alırlar (2,3).

46,XY CGB kendi içinde testis gelişim bozuklukları, androjen sentez veya etkisinde yetersizlik ve bazı sendromlar ve genetik anomaliler olarak gruplandırılmıştır. Testis gelişim bozukluklarında GD, OT-CGB ve testis regresyonu yer almaktadır (3). Androjen sentez bozuklukları içinde ise 5 α -redüktaz 2 enzim eksikliği, LH reseptör mutasyonları, 17 β -hidroksisteroid dehidrojenaz eksikliği, 3 β hidroksisteroid dehidrojenaz 2 eksikliği, StAR mutasyonu, Smith-Lemli-Opitz sendromu yer almaktadır. Bunun dışında kloakal anomaliler, izole hipospadias, persistan Müller kanal sendromu, kriptorşidizm gibi anomaliler de 46,XY CGB sınıfında yer almaktadır (2,3).

2.3.CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUKLARINA GENEL YAKLAŞIM

CGB düşünülen bir vakaya yaklaşımda; CGB'nin doğduğunda fark edilmesi, hızlıca tanının doğrulanması, seçilecek cinsiyet ile birlikte uygulanacak tedavinin çocuk endokrinolojisi, çocuk cerrahisi, genetik, psikologlardan oluşan bir ekip ile aileye anlatılması ve onaylarının alınması, hormonal özellikler, psikososyal uyum, fertilitenin korunması, gonadların malignleşme potansiyelinin düzenli aralıklar ile kontrolü gerekmektedir (1-3,5).

2.3.1.CGB'de Öykü

CGB olduğu düşünülen bir çocuğun klinik değerlendirilmesi kapsamlı bir öykü ve fizik muayene ile başlar. Tüm hastalarda özellikle de bebeklerde öyküye gebelik dönemi ile başlanmalı ve büyük hastalarda puberte öyküsü ayrıntılı olarak alınmalıdır. Akraba evliliği, ailede benzer yakınması olan kişilerin varlığı, neonatal bebek ölümü, ailede dışı yetiştirilen ancak pubertal dönemde virilizasyon gösteren ve cinsiyet değişimi isteyen birey varlığı, infertilite öyküsü, ailede gecikmiş veya tamamlanmamış puberte varlığı, annede bilinen herhangi bir teratojen, potansiyel çevresel bozucu madde maruziyeti, ilaç kullanımı, virilizan hastalık olup olmadığı sorgulanmalıdır. Antenatal dönemde yapılan ultrasonografik incelemeler ve ileri genetik değerlendirmelerin yapılıp yapılmadığı sorgulanmalıdır (3,5).

2.3.2.CGB'de Fizik Muayene

Fizik muayenede dış genital yapıdaki kuşkulu bulgular belirlenmeli, fenotipik skorlama yapılmalı ve bunlara sistemik bulguların eşlik edip etmediği belirlenmelidir (1,3). CGB olan bir kişide dış genital yapının görünümü tümüyle normal bir dişi, dişi fenotip egemen kuşkulu, erkek fenotip egemen kuşkulu ya da tümüyle normal erkek görünümde olabilir. Kliteromegali, labial füzyon varlığı ve vajinal açıklığın görülmemesi, palpe edilen gonad varlığı dişi fenotip egemen kuşkulu genital yapıya yol açmaktadır (3,5). Term bir yenidoğanda klitoris 6mm'nin altında ise normal, 9mm'nin üzerinde ise kliteromegali olarak kabul edilir (22).

Erkek fenotip egemen kuşkulu genital yapıda fallusun boyu, çapı, üretral meatusun açıklığı ve gonadlar değerlendirilmelidir. Bu bireylerde mikropenis, kordi, hipospadias, bifid skrotum, palpe edilemeyen gonadlar olabilmektedir (5). Zamanında doğan bir yenidoğanda penis boyu $3,5\pm 0,7$ cm olarak ölçülmelidir, 2,5 cm ve altı mikropenis olarak kabul edilmektedir (23). İki taraflı palpe edilemeyen gonadlar, bebeğin KAH'lı virilize bir dişi olduğu şüphesini doğurken, tek taraflı palpe edilen gonad ise 45,X/46,XY karyotip ilişkili GD lehine bir bulgu olabilir (5).

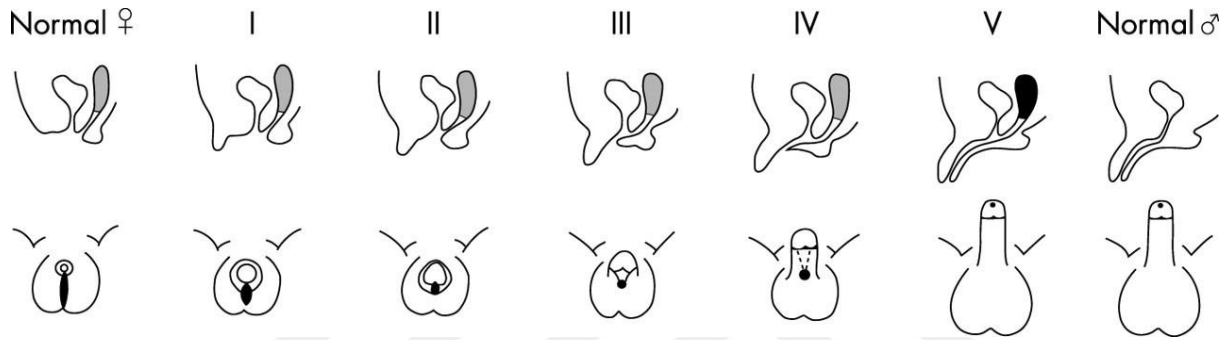
46,XX CGB olan vakalarda virilizasyonun derecelendirilmesinde Prader skorlaması (Şekil 1) (24), 45,XY CGB olan bireylerdeki yetersiz virilizasyonun belirlenmesinde Sinnecker skorlaması, androjen duyarsızlığında dış genital evreleme (Şekil 2) (25), eksternal maskülinizasyon skoru (EMS) (Tablo 2) ve internal maskülinizasyon skoru (IMS) (Tablo 3) (26) önerilmektedir.

Tablo 2. Eksternal maskülinizasyon skoru (EMS) (26)

Özellik	Evet / Hayır veya durumu
Skrotal füzyon	3 / 0
Mikropenis	0 / 3
Üretral meatus	
Normal	3
Glandular	2
Penile	1
Perineal	0
Sağ ve sol gonad (ayrı)	
Skrotal	1.5
İnguinal	1
Abdominal	0.5
Yok	0
Maksimum EMS skor 12 ve normal	

Tablo 3. Internal maskülinizasyon skoru (IMS) (26)

Özellik	Evet / Hayır
Uterus	0 / 3
Fallopian tüp (sağ, sol ayrı skorlanacak)	0 / 2
Epididymis (sağ, sol ayrı skorlanacak)	2 / 0
Vas deferens (sağ, sol ayrı skorlanacak)	2 / 0
Maksimum IMS skor 10	

Şekil 1. 46,XX Cinsiyet Gelişim Bozukluklarında Prader Evrelemesi (24)

Evre 1: kliteromegali, (labial füzyon yok).

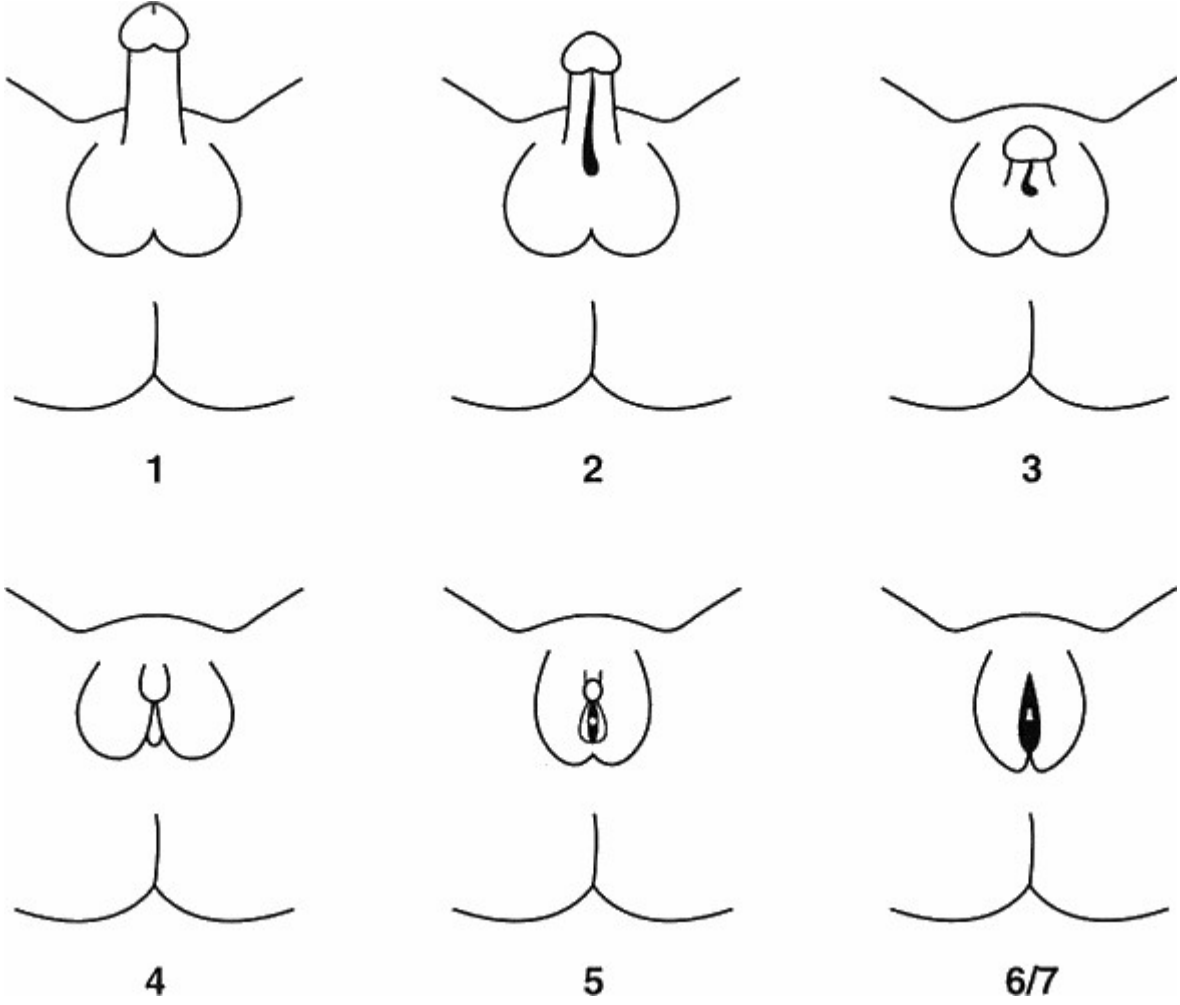
Evre 2: kliteromegali ve posterior labial füzyon

Evre 3: değişik derecede kliteromegali, tam labial füzyon ve perineal ürogenital sinüs

Evre 4: fallus görünümünde klitoris, tam labial füzyon, fallus kökünde ürogenital sinüs

Evre 5: penis görünümünde fallus, üretra meatusu fallusun ucundadır, labiumlar skrotuma benzer görünüm almıştır (palpabl gonadı olmayan erkek bebek görünümü)

Şekil 2. Androjen Duyarsızlığında Dış Genital Evreleme (25)



Evre 1: normal erkek görünümü

Evre 2: erkek görünümünde, fakat hafif derecede hipospadias var

Evre 3: ağır derecede maskülinizasyon kusuru var-mikropenis, penoskrotal hipospadias, bifid skrotum ve/veya kriptorşidi

Evre 4: ağır derecede şüpheli genital yapı-klitorise benzeyen fallus, labioskrotal kıvrım, tek delik

Evre 5: posterior labial yapışıklık ve kliteromegalisi olan kız görünümü

Evre 6/7: tam kız görünümü (erişkinde pubik kıllanma mevcutsa evre 6, kıllanma yoksa evre 7)

Birçok sendrom ile birliktelik gösterebileceği için dış genital organların muayenesi kadar eşlik eden dismorfik bulgular da CGB'yi saptamada önemlidir. Yüzdeki orta hat defektleri, optik sinir hipoplazileri birden fazla hipofiz hormon eksikliği olabileceğini gösterebilir (27). Antley-Bixler sendromu (ABS) olarak adlandırılan kraniosinosis ve iskelet

anomalileri ile birlikte virilizasyon gösteren 46,XX bir vakada POR gen mutasyonu görülebilmektedir (28). Aynı şekilde SOX9 gen mutasyonlarında kamplomerik displazi, ARX gen mutasyonunda lizensefali, WT1 mutasyonunda Denys-Drash sendromu ve WAGR (Wilms tümörü, aniridia, genitoüriner anomaliler, gelişme geriliği) sendromu birlikteliği görülebilmektedir (4).

Yeni sınıflandırma ile birlikte TS ve KS'nin de CGB'ye dahil edilmesi nedeniyle ergenlik döneminde başvuran vakalarda antropometrik ölçümlerle birlikte, dismorfik bulgular, kan basıncı, puberte muayenesi ve mental durumun da değerlendirilmesi gerekmektedir (5).

2.3.3.CGB'de Biyokimyasal değerlendirme

CGB düşünülen hastaların hormonal ölçümlerinin gestasyonel yaşa uygun olarak yorumlanması ve bazı durumlarda stimülasyon testleri ile değerlendirilmesi gerekmektedir. Yeni doğan bir bebekte dış genital organların görünümü cinsiyeti belirlemede yetersiz kaldığında ya da intrauterin dönemdeki tayin edilen cinsiyet ile uyumsuz olduğunda hızlıca laboratuvar değerlendirme gerekmektedir. İlk basamakta 17-hidroksiprogesteron (17OHP), serum elektrolitleri, androjenler, AMH, gonadotropinler ve cinsiyet kromozomlarına bakılmalıdır. Ancak değerlendirme yapılırken tuz kaybettiren KAH'da 17OHP seviyesinin 36.saat, serum elektrolitlerinin 4.günden sonra anormal hale geleceği unutulmamalıdır (5). Aynı şekilde erkek bir yenidoğanda testosteron düzeyi ilk bir iki hafta düşükken sonrasında 2-3 aya kadar artacak ve düşecektir (29).

Serum AMH düzeyi testis dokusu varlığını göstermede bir belirteç olarak kullanılabilir (30). AMH hem testisteki Sertoli hücrelerinden hem de overlerdeki Granüloza hücrelerinden sentezlenmesine karşın doğumda erkeklerde çok daha yüksek düzeyde saptanmaktadır (29,30). 46,XX CGB olan bir bireyde kadın cinsiyet için normalin üzerinde androjen ve AMH değerlerinin varlığı OT-CGB lehine bir bulguyken, yüksek androjen seviyesine rağmen AMH normal aralıkta ise aromataz eksikliği lehine değerlendirilmektedir. Doğumda yüksek saptanan androjen düzeyleri takipte virilizasyonla birlikte gerileme eğilimi olan olgularda ise bu durum maternal virilizan tümör lehine bir belirteçtir (31,32). 46,XY CGB olan bireylerde ise düşük AMH ve androjen düzeyi GD, düşük androjene karşın normal/yüksek AMH değerleri androjen sentez bozuklukları, normal/yüksek AMH ve androjen düzeyi ise androjen duyarsızlığı lehine değerlendirilir (30,32). Gonadotropin ölçümü de ayırıcı tanıda kullanılabilir. GD'de çok yüksek seviyelerde saptanırken, androjen sentez bozukluklarında ve kısmi androjen duyarsızlığında normal veya çok hafif yükselmiş olabilir. Tam androjen duyarsızlığında ise düşük bile olabilir (33). Bazal AMH ve androjen seviyelerinin ölçümünün

yanında bazı vakalarda tanıya varmada testis ve adrenal steroidogenezini değerlendirmek için hCG ve ACTH uyarı testlerine, özellikle bir dokunun daha baskın olduğu OT-CGB'de görüntüleme yöntemlerine ve gonadal doku biyopsilerine gereksinim duyulabilir. Ancak bu testlerin uyarı testleri olması nedeniyle seçilmiş ve gerekli vakalarda yapılması önerilmektedir. Hem gonadları hem de adrenal bezi etkileyen steroid sentez bozukluklarında ACTH uyarı testi tanıda kullanılabilir (5).

Primer amenore veya virilizasyon ile başvuran ergenlerde de CGB ayırıcı tanısında laboratuvar tetkikleri kullanılır. 46,XY kromozoma sahip meme gelişimi olan ve primer amenore ile başvuran bir vakada yüksek androjen ve AMH seviyeleri ile görüntülemelerde uterusun bulunmaması tam androjen duyarsızlığı lehineyken; meme gelişiminin olmaması leyding hücrelerinde steroid biyosentezinde defekti düşündürür. Tüm gonadal steroidlerin düşüklüğü LH reseptör mutasyonlarını gösterirken, düşük T düzeyine karşın yüksek A düzeyleri 17 β -hidroksisteroid dehidrojenaz tip 3 (17 β -HSD3) eksikliğini gösterir (5,32).

2.3.4 CGB'de Genetik

Genetik ve genomik teknolojiye ilerlemeler CGB'nin altında yatan mekanizmanın anlaşılmasında büyük katkı sağlamaktadır. Mevcut yaklaşımda CGB olan vakanın değerlendirilmesinde; fenotipik bilgileri alınıp, acil metabolik ve endokrin testler ile görüntülemeleri yapıp, cinsiyet kromozom yapısını karyotip ya da FISH yöntemi ile belirleyip, kromozom microarray çalışmaları ile bilinen CGB genlerindeki varyasyonlar araştırılmaktadır (5,34). Gen sekanslamada da tek bir aday gen ya da fenotipik özellikler ile oluşturulan bir gen panelinde araştırma yapılabilmektedir. Bu belirli fenotipik özellikleri temel olarak oluşturulan paneller ve gen sekanslama yöntemi ile de birçok vaka halen tanı alamamaktadır. Bunun için kesin tanıya ulaşmada tam egzom çalışmaları önerilmektedir (34). Bu yöntemin yüksek maliyet, uzun çalışma süreci ve raporlanmasında yaşanan zorluklar nedeniyle tüm vakalarda kullanımı şimdilik mümkün değildir. Ancak bu engellerin çözümlenmesi halinde ileriki dönemde muhtemelen CGB'nin tanısında tam egzom analizi daha çok kullanılacak ve vakalar daha fazla tanı alabilecektir (5).

2.3.5.CGB'de Cinsiyet Seçimi

CGB'nin tanısı, tedavisi ve izlemi olduğu gibi seçilecek cinsiyetin kararı da multidisipliner bir yaklaşımı gerektirmektedir. Konulan tanı, tanı yaşı, iç ve dış genital yapıların durumu, gonadların işlevsel durumu, gonadların malignite riski, gonadların korunup korunamayacağı, doğurganlığın korunması, penil boyut, gerek görülüp uygulanmış ise T/DHT

uygulamasına alınan yanıt, beyin virilizasyonu, değerlendirilebiliyorsa cinsel yönelim ve beklenti, psikososyal faktörler konunun uzmanlarından oluşan bir kurul tarafından değerlendirilmeli ve ortak bir karar verilmelidir (1,5,35).

Günümüz koşullarında cinsiyet seçiminde bilgi ve deneyimin artmasına karşın düzeltici operasyonların şekli ve zamanlaması medikal ve hukuksal boyutta daha da karmaşık bir hal almaktadır (5). Eskiden cinsiyet seçimine sadece gonad yapısına göre karar verilirken yaşamın ilk iki yılında beyin virilizasyonunun olmadığı kabul edilmiş ve bu dönemde düzeltici operasyonların zaman kaybetmeden yapılması önerilmiştir. Ancak sonrasında bu vakalarda ileriki dönemdeki memnuniyetsizliklerin saptanmasıyla doğumda da beyin virilizasyonunun olabileceği gerçeği ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte yetersiz virilize hastalarda ekzojen androjen tedavisine yanıt alınıp alınmamasına göre düzeltici operasyon kararı verilmesi ve bunda da çok aceleci davranılmaması görüşü benimsenmiştir (36).

Yeni sınıflandırma ile birlikte yayınlanan konsensusda cinsiyet seçimindeki öneriler de yer almaktadır (1,5). 46,XX ve KAH'lı vakalar %95 oranında kadın kimliği benimsediğinden, TADS ve LH reseptör mutasyonlarında kadın cinsiyet seçimi önerilmektedir (5). 5 α -redüktaz 2 enzim eksiklikleri %60 oranında kendini erkek olarak tanımladığından, 17 β -HSD mutasyonlarında da %50'nin üzerinde sonradan erkek kimliğine geçiş görüldüğünden bu vakalarda erkek cinsiyet seçimi önerilmektedir (5,37). 5 α -redüktaz 2 enzim eksikliklerinde beyin virilizasyonu çok güçlü olabildiği, gonadlarda malignleşme riski bulunmadığı ve pubertede güçlü virilizasyon gözlemlendiğinden erkek cinsiyet seçimi önerilmesine karşın yetersiz virilizasyon gösteren, erken gonadektomi uygulanan ve çevresel uyaranları dışı yönünde olan vakalar da tanımlanmıştır (37).

OT-CGB ve MGD'de olası yetişkin cinsiyet seçiminde fetal androjenlere maruz kalma, psikososyal faktörler, gonadal malignite riski, doğurganlığın korunması, cinselliğin beklenen kalitesi, işlevi, cerrahi seçenekler, endikasyonlar, riskler göz önüne alınarak dışı veya erkek yönünde bir karara varılabilir (5).

Kloakal ekstrofi, penil agenezi gibi hormonal olmayan 46,XY CGB'de ise beyin virilizasyonu normal olacağı için düzeltmenin erkek cinsiyet yönünde yapılması önerilmektedir (38).

46,XX CGB olan virilize dişilerde virilizasyon ileri derecede olanlarda erkeksi davranış sergilenebildiği ancak dışı cinsiyetin reddi ya da cinsel uyumun hiç olmaması durumunun yaşanmadığı düşünülerek bu vakalarda genel olarak dışı kimliğin seçimi önerilmektedir.

Cerrahi girişim ile hedeflenen dış genital yapıya olabildiği kadar dişi görünümü vermek, cinsel yaşama olanak sağlamak, fertlitye korumak ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarını önlemektir. Kliteroplastinin yaşamın ilk yıllarında yapılması önerilirken vaginoplasti için puberte döneminin beklenilmesi tavsiye edilmektedir (5).

2.3.6.CGB'de hormonal tedavi

CGB'de hormonal tedavi KAH tedavisi dışında, hipogonadizm için pubertal indüksiyon, bazı yaş ve durumlarda ise pubertal supresyon için hormon replasman tedavisini (HRT) içerir. Gonadal fonksiyonları yeterli olmayan CGB vakaları ergenlik döneminde ikincil cinsiyet karakterlerinin gelişimi, büyüme, kemik sağlığı ve psikososyal uyum için HRT'ye gereksinim duyarlar. Pubertal indüksiyon tedavisine kızlarda 10-12 yaşlarda, erkeklerde 11-13 yaşlarda vakanın olgunluğuna göre ailenin onamı ile başlanabilir (5).

Uterusu olan kadın cinsiyetli hastalarda tedaviye normal puberteyi taklit eden dozlarda östrojen ile başlanılmaktadır. TS gibi boy uzunluğundan endişe duyulan vakalarda titrasyonun yavaş artırılması özellikle önemlidir. Bu hastalarda transdermal östradiol 6 µg/gün gibi düşük dozlarda başlanır ve klinik yanıtı göre 25-100 µg/gün doza kadar artırılabilir. 1-3 yıl östrojen tedavisinden sonra veya kanama ile birlikte tedaviye medroksi progesteron 5-10mg/gün 10-14 gün/ay olarak adet kanamalarını düzenlemek için eklenir (5,39).

Erkeklerde puberte indüksiyonu için T 50 mg gibi başlanır ve 6-12 ayda bir doz artırılarak haftalık 100 mg veya ayda iki kez 200 mg olan erişkin doza çıkılır (5,40).

2.3.7.CGB'de Cerrahi

CGB cerrahisi dört ana bileşeni içermektedir; 1)kliteroplasti ya da hipospadias onarımı, 2)vaginal boşluğun pelvik zemine bağlanması, vaginal dilatasyon, müller yapılarının çıkarılması, 3)gonadların indirilmesi (orşiopeksi), gonadal biyopsi, gonadların çıkarılması, 4)perinenin yeniden şekillendirilmesi (perinoplasti) dir (5). Bu prosedürlerin her biri için endikasyonlar, teknik yöntemler, zamanlama, komplikasyonlar ve uzun vadeli sonuçları dikkate alınmalıdır. Bu nedenle multidisipliner bir değerlendirme sonucunda cerrahi düzeltmenin şekline ve zamanına karar verilir. Bu doğrultuda kabul gören öneriler; TADS'li vakalarda gonadların korunması, çocukluk çağında vaginal dilatasyondan kaçınmak ve mümkünse müller kalıntılarını tutmak ve gerekirse ergenlikte çıkarmak, streak gonadları biyopsi ile teyit ederek çıkarmak, kloakal ekstrofilili 46,XY CGB vakaları erkek kimlikte tutmaktır (38,41-43).

2.4.CİNSİYET KROMOZOM CGB

2.4.1.KS ve varyantları

KS erkeklerde en sık görülen cinsiyet kromozom hastalığıdır ve yaklaşık 1/660 sıklıkta rastlanmaktadır (44). İnsidansının bu kadar yüksek olmasına karşın KS vakalarının ancak %25'i çocukluk veya erişkin dönemde gelişme geriliği, davranış bozuklukları, hipogonadizm, jinekomasti ya da infertilite ile başvurmakta ve tanı almaktadır. KS vakalarının %10'undan azı ise doğum öncesi amniyosentez ve koryonik villus örnekleme ile tanı alabilmektedir. Vakaların %80'inde 47,XXY kromozom yapısı saptanırken, geri kalanında 46,XY/47,XXY mozaik veya yapısal anormal X kromozomu saptanmaktadır (44,45).

KS'li vakalar doğumda fiziksel olarak tamamen normal erkek görünümünde olmasına karşın, kord kanındaki T'nin düşük olduğu ancak ilk aylardaki mini puberte dönemindeki LH, FSH, AMH, T seviyelerinin normal iken sonrasında T düzeninin normal bireylere göre düşük kaldığı görülmüştür (45). Bu düşüş nedeni ile son yıllarda hormonal tedavi ile hastalardaki konuşma, motor ve nörogelişimsel geriliğin düzeltilebileceği yönünde görüşler mevcuttur (46). Sağlam çocuklarda olduğu gibi KS'li vakalarda da pubertede LH ve T artışı başlarken sonrasında azalmaktadır. AMH da spermatogenezle birlikte düşmeye başlar. Puberte ortalarında hipergonadotropik düzeyde LH ve FSH artışı başlar, FSH artışı daha ön plandadır. Serum T düzeyleri normalin altındayken, östradiol ve SHBG düzeyleri normalin üzerindedir (45). Pubertenin sonuna doğru küçük ve sert testisler ile hipergonadotropik hipogonadizm bulguları gözlenmektedir. Pubik tüylenme yetersizlik, akne gelişimi, vücut kas kütlelerinde azalma, yağ kütlelerinde artış ve meme gelişimi gözlenmektedir (47). KS vakalarında testis hacimleri ve penis boyu normale göre küçük kalmaktadır. Ergenlik başında primer spermatogonia sınırlı miktarda gözlenirken ilerleyen dönemde azalmaktadır. Bu vakaların çoğu oligospermik ve infertil olmasına rağmen son yıllarda artan yardımcı üreme teknikleri ile fertil KS olgu sayılarında da artış sağlanmaktadır (46).

KS'li vakaların ilk 3 yaşındaki boyları toplum ortalaması ile aynı olmasına karşın yaşla birlikte boy uzunluğu artarak ve 5-8 yaş gibi ortalama 75-90. persantile ulaşabilmektedir (48). Bu olgulardaki boy uzunluğunun muhtemelen fazla kopyadaki SHOX genine ve T eksikliği nedeniyle gecikmiş epifiz füzyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir (49). Normal bireylere göre tedavi edilmemiş KS vakalarında görülen osteoporoz, hipotoni ile birleştiğinde çeşitli ortopedik sorunlara yol açabilmektedir (50). Ergenlikte hipogonadizme sekonder trunkal obezite belirginleşmektedir. Tüm bunların olumsuz etkilerine karşı 47,XXY vakalarında HRT ile

birlikte dengeli beslenme, egzersiz rejimleri ile ikincil cinsiyet özellikleri geliştirilip, kas gücü artırılıp, kemik sağlığı korunabilmektedir (49,50).

KS vakalarında çocuklukta konuşma gecikmesi, öğrenme güçlüğü, davranış sorunları, motor koordinasyonda yetersizlik dikati çekmekte ve çoğunlukla çocuk nörolojisi veya çocuk psikiyatrisi tarafından frajil-X düşünülerek istenen karyotip sonucunda KS tanısı almaktadırlar (49). Yapılan nörolojik görüntüleme çalışmaları sonucunda kaudat, temporal ve frontal bölgelerde beyin hacminde azalma olduğu görülmüştür (51).

47,XXY vakalarında gözlenen hipogonadizme bağlı ikincil cinsiyet karakterlerindeki yetersizlik, trunkal obezite, kas ve iskelet sistemi sorunları, motor fonksiyonlarda gerilik, öğrenme güçlüğü, infertilite gibi sorunları en aza indirmek ve yaşam kalitesini arttırmak için HRT, testiküler sperm ekstraksiyonu ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu gibi teknikler denenmekte ve geliştirilmektedir (49).

2.4.2.TS ve varyantları

TS hücrelerin tamamında ya da bir kısmında görülen komplet veya parsiyel X kromozomu monozomisidir. TS'li vakaların büyük çoğunluğu spontan düşükle sonuçlanırken ancak %1'i canlı doğumla sonuçlanır. Toplumdaki sıklığı 1/2000 canlı doğumdur (52).

TS'de karyotipe bağlı olarak klinik bulgularda değişiklik gözlenmektedir. Monozomi TS vakalarının yaklaşık %50'sinde saptanır ve tek X kromozomunun kaynağı %70-80 maternaldir. Monozomik olmayan TS vakalarının %5-10'unda ise izokromozom X saptanmaktadır. Burada X kromozomunun uzun kolu duplike olurken kısa kolu kaybolmakta ve karyotip 46,X,iso(Xq) olarak saptanmaktadır. Geri kalanında ise mozaik saptanmaktadır (52). 45,X/46,XX mozaik saptanan vakalarda klinik bulgular daha hafif ve bunlarda spontan fertilite oranları daha yüksek iken ring kromozomu taşıyanlarda ise zihinsel ve kognitif fonksiyonlarda gerilik daha sık saptanmaktadır. Aynı zamanda TS'li vakalarda Y kromozomu varlığı artmış gonadoblastom, disgerminom ve maskülizasyon riski ile ilişkilendirilmektedir (52,53).

TS vakaları prenatal ve postnatal dönemdeki belirti ve bulgulardan tanınabileceği gibi günümüzde büyük oranda prepubertal ve pubertal dönemde tanı almaktadır. Prenatal dönemdeki takipte saptanan ense kalınlığında artış, kistik higroma, cilt altı ödem, hidrops fetalis, kısa femur, dar aortik arkus, brakisefali, poli veya oligohidroamnios, renal malformasyonlar, intrauterin büyüme geriliği gibi ultrason bulguları, tarama testlerindeki AFP yüksekliği, normal veya düşük hCG ve östradiol düzeyi, ikinci trimester sonrası inhibin A ve

progesteron artışı gibi laboratuvar bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde kromozomal risk taraması için yol gösterici olabilmektedir (52,53). Ancak amniosentez ve kordon villüs örneklemeindeki değerlendirme fibroblastları yansıttığı için TS olduğu düşünülen vakalarda doğum sonrası karyotip mutlaka tekrarlanmalıdır (53).

Yenidoğan döneminde saptanan düşük doğum ağırlığı, boy kısalığı, el ve ayak sırtında ödem, düşük ense saç çizgisi, düşük kulak, küçük mandibula, yüksek damak, ayrık meme başları, doğumsal kalp anomalileri, renal malformasyonlar ve FSH yüksekliği TS düşündürülecek bulgulardandır. Tipik TS belirteçleri bulunmayan ya da gözden kaçırılan olgular ise ergenlik döneminde belirgin boy kısalığı, pubertal gecikme ve amenore ile tanı alabilmektedir (52).

TS vakalarının takip ve tedavisinde en önemli ve hasta memnuniyetsizliğini arttıran sorunlardan biri boy kısalığıdır. Tedavisiz kaldığında akranlarına göre ortalama 20 cm kısa kalabilmektedirler (54). Bu vakalarda büyüme hormonu (BH) tedavisine 4-6 yaş gibi erken dönemde başlanılmalı, dozu diğer hastalara göre daha yüksek (45-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$) tutulmalı ve hedeflenen erişkin boya ulaşıncaya, kemik yaşı 14'ü geçinceye ya da yıllık büyüme hızı 2 cm'nin altına düşünceye kadar devam edilmelidir. Sadece BH tedavisi ile istenilen boy uzaması yakalanamayan vakalarda tedaviye 10 yaşından sonra aromatize olmayan Oksandrolon da düşük dozlarda (0,03-0,05 $\text{mg}/\text{kg}/\text{gün}$) eklenebilir. Ancak kliteromegali, ses kalınlaşması, hirsutizm, akne oluşumu, meme gelişiminde gecikme gibi hiperandrojenik yan etkileri de dikkatle izlenmelidir (53).

TS'ye genellikle hipergonadotropik hipogonadizm ve gonadal disgeneziye bağlı primer veya sekonder amenore eşlik etmektedir. TS'li vakaların üçte birinde spontan telarş gözlenirken, düzenli menstrüel siklus ise sadece %6'sında ve özellikle mozaik olanlarda gözlenebilmektedir (55). Bu nedenle TS'li vakalarda ergenliğin başlatılması, ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişimi, uterus matürasyonu ve kemik kütlelerinin korunması için HRT'ye ihtiyaç vardır (53). HRT'ye 11-12 yaş civarında yeterli boy uzaması sağlandıktan sonra başlanılabileceği gibi gonadotropinler yaş grubu için normal aralıkta ise spontan puberte beklenilebilir. Ancak düşük AMH ve İnhibin B düzeyleri gonadal yetmezlik lehinedeğerlendirilmeli ve bu durumda düşük doz östradiol başlanılmalıdır (53,56). Doz artışları normal puberteyi taklit eder şekilde 6 ayda bir yapılmalı, büyüme potansiyeli ve hasta memnuniyeti ile takip edilmelidir. HRT uygulanan vakalarda ortalama 6 ay civarında meme tomurcuklanması başlar ve ortalama 2 yıl içinde tanner evre 4 meme gelişimi sağlanır. Bu dönemde aynı zamanda kırılma kanaması gözlenebilmekte, uterus büyüklüğü ve endometrium

kalınlığı yeterli düzeye ulaştığında tedaviye progesteron da eklenerek normal menstrüel siklus taklid edilmektedir (57).

Erken overyan yetmezlik nedeniyle TS'li kadınlarda infertilite önemli bir sorundur. TS'li vakalarda spontan gebelik %5,6 oranında bildirilmişken bunlarda düşükler yüksek oranda gözlenmektedir (58). Yardımcı üreme tekniklerinde ilerlemeler ile birlikte TS'li vakalarda 12 yaşından önce oosit alımı ve dondurulması önerilmektedir (53,59). Aynı zamanda oosit donörüne izin verilen ülkelerde bu da bir seçenek olarak görülebilir. Ancak TS'li vakalarda gebelik komplikasyonlarının da normal popülasyona göre fazla olduğu bilinmektedir (53).

2.4.3.MGD

MGD bir tarafta farklılaşmış bir gonad dokusu bulunurken karşı tarafta disgenetik (streak) gonad varlığını ifade eder (60). MGD CGB içinde asimetrik gonadla başvurmaları nedeniyle en fazla OT-CGB ile karışmaktadır. MGD vakalarında karyotip 45,X/46,XY, 45,X/47XXY olabilmektedir. 45,X/46,XY karyotip yapısı OT-CGB vakalarında da olabileceğinden bu iki grubunun kesin ayıcı tanısı gonad biyopsi materyallerinin patolojisi ile yapılabilmektedir (61).

Cinsiyet seçimi doğum öncesi ve sonrasında androjen maruziyeti, dış genital organların görünümü, gonadların durumuna göre yapılabilmektedir (61). Komplet GD vakalarında cinsiyet seçimi genellikle kadın yönünde olmasına karşın parsiyel GD vakalarında pubertede seçilen cinsiyeti reddetme izlenebildiği için karar verirken daha dikkatli olunması gerekmektedir (62).

MGD vakalarında germ hücreli tümör görülme oranı %25-30 arasında değişmektedir (61). En sık görülen germ hücreli tümör gonadoblastomdur (63). Sertoli hücre farklılaşmasındaki SRY, WT1, SOX9, DMRT1, FOG2/GATA4, FGF9 gibi mutasyonlarda erken dönemde gonadoblastom riski artmaktadır. Bu nedenle bu vakalarda erken gonadektomi hem malignite gelişimini önlemek için hem de ergenlikte virilizasyonu önlemek için önerilmektedir (61-63). Ancak bazı klinisyenler malignite riskinin prepubertal dönemde düşük olduğunu, yaşla birlikte arttığını, puberteye kadar yakın takip ile gonadların korunmasını ve puberte sonrası gonadektomiyi önermektedir (64). Komplet vakalarda gonadektomi malignite riski nedeniyle prepubertal dönemde yapılması önerilirken, parsiyel vakalarda testisler skrotumda ise palpasyon ve görüntüleme yöntemleri ile yakın takip edilerek gonadektominin puberte sonrasına ertelenmesi yönünde görüşler giderek artmaktadır (62). Aynı zamanda MGD vakalarında gonadlarda germ hücrelerine rastlanması nedeniyle fertilitenin de göz önüne

alınarak gonadektominin ertelenmesi düşünülebilir ancak bunu planlarken malignite riskinin olduğu her zaman bilinmeli ve yakın klinik takip yapılmalıdır (65).

2.4.4.OT-CGB

OT-CGB aynı kişide over ve testis dokusunun birlikteliği ile karakterizedir. CGB olan vakaların %3-10 'u bu grupta yer almaktadır (66). OT-CGB olan vakalar normal dışıdan normal erkeğe kadar değişebilen çeşitlilikte dış genital görünümüne sahip olabilirler (67).

OT-CGB vakalarında gonadların dağılımına bakıldığında en sık görülen form %34 oranında tek taraflı ovotestis/over, ardından %29 bilateral ovotestis/ovotestis, %25 over/testis, en az oranda da %12 ovotestis/testis birlikteliğidir (61,66). OT-CGB'de gonadların yerini mevcut testis dokusunun miktarı ve inişi belirler. Ovotestislerin yaklaşık yarısı abdominal, 1/4'ü inguinal, 1/4'ü labioskrotal yerleşimli iken; overlerin %85'i abdominal, testislerin ise yarısı labioskrotal yerleşimlidir (66).

OT-CGB vakalarının kromozomal dağılımlarına bakıldığında en sık 46,XX, ardından 46,XX/46,XY mozaik (kimerizm) ve en az olarak da 46,XY saptanmıştır (61). SRY varlığı XX OT-CGB vakalarını açıklarken, SRY nokta mutasyonları da XY OT-CGB vakalarını açıklamaktadır (66).

OT-CGB vakalarının uzun dönem izleminde gonadal tümör gelişme riski %5'in altındadır ve karyotipten bağımsız bulunmuştur (66,67).

Klinik olarak fonksiyonel testis dokusu varlığına, hCG stimülasyon testi yanıtı, iç ve dış genital organların durumu ve aileyle birlikte hastanın tercihi doğrultusunda cinsiyet seçimi yapılabilir (61). Ancak erkek olarak atanan bireylerde sonrasında var olan testiküler doku atrofiye uğrayabilir. Bununla birlikte dişi olarak atanan OT-CGB vakalarında ovotestis ya da over tarafında çoğunlukla uterus bulunur ve yeterli over dokusu ile birlikte spontan puberte ilerleyebilir ve yardımcı üreme teknikleri ile canlı doğumla sonuçlanan gebelik elde edilebilmektedir (61,68,69).

2.5.46,XX CGB

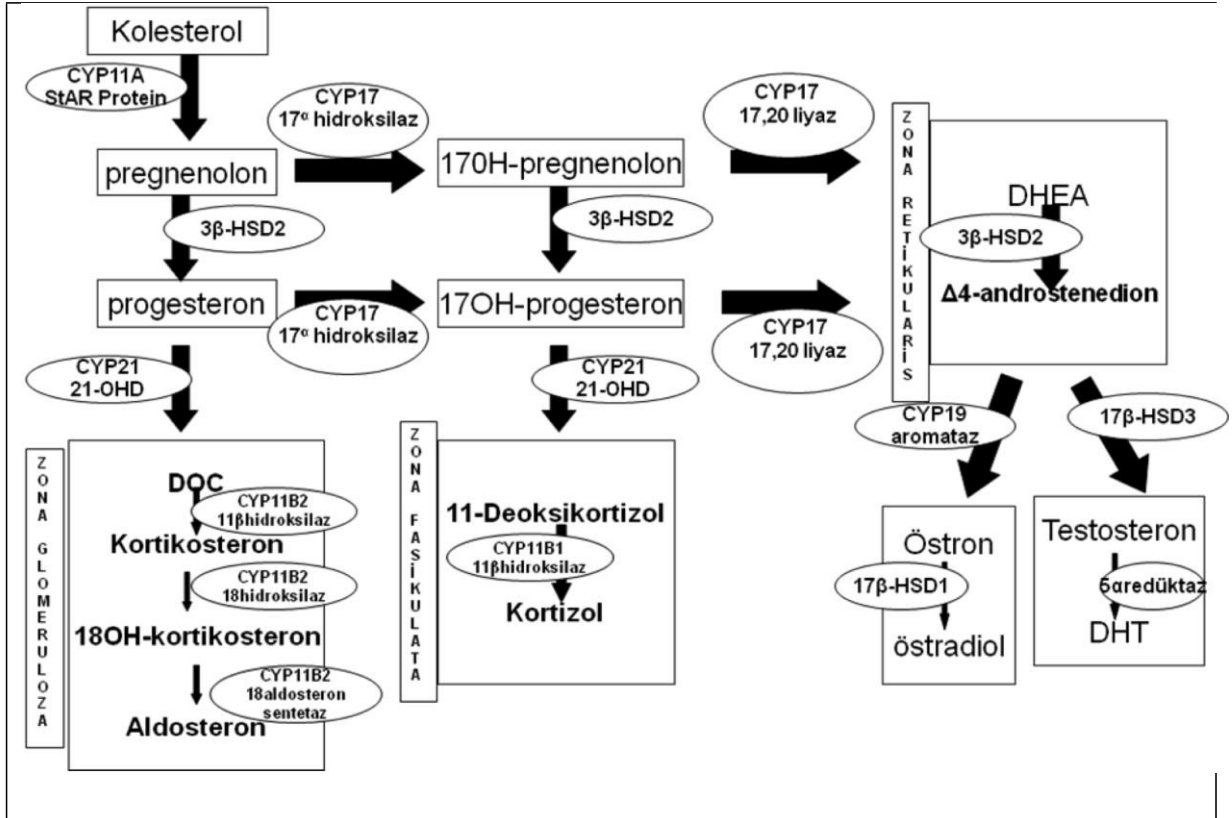
Sınıflandırmanın değişmesiyle birlikte eskiden kullanılan 'dişi yalancı hermafrodit', 'aşırı virilize dişi' terimleri yerine '46,XX CGB'; 'gerçek hermafrodit' yerine 'ovotestiküler CGB'; 'XX erkek' ya da 'XX cinsiyet değişimi' yerine '46,XX testiküler CGB' terimlerinin kullanılması ve böylece GD ve OT-CGB olgularının da karyotipe göre 46,XX CGB başlığı

altında sınıflandırılması önerildi (3). GD ve OT-CGB daha öncesinde ele alındığı için bu başlık altında androjen fazlalığı ve diğer sendromik nedenlerden bahsedilecektir.

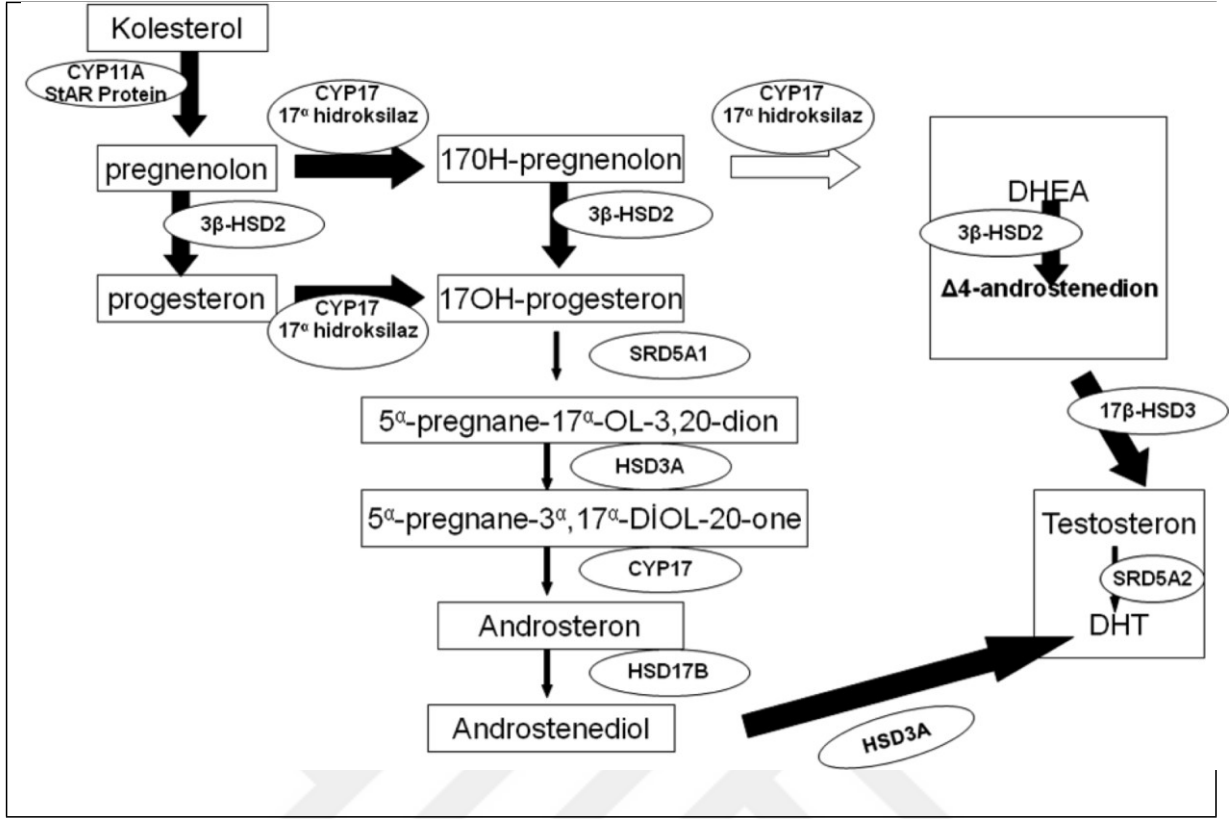
2.5.1.Fetal Androjen Fazlalığı

Steroidogenez kolesterolün biyolojik aktif steroid hormonlara dönüşüm sürecidir ve bu dönüşümden plasenta, gonadlar ve adrenal bezlerdeki enzimler sorumludur (70). Şekil 3 ve 4’de steroidogenezin klasik ve arka kapı yolları gösterilmiştir.

Şekil 3. Steroid hormon sentez şeması (70)



Şekil 4. Steroid hormon sentezinde arka kapı yolağı şeması (70)



Steroidogenez bozuklukları, adrenal ve gonadları etkileyen enzim eksikliklerine bağlı olarak hiperandrojenik etki ile 46,XX CGB'ye yol açmaktadırlar. KAH'da 21-hidroksilaz ve 11- beta hidroksilaz eksikliği esas olarak adrenallerin, 3-beta hidroksisteroid dehidrogenaz ve P450 oksidokredüktaz eksikliği hem adrenalleri hem de gonadların steroidojenik aktivitesini etkilerken, aromataz eksikliği esas olarak gonadal steroidogenezini etkiler. Enzim eksikliği sonucunda azalan glukokortikoid ve mineralokortikoidler ile artan androjenlerin derecesi hastalığın şiddetini ve klinik bulgularını belirler. Tablo 4'de virilizan KAH'ın tipleri ve klinik bulguları verilmiştir (71).

