

Cinsel farklılaşma bozukluğu olan olgularda genetik yaklaşım

Muhterem Bahçe (*), Yusuf Tunca (*), Davut Gül (**), Necat İmirzalıoğlu (***), M.Emre Taşçılar (****), Erol Bolu (*****), Samed Samedli (*****), Salih Kozan (*), Deniz Torun (*), Şefik Güran (*****)

ÖZET

Cinsel farklılaşma bozukluğu, fenotip-genotip uyumsuzluğu ile karakterize bir tablo olup, olguların çoğunda steroid biyosentez yolağında problem vardır. Bu yazıda cinsel farklılaşma bozukluğu şikayeti ile 2000 yılından itibaren bölümümüze gönderilen, klinik, laboratuvar ve radyolojik olarak bu tanıyı destekleyen 66 olguda genetik analiz sonuçları sunulmaktadır. Olguların 10'u (%15.15) yenidoğan dönemi, 15'i (%22.72) çocukluk dönemi, 41'i (%62.12) erişkin döneminde bölümümüze başvurmuştur. Ailelerinin sosyoekonomik durumu incelendiğinde, eğitim ve gelir seviyesinin yenidoğan dönemi başvurularında, erişkin döneme göre daha iyi olduğu gözlemlendi. Cinsel farklılaşma bozukluğu bulunan olguların ailelerinde yaklaşık üçte bir oranında akraba evliliği saptandı. Seçilen 66 olguda seride 16 olguda (%24.24) dişi psödohermafroditizm, 5 olguda (%13.20) erkek psödohermafroditizm, 2 olguda (%3.03) gerçek hermafroditizm ve 43 olguda (%65.15) gonadal disgenez tanısı konmuştur. Ultrasonografi bulguları erkek fenotipi ile uyumlu olan olguların tümünde Y kromozomu SRY gen bölgesi pozitif bulunurken, ultrasonografi bulguları dişi fenotiple uyumlu olan tüm olgularda SRY bölgesi negatif olarak saptandı. Cinsel farklılaşma bozukluğu medikal ve sosyal bir problem olup, erken tanı tüm toplumun bu konuda bilinçlendirilmesine bağlıdır. Cinsel farklılaşma bozukluğu bulunan olgularda tanı ancak genotip-fenotip ilişkisine göre mümkündür.

Anahtar kelimeler: Cinsel farklılaşma bozukluğu, kromozom, kuşku genitalya, miks gonadal disgenezi, SRY

SUMMARY

Genetic approach in cases with disorders of sexual development

Disorder of sexual development is characterized with phenotypic-genotypic incompatibility and most of the cases result from the failure of steroid biosynthesis pathway. In this article genetic analysis results of 66 cases who were admitted to our department with disorders of sexual development diagnosed with clinical, laboratory and radiological findings since 2000 are presented. Of all the cases, 10 (15.15%), 15 (22.72%) and 41 (62.12%) presented in the newborn, childhood and adult periods, respectively. Educational and economical status of the families of the cases presenting in the neonatal period were better than those of the cases presenting in adult period. Approximately one third of families with disorders of sexual development had consanguineous marriages. In this selected series of 66 cases, 16 cases (24.24%), 5 cases (13.20%), 2 cases (3.03%) and 43 cases (65.15%) had female pseudohermaphroditism, male pseudohermaphroditism, true hermaphroditism and gonadal dysgenesis, respectively. SRY gene region on Y chromosome was positive in all of the cases with male phenotype consistent ultrasonographically whereas it was negative in all of the cases with female phenotype consistent ultrasonographically. Disorders of sexual development are a medical and social problem, and early diagnosis depends on the education of the whole population. The diagnosis of disorders of sexual development is only possible through the establishment of phenotypic and genotypic association.