Tablo 4. Virilizan KAH tipleri ve klinik bulguları (71)

Enzim tipi	İlk bulgu	Kuşkulu genitalya	Yüksek metabolit	Diğer bulgular	Yetiştirilen cinsiyet	fertilite
3β-hidroksilaz eksikliği	Akut adrenal kriz, ambigus genitalya	Her iki cinsiyette	DHEA, 17A5pregnenolon	PKOS, hirsutizm, amenore, adet düzensizliği, osteopeni,osteoporoz	dişi	bilinmiyor
21-hidroksilaz eksikliği	Klasik:tuz kaybı, ambigus genitalya Non-klasik: asemptomatik	Dişi fetusta	17OHP	Erken ergenlik, hirsutizm, adet düzensizliği, PKOS	Prader1-3:dişi Prader4-5: erken tanı:dişi geç tanı:erkek	Enzim eksikliğinin ciddiyetine göre yardımcı yöntemler ile fertilite sağlanabilir
11β-hidroksilaz eksikliği	Klasik:ambigus genitalya, HT Non-klasik: asemptomatik	Dişi fetusta	DOC, 11-deoksikortizol	Erken ergenlik, hirsutizm, adet düzensizliği, PKOS, HT	Prader1-3:dişi Prader4-5: erken tanı:dişi geç tanı:erkek	Enzim eksikliğinin ciddiyetine göre yardımcı yöntemler ile fertilite sağlanabilir
Aromataz eksikliği	Değişken derecede virilizasyon	Dişi fetusta	Testosteron androstenedion	Maternal virilizasyon, over kistleri, gecikmiş puberte, amenore, osteopeni, osteoproz	dişi	bilinmiyor
POR eksikliği	Değişken derecede virilizasyon	Her iki cinsiyette	17OHP	Maternal virilizasyon, iskelet anomalileri	Dişi, ancak intrauterin androjenik etkinlik önemli	Bilinmiyor

2.5.1.1. 21-Hidroksilaz Eksikliği (21-OHE)

Bu grup 21-hidroksilaz (CYP21A2) genindeki mutasyonlardan kaynaklanmakta ve %90-95'lik oran ile en sık rastlanan KAH formudur. 21-hidroksilaz enzim aktivitesindeki bozulma derecesine göre klasik ve non-klasik (NK) KAH olmak üzere iki gruba ayrılır. Klasik KAH da kendi içinde tuz kaybettiren (TK) ve basit virilizan (BV) olmak üzere iki grupta incelenir. Enzim aktivitesi <%1 ise TK KAH, %1-2 enzim aktivitesi varlığında BV KAH, aktivitenin %20-50 oranında korundu durumlarda ise NK KAH tablosu ile hastalar izlenmektedir (71-73).

Klasik KAH sıklığı etnik kökene göre 1/20.000-1/30.000 arasında değişmekle birlikte askenazi Yahudilerinde, İspanyollarda ve İtalyanlarda daha sık görülmektedir (71,72). Klasik olmayan formun ve heterozigot taşıyıcılığının bunun çok daha üzerinde olduğu bilinmektedir (71). Akraba evliliği yüksek olan ülkemizde yakın zamanda yapılan pilot yenidoğan KAH taramasında klasik 21-OHE sıklığı 1/7787 gibi yüksek oranda saptanmıştır (74).

2.5.1.1.1. 21-OHE'de Genetik

CYP 21 hidroksilaz enzimi geni CYP21A2, 6p21.3 kromozomu üzerinde MHC sınıf 3 bölgesinde bulunur ve 10 ekzondan oluşur (72). CYP21A2 geninin yakınında işlevsiz

pseudogeni CYP21P (CYP21A1P) yer alır ve bu iki gen %98 homologdur. Bu iki gen, C4A ve C4B genleri ile tekrar halinde RCCX modülünü oluşturur (72,75). Bu modüldeki gen delesyonları, duplikasyonları veya CYP21P'den CYP21A2'ye mikro konversiyonlar gibi lokus yeniden düzenlemeleri yaklaşık %95'ini oluşturur (72).

Enzim aktivitesindeki etkilerine göre mutasyonlar 4 grupta sınıflandırılabilir. Büyük gen delesyonları, büyük gen konversiyonları, Ekzon 3 te 8bp delesyonu, Ekzon 6 da küme mutasyonu (p.I236N, p.V237E, p.M239K), p.Q319X, p.R366W mutasyonları enzim aktivitesini %0'a düşürüp TK tip 21OHE'ne sebep olurlar. İntron 2 splice bölgesinde IVS2-13 G>C (IVS-2) mutasyonunda enzim aktivitesi %1'in altına iner ve hem TK hem de BV tip KAH vakalarında saptanabilir. p.U173N mutasyonunda ise enzim aktivitesi %1-2 arasında beklenir ve BV KAH ile seyredir. p.P31L, p.V282L, p.453S mutasyonlarında ise enzim aktivitesi % 20-50 arasında seyredip non-klasik KAH ile bulgu verebilir (72,75).

Klasik KAH vakalarında görülen en sık mutasyon olan IVS2 mutasyonunda enzim aktivitesinde tama yakın kayıp, etkilenmiş bireylerde genellikle ağır virilizasyon ve tuz kaybı gözlenir, fakat tuz kaybı her vakada farklı şiddette olabilir. IVS2 mutasyonunda aynı zamanda basit virilizan tipte fenotipin de görülüyor olması, artmış alternatif kırılma sonucunda proteinlerin yapısında kişiye özgü farklılıkların meydana gelmesi ve proteinlerin fonksiyonlarındaki farklılıklardan kaynaklanabilir (75).

CYP21A2 geninde meydana gelen tam delesyon klasik KAH vakalarının %20'sini oluşturur ve homozigot mutasyonlarda TK tipinin gözlenmesi beklenir. Büyük gen konversiyonları ise klasik KAH'daki tüm mutasyonların yaklaşık %10'unu oluşturur. Non-sense veya çerçeve kayması mutasyonlarında ise %1-2 gibi bir enzim aktivitesi ile aldosteron sentezi korunur ve BV tip gözlenir (72,75).

Enzim aktivitesinin %20-60'nın korunduğu NK KAH vakalarında ise ya bir klasik ve bir non-klasik allel'de meydana gelecek şekilde birleşik heterozigot veya iki non-klasik allelin birleşimi ile heterozigot mutasyonlar gözlenir. p.V282L, p.P31L, p.R339H, p.P453S gibi yanlış anlamlı nokta (missense) mutasyonları da NK KAH ile ilişkilendirilmektedir (71,75).

Bazı KAH vakalarında tanımlanan rekombinasyonda TNXA/TNXB arasındaki crossing-over, CYP21A2 geninde fonksiyon kaybıyla birlikte kimerik bir TNXA/TNXB geni ile sonuçlanır. Bu vakalarda klinikte eklem hiper mobilitesi, kronik eklem ağrıları, çoklu eklem çıkıkları, yapısal kalp kapak anomalileri gözlenir ve bu durum KAH ile Ehlers-Danlos sendromu birlikteliği, KAH varyantı (KAH-X) olarak tanımlanmıştır (71,76).

2.5.1.1.2. 21-OHE'de Biyokimya

Steroid hormon sentezinde hem mineralokortikoid hem de glukokortikoid sentezi CYP21A2 enzim aktivitesine bağımlıdır (71). Pregnanolon (Preg) 3β -HSD2 tarafından progesterona (P) dönüştürülür. Daha sonra P, CYP21A2 aktivitesi ile deoksikortikosterona (DOC) dönüştürülür. DOC da adrenal bez zona glomeruloza tabakasında 11-hidroksilaz, 18-hidroksilaz ve 18-oksidaz aktiviteleri ile aldosterona dönüştürülür (70,71).

Adrenal bez zona fasikülatada CYP17A1 tarafından Preg 17OH-Preg'e, P 17OH-progesteron (17OHP)'a dönüştürülür. 17OH-Preg da 3β -HSD2 ile 17OHP'na dönüştürülür. 17OHP ise CYP21A2 tarafından 11-deoksikortizole, o da CYP11B1 tarafından kortizole dönüştürülür. Bu nedenle ciddi 21-OHE'de glukokortikoidler ve mineralokortikoidler yeterince sentezlenemez ve geri bildirim yoluyla ACTH artarak ve adrenal korteks uyarılmaya devam edecektir (70).

Enzim aktivitesinin yetersiz olduğu durumlarda artan 17OHP, T ve DHT gibi güçlü androjenlere dönüştürülür. 17OHPreg sırasıyla DHEA ve 3β -HSD2 ile androstenediona (A) çevrilir. Bu yolla çok az miktardaki 17OHP A'ya dönüştürülmektedir. DHEA ve A zayıf androjenlerdir ve aktif androjen sentezi için substrat olarak kabul edilirler ve bunlardan 17β -HSD ile T sentezlenir. T ardından genital deride 5α -redüktaz tip 2 (SRD5A2) ile DHT'a dönüştürülür (77).

Androjen sentezindeki alternatif bir yol olan arka kapı yolağında ise 17OHP, DHEA, A,T basamaklarını atlayarak direkt olarak DHT'ye dönüştürülmektedir. Arka kapı yolağı fetal hayattaki erkek cinsiyet özelliklerinin gelişiminde aktif rol oynar (78). Bu nedenle 21-hidroksilaz ve 11-beta hidroksilaz eksikliği olan kızlarda ciddi virilizasyon görülürken, 3β -HSD2 eksikliğinde 17OHP sentezlenemeyeceğinden arka kapı yolağı çalışmaz ve daha az virilizasyon gözlenir (71).

Adrenal medullada norepinefrin epinefrine, feniletanolamin-N-metiltransferaz enzimi ile glukokortikoidlerin stimülasyonu ile çevrilir. Bu nedenle 21OHE'de epinefrin eksikliğine bağlı akut adrenal krizde hipoglisemi, hipotansiyon gelişir (71).

17OHP seviyeleri hastalığın şiddeti ile koreledir. Klasik 21OHE'de bazal 17OHP seviyeleri 10000ng/dl'nin üzerindeyken; NKKAH vakalarında 200 ng/dl seviyelerinde ve uyarıyla 1000 ng/dl'nin üzerine çıkmaktadır (79).

2.5.1.1.3. 21-OHE'de Yenidoğan taraması

KAH gibi sık görülen, ölümcül sonuçlar doğurabilen bir hastalıkta yenidoğan taraması, Guthrie kağıdına postnatal 48-72.saat alınacak örneğin çalışılması ile kolay ve erken tanı ile birlikte tedavi şansı tanınması, böylece mortalite ve morbiditeyi azaltması nedeniyle önemlidir. KAH taraması günümüzde birçok ülkenin yenidoğan tarama programı kapsamına alınmıştır (71,80). Ülkemizde de pilot çalışması devam etmektedir (74).

Dişi KAH vakaları virilizasyona bağlı olarak doğumda fark edilebilirken erkek vakalarda ambigu genitalya da olmadığından tanı genellikle tuz kaybettiren krizlerle konulmaktadır. Özellikle bu krizlerin önlenmesi ve mortalitenin azaltılması için erken tanı TK KAH tipinde ekstra önemlidir. Tarama testleri 17OHP ölçümüne dayanır. TK KAH formunda taramada 17OHP düzeyleri oldukça yüksek saptanırken, BV KAH grubu için test güvenliği daha düşüktür, NK KAH vakalarının bu test ile yakalanma oranı ise oldukça azdır (71,80).

2.5.1.1.4. 21-OHE'de Prenatal tanı ve tedavi

KAH'da prenatal tedavinin amacı, etkilenmiş dişi fetusta adrenal androjenleri baskılayıp, kuşku genital yapı oluşumunu engellemektir. Aynı zamanda prenatal tedavi postnatal adrenal sekresyonun supresyonunu kolaylaştırıcı bir etkidir. Bu amaçla anneye 7-8. gestasyon haftasında dekzametazon başlanır. Gebeliğin 10-12.gestasyon haftasında koryon villüs örnekleme ya da 15-16.gestasyon haftasında amniosentez ile fetüsün etkilenip etkilenmediği doğrulanır. Etkilenmemiş olan gebeliklerde tedavi kesilir. Bu yöntemlerin invaziv olması ve düşük riski taşıması nedeniyle son dönemde 6-7.gebelik haftalarından itibaren non-invaziv prenatal test ile anne kanından fetal DNA izolasyonu yapılabilmekte etkilenmemiş olan fetusların ve annelerin gereksiz steroid almaları önlenmektedir (71,81).

Prenatal tedavinin Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Derneği ve Lawson Wilkins Pediatrik Endokrinoloji Derneği'nin 2014'te yayınladıkları konsensusa göre endikasyonları: 1) kardeşleri veya birinci derece akrabaları arasında, DNA analizi ile klasik KAH'a özgü bir mutasyonun saptandığı hasta birey olması; 2) proband ile aynı babaya sahip olmak; 3) hızlı, doğru sonuç verecek genetik analiz olanağına sahip olmak; 4) tedaviye annenin son adet tarihine göre 9 haftadan daha kısa sürede başlanılmış olunması; 5) küretaj düşünülmemesi; 6) tedaviye uyum beklentisinin yüksek olması (82).

Prenatal tedavi en sık, KAH tanılı çocuğu bulunan anne-babanın gebelik nedeniyle başvurmasıyla başlanır. Böyle bir durumda yeni doğacak olan bebeğin etkilenmiş bir kız çocuğu olma ihtimali 1/8'dir. Anne veya babadan birinde klasik KAH tanısı olup, diğerinin

taşıyıcılık durumu bilinmediğinde KAH'lı bir kız çocuğunun doğma ihtimali ise %0,4'dür. Tüm bu oranlar göz önüne alındığında KAH tanılı bir çocuk sahibi olmak istediğinde diğer eşin de genotip ve hormonal değerlendirmesi yapılarak prenatal tedaviye başlanması oldukça önemlidir (83). Prenatal tedavi almış kızların %70'i normal veya normale yakın bir dış genital görüntü ile doğar (79). Ancak prenatal tedavinin anne ve fetus için ciddi yan etkilerinin olduğu bilinmektedir. Cushingoid görünüm, aşırı tartı alımı, stria, hiperglisemi, gastrointestinal rahatsızlık, akne, hirsutizm, duygu durum dalgalanmaları annede gözlenebilecek yan etkiler arasındadır. Prenatal tedavi almış fetuslarda ise kardiyak septal hipertrofi, hidrosefali, büyüme gelişme geriliği görülebileceği ve beyin gelişimini olumsuz etkileyebileceği yönünde çalışmalar mevcuttur (71,83).

2.5.1.1.5. 21-OHE'de Klinik Bulgular

KAH'da klinik tablo genellikle karmaşık ve bazı durumlarda hayatı tehdit edebilmektedir. Klasik KAH vakalarını NK KAH vakalarından ayıran en önemli özellik dışı bireylerde gözlenen ambigu genitalyadır (71).

Klasik vakalarda CYP21A2 enzim aktivitesi %5'in altında, TK tipte ise aktivite %1-2 civarındadır. 46,XX yenidoğanlarda enzim aktivitesindeki düşüklük sonucu artan androjenlere intrauterin aşırı maruziyet Prader skorlaması ile tanımlanan virilizasyon ve genital belirsizliğe yol açar. Bu bireylerde kliteromegali, labia majörlerde füzyon ve labioskrotal yapı, ürogenital sinüs gözlenebilirken iç genital organlar tamamen dışı (normal vagen, uterus, overler) yönünde gelişmektedir. Virilizasyon derecesi vakadan vakaya değişir ve mutasyonlarla virilizasyon derecesi arasında ilişki yoktur (71,79).

Klasik KAH vakalarında yaşamın 2-4.haftasında azalan mineralokortikoid üretimi sodyum kaybı ve potasyum retansiyonu ile azalan epinefrin üretimine bağlı hipoglisemi, hipotansiyon, kardiyovasküler kollaps ve ölüm görülebilir. Bu nedenle virilizasyon bulguları ile doğan ve gonadları palpe edilemeyen yenidoğanlarda 21-OHE hızlıca dışlanmalıdır (79). BV KAH formlarında ise enzim aktivitesi %2-5 aralığında olduğundan kortizol eksikliği ve hiperandrojenizme bağlı bulgular gözlenirken aldosteron sentezi genellikle etkilenmez, normal koşullarda tuz kaybı bulguları gözlenmezken sadece araya giren stres durumlarında sürrenal kriz riski mevcuttur (71). BV KAH formundaki 46,XX vakaları yenidoğan döneminde tanı alamaz ise yüksek androjenlerin etkisi ile erken pubik kıllanma, hızlı büyüme, ileri kemik yaşı ile fark edilirler. Dördüncü dereceden virilize olanlarda dış genital tümüyle erkek görünümde olabileceği için bu vakalar ise genellikle kriptorşidizm gibi palpe edilemeyen gonadlar nedeniyle hekime başvurabilirler (71,79).

46,XX vakalar özellikle ataerkil toplumlarda ya da tanı ve tedavide gecikilmiş 21-OHE olan ağır virilize dişi bireyler genellikle erkek fenotipte yetiştirilmektedir. Kız kimliğinde yetiştirilmiş olan vakalarda ise cinsiyet değiştirme, biseksüel ve homoseksüel eğilimleri saptanmış olup, altta yatan sebebin glukokortikoid süpresyon tedavisinin yetersiz kalması veya düzeltme operasyonunda gecikme olabileceği düşünülmektedir (71,84). Bu vakalar erken tanı konularak, aile doğru bilgilendirilip, dişi kimliğine 2 yaşından önce atandığında genellikle cinsiyet uyumunda ve fertilitenin korunmasında sorun yaşanmamaktadır. Ancak cerrahi düzeltmede amaç sinir koruyucu cerrahi ile cinsel işlevi de korumak olduğundan erken dönemde kliteromegali cerrahisi her zaman kozmetik açıdan tam düzeltme sağlamayabilir ve kozmetik cerrahi için ileriki yaşları beklemek daha uygun olabilir (71,85).

2.5.1.1.6. 21-OHE'de Tedavi

KAH tedavisinin amacı adrenal kriz ve virilizasyonu önlemek, büyüme ve gelişmenin mümkün olduğunca normal seyirde devamını sağlamaktır. Çocuklarda tercih edilen glukokortikoid türevi hidrokortizondur. Prednizon ve dekzametazon gibi daha potent ve yarı ömrü daha uzun glukokortikoidlerin yerine hidrokortizon kullanılması, glukokortikoidlerin büyüme durdurucu etkisini ve diğer yan etkilerini en aza indirir. Klasik KAH vakalarının tümünde ve semptomatik NK KAH vakalarında kullanılır. Tedavinin ana ilkesi fizyolojik dozun üzerinde glukokortikoid replasmanı ile ACTH ve CRH salınımını engelleyip adrenal steroid üretimini kontrol etmektir. Çocuklarda ve gençlerde fizyolojik kortizol sekresyonu 6 mg/m²/gün'e kadar çıkmaktadır. Bu nedenle 10-15 mg/m²/gün hidrokortizon 3 dozda verilir. Yenidoğanda ise günlük kortizol sekresyonu 7-9mg/m²/gün civarında olduğundan en az 6mg/gün (10-15mg/m²/gün) hidrokortizon verilmelidir (71,79).

Ateşli hastalık, gastroenterit, travma, cerrahi operasyon gibi organizmaya ek stres yükleyen durumlarda klasik KAH vakalarında yeterli kortizol cevabı oluşamayacağından oral alımı olanlarda günlük doz 3 katına çıkarılmalı, oral alımı iyi olmayan, dehidratasyon, hipotansiyon gibi bulguları olanlarda ise intravenöz hidrokortizon, sodyum süksinat ve hidrasyon tedavisi uygulanmalıdır. Klasik KAH tanılı vakaların preoperatif ve post operatif 24 saatlik dönemde glukokortikoid dozu 100 mg/m²/gün, 4 dozda olacak şekilde ayarlanır ve kademeli olarak eski dozuna inilir (79).

Tüm klasik KAH vakalarında yenidoğan döneminde mineralokortikoid tedavi de başlanmalıdır. Genellikle flodrokortizone 0.05-0.2mg/kg/gün dozda başlanan tedavi ihtiyaca göre 0.4mg/kg/gün e kadar çıkılabilmektedir. Aldosteron yetersizliğinden doğan kayıplardan dolayı tedaviye sodyum klorid de eklenmelidir (71,79).

Tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde 17-OHP, A, PRA, elektrolitler kullanılan en önemli göstergelerdir. Aşırı tedavinin doğurabileceği yan etkilerden hastaları korumak adına 3-4 ayda bir hormon, elektrolit düzeyleri, kan basıncı, fizik muayene bulguları ile yılda bir defa da kemik yaşı ve yıllık büyüme hızı değerlendirilmelidir (71,79).

2.5.1.1.7. 21-OHE'de Fertilité

Klasik KAH tanılı kadınlarda fertilité, hormonal, psikolojik, cerrahi düzeltme ve cinsel aktivite gibi birçok faktöre bağılı olarak azalmıştır. KAH tanılı kadınların %30-75'inde menstrüel düzensizlik ve anovulasyon vardır. Devamlı yüksek androjen ve P etkisine maruz kalınması üremeyi olumsuz etkilemektedir. İnfertilité sorunu yaşayan KAH tanılı kadınlarda glukokortikoid ve mineralokortikoid tedavisi ile spontan gebe kalma olasılığı artmaktadır (71). Erken dönemde yapılan vaginoplasti, kliteroplasti gibi cerrahi operasyonların sonucunda görülebilen idrar kaçırma, vajinal stenoz ve yetersiz introitus, anorgasmi, ağırlı ilişki ve kötü kozmetik gibi nedenler de doğurganlığın azalmasında rol oynayabilir. Bu nedenle bu vakalarda son yıllarda korunmuş inervasyon ve klitoral his ile vajinoplasti teknikleri iyileştirilmekte ve hasta memnuniyeti de bu ölçüde artmaktadır (86). KAH vakalarında psikososyal sonuçlar üzerine İsveç'te yapılan bir epidemiyolojik çalışmada 253'ü kadın 588 KAH vakası normal polpülasyon ile karşılaştırılmış ve özellikle TK formundaki kadınların normal polpülasyona göre evlilik oranı, cinsel birliktelik ve çocuk sahibi olma oranı düşük saptanmıştır (87). Sonuç olarak KAH tanılı kadınlarda fertilité büyük ölçüde genital rekonstrüksiyondaki cerrahi gelişmeler, erken ve uygun glukokortikoid ve mineralokortikoid tedavi, psikolojik destek ve çocuk uzmanlığından erişkin uzman bakımına geçişin düzenlenmesine bağılıdır (71).

2.5.1.2. 3β-Hidroksisteroid Dehidrogenaz Tip2 Eksikliği (3β-HSD2E)

3β-HSD2E oldukça nadir bir KAH formudur. Tüm KAH vakalarının %5'inden azını oluşturur ve canlı doğumlardaki tahmini prevalansı 1/1.000.000'dur (88). Hem adrenal bez hem de gonadlardaki steroidogenez etkilenmiştir (71).

2.5.1.2.1. 3β-HSD2E'de Genetik

3β hidroksisteroid dehidrojenaz enziminin 1p13.1'de lokalize aynı gen ailesi tarafından kodlanan iki izoenzimi vardır. Tip1 (HSD3B1) esas olarak plesanta, deri, prostat gibi periferik dokularda, tip2 (HSD3B2) ise adrenal korteks ve gonadlarad eksprese olur. Bildirilen tüm olgularda HSD3B2 mutasyonu tanımlanmıştır. HSD3B1 mutasyonlarının ise büyük ihtimalle ilk trimesterde plesantal P biyosentezinin önlenmesi sonucu düşük ile sonuçlandığı düşünülmektedir. 3β-HSD2E sonucu dişi fetusta virilizasyon gözlenirken, ciddi eksikliklerde

ise mineralokortikoid eksikliğine bağlı olarak yenidoğan döneminde akut sürrenal yetmezlik ortaya çıkar (71,88).

2.5.1.2.2. 3 β -HSD2E'de Biyokimya

HSD3B2 izoenzimi aldosteron, kortizol ve cinsiyet steroidlerinin sentezinde gereklidir. Bu enzim Δ 5 steroidleri (Preg, 17-OHPreg, DHEA) Δ 4 steroidlere (P, 17OHP ve A) çevirmektedir (71,88). HSD3B2 eksikliğinde serum Preg, 17-OHPreg, DHEA düzeyleri ile birlikte 17OHP düzeyi de artmış olarak bulunur. Bunun nedeni ise artmış olan P'nin periferik dokulardaki HSD3B1 ile 17OHP'na dönüştürülmesidir. Diğer Δ 4 steroidler de aynı mekanizma ile hafif yükselmiş olarak bulunabilir (88). 3 β -HSD2E'nin en iyi göstergesi ACTH testinde zirve 17OHPreg değerinin 150nmol/L (10000ng/dl)'nin üzerinde olmasıdır (71).

2.5.1.2.3. 3 β -HSD2E'de Klinik Bulgular

3 β -HSD2E'de klinik bulgular enzim eksikliğinin derecesine göre yenidoğanda tuz kaybı ve sürrenal yetmezlik ile ileri yaş kadınlarda sadece adet düzensizliğine kadar değişken olabilir. Ağır formlarda tuz kaybı, hiponatremi, hiperkalemi, renin yüksekliği, hipotansiyon, hipoglisemi ile bulgular 21OHE'ne benzer. Aynı şekilde çok az miktarda korunmuş enzim aktivitesi varlığında tuz kaybı gözlenmez (71,88). Yeni doğan taramasında saptanan 17OHP yüksekliği HSD3B1 periferik dönüşümü sonucu 3 β -HSD2E'de de görülebileceğinden bu vakalara 21OHE demek için mutlaka moleküler analiz yapılmalıdır (88,89).

46,XX bireylerde 3 β -HSD2E'de DHEA bir kısmı periferik HSD3B1 ile A'ya dönüşerek androjen sentezlenmekte ve bu olgularda hiperandrojenizme bağlı labia majörlerde füzyon ve kliteromegeli gözlenirken diğer KAH'lardan farklı olarak üretral orifis gelişiminde değişiklik gözlenmez (70,71,88). Ancak birdirilen olguların çoğunda CGB olmaması nedeniyle bu vakalar ya tuz kaybı ve adrenal kriz ile tanı almakta ya da tanı almadan kaybedilmektedir (71). Tuz kaybı gözlenmeyen vakalarda ise tanı ergenlik öncesi veya ergenlik sonrası herhangi bir dönemde oligomenore, hirsutizm, erken pubik kıllanma, primer amenore, adet düzensizliği gibi bulgularla konulabilir (71,88). HSD3B2 gonadal cinsiyet steroid sentezi için de gerekli olduğundan kadınlarda adet düzensizliği ve infertilite de gözlenebilir (71).

3 β -HSD2E'de ileriki yaşlarda boy kısalığı, obezite, osteoproz, kardiovasküler hastalıklar, psikososyal bozukluklara normal popülasyona göre daha sık rastlanabilmektedir. Over adrenal rest tümör ve adrenal tümör bildirilmiş olmasa da riskin arttığı bilinmektedir (71,88).

2.5.1.2.4. 3 β -HSD2E'de Tedavi

Tedavinin ana hedefi diğer KAH formlarında da olduğu gibi glukokortikoid ve mineralokortikoid replasmanıdır. Tuz kaybı ve adrenal kriz yönetimi TK-21OHE ile benzer şekilde hidrasyonun sağlanması, hipogliseminin düzeltilmesi ve IV hidrokortizon replasmanıdır. 3 β -HSD2E'de 21OHE'den farklı olarak biraz daha yüksek dozlarda (12-18 mg/m²/gün) glukokortikoid replasmanı gerekebilir. Bunun nedeni 3BHSD1 ile periferik dönüşüm sonucu daha fazla androjen sentezlenmesi ve supresyon için daha yüksek glukokortikoid dozlarının gerekmesidir (71,88). Gecikmiş puberte veya tamamlanmamış puberte olan olgularda cinsiyet steroidlerinin replasmanı da gerekebilir (71).

2.5.1.3. 11 β -Hidroksilaz Eksikliği (11 β -OHE)

CYP11B1 genindeki mutasyon sonucu gözlenen 11 β -OHE, 46,XX CGB'ye neden olan KAH içinde ikinci sıklıkta gözlenmektedir. Avrupa toplumunda KAH vakalarının %5'ini, orta doğudaki Müslüman ve Yahudilerde ise %15'ini oluşturur (71).

2.5.1.3.1. 11 β -OHE'de Genetik

CYP11B1 geni 8.kromozomun uzun kolu (8q21-q22) üzerinde aldosteron sentezinde görevli CYP11B2 geni ile oldukça yakın yerleşimli ve yüksek homolog özelliktedir (71,90). Bugüne kadar 11 β -OHE'ne sebep olan 130'a varan mutasyon saptanmıştır ve bu mutasyonların çoğu 2, 6, 7 ve 8. ekzonda bulunur (71,90,91). CYP11B1 mutasyonları önemli etnik özgüllük gösterirken, R448H, Q356X, G379V, T318M, c.53_54 insT, R454C, R448P ve R148X mutasyonları en sık gözlenenlerdir ve vakaların yaklaşık %40'ını oluşturur (71,92).

2.5.1.3.2. 11 β -OHE'de Biyokimya

11 β -hidroksilaz enzimi zona fasikülatada eksprese olur ve CYP11B1 izoenzimi ACTH'a yanıt olarak 11-deoksikortizolü kortizole çevirir. CYP11B2 izoenzimi ise anjiotensin2 ve potasyum seviyelerine yanıt olarak zayıf 11 β -hidroksilasyon, 18-hidroksilasyon ve 18 metil oksidaz aktivitesi ile DOC'u aldosterona çevirir. Bu nedenle 11 β -OHE'de hem kortizol hem de aldosteron sentezi bozulmuştur. Kortizol eksikliği sonucu artan ACTH'a yanıt olarak artan androjenler ve DOC'un etkisi ile dişi bireylerde virilizasyon ve hipertansiyon gözlenir (71). Tanı bazal veya ACTH uyarısı sonucu serumda artmış deoksikortikosteron, 11-DOC veya bunların tetrahidrometabolitlerinin 24 saatlik idrardaki artışının gösterilmesi ile konur (71,93).

2.5.1.3.3. 11 β -OHE'de Klinik bulgular

Klasik 11 β -OHE olan vakaların yaklaşık 2/3'ünde, deoksikortikosteron gibi mineralokortikoid etkili öncül hormonların artışına bağlı olarak yaşamın ilk yıllarından itibaren hipertansiyon saptanmaktadır. Kan basıncı yüksekliği hafif/orta düzeyde seyretmesine karşın vakaların bazılarında sol ventrikül hipertrofisi, serebrovasküler olaylar gözlenebilmektedir. Aynı zamanda hipokalemi, kas güçsüzlüğü ve kramplar da gözlenebilir. 46,XX bireylerde artmış androjen biyosentezi sonucunda virilizasyon bulguları, kliteromegali, değişik derecede labial füzyon, kriptoorşidizimli erkek görünümüne kadar değişebilir. Bu vakalarda aynı zamanda hiperandrojenizme bağlı hızlı boy uzaması, epifizlerin erken kapanması ve boy kısalığı, akne, prematür adrenarş görülebilmektedir (71,94).

11 β -OHE'nin, hipertansiyonun eşlik etmediği hafif virilizasyon ve erken puberte ile giden, klinik olarak polikistik over sendromuna benzeyen, non-klasik 11 β -OHE olarak adlandırılan daha hafif bir formu da mevcuttur. Bu gruptaki vakalarda enzim aktivitesi NK 21-OHE'de olduğu gibi % 15-40 gibi değerlerdedir (71,94,95).

11 β -OHE tanılı 46,XX vakalarda iç genitalya tamamen normal dişi yapısında ve fertilité mümkün olduğundan genellikle cinsiyet ataması dişi yönünde yapılması önerilmektedir (71). Erken dönemde yapılan düzeltmelerin olumlu olduğu yönünde görüşler olmasına karşın KAH tanılı bireylerin %25'nin kendilerini dişi olarak tanımlamadığı da göz önüne alınırsa düzeltme operasyonunun tipi ve zamanlaması konusunda acele edilmemesi gerektiği görüşü de doğmaktadır (96). 11 β -OHE tanısı geç konulan ve prader skoru yüksek olan vakalar erkek yönünde yetiştirilirse ileriki dönemde iç yapının çıkarılması gerekecektir (71).

2.5.1.3.4. 11 β -OHE'de Tedavi

11 β -OHE'nin tedavisinde 21-OHE ile benzer dozlarda hidrokortizon kullanılır. Kullanılan hidrokortizon ACTH baskılanması ile androjen ve mineralokortikoid üretimini azaltır, virilizasyon ve hipertansiyonun kontrol altına alınmasını sağlar. Hipertansiyonu kontrol altına alabilmek için kalsiyum kanal blokerleri ya da potasyum tutucu diüretikler gibi antihipertansiflerin kullanımı gerekebilir. Tansiyonun kontrolünde renin-anjiotensin sisteminin baskılanmış olması nedeni ile anjiotensin converting enzim inhibitörleri etkili olmaz (71,97,98).

2.5.1.4. P450 oksidoredüktaz (POR) eksikliği

POR eksikliği insanlarda sıklığı henüz bilinmeyen nadir bir KAH formudur. Her iki cinsiyette CGB ve iskelet deformateleri ile bulgu verir (71,93).

2.5.1.4.1. POR Eksikliğinde Genetik

POR geni 7. kromozom uzun kolunda 7q11.2'de lokalizedir (99). Şimdiye kadar tanımlanan POR mutasyonlarına ve klinik yansımalarına bakıldığında POR geninin CYP17A1, CYP21A2 ve CYP19A1 aktivitelerini farklı şekilde azaltabildiği gözlemlenmiştir. Bu nedenle POR varyantları her potansiyel P450 hedef enzim için ayrı ayrı incelenmelidir (100). Avrupalı vakalarda tanımlanan p.A287P POR mutasyonu CYP17A1 aktivitesini azaltırken CYP21A2 ve CYP19A1 aktivitesini etkilemezken, sıklıkla Japon vakalarda tanımlanan p.R457H mutasyonu ise CYP19A1 aktivitesini etkilemektedir. İskelet anomalisinin gözlenen mutasyonun şiddeti attıkça arttığı bilinmektedir (71,99,101,102).

2.5.1.4.2. POR Eksikliğinde Biyokimya

POR geninin enzimi 21-hidroksilaz (CYP21A2), 17 α -hidroksilaz/17,20 liyaz (CYP17A1) ve aromataz (CYP19A1) için NADPH'dan elektron vericisidir (103). POR eksikliğinde serum idrar steroidlerinin ölçümü CYP19A1 ve CYP21A2 eksikliği olsun veya olmasın, CYP17A1 eksikliği ile karakterizedir (71,102). POR eksikliğinde mineralokortikoid fonksiyonları normal iken ACTH stimülasyonuna kortizol yanıtı düşük-normal, 17OHP yüksek ve C19 steroid prekürsörleri artmıştır. İntrauterin yaşamda alternatif yolla androjen biyosentezi gerçekleşir ve dişi fetusta virilizasyona yol açar. Ancak postnatal dönemde virilizasyon bulguları gözlenmez. Mineralokortikoid düzeyleri normal, androjen düzeyleri düşük iken glukokortikoid eksikliği gözlenebilir (71,102).

Bazı gebelerde gözlenen hiperandrojenizm ve düşük östriol seviyeleri POR mutasyonu taşıyan bir fetus nedenli olabilir. Hiperandrojenizm androjenlerin fetüste 5 α aktivitesi ile indirgenememesi ve plasanta ile maternal seruma geçmesiyle açıklanabilir (68). CYP21A2 ve CYP17A1 aktivitesinin bozulmasının ortak göstergesi pregnenolon metaboliti olan pregnandiolün idrarda artışıdır. Maternal üriner steroid profili 12.haftadan itibaren prenatal taramada kullanılabilir (104).

2.5.1.4.3. POR Eksikliğinde Klinik bulgular

POR eksikliğinde 46,XX bireyler virilize olarak ve kuşkulu genitalya ile doğar ancak postnatal dönemde virilizasyon ilerlemez. Bunun nedeni ise arka kapı yolağının prenatal dönemde aktif olması sonucu artan DHT iken postnatal dönemde yolun etkinliği azalır ve iki cinsiyette de cinsiyet steroidlerinde eksiklik gözlenir. Pubertede dişiler genellikle ikincil cinsiyet karakterlerinde gecikme, hipergonadotropik hipogonadizm ve torsiyona meyilli büyük

over kistleri ile başvurabilir. POR eksikliği olan bir fetüs taşıyan gebelerde de hiperandrojenizme bağlı virilizasyon bulguları gözlenebilir (71).

POR eksikliğine sahip yenidoğanlar genellikle hastalığın bir parçası olarak tanımlanan ve Antley-Bixler Sendromu (ABS) fenotipi olarak adlandırılan iskelet anomalilerine sahiptir. Kraniofasiyal anomaliler, brakisefali, proptoz, koanal stenoz ve orta yüz hipoplazili kraniyosinostoz ve ciddi formlarda hidrosefali gözlenebilir. Diğer sık görülen iskelet anormallikleri ise radyo-humeröz sinostoz gibi büyük eklem sinostozu, femurların konjenital eğilmesi, uzun avuç içi, kamptodaktili, araknodaktili ve külbütör ayakları gibi el ve ayak malformasyonlarıdır. ABS iki şekilde ortaya çıkabilen bir iskelet anomalisi şeklindedir. İlki otozomal resesif kalıttır, her iki cinsiyette de CGB gözlenir ve POR mutasyonlarından kaynaklanır. İkincisi ise otozomal dominant kalıttır, steroid sentezi etkilenmez ve CGB gözlenmez, fibroblast büyüme faktörü reseptörü 2 (FGFR2) genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. POR eksikliğinde de sterol sentezindeki CYP enzimlerinin aktivitesi bozulur ve bunun sonucu olarak eklemlerde ve suturlarda retinoik asit birikimi sonucu ABS fenotipi oluşur (71,99,105).

Doğum sonrası hiperandrojenizm azalsa da genital fenotip Prader evre 1 ile 5 arasında değişebilir. Evre 4'e kadar olan vakalarda genellikle dişi cinsiyet ataması yapılırsa da evre 4/5 olan ileri virilize vakalarda erkek ataması yapıldığı ve sonrasında multidisipliner bir yaklaşım ile tekrar dişi kimliğe dönüş yapıldığı yönünde bilgiler mevcuttur (71).

2.5.1.4.4. POR Eksikliğinde Tedavi

POR eksikliğinin tedavisi endokrinoloji, genetik, ortopeni, kranial ve yüz cerrahisi uzmanları ile aile desteğinin de alındığı multidisipliner bir ekip çalışmasını gerektirir. Etkilenen vakaların yaklaşık %90'ında düşük doz glukokortikoid replasmanına, bunların %50'sinde devamlı replasman ihtiyacı duyulurken yaklaşık %50'sinde ise sadece stres durumlarında replasman gerekmektedir. Tedavinin şekli CGB varlığından bağımsız olarak ACTH uyarısına verilen kortizol yanıtına göre belirlenmelidir (71).

Dişi bireylerde ergenlikte hipergonadotropik hipogonadizm gözlenebildiğinden ikincil cinsiyet karakterlerinin gelişimi için östrojen replasmanı gerekebilir. CGB olan POR eksikliği vakalarında cerrahi düzeltme hem estetik hem de doğurganlığın sağlanması için önemlidir. İskelet deformitesi olan vakalarda hem fizik tedavi hem de cerrahi müdahaleler gerekebilir (71).

2.5.2.Fetoplasental Androjen Fazlalığı

2.5.2.1 Aromataz Eksikliği

Aromataz eksikliği 15q21.2 bölgesinde lokalize CYP19A1 genindeki mutasyonların neden olduğu, östrojen eksikliği ve androjen fazlalığı ile karakterize, 46,XX CGB'ye yol açan nadir bir durumdur. Aromataz enzimi androjenleri (C19 steroidler) östrojenlere (C18 steroidler) çevirir. Aromataz eksikliği olan fetüsü taşıyan gebede virilizasyon, 46,XX fetüste ise virilizasyon ve CGB gözlenebilir (71,106).

2.5.2.1.1. Aromataz Eksikliğinde Genetik

Aromataz enzimi 15q21.2 bölgesinde lokalize CYP19A1 geni tarafından kodlanır. Bu bölgedeki otozomal resesif geçişli missense, nonsense, delesyon ve insersiyon mutasyonları hastalığa neden olabilir. Şimdiye kadar hastalık ile ilişkilendirilen mutasyonların çoğu ekzon 5 ve ekzon 9'da saptanmıştır (71).

2.5.2.1.2. Aromataz Eksikliğinde Biyokimya

Aromataz enzimi A, T ve DHEAS'ı sırasıyla östron, östradiol ve östriole çevirir. İntrauterin dönemde fetal adrenal bez tarafından salgılanan DHEAS plasental östrojen üretimi için prekürsördür. Ancak aromataz eksikliğinde DHEAS'tan östrojen sentezlenemez ve T sentezine kayar, artan T da hem fetüste hem de gebede virilizasyona yol açar. Aromataz eksikliği olan vakalarda yaşamın ilk yıllarında bazal ve GnRH uyarısı sonucu FSH düzeyi normale göre yüksek iken, LH normal veya hafif yüksek, östron ve östradiol ise düşüktür. Bu vakalarda uzun süre yüksek FSH maruziyetine bağlı olarak overler polikistik görünüm alabilmektedir (71,106).

2.5.2.1.3. Aromataz Eksikliğinde Klinik bulgular

Aromataz eksikliği olan vakalarda klinik bulgular cinsiyet, yaş ve enzimatik aktiviteye göre değişmektedir (106). Aromataz eksikliğinde gözlenen intrauterin yüksek androjen maruziyeti dışı fetüste virilizasyon ve ambigus genitalyaya neden olur. Prepubertal dönemde genellikle asemptomatik olmakla birlikte FSH yüksekliği sonucu bazı kızlarda over kistleri ve bunlara bağlı karın ağrıları gözlenebilir. Ergenlik dönemindeki kızlarda ise gecikmiş puberte, hipergonadotropik hipogonadizm, multikistik overler, primer amenore, akne, hirsutizm, kliteromegali gözlenebilir. Östrojen eksikliği sonucu epifizlerde gecikmiş kapanma ile birlikte her iki cinsiyette anökoid vücut tipi, osteopeni ve osteoporoz gözlenebilir (71,106-108). Aromatize olamayan fetoplasental androjen öncülleri plasentada veya maternal periferik

dokularda T'ye dönüşerek maternal virilizasyona neden olur. Doğum sonrası annedeki virilizasyon belirtileri yavaş yavaş kaybolur ve androjen seviyeleri normale döner (106)..

Aromataz eksikliğinde intrauterin androjen maruziyetinin beyin virilizasyonuna etkisi konusunda çok fazla bilgi ve çalışma bulunmamakla birlikte 46,XX kromozom yapısındaki bu olgularda genellikle dişi cinsiyet ataması yapılmakta ve pubertede cinsiyet steroid replasmanı ile ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişimi sağlanmaktadır (71,109).

2.5.2.1.4. Aromataz Eksikliğinde Tedavi

Aromataz eksikliğinde östrojeni çocukluk yaşlarında düşük doz başlamak ile ergenlikte yerine koyma tedavisinin etkinliği ve yararı konusunda net bir fikir birliği yoktur. Ergenlikte başlanan yerine koyma tedavisi ile yüksek gonadotropinlerin baskılandığı, over kistlerinin gerileyerek menarşın sağlandığı ancak kemik sağlığını korumada vakaların yaklaşık yarısında yetersiz kaldığı gösterilmiştir (71). Yapılan bir çalışmada ise düşük doz östrojen tedavisinin erken yaşta başlanması ve ergenlikte arttırılması önerilmektedir. Çocukluk döneminde başlanılan düşük doz östrojen gonadotropinleri baskılamakta yetersiz kalsa bile normal kemik gelişimini olumlu etkilemektedir (108).

2.5.3. Maternal Hiperandrojenizm

2.5.3.1. Androjen salgılayan tümörler

Gebelik luteoması nadir görülen, selim seyirli, gebelikte ortaya çıkan ve doğum sonrasında kendiliğinden gerileyen bir durumdur. Luteoma teka hücre hiperplazisinden kaynaklanır ve androjen salgılayarak hem annede hem de bebekte virilizasyona neden olabilir. Bazen annede virilizasyon görülmeden sadece bebekte de virilizasyon olabilir (110). Aynı şekilde over kaynaklı Brenner tümörü, Krukenberg tümörü ve tekoma ile sürrenal kaynaklı tümörler de nadiren androjen salgılayarak dişi fetüste virilizasyona neden olabilir (111).

2.5.3.2. Androjenik ilaç kullanımı

Nonsteroidal sentetik östrojen olan dietilstilbesterol ve metabolitleri, 3BHSD enzimini inhibe ederek dişi fetusta virilizasyona ve ek konjenital anomalilere neden olabilir. Endometriozis tedavisinde kullanılan danazol (17 α -etiniltestosteronun 2.3D isoksazol türeği) ile de dişi fetuslarda virilizasyon bildirilmiştir. Aynı şekilde düşük tehdidi için geçmişte kullanılmış olan noretindon ve etisteron gibi progestinlerle de dişi fetuslarda değişik derecelerde virilizasyon bildirilmiştir (111-113).

2.5.4.Diğer nedenler

Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser sendromu (MRKHS) uterus hipoplazisi veya aplazisi ile vajinanın doğumsal yokluğu durumudur. Renal anomaliler ve iskelet anomalileri de değişik oranlarda MRKHS'ye eşlik edebilir. WNT2, WT1, PAX2, HOX ve PBX1 genlerinin MRKHS ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (114). WNT4 mutasyonu taşıyan olgularda hiperandrojenizm ve virilizasyon da gözlenebilir (115).

Müller kanal aplazisi, renal aplazi ve serviko-toraksik displazi birlikteliği MURCS sendromu olarak adlandırılmaktadır. Müller kanal hipoplazisi, fasiyo-aurikular-vertebral anomali birlikteliği Goldenhar sendromu; transvers vaginal septa, polidaktili birlikteliği McKusick-Kaufman sendromu olarak tanımlanmıştır (114).

Herlyn–Werner–Wunderlich sendromunda ise uterus didelfis, kör hemivajina, renal agenezi ve ortaklak gelişimi bozukluğuna bağlı olarak sağırılık görülebilir. Hastalar genellikle vajina tam tıkalı olduğu durumlarda hematokolposa bağlı pelvik ağrı ile gelirler (114,116).

İntrauterin hayatta gastrointestinal, üriner ve genital sistem ortak bir açıklık olan kloakadan gelişir. Bu nedenle hormonal bozukluklardan kaynaklanmayan gelişimsel cinsiyet gelişim bozukluğu olan olgularda eşlik edebilecek anomaliler açısından gastrointestinal sistem ve üriner sistem de taranmalıdır. Örneğin VATER'de vertebral anomaliler, trakea-ösefageal fistül ve/veya ösefagus atrezisi, renal veya radial anomaliler, sıklıkla kalp anomalileri (VACTERL) bir arada gözlenebilir. Bu malformasyonda anorektal anomaliler ile birlikte longitudinal vaginal septum, uterus didelfis ve müller kanal anomalileri de gözlenebilir (114).

Maternal alkol alımı ile birlikte klitoral hipertrofi gözlenen olgular bildirilmiştir (111). Organoklorlu pestisitler, poliklorlu bifeniller (PCB) ve alkil fenol polietoksilatlar östrojenik, antiandrojenik kısımları nedeniyle endokrin bozucular olarak adlandırılırlar ve CGB'ye yol açabilirler (117). Ayrıca bazı pestisitler plasental aromataz enzimini inhibe ederek dişi fetusta virilizasyon yapabilir (118).

2.6. 46,XY CGB

46,XY CGB kendi içinde testis gelişim bozuklukları, androjen sentez veya etkisinde yetersizlik, bazı sendromlar ve genetik anomaliler olarak gruplandırılmıştır. Testis gelişim bozukluklarında GD, OT-CGB ve testis regresyonu yer almaktadır (3). Androjen sentez bozuklukları içinde ise 5 α -redüktaz 2 enzim eksikliği, LH reseptör mutasyonları, 17 β hidroksisteroid dehidrojenaz eksikliği, 3 β hidroksisteroid dehidrojenaz 2 eksikliği, steroidojenik akut regülatör protein (StAR) mutasyonu, Smith-Lemli-Opitz sendromu yer

almaktadır. Bunun dışında kloakal anomaliler, izole hipospadias, persistan Müller kanal sendromu, kriptorşidizm gibi anomaliler de 46,XY CGB sınıfında yer almaktadır (2,3).

2.6.1. Testis Gelişim Bozuklukları

GD ve OT-CGB erkek yönünde cinsiyet gelişimi ve cinsiyet kromozom CGB kısmında anlatılmıştır.

2.6.1.1. Testiküler regresyon sendromu

Testiküler regresyon sendromu veya vanishing testis sendromu intrauterin testisin atrofisine bağlı olarak yokluğunu ifade eder. Spermatik kord yapılarının varlığı ve AMH varlığı intrauterin dönemde testis varlığının kanıtıdır (119). Kriptorşidizm vakalarının %5'inden azında vanishing testise rastlanır. Palpe edilemeyen testisi olan bireylerde vanishing testis sıklığı testis agenezisinden daha sıktır (119,120). Etiyolojide testis inişi esnasında torsiyon, vasküler tromboz ve enfarktüsün rol aldığı düşünülmektedir (119).

Testiküler regresyon sendromu genellikle tek taraflı testis yokluğu ile karakterizeyken bazen bilateral de olabilir. Genellikle inmemiş testis ile başvuran normal erkek fenotipte bireyler olmasına karşın intrauterin erken dönemde bilateral testis kaybı CGB'ye, mikropenis ve hipospadiastan tam dişi görünümüne kadar değişen dış genital yapıya yol açabilir (119).

Testiküler regresyon sendromu tanısı retroperitoneum veya internal inguinal halkadan çıkan kör uçlu spermatik kordun saptanması ile konur. Patolojik olarak testis veya paratestiküler yapılara ait fibrozis, distrofik kalsifikasyon, homosiderin birikimi gösterilebilir (119,121).

Tek taraflı veya bilateral vanging testis olan vakalarda pubertede kozmetik ve psikosoyal nedenlerle testis protezi tedavide düşünülebilir. Aynı zamanda atrofik yapılarda az miktarda da olsa germ hücresi saptandığı bildirildiği için testiküler kalıntıların da çıkarılması önerilmektedir. Bilateral vakalarda ise pubertede hipogonadotropik hipogonadizm görülebilir ve T replasman tedavisi gerekebilmektedir (119,122).

2.6.2. Androjen Sentez veya Etkisinde yetersizlikler

2.6.2.1. Androjen sentez bozuklukları

Leyding hücreleri intrauterin 7.ve 8.haftalarda belirmeye başlar ve 18.haftaya kadar sayıları giderek artar. Yaklaşık olarak 12.haftada human koryonik gonadotropin (hCG) reseptörleri leyding hücrelerinde görülmeye başlar. Dış genital yapının şekillendiği 10.hafta ile 20.hafta arasında plasentadan salgılanan hCG leyding hücrelerinden T salgılanmasını sağlar. 20.gebelik haftasından sonra ise hipofizer LH T salınımının temel belirleyicisi olarak görev

almaya başlar. LH salınımı ile üretilen T fallik büyüme ve testislerin inguinal kanala inişinden sorumludur. Hedef dokuda T, 5α -redüktaz enzimi ile DHT'ye dönüştürülür. Prostat, ürogenital sinüs ve dış genital yapıların erkek yönünde gelişiminden DHT sorumludur. Wolf kanallarının erkek iç genital yapılarına farklılaşması ise T etkisi ile olur (8).

2.6.2.1.1.LH reseptör mutasyonu

Lüteinizan hormon /koryogonadotropin hormon reseptörü (LHCGR) G-protein coupled reseptör1 ailesine aittir. LHCGR kromozom 2p21 üzerinde bulunur ve 11 ekzon ile 10 introndan oluşur. Bu gen üzerinde LH/hCG'nin reseptöre bağlanmasında, sinyal aktarımında azalma ile sonuçlanan, otozomal resesif geçişli homozigot veya bileşik heterozigot mutasyonlar tanımlanmıştır (123). LHCGR genindeki inaktive edici mutasyonlar sonucunda leyding hücre farklılaşması ve T üretimi bozulur, 46,XY CGB ve leyding hücre hipoplazisi gözlenirken, 46,XX bireylerde ise sekonder cinsiyet karakterlerinin gelişimi normalden LH yüksekliği, amenore ve infertilite gözlenebilir (124).

46,XY bireylerdeki LHCGR inaktive edici mutasyonları komplet (tip1) ya da parsiyel (tip2) olabilir. Tip 1 leyding hücre hipoplazisinde T sentezi tamamen kesintiye uğrar, dış genital yapı kör vajen ile tamamen dişi görünümündedir. Wolf kanalları T olmadığından normal erkek iç genital yapılarına farklılaşamaz, epididim ve vas deferans rudimenter yapı halindeyken, leyding hücresi bulunmayan, seminifer tübül yapısının gözleendiği, normalden küçük ve inmemiş testis yapısı gözlenir. Sertoli hücreleri ve AMH üretimi normal olduğundan müllerian yapılar geriler. Laboratuvarında gonadotropinler artmış, T düşük, LH/FSH oranı artmış, hCG uyarısına yanıtızlık gözlenir. Tip 1 leyding hücre hipoplazisinde beyin virilizasyonu da olmadığından bu vakalarda dişi cinsel kimlik benimsenmektedir (124-127).

Tip2 parsiyel leyding hücre hipoplazisinde ise etkilenmenin şiddetine göre daha geniş bir klinik spektrum gözlenebilir. Çoğu vaka erkek fenotipteyken, mikropenis, hipospadias, kriptorşidizm gözlenebilir. Ergenlikte ise yetersiz virilizasyon ile normalden küçük testis ve penil büyümede yetersizlik gözlenebilir (124,128).

2.6.2.1.2. Konjenital lipoid adrenal hiperplazi

Adrenal bez ve gonadlarda steroidogenez kolesterolün StAR tarafından mitokondri içine alınması ile başlar. StAR mutasyonlarında glukokortikoid, mineralokortikoid ve cinsiyet steroidlerinin sentezi bozulur, vakalarda tuz kaybı ve adrenal kriz ile birlikte 46,XY bireylerde yetersiz virilizasyon sonucu dişi fenotip gözlenirken, adrenal bezlerde kolesterol ve esterlerinin birikimi sonucu büyüme gözlenir (129-131). Ayrıca geç infantil ya da çocukluk çağında akut

adrenal kriz ile başvurabilen non-klasik lipoid adrenal hiperplazi de son yıllarda tanımlanmıştır. Burada glukokortikoid eksikliği genellikle iki yaşından sonra gözlenirken, mineralokortikoid ve cinsiyet steroid sentezinde de orta derecede kusur vardır. Adrenal bezde kolesterol birikimi sonucu gözlenen lipotoksisite adrenal kriz gelişimini hızlandırabilir (132). P450scc mutasyonları da klinik olarak StAR mutasyonlarına benzer ancak burada adrenal bezlerde lipid birikimi ve hiperplazi gözlenmez (131).

Konjenital lipoid adrenal hiperplazi otozomal resesif kalıtlı ve StAR geni 8p11.2 kromozomu üzerinde yer almaktadır. Bu gene ait mutasyonlar Avrupa ve Amerika'da oldukça nadir gözlenirken, Japonya ve Kore'de diğer toplumlara göre daha yaygın gözlenir (129-130).

2.6.2.1.3.Kolesterol yan zincir ayrılma mutasyonu (CYP11A1)

Steroid hormon biyosentezi, mitokondri iç membranında kolesterol yan zincir ayrılma enzimi (CYP11A1 geni tarafından kodlanan P450scc) tarafından başlatılır. Tam P450scc eksikliği primer adrenal yetmezlik ve 46,XY CGB'ye yol açarken kısmi eksikliklerde değişken derecede adrenal ve gonadal yetmezlik gözlenebilir (70). P450scc eksikliğinin klinik ve laboratuvar bulguları lipoid KAH ile tamamen aynıdır ve ayrımı ancak genetik analiz ile yapılabilir. P450scc eksikliğinde enzim aktivitesi ve hastalığın klinik progresyonu arasında bir ilişki bulunmaz, çok düşük enzim aktivitesi varlığında bile tamamen normal erkek dış genitalyasına sahip olabilir. Genital fenotip ve normal pubertal progresyona erişme kabiliyetine bakılmaksızın gonadal yetmezlik riski vardır ve erkek vakalarda TART gelişebilir (133). Parsiyel P450scc eksiklikleri kendini geç başlangıçlı adrenal yetmezlik veya 46,XY bireylerde TART ile gösterebilir (134).

2.6.2.1.4 3β OH steroid dehidrogenaz 2 mutasyonu (HSD3B2)

3β-HSD2E'deki biyokimya genetik ve tedavi kısmı daha önce ele alındığından burada sadece 46,XY bireylerde gözlenen klinik bulgular ve farklılıklara değinilecektir.

3β-HSD2E'de hem adrenal hem de gonadal steroidogenezin bozulmasına bağlı olarak tuz kaybı ve adrenal kriz ile birlikte genotip olarak erkek olan vakalarda bifid skrotum, hipospadias, mikropenis ve inmemiş testisten tamamen dişi fenotipe kadar değişen dış genitalya gözlenebilir. Parsiyel eksikliklerde tuz kaybı gözlenmezken dış genitalya değişik derecede etkilenebilir (88). Erişkin 3β-HSD2E olan erkeklerde HSD3B1 tarafından artan prekürsörlerden setezlenen A ve T'nin periferik aromatzasyon ile östrojene dönüşümü sonucu jinekomasti gelişebilir. T replasman tedavisi negatif geri bildirim ile gonadotropinleri baskılayarak jinekomasti gelişimini önleyebilir (88,135). 3β-HSD2E'de azalmış cinsiyet steroidleri ile

birlikte spermatogenezde azalma ve infertilite bildirilmesine karşın erken tanı ve tedavi uygulanan vakalarda yardımcı teknik kullanılmadan çocuk sahibi olan vakalar da bildirilmiştir. 21OHE'de olduğu gibi 3 β -HSD2E'de de testislerde TART gelişebilmekte ve bu nedenle belirli aralıklar ile testis USG takibi önerilmektedir (88,136).

2.6.2.1.5 P450 oksidoredüktaz eksikliği

POR eksikliği insanlarda sıklığı henüz bilinmeyen nadir bir KAH formudur. Her iki cinsiyette CGB ve iskelet deformiteleri ile bulgu verir (71,93). POR eksikliğinin genetik, biyokimya, laboratuvar özellikleri ve tedavisi daha önce anlatıldığından burada sadece 46,XY karyotipli bireylerdeki farklılığa değinilecektir.

POR eksikliği her iki cinsiyette de iskelet deformitesi ve CGB yapabilmesine rağmen genellikle 46,XX bireylerde 46,XY bireylere göre CGB'ye daha sık rastlanmaktadır. Vakalarda mutasyonun şiddetine göre dış genital görünüm hipospadias, bifid skrotum, mikropenis, kriptorşidizm gibi bulgulardan tamamen dişi fenotipe kadar değişken olabilir (137). Erkeklerdeki yetersiz virilizasyon P450C17'nin 17,20-liyaz aktivitesindeki azalma ile androjen üretiminin azalmasına yol açmasıyla açıklanmaktadır (138).

2.6.2.1.6. 17 β -OH steroid dehidrogenaz eksikliği (HSD17B3)

17 β -OH steroid dehidrogenaz enzimi, fetal testislerde A'nın T'ye dönüşümünden sorumludur. Bu enzimin eksikliğinde 46,XY bireylerde mikropenis, hipospadias gibi bulgulardan tamamen dişi fenotipte dış genital yapı görünümüne kadar değişen CGB gözlenebilir (139-141). HSD17B3 geni 9q22 kromozomu üzerindedir ve buradaki homozigot veya bileşik heterozigot mutasyonlar enzim eksikliğine neden olabilir. Şimdiye kadar yanlış anlamlı, delesyon, çerçeve kayması şeklinde birçok mutasyon tanımlanmış ve aynı ailedeki aynı mutasyona sahip kişilerde farklı fenotipler bildirmiştir. Bu da spesifik mutasyon tipi ile spesifik fenotipin ilişkili olmadığını destekler (142).

Dişi yetiştirilmiş bir bireyde, inguinal herni, kliteromegali, tek üretral açıklık ile müller yapılarının yokluğunda 17 β HSD-3 eksikliğinden şüphelenilmelidir. Erken tanı almayan olgular ergenlik döneminde virilizasyon ve primer amenore ile başvurabilirler. Klinik olarak androjen reseptör mutasyonu ve 5 α -redüktaz eksikliği ile karışabilir (140,143). Tanıda bazal veya hCG ile uyarılmış T/A oranının 0,8'in altında olması 17 β HSD-3 eksikliğini desteklese de leyding hücre hipoplazisi, testiküler disgenezi gibi T sentezinin bozulduğu diğer durumlarda da T/A oranı düşük bulunabilir. DHEA seviyesi yüksek, DHT düşük, normal veya yüksek olabilir. Laboratuvar değerleri her ne kadar yol gösterici olsa da kesin tanı moleküler genetik analiz ile

mutasyonun gösterilmesi ile konulur (140,144). Dişi kimlik ile yetiştirilmiş olan olgularda dişi yönde cerrahi düzeltme ile birlikte gonadlardaki yüksek germ hücreli tümör riski nedeniyle gonadekomi, ergenlik döneminde östrojen replasmanı önerilir. Eğer erkek kimlik ile yetiştirecekse de cerrahi düzeltme ile birlikte T replasmanı önerilir (140).

2.6.2.1.7. 17 α -hidroksilaz eksikliği

17 α -hidroksilaz eksikliği nadir görülen bir KAH formudur. Tahmini insidansı 1/50.000 canlı doğum ve tüm KAH vakalarının %1'i gibidir. Hastalığa neden olan enzimi kodlayan CYP17A1 genindeki mutasyonlar 17-OHP'nin Preg dönüşümünü katalize eden kortizol ve seks steroidlerinin sentezi için anahtar enzimdir (145).

Enzim aktivitesindeki yetersizlik sonucu artan Preg, progesteron, 11-DOC ve kortikosteron, mineralokortikoid etkiye yol açarak hipertansiyon ve hipokalemi ile sonuçlanır. Artan DOC ve düşük renin konsantrasyonu hipertansiyona, androjen ve östrojen eksikliği ise 46,XY X-CGB'ye her iki cinsiyette ise pubertede ikincil cinsiyet karakterlerinin gelişiminde yetersizliği yol açar. 46,XY bireylerde dış genital yapıda yetersiz vilizasyon ve kuşku genetal gözlenirken AMH sentezi normal olduğundan iç genital yapının gelişimi normaldir. Tam eksikliklerde dış genital dişi görünümde olup, gecikmiş ergenlik, hipergonadotropik hipogonadizm, primer amenore, hipertansiyon, hipokalemi ile tanı alabilir (146,147).

17OHE'de vakaların %10-15'i normotansif olabilirken bazı vakalar ise hipertansiyon etiolojisinin araştırılması sırasında teşhis edilebilir. Bu vakalarda hidrokortizon tedavisinin yanında tansiyon kontrolü için kalsiyum kanal blokerleri hatta dirençli HT varlığında spirinolakton kullanılmaktadır (148,149).

CYP17A1 geni, kromozom 10q24.3 üzerinde bulunur ve OR kalıttır. Şimdiye kadar CYP17A1 genindeki 100'den fazla hastalık yapıcı mutasyon (nokta mutasyonları, küçük delesyonlar/insersiyonlar, duplikasyonlar, çerçeve kayması mutasyonları ve nadiren büyük delesyonlar) tanımlanmıştır (145).

Bazı ülkelerde bazı mutasyonların sık görülmesi mutasyonun kurucu etkisiyle hastalığın yüksek prevalansına da katkıda bulunduğu sonucunu doğurabilir. Brezilya'da c.1084C> T (p.R362C) ve c.1216T> C (p.W406R) mutasyonları sıkken, Çin'de anlamsız (nonsense) c.987C> A (p.Y329 *) mutasyonu ve p. (D487_F489) 'un c.1459_1467delGACTCTTTC delesyonu vakaların% 80'inden fazlasında gösterilmiştir. Ancak aynı mutasyona sahip vakalarda hastalığı şiddeti farklı olabilmektedir (150,151). Türkiye'nin güneydoğusundaki iki ailede ekson 1-6'da

büyük gen delesyonu tespit edilmiştir, bu da bu mutasyonun Türkiye için kurucu bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir (152,153).

2.6.2.1.8. 5 α -redüktaz eksikliği

5 α -redüktaz enzimi T'nin DHT'ye dönüşümünden sorumludur. Tip1 (SRD5A1) ve tip2 (SRD5A2) olmak üzere iki izoenzimi bulunur. Kromozom 5p15'te ifade edilen tip1 puberte döneminde aktive olurken, 2p23'te ifade edilen tip2 fetal dış genital yapının erkek yönünde farklılaşmasından sorumludur (154).

5 α -redüktaz tip2 eksikliği SRD5A2 genindeki delesyon ve mutasyonlar sonucu 46,XY bireylerde CGB'ye neden olur. SRD5A2 geni 2p23 kromozomunda lokalize olup 5 ekzon ve 4 introndan oluşur. Şimdiye kadar tüm ekzonlarda toplam 60'tan fazla mutasyon bildirilmiş olmakla birlikte en fazla 1. ve 4.ekzon mutasyonları bildirilmiştir. Akraba evliliği sık olan toplumlarda genelde mutasyonlar homozigot rastlanırken birleşik heterozigot mutasyonlar da bildirilmiştir (154,155).

5 α -redüktaz eksikliğinin fenotipik bulgularının değerlendirilmesinde Sinnecker ve arkadaşları tarafından geliştirilen sınıflama kullanılmaktadır. Bu sınıflamaya göre tip1 tamamen erkek fenotipte iken tip 5 tamamen dişi fenotiptedir (156). Klinik bulgular 5 α -redüktaz enzim eksikliğinin derecesine göre farklılık gösterebilmektedir. Tamamen dişi görünümde olabileceği gibi, mikrofalus ve değişen derecelerde hipospadias, bifid skrotum, kliteromegali ile kuşkulu genital yapıda veya tamamen erkek görünümde olabilmektedir. Testisler çoğu zaman inguinal kanallarda, labia majora veya skrotumda bulunur (154,156). Testis gelişimi, T ve AMH sentezi normal olduğundan iç genital yapı gelişiminde Müller yapıları regrese olur ve Wolf kanallarının gelişimi normaldir. Pubertede T düzeyi artışı ile virilizasyon ve sekonder cinsiyet karakterlerinin gelişimi gözlenir. Dış genital yapısı tamamen dişi görünümde olan ve dişi kimliği ile yetiştirilen olgular pubertede ses kalınlaşması, kliteromegali, artan kas kitlesi ve amenore ile tanı alabilirler. 5 α -redüktaz eksikliği olan 46,XY bireylerin sperm sayıları normal olduğundan fertilitate korunabilir (154).

5 α -redüktaz eksikliğinin tanısında bazal veya hCG uyarı testi ile T/DHT oranının yüksek (>17) bulunması 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 -redüktaz eksikliği lehine değerlendirilebilir (154,157-160). Abacı ve arkadaşlarının Türkiye'deki çalışmalarında bazal T/DHT oranının duyarlılığının tüm gruplarda %90'ın altında

olduğu, uT/uDHT oranının ise minipubertede $\geq 8,5$ alındığında duyarlılığın %92,9, prepubertal dönemde ≥ 10 alındığında %89,7, pubertal dönemde >17 alındığında ise %100 olduğu saptanmıştır (161). Ancak yine de duyarlılığın değişken olması nedeniyle 5 α -redüktaz eksikliğinin kesin tanısı SRD5A2 geninde mutasyonun gösterilmesi ile konulabilir (155).

5 α -redüktaz eksikliği olan ve kadın kimliği ile yetiştirilen geç tanı konulan olgularda ergenlikte virilizasyon, ses kalınlaşması, erkek tipi kas gelişimi ile erkek kimliğinin benimsenmesi ve cinsiyet değiştirme oranları oldukça fazladır. Bunun nedeni büyük oranda intrauterin ve postnatal dönemde T sentezi normal olduğundan beyin virilizasyonunun normal gelişimidir. Bu vakaların mümkün olan en erken dönemde tanınması, genital görünüm baskın olarak dişi görünümde olsa dahi androjen tedavisine yanıtın değerlendirilmesi, yapılacak düzeltme operasyonlarının başarısı, fertilitate durumu ve içinde bulunduğu sosyo kültürel çevre ile birlikte kapsamlı olarak değerlendirilmesi ve mümkün olan vakaların erkek cinsiyet ataması yapılması önerilmektedir (141,155,162). Erkek kimlik ataması yapılanlarda orşiopeksi ve hipospadias onarımı ve fallus gelişimi için DHT desteği önerilmekteyken, dişi kimlik ataması yapılanlarda virilizasyonu önlemek için prepubertal dönemde gonadektomi ve pubertede östrojen replasmanı önerilmektedir (141,162).

5 α -redüktaz eksikliğinde iç genital gelişim ve T sentezi normal olmasına karşın fertilitenin azalması; düzeltilmemiş kriptorşidizm nedeni ile spermatogenezin bozulmasına, prostatın yetersiz gelişimi nedeni ile semen hacminin ve prostat spesifik antijenin az olmasına bağlı sıvılaşmasının ve sperm hareketliliğinin yetersizliği ile normalden küçük fallusla ilişkilendirilmektedir (162).

2.6.2.2. Androjen Etkisinde azalma

2.6.2.2.1. Androjen duyarsızlık sendromu (ADS)

ADS Xq11-q12 bölgesinde yer alan androjen reseptör genindeki (AR) mutasyonlardan kaynaklanan, X'e bağlı resesif geçiş gösteren ve değişik derecede androjen direnci sonucu 46,XY bireylerde gözlenen CGB'nin en sık nedenlerindedir (7).

Normal erkek fenotipinde virilizasyon 8. ve 14.gelibek haftaları arasında androjenlerin AR üzerinden etkisini göstermesi sonucu gerçekleşir. T Wolff kanallarından epididim, vas deferens ve seminal veziküllerin gelişmesinden sorumluyken, DHT ürogenital sinüsten prostat, penis ve skrotumun gelişiminden sorumludur. Ergenlik döneminde ise adrenal ve over androjenleri kadınlarda pubik ve aksiller kıllanmayı, adrenal ve testiküler androjenler sesin kalınlaşması,

erkeklerde penisin gelişimi ve erkek tipi kıllanmayı kontrol eder. Bu nedenle AR'ündeki herhangi bir fonksiyon kaybı yetersiz virilizasyon ile sonuçlanır (163).

ADS, androjen duyarsızlığının derecesine göre üç ana kategoriye ayrılabilir: dış genital yapının tamamen feminizasyonu ile karakterize tam ADS (TADS); değişken klinik prezentasyona sahip kısmi ADS (KADS) (çoğunlukla kadın, esas olarak erkek veya belirsiz dış genital bölge); erkek dış genital yapıda hafif virilizasyon kusuru (koronal hipospadias gibi) ve bozulmuş pubertal virilizasyonu ile karakterize hafif ADS (HADS) (7,163).

2.6.2.2.1.1. Tam androjen duyarsızlık sendromu (TADS)

TADS insidansı, moleküler tanı ile doğrulanan 1/20.000 ila 1/64.000 canlı erkek doğum arasında değişmektedir. TADS vakaları androjen yanıtı hiç olmadığından 46,XY karyotipi ve inmemiş testisleri olan normal kadın dış genital görünümüne sahip, kısa ve kör sonlanan vajen ile doğarlar. Wolf yapıları ve prostat gelişimi yoktur. Bu bireylerde dış genitalde cinsiyet ile ilgili şüphe bulunmadığından genelde geç tanı alırlar. İnguinal herni, labial majörlerde şişlik, pubertede aksiller ve pubik kıllanmanın olmaması genellikle doktora başvuru nedeni olabilir. T'nin periferik dönüşümü nedeni ile meme gelişimi vardır. Herhangi bir nedenle yapılan amniyosentezle 46,XY kromozom yapısı saptanmasına rağmen ultrasonografide dişi fenotipte görünümü ile antenatal tanı alan vakalar da mevcuttur (7,163-165).

2.6.2.2.1.2. Kısmi Androjen Duyarsızlık Sendromu (KADS)

KADS sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte en az TADS kadar yaygın olduğu tahmin edilmektedir. KADS vakalarında dış genital görünüm baskın olarak dişi, yetersiz virilizasyon, kliteromegali hafif labial füzyondan baskın olarak erkek, mikropenis, hipospadias, kriptorşidizme kadar değişken olabilir. Testis inguinal kanal veya labiskrotal kıvrımlarda iken, Wolf kanallarında kısmi veya tam gelişim gözlenir. Duyarsızlık derecesi arttıkça, testislerdeki germ hücre sayısı azalır ve azospermi gelişir. Pubertede yetersiz virilizasyon ile kısa fallus boyutları gözlenirken, androjenlerin periferik dönüşümü sonucu belirgin jinekomasti izlenebilir (7,166).

2.6.2.2.1.3. Hafif Androjen Duyarsızlık Sendromu (HADS)

HADS'da dış genital genellikle normal erkek görünümündeyken bazen basit koronal hipospadias gibi anomaliler gözlenebilir. Pubertede yetersiz virilizasyon, jinekomasti, tiz ses, pubik kıllanma yetersizliği, impotans gözlenebilir. Bu vakalar genellikle azospermi ve infertilitesi olan erkeklerde yapılan genetik analiz sonucunda AR geninde mutasyonun saptanması ile tanı alırlar (167).

2.6.2.2.1.4. KADS benzeri

Son dönemde fenotipik ve laboratuvar özellikleri KADS gibi olan ancak AR geninde mutasyon saptanmayan vakalar tanımlanmaktadır. Bu vakaların bir kısmında SRD5A2, 17BHSD3, SF-1 ve MAMLD1 genlerinde mutasyon saptanabilirken bir kısmında herhangi bir mutasyon gösterilememektedir (168). TADS vakalarında %95'e yakınında patojenik mutasyon gösterilebilirken, KADS vakalarında bu oran %28-73 arasındadır (169). Özellikle sporadik olguların %85-90'ında mutasyon saptanmayabilir (170). Bu durum transkripsiyonda görevli ko-regulatör ve ko-aktivatör protein mutasyonları sonucu AR'de işlev kaybı ile açıklanmaktadır. Bazı vakalarda da ne AR ne de ko-regulatör ve ko-aktivatör protein de mutasyon saptanmaz bu vakalarda yeni nesil dizileme yöntemleri ile daha fazla geni inceleyecek şekilde daha kapsamlı analizler ve fibroblast kültürlerinde AR bağlanma kapasitesinin incelenebileceği fonksiyonel çalışmalar önerilmektedir. Fenotipik özellikleri KADS gibi olan ancak mutasyon saptanmayan bu vakalar KADS benzeri olarak adlandırılmaktadır (168). Herald ve arkadaşlarının 52 KADS vakasını değerlendirdikleri çalışmalarında vakaların %44,2'sinde fenotipik ve laboratuvar olarak KADS gibi olmasına rağmen AR geninde mutasyon saptanmadığını bildirmişlerdir. Çalışmadaki vakaların tamamı erkek kimliğinde yetiştirilmiş, başvuru şikayetleri ise mutasyonu gösterilen grup ile benzer olarak kuşkulu genital, hipospadias, mikropenis, inmemiş testis iken bu grupta jinekomastinin mutasyon olan gruba göre belirgin az olduğu bildirilmiştir (171).

2.6.2.2.1.5. ADS'de genetik

AR geni X kromozomunun (Xq11-13) uzun kolunda bulunur ve şimdiye kadar AR gen mutasyonları veri tabanına göre ADS ile ilişkilendirilen 900 farklı mutasyon tanımlanmıştır (172). ADS'li vakalarda esas olarak dört tip mutasyon gözlenebilir: stop kodonu veya aminoasit değişikliği ile sonuçlanan nokta mutasyonu, çerçeve kaymasına yol açan insersiyon veya delesyonlar, komplet veya parsiyel gen delesyonları, RNA'nın okunmasını değiştiren intronik mutasyonlar. En sık ekzon 4 ve 5 te mutasyon bildirilmiş olmakla birlikte ekzon 4 mutasyonları hem TADS hem de KADS ile ilişkilendirilmekteyken ekzon5 mutasyonları daha çok TADS ile ilişkilendirilmektedir. TADS'li vakaların %95'ten fazlasında AR mutasyonu saptanabilirken bunların yaklaşık %70'i maternal kalıtılan %30'u ise de novo mutasyondur (163,172).

2.6.2.2.1.6. ADS'de takip ve tedavi

ADS'de LH ve T seviyesi yaşamın ilk aylarında normal veya hafif normalin üstündeyken puberteye kadar normal seviyelerdedir. Pubertede ise LH yükselerek T seviyesini

arttırır ve artan T östrojene aromatize olur. Pubertede artan östrojen de meme gelişimine neden olur. Hopatalamo-hipofizer düzeyde de androjen direnci olduğundan LH normalden yüksektir. AMH düzeyleri normal olmasına karşın Müller kalıntılarının olduğu vakalar da bildirilmiştir (166,173).

TADS'da dış genital yapı tamamen dişi görünümde olduğundan hemen tüm vakalar dişi kimliği ile yetiştirilir. Bu vakalarda testis germ hücreli tümör riskinde artış olduğundan gonadlar çıkarılmalıdır. Ancak gonadektominin en azından ergenliğe kadar ertelenmesi, T'nin periferik aromatisasyonundan kaynaklanan östradiol sayesinde spontan pubertal gelişim sağlanabilir. İnvazin kanser riskinin yaşla birlikte artması ve prepubertal dönemde saptanan olguların çoğunun non invaziv lezyonlar olması nedeni ile ADS'li vakalarda gonadektominin yakın klinik takip ile puberte sonrasına ertelenmesi önerilmektedir (163,174). Bilateral gonadektomi sonrası hipoöstrojenizm semptomlarını önlemek, pubertal yaştan önce cerrahi yapılmışsa pubertal gelişmeyi indüklemek, gonadektomi sonrası ikincil cinsel özellikleri korumak, osteoporoz gelişimini önlemek ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi için östrojen replasman tedavisi gereklidir (163). Vajinal uzunluk normalden kısa olduğundan bu olgularda disparoni olmaması için puberte sonrasında vajinal dilatasyon gerekebilir. TADS'lı vakalarda kadın kimliğinden memnuniyetsizlik ve cinsiyet değişim isteği çok rastlanmazken bu vakaların yönetiminde medikal, cerrahi ve psikoseksüel sonuçlar oldukça başarılıdır (175).

KADS vakalarında dişi dış genital yapı baskınsa yaklaşım TADS'da olduğu gibidir. Ancak erkek fenotip baskın ise cinsiyet tayininde multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. Bu vakalarda T tedavisine yanıtı değerlendirmek hem pubertedeki gelişimi öngörmeye hem de cerrahi düzeltme öncesinde fallusun büyütülmesinde faydalıdır (3).

HADS'li olgularda ise genellikle infertilite nedeniyle tanı aldıklarından cinsiyet seçimibir sorun teşkil etmez. Bu vakalarda infertiliteye yönelik yardımcı üreme teknikleri tedavinin temel yaklaşım şeklidir (167).

Bilateral gonadektomi sonrası hipoöstrojenizm semptomlarını önlemek, pubertal yaştan önce cerrahi yapılmışsa pubertal gelişmeyi indüklemek, gonadektomi sonrası ikincil cinsel özelliklerini korumak, osteoporoz gelişimini önlemek ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi için östrojen replasman tedavisi gereklidir (163).

2.6.3.Diğer nedenler

Persistan Müller kanalı sendromunda AMH veya reseptörünü kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucunda 46,XY bireylerde müller kanalları gerileyemez ve Wolf kanalları ile

birlikte hipoplastik Müller kanal yapıları gözlenir. Dış genital gelişim erkek yönüdeyken sadece inememiş testis gözlenir. Bu vakalarda üç klinik prezentasyon gözlenir; her iki testis overlerin pozisyonunda ve bunlara eşlik eden müller kanal artıkları ile inguianl keseler boştur, bir testis ve tubalar ile uterus tek tarafta inguinal herni şeklinde, ya da her iki testis ve tubalar ile uterus kalıntıları tek taraflı herni kesesinde olabilir (114,176).

Perine gelişim kusurlarında erkeklerde anal atrezi, rektumu üretraya bağlayan bir fistül varlığı, üretral anomali veya skrotal füzyon anomalileri gözlenebilir. Kloakal anomaliler de basit fimozisten vezio-intestinal fistül ve ekstrofiye kadar değişen derecede dış genital anomalilere yol açabilir (114).



3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

İstanbul Üniversitesi, İ.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D., Büyüme-Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji B.D. polikliniğinde 1987-2019 tarihleri arasında CGB tanısı alan vakaların dosyaları geriye dönük incelendi.

3.1.Grubun Tanımlanması

3.1.1.Çalışmaya dahil olma kriterleri

CGB tanısı ile İstanbul Üniversitesi, İ.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D., Büyüme-Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji B.D. Polikliniği'ne başvuran ve CGB tanısı fizik muayene, laboratuvar veya genetik analizler ile tanı alan vakalar

Çalışmaya dahil olmama kriterleri

CGB ön tanısı ile polikliniğe başvuran ancak laboratuvar ve genetik analizleri yapılarak tanısı konulamadan takibi bırakan vakalar çalışma dışında bırakıldı

3.2.Dosyaların incelenmesi ve verilerin toplanması

Çalışma kriterlerine uyan 518 vaka çalışmaya dahil edildi. Tanı konulmadan takibi bırakan 65 vaka çalışma dışında bırakıldı. Çalışma formu yardımı ile bilgileri kaydedildi (Ek-1). Dosya inceleme yöntemi aşağıda maddeler halinde özetlendi.

3.2.1.İlk Başvuru Sırasındaki Değerlendirme

3.2.1.1.Öykü

Vakaların poliklinik başvurusundaki yaşları, yıl-ay ve desimal yaş olarak hesaplandı, geliş yakınmaları, yetiştirildiği cinsiyet dosya bilgilerinden kaydedildi.

3.2.1.2.Fizik muayene bilgileri

Vakaların, fizik muayene bulguları, (pubertal evre, hiperpigmentasyon, hipertansiyon, eşlik eden anomaliler ve dismorfik özellikleri) kaydedildi. 46,XX CGB olan vakalarda virilizasyonun derecelendirilmesinde Prader skorlaması, 46,XY CGB olan bireylerdeki yetersiz virilizasyonun belirlenmesinde, EMS ve ADS skoru kullanıldı (25,26). Vakaların testis boyutu "Prader orşidometresi" ile sağ ve sol testis hacimleri ayrı ayrı ölçülerek kaydedildi (177).

3.2.1.3.Özgeçmiş ve Soy geçmiş Bilgileri

Doğum bilgileri (doğum ağırlığı, boyu ve haftası), geçirdiği hastalıklar, eşlik eden kronik hastalık varlığı, kullandığı ilaçlar, gebelikte ilaç kullanımı, akraba evliliği, ailede benzer olgu ve infertilite varlığı, neonatal erken ölüm öyküsü, kardeş öyküsü, anne ve babada kronik hastalık ile annede gebelikte virilizasyon bulgusu varlığı dosya bilgilerinden kaydedildi.

3.2.1.4.Antropometrik ölçüm bilgileri

Vakaların başvuru anında, pubertede ve son poliklinik kontrolünde olmak üzere Büyüme-Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji B.D.Polikliniği'nde tek bir görevli tarafından yapılmış olan boy ve ağırlık ölçüm sonuçları dosya kayıtlarından alındı. Boy ve ağırlık değerlerinin standart deviasyon skoru (SDS) Neyzi ve ark.'nın Türk çocukları için hazırladıkları verilere göre aşağıdaki formül ile hesaplandı. TS'li vakaların boy uzunluklarının değerlendirilmesinde kendileri için oluşturulan eğriler kullanıldı (178,179).

$$\text{SDS (z skoru)} = \frac{\text{Çocuğun ölçüm değeri- Cinsiyete göre Türk toplumu için ortalama değer}}{\text{Cinsiyete göre Türk toplumu için ortadan sapma}}$$

3.2.1.5.Laboratuvar Tetkikleri ve Değerlendirilmesi

CGB düşünülen vakaların laboratuvar verilerinde sodyum (Na), potasyum (K), tam idrar tahlili (TİT) gibi temel parametreler dışındaki hormonal ölçümlerden L), FSH, östradiol (E2), T, DHT, A İstanbul Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında electrochemiluminiscense immunoassay (ECLIA) yöntemi ile ölçülerek cinsiyet ve yaşa göre değerlendirildi. LH ve FSH düzeyleri; ECLIA (Modular Analytic E170; Roche Diagnostic, İsviçre) yöntemi ile ölçülmektedir.

AMH ve inhibin B düzeyleri sırasıyla ECLIA ve ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile ölçülerek yaşa ve cinsiyete göre değerlendirildi.

KAH düşünülen vakalarda, ACTH, progesteron, kortizol, 17-OHP, AS, 11-DOC, DHEA-S düzeyleri ölçüldü. 17-OHP için radioimmunassay yöntemi, ACTH, DHEA-S, PRA, aldosteron, progesteron, kortizol için Siemens IMMULİTE 2000 ile immuno kemiluminesans yöntemi, 11-DOC düzeyi için ise LCMS/MS yöntemi kullanıldı. Değerler yaş ve cinsiyete göre değerlendirilerek dosyalarından kaydedildi.

46,XY CGB vaka grubunda, gonadların T ve DHT biyosentezini değerlendirmek için hCG uyarı testi yapıldı. Test, T prekürsörleri, bazal T ve DHT düzeyi ölçüldükten sonra ardışık üç gün boyunca günde 1500 IÜ/m²/gün hCG intramusküler uygulanarak gerçekleştirildi. Son dozdan 24 saat sonra ölçülen plazma T düzeyi yeterli saptanan hastalarda 5 α -redüktaz eksikliği ve ADS ayırıcı tanısı için uyarılmış T/DHT oranına bakıldı. hCG uyarısından sonra T düzeyi bazal değerinin en az 2 katına çıkan veya bazal ile pik T değerleri arasındaki fark >1 ng/mL'yi geçen vakalarda T biyosentezinin yeterli ve T/DHT oranı > 17 yüksek kabul edildi (159,160). T/DHT oranı yüksek saptanan vakalarda ön planda 5 α -redüktaz eksikliği, düşük saptananlarda ise ADS düşünüldü. Bazal veya hCG uyarı testinde T/A oranının 0,8'in altında saptandığı olgularda ise 17- β OH steroid dehidrogenaz eksikliği düşünülerek HSD17B3 mutasyonu tarandı.

3.2.1.6.Görüntüleme Yöntemleri

CGB vakalarının ilk değerlendirilmesinde abdomino pelvik ultrasonografi, erkek egemen dış genital varlığı ve testislerin palpe edilemediği durumlarda skrotal ultrasonografi, eşlik eden üriner patolojiler için üriner sistem ultrasonografisi İstanbul Tıp Fakültesi'nde Pediatrik Radyoloji Bilim Dalı'nda, çocuk radyoloji uzmanı tarafından Logiq 9 (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) cihazının 12 Mhz'lik probu ile yapılmıştır. Gerekli olan olgularda batın MRG bulguları dosya bilgilerinden kaydedildi. Kemik yaşı çocuk endokrinoloji uzmanı tarafından, sol el bilek grafilerinden Greulich& Pyle atlası kullanılarak belirlendi (180).

Gerekli görülen vakalarda İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi A.B.D. tarafından laparoskopi ve eksploratif laparotomi yapılarak iç genital organlar incelendi. OT-CGB tanısı gonadların patolojik incelemesi sonucunda doğrulandı.

3.2.1.7.Genetik Analiz

CGB düşünülen tüm vakaların ilk basamak değerlendirilmesinde karyotip analizi sonuçlarına göre hastalar 46, XX CGB, 46, XY CGB ve cinsiyet kromozom CGB olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

21-OHE bağlı KAH düşünülen vakalarda ve kesin tanı için *CYP21A2* gen analizi, 11-DOC yüksekliği saptanan ve 11OHE düşünülen vakalarda *CYP11B1* gen analizi, 17 hidroksilaz eksikliği düşünülen vakalarda *CYP17A1* gen analizi yapıldı. ADS ve 5 α -redüktaz eksikliği düşünülen vakalarda Sanger dizileme ile *AR* ve *SRD5A1* genleri değerlendirildi. Gonadal disgenezi ve androjen sentez kusuru düşünülen vakalarda ise İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalında tasarlanan CGB ile ilişkili aşağıda belirtilen 31 genin yer aldığı yeni

nesil dizileme tabanlı özgün panel-gen testi (Ion Torrent PGM platformu) ve MLPA analizi yapıldı.

İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalında tasarlanan CGB panel-gen test kiti: *ATF3* (1q32.3, NM_001674.3); *AR* (Xq11.2-q12, NM_000044.3); *AMHR2* (12q13, NM_020547.2); *BNC2* (9p22.2, NM_017637.5); *BMP4* (14q22-q23, NM_001202.3); *CYP11A1* (15q23-q24, NM_000781.2); *CBX2* (17q25.3, NM_005189.2); *CYB5A* (18q23, NM_001914.3); *DMRT1* (9p24.3, NM_021951.2); *DHH* (12q12-q13.1, NM_021044.2); *DAX1* (Xp21.3-p21.2, NM_000475.4), *GATA4* (8p23.1-p22, NM_002052.3); *HHAT* (1q32, NM_018194.5); *HSD17B3* (9q22, NM_000197.1); *HOXA4* (7p15-p14, NM_002141.4); *HOXB4* (17q21.32, NM_024015); *HOXB6* (17q21.3, NM_018952.4); *LHCGR* (2p21, NM_000233.3); *MAP3K1* (5q11.2, NM_005921.1); *MAMLD1* (Xq28, NM_005491); *NR5A1* (9q33, NM_004959.4); *POR* (7q11.2, NM_000941.2); *RSPO1* (1p34.3, NM_001038633.3); *SRD5A2* (2p23, NM_000348.3); *STAR* (8p11.2, NM_000349.2); *SOX9* (17q24.3-q25.1, NM_000346.3); *SOX3* (Xq27.1, NM_005634.2); *SRY* (Yp11.3, NM_003140.2); *WNT4* (1p36.23-p35.1, NM_030761.4); *WT1* (11p13, NM_024426.4); *ZFPM2* (8q23, NM_012082.3)

Panel-gen testinde ilişkili varyant saptanmayan olgular MLPA yöntemi ile delesyon ve duplikasyon (*DMRT1*, *CYP17A1*, *SRD5A2*, *HSD17B3*, *NROB1*, *COL4A5*, *GJB1*, *PQBP1*, *CXorf21*, *PHEX*, *ZFY*, *UTY*, *WNT4*, *NR5A1*, *SOX9*) varlığı için araştırıldı.

3.2.4.Hasta Gruplarının Sınıflandırılması

CGB tanılı vakalar karyotip yapılarına göre Chicago Sınıflamasına göre cinsiyet kromozom CGB, 46,XX CGB ve 46,XY CGB olarak üç etyolojik gruba ayrıldı (3).

3.2.4.1.Cinsiyet kromozom CGB'nin tanısı

Cinsiyet kromozom CGB'ları da 45,X (TS ve varyantları), 47,XXY (KS), 45,X/46,XY (MGD) 46,XX/46,XY (kimerizm, OT-CGB) olarak dört sınıfta incelendi (3). Gonad histolojisinde over dokusunda primordial follüküllerin, testis dokusunda seminifer tübülüslerin saptanması ile OT-CGB tanısı konuldu (61).

3.2.4.2.46,XX CGB'nin tanısı

Gonadal gelişim bozukluğu, androjen fazlalığı ve diğer nedenler olmak üzere üç başlık altında incelendi.

3.2.4.3.46,XY CGB'nin tanısı

46,XY CGB; gonadal gelişim bozukluğu, androjen sentez veya fonksiyon bozukluğu ve diğer nedenler olmak üzere üç grupta incelendi.

3.3.Verilerin Değerlendirilmesi /İstatistik

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde istatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) paket programı 21,0 sürümü kullanıldı. Çalışmamızda tanımlayıcı istatistik kullanılmış olup nitel veriler (cinsiyet, kromozom analizi sonuçları vb.) sayı ve yüzde değerleri ile sunulurken, nicel veriler (yaş, laboratuvar değerleri vb.) ortalama \pm standart sapma, ortanca, minimum-maksimum değerleri ile gösterilmiştir. Analizler IBM © SPSS programı 21,0 sürümü ile gerçekleştirilmiştir.

3.4.Etik Kurul Onayı

Çalışma için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay alındı (2018/687 dosya numarası) (Ek 2).

4.BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 518 CGB vakasının kromozom analizine göre dağılımına bakıldığında 150'sini (%28,96) cinsiyet kromozom CGB, 167'sini (%32,24) 46, XX CGB ve 201'ini (%38,80) 46, XY CGB oluşturmaktadır (Tablo 5).

Tablo 5. CGB vakalarının kromozom analizine göre dağılımı

Tanı Grupları	N	%
Cinsiyet Kromozom CGB	150	28,96
46,XX CGB	167	32,24
46,XY CGB	201	38,80
Toplam	518	100

Tablo 6. Çalışmada yer alan CGB vakalarının etiyojik dağılımı (N:518)

Tanı Grupları (N)	Etiyoloji	N	(%)
Cinsiyet Kromozom CGB (150)	Turner sendromu ve varyantları	76	(14,66)
	Klinefelter sendromu ve varyantları	29	(5,60)
	Miks gonadal disgenezi	45	(8,69)
46,XX CGB (167)	Gonadal gelişim bozuklukları	6	(1,16)
	Androjen fazlalığı	157	(30,31)
	Diğer nedenler	4	(0,77)
46,XY CGB (201)	Gonadal gelişim bozuklukları	37	(7,14)
	Androjen sentezinde bozukluk	63	(12,16)
	Androjen etkisinde bozukluk	94	(18,15)
	Diğer nedenler	7	(1,35)

4.1.Cinsiyet Kromozom CGB

Cinsiyet kromozom CGB olan 150 vakanın etiyojileri incelendiğinde, 76 vakada (%50,67) TS ve varyantları, 29 vakada (%19,33) KS ve varyantları, 45 vakada (%30,00) ise MGD saptandı (Tablo 6).

4.1.1 Klinefelter Sendromu (KS)

Cinsiyet kromozom CGB olan 150 vakanın 29'u (%19,33) KS tanısı almıştır. Bu vakaların ortalama başvuru yaşı $4,02 \pm 3,94$ (ortanca:2,9; dağılım:0,04-12,74 yaş) yıldır. Akraba evliliği 5 (%17,24), ailede benzer olgu öyküsü 5 (%17,24), ailede infertilite öyküsü 4 (%13,80), benzer yakınmalı kardeş öyküsü 3 (%10,34) vakada mevcuttu. KS'li vakaların 2'si (%6,90)

monokoryonik ikiz eşi iken 1 (%3,45) vakanın kendisi KS+PAIS, kardeşi ise 46,XY PAIS tanısı aldı. KS vakalarının karyotip analizinde %89,65 47,XXY, %10,35 varyant yapı saptandı (Tablo 7).