Key words: Disorders of sexual development, chromosome, ambiguous genitalia, mixed gonadal dysgenesis, SRY

* GATF Tıbbi Genetik Bilim Dalı

** GATF Yüksek Bilim Konseyi

*** Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

**** GATF Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

***** GATF Endokrinoloji Bilim Dalı

***** GATF Kardiyoloji Anabilim Dalı

***** GATF Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Bu makale Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumunda

(8-10 Ekim 2009, Abant, Bolu) sözel bildiri olarak sunulmuştur

Ayrı basım isteği: Dr. Şefik Güran, GATF Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Etlik-06018, Ankara

E-mail: sefguran@yahoo.com

Makalenin geliş tarihi: 01.12.2009 • **Kabul tarihi:** 16.12.2009

Giriş

Cinsel farklılaşma bozukluğu (kuşku genitalya) kromozomal yapı, gonadlar ve dış genital organların çeşitli derecelerde birbirleriyle uyumsuzluk gösterdiği hastalık tablosudur (1). Cinsiyet gelişim bozuklukları genel olarak dört ana başlık altında incelenir. İlk grupta iki overi olan **46,XX cinsel farklılaşma bozukluğu; dişi psödohermafroditizm**), ikinci grupta iki testisi olan **46,XY cinsel farklılaşma bozukluğu; erkek psödohermafroditizm**) olguları vardır. Üçüncü grupta her iki testis ve over dokusunun birlikte olduğu gerçek **hermafroditizm** (ovotestiküler cinsiyet gelişim bozukluğu) ve son grupta testis "strick" gonad yapısının bir arada olduğu veya iki taraflı "strick" gonad yapısının olduğu gonadal disgenezi de denen olgular yer alır (2,3). Olgularda klinik yaklaşımda biyokimyasal, radyolojik ve genetik bulgular son derece önemlidir (2).

Bu yazıda GATF Tıbbi Genetik BD'da 2000 ile 2009 yılları arasında cinsiyet gelişim bozukluğu ön tanısı ile takip edilen 66 seçilmiş olgu sunulmakta, olguların başvuru nedenleri irdelenmekte, radyolojik ve klinik bulgular ile genetik testlerin tanı üzerindeki rolü tartışılmaktadır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma grubuna GATF Tıbbi Genetik BD'na 2000 ile 2009 yılları arasında **cinsel farklılaşma bozukluğu** ön tanısı ile başvuran ve klinik, laboratuvar ve radyolojik olarak bu bulguyu destekleyen bulgular içeren 66 olgu alınmıştır. Olgu seçiminde hiopogonadizm yakınması olan Turner sendromu, Klinefelter sendromu, idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm tanısı alan hastalar dışlanmıştır. Başvuran her olguda klinik muayene, laboratuvar testleri ve radyolojik görüntüleme yöntemlerinin yanında genotipin belirlenmesi için kromozom analizi ve "sex determining region" Y (SRY) gen bölgesinin analizi yapılmıştır (4-6). Kromozom analizi, heparinize edilmiş periferik kan

örneğinden hücre kültürü sonrası elde edilen metafaz alanlarının GTG bantlama yöntemi ile boyanması ve mikroskop altında incelenmesi ile yapılmıştır. SRY bölgesinin incelenmesi, özellikle **46,XX cinsel farklılaşma bozukluğu** veya 45,X/46,XY genotipine sahip hastalar için önemlidir. Y kromozomu üzerinde bulunan SRY bölgesinin analizi için olgulardan EDTA'lı tam kan örneğinden DNA izolasyonu yapılmıştır. Daha sonra elde edilen DNA'da, üretici firmaya ait, SRY bölgesine spesifik primerler ve prosedür kullanılarak polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) gerçekleştirilmiştir. [(Dr. Zeydanlı, Y Delesyon Kit) 95° 15 saniye, 58° 1 dakika/35 döngü polimeraz zincir reaksiyonu]. PZR sonrası ampikonlar %1'lik agaroz jel elektroforezinde görüntülenerek analiz edilmiştir.

Bulgular

Klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguların ışığında cinsel farklılaşma bozukluğu ön tanısı ile incelenen (hipogonadizm tanısı alan olguların dışındaki) 66 olgu başvuru dönemlerine göre sınıflandırıldıklarında, 10 olgunun (%15.15) yenidoğan, 15 olgunun (%22.72) çocukluk, 41 olgunun (%62.12) ise erişkin dönemde müracaat ettiği tespit edilmiştir. Olgularda başvuru nedenleri Tablo I'de özetlenmiş olup, fallus ve hipospadias yenidoğan döneminin, mikropenis ve labiyoskrotal füzyon bozukluğu çocukluk döneminin, mikropenis ve sakal/bıyık azlığı veya çıkmaması ise erişkin dönemin en sık başvuru nedenlerini oluşturmaktadır. Burada hipogonadizm yakınmaları içinde de yer alan sakal bıyık çıkmaması gibi nedenler hastanın bize başvuruda söylediği ve genellikle başka yakınması ile birlikte olan nedenlerdendir. Ancak olgu seçiminde bunlardan daha çok klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgular baz alınmıştır. Olgularımızın bir kısmının erişkin dönemde başvurması dikkat çekicidir. Erişkin dönemde başvuran olgulardan sadece birisi dişi fenotip ile, diğer 40 olgu erkek fenotip ile başvurmuştur (Tablo I).