Tablo 7. KS vakalarının karyotipleri ve CGB ile başvuran vakaların genetik analizi

Karyotip	n	(%)	CGB ile başvuran 2 vakanın genetik analizi			
					n	(%)
47,XXY	26	(89,65)	AR geni	heterozigot	1	(3,45)
49,XXXXY	2	(6,90)	SRD5A2 geni	homozigot	1	(3,45)
				c.2676T>A		
				c.586G>A		
47,XXY/48,XXY+mar	1	(3,45)				

Tablo 8. KS vakalarının başvuru nedenleri ve bazı özellikleri

Başvuru nedenleri	N	(%)	Başvuru anındaki bulgular	N	(%)
Prenatal tanı	19	(65,52)	Puberte durumu -minipubertal	3	(10,34)
İnmemiş testis	2	(6,90)	-prepubertal	24	(82,76)
Hipospadias	1	(3,45)	-pubertal	2	(6,90)
Mikropenis	1	(3,45)	İnmemiş testis	6	(20,69)
Kuşkulu genitelya	2	(6,9)	Hipospadias	3	(10,34)
Dismorfik bulgular	2	(6,90)	Mikropenis	4	(13,79)
Nörokognitif gerilik	3	(10,34)	Kuşkulu genitelya	2	(6,9)
Davranışsal sorunlar	2	(6,90)	Dismorfik bulgular (önikoid vücut)	2	(6,90)
Konuşma bozukluğu	1	(3,45)	Nörokognitif gerilik	4	(13,79)
			Sosyal ve davranışsal sorunlar	7	(24,17)
			Konuşma bozukluğu	1	(3,45)
			Jinekomasti	1	(3,45)
Klinik takip bulguları					
Başvuruda yetiştirildiği cinsiyet			Erkek	28	(96,55)
			Kız	1	(3,45)
Puberte durumu			Prepubertal	19	(65,52)
			Spontan puberte	5	(17,24)
			HRT ile puberte	2	(6,90)
			Spontan başlayıp HRT ile ilerleyen	3	(10,34)
Eşlik eden patoloji			Osteopeni,osteoporoz	6	(20,69)
			İnsülin direnci, obezite	2	(6,90)

KS vakalarının %65,52'si ileri anne yaşı nedeniyle prenatal tanı alıp başvururken, %20,7 'si dış genital anomali, %6,9'u dismorfik bulgular (uzun boy, önikoid vucüt yapısı), %20,7'si nöropsikolojik semptomlar ile başvurmuştur (Tablo 8).

Başvuru anında vakaların büyük çoğunluğu prepubertaldi (%82,76). Geliş fizik muayenelerinde çoğunluğunda (% 51,72) dış genital anomali, 2'sinde (%6,90) önikoid vücut

yapısı, 7 vakada (%24,17) nöropsikolojik bulgular ve 1 vakada da (%3,45) jinekomasti tespit edildi (Tablo 8).

KS vakalarının başvuru anında biri hariç hepsi erkek cinsiyette yetiştirilmişti. Kuşkulı genital yapı ile başvuran 2 vakanın 1'inde başvuruda mikropenis, hipospadias ve tek taraflı inguinalde gonad ele gelmekte ve ADS skoru 5 idi ve AR geninde mutasyon saptandı. Diğeri ise 7,53 yaşında ve kliteromegali ile getirilmişti ve gonadları ele gelmeyen vakanın EMS skoru 3 idi ve SRD5A2 geninde mutasyonu saptandı. SRD5A2 geninde mutasyon saptanan vaka kız olarak yetiştirilmişti.

Klinik izleminde 5 vakada (%17,24) spontan puberte, 2'sinde (%6,90) HRT ile indüklenen puberte, 3'ünde (%10,34) ise spontan başlayıp HRT ile ilerleyen puberte gözlemlendi. 6 vakada (%20,69) osteopeni, osteoporoz gelişirken, 2 vakada (%6,90) insülin direnci ve obezite gözlemlendi.

4.1.2. Turner Sendromu (TS)

Cinsiyet kromozom CGB olan 150 vakanın 76'sı (%50,67) TS tanısı almıştır. Bu 76 vakanın 32'sinde (%42,10) klasik TS, 44'ünde (%57,90) TS varyantları saptanmıştır (Tablo 9).

Tablo 9. Turner Sendromu vakalarının karyotipe göre dağılımı (N:76)

	Karyotip	N (%)	(%)
Sayısal anomali		53	(69,74)
Saf	45,X	32	(42,10)
Mozaik	45,X/46,XX	17	(22,37)
	45,X/47,XXX	1	(1,32)
	45,X/46,XX/47,XXX	3	(3,95)
Yapısal anormal X kromozomu		8	(10,53)
	46,X,i(Xq10)	6	(7,90)
	46,X,del(Xp)	2	(2,63)
Sayısal/yapısal anormal X kromozomu		15	(19,73)
	45,X/46,X,r(X)	8	(10,52)
	45,X/46,X,i(Xq10)	5	(6,57)
	45,X/46,X,idic(X)(p)	1	(1,32)
	45,X/46,X,i(Xq10)/46XX	1	(1,32)

TS'de ortalama başvuru yaşı $7,51 \pm 4,95$ (Ortanca: 8,42; dağılım: 0,13-17,49 yaş) yıldır. Vakaların başvuru nedenlerine bakıldığında %67,11'inde boy kısalığı en sık nedendi. Vakaların %15,79'u ise ileri anne yaşı veya gebelik takiplerinde saptanan anormal sonografik bulgular neticesinde prenatal tanı konularak sevk edilmiştir (Tablo 10).

Tablo 10. TS vakalarının bazı özellikleri (n:76)

Başvuru nedenleri	N	(%)	Başvuru anındaki bulgular	N	(%)
Prenatal tanı	12	(15,79)	Puberte durumu -prepubertal -pubertal	70 6	(92,10) (7,9)
Boy kısalığı	51	(67,11)			
Adet görememe	4	(5,26)	Boy kısalığı	57	(75,00)
Gecikmiş ergenlik	2	(2,63)	Turner stigmaları	63	(82,89)
Turner stigmaları	11	(14,47)	Gecikmiş puberte	4	(5,26)
Lenfödem	6	(7,89)	Primer amenore	4	(5,26)

TS vakalarının başvuru anındaki fizik muayenesinde %82,89'unda TS stigmaları, %75'inde boy kısalığı, %5,26'sında gecikmiş puberte, %5,26'sında primer amenore saptandı. Başvuru anında vakaların büyük çoğunluğu (%92,10) prepubertaldi (Tablo 10).

İzlemde 76 vakanın 47'sinin (%61,84) pubertesi başlamıştır. Bunların %36,17'sinde puberte spontan başlamış, %40,43'ünde HRT ile başlamış, %23,40'ında ise spontan başlayıp HRT ile ilerlemiştir.

TS vakalarına en sık olarak kardiyovasküler (%19,74) ve renal patolojiler (%18,42) eşlik etmekteydi. Osteopeni, osteoporoz, otoimmün tiroidit, insülin direnci, dislipidemi TS'ye eşlik eden diğer patolojik bulgular arasında yer almaktaydı (Tablo 11).

Tablo 11. TS tanısı ile izlenen vakalarda eşlik eden patolojik bulgular

Eşlik eden patoloji	N	%
Renal patoloji	14	(18,42)
At nalı	6	(7,89)
Çift toplayıcı sistem	3	(3,95)
Multikistik displastik böbrek	2	(2,63)
Basit kortikal kist	2	(2,63)
Pelviyektazi	1	(1,32)
Aksesuar renal arter	1	(1,32)
Kardiyovasküler patoloji	15	(19,74)
Aort koarktasyonu	5	(6,58)
Biküspid aorta	5	(6,58)
VSD	2	(2,63)
Sağ subklavian arter	1	(1,32)
HT	2	(2,63)
Osteopeni, osteoporoz	13	(17,11)
Otoimmün tiroidit	4	(5,26)
İnsülin direnci	5	(6,58)
Dislipidemi	1	(1,32)

4.1.3.Miks Gonadal Disgenezi

Cinsiyet kromozom CGB tanılı 150 vakanın 45'i (%30) MGD tanısı aldı. MGD vakalarının %53,34'ünde 45,X/46,XY, %8,89'unda 45,X/47,XYY, %37,77'sinde 45,X/46,X yapısal anormal Y kromozomu saptandı. MGD vakalarının karyotip analizine göre dağılımı tablo 12'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 12. MGD vakalarının karyotipe göre dağılımı

Karyotip	N	(%)
45,X/46,XY	24	(53,34)
45,X/47,XYY	4	(8,89)
45,X/46,X,idic(Y)	9	(20,00)
45,X/46,X +mar Y	5	(11,11)
45,X/46,X i(Yp veya q)	3	(6,66)
Toplam	45	(100)

Tablo 13. MGD vakalarının başvuru nedenleri ve bazı özellikleri (N:45)

Başvuru nedenleri	N	(%)	Başvuru anındaki bulgular	N	(%)
Kuşkulu genital yapı	23	(51,11)	Yetiştirildiği cinsiyet : K	24	(53,33)
Boy kısalığı	13	(28,89)	E	21	(46,67)
Hipospadias	8	(17,78)	K yetiştirilen vakalarda;		
İnmemiş testis	8	(17,78)	kliteromegali	9	(37,5)
İnguinal kitle	1	(2,22)	inguinal kitle	1	(4,17)
Kliteromegali	2	(4,44)	gecikmiş puberte	6	(25,00)
Gecikmiş puberte	2	(4,44)			
Amenore	2	(4,44)	E yetiştirilen vakalarda;		
Antenatal tanı	4	(8,89)	hipospadias	15	(71,43)
			inmemiş testis	14	(66,67)
			asimetrik dış genital yapı	1	(4,76)

MGD vakalarının ortalama başvuru yaşı $5,28 \pm 6,01$ (ortanca:2,2; dağılım:0,03-17,5yaş) yıldır. Vakaların en sık başvuru nedeni kuşkulu genital yapı (%51,11) ve boy kısalığı (%28,89) idi. Vakaların %8,89'u ise ileri anne yaşı nedeniyle antenatal tanı olarak gönderilmişti (Tablo 13).

Başvuru sırasında MGD vakalarının 24'ü (%53,33) kız, 21'i (%46,67) erkek cinsiyette yetiştirilmişti. Kız olarak yetiştirilen vakaların %58,3'ünde normal dış genital yapı vardı ve vakaların ortalama EMS skoru $1,33 \pm 1,86$ (ortanca:0; dağılım aralığı:0-5)'di. Erkek olarak yetiştirilen vakalarda hipospadias (%71,43) ve inmemiş testis (%66,67) en sık saptanan bulgulardı. Erkek kimliğinde yetiştirilen vakaların ortalama EMS skoru $7,52 \pm 2,61$ (ortanca:7,5; dağılım aralığı:4-12)' di.

MGD vakalarının %46,67'sinde hCG testine yeterli T yanıtı alınmıştır. Vakaların %77,78'inde Müllerian yapı (uterus, fallop tüpü) mevcuttu. Vakaların %31,11'inde bilateral streak gonad, %24,44'ünde bilateral disgenetik testis, %28,89'unda ise bir tarafta streak gonad karşısında disgenetik testis saptanmıştır. Vakaların 3'ünde (6,67) ise gonadoblastom (2'sinde bilateral disgenetik testis ile birlikte bilateral gonadoblastom, 1'inde ise bir tarafta streak gonad karşı tarafta gonadoblastom) saptandı.

MGD vakalarının kız yetiştirilenlerin hepsine bilateral gonadektomi yapıldı. Tanı sonrasında yetiştirildiği cinsiyette değişiklik yapılan vaka olmadı.

4.2.46,XX CGB

46,XX CGB olan 167 vakanın 157'sini (%90,01) androjen artışına bağlı nedenler, 6'sını (%3,59) gonad gelişim bozuklukları, 4'ünü (%2,40) ise diğer nedenlere bağlı CGB gösteren vakalar oluşturmaktadır (Tablo 14).

Tablo 14. 46,XX CGB vakalarının etiyolojik dağılımı (N:167)

Etiyolojik Gruplar		N	(%)
Gonadal gelişim bozuklukları (n:6)	Ovotestiküler CGB	6	(3,59)
Androjen fazlalığı (n:157)	21-Hidroksilaz Eksikliği	134	(80,24)
	<i>TK- KAH</i>	58	(34,73)
	<i>BV-KAH</i>	42	(25,15)
	<i>NK-KAH</i>	34	(20,36)
	11 β -Hidroksilaz Eksikliği	20	(11,98)
	P450 oksidoredüktaz eksikliği	3	(1,79)
Diğer nedenler (n:4)	Fraser sendromu	1	(0,6)
	Kaufman serebro okulo fasial sendrom	1	(0,6)
	17 α hidroksilaz eksikliği	2	(1,2)

4.2.1.Gonadal Gelişim Bozuklukları

4.2.1.1.Ovotestiküler CGB

46,XX CGB olan 167 vakanın 6'sını (%3,59) OT-CGB vakaları oluşturmaktadır. OT-CGB vakalarının klinik ve histolojik özellikleri tablo 15'de verilmiştir.

OT-CGB vakalarının ortalama başvuru yaşı $0,6\pm 0,68$ (ortanca: 0,09-0,68; dağılım:0,01-1,55 yaş) yıldır. Hepsinde başvuru nedeni kuşkulu genital yapı idi. Başvuru sırasında vakaların 3'ü (%50) kız, 3'ü (%50) erkek cinsiyette yetiştirilmişti. Vakaların ortalama Prader skoru $3,33 \pm 1,03$ (ortanca:4; dağılım:2-4) idi. Vakaların 2'sinde (%33,33) gonadlar bilateral abdominal,

2'sinde (%33,33) bilateral inguinal, 2'sinde (%33,33) ise bir gonad inguinal, bir gonad abdominal yerleşimliydi. 5 vakada (%83,33) Müllerian yapı (uterus, fallop tüpü) mevcuttu (Tablo 15).

Tablo 15. 46,XX Ovotestiküler CGB tanılı vakaların klinik ve histolojik özellikleri

B.Yaşı	Başvuru Şikayeti	Cinsiyet	Gonad Histolojisi	Gonad Pozisyonu	Müller yapısı	Prader Skoru
0,68	Kuşkulu genital	K	Ovotestis/over	Abdominal/abdominal	Var	2
0,01	Kuşkulu genital	K	Ovotestis/ovotestis	Abdominal/abdominal	Var	2
1,26	Kuşkulu genital	E	Over/testis	İnguinal/inguinal	Var	4
1,55	Kuşkulu genital	E	Ovotestis/testis	Abdominal/inguinal	Var	4
0,01	Kuşkulu genital	E	Over/testis	Abdominal/inguinal	Yok	4
0,09	Kuşkulu genital	K	Ovotestis/over	İnguinal/inguinal	Var	4

OT-CGB vakalarının 3'ünde (%50) unilateral, 1'inde (%16,67) bilateral ovotestis saptandı ve ovotestislere gonadektomi uygulandı. Erkek cinsiyette yetiştirilen 2 (%33,33) vakada ise bir tarafta over, karşısında testis saptanıp, over dokuları çıkarıldı. 1 (%16,67) vakanın gonadektomi materyalinde ovotestis zemininde yolk salk tm saptandı.

Klinik izleminde kız cinsiyette yetiştirilen 3 vakadan 1'i (%33,33) prepubertal iken 2'sinde (%66,67) puberte spontan başlayıp tamamlandı ve düzenli adet görmekteler. Erkek kimliğinde yetiştirilen 3 vakanın 1'i (%33,33) prepubertal, 1'inde (%33,33) puberte spontan başlayıp izleminde duraklama yaşanınca HRT'ne başlandı, 1'inde (%33,33) ise puberte HRT ile başladı ve tamamlandı. Pubertesi tamamlanan bu vakaya testis protezi planlandı. Tanı sonrası hiçbir vakada kimlik değişikliği yapılmadı.

4.2.2.Androjen artışına bağlı 46,XX CGB

4.2.2.1. 21-Hidroksilaz Eksikliği (21-OHE)

46,XX CGB olan 167 vakanın 134'ünü (%80,24) 21-OHE vakaları oluşturmaktadır. 21OHE vakalarının da 58'ini (%43,28) 21-OHE TK, 42'sini (%31,34) 21-OHE BV, 34'ünü (%25,38) 21-OHE NK grubu oluşturmaktadır.21-OHE vakalarının gruplara göre başvuru nedenleri ve bazı özellikleri tablo 16'da verilmiştir.

Tablo 16. 21-OHE tanılı vakaların başvuru nedenleri ve bazı özellikleri

		21OHE TK N=58(%43,28)	21OHE BV N=42(%31,34)	21OHE NK N=34(%25,38)
Başvuru yaşı (desimal)	<i>Min-Mak</i>	0,01-0,97	0,01-18,36	4,09-16,92
	<i>Ort±Ss</i>	0,12±0,21	4,68±4,82	9,96±3,78
Başvuruda yetiştirildiği cinsiyet; n (%)	Kız	47 (81,04)	32 (76,19)	34 (100,00)
	Erkek	8 (13,79)	10 (23,81)	0
	Belirsiz	3 (5,17)	0	0
Başvuru nedenleri; <i>n(%)</i>	Kuşkulu genital	58 (100,00)	31 (73,81)	0
	Tuz kaybı/	23 (39,66)	0	0
	Tüylene artışı	0	12 (28,57)	34 (100,00)
	/hiperandrojenizm Amenore	0	0	1 (2,94)
Akraba evliği; <i>n(%)</i>	Var	30 (51,72)	22 (52,38)	7 (20,59)
Ailede benzer hastalık; n(%)	Var	24 (41,38)	15 (35,71)	7 (20,59)
Ailede infertilite öyküsü; n(%)	Var	15 (25,86)	14 (33,33)	8 (23,53)
Kardeşte KAH tanısı; n(%)	Var	12 (20,69)	11 (26,19)	5 (14,71)
Prader evresi; <i>n(%)</i>	Evre 1	0	2 (4,76)	33 (97,06)
	Evre 2	1 (1,72)	10 (23,81)	1 (2,94)
	Evre 3	26 (44,83)	8 (19,05)	0
	Evre 4	25 (43,10)	16 (38,09)	0
	Evre 5	6 (10,35)	6 (14,29)	0
Tanı sonrası yetiştirildiği cinsiyet; n(%)	Kız	54 (93,10)	33 (78,57)	34 (100,00)
	Erkek	4 (6,90)	9 (21,43)	0
Tanı sonrası cinsiyet değişikliği;n(%)	E ->K	3 (5,17)	1 (2,38)	
	B -> K	3 (5,17)		

4.2.2.1.1.21-OHE TK

21-OHE tanılı 134 vakanın 58'ni (%43,28) 21-OHE TK vakaları oluşturmaktadır. Vakaların ortalama başvuru yaşı 0,12±0,21 (ortanca:0,06; dağılım:0,01-0,97 yaş) yıldır. Başvuru nedenlerine bakıldığında hepsinde kuşkulu genital mevcutken %39,66'sında tuz kaybı, %3,44'ünde ise benzer aile öyküsü de bulunmaktaydı. Hastaların yaklaşık yarısında akraba evliliği vardı (Tablo 16).

Başvuru sırasında vakaların %81,04'ü kız, %13,79'u erkek cinsiyette yetiştirilmişken 3 (%5,17) vaka belirsiz kimlik ile getirilmiştir. Vakaların ortalama Prader evreleri 3,62±0,69 (ortanca:4; dağılım:1-5) dur. 21-OHE TK vakalarının %82,75'inde CYP21A2 geninde

mutasyon saptanmıştır. En sık (%33,33) homozigot IVS2 mutasyonu saptanmıştır. Vakaların genetik analiz sonuçları Ek tablo 1’de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tanı sonrasında vakaların %93,10’u kız, %6,90’u erkek olarak yetiştirildi. Başvuru sırasında cinsiyeti belirsiz olan 3 vaka ve erkek olarak yetiştirilen vakaların 3’ünün CGB konseyi ve ailelerin ortak kararı ile kız olarak yetiştirilmesine karar verildi ve düzeltici cerrahi operasyon yapıldı.

4.2.2.1.2.21-OHE BV

21-OHE tanılı 134 vakanın 42’sini (%31,34) 21-OHE BV vakaları oluşturmaktadır. Vakaların ortalama başvuru yaşı $4,68 \pm 4,82$ (ortanca:3,84; dağılım:0,01-18,36 yaş) yıldır. Başvuru nedenlerine bakıldığında %73,81’inde kuşku genetal yapı, %28,57’sinde tüylenme artışı, %9,52’sinde ise benzer aile öyküsü yer almaktaydı. Akraba evliliği 21-OHE BV vakalarının %52,38’inde, ailede benzer vaka %35,71’inde, ailede infertilite %33,33’ünde, kardeşte KAH tanısı %26,19’unda mevcuttu (Tablo 16).

Başvuru sırasında vakaların %76,19’u kız, %23,81’i erkek cinsiyette yetiştirilmiştir. Vakaların ortalama Prader evreleri $3,29 \pm 1,21$ ’dir. 21-OHE BV vakalarının %76,19’unda CYP21A2 geninde mutasyon saptanmıştır. En sık olarak (%31,21) IVS2 mutasyonuna rastlanılmıştır. Vakaların genetik analiz sonuçları Ek tablo 2’de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tanı sonrasında vakaların %78,57’si kız, %21,43’ü erkek olarak yetiştirilmiştir. Erkek olarak yetiştirilen vakaların 1’ine CGB konseyi ve ailenin ortak kararı ile kız olarak yetiştirilme kararı verilmiştir. 21-OHE BV vakalarının %80,95’ine cerrahi düzeltme operasyonu (%66,66’sına kliteroplasti, %14,29’una erkek yönde düzeltme) yapılmıştır.

4.2.2.1.3.21-OHE NK

21-OHE tanılı 134 vakanın 34’ünü (%25,38) 21-OHE NK vakaları oluşturmaktadır. Vakaların ortalama başvuru yaşı $9,96 \pm 3,78$ (ortanca:8,33; dağılım:4,09-16,92 yaş) yıldır. Başvuru nedenlerine bakıldığında hepsinde tüylenme artışı, %2,94’unda ek olarak adet görememe mevcuttu. Akraba evliliği %20,59’unda, ailede benzer vaka %20,59’unda, ailede infertilite %23,53’ünde, kardeşte KAH tanısı %14,71’inde mevcuttu (Tablo 16).

Başvuru sırasında vakaların tamamı kız cinsiyette yetiştirilmiştir. Vakaların 33’ü Prader evre 1, 1’i Prader evre 2 idi. 21-OHE NK vakalarının %55,88’inde CYP21A2 geninde mutasyon saptanmıştır. En sık olarak (%36,8) p.V282L mutasyonuna rastlanılmıştır. Vakaların genetik analiz sonuçları Ek tablo 3’de ayrıntılı olarak verilmiştir. Tanı sonrasında 21-OHE NK

vakalarında cinsiyet atamasında değişiklik yapılan ya da cerrahi operasyon uygulanan vaka yoktur.

4.2.2.2.11 β -Hidroksilaz Eksikliği (11 β -OHE)

46,XX CGB olan 167 vakanın 20'sini (%11,97) 11 β -OHE vakaları oluşturmaktadır. 11 β -OHE vakalarının başvuru nedenleri ve bazı özellikleri tablo 17'de verilmiştir.

Tablo 17. 11 β -OHE tanılı vakaların başvuru nedenleri ve bazı özellikleri (N:20)

Başvuru nedenleri ile aile öyküsü	N	(%)	Başvuru anındaki bulgular	N	(%)
Kuşkulu genitalya	16	(80,00)	Yetiştirildiği cinsiyet: K	11	(55,00)
Tüyenme artışı	3	(15,00)	E	9	(45,00)
İnmemiş testis	1	(5,00)	Skrotal hiperpigmentasyon	9	(45,00)
Hipertansiyon	1	(5,00)	Prader: Evre 1	1	(5,00)
			Evre 2	0	(0,00)
Akraba evliliği	17	(85,00)	Evre 3	6	(30,00)
Ailede benzer vaka	9	(45,00)	Evre 4	8	(40,00)
Ailede infertilite öyküsü	6	(30,00)	Evre 5	5	(25,00)
Kardeşte benzer hastalık	3	(15,00)	Hipertansiyon	6	(30,00)
Cerrahi düzelme	N	(%)	Tanı sonrası kimlik	N	(%)
Cerrahi düzelme yapılan	19	(95,00)	Tanı sonrası cinsiyet: K	13	(65,00)
Kliteroplasti	10	(50,00)	E	7	(35,00)
Erkek yönünde düzelme	7	(35,00)	(iki olguda kimlik değişikliği)		
Dişi yönünde düzelme	2	(10,00)			

11 β -OHE vakalarının ortalama başvuru yaşı $3,38 \pm 3,87$ (ortanca: 1,73; dağılım:0,02-13,08 yaş) yıldır. Vakaların başvuru nedenlerine bakıldığında en sık (%80'inde) kuşkulu genitalya yer almaktayken, tüyenme artışı ve hiperandrojenizm bulguları, inmemiş testis ve hipertansiyon ile başvuran vakalar da mevcuttu. 11 β -OHE tanılı vakaların öyküsünde %85'inde akraba evliliği, %45'inde ailede benzer vaka, %30'unda ailede infertilite, %15'inde kardeşte benzer hastalık mevcuttu (Tablo 17).

11 β -OHE vakalarının ortalama Prader evresi $3,8 \pm 1,01$ (ortanca:4; dağılım:1-5) idi. Vakaların %30'unda başvuru sırasında hipertansiyon saptandı. Başvuru sırasında %55'i kız, %45'i erkek cinsiyette yetiştirilmişti. 11 β -OHE tanısı sonrasında CGB konseyi ve ailelerin ortak kararı ile başvuru sırasında erkek olarak yetiştirilen 2 (%10) vaka kız kimliğinde yetiştirildi. Vakaların %95'ine cerrahi düzelme operasyonu yapıldı.

11 β -OHE vakalarının %80'inde CYP11B1 mutasyonu saptanmış, %20'sine ise klinik ve laboratuvar verilerine dayanılarak tanı konulmuştur. En sık saptanan mutasyonlar Ekzon 5

de homozigot c.896T>C ve homozigot c1179-1180dupGA'dır. Genetik analiz sonuçları Ek Tablo 4'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

4.2.2.3. P450 oksidoredüktaz eksikliği

46,XX CGB olan 167 vakanın 3'nü (%1,8) POR eksikliği oluşturmaktadır. POR eksikliği tanı 3 vakanın başvuru özellikleri ve klinik takip bulguları ile genetik analiz sonuçları Tablo 18'de verilmiştir.

Tablo 18. 46,XX karyotipli POR eksikliği tanı 3 vakanın başvuru özellikleri ve klinik takip bulguları ile genetik analiz sonuçları

	Vaka 1	Vaka 2	Vaka 3
Başvuru yaşı	0,01	7,95	3,5
Yetiştirildiği cinsiyet	K	K	E
Başvuru şikayeti	Kuşkulu genital	Kuşkulu genital	Kuşkulu genital, iskelet sistemi anomileri
Gebelikte virilizasyon	-	Var	Var
Prader	Evre 4	Evre 3	Evre 4
Tanı sonrası cinsiyet	K	K	K
Cerrahi düzeltme	Klitteroplasti	Klitteroplasti	Dişi yönünde düzeltme
Takipte puberte	Spontan tamamlanmış	Prepubertal	Prepubertal
Genetik analiz	homozigot c.929_937 delTcTcGGAc r d	comp heterozigot c.1121r>A ve c.1538C>T	comp heterozigot IVS3-1 G>A (c.238-1 G>A) c.9 29 9 37 dell CICGGACT

POR eksikliği vakalarının ortalama başvuru yaşı $3,82 \pm 3,97$ (ortanca:3,5; dağılım:0,01-7,95 yaş) yıldır. Başvuru şikayeti olarak tamamında kuşkulu genital yapı, 1'inde (%33,33) ise ek olarak iskelet sistemi anomalileri, hidrosefali ve mental retardasyon bulunmaktaydı. İki (%66,67) vakanın annesinde gebelikte virilizasyon öyküsü vardı. Akraba evliliği, ailede benzer olgu, infertilite, neonatal ölüm öyküsü olan vaka yoktu.

Başvuru sırasında 2'si (%66,67) kız, 1'i (%33,33) erkek cinsiyette yetiştirilmiş olan vakaların Prader evreleri sırası ile evre 4, evre 3, evre 4 idi. Vakaların 3'ünde de POR geninde mutasyon gösterilmiştir. İskelet deformiteleri eşlik eden vakaya POR eksikliği + ABS tanısı konuldu. Tanı sonrasında tamamı CGB konseyi ve ailelerin ortak kararı ile kız olarak yetiştirildi.

Başvuruda vakaların tamamı prepubertaldi. Klinik izleminde birinde 10,5 yaşında spontan puberte başladı ve izleminde 13,5 yaşında hematokolpos ile gelen vaka operasyon sonrasında düzenli adet görmektedir. 2 vakanın ise prepubertal izlemine devam edilmektedir.

4.2.3. Diğer nedenlere bağlı 46,XX CGB

4.2.3.1. 17 α -Hidroksilaz eksikliği

46,XX CGB olan 167 vakanın 2'sini (%1,20) 17 α -Hidroksilaz eksikliği oluşturmaktadır (Tablo 19).

Tablo 19. 46,XX 17 α -Hidroksilaz eksikliği tanılı vakaların başvuru özellikleri ve klinik takip bulguları ile genetik analiz sonuçları

	Vaka 1	Vaka 2
Başvuru yaşı	17,78	15,50
Yetiştirildiği cinsiyet	K	K
Başvuru nedeni	Amenore	Gecikmiş puberte
Akraba evliliği	Var	Var
Ailede infertilite öyküsü	Yok	Var
Kuşkulu genital	Yok	Yok
Başvuruda puberte	M2-2/Pk1/Ak1-1	M1-1/Pk1/Ak1-1
Pelvik USG	Uterus (+), bilateral over(+)	Uterus (+), bilateral immatür over(+)
Laboratuvar	Hipergonadotropik hipogonadizm	Hipergonadotropik hipogonadizm
	ACTH testinde kortizol düşük	ACTH testinde kortizol düşük
Tanı sonrası puberte	HRT ile tamamlanmış	HRT ile tamamlanmış
Genetik analiz	Ekzon 6'da homozigot	Ekzon 1-6'da homozigot
CYP17A1 geni	c.1085G>A (p.Arg362His)	delesyon

Vakalar 17,78 ve 15,5 yaşlarında gecikmiş ergenlik ve adet görememe nedeni ile başvurmuştur. İkisinde de akraba evliliği, birinde ailede infertilite öyküsü mevcuttu. Başvuru sırasında ikisi de kız cinsiyette yetiştirilen vakalarda kuşkulu genital yapı saptanmazken 17,78 yaşındaki vakada meme gelişimi Tanner evre 2 de duraksamış, 15,50 yaşındaki vakada ise meme gelişimi hiç başlamamıştı. Vakaların ikisinde de pelvik USG'de uterus ve overler gösterildi. Laboratuvarlarında hipergonadotropik hipogonadizm, ACTH testinde düşük kortizol yanıtı saptandı. Birinde CYP17A1 geninde Ekzon 6'da homozigot c.1085G>A (p.Arg362His), diğerinde CYP17A1 geninde Ekzon 1-6'da homozigot delesyon saptandı. Klinik izleminde iki vakanın da sekonder cinsiyet özelliklerinin gelişimi HRT tedavisi ile sağlandı.

4.2.3.2. Sendromlara eşlik eden 46,XX CGB

46,XX CGB vakalarından 2'si (%1,2) dismorfik bulguları nedeniyle tetkik edildiği genetik polikliniği tarafından kuşkulu genitalya saptanması üzerine yönlendirilmişti. Kız olarak yetiştirilen ve 0,13 yaşındaki vakanın dış genital yapısı Prader evre 3 ile uyumluydu. Pelvik MR ve USG'de mülleran yapı ve sol over izlenmedi, sağ inguinalde over ile uyumlu yapı görüldü. Vakanın sağ renal agenezi, sol pelviectazisi mevcuttu. Genetik analizinde FRAS1 geninde 30.intronda homozigotc.4129+1G>A mut saptandı. Vakanın CGB Fraser sendromu ile ilişkilendirildi.

Diğer vaka 2,05 yaşında ve kız olarak yetiştirilmişti. Kliteromegalisi mevcuttu ve dış genital yapısı Prader evre 1 ile uyumluydu. Pelvik USG'de uterus ve overleri gösterilen vakanın laboratuvarında da patolojik bulgu saptanmadı. Vaka Kaufman serebro okülo fasial sendrom ile ilişkilendirildi.

4.3.46,XY CGB

46,XY CGB olan 201 vakanın 94'ünü (%46,77) androjen duyarsızlığı, 63'ünü (%31,34) androjen sentez kusurları, 37'sini (%18,41) gonadal gelişim bozuklukları, 7'sini (%3,48) ise diğer nedenlere bağlı CGB gösteren vakalar oluşturmaktadır (Tablo 20).

Tablo 20. 46,XY CGB vakalarının etiyolojik dağılımı (N:201)

Etiyolojik gruplar (N)		N	(%)
Gonadal gelişim bozuklukları (37)	Gonadal disgenezi	22	(10,95)
	Ovotestiküler CGB	5	(2,49)
	Testiküler regresyon sendromu	10	(4,97)
Androjen sentezinde bozukluk (63)	LH duyarsızlığı	7	(3,48)
	Konjenital lipoid adrenal hiperplazi	1	(0,50)
	17 α -hidroksilaz eksikliği	6	(2,98)
	P450 oksidoredüktaz eksikliği	3	(1,49)
	17 β -HSD eksikliği	9	(4,48)
	5- α redüktaz eksikliği	37	(18,41)
Androjen etkisinde bozukluk (94)	Androjen duyarsızlık sendromu	94	(46,77)
	<i>TADS</i>	13	(6,47)
	<i>KADS</i>	42	(20,90)
	<i>KADS benzeri</i>	39	(19,40)
Diğer nedenler (7)	Persistan Müller kanalı	3	(1,49)
	Çoklu hipofiz hormon eksikliği	1	(0,50)
	Sendromik birliktelikler	3	(1,49)

4.3.1. Gonadal gelişim bozuklukları

4.3.1.1. 46,XY Gonadal Disgenezi

Gonadal gelişim bozukluğu tanılı 37 vakanın 22'sini (%59,46) (6'sı (%27,27) komplet GD, 16'sı (%72,73) parsiyel GD) GD oluşturmaktadır.

Tablo 21. 46,XY GD vakalarının başvuru nedenleri ve bazı özellikleri (N:22)

Başvuru nedenleri	N	(%)	Başvuru anındaki bulgular	N	(%)
Kuşkulu genital Kliteromegali	17	(77,27)	Yetiştirildiği cinsiyet: K	8	(36,36)
Hipospadias	8	(36,36)	E	14	(63,64)
Mikropenis	7	(31,81)	K yetiştirilen vakalarda;		
İnmemiş testis	5	(22,73)	kliteromegali	5	(62,5)
Amenore	3	(13,64)	amenore	3	(37,5)
Boy kısalığı	3	(13,64)	E yetiştirilen vakalarda;		
	1	(4,54)	hipospadias	14	(100,0)
			inmemiş testis	13	(92,85)
Görüntüleme ve histoloji sonuçları	N	(%)	Cerrahi operasyon	N	(%)
Müllerian yapı; VAR	6	(27,27)	Cerrahi op. uygulanan	19	(86,36)
YOK	16	(72,73)	Orşiopeksi	9	(40,91)
Gonadlar			Hipospadias	9	(40,91)
Bilateral streak	5	(22,73)	Gonadektomi	4	(18,18)
Bilateral disgenetik testis	17	(77,27)	Erkek yönünde düzeltme	2	(9,09)
			Cerrahi op. planlanan	2	(9,09)
Gonadal malignite					
Gonadoblastoma	1	(4,55)	Tanı sonrası cinsiyet: K	6	(27,27)
			E	16	(72,73)

46,XY GD vakalarının ortalama başvuru yaşı $3,63 \pm 5,61$ (ortanca:0,34; dağılım:0,02-16,69 yaş) yıldır. Vakaların başvuru nedenlerine bakıldığında %77,27'si kuşkulu genital (kliteromegali, hipospadiasi, mikropenis, inmemiş testis) nedeni ile başvururken adet görememe, boy kısalığı ailede benzer vaka da başvuru nedenleri arasındadır. Başvuru sırasında vakaların %36,36'sı kız, %63,64'ü erkek cinsiyette yetiştirilmişti. Kız olarak yetiştirilen vakaların ortalama EMS skoru $2,43 \pm 2,14$ (ortanca:1; dağılım:0-5) idi. Erkek olarak yetiştirilen vakaların ortalama EMS skoru $7,35 \pm 2,13$ (ortanca:7; dağılım:3-11) idi (Tablo 21).

GD vakalarının %27,27'sinde müllerian yapı, %77,27'sinde bilateral disgenetik testis, %22,73'ünde bilateral streak gonad saptandı. Bir (%4,55) vakanın gonadektomi materyalinde ise gonadoblastoma rastlanıldı. Vakaların 13'ünde (%59,1) genetik varyant saptandı (Tablo 22).

46,XY GD vakalarının tanı sonrasında %72,73'u erkek, %27,27'si kız cinsiyette yetiştirilmiştir. Başvuru sırasında kız olarak yetiştirilen 2 vakanın CGB konseyi ve ailelerinin

ortak kararı ile erkek olarak yetiştirilmesine karar verildi. Vakaların %86,36'sına cerrahi düzeltme operasyonu yapılırken 2 (%9,09) vakaya planlanmıştır.

Tablo 22. 46,XY GD vakalarında genetik analiz sonucu saptanan mutasyonların dağılımı (N:13)

Gen	Mutasyon	N	(%)
ZFPM2	Ekzon 8 de heterozigot c.3002A>G (p.Asn1001Ser)	2	(15,39)
ZFPM2	Ekzon 3 de heterozigot c.286G>T (p.Asp96Tyr)	1	(7,69)
DHH	Ekzon 3 de homozigot c.1146G>A (p.Trp382)	2	(15,39)
DHH	Ekzon 1 de c.71G>C (p.G24A), Exon 3 de c.1063 (p.A355C)	1	(7,69)
NR5A1	Ekzon 3 de heterozigot c.151G>T (p.Glu51*)	1	(7,69)
NR5A1	Ekzon 3 de heterozigot c.218G>C (p.Cys73Ser)	1	(7,69)
NR5A1	Ekzon 4 de heterozigot c.247G>T (p.Val83Leu)	1	(7,69)
WT1	Ekzon 9 da heterozigot c.1385G>T (p.Arg462Leu)	1	(7,69)
MAP3K1	İntron 3 de heterozigot c.835-8T>G (p.Val631Ala)	1	(7,69)
MAP3K1	Ekzon 14 te heterozigot c.2864T>c, p.Met955Thr	1	(7,69)
GATA4	Ekzon 3 de heterozigot c.685 A>G (p.Arg229Gly)	1	(7,69)

4.3.1.2. 46,XY Ovotestiküler CGB

Gonadal gelişim bozukluğu tanılı 37 vakanın 5'ini (%13,51) OT-CGB vakaları oluşturmaktadır (Tablo 20).

Tablo 23. 46,XY OT CGB vakalarının klinik ve histolojik özellikleri

Yaş	Başvuru nedeni	Cinsiyet	Gonad Histolojisi	Müller yapısı	EMS skoru
0,3	Kuşkulu genital	K	Over/testis	Var	4
6,18	Kuşkulu genital	E	Testis/over	Var	8,5
0,67	Kuşkulu genital	E	Ovotestis/ovotestis	Var	6
14,52	Gecikmiş puberte	K	Over/testis	Yok	0,5
6,7	Kuşkulu genital	K	Ovotestis/ovotestis	Var	5

46,XY OT-CGB vakalarının ortalama başvuru yaşı $5,69 \pm 5,78$ (ortanca:6,18; dağılım:0,3-14,52 yaş) yıldır. Başvuru sırasında vakaların %60'ı kız, %40'ı erkek olarak yetiştirilmiştir. Başvuru nedenlerine bakıldığında 4 (%80) vakada kuşkulu genital, 1 (%20) vakada ise gecikmiş puberte ve amenore mevcuttu. Vakaların 4'ünde (%80) akraba evliliği, 1'inin (%20) ise ailesinde 3 çocukta daha kuşkulu genital ve kardeşinde 46,XY GD tanısı mevcuttu (Tablo 23) .

Kız kimliğinde yetiştirilen 3 vakanın 2'sinde (%66,67) kliteromegali, 1'inde (%33,33) labiskrotal füzyon ve ürogenital sinüs saptanırken vakaların gonadları palpe edilmemişti. Erkek

olarak yetiştirilen 2 vakanın 1'inde gonadlar bilateral inguinalde, diğerinde ise tek taraflı inguinalde ele gelirken karşı taraf palpe edilememiştir ve 2'sinde de penil hipospadias mevcuttu.

Vakaların 2'sinde (%40) bilateral ovotestis, 3'ünde (%60) ise bir tarafta testis, karşısında over saptanmıştır. Müllerian yapı 4 (%80) vakada tespit edilmiştir. Kız olarak yetiştirilen vakalardaki ovotestis ve testis, erkek olarak yetiştirilenlerde ise over ve ovotestis ile müller yapıları çıkarılmıştır. Tanı sonrasında vakaların 2'sine (%40) erkek yönünde düzeltme yapılırken, 2'sine (%40) vajinoplasti ve kliteroplasti yapılmıştır.

Kız olarak yetiştirilen vakaların 2'sinde (%66,67) HRT ile puberte tamamlanmış ve uterusu olan vakada menstruasyon gözlenmiştir. Kız kimliğindeki 1 vaka ve erkek kimliğindeki vakalar prepubertaldir.

4.3.1.3. Testiküler regresyon sendromu

Gonadal gelişim bozukluğu tanılı 37 vakanın 10'unu (%27,02) testiküler regresyon sendromu oluşturmaktadır (Tablo 20).

Tablo 24. Testiküler regresyon sendromu vakalarının başvuru özellikleri ve klinik takip bulguları (N:10)

Yaş	Başvuru Nedeni	Cinsiyet	Gonad sağ/sol	Müller Yapısı	USG de testis sağ/sol	hCGde T yanıtı
1,05	İnmemiş testis	E	NP/NP	Yok	İng(0,1cc)/yok	Yok
13,24	İnmemiş testis	E	P /NP	Yok	Skrotal(0,1cc)/yok	Yok
0,34	İnmemiş testis	E	NP/NP	Yok	Yok/yok	Yok
6,43	İnmemiş testis	E	NP/NP	Yok	Yok/yok	Yok
14,43	İnmemiş testis	E	NP/NP	Yok	Yok/yok	Yok
1,9	İnmemiş testis	E	NP/NP	Yok	Yok/yok	Yok
0,13	İnmemiş testis	E	İng/İng	Yok	İng(0,1cc)/ing(0,07cc)	Yok
4,26	İnmemiş testis	E	NP/NP	Yok	Yok/yok	Yok
0,65	İnmemiş testis	E	NP/NP	Yok	İng(0,17cc)/ing(0,1cc)	Yok
0,66	İnmemiş testis	E	NP/NP	Yok	Yok/yok	Yok

Vakalarının ortalama başvuru yaşı $4,31 \pm 5,41$ (ortanca:1,05; dağılım:0,13-14,44 yaş) yıldır. Tüm vakalarda inmemiş testis, ek olarak 3'ünde (%30) mikropenis, 2'sinde (%20) hipospadias, Vakaların 4'ünde (%40) akraba evliliği, 4'ünde (%40) ailede infertilite öyküsü, 1'inde (%10) ailede benzer vaka öyküsü mevcuttur (Tablo 24).

Pelvik USG'de 4 hastada testis kalıntısı saptandı. Tüm hastaların hCG testinde T yanıtı yoktu. Eksploratif laparotomi yapılan vakaların %50'sinde gonad bulunamamış, %50'sinde fibrotik testiküler doku saptanmış, hiçbirinde müller yapısı saptanmamıştır. Bir vakanın

unilateral gelişim halindeki atrofik testis dokusu aile istemediği için çıkarılmamış, malignite açısından görüntüleme ile takip edilmektedir.

Pubertal yaşa gelen 5 (%50) vakaya T replasmanı başlanmış ve pubertesi tamamlanan 1 (%10) vakaya testis protezi konulmuştur.

4.3.2. Androjen sentez bozuklukları

46,XY CGB tanılı 201 vakanın 63'ü (%31,34) androjen sentez bozukluğu idi.

4.3.2.1. LH duyarsızlığı

Androjen sentez bozukluğu tanılı 63 vakanın 7'sinde (%11,11) LH duyarsızlığı saptanmıştır (Tablo 20).

Tablo 25. LH duyarsızlığı olan vakaların başvuru özellikleri ve klinik bulguları (N:7)

Yaş	Başvuru Nedeni	Başvuruda Cinsiyet	Tanı sonrası Cinsiyet	EMS Skroru	hCGde T yanıtı	Genetik Analiz
15,38	Amenore	K	K	2	Yetersiz	LHCGR mut(+)
0,06	Kuşkulu genital	E	E	7	Yetersiz	LHCGR mut(+)
11,93	İnguinal kitle	K	K	2	Yetersiz	LHCGR mut(+)
1,42	Hipospadias	E	E	10	Yetersiz	Yok
3,49	Kuşkulu genital	K	E	5	Yetersiz	Yok
0,13	Kuşkulu genital	E	E	9	Yetersiz	Yok
12,01	İnguinal kitle	K	K	2	Yetersiz	Yok

LH duyarsızlığı saptanan vakaların ortalama başvuru yaşı $6,35 \pm 6,53$ (medyan:3,49; dağılım:0,06-15,38 yaş) yıldır. Vakaların %85,71'inde akraba evliliği mevcutken 2 vaka kardeştir. Başvuru sırasında vakaların 4'ü (%57,14) kız, 3'ü (%42,86) erkek cinsiyette yetiştirilmiştir. Kız olarak yetiştirilenlerin 2'si (%50) inguinal kitle, 1'i (%25) kuşkulu genital yapı, 1'i (%25) amenore nedeni ile getirilmiştir. Erkek kimliğindeki vakaların 2'si (%66,67) kuşkulu genital yapı, 1'i (%33,33) izole hipospadias ile getirilmiştir (Tablo 25).

Fizik muayenede kız olarak yetiştirilen vakaların 3'ünde (%75) inguinalde gonad palpe edilmiş, 2'sinde (%50) kliteromegali, 1'inde (%25) posterior labial füzyon saptanmıştır. Erkek olarak yetiştirilen vakaların hepsinde hipospadias saptanırken 1'inin (%33,33) gonadları inguinalde, 2'sinin (%66,67) ise skrotal palpe edilmiştir. hCG testi uygulanan vakaların hiç birinde yeterli T yanıtı alınmamıştır. Vakaların 3'ünde (%42,86) genetik analiz yapıldı ve LHCGR geninde mutasyon (Homozigot Ekzon 11 c.1435C>T, Homozigot Ekzon 2 c.203C>T, homozigot intron 2 c.233+5G>A) saptanmıştır.

Kız olarak yetiştirilen 3 (%75) vakaya gonadektomi yapılmış, erkek olarak yetiştirilen vakaların hepsine hipospadias, 1 vakaya ise aynı zamanda orşiopeksi ve üretroplasti de yapılmıştır.

4.3.2.2. Konjenital lipoid adrenal hiperplazi

Androjen sentez bozukluğu tanılı 63 vakanın 1'i (%1,59) konjenital lipoid adrenal hiperplazi tanısı almıştır. Vaka 5,5 aylıkken (0,46 yıl) tuz kaybı ve genel durum bozukluğu ile başvurmuştur. Başvuruda hiperpigmentasyon gözlenen vakanın öyküsünde 1.derece kuzen evliliği ve laboratuvarında hipoglisemi, hiponatremi, hiperpotasemi saptanması üzerine glukokortikoid ve mineralokortikoid replasmanı başlandı. USG'de müller yapısı gözlenmeyen, inguinal kanal proksimalinde bilateral testis saptanan vakada StAR geninde Homozigot (c.37T>C) (chr8:38008300) (Novel) mutasyonu saptandı. Dişi kimlikte yetiştirilme kararı alınan vakaya bilateral gonadektomi yapıldı.

4.3.2.3. 17 α -hidroksilaz eksikliği

Androjen sentez bozukluğu tanılı 63 vakanın 6'sında (%9,52) 17 α -hidroksilaz eksikliği saptanmıştır (Tablo 20). Vakaların başvuru özellikleri ve klinik takip bulguları Tablo 26'da verilmiştir.

Tablo 26. 17 α -hidroksilaz eksikliği tanılı vakaların başvuru özellikleri ve klinik takip bulguları ile genetik analiz sonuçları (N:6)

Başvuru Yaşı	Başvuru Nedeni	Yetiştirildiği Cinsiyet	EMS skoru	HT	Düzeltilme Operasyonu	CYP17A1 Mutasyonu
1,02	Kuşkulu genital	E	5	Var	Orşiopeksi	-
16,68	Amenore	K	2	Var	Gonadektomi	Var
6,2	HT, hiperpigmentasyon	K	2	Var	Gonadektomi	Var
16,62	Amenore	K	2	Var	Gonadektomi	Var
0,58	Kuşkulu genital	K	5	-	-	-
13,73	Mikropenis	E	9	Var	-	-

Vakaların ortalama başvuru yaşı $9,13 \pm 7,51$ (ortanca: 6,2-13,73; dağılım: 0,58-16,68 yaş) yıldır. Başvuru sırasında 4'ü kız (%66,67), 2'si (%33,33) erkek cinsiyette yetiştirilmiştir. Vakaların 5'inde (%83,33) akraba evliliği, 1'inde (%16,67) ailede benzer vaka öyküsü mevcuttur (Tablo 26).