Olguların %36'sında ebeveynler arasında akrabalık olup, bunların %78.56'sı 1. kuzen evliliği idi. Başvuran olguların illere göre dağılımı tüm Türkiye'yi kapsayacak şekilde yaygındı (Şekil 1). Aileler incelen-



Şekil 1. Olguların illere göre dağılımı

diğinde yenidoğan döneminde olan başvurularda ailelerin sosyoekonomik düzeyinin daha yüksek olduğu, erişkin döneme doğru bu düzeyin daha düşük sosyoekonomik düzeyi gösterdiği ve kırsal kesim kaynaklı olduğu gözlenmiştir. Olguların kromozom analizleri incelendiğinde, 40 olguda 46,XY (%60.60), 24 olguda 46,XX (%36.36), 2 olguda 45X/46,XY (%3.03) sonuçları elde edilmiştir. Fenotipe göre bu sonuçları sınıflandırdığımızda, dişi fenotipte başvuran toplam 20 olgunun 15'inin 46,XX, 5'inin 46,XY, erkek fenotipte başvuran 46 olgunun ise 16'sının 46,XX, 26'sının 46,XY karyotiplerine sahip oldukları gözlenmiştir. Tablo II ve III'de 46,XY cinsiyet gelişim bozukluğu ve **46,XX cinsel farklılaşma bozukluğu** gösteren olgulara ait klinik ve laboratuvar sonuçlar sunulmaktadır. Bunların dışında erişkin dönemde, 29 yaşında dişi fenotip, 19 yaşında erkek fenotip ile başvuran iki olguda 45,X/46,XY karyotipi saptanmış olup, klinik ve laboratuvar bulgularının ışığında miks gonadal disgenezi tanısı konmuştur (Tablo IV). **Cinsel farklılaşma bozukluklarında** genotip-fenotip ilişkisinin konulabilmesi için SRY bölgesinin analizi önemlidir.

Tablo I. Cinsiyet gelişim bozukluğu nedeni ile başvuran olguların başvuru nedenleri

Yenidoğan dönemi olgularının başvuru nedenleri	Çocukluk dönemi olgularının başvuru nedenleri	Adölesan dönemi olguların başvuru nedenleri
*Fallus anomalisi (6 hasta)	*Labiyoskrotal füzyon bozukluğu (7 hasta)	*Mikropenis (30 hasta)
*Hipospadias (5 hasta)	*Mikropenis (7 hasta)	*Jinekoma (13 hasta)
*Skrotal füzyonun tam olmaması (3 hasta)	*Megaklitoris (5 hasta)	*Aksiller ve pubik kıllanmanın az veya hiç olmaması (12 hasta)
*Bifid skrotum (3 hasta)	*Vajen artığı (3 hasta)	*Hipospadias (10 hasta)
*Klitoromegali (1 hasta)	*Testislerin olmaması (3 hasta)	*Bifid skrotum (9 hasta)
	*Hipospadias (2 hasta)	*Skrotumun/testisin ufak veya hiç olmaması (7 hasta)
	*Hipertrofik labiya major (1 hasta)	*Vajen artığı (5 hasta)
		*Ejakülasyon ve ereksiyonun olmaması (3 hasta)
		*İnfertilite (1 hasta)

Tablo II. Dişi fenotipte 46,XY cinsel farklılaşma bozukluğu tanısı konan olgular

	46,XY cinsel farklılaşma bozukluğu					
	Yaş	Ultrasonografi bulguları	Dış genitaller	Hormon değerleri	Akrabalık	Ortaya konan etiyoloji
Olgu 1	18 ay	-Testis dokusu -İnfanıl uterus	-Penil klitoris -Labiyoşkrotal kıvrım -Kör vajen	-Testosteron ↓ -DHEA-SO4 ↓	(+)	KAH
Olgu 2	3.5 yaş	-Sol testis -Uterus -Müllerian yapılar infanıl	-Vajen açıklığı (+) -Haricen dişi fenotipte	-Testosteron- N -DHEA-SO4- N -Dihidrotestosteron- N	-	Komplet androjen rezistansı
Olgu 3	10 ay	-Testis -Uterin agenezi	-Kliitoromegali -Labiyal füzyon -Kör vajen	-Androstenedion ↓ -DHEA_SO4 ↓ -17-OH-progesteron- N -Testosteron- N	-	KAH
Olgu 4	8 yaş	-Over yok -Uterus yok	-Kliitoromegali -Labiyoşkrotal kıvrım -Vajen açıklığı(-)	-Androstenedion ↓ -DHEA-SO4 ↓ -Testosteron- N	(+)	KAH
Olgu 5	3 ay	-Testis	-Kliitoromegali -Labiyumlar şiş (kitle palpe edildi)	-DHEA-SO4- N -17-α-OH-progesteron- N -Kortizol- ↑ -DHT- N	(+)	17-α hidroksilaz eksikliği

DHEA-SO4: dihidro epiandrostenedion sülfat
OH: Hidroksi
DHT: Dihidrotestosteron
N: Normal, ↓: Azalmış, ↑: Artmış
KAH: Konjenital adrenal hiperplazi

Bu amaçla yapılan incelemelerde, **46,XY cinsel farklılaşma bozukluğu** saptanan beş olguda SRY bölgesi negatif olarak, **46,XX cinsel farklılaşma bozukluğu** olan 16 olgunun testiküler dokuya sahip 12'sinde ise SRY pozitif olarak saptanmıştır (Tablo II, III). Miks gonadal digenezi tanısı alan iki olgudan, Olgu 1'de SRY negatif olarak saptanırken, Olgu 2'de ultrasonografi bulgularını destekler şekilde SRY pozitifliği bulunmuştur (Tablo IV).

Tüm bu verilerin ışığında seçilen bu grup içinde cinsel farklılaşma bozukluğu tanısı içindeki olguların 16'sında (%24.24) dişi psödohermafroditizm (iki overli 46,XX kromozom yapılanması), 5'inde (%13.20) erkek psödohermafroditizmi (iki testisli 46, XY kromozom yapılanması, 2'sinde (%3.03) gerçek hermafroditizm (over ve testiküler dokunun bir arada olduğu 45X/46,XY yapılanması) ve son grupta da radyolojik olarak gonadal disgenezi tanısı konan, ancak laboratuvar olarak hipogonadotropik hipogonadizm kapsamına girmeyen olgular yer almıştır.

Tartışma

Cinsel farklılaşma embriyonal dönemde birbiri ile bağlantılı üç aşamada gerçekleşir. Fertilizasyon sonrası embriyoda genotipin ve buna bağlı genetik seks yapısının belirlenmesi ile başlayan süreç organogenez aşamasında bipotansiyel gonadın testis veya over yönünde gelişimi ile devam eder. Farklılaşmasını tamamlayan gonad, iç ve dış genital yapıların cin-

se özgü fenotip kazanmasını sağlar. Bu aşamalardan herhangi birinde meydana gelebilecek düzensizlikler cinsel farklılaşma bozukluklarının oluşmasına yol açar (7).

Cinsel farklılaşma bozuklukları halen toplum için önemli bir problemdir. Olgular başvuru nedenlerinden de anlaşılacağı gibi, cinsel organ gelişiminin şüpheli veya tam olmaması, sekonder seks karakterlerinin tam gelişmemesi veya jinekomasti gibi bulgularla kliniklere başvurumaktadırlar (1,8). Olgularımızda başvuru nedenleri incelendiğinde yaş grubuna göre farklılıklar izlenmektedir. Yenidoğan döneminde başvuran olguların büyük çoğunluğunu **46,XY cinsel farklılaşma bozukluğu** olguları oluşturmaktadır. Penil yapı ve hipospadias başta olmak üzere anatomik bozuklukların ön planda olduğu bu olgularda, fenotipik etkilenmenin daha ciddi ve dramatik olması aileleri daha erken dönemde doktora yönlendirmektedir. Erişkin dönem olguları incelendiğinde ise bu bireylerin çoğunluğunu, **46,XX cinsel farklılaşma bozukluğu** olan, fenotipik etkilenmenin şiddetinin daha az olduğu, anatomik düzensizliklerin çok belirgin olmadığı, infertilite veya sekonder seks karakterlerinin gelişiminin etkilenmesi (sakal-bıyık çıkmaması v.b.) gibi daha geç dönemde fark edilebilecek şikâyetlerin ön plana çıktığı olgular oluşturmakta veya en azından bu seçilmiş grup içinde bize başvuruda söylediği neden olarak kabul edilmelidir (Tablo I). Klinik bulguların şiddetinin yanında, ailelerin sosyoekonomik düzeyi