Kız olarak yetiştirilen 4 vakanın 2'si (%50) amenore, 1'i (%25) HT ve hiperpigmentasyon, 1'i (%25) kuşkulu genital yapı ile başvurmuştur. Fizik muayenede 3'ünde (%75) HT, 1'inde (%25) kliteromegali saptanmış 2'sinde (%50) inguinalde gonad palpe

edilmiştir. Vakaların tamamında USG’de müller yapısı izlenmezken inguinalde testis görülmüştür. Erkek olarak yetiştirilen 2 vakanın; 1’i (%50) kuşkulu genital yapı, 1’i (%50) mikropenis ile getirilmiş muayenelerinde 2’sinde de HT ve mikropenis, 1’inde (%50) inmemiş testis ve hipospasias, 1’inde (%50) jinekomasti saptanmıştır (Tablo 26).

Vakaların hepsinde hCG testinde T yanıtı düşük, ACTH testinde kortizol, 17OHP, A düşük, DOC yüksek saptanmıştır. Genetik analiz yapılan 3 (%50) vakada CYP17A1 geninde mutasyon saptanmıştır (Tablo 27).

Tablo 27. 17 α -hidroksilaz eksikliği tanılı 3 vakanın genetik analiz sonuçları

Gen	Mutasyon	N	(%)
CYP17A1	Homozigot ekzon 1 de c.177_178insA(p.Y60LFS*29)	1	(33,33)
CYP17A1	Homozigot c.1307G>A (p.G436R(/c.1307G>A (p.G436R)	1	(33,33)
CYP17A1	Homozigot Ekzon 7 de c.1226C>T (p.P409L)	1	(33,33)

Kız olarak yetiştirilen 4 (%66,67) vakaya gonadektomi yapılmış, pubertal yaşa gelen 3 (%75) vakaya E2 replasmanı başlanılmıştır. Erkek olarak yetiştirilen 2 (%33,33) vakanın 1’ine orşiopeksi ve hipospadias, 1’ine de jinekomasti operasyonu yapılmış ve pubertal yaştaki 1 vakaya T replasmanı başlanılmıştır.

4.3.2.4.POR Eksikliği

Androjen sentez bozukluğu tanılı 63 vakanın 3’ünde (%4,76) POR eksikliği saptanmıştır (Tablo 28).

Tablo 28. 46,XY karyotipli POR eksikliği tanılı vakaların başvuru özellikleri ve klinik takip bulguları ile genetik analiz sonuçları

	Vaka 1	Vaka 2	Vaka 3
Başvuru yaşı	8,04	0,64	16,17
Yetiştirildiği cinsiyet	K	E	E
Başvuru nedeni	Kuşkulu genital	Mikropenis, inmemiş testis	Sendromik iskelet sistemi anomileri
Gebelikte virilizasyon	-	-	-
EMS skoru	5	8,5	12
Tanı sonrası cinsiyet	K	E	E
Cerrahi düzeltme	Gonadektomi, dişi yönünde düzeltme	Orşiopeksi	-
Takipte puberte	Prepubertal	Prepubertal	Spontan tamamlanmış
Genetik analiz	homozigot	Homozigot	Comp heterozigot
POR geni	c.1196_1204dup (p.Pro399_Gln401dup)	c.1598T>C (p.Met533Thr)	c.1257 C>A /c.1370 G>A

Vakaların ortalama başvuru yaşı 8,28 \pm 7,77 (ortanca:8,04; dağılım:0,64-16,17 yaş) yıldır. Vakaların 2’sinde (%66,67) akraba evliliği ve kuşkulu genital yapıli kuzen öyküsü

mevcuttu. Başvuru sırasında 2'si (%66,67) erkek, 1'i (%33,33) kız olarak yetiştirilmiştir. Kız olarak yetiştirilen ve kuşkulu genital ile başvuran vakada kliteromegali, inguinalde gonad ve ürogenital sinüs saptanmış ve EMS skoru 5'tir. Erkek kimliğindeki vakaların birinde mikropenis ve inmemiş testis şikayeti mevcutken 16,17 yaşındaki vaka genetik polikliniği tarafından ABS düşünülerek yönlendirilmiştir. EMS skorları sırasıyla 8,5 ve 12 olarak saptandı. Kız olarak yetiştirilen vakaya bilateral gonadektomi ve dişi yönünde cerrahi düzeltme yapıldı. Erkek olarak yetiştirilen mikropenisi ve tek taraflı inmemiş testisi olan vakaya orşiopeksi yapıldı, ACTH testinde kortizol eksikliği saptandığı için vakalar hidrokortizon replasman tedavisi almaktaydı (Tablo 28).

4.3.2.5. 17-β HSD eksikliği

Androjen sentez bozukluğu tanı 63 vakanın 9'unda (%14,29) 17-β HSD eksikliği saptanmıştır (Tablo 29).

Tablo 29. 17-β HSD eksikliği vakalarının başvuru özellikleri ve klinik takip bulguları

Başvuru Yaşı	Başvuru Nedeni	Yetiştirildiği Cinsiyet	EMS skoru	hCG testindeT/A	Düzeltilme Operasyonu
3,53	Bilateral inguinal herni	K	2	0,1	Gonadektomi,vajinoplasti
6,23	Bilateral inguinal herni	K	2	-	Gonadektomi
15,83	Bilateral inguinal herni	K	2	0,1	Gonadektomi
0,49	Bilateral inguinal herni	K	2	0,2	Gonadektomi,vajinoplasti
6,43	Bilateral inguinal herni	K	2	0,04	Gonadektomi
4,99	Mikropenis, hipospadias	E	9,5	0,08	Orşiopeksi,hipospadias
3,27	Bilateral inguinal herni	K	2	0,08	Gonadektomi
8,73	Bilateral inguinal herni	K	2	-	Gonadektomi
17,37	Amenore, tüylenme artışı	K	2	0,14	Gonadektomi

POR eksikliği vakalarının ortalama başvuru yaşı $7,43 \pm 5,70$ (ortanca:6,23; dağılım:0,49-17,37yaş) yıldır. Başvuru sırasında vakaların 8'i (%88,89) kız, 1'i (%11,11) erkek cinsiyette yetiştirilmiştir. Kız olarak yetiştirilen vakaların 7'si (%87,50) bilateral inguinal herni, 1'i (%12,50) amenore ve tüylenme artışı ile getirilmiştir. Erkek olarak yetiştirilen vaka mikropenis ve hipospadias ile başvurmuştur. Vakalarda akraba evliliği tamamında, ailede benzer vaka 4'ünde (%44,44), ailede infertilite 3'ünde (%33,33), kardeşte kuşkulu genital yapı öyküsü 5'inde (%55,55) mevcuttu.

Kız olarak yetiştiren 8 vakanın hepsinin EMS skoru 2 idi. Pelvik USG'de tüm vakalarda inguinalde bilateral testis dokusu gösterildi. Erkek kimliğinde yetiştirilen vakada hipospadias, mikropenis ve unilateral inmemiş testis saptandı. Vakaların hepsine bakılan bazal testosteron

düzeyleri düşük ve hCG testi yapılan 7 (%77,78) vakanın hepsinde T/A oranı 0,8 in altında saptandı. Vakaların tamamında HSD17B3 geninde mutasyon saptanmıştır (Tablo 30).

Kız olarak yetiştirilen vakaların hepsine gonadektomi, 2'sine (%25) vajinoplasti uygulanmış ve pubertal yaşa gelen 7 (%87,5) vakaya östrojen replasmanı başlanılmıştır. Erkek olarak yetiştirilen vakaya hipospadias, orşiopeksi operasyonu yapılmış ve puberte spontan başlamış ancak ilerleme T replasmanı ile sağlanmıştır.

Tablo 30. 17 β -OHE tanılı vakaların genetik analiz sonuçları

Gen	Mutasyon	N	(%)
HSD17B3	Homozigot Ekzon 2 de c.182G>A (p.Gly61Glu)	3	(33,33)
HSD17B3	Homozigot ekzon 2 de c.167C>T (p.A56V)	1	(11,11)
HSD17B3	Homozigot Ekzon 3 de c.277G>A (p.Glu93Lys)	1	(11,11)
HSD17B3	Homozigot Ekzon 9 da c.639_640insA (p.Glu214fs*4)	1	(11,11)
HSD17B3	Homozigot intron 3'de c.277+4A>T	1	(11,11)
HSD17B3	Homozigot intron 8 de c.607-1G>A	1	(11,11)
HSD17B3	Heterozigot ekzon 1 de c.139A>G (p.M47V), ekzon 10 da c.704T>C (p.M235T)	1	(11,11)

4.3.2.7. 5 α -redüktaz eksikliği

Androjen sentez bozukluğu tanılı 63 vakanın 37'si (%58,73) 5 α -redüktaz eksikliği tanısı almıştır (Tablo 20).

Tablo 31. 5 α -redüktaz eksikliği vakalarının başvuru özellikleri ile klinik takip bulguları (n:37)

Başvuru nedenleri ve aile öyküsü	N	(%)	Başvuru anındaki bulgular	N	(%)
Kuşkulu genital yapı	24	(64,86)	Yetiştirildiği cinsiyet: K	11	(29,73)
İnmemiş testis	7	(18,92)	E	26	(70,27)
Hipospadias	5	(13,51)	K yetiştirilen vakalarda;		
İnguinal gonad	4	(10,81)	kliteromegali	10	(90,91)
Amenore	2	(5,40)	inguinalde palpabil gonad	8	(72,73)
Tüylenme artışı	1	(2,70)	gecikmiş puberte	2	(18,18)
Akraba evliliği	14	(37,84)	E yetiştirilen vakalarda;		
Ailede benzer hastalık	16	(43,24)	hipospadias	16	(61,54)
Ailede infertilite	9	(24,32)	inmemiş testis	13	(50,00)
Kardeşte kuşkulu genital yapı	6	(16,22)	mikropenis	14	(53,85)
Görüntüleme sonuçları ve tanı sonrası cinsiyet	N	(%)	Cerrahi operasyon	N	(%)
USG'de Gonadlar			K'da cerrahi op. uygulanan	10	(90,91)
Bilateral skrotal	13	(35,14)	Gonadektomi	6	(54,54)
Bilateral inguinal	21	(56,76)	Kliteroplasti	6	(54,54)
İnguinal/ skrotal	2	(5,40)	Vajinoplasti	2	(18,18)
			Erkek yönde düzeltme	4	(36,36)
Tanı sonrası cinsiyet: K	7	(18,92)	E'de cerrahi op. uygulanan	22	(84,61)
E	30	(81,08)	Hipospadias	15	(57,69)
			Orşiopeksi	14	(53,85)

5 α -redüktaz eksikliği vakalarının ortalama başvuru yaşı 3,86 \pm 5,74 (ortanca:0,96; dağılım:0,01-17,34 yaş) yıldır. Vakaların %37,84'ünde akraba evliliği, %43,24'ünde ailede benzer vaka, %24,32'sinde ailede infertilite, %16,22'sinde kuşkulu genital yapıli kardeş (4'ü aynı tanı, 2'si ikiz kardeş) mevcuttu. Vakalar en sık (%64,86) kuşkulu genital yapı ile başvururken, inmemiş testis, hipospadias, inguinalde gonad, amenore, mikropenis ve tüylenme artışı da diğeri başvuru nedenleri arasında yer almaktadır (Tablo 31).

Başvuru sırasında vakaların 11'i (%29,73) kız, 26'sı (%70,27) erkek cinsiyette yetiştirilmiştir. Kız olarak yetiştirilen vakaların ortalama EMS skoru 3,18 \pm 2,93 (ortanca:2; dağılım:1-11) saptandı. Erkek olarak yetiştirilen vakaların ortalama EMS skoru 7,98 \pm 1,90 (ortanca:9; dağılım:2,5-10) saptandı.

Gonadlar %56,76'sında bilateral inguinal, %35,14'ünde bilateral skrotal, %5,4'ünde inguinal/skrotal yerleşimliydi. Vakaların bazı laboratuvar değerleri tablo 32'de verilmiştir. 5 α -redüktaz eksikliği vakalarının %81,08'inde genetik analiz yapılabilmıştır ve SRD5A2 geninde mutasyon saptanmıştır (Ek Tablo 5). En sık olarak Ekzon 1 de homozigot c.265C>G mutasyonu saptanmıştır.

Kız cinsiyette yetiştirilen vakalarda gonadektomi, kliteroplasti ve vajinoplasti, erkek cinsiyette yetiştirilen vakalarda hipospadias düzeltme ameliyatı, orşiopeksi, üretroplastik uygulandı (Tablo 31).

Tablo 32. 5 alfa redüktaz eksikliği vakalarının laboratuvar değerleri

	Ortanca	Min-Mak	Ortalama \pm Ss
Bazal T (ng/ml)	0,71	0,01-11,25	1,39 \pm 2,49
uT (ng/ml)	3,99	1,59-9,03	4,02 \pm 2,25
Bazal DHT (ng/ml)	0,15	0,02-0,56	0,20 \pm 0,16
uDHT (ng/ml)	0,21	0,02-1,47	0,31 \pm 0,32
T artış miktarı (ng/ml)	3,69	1,06-7,18	3,59 \pm 1,97
Bazal T/ uT/u DHT	6,7	4,1-189,7	37,79 \pm 61,26
	23,2	2,79-195,56	43,24 \pm 45,88

4.3.3.Androjen etkisinde bozukluklar

46,XY CGB tanılı vakalarının 94'ü (%46,77) androjen duyarsızlığı tanısı almıştır. Bunların da 13'ünü (%13,83) TADS, 42'sini (%44,68) KADS ve 39'unu (%41,49) KADS benzeri vakaları oluşturmaktadır (Tablo 33)

Tablo 33. ADS vakaların bazı başvuru özellikleri, fizik muayene ve takip bulguları

		TADS (N:13)	KADS (N:42)	KADS benzeri (N:39)
Başvuru yaşı (desimal)	<i>Min-Mak(Ortanca)</i> <i>Ort±Ss</i>	0,11-17,39 (13,8) 9,69±6,64	0,008-11,08 (0,67-0,7) 1,33±2,00	0,01-8,58 (0,33) 1,01±1,79
Başvuruda yetiştirildiği cinsiyet; n (%)	Kız Erkek Belirsiz	13 (100,00) 0 0	0 42 (100,00) 0	0 38 (97,44) 1 (2,56)
Başvuru nedenleri; n(%)	Kuşkulu genital yapı İnmemiş testis hipospadias İnguinal kitle Amenore/gecikmiş puberte Tüylenme artışı	0 0 0 6 (46,15) 6 (46,15) 0	31 (73,81) 7 (16,67) 15 (35,71) 0 0 0	32 (82,05) 4 (10,26) 9 (23,08) 0 0 0
Akraba evliği; n(%)	Var	5 (38,46)	10 (23,81)	10 (21,04)
Ailede benzer hastalık; n(%)		3 (23,08)	8 (19,05)	5 (12,82)
Ailede infertilite öyküsü; n(%)		3 (23,08)	8 (19,05)	8 (20,51)
Kardeşte hastalık öyküsü; n(%)	kuşkulu genital yapı	0	1 (2,38)	1 (2,56)
Fizik muayene Bulguları	Mikropenis İnmemiş testis Hipospadias Klitteromegali İnguinal gonad Labiskrotal füzyon	0 0 0 7 (53,85) 8 (61,54) 1 (7,69)	21 (50,00) 23 (54,76) 38 (90,48) 7 (15,85) 8 (19,05) 1 (2,38)	22 (56,41) 13 (33,33) 35 (89,74) 7 (17,72) 8 (20,51) 1 (2,56)
ADS klinik evreleme; n(%)	Evre 1 Evre 2 Evre 3 Evre 4 Evre 5 Evre6,7	0 0 0 0 0 13 (100,00)	1 (2,38) 6 (14,28) 29 (69,05) 5 (11,90) 2 (4,76) 0	0 5 (12,82) 21 (53,85) 6 (15,38) 2 (4,76) 0
Düzeltilme operasyonu; n(%)		11 (84,61)	40 (95,24)	34 (87,18)
Düzeltilme operasyonu	Hipospadias Üretroplasti Orşiopeksi Gonadektomi kliteroplasti	0 0 0 11 (84,61) 6 (46,15)	34 (80,95) 13 (30,95) 23 (54,76) 0 0	31 (79,49) 5 (12,82) 9 (23,08) 0 0
Tanı sonrası cinsiyet; n(%)	Kız Erkek	13 (100,00) 0	0 42 (100,00)	0 39 (100,00)

4.3.3.1. TADS

ADS tanılı 94 vakanın 13'ünü (%13,83) TADS vakaları oluşturmaktadır. Vakaların ortalama başvuru yaşı $9,69 \pm 6,64$ (ortanca:13,8; dağılım:0,11-17,39 yaş) yıldır. Vakaların %38,46'sında akraba evliliği, %23,08'inde ailede benzer vaka, %23,08'inde ailede infertilite öyküsü mevcuttu. Başvuru sırasında inguinalde gonad, gecikmiş puberte ve amenore en sık başvuru nedenleriydi. Vakaların tamamında ADS klinik evreleme 6,7 idi.

TADS vakalarının laboratuvar değerleri tablo 34'de gösterilmiştir. Vakaların 10'una (%76,92) genetik analiz yapılmıştır ve genetik analiz yapılanların 9'unda (%90) AR geninde mutasyon gösterilmiştir. En sık mutasyon ekzon 1 de saptanmıştır (Ek tablo 6). Tanı sonrasında cinsiyet değişikliği yapılan vaka yoktur. Vakaların %84,61'ine gonadektomi yapılmıştır.

4.3.3.2. KADS

ADS tanılı 94 vakanın 81'inde (%86,17) klinik ve laboratuvar olarak KADS tanısı düşünülmüştür. Bu vakaların 51'inde (%62,96) genetik analiz yapıldı. Genetik analiz yapılan 51 vakanın 12'sinde (%23,53) AR geninde mutasyon saptandı (Ek tablo 6). AR geninde mutasyon saptanan (12 vaka) ve genetik analiz yapılamayan (30 vaka) vakaların tamamı (ADS vakalarının %44,68'i) KADS kabul edildi. Klinik ve laboratuvar olarak KADS tanısı alan ancak AR geninde mutasyon gösterilemeyen 39 (%41,49) vaka KADS benzeri olarak kabul edildi.

KADS vakalarının ortalama başvuru yaşı $1,33 \pm 2,00$ (ortanca:0,7; dağılım:0,08-11,08 yaş) yıldır. Vakaların %23,81'inde akraba evliliği, %19,05'inde ailede benzer vaka, %19,05'inde ailede infertilite, %2,38'inde kuşkulu genital yapılı kardeş öyküsü mevcuttu. Başvuru sırasında tamamı erkek cinsiyette yetiştirilen vakaların en sık (%73,81) başvuru nedeni kuşkulu genital yapı, ardından hipospadias ve inmemiş testisti. Fizik muayenede %90,48'inde hipospadias, %54,76'sında inmemeş testis, %50'sinde mikropenis saptandı. Vakaların ortalama ADS klinik evreleme $2,96 \pm 0,67$ (ortanca:3; dağılım:1-5) olarak hesaplandı.

KADS vakalarının laboratuvar değerleri tablo 34'de gösterilmiştir. Tanı sonrasında cinsiyet değişikliği yapılan vaka yoktur. KADS vakalarının %95,24'üne cerrahi düzeltme uygulanmıştır (Tablo 33).

4.3.3.3. KADS benzeri

ADS tanılı 94 vakanın 39'unu (%41,49) KADS benzeri vakalar oluşturmaktadır. Vakaların ortalama başvuru yaşı $1,01 \pm 1,79$ (ortanca:0,33; dağılım:0,01-8,58 yaş) yıldır. Vakaların %21,04'ünde akraba evliliği, %12,82'sinde ailede benzer vaka, %20,51'inde ailede

infertilite, %2,56'sında kuşkulu genital yapılı kardeş öyküsü mevcuttu. Başvuru sırasında %97,44'ü erkek cinsiyette yetiştirilmiş iken 1 (%2,56) vakanın cinsiyeti belirsiz olarak başvurdu. Vakaların %82,05'inde kuşkulu genital yapı vardı. Vakaların ortalama ADS klinik evreleme $3,09 \pm 0,84$ (ortanca:3; dağılım:2-5) olarak hesaplandı (Tablo 33).

KADS benzeri vakalarının laboratuvar değerleri tablo 34'de gösterilmiştir. Vakaların bir kısmına klinik ve laboratuvar bulguları KADS'a benzeyen diğer genetik bozukluklar için daha ileri genetik analiz yapılmıştır (20 (%51,28) vakada SRD5A2 geni, 11 (%28,2) vakada ise DSD panel ile 17BHSD3, SF1, MAMLD1 geni taranmış) ve herhangi bir mutasyon saptanamamıştır. Tanı sonrasında başvuruda belirsiz cinsiyet ile getirilen vaka erkek cinsiyetinde yetiştirilmiş, KADS benzeri vakalarının %87,18'ine cerrahi düzeltme uygulanmıştır (Tablo 33).

Tablo 34. ADS vakalarının laboratuvar değerleri

		TADS	KADS	KADS benzeri
Bazal T (ng/ml)	<i>Min-Mak</i>	0,23-9,29	0,02-4,53	0,01-3,62
	<i>(Ortanca)</i>	(5,87)	(0,08)	(0,6)
	<i>Ort±Ss</i>	5,08±3,74	0,91±1,23	0,95±1,09
uT (ng/ml)	<i>Min-Mak</i>	3,35-14,02	1,1-8,37	1,3-10,9
	<i>(Medyan)</i>	(6,02)	(3,25)	(4,65)
	<i>Ort±Ss</i>	7,44±4,02	3,72±1,97	4,76±2,57
Bazal DHT (ng/ml)	<i>Min-Mak</i>	0,03-0,20	0,03-0,62	0,02-0,5
	<i>(Medyan)</i>	(0,19)	(0,21)	(0,39)
	<i>Ort±Ss</i>	0,14±0,09	0,29±0,22	0,27±0,20
uDHT (ng/ml)	<i>Min-Mak</i>	2,00-4,97	0,01-8,1	0,02-7,6
	<i>(Medyan)</i>	(3,56)	(0,47)	(0,54)
	<i>Ort±Ss</i>	3,63±1,23	1,16±1,91	0,79±1,33
T artış miktarı (ng/ml)	<i>Min-Mak</i>	1,76-7,95	1,1-8,37	1,04-8,99
	<i>(Medyan)</i>	(5,87)	(2,99)	(3,95)
	<i>Ort±Ss</i>	5,27±2,79	3,26±1,86	4,38±2,34
Bazal T/DHT	<i>Min-Mak</i>	0,75-37,8	0,25-18,6	0,66-6,5
	<i>(Medyan)</i>	(9,3)	(4,33)	(3,69)
	<i>Ort±Ss</i>	19,12±17,07	5,53±5,01	3,47±2,32
uT/uDHT	<i>Min-Mak</i>	1,6-8,3	0,75-16,17	1,44-43,8
	<i>(Medyan)</i>	(7,03)	(5,77)	(9,38)
	<i>Ort±Ss</i>	5,63±3,55	6,97±4,92	10,89±8,40

4.3.4.Diğer nedenler

46,XY CGB vakalarının 3'ünü (%1,49) persistan müller kanalı, 1'ini (%0,5) 47,XYY ve TADS birlikteliği, 1'ini (%0,5) çoklu hipofiz hormon eksikliği, 1'ini (%0,5) spondiloepimetafizyer displazi ve parsiyel GD birlikteliği, 1'ini (%0,5) ise sendromik bulgularla birlikte KADS benzeri vakaları oluşturmaktadır.

4.3.4.1.Persistan müller kanalı

Persistan müller kanalı tanılı 3 vakanın başvuru özellikleri ve klinik takip bulguları tablo 35'de verilmiştir.

Tablo 35. Persistan müller kanalı vakalarının başvuru özellikleri ve klinik takip bulguları (N:3)

Başvuru Yaşı	Yetiştirildiği cinsiyet	Başvuru Nedeni	EMS Skoru	Müller Yapısı	Gonad Sağ/sol	Gonad Biyopsi	Hcg de T yanıtı
0,51	E	Kuşkulu genital	7	Var	İng/ing	Testis	Var
1,39	E	İnmemiş testis	11	Var	İng/ing	Testis	Var
0,5	E	Kuşkulu genital	6	Var	İng/ing	Testis	Var

Ortalama başvuru yaşı $0,83 \pm 0,49$ (ortanca:0,51; dağılım:0,5-1,39 yaş) yıldır. 2'sinde (%66,67) akraba evliliği, 3'ünde (%100) ailede infertilite, 1'inde (%33,33) ailede benzer vaka öyküsü mevcuttur. Başvuru sırasında 3'ü de erkek cinsiyette yetiştirilmiş olan vakaların tamamı inmemiş testis ayrıca 2'si (%66,67) ek olarak kuşkulu genital yapı nedeni ile başvurmuştur. Ortalama EMS skorları $8 \pm 2,64$ (ortanca:7; dağılım:6-11) dir. Pelvik görüntüleme hepsinde uterus ve bilateral inguinalde testis, 2 (%66,67) vakada tuba saptanmıştır. hCG'de T yanıtı hepsinde yeterli düzeydeydi. Vakaların hepsine gonadal biyopsi ve orşiopeksi uygulanmış, müller kanal artıkları çıkarılmış, tamamında histolojik olarak testis dokusu saptanmıştır. Genetik analiz yapılabilen 1 vakada AMH tip2 reseptör gen mutasyonu saptanmıştır.

4.3.4.2.Çoklu hipofiz hormon eksikliği

Başvuru yaşı 0,2 yıl olan erkek cinsiyette yetiştirilen bir vaka inmemiş testis, mikropenis ve hipospadias nedeni ile başvurmuş, karyotipi 46,XY, EMS skoru 6 olan, müllerian yapısı olmayan testisleri inguinalde gösterilen vakada hipotiroidi ve büyüme hormon eksiklikleri de saptanarak çoklu hipofiz hormon eksikliği tanısı konulmuştur. Vakaya orşiopeksi ve hipospadias onarımı operasyonu yapılmıştır.

4.3.4.3.Sendromik birliktelikler

Spondiloepimetafizer displazi ve parsiyel gonadal disgenezi birlikteliği: Başvuru yaşı 0.07 yıl olan ve erkek olarak yetiştirilen bir vaka ise kaba yüz görünümü ve rizomelik boy kısalığı nedeniyle spondiloepimetafizer displazi tanısı konularak eşlik eden mikropenisi ve

inmemiş testisi nedeniyle genetik polikliniği tarafından gönderilmiştir. Vakanın pelvik görüntülemesinde müller yapısı saptanmadı, bilateral inguinalde testisi gösterildi. Tetkikleri parsiyel gonadal disgenezi düşündürülen vakada herhangi bir genetik mutasyon saptanmadı, bilateral orşipeksi yapılarak erkek cinsiyette yetiştirildi.

Sendromik KADS: Başvuru yaşı 0,19 yıl olan ve aort koarktasyonu, sendromik yüz görünümü ve mental retardasyonuna eşlik eden mikropenisi ve hipospadiası nedeni ile gönderilen vakanın karyotipi 46,XY, EMS skoru 7, müllerian yapısı yok, testisleri skrotal yerleşimli, hCG de T yanıtı yeterli saptandı. KADS düşünülen vakaya hipospadias onarımı yapılarak erkek olarak yetiştirilmesine karar verildi. Vakanın yapılan genetik incelemelerinde AR, FGFR2 ve TWIST1 genlerinde mutasyon saptanmadı. Sendromik bulguları olan KADS benzeri vakası olarak kabul edildi.

4.3.4.4. 47,XYY ve TADS birlikteliği

Başvuru yaşı 3,33 yıl olan kız cinsiyette yetiştirilmiş vaka bilateral inguinalde gonad nedeniyle yönlendirilmiştir. 1.derece kuzen evliliği olan vakanın ailesinde benzer vaka öyküsü yoktu. Başvuruda kliteromegalisi, posterior labioskrotal füzyonu ve bilateral inguinalde gonadları palpe edilen vakanın EMS skoru 5'ti. Pelvik görüntülemelerde müller yapısı saptanmazken, bilateral inguinalde testis izlendi. hCG testinde T yanıtı yeterli düzeyde ve karyotipi 47,XYY saptandı. Genetik analizinde AR geninde ekzon 7 de hemizigot c.2482T>G (p.Phe828Val) mutasyonu saptanan vakaya 47,XYY + TADS tanısı konuldu. Olguya gonadektomi ve dişi yönünde düzeltme operasyonu yapıldı.

5. TARTIŞMA

CGB kromozomal, gonadal ve anatomik (dış genital) yapının cinse ait özellikler taşımadığı veya cinsiyet gelişiminin atipik olduğu durumlar olarak tanımlanmaktadır (1,5). CGB karşımıza geniş bir klinik spektrumda çıkabilir. Dış genital yapının görünümü tümüyle normal bir dişi, dişi fenotip egemen kuşkulu, erkek fenotip egemen kuşkulu ya da tümüyle normal erkek görünümde olabilir. CGB'nin bir kısmı yenidoğan döneminde tanı alır iken bir kısmı ise çocukluk ya da pubertal dönemde tanı alabilmektedir (3,5). CGB düşünülen bir olguya yaklaşımda; CGB'nin mümkünse doğduğu anda fark edilmesi, hızlıca tanının doğrulanması, seçilecek cinsiyet ile birlikte uygulanacak tedavinin multidisipliner bir ekip tarafından aile ile tartışılarak karar verilmesi, psikososyal uyum, fertilitenin korunması, gonadların malignleşme potansiyelinin düzenli aralıklar ile kontrolünün sağlanması gerekmektedir (1-3,5). Biz çalışmamızda CGB tanılı vakalarımızın etiyolojik, klinik ve laboratuvar özelliklerini ve takip bulgularını değerlendirmeyi amaçladık.

CGB'nin insidansı 1/4.500-5.500 canlı doğumdur. Alt gruplara bakıldığında ise insidans 46,XY CGB'de 1/20.000, MGD'de 1/10.000, OT-CGB'de ise 1/100.000 olarak bildirilmektedir (5). Hastalık insidansının düşük olması nedeniyle ayrıntılı bir prospektif çalışma yapılabilmesi için çok uzun yıllar beklenilmesi ya da retrospektif bir çalışma yapılacaksa da seçilecek yılların geniş aralıkta olması gerekmektedir. Literatürde tek tek merkezlerden çeşitli yıllar arasında tanı konulan ve takip edilen vaka serileri bildirilmiştir. Paula ve ark. (181) Brezilya'dan 1989-2011 yılları arasında toplam 408 vaka, Juniarto ve ark. (182) Endonezya'dan 2004-2010 yılları arasında 286 vaka, Walia ve ark. (183) Hindistan'dan 1995-2014 yılları arasında 194 vaka, Manzoor ve ark. (184) Pakistan'dan 2007-2014 yılları arasında 300 vaka bildirmiştir. Türkiye'deki çalışmalara bakıldığında ise Erdoğan ve ark.(185) 2006-2009 yılları arasında toplam 95 vaka, Gürülüoğlu ve ark. (186) 1999-2018 yılları arasında 91 vaka, Öcal ve ark. (187) 1990-2008 yılları arasında 208 vakayı değerlendirmiştir. Çalışmamızda da 1987-2019 yılları arasında merkezimizde tanı alan ve takip edilen 518 vaka incelenmiştir.

Herne kadar Manzoor ve ark. (184) vakaların %54,3'ünü 46,XX CGB, %43,7'sini 46,XY CGB ve %2,0'sini cinsiyet kromozom CGB ve en sık 46,XX CGB grubu olarak bildirmiş olsa da çalışmaların çoğunluğunda en sık grup 46,XY CGB olarak bildirilmektedir. Juniarto ve ark.'nın (182) Endonezya'daki vakalarının %68,2'sini 46,XY CGB, %23,4'ünü 46,XX CGB, %8,4'ünü cinsiyet kromozom CGB oluşturmaktadır. Erdoğan ve ark.'nın (185) 95 vakalık çalışmasında %47,4'ü 46,XY CGB, %27,4'ü cins kromozom CGB, %25,2'si ise

46,XX CGB olarak saptanmıştır. Öcal ve ark. (187) ise 208 vakanın %52,4'ünü 46,XY CGB, %34,6'sını 46,XX CGB ve %12,99'unu cinsiyet kromozom CGB olarak değerlendirmiştir. Gürülüoğlu ve ark.'nın (186) çalışmasındaki 91 vakanın %37,4'ünü 46,XY CGB, %35,2'sini 46,XX CGB ve %27,5'ini cinsiyet kromozom CGB oluşturmaktadır. Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde en sık CGB etiyojisini %38,8 ile 46,XY CGB oluştururken bunu %32,2 oranıyla 46,XX CGB ve %28,96 ile cinsiyet kromozom CGB izlemekteydi.

5.1.Cinsiyet Kromozom CGB

Literatürde cinsiyet kromozom CGB'nin en sık nedeni TS ve varyantlarıdır. Erdoğan ve ark.'nın (185) çalışmasında 26 cinsiyet kromozom CGB vakasının %80,7'si TS ve varyantları, %11,5'i MGD, %3,8'i KS ve varyantları %3,8'i OT-CGB olarak saptanmıştır. Kohva ve ark.'nın (188) çalışmasındaki 204 cinsiyet kromozom CGB vakasının %53,4'ünü TS ve varyantları, %39,2'sini KS ve varyantları, %6,9'unu MGD ve OT-CGB vakaları oluşturmaktadır. Çalışmamızda 150 cinsiyet kromozom CGB vakasının %50,67'si TS ve varyantları, %19,33'ü KS ve varyantları, %30'u ise MGD vakalarından oluşmaktadır. Çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumlu ve cinsiyet kromozom CGB'lerin en sık nedeni TS ve varyantlarıdır.

TS ve varyantlarının karyotip analizinde en sık 45,X (klasik TS) görülmektedir. Pasquino ve ark. (189) İtalya'daki çalışmalarında 522 TS'li vakanın %52,1'inde 45,X karyotipi saptamıştır. Türkiye'de de Bereket ve ark.'nın (54) çalışmasındaki 134 TS'li vakanın %43'ünde klasik TS, Yeşilkaya ve ark.'nın (190) çok merkezli çalışmasındaki 842 TS'li vakanın %50,7'sinde 45,X karyotipi saptanmıştır. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak 76 TS'li vakanın 32'sinde (%42,10) 45,X karyotip yapısı tespit edilmiştir.

TS vakaları prenatal dönemde saptanan şüpheli ultrason bulguları, tarama testlerindeki belirteçlerde anormal değerler nedeniyle yapılan amniosentez veya koryon villus örnekleme sonucu tanı alabileceği gibi yenidoğan döneminde saptanan, el ve ayak sırtında ödem, düşük ense saç çizgisi, düşük kulak, küçük mandibula, yüksek damak, ayrık meme başları gibi TS'ye özgü dismorfik bulgular ile tanınabilmektedir. Tipik TS belirteçleri bulunmayan ya da gözden kaçırılan olgular ise çocukluk ve ergenlik döneminde belirgin boy kısalığı, pubertal gecikme ve amenore ile tanı alabilmektedir (52). Erdoğan'ın (185) çalışmasında TS vakalarının %85,7'sinde TS'ye özgü dismorfik bulgular tespit edilmiştir. Yeşilkaya ve ark.'nın (190) çalışmasında TS vakalarının %84,1'inde boy kısalığı, %15,4'inde gecikmiş ergenlik, %4,4'ünde ödem, %15,2'sinin ise prenatal tanı aldıkları saptanmıştır. Çalışmamızda da TS vakalarının %82,89'unda TS stigmaları, %75'inde boy kısalığı, %7,89'unda lenfödem,

%5,26'sında gecikmiş puberte, %5,26'sında primer amenore mevcutken %15,79'u ise prenatal tanı konularak sevk edilmiştir. Çalışmamızın sonuçlarının genel olarak literatür ile uyumlu olduğu söylenebilir.

TS vakalarına kardiovasküler, renal, iskelet sistemi patolojileri, metabolik ve tiroid patolojileri sıklıkla eşlik edebilmektedir (53). Yeşilkaya ve ark.'nın (190) çalışmasında TS'li vakaların %25'ine kardiyovasküler patoloji, %14,5'ine metabolik kemik problemleri, %16,3'üne renal patoloji, %10,4'üne tiroid patolojisi, %9,6'sına dislipidemi, %6,4'üne işitme kaybı, %3,4'üne insülin direncinin eşlik ettiği saptanmıştır. Benzer şekilde çalışmamızda da 76 TS'li vakanın %19,7'sinde kardiyovasküler patoloji, %18,4'ünde renal patoloji, %17,1'inde osteopeni, osteoporoz, %6,6'sında insülin direnci, %5,3'ünde otoimmün tiroidit, %1,3'ünde dislipidemi saptanmıştır.

TS'de hipergonadotropik hipogonadizm ve gonadal disgeneziye bağlı primer veya sekonder amenore gelişebilmekte ve vakaların üçte birinde spontan telarş gözlenirken, düzenli menstrüel siklus ise sadece %6'sında ve özellikle mozaik olanlarda gözlenebilmektedir. Bu nedenle TS'li vakaların ergenliğinin başlatılması, ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişimi, uterus gelişimi ve kemik kütlelerinin korunması için HRT'ye ihtiyacı vardır (53,55). Pasquino ve ark.'nın (189) İtalya'daki TS'li vakalardaki puberte çalışmasında 522 vakanın %48,6'sında HRT ile puberte uyarılmış, %10,9'unda pubertede duraksama, %6,5'inde spontan tamamlanan puberte gözlenirken %17,6'sında puberte başlamamıştır. Çalışmamızda da benzer şekilde TS vakalarının %22,4'ünde puberte spontan, %25'inde HRT ile başlamış, %14,5'inde ise spontan başlayıp HRT ile ilerlemiştir. TS vakalarının sadece %10,5'inde puberte spontan tamamlanmış ve düzenli menstrüasyon gözlenmiştir.

KS vakalarının %80'inde 47,XXY kromozom yapısı saptanırken, geri kalanında 46,XY/47,XXY mozaik veya yapısal anormal X kromozomu saptanmaktadır (44). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak 29 vakanın 26'sında (%89,65) 47,XXY kromozom yapısı saptanmıştır.

KS yaklaşık 1/660 sıklıkta görülmesine karşın vakaların ancak %25'i çocukluk döneminde, %10'undan azı doğum öncesi amniyosentez ve koryonik villus örnekleme ile tanı alabilmektedir. KS'li vakalar doğumda çoğunlukla normal erkek bebek görünümünde olmasına karşın inmemiş testis, mikropenis görülebilmekte veya ileri yaşlarda gelişme geriliği, davranış bozuklukları, hipogonadizm, jinekomasti ya da infertilite ile tanı almaktadır (44,45). Çalışmamızda yar alan KS vakalarının %65,52'si literatürün tersine ileri anne yaşı nedeniyle prenatal tanı alıp başvurmuştur. Vakalarımızda literatür ile uyumlu olarak %

51,72'sinde dış genital anomali, %24,17'sinde nöropsikolojik bulgular, %6,9'unda önikoid vücut yapısı %3,45'inde konuşma bozukluğu ve %3,45'inde jinekomasti tespit edilmiştir. Kuşkulu genital yapı ile başvuran 2 vakadan erkek cinsiyette yetiştirilende AR geninde heterozigot c.2676T>A mutasyonu, kız cinsiyette yetiştirilende ise SRD5A2 geninde homozigot c.586G>A mutasyonu saptandı. Literatürde benzer şekilde KS tanısı alıp AR geninde heterozigot mutasyon saptanan KADS tanılı bir vaka bildirilmiştir (191). Abacı ve ark. (161) çalışmalarında KS tanılı 2 vakada SRD5A2 geninde mutasyon saptandığını ve bu vakaların benzer şekilde kız olarak yetiştirildiğini bildirmiştir.

MGD vakalarında karyotip 45,X/46,XY, 45,X/47XXY, 45,X/46,X ve yapısal anormal Y kromozomu olabilmektedir (61). Farrugia ve ark.'nın (192) çalışmasında MGD tanılı 31 vakanın %90,3'ü 45,X/46,XY, %9,7'si 45,X/47,XXY karyotipe saptanmıştır. Kim ve ark.'nın (61) çalışmasında ise 9 MGD vakasının %66,7'sinde 45,X/46,XY, %22,2'sinde 45,X/46,X yapısal anormal Y kromozomu, %11,1'inde 45,X/47,XXY kromozomal yapı saptanmıştır. Çalışmamızda da cinsiyet kromozom CGB tanılı 150 vakanın 45'i (%30) MGD tanısı aldı ve bunların %53,3'ünde 45,X/46,XY, %37,8'inde 45,X/46,X yapısal anormal Y kromozomu, %8,9'unda ise 45,X/47,XXY saptandı.

Farrugia ve ark.'nın (192) çalışmasında erkek olarak yetiştirilenlerin %94,7'sinde hipospadias, %73,7'sinde inmemiş testis saptanırken kız olarak yetiştirilenlerin tamamında kliteromegali, %58,3'ünde inguinalde gonad saptanmıştır. Çalışmamızda ise 45 MGD vakasının kız (%53,3) ve erkek (%46,7) yetiştirilme oranları benzerdi. Literatüre benzer şekilde erkek olarak yetiştirilenlerde büyük oranda hipospadias ve inmemiş testis saptanmış iken kız olarak yetiştirilenlerin yaklaşık yarısında kliteromegali ve az bir kısmında inguinalde gonad saptanmış, yarıdan fazlasında ise dişi fenotip hakim idi. Dişi fenotipte olan vakaların başvuru yaşları daha geç idi ve yaklaşık dörte biri gecikmiş puberte ile başvurmuştu.

Berberoğlu ve ark.'nın (62) çalışmasındaki 12 MGD vakasının %41,7'sinde gonadlar bilateral disgenetik, %25'inde bilateral streak, %33,3'ünde bir tarafta streak karşı tarafta disgenetik saptanmıştır. Çalışmamızdaki MGD vakalarının büyük çoğunluğunda (%77,8) müllerian yapı (uterus, fallop tüpü) mevcuttu. Vakalarımızın bilateral streak gonad (%31,1), bilateral disgenetik testis (%28,8) ve streak gonad karşısında disgenetik testis (%31,1) oranları benzerdi.

MGD vakalarında cinsiyet seçimi dış genital organların görünümü ve gonadların durumuna göre yapılabilmektedir (61). Farruga ve ark.'nın (192) çalışmasındaki 31 vakanın %62,3'ü erkek, %38,7'si kız cinsiyette yetiştirilmiş ve hiçbirinde cinsiyet memnuniyetsizliği

ve değişikliği gözlenmemiştir. Berberoğlu ve ark.'nın (62) alışmasındaki vakaların %50'si erkek, %50'si kız cinsiyette yetiştirilmiş ve kız olarak yetiştirilen 1 vakada cinsiyet memnuniyetsizliği gözlenmiştir. Çalışmamızda ise vakaların %53,3'ü kız, %46,7'si erkek cinsiyette yetiştirilmiş, kız olarak yetiştirilen tüm vakalara gonadektomi uygulanmış ve hiçbirinde cinsiyet memnuniyetsizliğine rastlanılmamıştır.

MGD vakalarında germ hücreli tümör görölme oranı %25-30 arasında değişmektedir ve en sık görölen germ hücreli tümör gonadoblastomdur (61). Berberoğlu ve ark.'nın (62) alışmasında gonadal maligniteye rastlanılmamıştır. Wallace ve ark.'nın (193) alışmasında ise 15 vakanın 5'inde (%33,3) gonadoblastom (3'ü bilateral), 1'inde (%6,7) endometrial adenokarsinom, 1'inde (%6,7) stromal tümör saptanmıştır. Çalışmamızda da 3 vakada (%6,7) gonadoblastom (2 vakada bilateral) saptanmıştır.

5.2.46,XX CGB

46,XX CGB'leri gonadal gelişim bozukluğu, androjen fazlalığı ve nadiren de diğer sendromik nedenlere bağlı olarak görölebilmektedir (3). Manzoor ve ark.'nın (184) alışmasında 46,XX CGB vakalarının %97,4'ü androjen fazlalığı, %1,8'ü gonadal gelişim bozukluğu, %0,6'sı labial adezyon defekti tanısı almıştır. Türkiye'de Erdoğan ve ark.'nın (185) alışmasında ise 46,XX CGB vakalarının %70,8'si androjen fazlalığı, %16,7'si gonadal gelişim kusuru, %12,5'i diğer müllerian gelişim kusurlarından oluşmaktadır. Çalışmamızda da 518 CGB vakasının %32,2'si 46,XX CGB ve vakaların büyük çoğunluğu (%94) androjen fazlalığı iken, %3,6'sı gonadal gelişim bozukluğu, %2,4'ü de diğer nedenlere bağlı CGB tanısı almıştır. Çalışma grubumuzun sonuçları ve literatürdeki diğer çalışmalara dayanarak 46,XX CGB vakalarının en sık nedeninin androjen fazlalığına bağlı dişi bireylerdeki virilizasyon olduğu söylenebilir.

OT-CGB aynı kişide over ve testis dokusunun birlikteliği ile karakterizedir. CGB olan vakaların %3-10 'u bu grupta yer almaktadır. OT-CGB vakaları en sık 46,XX, ardından 46,XX/46,XY ve 46,XY karyotipte olabilir (66). Walia ve ark.'nın (183) alışmasında 74 46,XX CGB vakasının %10,8'i OT-CGB, Manzoor ve ark.'nın (184) alışmasında 163 46,XX CGB vakasının %1,3'ü OT-CGB tanısı almıştır. Çalışmamızda da literatür ile benzer olarak 46,XX CGB olan 167 vakanın 6'sını (%3,59) OT-CGB vakaları oluşurmaktadır.

OT-CGB olan vakalar normal dişi, kuşkulu genital ve normal erkeğe kadar değişebilen dişi genital görünüme sahip olabilirler. Sircilli ve ark.'nın (67) 20 OT-CGB vakasını değerlendirildiği çalışmada vakaların %90'ında 46,XX karyotipi saptanmış ve 46,XX OT-CGB

vakalarının tamamı kuşkulu genitalya ile başvurmuştur. OT-CGB vakalarında gonadlar en sık %34 oranında tek taraflı ovotestis ve diğer tarafta over, ardından %29 bilateral ovotestis, %25 over/testis, en az oranda da %12 ovotestis/testis birlikteliği görülmektedir (61,66). Sircilli ve ark.'nın (67) çalışmasında %55,5 bilateral ovotestis, %27,7 ovotestis/over, %11,1 ovotestis/testis, %5,5 over/testis saptanmıştır. Literatür ile uyumlu olarak OT-CGB vakalarımızın en sık başvuru nedeni kuşkulu genital yapı ve gonad histolojisinde sıklık sırasına göre ovotestis, over ve testis (%33,3 ovotestis/over, %33,3 over/testis, %16,7 bilateral ovotestis, %16,7 ovotestis/testis) saptandı. Ovotestislere (%50 unilateral, %16,67 bilateral ovotestis) gonadektomi uygulandı. Erkek kimliğinde yetiştirilen ve over/testis saptanan 2 vakanın over dokuları çıkarıldı.