Tablo III. Erkek fenotipte 46,XX cinsel farklılaşma bozukluğu olan olgular**46,XX cinsel farklılaşma bozukluğu**

	Yaş	Ultrasonografi bulguları	Dış genitaller	Sekonder gelişim	Hormon değerleri	Akrabalık	Ortaya konan etiyoloji
Olgu 1	27 gün	-Testis	-Penil yapı -Skrotum	(-)	-17-OH Prog.-N -DHEA-SO4-N -Testosteron-N	-	SRY(+) Klinefelter sendromu benzer tablo
Olgu 2	20 yaş	-Uterus	-Penil yapı (3 cm) -Skrotum -Vajina	-Sakal-bıyık (-) -Aksiller kıllanma az	-17-OH-Prog- ↑ -Kortizol ↓	(+)	KAH
Olgu 3	23 yaş	-Testis	-Hipospadias -Penis 5 cm -Skrotal yapraklar	-Sakal-bıyık (+) -Aksiller kıllanma (+)	—	(+)	SRY(+) Klinefelter sendromu benzer tablo
Olgu 4	20 yaş	-Over -Uterus	-Hipoplastik dış genitalya	-Sakal-bıyık (+)	-17-OH-Prog- ↑ -Testosteron- ↑ -Kortizol- ↓	-	KAH
Olgu 5	21 yaş	-Testis	-Penis 4 cm -Skrotum	-Jinekomasti -Sakal-bıyık ↓	-Testosteron ↓	-	SRY(+) Klinefelter sendromu benzer tablo
Olgu 6	19 yaş	-Over	-Vajina -Mikropenis	-Jinekomasti -Sakal-bıyık yok -Aksiller pubik kıllanma ↓	-Kortizol ↓ -17-OH-Prog- ↑ -Testosteron ↑	(+)	KAH
Olgu 7	21 yaş	-Testis	-Hipospadias -Penis 3 cm -Skrotum	-Jinekomasti -Sakal seyrek -Pubik kıllanma ↓	—	-	SRY(+) Klinefelter sendromu benzer tablo
Olgu 8	19 yaş	-Testis	-Skrotum -Penis belli belirsiz	-Jinekomasti -Sakal-bıyık ↓ -Aksiller kıllanma ↓ -Pubik kıllanma ↓	-Testosteron ↓ -SHBG ↓	-	SRY(+) Klinefelter sendromu benzer tablo
Olgu 9	20 yaş	-Testis	-Penis 4 cm -Ereksiyon (+) -Skrotum	-Sakal-bıyık (-) -Aksiller-pubik kıllanma ↓	-Testosteron - ↑ -ACTH- ↑ -Kortizol N	-	SRY(+) Klinefelter sendromu benzer tablo
Olgu 10	22 yaş	-Over -Uterus	-Penis 3 cm -Skrotum	-Sakal-bıyık (-) -Jinekomasti -Aksiller kıllanma ↓	-Testosteron- ↑ -Na ↓ Kortizol ↓ -17-OH-Prog- ↑	-	KAH
Olgu 11	23 yaş	-Testis	-Mikropenis -Skrotum	-Sakal-bıyık (-) -Jinekomasti -Pubik kıllanma dışı tip	-Testosteron ↓	(+)	SRY(+) Klinefelter sendromu benzer tablo
Olgu 12	20 yaş	-Testis	-Mikropenis	- Sakal-bıyık (-) - Jinekomasti - Dışı tip pubik kıllanma	-Testosteron ↓	(+)	SRY(+) Klinefelter sendromu benzer tablo
Olgu 13	20 yaş	-Testis	-Mikropenis	-Sakal-bıyık (-) -Jinekomasti -Dışı tip pubik kıllanma	-Testosteron- ↓	-	SRY(+) Klinefelter sendromu benzer tablo
Olgu 14	20 yaş	-Testis	-Penis 4 cm -Ereksiyon (+) -Skrotum	-Sakal-bıyık (-) -Aksiller-pubik kıllanma ↓	-Testosteron- ↓ -ACTH- ↑ -Kortizol N	-	SRY(+) Klinefelter sendromu benzer tablo
Olgu 15	20 yaş	-Testis	-Mikropenis -Ereksiyon (+) -Skrotum	-Sakal-bıyık (-) -Aksiller-pubik kıllanma ↓	-Testosteron- ↓ -ACTH- ↑ -Kortizol N	-	SRY(+) Klinefelter sendromu benzer tablo
Olgu 16	22 yaş	-Over -Uterus	-Mikropenis (?)	-Jinekomasti -Sakal seyrek -Pubik kıllanma kadın tipi	—	-	SRY(-) KAH basit virilizan tipi?