OT-CGB'de fonksiyonel testis dokusu varlığına, iç ve dış genital organların durumu ve aileyle birlikte hastanın tercihi doğrultusunda cinsiyet seçimi yapılabilir. Kız cinsiyette yetiştirilen vakalarda ovotestis ya da over tarafında çoğunlukla uterus bulunur ve yeterli over dokusu ile birlikte spontan puberte ilerleyebilir. Aynı zamanda yardımcı üreme teknikleri ile bu vakalarda canlı doğumla sonuçlanan gebelik elde edilebilmektedir (61,68,69). Sircilli ve ark.'nın (67) çalışmasında vakaların %66,7'si erkek, %33,3'ü kız cinsiyette başvurmuş ancak tanı sonrasında 3 vaka kızdan erkek cinsiyetine atanmış ve gerekli cerrahi düzeltmeler yapılmıştır. Bu çalışmada yer alan vakaların %22,2'sinde pubertal dönemde HRT'ye gereksinim duyulmuştur. Çalışmamızdaki vakaların %50'si kız, %50'si erkek cinsiyette yetiştirilmiş ve tanı sonrası hiçbir vakada cinsiyet değişikliği yapılmamıştır. Kız yetiştirilen 3 vakadan 2'sinde (%66,67) puberte spontan başlayıp tamamlandı ve düzenli adet görmektedirler. Erkek yetiştirilen 3 vakadan 1'inde puberte spontan başlayıp izleminde duraksama yaşanınca HRT'ye başlandı, birinde ise puberte HRT ile başladı ve tamamlandı. Pubertesi tamamlanan bu vakaya testis protezi konuldu.

OT-CGB olguda gonadal tümör gelişme riski %5'in altındadır (66). Sircilli ve ark.'nın (67) çalışmasında %5,55 vakada gonadal malignite geliştiği bildirilmiştir. Çalışmamızda 1 vakanın gonadektomi materyalinde ovotestis zemininde yolk salk tım saptanmıştır.

46,XX CGB'nin etiolojisinde en sık KAH yer almaktadır. Çalışmamızda da 167 46,XX CGB vakasının 157'si (%94,01) KAH tanısı almıştır. KAH vakalarının büyük çoğunluğunu 21-OHE (%90-95) ve 11 β -OHE (%5-8) geri kalanını ise POR eksikliği ve 3 β -HSD2E oluşturmaktadır (71). Ülkemizden Erdoğan ve ark.'nın (185) çalışmasındaki KAH vakalarının %87,5'i 21-OHE, %6,25'i 11 β -OHE, %6,25'i 3 β -HSD2E tanısı almış, Gürülüoğlu ve ark.'nın (186) çalışmasında ise %62,9'u 21-OHE, %27,1'i 11 β -OHE tanısı almıştır. Çalışmamızda da

benzer olarak 157 KAH vakasının çoğunluğu 21-OHE ve 11 β -OHE (%85,35'inde 21-OHE, %12,74'ünde 11 β -OHE, %1,91'inde POR eksikliği) idi. Sonuç olarak 46,XX CGB'nin en sık nedeninin KAH, KAH'ın da en sık nedeninin 21-OHE olduğu söylenebilir.

21OHE'de klinik tablo enzim eksikliğinin düzeyine göre değişmekte bu da vakaların başvuru yaşlarında farklılığa yol açmaktadır (71). Çalışmamızdaki KAH'lı olgularda tanı yaşları incelendiğinde; 21-OHE TK tipte ortalama 0,12 \pm 0,2, BV tipte 4,68 \pm 4,82, NK tipte ise 9,96 \pm 3,78 yıl olarak bulundu. Çalışmamıza benzer şekilde Kandemir ve ark. (194) 21-OHE TK tipte ortalama 17 gün, 21-OHE BV tipte ortalama 24 ay, Finkelstain ve ark. (195) ise TK tipte 0 \pm 0,2, BV tipte 1,4 \pm 3,1, NK tipte 20,4 \pm 11,9 yaş olarak bildirilmiştir.

46,XX vakalarda 21OHE'de enzim aktivitesindeki düşüklük sonucu artan androjenlere intrauterin aşırı maruziyet virilizasyon ve kuşkulu genital yapıya yol açar. BV KAH formundaki 46,XX vakaları ise erken pubik kıllanma, hızlı büyüme, ileri kemik yaşı ile tanı alabilirler (71,79). Kandemir ve ark.'nın (194) çalışmasında KAH'lı 206 vakanın %66'sında başvuruda dış genital yapıda belirsizlik saptanmıştır. Çalışmamızda TK grubundaki 58 vakanın tamamında kuşkulu genital yapı saptandı. BV grupta vakaların büyük çoğunluğu (%73,8) kuşkulu genital yapı ile başvururken, %26,2'sinde tüylenme artışı ile tanı konulmuştur. NK gruptaki vakaların ise hepsi tüylenme artışı ve kliteromegali ile başvurmuştur.

KAH vakalarındaki akraba evliliği oranlarını Sadeghi ve ark. (196) %56, Ercan ve ark. (197) %55, Kandemir ve ark. (194) %56,4 olarak bildirmiştir. Çalışmamızda benzer olarak 21-OHE vakalarının %44'ünde akraba evliliği saptanmıştır. Gruplar ayrı ayrı değerlendirdiğimiz de 21-OHE TK grubunda akraba evliliği %51,7, 21-OHE BV grupta %52,38 ve 21-OHE NK grubunda oran %20,6 olarak saptandı. Bu da ülkemizde taşıyıcılık oranının yüksek olduğunu düşündürmektedir.

Tanıda gecikilmiş 46,XX 21-OHE olan ağır virilize vakalar erkek olarak yetiştirilebilmektedir (71). Kandemir ve ark.'nın (194) çalışmasında vakaların %14,2'si erkek kimliğinde yetiştirilmiştir. Çalışmamızda başvuru sırasında vakaların %84,3'ü kız, %13,4'ü erkek cinsiyette yetiştirilmiş, %2,3'ünde ise henüz cinsiyet belirlenmemiştir. Tanı sonrasında belirsiz olan vakalara dişi kimlik verildi ve başvuruda erkek cinsiyette yetiştirilen 4 vakanın kimliği ise CGB konseyi ve ailelerinin ortak kararı ile dişi yönünde değiştirildi. Vakalarımızın %10,4'ünde geç tanı yaşları ve ailelerin isteği nedeniyle erkek olarak yetiştirilmeye devam edildi. Sonuçlar vakalara erken tanı konulmasını önemini göstermektedir.

21-OHE'de virilize dış genital yapı için düzeltici cerrahi operasyon gerekebilmektedir. Thilen ve ark.'nın (198) çalışmasında vakaların %63,8'i, Gürülüoğlu ve ark.'nın (186) çalışmasında %70,6'sı düzeltici cerrahi operasyon geçirmiştir. Çalışmamızda da 21OHE vakalarının %66,4'üne düzeltici cerrahi operasyona gerekmiştir. 21OHE grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde NK gruptakilere düzeltici cerrahi operasyon gerekmemiştir ancak TK grubunda %94,8, BV grubunda ise %80,9 oranında düzeltici cerrahi operasyon uygulanmıştır.

Marino ve ark. (199) 21-OHE TK grubunda en sık IVS2-13A/C>G (%35,3), delesyon/konversiyon (%22,8), 21-OH E BV grubunda p.I173N(%37,3), IVS2-13A/C>G (%26,8), 21-OHE NK grubunda ise p.V282L (%54,1) gösterilmiştir. Çalışmamızda da 21-OHE vakalarının %73,9'unda genetik analiz yapılabilmüş ve CYP21A2 geninde mutasyon veya delesyon gösterilmiştir. Literatür ile uyumlu olarak 21-OHE TK grubunda en sık homozigot IVS2-13A/C>G (%33,3), 21-OHE BV grubunda IVS2-13A/C>G (%31,21), 21-OHE NK grubunda ise p.V282L (%36,8) mutasyonu saptanmıştır.

CYP11B1 genindeki mutasyon sonucu gözlenen 11 β -OHE, 46,XX CGB'ye neden olan KAH içinde ikinci sıklıkta gözlenmektedir. Avrupa toplumunda KAH vakalarının %5'ini, orta doğudaki Müslüman ve Yahudilerde ise %15'ini oluşturur (71). Türkiye'de yapılan iki çalışmada ise 11 β -OHE sıklığı %13,5 ve %16 olarak bildirilmiştir (194,200). Çalışmamızda literatüre benzer şekilde ise 46,XX CGB'ye neden olan 157 KAH vakasının 20'si (%12,7) 11 β -OHE tanısı almıştır.

46,XX 11 β -OHE vakalarının bir kısmı ağır virilizasyon nedeniyle 21-OHE'ye göre daha geç tanı almakta ve erkek cinsiyette yetiştirilmektedir (71). Türkiye'de Kandemir ve ark. (194) ortalama tanı yaşını 1,72 \pm 1,3, Gürülüoğlu ve ark. (186) ise 51 ay olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda ise 11 β -OHE vakalarının ortalama başvuru yaşı 3,38 \pm 3,87 yıl olarak bulunmuştur. Vakaların başvuru nedenlerine bakıldığında en sık %80'inde kuşkulu genital yapı yer almaktayken, tüylenme artışı, inmemiş testis ve hipertansiyon ile başvuran vakalar da mevcuttu. Erken tanı için her çocuğun dış genital muayenesi mutlaka yapılmalı, özellikle erkek dış genital yapıda olan ancak bilateral kriptoorşidili vakaların iyi virilize olmuş 46,XX CGB olabileceği ve erken tanı ile fertil normal dişi bireyler olarak yaşamlarını sürdürebilecekleri akılda tutulmalıdır.

Gürülüoğlu ve ark. (186) 11 β -OHE vakalarında akraba evliliğini %50, ailede benzer vaka oranını %40 olarak bildirmiştir. Akdeniz ve ark.'nın (201) 17 11 β -OHE vakasını incelediği çalışmasında akraba evliliği %88,2, ailede benzer olgu oranı %41,2 olarak

saptanmıştır. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak 11 β -OHE tanılı vakaların %85'inde akraba evliliği, %45'inde ailede benzer vaka saptanmıştır.

46,XX 11 β -OHE tanılı vakaların iç genital yapısı normal dişi yönünde ve fertilité mümkün olduğundan vakaların karyotipine uygun olarak yetiştirilmesi önerilmektedir. Geç tanı konulan ve ağır virilize vakalar erkek yönünde yetiştirilirse müllerian yapıların çıkarılması gerekmektedir (71,96). Khatlab ve ark.'nın (202) çalışmasında 108 11 β -OHE vakasının 55'i (%50,9) 46,XX karyotipte ve bunların da %38,2'si erkek, %36,4'ü kız cinsiyette yetiştirilmiş %25,5'i ise belirsiz olarak bildirilmiştir. Vakaların %47,3'ünün dış genitelyası prader evre 4-5 virilize olduğundan erkek cinsiyette yetiştirilip ileri yaşta getirilen vakalarda kız cinsiyet yönünde değişiklik yapılamadığı belirtilmiştir. Gürülüoğlu ve ark.'nın (186) çalışmasında vakaların %50'si erkek cinsiyette yetiştirilmiştir ve %40'na cerrahi düzeltme uygulanmıştır. Çalışmamızda ise başvuru sırasında vakaların %55'i kız, %45'i erkek cinsiyette yetiştirilmiştir. 11 β -OHE tanısı sonrasında CGB konseyi ve ailelerin ortak kararı ile başvuru sırasında erkek cinsiyette yetiştirilen 2 (%10) vaka kız olarak yetiştirilmiştir. Vakaların %95'ine cerrahi düzeltme operasyonu yapılmıştır.

CYP11B1 geni üzerinde 11 β -OHE'ye sebep olan 130'a yakın mutasyon saptanmıştır ve bu mutasyonların çoğu 2, 6, 7 ve 8. ekzonda bulunur. CYP11B1 mutasyonları önemli etnik özgülük gösterir (71). Çalışmamızda vakaların %80'inde genetik analiz yapılabildi ve CYP11B1 geninde mutasyon gösterilmiş olup en sık olarak (%18,75) Ekzon 5 de homozigot c.896T>C (p.Leu299Pro) mutasyonuna rastlanılmıştır. Kandemir ve ark.'nın (203) çalışmasında ise en sık olarak (%14,6) c.954G>A(p.Thr318Thr), %12,5'inde p.Arg141*, %8,3'ünde ise p.Leu299Pro mutasyonu saptanmıştır. Aynı ülkede ve yakın tarihlerde yapılmış olmasına rağmen mutasyon dağılımındaki farklılığın bölgelere göre değişebilen genetik farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünüldü.

POR eksikliği insanlarda sıklığı henüz bilinmeyen nadir bir KAH formudur. Her iki cinsiyette de CGB sebep olur (71,90). POR eksikliğinde 46,XX bireyler virilize olarak kuşkulu genital yapı ile doğar ancak postnatal dönemde virilizasyon ilerlemez. Bunun nedeni ise arka kapı yolağının prenatal dönemde aktif olması sonucu artan DHT iken postnatal dönemde bu yolağın azalması ve iki cinsiyette de cins steroidlerinde eksiklik gözlenmektedir. 46,XX vakalar pubertede ikincil cinsiyet karakterlerinde gecikme, hipergonadotropik hipogonadizm ve torsiyona meyilli büyük over kistleri ile başvurabilir (71). Krone ve ark.'nın (102) 18 46,XX POR eksikliği vakasının yer aldığı çalışmasında %83,3'ünde CGB bildirilmiştir. Fukami ve ark.'nın (101) Japonya'daki çalışmasında 46,XX POR eksikliği tanılı 6 vaka değerlendirilmiş

ve hepsinde değişik derecede virilizasyon ve kuşku genital yapı saptanırken, pubertal dönemde ikincil cinsiyet karakterlerinin gelişiminde yetersizlik saptanmış ve HRT'ye gereksinim duyulmuştur, %50'sinde ise büyük over kistlerine rastlanılmıştır. Çalışmamızdaki 3 vakada da başvuruda kuşku genital yapı mevcuttu. Klinik izlemde iki vaka prepubertal iken 1 vakada puberte spontan tamamlandı. Pubertal olan vakada over kistine rastlanılmadı.

Bazı gebelerde gözlenen hiperandrojenizm ve düşük östriol düzeyi POR mutasyonu taşıyan fetüs nedeni olabilmektedir. Fukami ve ark.'nın (101) çalışmasında %50 maternal virilizasyon bildirilmiştir. Çalışmamızda da 3 vakanın 2'sinde (%66,7) maternal virilizasyon öyküsü mevcuttu.

POR eksikliği olan vakalarda ABS olarak adlandırılan iskelet anomalileri (kraniyofasiyal anomaliler, brakisefali, proptoz, koanal stenoz ve orta yüz hipoplazili kraniyosinostoz ve ciddi formlarda hidrosefali) görülebilmektedir. Diğer sık görülen iskelet anormallikleri ise radyo-humeröz sinostoz gibi büyük eklem sinostozu, femurların konjenital eğilmesi, uzun avuç içi, kamptodaktili, araknodaktilidir (71,99). Çalışmamızda da 3 vakadan 1'inde (%33,3) iskelet sistemi anomalileri, hidrosefali ve mental retardasyon bulunmaktaydı ve ABS tanısı almıştır.

POR eksikliği olan vakalarda doğum sonrası hiperandrojenizm azalsa da genital fenotip Prader evre 1 ile 5 arasında değişebilir. Ağır virilize olgular erkek olarak yetiştirilebilmektedir (71). Çalışmamızda da başvuruda 3 vakanın 2'si (%66,7) dişi cinsiyette yetiştirilmiş iken ağır virilize olan (Prader evre 4) erkek cinsiyette yetiştirilen vakanın tanı sonrasında CGB konseyi ve ailenin ortak kararı ile dişi olarak yetiştirilmesine ve cerrahi düzeltme yapılmasına karar verilmiştir.

POR geni 7.kromozom uzun kolunda 7q11.2'de lokalizedir. Şimdiye kadar tanımlanan POR mutasyonlarına ve klinik yansımalarına bakıldığında POR geninin CYP17A1, CYP21A2 ve CYP19A1 aktivitelerini farklı şekilde azaltabildiği saptanmıştır (71,99). Çalışmamızdaki vakaların 1'inde POR geninde homozigot, 2'sinde birleşik heterozigot mutasyon saptanmıştır.

17 α -Hidroksilaz eksikliği 46,XX bireylerde doğumda CGB'ye neden olmazken genellikle pubertede ikincil cinsiyet karakterlerinin gelişiminde yetersizlik, amenore, infertilite, hipergonadotropik hipogonadizm ve HT ile bulgu verir (145). Çalışmamızdaki 17 α -Hidroksilaz eksikliği tanılı iki vaka 17,8 ve 15,5 yaşlarında gecikmiş ergenlik ve adet görememe şikayeti ile başvurmuştur. İkisinde de akraba evliliği, birinde ailede infertilite öyküsü mevcuttu. Başvuru sırasında ikisi de kız kimlikte yetiştirilen vakalarda kuşku genital yapı saptanmazken

17,78 yaşındaki vakada meme gelişimi Tanner evre2 de duraksamış, 15,50 yaşındaki vakada ise meme gelişimi hiç başlamamıştı. Vakaların ikisinde de hipergonadotropik hipogonadizm, ACTH testinde düşük kortizol yanıtı saptandı. Birinde CYP17A1 geninde Ekzon 6'da homozigot c.1085G>A (p.Arg362His), diğesinde CYP17A1 geninde Ekzon 1-6'da homozigot delesyon saptandı. Klinik izleminde iki vakanın da ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişimi HRT ile sağlandı.

Fraser sendromu, otosomal ressesif kalıtılan ve nadir görülen kriptoftalmi, sindaktili, kulak anomalileri, solunum yolu malformasyonları ve ürogenital anomaliler gibi çeşitli konjenital malformasyonlarla karakterizedir. Fraser sendromu, embriyonik dönemde bazal membran ve bağ dokuları arasındaki adezyon için gerekli olan FRAS1, FREM1, FREM2 ve GRIP1 genlerinin neden olduğu çeşitli mutasyonlara bağlı olabilir (204). Ülkemizde bildirilen 16 aylık Fraser sendromlu bir vakada dismorfik bulgularının yanında kliteromegali, imperfore vajen gibi kuşkulu genital yapılarının bulunduğu bildirilmiştir (205). Çalışmamızda yer alan kız cinsiyette yetiştirilen ve 0,13 yaşındaki vakada dismorfik yüz görünümü, sindaktili, umblikal herni, kliteromegali ve labioskrotal füzyon saptandı, dış genital yapı Prader evre3 ile uyumluydu. Pelvik MR ve USG'de müllerian yapı izlenmedi. Vakanın sağ renal agenezi, sol pelviektazisi mevcuttu. Vakanın genetik analizinde FRAS1 geninde 30.intronda homozigotc.4129+1G>A mut saptandı ve CGB Fraser sendromu ile ilişkilendirildi.

Kaufman oküloserebrofasiyal sendrom göz problemleri (okülo), zihinsel engellilik (cerebro) ve belirgin yüz özellikleri (fasiyal) paterni ile karakterize bir hastalıktır. Psikomotor gerilik, mikrosefali, yüksek palpebral fissürler, göz anormallikleri (mikrokornea, şaşılık, miyopi, optik atrofi), yüksek kavisli damak, preauriküler cilt ekleri, solunum sistemi bulguları, uzun ince el ve ayaklar, belirsiz genital organlar, hipertelorizm gibi bulguların gözlenebildiği otozomal resesif kalıtılan nadir bir genetik hastalıktır (206). Yakın zamanda bildirilen aynı aileden Kaufman oküloserebrofasiyal sendrom tanılı iki vakadan 46,XX karyotipte olan vakada belirgin kliteromegali ile kuşkulu genital görünüme sahip olduğu belirtilmiştir (207). Çalışmamızdaki vaka 2,05 yaşında, kız cinsiyette yetiştirilmişti. Kliteromegalisi mevcuttu. Pelvik USG'de Müller yapıları ve overleri gösterilen vakanın CGB'si Kaufman serebro okülo fasiyal sendrom ile ilişkilendirildi.

5.3. 46,XY CGB

46,XY CGB'nin etiyolojisinde gonadal gelişim bozuklukları, androjen sentez veya etkisinde yetersizlik yer almaktadır (2,3). Walia ve ark. (183) tarafından 102 46,XY CGB vakasının %19,6'sı gonadal gelişim bozukluğu, %25,5'i androjen sentez ve %31,4'ü androjen

etki bozukluğu olarak bildirilmiştir. Erdoğan ve ark.'nın (185) çalışmasında ise 46,XY CGB vakalarının %13,3'ünde gonadal gelişim bozukluğu, %6,7'sinde androjen sentez, %37,8'inde androjen etki bozukluğu saptanmıştır. Çalışmamızda da 46,XY CGB tanılı 201 vakanın %18,4'ünü gonadal gelişim bozukluğu, %31,3'ünü androjen sentez ve %46,8'ini androjen etki bozukluğu oluşturmuştur.

GD nadir görülen, gelişimini tamamlayamamış (disgenetik/streak) gonadlardan kaynaklı ve değişik derecelerde kuşkulu genital yapıya neden olan bir durumdur. Komplet vakalarda dış genitalya tamamen dişi görünümde olup pubertal gecikme ve amenore ile başvurabilirken, parsiyel olgularda değişik oranlarda kuşkulu genital yapı bulunabilir (61). Gürülüoğlu ve ark.'nın (186) çalışmasında 46,XY CGB'nin %20,5'inde GD saptanmış ve tamamının primer amenore ile başvurduğu bildirilmiştir. Walia ve ark.'nın (183) çalışmasında 46,XY CGB'nin %10,8'inde GD saptanmıştır (%27,3'ü komplet, %72,7'si parsiyel). Komplet vakaların tamamının dişi dış genital yapıya sahip olup gecikmiş puberte ve amenore şikayeti ile başvurduğu, parsiyel vakalarda ise değişen oranda kuşkulu genital yapının bulunduğu, kliteromegali, inguinalde gonad, virilizasyon gibi şikayetler ile başvurduğu bildirilmiştir Berberoğlu ve ark.'nın (62) çalışmasında ise 26 46,XY GD vakası değerlendirilmiş, ortalama başvuru yaşı $6,72 \pm 5,20$ yıl, komplet GD olan 4 (%15,4) vaka pubertal gecikme ve amenore şikayeti ile başvururken, parsiyel GD olan 22 (%84,6) vakanın ise kuşkulu genitalya ile başvurduğu bildirilmiştir. Çalışmamızdaki 46,XY CGB vakalarının %10,9'u GD tanısı aldı ve ortalama başvuru yaşı $3,63 \pm 5,61$ yıldır. Vakaların %27,3'ünde komplet GD, %72,7'sinde parsiyel GD saptandı ve çoğu (%77,3) dış genital anomali (kuşkulu genital yapı, kliteromegali, hipospadiasi, mikropenis, inmemiş testis) nedeniyle başvururken adet görememe, boy kısalığı, ailede benzer vaka varlığı da başvuru nedenleri arasında yer almaktaydı.

GD vakalarında AMH düzeyine göre Müller kanal artıklarına rastlanılabilir (61). Gürülüoğlu ve ark.'nın (186) çalışmasında vakaların tamamında uterus saptanırken, %42,8'inde streak gonad, %57,2'sinde disgenetik testis saptanmıştır. Beberberoğlu ve ark.'nın (62) çalışmasında ise vakaların %53,8'inde bilateral disgenetik testis, %23,1'inde bilateral streak, %15,4'ünde tarafta streak karışıda disgenetik testis saptanmış ve %46,2'sinde de Müller kanal artığı bildirilmiştir. Literatüre benzer şekilde çalışmamızda da GD'li vakalarda en sık disgenetik testis (%77,3'ünde bilateral disgenetik testis, %22,7'sinde bilateral streak gonad) ve %27,3'ünde Müller kanal artığı saptandı.

GD vakalarında cinsiyet doğum öncesi ve sonrasında androjen maruziyeti, dış genital organların görünümü, gonadların durumuna göre yapılabilmektedir. Komplet GD vakalarında

cinsiyet seçimi genellikle dişi yönünde olmaktadır (61). Gürülüoğlu ve ark.'nın (186) çalışmasındaki 7 vakanın tamamı komplet GD tanılı ve dişi cinsiyette yetiştirilmiştir. Bereberoğlu ve ark.'nın (62) çalışmasındaki vakaların ise %26,9'u dişi (%15,4'ü komplet GD), %73,1'i erkek cinsiyette yetiştirilmiş ve sadece %3,8 vakada cinsiyet memnuniyetsizliği bildirilmiştir. Çalışmamızdaki vakaların ise başvuruda %36,4'ü kız, %63,6'sı erkek cinsiyette yetiştirilmiş iken tanı sonrasında komplet GD vakalarının tamamı (%27,3) kız kimlikte, parsiyel GD vakaları (%72,7) ise erkek olarak yetiştirilmiş, hiçbirinde cinsiyet memnuniyetsizliğine rastlanılmamıştır.

46,XY GD'de germ hücreli tümör görülme oranı %25-30 arasında değişmekte ve en sık görülen germ hücreli tümör gonadoblastomdur. Berberoğlu ve ark.'nın (62) çalışmasında %30,8 vakaya gonadektomi uygulanmış, hiçbirinde maligniteye rastlanılmamıştır. Çalışmamızdaki komplet GD tanılı tüm vakalara, parsiyel gonadal disgenezli kız kimliğinde yetiştirilen vakalara ve parsiyel gonadal disgenezi olup erkek yetiştirilen ancak streak gonadı olan vakalara gonadektomi uygulanmıştır. Komplet GD'li 1 (%4,5) vakada gonadoblastoma rastlanılmıştır.

46,XY GD vakalarının etiolojisinde testis gelişiminde farklı zaman ve aşamalarda aktive olan birçok genin mutasyonu rol alabilir. Berberoğlu ve ark.'nın (62) çalışmasındaki vakaların %7,7'sinde SF-1 mutasyonu, %3,8'inde WT1 mutasyonu saptanmıştır. Çalışmamızda yer alan 22 vakanın 19'una (%86,4) genetik analiz yapılabilmektedir ve 13'ünde (%59,1) testis farklılaşması ve gelişiminden sorumlu genlerde olası patojenik veya patojenik varyant (3'ünde ZFPM2, 3'ünde DHH, 3'ünde NR5A1, 2'sinde MAP3K1, 1'inde WT1, 1'inde GATA4) saptanmıştır (Tablo 22).

Genetik ve genomik teknolojideki ilerlemeler CGB'nin altında yatan mekanizmanın anlaşılmasında büyük katkı sağlamaktadır. Ancak belirli fenotipik özellikleri temel alarak oluşturulan paneller ve gen sekanslama yöntemi ile CGB vakalarına özgün moleküler tanı konulabilmektedir. Günümüzde gelişen teknolojiye rağmen 46,XY CGB'nin önemli bölümünün genetik kökeni saptanamamaktadır ve tanı oranının yaklaşık %35-40 olduğu bildirilmektedir. Günümüzde Yeni Nesil Dizileme teknolojisi ile çoklu genlerin ya da tüm ekzomun tek testle incelenmesi mümkün olduğundan CGB'nin genetik incelemelerinde hedefli panel-gen ya da tüm ekzom yaklaşımları kullanılmaktadır. Eggers ve ark.'nın (208) 64 tanımlı ve 967 aday genden oluşan panel-gen testi ile 326 vaka içeren çalışmasında tanı oranı %43 olarak bildirilmiştir. Baxter ve ark. (209) 47 46,XY CGB olgusundaki CGB ile ilişkili 64 gen için yapıldığında tanı oranının %35 olduğunu bildirmiştir. Özen ve ark. (210) Türk

populasyonunda yapılan ilk CGB ilişkili 56 gen içeren panel çalışmasında 20 46,XY CGB olgusunda tanı oranının %45 olduğunu bildirmişlerdir.

46,XY karyotip OT-CGB olgularına nadir rastlanır (61). Walia ve ark.'nın (183) çalışmasında 102 46,XY vakasının 2'si (%1,9) OT-CGB tanısı almıştır. Kohva ve ark.'nın (188) Finlandiya'daki çalışmasında ise 46,XY vakalarının %0,7'si OT-CGB tanısı almış ve bu vakaların başvuru yaşları ortalama 7,9 (0,04-15,7) yıldır. Türkiye'de ise Gürülüoğlu ve ark. (186) 46,XY vakalarının %8,8'inde OT-CGB bildirmiştir. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda da 201 46,XY CGB vakasının 5'i (%2,5) OT-CGB tanısı aldı. Vakaların ortalama başvuru yaşı $5,69 \pm 5,78$ (ortanca:6,18; dağılım:0,3-14,52 yaş) yıl idi. Başvuru sırasında %60'ı kız, %40'ı erkek cinsiyette yetiştirilmiş olan vakaların %80'i kuşkulu genital yapı, %20'si ise gecikmiş puberte ve amenore nedeni ile başvurmuştu. Kız olarak yetiştirilenlerin %66,7'sinde kliteromegali, %33,3'ünde labiskrotal füzyon ve ürogenital sinüs saptanırken hiçbirinde gonad palpe edilmedi. Erkek olarak yetiştirilen 2 vakanın birinde bilateral inguinalde, diğesinde ise tek taraflı inguinalde gonad palpe edildi ve ikisinde de penil hipospadias mevcuttu. Vakaların tamamına gonadal biyopsi uygulandı ve %60'ında bir tarafta testis, karşısında over, %40'ında bilateral ovotestis saptandı. Müllerian yapı %80'inde tespit edildi. Kız cinsiyette yetiştirilen vakalardaki ovotestis ve testis, erkek cinsiyette yetiştirilenlerde ise over ve ovotestis ile müller yapıları çıkarıldı.

Kriptorşidizm vakalarının %5'inden azında rastlanılan testiküler regresyon sendromu intrauterin testisin atrofiye uğraması sonucu gelişir. Tek taraflı veya bilateral olabilir. Genellikle inmemiş testis ile başvuran normal erkek fenotipte bireyler olmasına karşın intrauterin erken dönemde bilateral testis kaybı CGB'na yol açabilir. Bilateral vakalarda hipergonadotropik hipogonadizm nedeniyle HRT gerekmekte, kozmetik ve psikosoyal nedenlerle testis protezi konulmaktadır (119-121). Walia ve ark.'nın (183) çalışmasında 46,XY CGB'nin %6,9'unda testisküler regresyon sendromu saptanmış olup, hepsinde hCG testinde T yanıtı alınamamış ve HRT uygulanmış, pubertesi tamamlanan 3 vakaya (%42,8'i) testis protezi takıldığı bildirilmiştir. Sap ve ark.'nın (211) çalışmasında ise 46,XY CGB tanılı 24 vakadan 2'si ikiz kardeş 3 vakada testiküler regresyon saptanmıştır. Türkiye'de ise Erdoğan ve ark.'nın (185) çalışmasında 46,XY vakalarının %13'üne testisküler regresyon tanısı konulmuştur. Öcal ve ark.'nın (187) çalışmasında ise 2 vakada testisküler regresyon bildirilmiş ve ikisi de erkek cinsiyette yetiştirilmiştir. Çalışmamızda da 46,XY vakalarının %5'i testiküler regresyon sendromu tanısı aldı. Vakaların başvuru yaşı $4,31 \pm 5,41$ (ortanca:1,05; dağılım:0,13-14,44 yaş) yıl idi. Tamamında inmemiş testis mevcutken, %30'una mikropenis, %20'sine hipospadias eşlik etmekteydi. Hiçbirinde hCG testinde T yanıtı yoktu. Eksploratif laparotomi yapılan

vakaların %50'sinde gonad bulunamadı, %50'sinde fibrotik testiküler doku saptandı, hiçbirinde müller yapısı görülmedi. Pubertal yaşa gelen vakalara (%50) HRT başlandı ve pubertesi tamamlanan 1 (%10) vakaya testis protezi konuldu.

LHCGR genindeki inaktive edici mutasyonlar sonucunda leyding hücre farklılaşması ve T üretimi bozulur, 46,XY bireylerde CGB ve leyding hücre hipoplazisi gelişir. Mutasyonun derecesine göre de dış genital görünüm değişmektedir (124). Paula ve ark.'nın (181) Brezilya'daki çalışmalarında 46,XY CGB tanılı 149 vakanın 2'sinde (%1,1) LH duyarsızlığı saptanmış ve dış genital görünümü tamamen dişi fenotipte olan vakalar dişi cinsiyette yetiştirilmiştir. Çalışmamızda ise 46,XY CGB tanılı 201 vakanın 7'sinde (%3,48) LH duyarsızlığı saptandı. Vakaların ortalama başvuru yaşı ortalama $6,35 \pm 6,53$ (ortanca:3,49; dağılım:0,06-15,38 yaş) yıl idi. Başvuru sırasında vakaların %57,1'i kız, %42,9'u erkek cinsiyette yetiştirilmişti. Erkek cinsiyette yetiştirilenlerin tamamı kuşkulu genital yapı, kız cinsiyette yetiştirilenler ise inguinal kitle, amenore, kuşkulu genital yapı ile başvurdu. Vakaların hiç birinde hCG testinde yeterli T yanıtı alınmadı. Vakaların 3'ünde (%42,86) genetik analiz yapılabilir ve LHCGR geninde (Homozigot Ekzon 11 c.1435C>T, Homozigot Ekzon 2 c.203C>T,homozigot intron 2 c.233+5G>A) mutasyon saptandı. Tanı sonrasında CGB konseyi ve ailelerin ortak kararı ile kız cinsiyette yetiştirilenlerin %75'ine gonadektomi uygulandı ve 1 (%25) vakanın ise erkek olarak yetiştirilmesine karar verilerek düzeltme operasyonu yapıldı.

Konjenital lipoid adrenal hiperplazi otozomal resesif kalıtılan, adrenal bez ve gonadlarda glukokortikoid, mineralokortikoid ve cinsiyet steroidlerinin sentezinin bozulduğu, vakalarda tuz kaybı ve adrenal kriz ile birlikte 46,XY bireylerde yetersiz virilizasyon sonucu dişi fenotipin gözlenebildiği nadir bir KAH formudur. Vakalar kusma, ishal, kilo kaybı, ciltte hiperpigmentasyon, idrarda tuz kaybı, hiponatremi ve hipoglisemi gibi adrenal yetmezlik bulguları ile tanı almaktadırlar (123,129,134). Berglund ve ark.'nın (212) çalışmasında 124 46,XY CGB vakasının 2'si (%1,6) konjenital lipoid adrenal hiperplazi tanısı almıştır. Gürülüoğlu ve ark.'nın (186) ülkemizdeki çalışmasında ise 34 46,XY vakasının 1'i (%2,9) konjenital lipoid adrenal hiperplazi tanısı almış ve başvuruda 18 aylık olan vakada ciltte hiperpigmentasyon, hiponatremi, hipoglisemi, ciddi ACTH yüksekliği saptandığı bildirilmiştir. Çalışmamızda da 46,XY CGB'nin 1'i (%0,5'i) konjenital lipoid adrenal hiperplazi tanısı aldı. Tuz kaybı ve genel durum bozukluğu ile 5,5 aylıkken başvuran ve hiperpigmentasyon gözlenen vakanın öyküsünde 1.derece kuzen evliliği, laboratuvarında hipoglisemi, hiponatremi,

hiperpotasemi saptanması üzerine glukokortikoid ve mineralokortikoid replasmanı başlanılmıştır.

Konjenital lipoid adrenal hiperplazi 8p11.2 kromozomu üzerinde yer alan StAR proteinini kodlayan gende mutasyonlar sonucu gelişir (129). Çalışmamızda yer alan vakada da StAR geninde novel homozigot (c.37T>C) mutasyonu saptandı.

17 α -OHE nadir bir KAH formudur. Enzim eksikliğinin derecesine göre 46,XY bireylerde değişik derecelerde kuşkulu genital yapıya neden olabilirken, her iki cinsiyette pubertede gecikme, HT ve hipokalemiye neden olabilir (145). Gürülüoğlu ve ark.'nın (186) çalışmasında 46XY CGB vakalarının 3'ünde (%8,8) 17 α -OHE tanısı konulmuş, yaş ortalaması 10,7 yıl olup tamamı kız cinsiyette yetiştirilmiş, tamamında hipokalemi ve bir vakada HT saptandığı bildirilmiştir. Çalışmamızda ise 46 XY CGB tanılı 201 vakanın 6'sı (%3) 17 α -OHE tanısı aldı. Vakaların ortalama başvuru yaşı 9,13 \pm 7,51 (ortanca:6,2-13,73; dağılım:0,58-16,68 yaş) yıl idi. Başvuru sırasında 4'ü kız (%66,67), 2'si (%33,33) erkek cinsiyette yetiştirilmiş ve kuşkulu genital yapı, gecikmiş puberte ve amenore şikayeti ile başvurmuşlardır. Beş (%8,3) vakada HT saptandı. Vakaların tamamında hCG testinde T yanıtı düşük, ACTH testinde kortizol, 17OHP, A düşük saptandı. Çalışmamızdaki 46,XY 17 α -OHE tanılı ve kız cinsiyette yetiştirilen vakalara gonadektomi yapıp pubertal yaşa gelen 3 (%75) vakaya HRT uygulandı. Erkek cinsiyetindeki vakalara düzeltme operasyonları yapıldı ve pubertal yaşa gelen vakaya HRT uygulandı.

17 α -OHE, CYP17A1 geninde fonksiyon kaybına yol açan mutasyonlara bağlı olarak gelişmektedir (148). Türkkahraman ve ark.'nın (152) çalışmasında 17 α -OHE tanılı üç vakanın hepsinde CYP17A1geninde homozigot mutasyon saptandığı bildirilmiştir. Gürülüoğlu'nun (186) çalışmasında 17 α -OHE tanılı 3 vakanın ikisinde (%66,7) CYP17A geninde homozigot mutasyon saptandığı bildirilmiştir. Çalışmamızda 46 XY 17 α -OHE tanılı 6 vakanın 3'üne (%50) genetik analiz yapılabilirdi ve üçünde de CYP17A geninde homozigot mutasyon saptandı.

Her iki cinsiyette CGB ile bulgu veren POR eksikliği nadir bir KAH formudur. 46,XY vakalar yetersiz virilizasyon nedeniyle kuşkulu genital yapı ile tanı alabileceği gibi pubertede gecikme, hipergonadotropik hipogonadizm ile de tanı alabilir (71,93). Krone ve ark.'nın (102) 12 46,XY POR eksikliği vakasının yer aldığı çalışmasında %58,3'ünde CGB bildirilmiştir. Fukami ve ark.'nın (101) Japonya'daki çalışmasında 46,XY POR eksikliği tanılı 4 vaka değerlendirilmiş ve 3'ünde (%75) kuşkulu genital yapı saptanırken 1'i normal erkek dış genitalyada, 2 vakada (%50) da pubertal dönemde ikincil cinsiyet karakterlerinin gelişiminde yetersizlik sonucu HRT'ye gereksinim duyulmuştur. Çalışmamızdaki 46,XY POR eksikliği

olan 3 vakanın 2'sinde (%66,7) başvuruda kuşkulu genital yapı mevcuttu. Klinik izlemde iki vaka prepubertal iken 1 vakada puberte spontan tamamlandı.

POR eksikliği vakalarında ABS fenotipi olarak adlandırılan iskelet anomalileri (kraniyofasiyal anomaliler, brakisefali, proptoz, koanal stenoz ve orta yüz hipoplazili kraniyosinostoz) ve ciddi formlarda hidrosefali gözlenebilir. Diğer sık görülen iskelet anormallikleri ise radyo-humeröz sinostoz gibi büyük eklem sinostozu, femurların konjenital eğilmesi, uzun avuç içi, kamptodaktili, araknodaktili ve külbütör ayakları gibi el ve ayak malformasyonlarıdır (71,99). Çalışmamızda da 46,XY POR eksikliği tanılı 3 vakadan 1'inde (%33,3) iskelet sistemi anomalileri bulunmaktaydı ve ABS tanısı almıştır.

POR genindeki mutasyonlar CYP17A1, CYP21A2 ve CYP19A1 aktivitelerini farklı şekilde azaltabilmektedir (71,99). Krone ve ark.'nın (102) çalışmasındaki 12 46,XY POR eksikliği vakasının tamamında POR geninde mutasyon gösterilmiştir. Çalışmamızdaki vakaların 2'sinde POR geninde homozigot, 1'inde birleşik heterozigot mutasyon saptanmıştır.

17 β HSDE'de A'nın T'ye dönüşümünde yetersizlik ve 46,XY bireylerde mikropenis, hipospadias gibi bulgulardan tamamen dişi fenotipte dış genital yapı görünümüne kadar değişen CGB gelişebilir. Erken tanı alamayan dişi cinsiyette yetiştirilmiş vakalar ergenlikte virilizasyon ve primer amenore ile başvurabilirler (140). Walia ve ark.'nın (183) çalışmasında 46,XY CGB vakalarının %25,5'inde 17 β HSDE saptanmış, %65,4'ü erkek cinsiyette kuşkulu genital yapı ile başvurmuş, %34,6'sı cinsiyette yetiştirilmiş ve pubertede virilizasyon ve kuşkulu genital yapı ile başvurmuştur. Boehmer ve ark.'nın (142) çalışmasında 18 17 β HSDE vakasının tamamının kız olarak yetiştirildiği ve kuşkulu genital yapı, inguinal gonad ve ergenlikte virilizasyon nedeni ile başvurduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda ise 46,XY CGB vakalarının %4,5'inde 17 β HSDE saptandı. Ortalama başvuru yaşı 7,43 \pm 5,70 (ortanca:6,23; dağılım:0,49-17,37yaş) yıl idi. Başvuru sırasında vakaların %88,9'u kız, %11,1'i erkek cinsiyette yetiştirilmişti. Kız yetiştirilenler bilateral inguinal herni, amenore ve tüylenme artışı ile getirilirken erkek cinsiyetnde yetiştirilen vaka ise kuşkulu genital yapı ile getirildi. Vakaların hepsine bazal T düzeyleri düşük, T/A oranı 0,8 in altındaydı ve tamamında HSD17B3 geninde mutasyon saptandı. Kız kimliğinde yetiştirilen vakaların hepsine gonadektomi uygulandı ve pubertal yaşa gelen 7 (%87,5) vakaya HRT başlandı. Erkek kimliğinde yetiştirilen vakada ise puberte spontan başladı ancak ilerleme HRT ile sağlandı.

Androjen sentez bozukluğu grubunda yer alan 5 α -redüktaz enzim eksikliği 46,XY CGB'nin nedenlerinden biridir. Walia ve ark.'nın (183) çalışmasında 46,XY CGB'nin %8,8'inde, Erdoğan ve ark.'nın (185) çalışmasında %6,7'sinde, Gürülüoğlu ve ark.'nın (186)

çalışmasında %11,8'inde, Öcal ve ark.'nın (187) çalışmasında %37,6'sında 5 α -redüktaz enzim eksikliği bildirilmiştir. Çalışmamızda ise 46,XY CGB vakalarının 37'si (%18,4) 5 α -redüktaz enzim eksikliği tanısı almıştır. Çalışmamızdaki 5 α -redüktaz enzim eksikliği tanılı vakaların oranı Öcal ve ark.'nın (187) çalışmasına göre düşük diğer çalışmalara göre yüksek saptanmıştır. Toplam CGB vakalarımızın sayısının fazla olması ve çalışmamızın daha uzun süreyi kapsamasının etkilediği düşünülmektedir.

5 α -redüktaz enzimi T'nin DHT'ye dönüşümünden ve fetal dış genital yapının erkek yönünde farklılaşmasından sorumludur. Klinik bulgular enzim eksikliğinin derecesine göre farklılık gösterebilmektedir. Tamamen dişi görünümde olabileceği gibi değişen derecelerde kuşkulu genital yapıda veya erkek görünümde olabilmektedir. Testis gelişimi, T ve AMH sentezi normal olduğundan iç genital yapının gelişimi normaldir. Dış genital yapısı tamamen dişi görünümde olan vakalar pubertede ses kalınlaşması, kliteromegali, artan kas kitlesi ve amenore ile tanı alabilirler (154,156). Walia ve ark.'nın (183) çalışmasındaki vakaların %66,7'sinin erkek, %33,3'ünün ise kız cinsiyette yetiştirildiği ve tüm vakaların kuşkulu genital yapı ile başvurduğu bildirilmiştir. Erdoğan'ın (185) ve Gürülüoğlu'nun (186) çalışmalarındaki vakaların tamamı erkek cinsiyette yetiştirilmiş ve tamamında kuşkulu genital yapı saptanmıştır. Öcal ve ark.'nın (187) çalışmasındaki vakaların başvuruda %58,5'i kız, %41,5'i erkek cinsiyette yetiştirilmişken, erkek cinsiyettekilerde değişik oranlarda kuşkulu genital yapı, kız cinsiyettekilerde ise kuşkulu genital yapı ile birlikte amenore, inguinalde gonad ve virilizasyon şikayetleri saptanmıştır. Tanı sonrasında vakaların %87,8'i erkek, %12,2'si ise kız cinsiyette yetiştirilmiştir. Çalışmamızdaki vakaların ise 11'i (%29,73) kız, 26'sı (%70,27) erkek cinsiyette yetiştirilmiştir. Kız olarak yetiştirilenler kuşkulu genital yapı, virilizasyon, inguinalde gonad ve gecikmiş puberte nedeni ile başvurmuştur ve ortalama EMS skoru $3,18 \pm 2,93$ (ortanca:2; dağılım:1-11) idir. Erkek cinsiyette yetiştirilen vakaların tamamında kuşkulu genital yapı mevcuttur ve ortalama EMS skoru $7,98 \pm 1,90$ (ortanca:9; dağılım:2,5-10) idir. Vakaların %37,84'ünde akraba evliliği, %43,24'ünde ailede benzer vaka, %24,32'sinde ailede infertilite, %16,22'sinde kuşkulu genital yapıli kardeş mevcuttur. Çalışmamızdaki vakaların başvuru özellikleri ve yetiştirildikleri cinsiyet genel olarak literatür ile uyumlu olmakla birlikte ülkemizdeki diğer iki çalışmadan farklı ancak Öcal ve ak.'nın (187) çalışmasına benzer olarak kız cinsiyette yetiştirilen vakalar da mevcuttur.

5 α -redüktaz eksikliğinde T'nin DHT'ye dönüşümü gerçekleşemez ve bazal T/DHT ve/veya hCG uyarısında uT/uDHT oranı yüksek olması 5 α -redüktaz enzim eksikliğini düşündürmektedir (159,160). Erdoğan ve ark.'nın (185) çalışmasında uT/uDHT ortalama 22,8,

Gürülüoğlu ve ark.'nın (186) çalışmasında uT/uDHT ortalama 39,4 olarak bildirilmiştir. Abacı ve ark. (161) tarafından 85 5 α -redüktaz eksikliği vakasının değerlendirildiği çalışmada bazal T/DHT ve uT/uDHT oranlarının medyan değerleri minipubertal grupta 21,2-26,1, prepubertal grupta 2,4- 31,8, pubertal grupta ise 33,6-34,6 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada ayrıca bazal T/DHT oranının duyarlılığının tüm gruplarda %90'ın altında olduğu, uT/uDHT oranının ise minipubertal grup için $\geq 8,5$ alındığında duyarlılığın %92,9, prepubertal grup için ≥ 10 alındığında %89,7, pubertal grup için >17 alındığında ise %100 olduğu saptanmıştır. Ancak yine de T/DHT oranı ile yanlış negatif tanılarının mümkün olduğu ve kesin tanı için genetik analiz gerektiği bildirilmiştir. Çalışmamızda ise uT/uDHT ortalama $43,24 \pm 45,88$ (ortanca:23,2; dağılım aralığı:2,79-195,56) olarak bulundu. Çalışmamızdaki vakaların ortalama uT/uDHT oranı 17'nin üzerinde ve literatür ile benzer olmakla birlikte 17'nin altında olan ancak genetik analiz ile tanısı konulan 8 vaka mevcuttu. Bu da literatürde belirtildiği gibi uT/uDHT oranının tanı koymak için yeterli olmadığını göstermektedir.

5 α -redüktaz eksikliği 2p23 kromozomunda lokalize olan ve 5 ekzon ve 4 introndan oluşan SRD5A2 genindeki mutasyonlar sonucu 46,XY bireylerde CGB'ye neden olur. Şimdiye kadar tüm ekzonlarda toplam 60'tan fazla mutasyon bildirilmiş olmakla birlikte en fazla 1. ve 4. ekzon mutasyonları bildirilmiştir (154). Gürülüoğlu ve ark.'nın (186) çalışmasında vakaların %25'inde ekzon 1 ve 4 mutasyon saptandığı bildirilmiştir. Abacı ve ark.'nın (161) çalışmasında saptanan en sık patojenik varyant p.Ala65Pro (%30,6) iken bunu p.Leu55Gln (%16,5) ve p.Gly196Ser (%15,3) izlediği bildirilmiştir. Çalışmamızdaki vakaların %81,08'inde genetik analiz yapılabilmiş ve SRD5A2 geninde mutasyon gösterilebilmiştir. En sık olarak Ekzon 1 de homozigot c.265C>G (p.Leu89Val) mutasyonu saptanmıştır.