DHEA-SO4: dihidro epiandrostenedion sülfat)

17-OH Prog: 17 Hidroksi Progesteron

SHBG: Seks hormon bağlayıcı globulin

ACTH: Adreno kortikotropik hormon

DHT: Dihidrotestosteron, Na: Sodyum, N: Normal), ↓: Azalmış, ↑: Artmış, KAH: Konjenital adrenal hiperplazi

Tablo IV. Miks gonadal disgenezi olgularında klinik ve laboratuvar bulgular

45,X/46,XY miks gonadal disgenezi olguları		Yaş	Ultrasonografi bulguları	Dış genitaller	Sekonder gelişim	Hormon değerleri	Gonadal biyopsi	Akrabalık
Olgu 1 (dişi fenotip)	29 yaş	-Uterus(+) -Over (+) -Antral follikül izlenmedi	-Vulva,vajen, serviks normal	-Sekonder seks gelişimi			(+)	(-)
Olgu 2 (erkek fenotip)	19 yaş	-İnguinal kanalda testis	-Penis (5 cm) -Skrotal füzyon tam -Hipospadias	-Sakal/bıyık (-) -Aksiler, pubik kıllanma seyrek	- 17-OH Prog.-N - DHEA-SO4↓ - Testosteron- ↓ - Kortizol N - β-HCG N - SHBG N - Aldosteron N	- Testis dokusu izlenmemiştir - Tunika albuginea kisti ile uyumlu, tek katlı kolumnar epitel ile dōşeli kistik yapı	(-)	

DHEA-SO4: Dihidro epiandrostenon sülfat
17-OH Prog: 17 Hidroksi progesteron
SHBG: Seks hormon bağlayıcı globulin
HCG: "Human chorionic gonadotropin"

de erken tanı ve tedavi sürecini etkileyen önemli bir diğer faktör olarak ön plana çıkmaktadır. Yenidoğan ve çocukluk döneminde başvuran olguların sosyoekonomik yönden daha iyi durumdaki ailelerin çocukları olduğu gözlenmektedir. Aileler genellikle yüksek eğitim almış ve büyük şehirlerde yaşayan ailelerdir. İleri yaşta başvuran olguların çoğunlukla ilköğretim mezunu olduğu, genelde kırsal bölgelerde yaşadıkları dikkat çekmektedir. Bilindiği gibi cinsiyet gelişim bozuklukları acil tanı ve tedavi gerektiren bir hastalık grubudur (1,8,9). Bu bulgu, erken dönemde girişim gerektiren bu hastalıkta genel toplum bilincinin ve eğitim düzeyinin artırılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Cinsel farklılaşma bozukluklarının görülme sıklığı 4.500 canlı doğumda bir olarak rapor edilmektedir (9). Bu konuda yurdumuzda henüz bir çalışma yapılmamış olmakla birlikte, oranın benzer şekilde yüksek olduğu söylenebilir (10-12). Ancak çalışmamız seçilmiş bir hasta grubunda yapıldığı için bizim bulgularımız tüm topluma ait cinsel farklılaşma bozukluğu yüzdelerini yansıtmaz. Yurdumuz için önemli bir sağlık problemi olduğunu değerlendirdiğimiz **cinsel farklılaşma bozukluklarının** geldiği yöreye göre değerlendirildiğinde belli bir coğrafi bölgede yoğunlaşmadığı, tüm yurttan dağınık olarak geldiği saptanmıştır (Şekil 1). Toplumumuzda da sık gözlenen akraba evlilikleri otozomal resesif geçişli genetik anomalilerin ortaya çıkma olasılığını artırmaktadır (13). Olgularda %36 gibi artmış bir oranda akraba evliliğinin bulunması, çoğunlukla otozomal resesif kalıtım özelliğine sahip steroid biyosentez yolağı bozuklukları ve buna bağlı enzim eksikliğine neden olarak, cinsiyet gelişim bozukluk-

larının ortaya çıkmasına yol açıyor olabilir. Ne yazık ki birçok olguda hasta takibindeki problemlere bağlı olarak etiyojolojiyi ortaya koyacak ileri enzimatik ve moleküler genetik analizler yapılamamıştır. Sadece iki olguda enzimatik çalışmalar ve stimülasyon testleri ile komplet androjen rezistansı ve 17- α hidroksilaz enzim eksikliği tanısı konabilmiştir. (Tablo II, Olgu 2 ve 5).

Normal cinsiyet gelişiminde kromozomlar önemlidir. Dişi fenotip için kromozom yapısının 46,XX olması, bunun yanında normal over gelişimi için bazı genetik faktörlerin (DAX1 veya WNT-4 gibi sinyal moleküllerinin) bulunması gereklidir. Erkek fenotipinin gelişimi için Y kromozomu varlığı ve onun üzerinde özellikle SRY gen bölgesinin bulunması gereklidir. SRY gen bölgesi taşıyan X kromozomuna sahip olgularda XX-erkek, SRY bölgesi taşımayan Y kromozomlu olgularda ise XY-dişi yapıda örnekler saptanabilir (1-3). Dişi fenotipe sahip olup 46,XY karyotip özelliği gösteren 5 olguda, erkek fenotipe sahip 46,XX karyotip örneği gösteren 16 olguda klinik laboratuvar ve SRY analiz sonuçlarımız bu bulguları destekler niteliktedir (Tablo II, III).

Cinsiyet gelişim bozuklukları, medikal ve sosyal bir acil durumdur. Olgulara erken dönemde müdahale edilerek, bireylerin toplumsal yaşam içinde en az zararlı sosyal hayatlarına devam etmeleri sağlanmalıdır. Sonuç olarak bu konuda toplum bilincinin oluşturulmasının gerekliliği ortadadır. Tanıda klinik ve diğer laboratuvar testler kadar, genotipi belirleyecek sitogenetik ve moleküler genetik analizlerin yapılması ve bu bulguların ışığında hastaların ve ailelerin yönlendirilmesi önemlidir.

Kaynaklar

1. Allen L. Disorders of sexual development. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009; 36: 25-45.
2. Chavhan GB, Parra DA, Oudjhane K, Miller SF, Babyn PS, Pippi Salle FL. Imaging of ambiguous genitalia: classification and diagnostic approach. *Radiographics* 2008; 28: 1891-1904.
3. Hughes IA. Disorders of sex development: a new definition and classification. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22: 119-134.
4. Yunis JJ. New chromosome techniques in the study of human neoplasia. *Hum Pathol* 1981; 12: 540-549.
5. Seabright M. Improvement of tyripsin method for banding chromosomes. *Lancet* 1973; 2: 1249-1250.
6. Mitelman F. *Guidance for Cancer Cytogenetics, Supplement an International System for Human Cytogenetic Nomenclature*. New York: Karger, 1991: 26-51.
7. Hughes I. Ambiguous genitalia (including sex reversal). In: Firth HV (ed). *Oxford Desk Reference Clinical Genetics*. 1st ed. New York: Oxford University Press, 2005: 38-41.
8. Jones KL. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. Philadelphia: Elsevier Saunders Publication, 2006: 777-782.
9. Hughes IA. Early management and gender assignment in disorders of sexual differentiation. *Endocr Dev* 2007; 11: 47-57.
10. Durmaz B, Alpman A, Pariltay E, et al. The evaluation of the referral reasons of patients at a tertiary pediatric genetic center in Izmir, Turkey. *Genet Test Mol Biomarkers* 2009; 13: 163-166.
11. Siklar Z, Berberoğlu M, Adiyaman P, et al. Disorders of gonadal development: a broad clinical, cytogenetic and histopathologic spectrum. *Pediatr Endocrinol Rev* 2007; 4: 210-217.
12. Göllü G, Yildiz RV, Bingol-Kologlu M, et al. Ambiguous genitalia: an overview of 17 years' experience. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 840-844.
13. Tunçbilek E. Clinical outcomes of consanguineous marriages in Turkey. *Turk J Pediatr* 2001; 43: 277-279.