5 α -redüktaz eksikliği olan, geç tanı konulan ve kız cinsiyet ile yetiştirilen vakalarda ergenlikte virilizasyon, ses kalınlaşması, erkek tipi kas gelişimi ile cinsiyet hoşnutsuzluğu görülmektedir. Bu vakaların mümkün olan en erken dönemde tanınması ve erkek cinsiyette yetiştirilmesi önerilmektedir (141,155,162). Abacı ve ark.'nın (161) çalışmasında yer alan 85 5 α -redüktaz eksikliği vakasının %57,6'sı dişi, %41,2'si erkek, %1,2'si ise belirsiz cinsiyette başvurmuş, tanı sonrasında 17 vakada (%20) dişi cinsiyetten erkek cinsiyete, 1 vakada (%1,2) dişi cinsiyetten erkek cinsiyete geçiş bildirilmiş, çalışmadaki 10 vakanın (%11,7) cinsiyeti netleşmemiştir (%58,8'i erkek, %29,4'ü dişi, %11,8'i belirsiz). Çalışmamızda tanı sonrasında vakalarımızın %81,1'i erkek, %18,9'u kız cinsiyette yetiştirildi. Başvuruda kız olarak yetiştirilen 4 (%10,8) vakada erkek cinsiyeti yönünde değişiklik yapıldı.

ADS X'e bağılı resesif geçiş gösteren AR genindeki mutasyonlardan kaynaklı ve değişik derecede androjen direnci sonucu 46,XY karyotipli vakalardaki CGB'nin en sık nedenidir. Dış genital yapının tamamen dişi görünümünde olduğu vakalar TADS, kuşkulu genital yapının olduğu vakalar KADS, erkek egemen dış genital yapı sahip ancak hafif virilizasyon kusuru ya da pubertede yetersiz virilizasyonu olan vakalar HADS olarak adlandırılmaktadır. Son dönemde kuşku genital yapı ile gelen, laboratuvar ve fiziksel özellikleri KADS ile uyumlu ancak AR geninde mutasyon gösterilemeyen vakalar ise KADS benzeri olarak gruplandırılmaktadır (7,163,168). Walia ve ark.'nın (183) çalışmasında 46,XY vakalarının %31,4'ü ADS, bunların da %90,6'sı KADS, %9,4'ü TADS tanısı almıştır. Juniarto ve ark.'nın (182) çalışmasındaki 195 46,XY CGB'nin %49,7'si ADS, bunların ise %22,7'si KADS, %2,1'i TADS iken %75,3'ünde AR geninde mutasyona rastlanılmadığı belirtilmiş ve sınıflandırılmamıştır. Paula ve ark.'nın (181) çalışmasında ise 189 46,XY CGB vakasının %13,2'si ADS, bunların ise %60'ı TADS, %40'ı KADS olarak bildirilmiştir. Erdoğan ve ar.'nın (185) çalışmasında 46,XY vakalarının %37,8'i ADS, bunların ise %82,3'ü KADS, %17,7'si TADS olarak bildirilmiştir. Gürülüoğlu ve ark.'nın (186) çalışmasında ise 46,XY CGB vakalarının %35,3'ü ADS, bunların da %83,3'ü KADS, %16,7'si TADS olarak bildirilmiştir. Öcal ve ark.'nın (187) çalışmasında ise 46,XY CGB vakalarının %33'ü ADS, bunların da %55,6'sı KADS, %44,4'ü TADS olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda da 201 46,XY CGB vakasının 94'ü (%46,8) ADS, bunların ise 42'si (%44,7) KADS, 39'u (%41,5) KADS benzeri, 13'ü (%13,8) TADS tanısı aldı. Literatür verileri ve çalışmamızın sonucuna göre ADS'nin 46,XY CGB'nin en sık nedenlerinden olduğu, ADS'nin en sık nedeninin ise KADS olduğu söylenebilir.

TADS vakalarında dış genital yapı tamamen dişi görünümündedir. Bu vakalar kuşkulu genital olmaması nedeniyle geç tanı alırlar. Genellikle bilateral inguinal herni, kasıkta şişlik ya da pubertede aksiller ve pubik kıllanmanın olmamasıyla başvururlar (7,145). Walia ve ark.'nın çalışmasındaki vakaların tamamı dişi cinsiyette yetiştirilmiş ve primer amenore ile başvurmuştur. Hepsinde inguinalde gonad saptanmış, gonadektomi yapılarak HRT başlanılmıştır. Öcal ve ark.'nın (187) çalışmasındaki 16 vakanın tamamı dişi dış genital yapıda ve hepsi dişi cinsiyette başvurmuştur. Çalışmamızdaki vakaların ortalama başvuru yaşı $9,69 \pm 6,64$ (ortanca:13,8; dağılım:0,11-17,39 yaş) yıl idi. Vakaların tamamı beklenildiği gibi kız cinsiyette yetiştirilmişti, inguinalde gonad (kitle), gecikmiş puberte ve amenore en sık başvuru nedeni idi. Vakaların %84,6'sına postpubertal gonadektomi uygulanmıştır.

KADS vakalarında dış genital görünüm, yetersiz virilizasyon, kliteromegali hafif labial füzyondan, mikropenis, hipospadias, kriptorşidizme kadar değişebilmektedir. Pubertede yetersiz virilizasyon ile kısa fallus boyutları gözlenirken, androjenlerin periferik dönüşümü sonucu belirgin jinekomasti izlenebilir (7,168). Walia ve ark.'nın (183) çalışmasındaki 20 KADS vakasının 17'si (%85) erkek cinsiyette yetiştirilmiş, değişik derecede kuşkulu genital yapı, hipospadias, mikropenis ve jinekomastiyle başvurmuştur. Diğer 3'ü (%15) ise kız cinsiyette yetiştirilmiş, kuşkulu genital yapı ile başvurmuş ve tanı sonrasında gonadektomi yapıp HRT başlanılmıştır. Erdoğan ve ark.'ın (185) çalışmasındaki KADS vakalarının ortalama başvuru yaşı $5,7 \pm 5,9$ (1 gün-15,4yıl) yıl. Vakaların %78,6'sı erkek, %21,4'ü kız cinsiyette yetiştirilmiş değişik dercede kuşkulu genital yapı, amenore, gecikmiş puberte ile başvurmuşlardır. Öcal ve ark.'nın (187) çalışmasında yer alan KADS vakaları benzer şikayetler ile başvururken vakaların başvuruda 7'si (%35) kız, 10'u (%50) erkek cinsiyette olduğu ve tanı sonrasında kız cinsiyetteki 1 vakanın erkek olarak yetiştirildiği, 3 vakanın ise önerilen cinsiyeti reddettiği söylenmiş ancak hangi cinsiyette oldukları belirtilmemiştir. Herald ve ark.'nın (171) çalışmasında yer alan 52 KADS vakası AR mutasyonu olan (%56) ve olmayan (%44) olarak sınıflandırılmıştır. Bu çalışmadaki AR mutasyonu olan grubun ortalama başvuru yaşı 0,3 (0-16,4) yıl, tamamı erkek cinsiyette yetiştirilmiş, başvuru şikayetleri ise kuşkulu genital yapı, hipospadias, mikropenis, inmemiş testis ve jinekomasti olarak bildirilmiştir. Vakaların ortalama EMS skoru 7(2-12) olarak verilmiş ve vakaların tamamında cerrahi operasyon uygulaması gerektiği bildirilmiştir. Çalışmamızdaki vakaların ortalama başvuru yaşı $1,33 \pm 2,00$ (ortanca:0,7; dağılım:0,08-11,08 yaş) yıl idi. Başvuru sırasında ve sonrasında vakaların tamamı erkek cinsiyette yetiştirilmişti ve vakaların en sık başvuru neden kuşkulu genital yapı (%73,81), ardından hipospadias, inmemiş testis ve mikropenisti. Vakaların ortalama ADS klinik evreleme $2,96 \pm 0,67$ (ortanca:3; dağılım:1-5) idi. Tanı sonrasında vakaların 95,24'üne cerrahi düzeltme uygulandı.

Fenotipik ve laboratuvar özellikleri KADS gibi olan ancak AR geninde mutasyon saptanmayan vakalar tanımlanmaktadır. Bu vakaların bir kısmında SRD5A2, 17BHSD3, SF-1 ve MAMLD1 genlerinde mutasyon saptanabilirken bir kısmında herhangi bir mutasyon gösterilememektedir (168). TADS vakalarında %95'e yakınında patojenik mutasyon gösterilebilirken, KADS vakalarında bu oran %28-73 arasındadır (169). Özellikle sporadik olguların %85-90'ında mutasyon saptanmayabilir (170). Bu durum transkripsiyonda görevli ko-regulatör ve ko-aktivatör protein mutasyonları sonucu AR'de işlev kaybı ile açıklanmaktadır. Bazı vakalarda da ne AR ne de ko-regulatör ve ko-aktivatör protein de

mutasyon saptanmaz bu vakalarda yeni nesil dizileme yöntemleri ile daha fazla geni inceleyecek şekilde daha kapsamlı analizler ve fibroblast kültürlerinde AR bağlanma kapasitesinin incelenebileceği fonksiyonel çalışmalar önerilmektedir. Fenotipik özellikleri KADS gibi olan ancak mutasyon saptanmayan bu vakalar KADS benzeri olarak adlandırılmaktadır (168). Herald ve ark.'nın (171) 52 KADS vakasını değerlendirdikleri çalışmalarında vakaların %44,2'sinde fenotipik ve laboratuvar olarak KADS gibi olmasına rağmen AR geninde mutasyon saptanmadığını bildirmişlerdir. Bu vakaların ortalama başvuru yaşı 0,1 (0-10) yıl, tamamı erkek cinsiyette yetiştirilmiş, başvuru şikayetleri ise mutasyonu gösterilen grup ile benzer olarak kuşkulu genital yapı, hipospadias, mikropenis, inmemiş testis iken bu grupta jinekomastinin mutasyon olan gruba göre belirgin az olduğu bildirilmiştir. Vakaların ortalama EMS skoru 6 (2-12) olarak verilmiş ve vakaların cerrahi operasyon oranlarının mastektomi dışında mutasyonu olan grup ile benzer olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda yer alan KADS benzeri ve AR mutasyonu negatif olan 39 (%41,49) vaka KADS benzeri vakalarını oluşturmaktaydı. Vakaların ortalama başvuru yaşı $1,01 \pm 1,79$ (ortanca:0,33; dağılım:0,01-8,58 yaş) yıl idi. Başvuru sırasında vakaların %97,44'ü erkek kimliğinde yetiştirilmiş iken 1 (%2,56) vakanın kimliği belirsiz olarak başvurdu. Vakaların %82,05'inde kuşkulu genital yapı vardı ve ortalama ADS klinik evreleme $3,09 \pm 0,84$ (ortanca:3; dağılım:2-5) idi. Hughes ve ark.'nın (213) da 133 ADS vakasının yer aldığı çalışmasında vakaların %56'sında mutasyon gösterilememiştir. Aynı şekilde ülkemizde de Akçay'ın (214) çalışmasındaki vakaların %46,7'sinde, Gürülüoğlu ve ark.'nın (186) çalışmasındaki vakaların %80'inde mutasyon gösterilemediği bildirilmiştir.

AR geni X kromozomunun (Xq11-13) uzun kolunda bulunur ve AR gen mutasyonları ADS'ye nedene olmaktadır (163). Juniarto ve ark.'nın (182) çalışmasındaki 97 ADS vakasının %24,5'inde AR geninde mutasyon gösterilmiştir. Herald ve ark.'nın (171) çalışmasındaki vakaların %55,7'sinde mutasyon saptandığı bildirilmiştir. Yuan ve ark.'nın (215) ADS tanılı ve AR mutasyonu saptanan 10 vakalık çalışmalarında en sık ekzon 1 ve 8 de mutasyona rastlanıldığı bildirilmiştir. Akçay ve ark.'nın (214) çalışmasında ADS olan ve genetik analiz yapılanların %53,3'ünde ekzon 1 nokta mutasyonları bildirilmiştir. Çalışmamızda ise TADS vakalarının %76,92'sinde genetik anaiz yapılabilmüş ve genetik analiz yapılanların %90'ında AR geninde mutasyon saptanmıştır. Akçay ve ark.'nın çalışmasına benzer olarak çalışmamızda da AR geninde en sık ekzon 'de 1 mutasyon görülmüştür. ADS tanılı 94 vakanın 81'inde (%86,17) klinik ve laboratuvar olarak KADS tanısı düşünülmüştür. Bu vakaların 51'inde (%62,96) genetik analiz yapılmış ve genetik analiz yapılan 51 vakanın 12'sinde (%23,53) AR

geninde mutasyon saptanmıştır (Ek tablo 6). AR geninde mutasyon saptanan (12 vaka) ve genetik analiz yapılamayan (30 vaka) vakaların tamamı (ADS vakalarının %44,68'i) KADS kabul edilmiştir. Klinik ve laboratuvar olarak KADS tanısı alan ancak AR geninde mutasyon gösterilemeyen 39 (%41,49) vaka KADS benzeri olarak kabul edilmiştir. KADS benzeri vakalarına benzer klinik bulgulara sahip diğer genetik bozukluklar için daha ileri genetik analiz yapılmıştır (20 (%51,28) vakada SRD5A2 geni, 11 (%28,2) vakada ise DSD panel ile 17BHSD3, SF1, MAMLD1 geni taranmış ve herhangi bir mutasyon saptanamamıştır.

Persistan Müller kanalı sendromu 46,XY CGB'nin nadir nedenleri arasındadır. AMH veya reseptörünü kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucunda 46,XY bireylerde Müller kanalları gerileyemez ve Wolf kanalları ile birlikte hipoplastik Müller kanal yapıları gözlenir (114). Paula ve ark.'nın (181) çalışmasında 46,XY CGB'nin %2,1'inde, Manzoor'un (184) çalışmasında %1,5'inde, Erdoğan ve ark.'nın (185) çalışmasında %4,4'ünde persistan müller kanalı sendromu bildirilmiştir. Kohva ve ark. (188) 293 46,XY CGB vakasının yer aldığı çalışmalarında ise 7 (%2,4) vakada persistan müller kanalı sendromu ve bunların da %29'unda AMH geninde mutasyon saptandığını bildirilmiştir. Çalışmamızda da 46,XY CGB tanılı vakaların 3'ünde (%1,5) persistan müller kanalı sendromu tanısı konuldu. Vakaların tamamı başvuruda erkek cinsiyette yetiştirilmişti ve hepsinde inmemiş testis, 2 vakada hipospadias, mikropenis mevcuttu. Pelvik görüntülemelerde 3 vakada da uterus ve bilateral inguinalde testis, 2 vakada tuba saptandı. hCG'de T yanıtı yeterli düzeyde olan vakalara gonadal biyopsi ve orşiopeksi uygulandı, müller kanal artıkları çıkarıldı Genetik analiz yapılabilen 1 vakada (%33,3) AMH tip2 reseptör gen mutasyonu saptandı.

Çalışmamızda yer alan ve erkek cinsiyette yetiştirilen bir vaka inmemiş testis, mikropenis ve hipospadias nedeni ile başvurmuş, EMS skoru 6 olan, müllerian yapısı olmayan testisleri inguinalde gösterilen vakada hipotiroidi ve büyüme hormon eksiklikleri de saptanarak çoklu hipofiz hormon eksikliği tanısı konulmuştur. Vakaya orşiopeksi ve hipospadias onarımı operasyonu yapılmıştır. Bu vakanın genetik analiz yapılamamıştır. Literatürde de Burgner ve ark. (216) mikrofallus ve perineal hipospadiası olan, postnatal hipoglisemi gelişen, hipotiroidi, hipokortizolemi, hipogonadotropik hipogonadizm saptanan ve kız kimliğinde yetiştirilen 46,XY karyotipli bir vaka bildirilmiştir.

Çalışmamızda 46,XY CGB ve sendrom birlikteliği olan 2 vaka mevcuttu. Bunlardan ilki erkek kimliğinde yetiştirilmiş, kaba yüz görünümü ve rizomelik boy kısalığı nedeniyle spondiloepimetafizer displazi tanısı konularak eşlik eden mikropenisi ve inmemiş testisi nedeniyle gönderilmişti. Pelvik görüntülemesinde müller yapısı saptanmadı, bilateral

inguinalde testisi gösterildi. Parsiyel GD düşünölen vakada herhangi bir genetik mutasyon saptanmadı, bilateral orşipeksi yapılarak erkek cinsiyette yetiştirildi. Literatürde 2019 da Türkiye'den iskelet displazisi ve torakal deformitesi nedeniyle doğar doğmaz entübasyon gerektirecek solunum sıkıntısı gelişen bir vakaya aynı zamanda inmmemiş testisin eşlik ettiği bildirilmiştir (217). İkinci vaka ise aort koarktasyonu, sendromik yüz görünümü ve mental retardasyonuna eşlik eden mikropenisi ve hipospadiası nedeni ile gönderilmişti. Vakanın müllerian yapısı yok, testisleri skrotal yerleşimli, hCG de T yanıtı yeterli saptandı. Hipospadias onarımı yapılarak erkek cinsiyette yetiştirilmesine karar verildi. Vakanın yapılan genetik incelemelerinde AR, FGFR2 ve TWIST1 genlerinde mutasyon saptanmadı. Literatürde benzer vakaya rastlanmadı.

Çalışmamızda yer alan bir vakanın ise genetik analizinde AR geninde ekzon 7 de hemizigot c.2482T>G (p.Phe828Val) mutasyonu saptandı. Karyotipi 47,XYY olan vakaya 47,XYY TADS birlikteliği tanısı konuldu. Literatürde benzer vakaya rastlanılmadı.

6. SONUÇLAR

- Çalışmamıza İ.Ü. İ.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D, Çocuk Endokrinoloji B.D polikliniğinde 1987-2019 tarihleri arasında CGB nedeni ile başvuran, CGB tanısı alan ve takip edilen 518 vaka dahil edildi.
- CGB saptanan 518 vakanın 150'sini (%28,96) cinsiyet kromozom CGB, 167'sini (%32,24) 46,XX CGB ve 201'ini (%38,8) 46,XY CGB oluşturmaktadır. Vakaların etiyolojik dağılımı literatür ile uyumlu bulunmuştur.
- Cinsiyet kromozom CGB vakalarının, %50,67'sini TS ve varyantları, %19,33'ünü KS ve varyantları, %30'unu ise MGD oluşturmaktaydı. Cinsiyet kromozom CGB'lerin en sık nedeni TS ve varyantlarıdır.
- TS vakalarında en sık (%42,1) 45,X karyotip gözlenmiştir. TS vakalarının %82,89'unda TS stigmaları, %75'inde boy kısalığı, %5,26'sında gecikmiş puberte, %5,26'sında primer amenore mevcutken %15,79'u ise prenatal tanı konularak sevk edilmiştir. TS'ye en sık kardiyovasküler (%19,7) ve renal (%18,4) patolojiler eşlik etmektedir.
- Çalışmamızdaki vakaların %39,5'ine HRT uygulanmıştır. TS vakalarının sadece %10,5'inde puberte spontan tamamlanmış ve düzenli menstrüasyon gözlenmiştir.
- KS vakalarının %89,65'inde 47,XXY kromozom yapısı saptanmıştır. Vakaların %65,52'si ileri anne yaşı nedeniyle prenatal tanı alıp başvurmuştur. Vakalarımızın %51,72'sinde dış genital anomali (en sık inmemiş testis ve mikropenis), %24,17'sinde nöropsikolojik bulgular, %6,9'unda anönokoid vücut yapısı, %3,45'inde konuşma bozukluğu ve %3,45'inde jinekomasti tespit edilmiştir.
- Kuşkulu genital yapı ile başvuran 2 KS vakasından erkek cinsiyette yetiştirilende AR geninde heterozigot c.2676T>A mutasyonu, kız cinsiyette yetiştirilende ise SRD5A2 geninde homozigot c.586G>A mutasyonu saptanmıştır. Literatürde benzer vakalar mevcuttur.
- MGD vakalarının %53,3'ünde 45,X/46,XY, %37,8'inde 45,X/46,X yapısal anormal Y kromozomu, %8,9'unda ise 45,X/47,XXY saptanmıştır.
- MGD vakalarının kız (%53,3) ve erkek (%46,7) yetiştirilme oranları benzerdir. Dişi fenotipte olan vakaların başvuru yaşları daha ileri ve yaklaşık dörtte biri gecikmiş puberte ile başvurmuştur.

- MGD vakalarının büyük çoğunluğunda (%77,8) Müllerian yapı mevcuttu. Vakalarımızda bilateral streak gonad (%31,1), bilateral disgenetik testis (%28,8) ve streak gonad karşısında disgenetik testis (%31,1) oranları benzerdir. Vakaların 3'ünde (%6,7) gonadoblastom saptanmıştır.
- 46,XX CGB vakalarının büyük çoğunluğunu (%94) androjen fazlalığı, %3,6'sını gonadal gelişim bozukluğu, %2,4'ünü de diğer nedenlere bağlı CGB oluşturmaktadır.
- OT-CGB vakalarında en sık başvuru nedeni kuşkulu genital yapı ve gonad histolojisinde sıklık sırasına göre ovotestis, over ve testis saptandı. Vakaların %50'si kız, %50'si erkek cinsiyette yetiştirildi. Bir vakada ovotestis zemininde yolk salk tm saptandı.
- 46,XX CGB vakalarının en sık nedeni KAH (%94) ve en sık alt grup 21-OHE idi (%85,35'inde 21-OHE, %12,74'ünde 11 β -OHE, %1,91'inde POR eksikliği).
- 46,XX 21OHE'de TK grubunun tamamında ve BV gruptaki vakaların büyük çoğunluğunda (%73,8) kuşkulu genital yapı mevcuttu. BV vakalarının %26,2'si tüylenme artışı ile tanı almıştır. NK gruptaki vakaların hepsi tüylenme artışı ve kliteromegali ile başvurmuştur.
- KAH vakalarının %44'ünde akraba evliliği saptanmıştır. Grupları ayrı ayrı değerlendirdiğimizde 21-OHE TK grubunda akraba evliliği %51,7, 21-OHE BV grupta %52,38 ve 21-OHE NK grubunda %20,6 olarak saptandı. Bu da ülkemizde taşıyıcılık oranının yüksek olduğunu düşündürmektedir.
- KAH vakalarının başvuruda %84,3'ü kız, %13,4'ü erkek, %2,3'ünde ise henüz cinsiyet belirlenmemiştir. Tanı sonrasında belirsiz olan vakalar dişi cinsiyette yetiştirilmesi ve başvuruda erkek olarak yetiştirilen 4 vakanın cinsiyetinin ise CGB konseyi ve aileleri ile dişi yönünde değiştirilmesine karar verildi. Vakalarımızın %10,4'ü ise geç tanı yaşları ve ailelerin isteği nedeniyle erkek olarak yetiştirilmeye devam edildi. Sonuçlar vakalara erken tanı konulmasının önemini göstermektedir.
- 21-OHE vakalarının %73,9'unda genetik analiz yapılabilmiş ve CYP21A2 geninde mutasyon veya delesyon gösterilmiştir. Literatür ile uyumlu olarak 21-OHE TK grubunda en sık homozigot IVS2-13A/C>G (%33,3), 21-OHE BV grubunda IVS2-13A/C>G (%31,21), 21-OHE NK grubunda ise p.V282L (%36,8) mutasyonu saptanmıştır.
- KAH vakalarının %12,7'si 11 β -OHE tanısı almıştır. Başvuru nedenleri en sık (%80'inde) kuşkulu genitalyaya iken, tüylenme artışı, inmemiş testis ve hipertansiyon ile başvuran vakalar

da mevcuttu. Vakaların %85'inde akraba evliliği, %45'inde ailede benzer vaka saptanmıştır.

- 11 β -OHE vakalarının başvuru %55'i kız, %45'i erkek cinsiyette yetiştirilmiştir. Tanı sonrasında CGB konseyi ve ailelerin ortak kararı ile başvuru sırasında erkek cinsiyetteki 2 (%10) vakanın kız olarak yetiştirilmesine karar verilmiştir.
- 11 β -OHE vakalarının %80'inde genetik analiz yapılabildi ve CYP11B1 geninde en sık (%18,75) Ekzon 5 de homozigot c.896T>C (p.Leu299Pro) mutasyonuna rastlanılmıştır.
- POR eksikliği tanı 3 vakada başvuruda kuşkulu genital yapı, birinde ise ek olarak iskelet sistemi anomalileri, hidrosefali ve mental retardasyon bulunmakta ve ABS tanısı almıştır. Başvuruda 2 vaka dişi cinsiyette yetiştirilmiş iken ağır virilize olan ve erkek olarak yetiştirilen vakanın tanı sonrasında dişi cinsiyette yetiştirilmesine ve cerrahi düzeltme yapılmasına karar verilmiştir. Vakaların 1'inde POR geninde homozigot, 2'sinde birleşik heterozigot mutasyon saptanmıştır.
- Çalışmamızda 17,8 ve 15,5 yaşlarında gecikmiş ergenlik ve adet görememe nedeni ile başvuran 2 vakada CYP17A1 geninde mutasyon ve delesyon gösterilerek 17 α -Hidroksilaz eksikliği tanısı konulmuştur. İzleminde iki vakaya HRT uygulanmıştır.
- Çalışmamızda 46,XX karyotipte, dismorfik bulgularının yanında Prader evre 3 virilize, Mülleriyan yapı izlenmeyen vakanın genetik analizinde FRAS1 geninde 30.intronda homozigotc.4129+1G>A mutasyonu saptandı ve CGB'si Fraser sendromu ile ilişkilendirildi. Literatürde benzer vaka bildirimlerine rastlanıldı.
- Kaufman oküloserebrofasiyal sendrom tanı 46,XX karyotipte, kız cinsiyette yetiştirilmiş olan bir vakanın kliteromegalisi mevcuttu. Literatürde benzer vaka bildirimlerine rastlanıldı.
- 46,XY CGB olan 201 vakanın 94'ünü (%46,77) androjen duyarsızlığı, 63'ünü (%31,34) androjen sentez kusurları, 37'sini (%18,41) gonadal gelişim bozuklukları, 7'sini (%3,48) ise diğer nedenlere bağlı CGB gösteren vakalar oluşturmaktadır.
- 46,XY CGB vakalarının %10,9'u GD (%27,3'ü komplet GD, %72,7'si parsiyel GD) tanısı aldı ve çoğu (%77,3) dış genital anomali nedeniyle başvururken adet görememe, boy kısalığı, ailede benzer vaka varlığı da başvuru nedenleri arasında yer almaktaydı. Vakalarda en sık disgenetik testis (%77,3) saptanırken %27,3'ünde Müller kanal artığı saptandı. Komplet GD vakalarının tamamı (%27,3) kız, parsiyel GD vakaları (%72,7) ise erkek

cinsiyette yetiştirilmiş ve cinsiyet memnuniyetsizliğine rastlanılmamıştır. Komplet GD'li 1 vakada gonadektomi sonrası gonadoblastoma rastlanılmıştır. Vakaların %86,4'üne genetik analiz yapılabilmiş ve %59,1'inde testis farklılaşması ve gelişiminden sorumlu genlerde olası patojenik veya patojenik varyant saptanmıştır.

- 46,XY CGB vakalarının 5'i (%2,5) OT-CGB tanısı aldı. Başvuruda %60'ı kız, %40'ı erkek cinsiyette yetiştirilmiş olan vakaların %80'i kuşkulu genital yapı, %20'si ise gecikmiş puberte ve amenore nedeni ile başvurmuştur. Vakaların %60'ında bir tarafta testis, karşısında over, %40'ında bilateral ovotestis saptandı. Müllerian yapı %80'inde tespit edilmiştir.
- 46,XY vakalarının %5'i testiküler regresyon sendromu tanısı aldı. Vakaların tamamında inmemiş testis, %30'una mikropenis, %20'sinde hipospadias mevcuttu. Vakaların , %50'sinde fibrotik testiküler doku saptandı, hiçbirinde müller yapısı görülmedi. Pubertal yaşa gelen vakalara (%50) HRT başlandı ve pubertesi tamamlanan 1 (%10) vakaya testis protezi konuldu.
- Androjen sentez bozukluğu tanılı vakaların 7'sinde (%11,11) LH duyarsızlığı saptandı ve %57,1'i kız, %42,9'u erkek olarak yetiştirilmişti. Erkek cinsiyette yetiştirilenlerin tamamı kuşkulu genital yapı, kız yetiştirilenler ise inguinal kitle, amenore, kuşkulu genital ile başvurmuştu. Vakaların 3'ünde genetik analiz yapıldı ve LHCGR geninde mutasyon saptandı. Kız yetiştirilenlere gonadektomi uygulandı.
- Adrenal yetmezlik tablosunda başvuran 1 vaka konjenital lipoid adrenal hiperplazi tanısı aldı ve StAR geninde novel homozigot (c.37T>C) mutasyonu saptandı.
- 46 XY CGB'nin 6'sı (%3) 17 α -OHE tanısı aldı ve 4'ü kız, 2'si erkek cinsiyette yetiştirildi. Kuşkulu genital yapı, gecikmiş puberte ve amenore şikayeti ile başvurmuşlardı. Beş (%8,3) vakada HT saptandı. Kız yetiştirilen vakalara gonadektomi yapıldı. Vakaların %50'sine genetik analiz yapılabildi ve CYP17A geninde homozigot mutasyon saptandı.
- Her iki cinsiyette CGB ile bulgu veren POR eksikliği nadir bir KAH formudur. 46,XY POR eksikliği olan 3 vakanın 2'sinde (%66,7) başvuruda kuşkulu genital yapı mevcuttu. Vakaların 1'inde iskelet sistemi anomalileri bulunmaktaydı ve ABS tanısı almıştı. Vakaların 2'sinde POR geninde homozigot, 1'inde birleşik heterozigot mutasyon saptanmıştır.

- 46,XY CGB'nin 9'unda (%4,5) 17βHSDE saptandı ve %88,9'u kız, %11,1'i erkek cinsiyette yetiştirildi. Kız vakalar bilateral inguinal herni, amenore ve tüylenme artışı ile erkek vaka ise kuşkulu genital ile getirildi. Vakaların hepsinin, T/A oranı 0,8 in altındaydı ve HSD17B3 geninde mutasyon saptandı. Kız yetiştirilen vakaların hepsine gonadektomi uygulandı ve pubertal yaşa gelen 7 (%87,5) vakaya HRT başlandı. Erkek yetiştirilen vakada ise puberte spontan başladı ancak ilerleme HRT ile sağlandı.
- 46,XY CGB'nin 37'si (%18,4) 5α-redüktaz enzim eksikliği tanısı almıştır.
- Vakaların çoğunluğunun uT/uDHT oranı 17'nin üzerinde olmakla birlikte 17'nin altında olan ancak genetik analiz ile tanısı konulan 8 vaka mevcuttu. Bu uT/uDHT oranının tanı koymak için yeterli olmadığı ve duyarlılığın çok yüksek olmadığını göstermektedir.
- Vakaların %81,08'inde genetik analiz yapılabilmemiş ve SRD5A2 geninde mutasyon gösterilebilmiştir. En sık ekzon 1 de homozigot c.265C>G (p.Leu89Val) mutasyonu saptanmıştır.
- Çalışmamızda 5α-redüktaz enzim eksikliği tanısı sonrasında vakalarımızın 30'u (%81,1) erkek, 7'si (%18,9) kız cinsiyette yetiştirildi. Başvuruda kız olarak yetiştirilen 4 vakada erkek cinsiyeti yönünde değişiklik yapıldı.
- 46,XY CGB vakalarında en sık alt grup (%46,8) ADS ve bunların da %44,7'si KADS, %41,5'i KADS benzeri, %13,8'i TADS tanısı aldı.
- Çalışmamızdaki TADS vakaların tamamı beklenildiği gibi kız cinsiyette yetiştirilmiş ve inguinalde gonad (kitle), gecikmiş puberte, amenore en sık başvuru nedeni idi. Vakaların %84,6'sına postpubertal gonadektomi uygulanmıştır.
- Çalışmamızdaki ADS vakalarının çoğunu beklenildiği gibi KADS vakaları oluşturmakta ve başvuruda erkek kimliğindekilerde en sık başvuru nedeni kuşkulu genital yapı (%73,81) idi. Vakaların hepsi erkek cinsiyette yetiştirildi ve %95,24'üne cerrahi düzeltme uygulandı.
- Fenotipik ve laboratuvar özellikleri KADS gibi olan ancak AR geninde mutasyon saptanmayan vakalara KADS benzeri sendrom denilmektedir. Vakaların %82,05'inde kuşkulu genital yapı vardı. Vakaların hepsi erkek olarak yetiştirildi.
- Çalışmamızdaki TADS vakalarının %76,9'una genetik analiz yapılabilmemiş ve bunların %90'nında AR geninde mutasyon saptanmıştır. Klinik ve laboratuvar olarak KADS düşünülen vakaların %62,96'inde genetik analiz yapılmış ve genetik analiz yapılanların %23,53'ünde AR geninde mutasyon saptanmıştır En sık ekzon 'de 1 mutasyon görülmüştür.

- Klinik ve laboratuvar olarak KADS tanısı alan ancak AR geninde mutasyon gösterilemeyen 39 (%41,49) vaka KADS benzeri olarak kabul edilmiştir ve bunlarda diğer genetik bozukluklar için daha ileri genetik analiz yapılmış (20 (%51,28) vakada SRD5A2 geni, 11 (%28,2) vakada ise DSD panel ile 17BHSD3, SF1, MAMLD1 geni taranmış) ancak herhangi bir mutasyon saptanamamıştır.
- 46,XY CGB'nin nadir nedenleri arasında yer alan Persistan Müller kanalı sendromu 3 vakada saptandı. Vakaların tamamı erkek cinsiyette yetiştirilmişti ve hepsinde inmemiş testis, 2 vakada hipospadias, mikropenis mevcuttu. Genetik analiz yapılabilen 1 vakada (%33,3) AMH tip2 reseptör gen mutasyonu saptandı.
- Çalışmamızda yer alan 1 vakada kuşkulu genital yapı yanında hipotiroidi ve büyüme hormon eksiklikleri de saptanarak çoklu hipofiz hormon eksikliği tanısı konuldu.
- Çalışmamızda 46,XY CGB ve sendrom birlikteliği olan 2 vaka mevcuttu. Bunlardan ilki erkek cinsiyette yetiştirilmişti ve spondiloepimetafizer displazi tanısına ek olarak parsiyel GD tanısı aldı. İkinci vakada ise aort koarktasyonu, sendromik yüz görünümü ve mental retardasyona eşlik eden kuşkulu genital yapı mevcuttu.
- Çalışmamızda yer alan bir vakanın ise genetik analizinde AR geninde ekzon 7 de hemizigot c.2482T>G (p.Phe828Val) mutasyonu saptandı. Karyotipi 47,XYY olan ve kız cinsiyette yetiştirilmiş vakaya 47,XYY TADS birlikteliği tanısı konuldu.
- Dış genital yapısı belirsiz olan yenidoğan endokrin acil olarak kabul edilmelidir. Yaşamı tehdit eden hastalıklar (KAH) açısından vakalar fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile değerlendirilmelidirler. Çalışmamızdaki 46,XX CGB'nin %94'nü KAH vakalarının oluşturması acil değerlendirmenin önemini göstermektedir.
- Kuşkulu genital yapıya sahip vakaların erken yaşta tanı alması yetiştirileceği cinsiyet için değerlendirirken çok önemlidir. Bu vakalarda tanıda; mümkünse fertilitenin korunması, dış genital yapıda cerrahi başarı oranı, gelişebilecek gonadal tümör riski dikkate alınmalıdır.
- 46,XY CGB'de fenotipik değişkenlik ve birden çok genin fenotip ile ilgili olması kesin tanıyı zorlaştırmaktadır. Kesin tanı için sorumlu genlerin eş zamanlı ve kısa sürede dizilenmesi, delesyon/duplikasyon analizlerinin yapılmasını gerektirmektedir. Günümüzde gelişen teknolojiye rağmen 46,XY CGB'nin önemli bölümünün genetik kökeni saptanamamaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Lee PA, Honk CP, Ahmed SF, Hughes IA. Consensus statement on management of intersex disorders. *Pediatrics* 2006;118:488–500.
2. Hughes IA. Disorders of sex development: a new definition and classification. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:119-134.
3. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA. LWPES Consensus Group ESPE Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child* 2006;91:554-563.
4. Patricia AD, Omar A, Kansra AR et al “Disorders of the gonads” in *Nelson Textbook of Pediatrics, 19 st Edition*, R.M. Kliegman Eds. Elsevier 2011;1943-1967.
5. Lee PA, Nordenström A, Houk CP et al. Global disorders of sex development update since 2006: perceptions , approach and care. *Hormone Research in Pediatrics* 2016;85:158-180.
6. Hutson JM, Grover SR, O’Connell M, Pennell SD. Malformation syndromes associated with disorders of sex development. *Nature Reviews Endocrinology* 2014;10(8):476–487.
7. Hughes IA, Davies JD, Bunch TI, Pasterski V, Mastroyannopoulou K, Macdougall J. Androgen insensitivity syndrome. *Lancet* 2012;380:1419–1428.
8. Carrillo AA, Damian M, Berkovitz G. Disorders of Sexual Differentiation. *In: Lifschitz F (Ed). Pediatric Endocrinology, 5th ed, Informa Heathcare, New York, 2007;365-390.*
9. Brennan J, Capel B. One tissue, two fates: molecular genetic events that underlie testis versus ovary development. *Nat Rev Genet* 2004;5(7):509-521.
10. Mazen I, Hassan H, Kamel A, Mekkawy M, McElreavey K, Essawi M. WT1 Gene Mutation, p.R462W, in a 46,XY DSD Patient from Egypt with Gonadoblastoma and Review of the Literature. *Sex Dev* 2017;11:280–283.
11. Schimmer BP, White PC. Minireview: steroidogenic factor 1: its roles in differentiation, development, and disease. *Mol Endocrinol* 2010;24(7):1322-1337.
12. Stukenborg JB, Colón E, Söder O. Ontogenesis of Testis Development and Function in Humans. *Sexual Development* 2010;4:199–212.
13. Sekido R, Lovell-Badge R. Sex determination and SRY: down to a wink and a nudge? *Trends in Genetics* 2009;25(1):19–29.

14. Sreenivasan R, Ludbrook L, Fisher B, Declosmenil F, Knowler KC, Croft B, Harley VR. Mutant NR5A1/SF-1 in patients with disorders of sex development shows defective activation of the SOX9 TESCO enhancer. *Hum Mutat* 2018;39(12):1861-1874.
15. Ludbrook LM, Harley VR. Sex determination: a 'window' of DAX1 activity. *TRENDS in Endocrinology and Metabolism* 2004;15:116-121.
16. Nation TR, Balic A, Southwell BR, Newgreen DF, Hutson JM. The hormonal control of testicular descent. *Pediatr Endocrinol Rev* 2009;7(1):22-31.
17. Bay K, Andersson AM. Human testicular insulin-like factor 3: in relation to development, reproductive hormones and andrological disorders. *International Journal of Andrology* 2010;34(2):97-109.
18. Biason-Lauber AB, Chaboissier MC. Ovarian development and disease: The known and the unexpected. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 2015;45:59-67.
19. Biason-Lauber AB. Control of sex development. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010;24:163-186.
20. Ottolenghi C, Uda M, Crisponi L, Omari S, Cao A, Forabosco A, Schlessinger D. Determination and stability of sex. *Bioessays* 2007;29(1):15-25.
21. Veitia RA. FOXL2 versus SOX9: a lifelong 'battle of the sexes'. *Bioessays* 2010;32(5):375-380.
22. Oberfield SE, Mindok A, Shahrivar F, Klein ŞF, Levine LS. Clitoral size in full-term infant. *Am J Perinatol* 1998;35:453-454.
23. Feltman KW, Smith DW. Fetal phallic growth and penil standarts for nemborn male infants. *J Pediatrics* 1975;86:395-398.
24. Prader A. Genital findings in the female pseudo-hermaphroditism of the congenital adrenogenital syndrome, morphology, frequency, development and heredity of the different genital forms. *Helv Paediatr Acta* 1954;3:231-248.
25. Sinnecker GH, Hiort O, Dibbelt L, Albers N, Dörr HG. Phenotypic classification of male pseudohermaphroditism due to steroid 5 alfareductase 2 deficiency. *Am J Med Genet* 1996;63(1):223-230.
26. Ahmed SF, Khwaja O, Hughes IA. The role of a clinical score in the assessment of ambiguous genitalia. *BJU Int* 2000;85(1):120-124.

27. Grinspon RP, Loreti N, Braslavsky D et al. Spreading the clinical window for diagnosing fetal-onset hypogonadism in boys. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014;5:51.
28. Flück CE, Pandey AV, Huang N, Agrawal V, Miller WL. P450 oxidoreductase deficiency - a new form of congenital adrenal hyperplasia. *Endocr Dev* 2008;13:67-81.
29. Bergada I, Milani C, Bedecarras P et al. Time course of the serum gonadotropin surge, inhibins, and anti-Müllerian hormone in normal newborn males during the first month of life. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4092-4098.
30. Josso N, Rey R, Picard JY. Testicular anti-Müllerian hormone: clinical applications in DSD. *Semin Reprod Med* 2012;30:364-373.
31. Lindhardt Johansen M, Hagen CP, Johannsen TH, Main KM, Picard JY, Jorgensen A, Rajpert-De Meyts E, Juul A. Anti-müllerian hormone and its clinical use in pediatrics with special emphasis on disorders of sex development. *Int J Endocrinol* 2013;198698.
32. Rey RA, Grinspon RP. Normal male sexual differentiation and aetiology of disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:221-238.
33. Bouvattier C, Carel JC, Lecointre C, David A, Sultan C, Bertrand AM, Morel Y, Chaussain JL: Postnatal changes of T, LH, and FSH in 46,XY infants with mutations in the AR gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:29-32.
34. Arboleda VA, Sandberg DA, Vilain E. DSDs: genetics, underlying pathologies and psychosexual differentiation. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:603-615.
35. Meyer-Bahlburg HF, Baratz Dalke K, Berenbaum SA, Cohen-Kettenis PT, Hines M, Schober JM. Gender Assignment, Reassignment and Outcome in Disorders of Sex Development: Update of the 2005 Consensus Conference. *Horm Res Paediatr* 2016;85(2):112-118.
36. Crouch NS, Creighton SM. Minimal surgical intervention in the management of intersex conditions. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17(12):1591-1596.
37. Cohen-Kettenis PT. Gender change in 46, XY persons with 5-alpha-reductase-2 deficiency and 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency. *Arch Sex Behav* 2005;34:399-410.
38. Diamond DA, Burns JP, Huang L, Rosoklija I, Retik AB. Gender assignment for newborns with 46XY cloacal exstrophy: a 6-year follow-up survey of pediatric urologists. *J Urol* 2014;186(4):1642-1648.

39. Bereket A. Turner Sendromu. İçinde: Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, Dündar B, Abacı A, Akçay T (editorler). *Temel Çocuk Endokrinolojisi*. 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2013: 719-728.
40. Bhasin S, Basaria S. Diagnosis and treatment of Hypogonadism in men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(2):251-270.
41. Bouvattier C. Androgen receptor defects: syndromes of androgen insensitivity. Disorders of sex development: endocrine aspects; in Gearhart J, Rink R, Mouriouand P (eds): *Pediatric Urology, ed 2. Philadelphia, Saunders Elsevier* 2010;472-473.
42. Josso N, Belville C, Di Clemente N, Picard JY. AMH and AMH receptor defects in persistent Müllerian duct syndrome. *Hum Reprod Update* 2005;11:351-356.
43. Van der Zwan YG, Biermann K, Wolffenbuttel KP, Cools M, Looijenga LHJ. Gonadal maldevelopment as risk factor for germ cell cancer: towards a clinical decision model. *Eur Urol* 2015;67:692-701.
44. Savic I. Advances in research on the neurological and neuropsychiatric phenotype of Klinefelter syndrome. *Curr Opin Neurol* 2012;25(2):138–143.
45. Wilkstrom AM, Dunkel L. Klinefelter syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:239-250.
46. Samango-Sprouse C, Stapleton EJ, Lawson P et al. Positive effects of early androgen therapy on the behavioral phenotype of boys with 47, XXY. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2015;169(2):150–157.
47. Wosnitzer MS, Paduch DA. Endocrinological issues and hormonal manipulation in children and men with Klinefelter syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2013;163:16–26.
48. Visootsak J, Graham JM. Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:42
49. Samango-Sprouse CA, Counts DR, Tran SL, Lasutschinkow PC, Porter GF, Gropman AL. Update on the clinical perspectives and care of the child with 47,XXY(Klinefelter Syndrome). *Appl Clin Genet* 2019 Oct;23(12)191-202.
50. Stagi S, Di Tommaso M, Manoni C et al. Bone mineral status in children and adolescents with Klinefelter syndrome. *Int J Endocrinol* 2016;4:1–9.

51. Giedd JN, Clasen LS, Wallace GL et al. XXY (Klinefelter syndrome): a pediatric quantitative brain magnetic resonance imaging case-control study. *Pediatr* 2007;119(1):232–240.
52. Doswell BH, Visootsak J, Brady AN, Graham JM. Turner Syndrome: An Update and Review for the Primary Pediatrician. *Clinical Pediatrics* 2006;45(4):301–313.
53. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO. 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 Endocrinol* 2017;177(3):1-70.
54. Bereket A, Turan S, Elçioğlu N et al. Adult height in Turkish patients with Turner syndrome without growth hormone treatment. *Turk J Pediatr* 2008;50:415-417.
55. Negreiros LP, Bolina ER, Guimaraes MM. Pubertal development profile in patients with Turner syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2014;27:845–849.
56. Lunding SA, Aksglaede L, Anderson RA, Main KM, Juul A, Hagen CP, Pedersen AT. AMH as predictor of premature ovarian insufficiency: a longitudinal study of 120 Turner syndrome patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015;100:1030–1038.
57. Bannink EM, Van SC, Van BS et al. Puberty induction in Turner syndrome: results of oestrogen treatment on development of secondary sexual characteristics, uterine dimensions and serum hormone levels. *Clinical Endocrinology* 2009;70:265–273.
58. Bernard V, Donadille B, Zenaty D, Courtillot C, Salenave S, Brac DLP, Albarel F, Fevre A, Kerlan V, Brue T et al. Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome. *Human Reproduction* 2016;31:782–788.
59. Hovatta O. Ovarian function and in vitro fertilization (IVF) in Turner syndrome. *Pediatric Endocrinology Reviews* 2012;9(2):713–717.
60. Ocal G, Berberoğlu M, Sıklar Z et al. The clinical and genetic heterogeneity of mixed gonadal dysgenesis: does "disorders of sexual development (DSD)" classification based on new Chicago consensus cover all sex chromosome DSD. *Eur J Pediatr* 2012;171:1497-1502.
61. Kim YM, Oh A, Kim KS, Yoo HW, Choi JH. Pubertal outcomes and sex of rearing of patients with ovotesticular disorders of sex development and mixed gonadal dysgenesis. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2019;24(4):231-236.

62. Berberoğlu M, Şıklar Z. The Evaluation of Cases with Y-Chromosome Gonadal Dysgenesis: Clinical Experience over 18 Years. *J Clin ResPediatr Endocrinol* 2018;10(1):30-37.
63. Abacı A, Çatlı G, Berberoğlu M. Gonadal malignancy risk and prophylactic gonadectomy in disorders of sexual development. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015;28:1019-1027.
64. Cools M, Pleskacova J, Stoop H et al. Gonadal pathology and tumor risk in relation to clinical characteristics in patients with 45,X/46,XY mosaicism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1171–1180.
65. Weidler EM, Pearson M, van Leeuwen K, Garvey E. Clinical Management in Mixed Gonadal Dysgenesis with Chromosomal Mosaicism: Considerations in Newborns and Adolescents. *Seminars in Pediatric Surgery* 2019;9:37.
66. Barseghyan H, Vilain E. The Genetics of Ovotesticular Disorders of Sex Development. *Genetic Steroid Disorders* 2014;261–263.
67. Sircili MHP, Denes FT, Costa EMF, Machado MG, Inacio M, Silva RB, Domenice S. Long-Term Followup of a Large Cohort of Patients with Ovotesticular Disorder of Sex Development. *The Journal of Urology* 2014;191(5):1532–1536.
68. Deng S, Sun A, Chen R, Yu Q, Tian Q. Gonadal Dominance and Internal Genitalia Phenotypes of Patients with Ovotesticular Disorders of Sex Development: Report of 22 Cases and Literature Review. *Sex Dev* 2019;13(4):187-194.
69. 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):110-116.
70. Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev* 2011;32:81–151.
71. Baronio F, Ortolano R, Menabò S, Cassio A, Baldazzi L, Natale VD, Tonti G, Vestrucci B, Balsamo A. 46,XX DSD Due to Androgen Excess in Monogenic Disorders of Steroidogenesis: Genetic, Biochemical, and Clinical Features. *Int J Mol Sci* 2019;20(18):4605-4640.
72. Krone N, Artl W. Genetics of congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:181-192.

73. Parsa AA, New MI. Steroid 21-hydroxylase deficiency in congenital adrenal hyperplasia. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017;165:2-11.
74. Güran T, Tezel B, Gürbüz F et al. Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia in Turkey: A Pilot Study with 38,935 Infants. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2018;doi:10.4274/jcrpe.0117.
75. Simonetti L, Bruque CD, Fernández CS, Benavides-Mori B, Delea M, Kolomenski JE, Espeche LD, Buzzalino ND, Nadra AD, Dain L. CYP21A2 mutation update: Comprehensive analysis of databases and published genetic variants. *Hum Mutat* 2018;39:5–22.
76. Miller WL, Merke DP. Tenascin-X, Congenital Adrenal Hyperplasia, and the CAH-X Syndrome. *Horm Res Paediatr* 2018;89:352–361.
77. Swart AC, Schloms L, Storbeck KH et al. 11 β -hydroxyandrostenedione, the product of androstenedione metabolism in the adrenal, is metabolized in LNCaP cells by 5 α -reductase yielding 11 β -hydroxy-5 α -androstanedione. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;138:132–142.
78. O’Shaughnessy PJ, Antignac JP, Le Bizec B et al. Alternative (backdoor) androgen production and masculinization in the human fetus. *PLoS Biol* 2019;17(2):e3000002.
79. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:4043–4088.
80. Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE et al. Consensus Statement on 21-Hydroxylase Deficiency from The European Society for Pediatric Endocrinology and The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Horm Res Paediatr* 2002;58:188-195.
81. New MI, Tong YK, Yuen T et al. Noninvasive prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia using cell-free fetal DNA in maternal plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1022–1030.
82. Ishii T, Anzom, Adachi M, Onigata K, Kusuda S, Nagasaki K et al. Guidelines for diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2014 revision). *Clin Pediatr Endocrinol* 2015;24:77-105.
83. Bachelot A, Grouthier V, Courtillot C et al. Management of endocrine diseases: Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: update on the management of adult patients and prenatal treatment. *Eur J Endocrinol* 2017;176:167-181.

84. White PC, Spesier PW. Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Endocr Rev* 2000;21:245-291.
85. Almasri J, Zaiem F, Rodriguez-Gutierrez R et al. Genital Reconstructive Surgery in Females With Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:4089–4096.
86. Wang LC, Poppas DP. Surgical outcomes and complications of reconstructive surgery in the female congenital adrenal hyperplasia patient: What every endocrinologist should know. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017;165:137–144.
87. Strandqvist A, Falhammar H, Lichtenstein P et al. Suboptimal psychosocial outcomes in patients with congenital adrenal hyperplasia: epidemiological studies in a nonbiased national cohort in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1425–1432.
88. Al Alawi AM, Nordenström A, Falhammar H. Clinical perspectives in congenital adrenal hyperplasia due to 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 deficiency. *Endocrine* 2019;63:407–421.
89. Falhammar H, Wedell A, Nordenstrom A. Biochemical and genetic diagnosis of 21-hydroxylase deficiency. *Endocrine* 2015;50(2):306–314.
90. Hannah-Shmouni F, Chen W, Merke DP. Genetics of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017;46:435-458.
91. Curnow KM, Slutsker L, Vitek J, Colet T, Speiser PW, New MI et al. Mutations in the CYP11B1 gene causing congenital adrenal hyperplasias and hypertension cluster in exons 6,7 and 8. *Genetics* 1993;90:4552-4556.
92. Wang D, Wang J, Tong T, Yang Q. Non-classical 11 β -hydroxylase deficiency caused by compound heterozygous mutations: a case study and literature review. *J Ovarian Res* 2018;11:82-88.
93. Baranowski ES, Arlt W, Idkowiak J. Monogenic Disorders of Adrenal Steroidogenesis. *Horm Res Paediatr* 2018;89:292–310.
94. Bulsari K, Falhammar H. Clinical perspectives in congenital adrenal hyperplasia due to 11 β -hydroxylase deficiency. *Endocrine* 2017;55:19-36.

95. Peters CJ, Nugent T, Perry LA et al. Cosegregation of a novel homozygous CYP11B1 mutation with the phenotype of non-classical congenital adrenal hyperplasia in a consanguineous family. *Horm Res* 2007;67:189–193.
96. Kregel S, Eckoldt F, Richter-Unruh A et al. Variations of sex development: The first German interdisciplinary consensus paper. *J Pediatr Urol* 2019;15:114–123.
97. Miller WL. Mechanisms in endocrinology: Rare defects in adrenal steroidogenesis. *Eur J Endocrinol* 2018;179:125–141.
98. White PC. Steroid 11 beta-hydroxylase deficiency and related disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:61-79.
99. Flück CE, Tajima T, Pandey AV, Arlt W, Okuhara K, Verge CF, Jabs EW, Mendonça BB, Fujieda K, Miller WL. Mutant P450 oxidoreductase causes disordered steroidogenesis with and without Antley-Bixler syndrome. *Nat Genet* 2004;36:228–230.
100. Burkhard FZ, Parween S, Udhane SS, Flück CE, Pandey AV. P450 Oxidoreductase deficiency: Analysis of mutations and polymorphisms. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017;165:38–50.
101. Fukami M, Horikawa R, Nagai T 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:414–426.
102. Krone N, Reisch N, Idkowiak J et al. Genotype-phenotype analysis in congenital adrenal hyperplasia due to P450 oxidoreductase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:257–267.
103. Pandey AV, Flück CE. NADPH P450 oxidoreductase: structure, function, and pathology of diseases. *Pharmacol Ther* 2013;138:229–254.
104. Reisch N, Idkowiak J, Hughes BA et al. Prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia caused by P450 oxidoreductase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:528–536.
105. Laue K, Pogoda HM, Daniel PB et al. Craniosynostosis and multiple skeletal anomalies in humans and zebrafish result from a defect in the localized degradation of retinoic acid. *Am J Hum Genet* 2011;89:595–606.
106. Belgorosky A, Guercio G, Pepe C, Saraco N, Rivarola MA. Genetic and clinical spectrum of aromatase deficiency in infancy, childhood and adolescence. *Horm Res* 2009;72:321–330.

107. Verma N, Jain V, Birla S, Jain R, Sharma A. Growth and hormonal profile from birth to adolescence of a girl with aromatase deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM* 2012;25:1185–1190.
108. Janner M, Flück CE, Mullis PE. Impact of estrogen replacement throughout childhood on growth, pituitary-gonadal axis and bone in a 46,XX patient with CYP19A1 deficiency. *Horm Res Paediatr* 2012;78:261–268.
109. Lin L, Ercan O, Raza J, Burren CP, Creighton SM, Auchus RJ, Dattani MT, Achermann JC. Variable phenotypes associated with aromatase (CYP19) insufficiency in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:982–990.
110. Spitzer RF, Wherrett D, Chitayat D et al. Maternal luteoma of pregnancy presenting with virilization of the female infant. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 2007;29(10):835–840.
111. Carrillo AA, Berkovitz GD. Disorders of sexual differentiation in Pediatric Endocrinology (ed) Fima Lifshitz 2003 by Marcel Dekker Newyork pp:319-342.
112. Titus-Ernstoff L, Troisi R, Hatch EE et al. Birth defects in the sons and daughters of women who were exposed in utero to diethylstilbestrol (DES). *International Journal of Andrology* 2010;33(2):377–384.
113. Stillman RJ. In vitro exposure to diethylstilbestrol: adverse effects on the reproductive tract and reproductive performance in male and female offspring. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:905-921.
114. Hutson JM, Grover SR, O’Connell M, Pennell SD. Malformation syndromes associated with disorders of sex development. *Nature Reviews Endocrinology* 2014;10(8):476–487.
115. Biason-Lauber A, De Filippo G, Konrad D, Scarano G, Nazzaro A, Schoenle EJ. WNT4 deficiency a clinical phenotype distinct from the classic Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: a case report. *Horm Reprod* 2007;22:224-229.
116. Tong J, Zhu L, Lang J. Clinical characteristics of 70 patients with Herlyn–Werner–Wunderlich syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2013;121:173–175.
117. McLahlan JA. Environmental signaling: what embryos and evolution teach us about endocrine disrupting chemicals. *Endocr Rev* 2011;2:319-341.

118. Witchel SF, Lee PA. *Ambiguous genitalia in pediatric Endocrinology* 3rd edition (ed) Sperling MA 2008 Philadelphia pp:127-164.
119. Pirgon O, Dündar BN. Vanishing Testes: A Literature Review. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012;4(3):116–120.
120. Spires SE, Woolums CS, Pulito AR, Spires SM. Testicular regression syndrome: a clinical and pathologic study of 11 cases. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:694–698.
121. Van Savage JG. Avoidance of inguinal incision in laparoscopically confirmed vanishing testis syndrome. *J Urol* 2001;166:1421–1424.
122. Capatina C, Ghinea A, Deciu D, Poiana C. Testicular Regression Syndrome and Severe Psychiatric Disorder – a Rare Association Preventing the Optimal Management of the Endocrine Condition. *Maedica (Buchar)* 2018 Dec;13(4):327–330.
123. Vezzoli V, Duminuco P, Vottero A et al. A new variant in signal peptide of the human luteinizing hormone receptor (LHCGR) affects receptor biogenesis causing leydig cell hypoplasia. *Hum Mol Genet* 2015;24:6003-6012.
124. Yan M, Dilihuma J, Luo Y, Reyilanmu B, Shen Y, Mireguli M. Novel Compound Heterozygous Variants in the LHCGR Gene in a Genetically Male Patient with Female External Genitalia. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2019;11(2):211-217.
125. 118. Qiao J, Han B, Liu BL et al. A splice site mutation combined with a novel missense mutation of LHCGR cause male pseudohermaphroditism. *Hum Mutat* 2009;30:855–865.
126. Rivero-Müller A, Potorac I, Pintiaux A, et al. A novel inactivating mutation of the LH/chorionic gonadotrophin receptor with impaired membrane trafficking leading to Leydig cell hypoplasia type 1. *Eur J Endocrinol* 2015;172:27-36.
127. Mitri F, Bentov Y, Behan YA, Esfandiari N, Casper RF. A novel compound heterozygous mutation of the luteinizing hormone receptor –implications for fertility. *J Assist Reprod Genet* 2014;31:787–794.
128. Kossack N, Troppmann B, Richter-Unruh A, Kleinau G, Gromoll J. Aberrant transcription of the LHCGR gene caused by a mutation in exon 6A leads to Leydig cell hypoplasia type II. *Mol Cell Endocrinol* 2013;366:59-67.

129. Zhao X, Su Z, Liu X, Song J, Gan Y, Wen P, Li S, Wang L, Pan L. Long-term follow-up in a Chinese child with congenital lipoid adrenal hyperplasia due to a StAR gene mutation. *BMC Endocr Disord* 2018;18:78-88.
130. Kang E, Kim YM, Kim GH, Lee BH, Yoo HW, Choi JH. Mutation Spectrum of STAR and the Founder Effect of p.Q258* in Korean Patients with Congenital Lipoid Adrenal Hyperplasia. *Mol Med* 2017;23:149–154.
131. Kim CJ. Congenital lipoid adrenal hyperplasia. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2014;19(4):179–183.
132. Ishii T, Hori N, Amano N, Aya M, Shibata H, Katsumata N, Hasegawa T. Pubertal and Adult Testicular Functions in Nonclassic Lipoid Congenital Adrenal Hyperplasia: A Case Series and Review. *J Endocr Soc* 2019;3(7):1367–1374.
133. Tee MK, Abramsohn M, Loewenthal N, et al. Varied clinical presentations of seven patients with mutations in CYP11A1 encoding the cholesterol side-chain cleavage enzyme P450_{sc}. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(2):713–720.
134. Kallali W, Gray E, Mehdi MZ, et al. Long-term outcome of partial P450 side-chain cleavage enzyme deficiency in three brothers: the importance of early diagnosis. *Eur J Endocrinol* 2020;182(3):15–24.
135. Burckhardt MA, Udhane SS, Marti N, et al. Human 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency seems to affect fertility but may not harbor a tumor risk: lesson from an experiment of nature. *Eur J Endocrinol* 2015;173(5):1–12.
136. Lolis E, Juhlin CC, Nordenstrom A, Falhammar H. Extensive bilateral adrenal rest testicular tumors in a patient with 3betahydroxysteroid dehydrogenase type 2 deficiency. *J Endocr Soc* 2018;2(6):513–517.
137. Idkowiak J, Malunowicz EM, Dhir V, et al. Concomitant Mutations in the P450 Oxidoreductase and Androgen Receptor Genes Presenting with 46,XY Disordered Sex Development and Androgenization at Adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(7):3418–3427.
138. Arlt W, Walker EA, Draper N, et al. Congenital adrenal hyperplasia caused by mutant P450 oxidoreductase and human androgen synthesis: analytical study. *Lancet* 2004;363(9427):2128-2135.

139. Mendonca BB, Gomes NL, Costa EM, et al. 46,XY disorder of sex development (DSD) due to 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 3 deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017;165:79–85.
140. George MM, New MI, Ten S, Sultan C, Bhangoo A. The clinical and molecular heterogeneity of 17 β HSD-3 enzyme deficiency. *Horm Res Paediatr* 2010;74:229–240.
141. Tsinopoulou AG, Serbis A, Kotanidou EP, 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):74–78.
142. Boehmer AL, Brinkmann AO, Sandkuijl LA, et al. 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency: diagnosis, phenotypic variability, population genetics, and worldwide distribution of ancient and de novo mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4713–4720.
143. Ahmed SF, Iqbal A, Hughes IA. The testosterone:androstenedione ratio in male undermasculinization. *Clin Endocrinol* 2000;53:697–702.
144. Grimbly C, Caluseriu O, Metcalfe P, et al. 46,XY disorder of sex development due to 17-beta hydroxysteroid dehydrogenase type 3 deficiency: a plea for timely genetic testing. *Int J Pediatr Endocrinol* 2016 Jun 15. doi: 10.1186/s13633.
145. Auchus RJ. Steroid 17-hydroxylase and 17,20-lyase deficiencies, genetic and pharmacologic. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017;165:71-78.
146. Goldsmith O, Solomon DH, Horton R. Hypogonadism and mineralocorticoid excess. The 17-hydroxylase deficiency syndrome. *N Engl J Med* 1967;277:673-677.
147. New MI. Male pseudohermaphroditism due to 17 α -hydroxylase deficiency. *J Clin Invest* 1970;49:1930-1941.
148. Yanase T, Simpson ER, Waterman MR. 17 α -Hydroxylase/17,20-Lyase Deficiency: From Clinical Investigation to Molecular Definition. *Endocr Rev* 1991;12:91-108.
149. Kater CE, Biglieri EG. Disorders of steroid 17 alpha-hydroxylase deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23:341-357.
150. Costa-Santos M, Kater CE, Auchus RJ. Brazilian Congenital Adrenal Hyperplasia Multicenter Study Group. Two Prevalent CYP17 Mutations and Genotype-Phenotype Correlations in 24 Brazilian Patients with 17-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:49-60.

151. Han B, Xue L, Fan M, Zhao S, Liu W, Zhu H, Cheng T, Lu Y, Cheng K, Song H, Liu Y, Qiao J. Clinical and molecular manifestation of fifteen 17OHD patients: a novel mutation and a founder effect. *Endocrine* 2016;53:784-790.
152. Turkkahraman D, Guran T, Ivison H, Griffin A, Vijzelaar R, Krone N. Identification of a novel large CYP17A1 deletion by MLPA analysis in a family with classic 17 α -hydroxylase deficiency. *Sex Dev* 2015;9:91-97.
153. Camats N, Üstyol A, Atabek ME, Dick B, Flück CE. A novel CYP17A1 deletion causes a functional knockout of the steroid enzyme 17-hydroxylase and 17,20-lyase in a Turkish family and illustrates the precise role of the CYP17A1 gene. *Clin Case Rep* 2015;3:793-797.
154. Maimoun L, Philibert P, Cammas B, et al. Phenotypical, biological, and molecular heterogeneity of 5 α -Reductase deficiency: an extensive international experience of 55 Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:296–307.
155. Deeb A, Suwaidi HA, 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):236–240.
156. Sinnecker GH, Hiort O, Dibbelt L, et al. Phenotypic classification of male pseudohermaphroditism due to steroid 5 alpha-reductase 2 deficiency. *Am J Med Genet* 1996;63:223–230.
157. Walter KN, Kienzle FB, Frankenschmidt A, Hiort O, Wudy SA, Superti-Furga A, Schwab KO. Difficulties in diagnosis and treatment of 5alpha-reductase type 2 deficiency in a newborn with 46,XY DSD. *Horm Res Ped* 2010;74:67–71.
158. Forest MG. Pattern of the response of testosterone and its precursors to human chorionic gonadotropin stimulation in relation to age in infants and children. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;49:132-137.
159. Ahmed SF, Cheng A, Hughes IA. Assessment of the gonadotrophin–gonadal axis in androgen insensitivity syndrome. *Arch Dis Child* 1999;80:324–329.
160. 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;12:41–49.
161. Abacı A, Çatlı G, Kırbıyık Ö, Şahin NM, Abalı ZY, 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. *Journal of Endocrinological Investigation* 2019;42:453–470.

162. Kang HJ, McGinley JI, Zhu YS, Rosenwaks Z. 5 α -reductase-2 Deficiency's Effect on Human Fertility. *Fertil Steril* 2014;101(2):310–316.

163. Lanciotti L, Cofini M, Leonardi A, Bertozzi M, Penta L, Esposito S. Different Clinical Presentations and Management in Complete Androgen Insensitivity Syndrome (CAIS). *Int J Environ Res Public Health* 2019;16(7):1268-1288.

164. Mendoza N, Rodriguez-Alcalá C, Motos MA, Salamanca A. Androgen insensitivity syndrome: An update on the management of adolescents and young people. *J Pediatric Adolescent Gynecol* 2017;30:2–8.

165. Malcher A, Jedrzejczak P, Stokowy T, et al. Novel Mutations Segregating with Complete Androgen Insensitivity Syndrome and Their Molecular Characteristics. *Int J Mol Sci* 2019;20(21):5418-5432.

166. Lucas-Herald A, Bertelloni S, Juul A, et al. The Long-Term Outcome of Boys With Partial Androgen Insensitivity Syndrome and a Mutation in the Androgen Receptor Gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(11):3959–3967.

167. Zuccarello D, Ferlin A, Vinanzi C, et al. Detailed functional studies on androgen receptor mild mutations demonstrate their association with male infertility. *Clin Endocrinol* 2008;68:580–588.

168. Gulia C, Baldassara S, Zangari A, et al. Androgen insensitivity syndrome. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2018;22:3873-3887.

169. 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* 2010;27:631-633.

170. Gaspari L, Paris F, Philibert P, Audran F, Orsini M, Servant N, Maïmoun L, Kalfa N, Sultan C. 'Idiopathic' partial androgen insensitivity syndrome in 28 newborn and infant males: impact of prenatal exposure to environmental endocrine disruptor chemicals? *Eur J Endocrinol* 2011;165:579-587.

171. Herald AL, Bertelloni S, Juul A, et al. The Long-Term Outcome of Boys With Partial Androgen Insensitivity Syndrome and a Mutation in the Androgen Receptor Gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(11):3959–3967.

172. Gottlieb B, Beitel LK, Nadarajah A, Paliouras M, Trifiro M. The androgen receptor gene mutations database: 2012 update. *Hum Mutat* 2012;33:887–894.
173. Van YH, Li JL, Huang SF, Lou CC, Hwang CS, Lo FS. Novel point mutations in complete androgen insensitivity syndrome with incomplete mullerian regression: two Taiwanese patients. *Eur J Pediatr* 2003;162:781-784.
174. Döhnert U, Wunsch L, Hiort O. Gonadectomy in Complete Androgen Insensitivity Syndrome: Why and When? *Sex Dev* 2017;11:171–174.
175. Wisniewski AB, Migeon CJ, Meyer-Bahlburg HF, Gearhart JP, Berkovitz GD, Brown TR, et al. Complete androgen insensitivity syndrome: long term medical, surgical, and psychosexual outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2664-2669.
176. Salehi P, et al. Persistent Mullerian duct syndrome: 8 new cases in Southern California and a review of the literature. *Pediatr Endocrinol Rev* 2012;10:227–233.
177. Styne D. The Physiology Of Puberty. In: Brook C, Hindmarsh P, (eds). *Clinical Pediatric Endocrinology*. 4 ed. Oxford, Blackwell Science, 2001: 140-64
178. 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*. 2008,51:1-14
179. Lyon AS, Preece MA, Grant DB. Growth curve for girls with Turner syndrome. *Arch Dis Child* 1985;60(10):932-5
180. Greulich W, Pyle S. *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist*, 2 ed. California, Stanford University Press, 2005.185.
181. Paula GB, Barros BA, Carpini S et al. 408 Cases of Genital Ambiguity Followed by Single Multidisciplinary Team during 23 Years: Etiologic Diagnosis and Sex of Rearing. *Int J Endocrinol* 2016;5:1-9.
182. Juniarto AZ, Zwan YG, Santosa A et al. Hormonal evaluation in relation to phenotype and genotype in 286 patients with a disorder of sex development from Indonesia. *Clinical Endocrinology* 2016;85:247–257.
183. Walia R, Singla M, Vaiphei K, Kumar S, Bhansali A. Disorders of sex development: a study of 194 cases. *Endocr Connect* 2018;7(2):364-371.

184. 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. *Pak J Med Sci* 2019; 35:151-155.
185. Erdoğan S, Kara C, Ucakturk A, Aydın M. Etiological Classification and Clinical Assessment of Children and Adolescents with Disorders of Sex Development. *J Clin Res Ped Endo* 2011;3(2):77-83.
186. Gürünlüoğlu B. 1999-2018 Yılları Arasında Cinsiyet Gelişim Bozukluğu ile Çocuk Endokrinoloji Polikliniğine Başvuran Hastaların Klinik, Laboratuvar, Radyolojik ve Genetik Açısından Değerlendirilmesi. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı. *Malatya: İnönü Üniversitesi* 2019.
187. Ocal G, Berberoglu M, Siklar Z, Bilir P, Uslu R, Yagmurlu A, Tukun A, Akar N, Soygur T, Gultan S, Gedik VT. Disorders of sexual development: an overview of 18 years experience in the pediatric Endocrinology Department of Ankara University. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010;23:1123-1132.
188. Kohva E, Miettinen PJ, 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;7:595–603.
189. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1810-1813.
190. Yeşilkaya E, Bereket A, Darendeliler F et al. Turner Syndrome and Associated Problems in Turkish Children: A Multicenter Study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015;7(1):27-36.
191. Batista RL, Rodrigues AS, Nishi MY, Feitosa ACR, Gomes NLRA, Junior JAF, Domenice S, Costa EMF, de Mendonça BB. Heterozygous Nonsense Mutation in the Androgen Receptor Gene Associated with Partial Androgen Insensitivity Syndrome in an Individual with 47,XXY Karyotype. *Sex Dev* 2017;11:78-81.
192. Farrugia MK, Sebire NJ, Achermann JC, Eisawi A, Duffy PG, Mushtaq I. Clinical and gonadal features and early surgical management of 45,X/46,XY and 45,X/47,XXY chromosomal mosaicism presenting with genital anomalies. *Journal of Pediatric Urology* 2013;9:139-144.

193. Wallace TM, Levin HS. 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. *Arch Pathol Lab Med.* 1990;114:679-88.
194. Kandemir N, Yordam N. Congenital adrenal hyperplasia in Turkey: a review of 273 patients. *Acta Paediatr* 1997;86(1):22-25.
195. Finkelstein GP, Kim MS, Sinaii N et al. Clinical characteristics of a cohort of 244 patients with congenital adrenal hyperplasia. *J.Clin Endocrinol Metab* 2012;97:4429-4438.
196. Sadeghi F, Yurur-Kutlay N, Berberoglu M, Cetinkaya E, Aycan Z, Kara C, Ilgin Ruhi H, Ocal G, Siklar Z, Elhan A, Tukun A. Identification of frequency and distribution of the nine most frequent mutations among patients with 21-hydroxylase deficiency in Turkey. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21:781-787.
197. Ercan O, Hatemi S. Konjenital adrenal hiperplazili 75 olgumuzun değerlendirilmesi. *Turk Pediatri Ars.* 2000;35:1.
198. Thilen A, Larsson A. Congenital adrenal hyperplasia in Sweden 1969-1986. Prevalence, symptoms and age at diagnosis. *Acta Paediatr Scand.* 1990;79:168-175.
199. Marino R, Ramirez P, Galeano J, et al. Steroid 21-hydroxylase gene mutational spectrum in 454 Argentinean patients: genotype-phenotype correlation in a large cohort of patients with congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75:427-435.
200. Darendeliler F, Baş F, Saka N, Kayserili H, Apak M, Karaaslan N. Kuşkulu Genitalyalı 103 Hastanın Etiyoloji, Tanı ve Cinsel Kimlik Açıısından Değerlendirilmesi. *Klin Gelişim* 2000;13:109-114.
201. Akdeniz M. Konjenital Adrenal Hiperplazili 114 Vakanın Retrospektif Değerlendirilmesi. Çocuk Sağlığı Enstitüsü. İstanbul: *İstanbul Üniversitesi*, 1998.
202. Khattab A, Haider S, Kumar A et al. Clinical, genetic, and structural basis of congenital adrenal hyperplasia due to 11 β -hydroxylase deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017; 114(10): 1933–1940.
203. Kandemir N, Yılmaz DY, Genç EN, et al. Novel and prevalent CYP11B1 gene mutations in Turkish patients with 11- β hydroxylase deficiency. *J.Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;165:57-63.

204. Ingeborg B, Ljubica O, Maria L, Ester G, et al. Fraser Syndrome: Epidemiological Study in a European Population. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2013;161(5):1012–1018.
205. Yosunkaya E, Fenercioğlu F, Yüksel A. Fraser Sendromu: Bir Olgu Sunumu. *Fırat Tıp Dergisi* 2009;14, 4, 274-279.
206. Basel-Vanagaite L, Borck G. Kaufman Oculocerebrofacial Syndrome. *GeneReviews Seattle (WA): University of Washington* 2016;20.
207. Kariminejad A, Ajeawung NF, Bozargmehirl B, et al. Kaufman Oculo-cerebro-facial Syndrome in a child with small and absent terminal phalanges and absent nails. *J Hum Genet*. 2017;62(4):465–471.
208. Eggers S, Sadedin S, van den Bergen JA, Robevska G, Ohnesorg T, Hewitt J, et al. Disorders of sex development: insights from targeted gene sequencing of a large international patient cohort. *Genome Biology* 2016;17(1):243.
209. Baxter RM, Arboleda VA, Lee H, Barseghyan H, Adam MP, Fechner PY, et al. Exome sequencing for the diagnosis of 46, XY disorders of sex development. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2015;100(2):333-344.
210. Özen S, Onay H, Atik T, Solmaz AE, Özkınay F, Gökşen D, et al. Rapid Molecular Genetic Diagnosis with Next-Generation Sequencing in 46, XY Disorders of Sex Development Cases: Efficiency and Cost Assessment. *Hormone research in paediatrics* 2017;87(2):81-87.
211. Sap SN, Betoko RM, Etoga ME, Mure PY, Morel Y et al. Observational study of disorders of sex development in Yaounde, Cameroon. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2020;26;33(3):417-423.
212. Berglund A, Johannsen TH, Stochholm K, Viuff MH, Fedder J, Main KM, Gravholt CH. Incidence, Prevalence, Diagnostic Delay, and Clinical Presentation of Female 46,XY Disorders of Sex Development. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(12):4532-4540.
213. Hughes IA, Deeb A. Androgen resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20:577-598.
214. 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-Alfa Redüktaz Geni Mutasyon Analizleri. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve

Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı. *İstanbul: Marmara Üniversitesi*, 2009.

215. Yuan SM, Zhang YN, Du J et al. Phenotypic and molecular characteristics of androgen insensitivity syndrome patients. *Asian J Androl* 2018;20(5):473–478.

216. Burgner DP, Kinmond S, Wallace AM, Young DG, Forest MG, Donaldson MD. Male pseudohermaphroditism secondary to panhypopituitarism. *Arch Dis Child* 1996;75(2):153-155.

217. Simsek-Kiper PO, Kosukcu C, Akgun DO, et al. Anovel NKX3-2 mutation associated with perinatal lethal phenotype of spondylo-megaepiphyseal-metaphyseal dysplasia in a neonate. *Europ. J. Med. Genet.* 2019;62:21-26.



8.EKLER**EK-1.Hasta Takip Formu**

**İ.Ü.İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
BÜYÜME GELİŞME VE PEDIATRİK ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI**

**CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU OLAN HASTALARIN KLİNİK VE
LABORATUVAR BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ
ÇALIŞMA FORMU**

AD SOYAD:**PROTOKOL / TC:****TEL:****DOĞUM TARİHİ:****BAŞVURU TARİHİ:****BAŞVURU YAŞI (desimal):****YETİŞTİRİLDİĞİ CİNSİYET : KIZ / ERKEK / BELİRSİZ****BAŞVURU ŞİKAYETİ ve KISA ÖYKÜ:****YENİDOĞAN DÖNEMİ:****D.Tartısı (SDS):
(SDS):****D.Boy (SDS):****B.Çevresi****Gestasyon Haftası:****Preterm / Term****IUGR: + / -****Doğum Şekli : Sezeryan / Normal Spontan Doğum****Doğum Yeri : Hastane / Ev****Perinatal asfiksi öyküsü : Var / Yok****Annenin gebelikte aldığı ilaçlar:****Annede virilizan hastalık öyküsü:**

AİLE ÖYKÜSÜ:

Akraba Evliliği: VAR / YOK

Derecesi:

Ailede Benzer Öykü:

Ailede Neonatal Ölüm Öyküsü:

Ailede İnfertilite Öyküsü:

Neonatal Kardeş Ölüm Öyküsü:

	Yaş	Hastalık
Anne		
Baba		
Kardeş 1		
Kardeş 2		
Kardeş 3		

FİZİK MUAYENE:

Boy (SDS):

Tartı (SDS):

TA (Persantil):

Diğer eşlik eden patolojiler:

Nöromotor Gelişimi:

DIS GENİTAL MUAYENE:

Klitteromegali: VAR / YOK

Labioskrotal Füzyon: VAR / YOK

Fallus Boyu (mm):

GONADLAR: Palpabil / İnguinal / Non palpabil

Sağ:

Sol:

Hipospadias: VAR / YOK

Skrotal Hiperpigmentasyon: VAR / YOK

Prader Evrelemesi: 1 / 2 / 3 / 4 / 5

AIS Evrelemesi: 1 / 2 / 3 / 4 / 5 / 6 / 7

EMS Evrelemesi: 0 / 1 / 2 / 3 / 4 / 5 / 6 / 7 / 8 / 9 / 10 / 11 / 12

PUBERTE MUAYENESİ:

Puberte Başlama Yaşı (desimal):

Boy (SDS):

Tartı (SDS):

Kemik Yaşı:

PUBERTE EVRELEMESİ: Aksiller Kılınma:

Pubik Kılınma:

boyu:

Erkek: sağ testis:

sol testis:

Penis

Kız: Sağ meme:

sol meme:

Mens:

Gecikmiş puberte:

Tamamlanmamış puberte:

Tanner Evre: 1 / 2 / 3 / 4 / 5

Klitteromegali: VAR / YOK

Labioskrotal Füzyon: VAR / YOK

Fallus Boyu (mm):

GONADLAR: Palpabil / İnguinal / Non palpabil

Sağ:

Sol:

Hipospadias: VAR / YOK

Skrotal Hiperpigmentasyon: VAR / YOK

Prader Evrelemesi: 1 / 2 / 3 / 4 / 5

AIS Evrelemesi: 1 / 2 / 3 / 4 / 5 / 6 / 7

EMS Evrelemesi: 0 / 1 / 2 / 3 / 4 / 5 / 6 / 7 / 8 / 9 / 10 / 11 / 12

Diğer eşlik eden patolojiler:

Nöromotor Gelişimİ:

LABORATUVAR:

KARYOTİP:

PELVİK USG (Uterus, sağ / sol gonad):

SKROTAL USG (Sağ/ sol testis):

RENAL USG:

MR (gerekli olgularda):

TİT:

LH (Miu/ml)		Kortizol (mcg/dl)	
FSH (Miu/ml)		17-OHP (ng/dl)	
Testosteron (ng/dl)		11-DOC (ng/dl)	
DHT (ng/dl)		DHEAS (mcg/dl)	
T/DHT		ACTH (pg/ml)	
E2 (ng/dl)		Aldosteron (ng/dl)	
AMH (ng/ml)		Na	
İnhibin B		K	
Androstenedion(ng/dl)		PRA (ng/ml/saat)	
Androstenedion/ T			

HCG UYARI TESTİ

	Bazal	Uyarı sonrası
Testosteron (ng/dl)		
Progesteron (ng/dl)		
17OHP (ng/dl)		
Androstenedion (ng/dl)		
DHT (ng/dl)		

ACTH UYARI TESTİ

	Bazal	Uyarı sonrası
Kortizol (mcg/dl)		
17OHP (ng/dl)		
Androstenedion (ng/dl)		
Progesteron (ng/dl)		
ACTH (pg/ml)		

Diğer Patolojik Laboratuvar Sonuçları:

Diğer Patolojik Bulgular:

İLK TANI:

GENETİK ANALİZ:

SON TANI:

Düzeltilme operasyonu:

Kaç Kere Operasyon yapılmış:

Gonad histolojisi:

SON MUAYENE:

Yaş (desimal):

Boy (SDS):

Tartı (SDS):

TA (Persantil):

Klitteromegali: VAR / YOK

Labioskrotal Füzyon: VAR / YOK

Fallus Boyu (mm):

GONADLAR: Palpabil / İnguinal / Non palpabil

Sağ:

Sol:

Hipospadias: VAR / YOK

Skrotal Hiperpigmentasyon: VAR / YOK

Prader Evrelemesi: 1 / 2 / 3 / 4 / 5

AIS Evrelemesi: 1 / 2 / 3 / 4 / 5 / 6 / 7

EMS Evrelemesi: 0 / 1 / 2 / 3 / 4 / 5 / 6 / 7 / 8 / 9 / 10 / 11 / 12

PUBERTE EVRELEMESİ: Aksiller Kılınma:

Pubik Kılınma:

Erkek: sağ testis:

sol testis:

Penis boyu:

Kız: Sağ meme:

sol meme:

Mens:

Gecikmiş puberte:

Tamamlanmamış puberte:

Tanner Evre: 1 / 2 / 3 / 4 / 5

Diğer eşlik eden patolojiler:

Nöromotor Gelişimi:

SON LABORATUVAR:

PELVİK USG (Uterus, sağ / sol gonad):

SKROTAL USG (Sağ/ sol testis):

RENAL USG:

MR (gerekli olgularda):

TİT:

LH (Miu/ml)		Kortizol (mcg/dl)	
FSH (Miu/ml)		17-OHP (ng/dl)	
Testosteron (ng/dl)		11-DOC (ng/dl)	
DHT (ng/dl)		DHEAS (mcg/dl)	
T/DHT		ACTH (pg/ml)	
E2 (ng/dl)		Aldosteron (ng/dl)	
AMH (ng/ml)		Na	
İnhibin B		K	
Androstenedion(ng/dl)		PRA (ng/ml/saat)	
Androstenedion/ T			

Diğer Patolojik Laboratuvar Sonuçları:

Ek-2.ETİK KURUL ONAYI

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 695
Konu: Prof. Dr. Şükran POYRAZOĞLU hk.

Tarih : 21.05.2018

Sayın Prof. Dr. Şükran POYRAZOĞLU
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

İlgi : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalının 21/03/2018 gün ve 108829 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr. Bahriye Öztürk URAL' ın yürüteceği 2018/687 dosya numaralı "Cinsiyet gelişim bozukluğu olan hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi" başlıklı çalışma kurulumuzun 04/05/2018 tarih ve 09 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.


Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

Ek-3. ÖZGEÇMİŞ**Adı Soyadı:** Bahriye Öztürk Ural**Doğum Tarihi:** 25.07.1988**Medeni Durumu:** Evli**Çalışılan Pozisyon:** Tıpta Uzmanlık Öğrencisi,
İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü,
İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD**Adres:** Bağlarbaşı Mah. Aksu Sok. No:3 D:10 Gaziosmanpaşa/İstanbul**Telefon:** +90 555 693 94 58**E-mail:** drbahriyeozturkural@gmail.com
mail@bahriyeozturk.com**Eğitim Bilgileri**

2003-2007 : Sakıp Sabancı Anadolu Lisesi

2007-2013 : İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi

2014- : İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü,
Cocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Tıpta Uzmanlık Öğrencisi**Daha önce çalıştığı kurumlar**

- Erzurum Hınıs Şehit Yavuz Yürekseven Devlet Hastanesi, 2013, Devlet Hizmet Yükümlülüğü

Yabancı Dil

- İngilizce

Katıldığı Bilimsel Kongreler, Toplantılar ve Sertifikalar

İş Sağlığı ve Güvenliği Kursu, İstanbul Tıp Fakültesi	5 Kasım 2014
Temel EKG Kursu, İstanbul Tıp Fakültesi	20 Kasım 2014
Pediyatrik Kardiyoloji Kursu, İstanbul Tıp Fakültesi	23 Aralık 2014
Biyoistatistik Kursu, İstanbul Tıp Fakültesi	12 Şubat 2015
Pediyatrik Hematoloji Kursu, İstanbul Tıp Fakültesi	26 Şubat 2015
37. Pediyatri Günleri ve 16. Pediyatri Hemşireliği Günleri, İstanbul	8-11 Nisan 2015
İnvaziv-Non-invaziv Mekanik Ventilasyon Kursu, İTF	16 Ağustos 2015
38. Pediyatri Günleri ve 17. Pediyatri Hemşireliği Günleri, İstanbul	3-6 Nisan 2016

Neonatal Resüsitasyon Kursu, İstanbul	15-17 Ağustos 2016
Çocuk Nörolojide Rutinler Kursu, İstanbul Tıp Fakültesi	6 Ekim 2016
Riskli Yenidoğanlarda Pediatriğin Rolü:Yoğun Bakım Öncesi ve Taburculuk Sonrası İzlem Kursu	2 Nisan 2017
39. Pediatri Günleri ve 18. Pediatri Hemşireliği Günleri, İstanbul	2-5 Nisan 2017
12.Uluslararası Katılımlı Çocuk Alerji ve Astım Kongresi	23-26 Nisan 2017
40. Pediatri Günleri ve 19. Pediatri Hemşireliği Günleri, İstanbul	8-11 Nisan 2018
61.Türkiye Milli Pediatri Kongresi	15-19 Kasım 2017
Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı Rutinleri Kursu	15-18 Mayıs 2018
Anne Sütü ile Beslenemede Danışmanlık Eğitim Kursu	24-26 Ekim 2018



Ek-4.EK TABLOLAR**Ek Tablo 1:** 21-OHE TK vakalarının genetik analiz sonuçlarının değerlendirilmesi (N:48)

CYP21A2 geni	N	(%)
İntron 2 de homozigot c.293-13C/A>G(rs6467) (IVS2)	8	(16,67)
Homozigot IVS2 ve heterozigot ekzon 1-3 konv	3	(6,26)
Homozigot IVS2 ve ekzon 3 te bp delesyonu	2	(4,17)
Homozigot IVS2 ve Ekzon 4 te heterozigot c.518T>A	3	(6,26)
Heterozigot IVS2 ve ekzon 8 de heterozigot c.1069C>T	1	(2,08)
IVS2 ve ekzon 1-2 conv	2	(4,17)
IVS2/p.R357W	2	(4,17)
Ekzon 8 Homozigot c.955C>T (p.Q319X)	4	(8,33)
Ekzon 8 heterozigot c.955C>T (p.Q319X)	1	(2,08)
Homozigot tam delesyon	5	(10,42)
Homozigot ekzon1-3 del	2	(4,17)
Heterozigot konversiyonu ve heterozigot tam delesyonu	1	(2,08)
Homozigot ekzon 1-3 konversiyonu	3	(6,26)
Heterozigot IVS2 ve ekzon 10 da c.1450dupC (p.R483Pfs)	1	(2,08)
Ekzon 1 de p.P30L mut kapsayan gen konversiyonu, ekzon 8 de p.R356W	1	(2,08)
Ekzon1 P30L, IVS2A , Ekzon3 de G1108nt del içeren büyük 5'ucu konv	1	(2,08)
Ekzon 8 de homozigot Arj 356 Trp (R356W)	1	(2,08)
Ekzon 4 de homozigot c.518T>A	1	(2,08)
Heterozigot 1-4. ekzon duplikasyonu ve P.Q318*(c.955 C>T)	1	(2,08)
8bpdel (c.332_339delGAGACTAC(p.G111Vfs))	1	(2,08)
Heterozigot 4-3 delesyon, ekzon 4 de heterozigot c.518T>A	1	(2,08)
Heterozigot tam gen delesyonu ve ekzon 8 de c.955C>T	1	(2,08)
Homozigot ekzon 8 de c.1069C>T ve ekzon 10 c.1360C>T	1	(2,08)
Heterozigot 5-3 konversiyon ve ekzon 8 de c.1069C>T	1	(2,08)

Ek Tablo 2: 21-OHE BV vakalarının genetik analiz sonuçlarının değerlendirilmesi (N:32)

CYP21A2 geni	N	(%)
Homozigot IVS2	10	(31,26)
IVS2 ve p.I173N	3	(9,38)
IVS2/p.V282L	1	(3,12)
Heterozigot IVS2 ve ekzon 4 te heterozigot c.518T>A	1	(3,12)
Heterozigot IVS2 ve Ekzon 3 de c.332-339 del	1	(3,12)
p.I173N/conv	2	(6,26)
p.I173N/ekzon5-6 del	2	(6,26)
Homozigot p.I173N	1	(3,12)
Homozigot p.V282L	1	(3,12)
Homozigot p.R357W	1	(3,12)
Homozigot c.518T>A (rs6475, p.Ile173Asn, p.I173N)	2	(6,26)
Comp del/p.339H	1	(3,12)
Comp del/comp del	1	(3,12)
Ekzon 1 de P30L, IVS2, ekzon 3 de delesyon ve ekzon 4 de I172N	1	(3,12)
Heterozigot c.518T>A(rs6475, p.Ile173Asn, p.I173N) ve ekzon 6 del	1	(3,12)
Heterozigot c.518T>A (rs6475, p.Ile173Asn, P1173n) ve ekzon 1-3 del	3	(9,38)

Ek Tablo 3: 21-OHE NK vakalarının genetik analiz sonuçlarının değerlendirilmesi (N:19)

CYP21A2 geni	N	(%)
8bpdel/p.V282L	2	(10,53)
Homozigot 8bpdel	1	(5,26)
Heterozigot IVS2 ve c.1360C>T	1	(5,26)
IVS2 ve p.P31L	1	(5,26)
Homozigot p.V282L	1	(5,26)
Heterozigot I172N ve p.VB1L	1	(5,26)
Heterozigot c.518T>A (p.I173A) ve c.844G>T (p.V282L)	1	(5,26)
c.844G>T(p.V282L) ve c.1360C>T (p.454S)ve pseudogende duplikasyon	1	(5,26)
c.844G>T (p.V282L) ve c.92C>T (p.P31L)	1	(5,26)
Homozigot c.1019G>A ve c.1360C>T	1	(5,26)
Homozigot c.844G>T (p.V282L)	1	(5,26)
Homozigot c.955 C>T (p.Q318)	3	(15,78)
Heterozigot c.92C>A (p.Pro31Gln) ve IVS2	1	(5,26)
Homozigot c.1A>G (p.Met1Val)	2	(10,53)
Pseudogen duplikasyonu	1	(5,26)

Ek Tablo 4: 11β-OHE tanı vakalarının genetik analiz sonuçlarının değerlendirilmesi (N:16)

CYP11B1 geni	N	(%)
Ekzon 5 de homozigot c.896T>C (p.Leu299Pro, p.L299P)	3	(18,75)
Ekzon 5 te homozigot c.954G>A (p.Thr318X)	2	(12,50)
Homozigot c1179-1180dupGA (p.Asp394ArgfsX)	3	(18,75)
Ekzon 8 de homozigot c.1342C>T (p.Arg448Cys, p.R448C)	1	(6,25)
Ekzon 9 da homozigot c.1449_1451delGGT (p.Met483Ile)	1	(6,25)
Homozigot c.953C>G (p.Thr318Arg)	2	(12,50)
Homozigot p.R384Q	1	(6,25)
Homozigot c.348C>G (p.W116C)	1	(6,25)
Homozigot c.1398+2T>A (IVS8+2T>A)	1	(6,25)
Ekzon1 de heterozigot c.128G>A (p.Arg43Gln, p.R43Q,) ve ekzon 7 de heterozigot c.1157C>T(p.Ala386Val)	1	(6,25)

Ek Tablo 5: 5α- redüktaz eksikliği tanı vakalarının genetik analiz sonuçları (N:30)

SRD5A2 geni	N	(%)
Ekzon 1 de homozigot c.265C>G (rs 523349,p.Leu89Val)	8	(26,68)
5'UTR bölgesinde homozigot c.-62G>C ve ekson 1 de homozigot c.265C>G	4	(13,34)
Ekzon 1 de homozigot c.193 G>C (p.A65P)	2	(6,67)
Ekzon 1 de homozigot c.164T>A (p.Leu55Gln, p.L55Q, rs121434245)	3	(10,00)
5'UTR bölgesinde homozigot-62 G>C ve Ekzon 1de homozigot p.V891 C/G	1	(3,33)
Ekzon 1 de homozigot c.265C>G ve ekzon 3 de c.453delC	1	(3,33)
Ekzon 3 de homozigot c.453delC (p.Phe151fx)	2	(6,67)
Ekzon 3 de homozigot c.468_470delAAT	1	(3,33)
Ekzon 3 de homozigot c.G513C (p.R171S)	1	(3,33)
Ekzon 3 de homozigot c.542C>T 5 (p.Pro181Leu, p.P181L)	1	(3,33)
Ekzon 4 de homozigot c.586G>A (p.G196S)	1	(3,33)
Ekzon 5 de homozigot c.736C>T ((p.ARG246Trp, p.R246W)	3	(10,00)
Ekzon 1 de heterozigot c.164T>A (p.Leu55Gln) ve c.269A>C (p.His90Pro)	1	(3,33)
Homozigot p.P252Serfs	1	(3,33)

Ek Tablo 6: Adrojen duyarsızlığı tanılı 21 vakanın genetik analiz sonuçları

AR Geni	N	(%)
Ekzon 1 de c.1174C>T (p.Pro392Ser)	8	(38,10)
Ekzon 3 de c.1823G>A (p.R608Q)	1	(4,76)
Ekzon 4 de novel c.2084C>T (Pro695Leu)	1	(4,76)
Ekzon 4 de hemizigot c.2169G>T (p.Leu723Phe, p.L723F)	1	(4,76)
Ekzon 5 te hemizigot c.2269A>G (p.Asn757Asp, p.N757D)	1	(4,76)
Ekzon 7 de hemizigot c.2482T>G (p.Phe828Val)	1	(4,76)
Ekzon 7 de c.2521C>A (p.R841S)	1	(4,76)
Ekzon 7 de novel c.2585delAGTCCTG (p.K862Rfs*16)	1	(4,76)
Ekzon 8 de hemizigot c.2668G>A (p.V890M, p.Val890Met, rs886041133)	3	(14,29)
Ekzon 8 de c.2676T>A (p.Phe892Leu)	1	(4,76)
Ekzon 7-8 de hemizigot p.Leu860fs (c.2580_2582delCACinsTCTA)	1	(4,76)
c.330G>C novel (p.Leu110=)	1	(4,76)