

CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU OLAN BEBEKLERDE TANI VE TEDAVİ

Prof. Dr. Merih etinkaya Prof. Dr. Merih Berberođlu Prof. Dr. Mehmet Satar Prof. Dr. Nazlı Gönç
Prof. Dr. Betül Acunaő Prof. Dr. Ayőehan Akıncı Doç. Dr. Sinan Uslu Doç. Dr. Samim Özen

TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ REHBERLERİ Copyright ©

Türk Neonatoloji Derneği “Cinsiyet Gelişim Bozukluğu Olan Bebeklerde Tanı Ve Tedavi” Rehberinin Her Türlü Yayın Hakkı Türk Neonatoloji Derneği’ne Aittir.

Yazılı olarak izin alınmadan ve kaynak gösterilmeden kısmen veya tamamen kopya edilemez; fotokopi, teksir, baskı ve diğer yollarla çoğaltılamaz.

Bu klinik protokol, uygulayıcıya konusundaki son bilimsel gelişmeleri, kanıtlar doğrultusunda özetleyip sunarak, kolaylık sağlamak amacıyla öneri niteliğinde yazılmıştır.

Burada belirtilen bilgi ve önerilerin yorumlanması ve uygulanması hekimin kendi sorumluluğundadır. Bilimsel verilerle ilgili kanıtların, sürekli gelişme halinde olduğu unutulmamalıdır. Türk Neonatoloji Derneği’nin önerilerini içeren bu protokolün, bilimsel verilerle ilgili yeni yeterli kanıtlar doğrultusunda, ilerki yıllarda güncellenmesi planlanmaktadır.

İÇİNDEKİLER

Tanım, sınıflama ve önemi	1
Doğum sonu ilk değerlendirme ve bilgilendirme	2
Karar verme süreci	3
Cinsiyet gelişim bozukluğu şüphesinde yaklaşım	3
Öykü alma	4
Fizik muayene	4
Tanımlar	5
Öneriler-1	5
Laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri	5
Öneriler-2	6
Sonuç	6
Ek.1 Örnek ilk bilgilendirme metni	7
Kaynaklar	8

Kısaltmalar

17-OHP: 17- hidrokspirogesteron
AMH: Anti-Mullerian hormon
CGB: Cinsiyet gelişim bozukluğu
DHEA-S: Dehidroepiandrosteron sülfat
FISH: Floresan in situ hibridizasyon
FSH: Follikül uyarıcı hormon
KAH: Konjenital adrenal hiperplazi
LC/MS: Sıvı kromatografi/kitle spektroskopisi
LH: Luteinizan hormon
PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu
SGA: Gebelik yaşına göre küçük olma

CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUKLARI

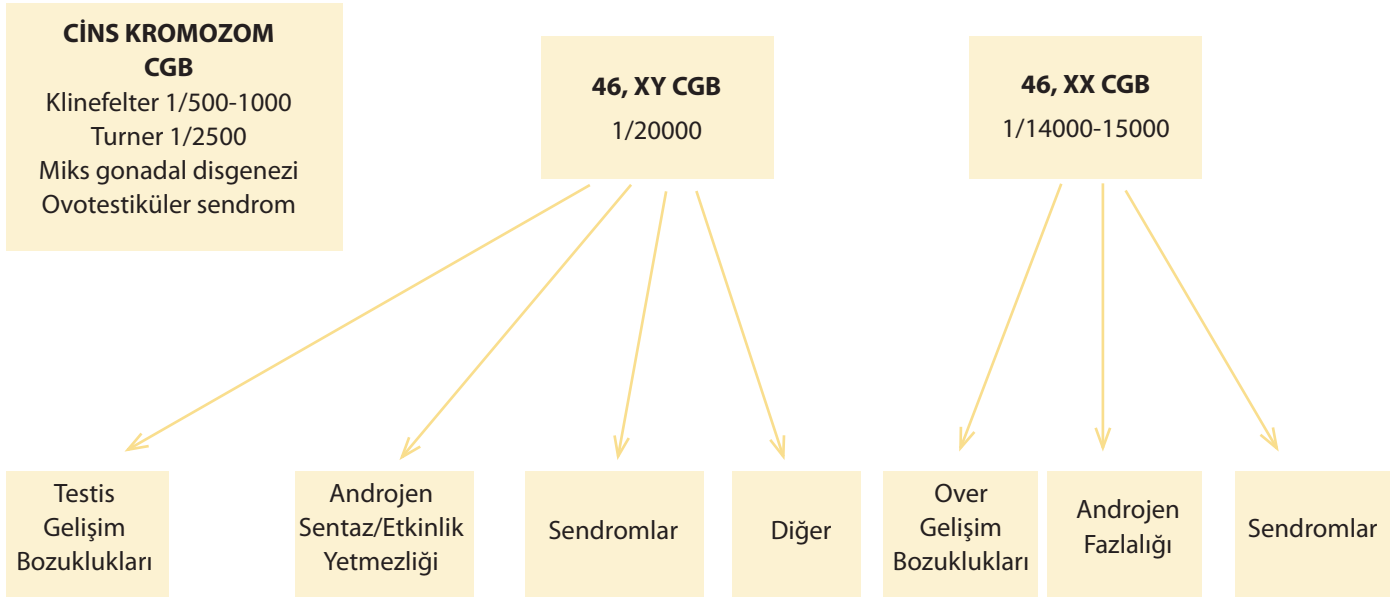
TANIM, SINIFLAMA VE ÖNEMİ

Cinsiyet gelişim bozuklukları (CGB) özellikle birinci trimesterde cinsiyet gelişim basamaklarından birindeki aksaklık sonucu gelişen, kromozom yapısı, gonadlar veya anatomik yapının birbiriyle uyumsuz olduğu durumlar olarak tanımlanır. Bu tanımlama sistemi ile CGB'ları; cins kromozomuna ait nedenler, 46, XY CGB ve 46, XX CGB olarak üç ana grupta sınıflandırılmıştır (Şekil 1) (1,2). En az 50 farklı konjenital ürogenital farklılaşma anomalisi ile karakterize olan CGB'lar yaklaşık 4500-5500 doğumda 1 oranında görülmektedir (1-3). Etkilenen CGB hastalar için, cinsel kim-

lik gelişim bozukluğu, hormonal bozukluklar, psikososyal farklılıklar gibi pek çok sorunu içinde barındırdığı için yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde tıbbi, sosyal ve adli bir acildir. Bu hastalarda ayrıca uzun dönemde artmış infertilite, kanser ve psikososyal sorunlar gibi ek riskler mevcuttur (4).

Doğuma katılan çocuk ve yenidoğan uzmanlarına doğumdan hemen sonra aileler tarafından sıklıkla bebeğin klinik durumu ve cinsiyeti ile ilgili sorular sorulduğu için CGB şüphesi olan bebeklerin doğum sonrası ilk muayenesi önemlidir. Bazı CGB olguları doğumdan hemen sonra ko-

Chicago Sınıflamasına Göre CGB



İnterseks İnsidans:

1/4500-1/5500

Şekil 1. Chicago Sınıflamasına Göre CGB

laylıkla tanınabilmekte, bazılarında ise tanı çocukluk ya da ergenlik dönemine kadar gecikmektedir. Özellikle 46,XX CGB gösteren bireylerde kuşkulu dış genital yapıdan tamamen erkek görünümüne; 46,XY CGB gösteren bireylerde ise kuşkulu dış genital yapıdan tamamen dişi görünümüne kadar farklı dış genital yapıların gözlenebileceği bilinmeli, bu nedenle ilk muayene mümkünse ailenin yanında çok dikkatli bir şekilde yapılarak aile bilgilendirilmelidir.

İlk muayenede genital sistem dikkatli şekilde değerlendirilmeli ve hangi durumlarda kuşku duyulacağı konusunda bilgi sahibi olunmalıdır. CGB şüphesi olan olgularda erken tanı özellikle hayatı tehdit edebilecek konjenital adrenal hiperplazi (KAH) olasılığı ve cinsel kimlik gelişimi için son derece önemlidir. Bu nedenle erken tanı ve tedavi yaklaşımları tüm tetkiklerin ve izlemin gerçekleştirilebileceği, özellikle Pediatrik Endokrinoloji ve Çocuk Psikiyatrisi başta olmak üzere Çocuk Üroloji veya Çocuk Cerrahisi bulunan referans bir merkezde ortak değerlendirme ve karar verme süreci sonrası gerçekleştirilmelidir. Bu multidisipliner yaklaşım süresince bahsedilen branşlara mümkünse, Tıbbi Etik, Genetik, Adli Tıp, Çocuk Radyoloji, hastayı izleyen yenidoğan uzmanı, sosyal hizmetler uzmanı dahil edilmeli, gerektiğinde ailenin fikir ve görüşleri alınarak karar verme süreci ve bilgilendirme tamamlanmalıdır (5). Her olgunun bireysel olarak değerlendirilmesi ve yönlendirilmesi önemli ve gereklidir. Referans merkezlerde multidisipliner yaklaşım ile daha kısa sürede tanı konulabilir, bebeğe iyi bir bakım sağlanırken aileye standart bilgi verilmesi ve ailenin daha fazla güven duyması sağlanır. Ayrıca ailelerin daha önceki aileler ile temasa geçerek önceki deneyimleri ve yaşadıkları süreci öğrenmeleri sağlanırken bu durumun kendileri dışındaki başka anne-babalar tarafından yaşandığı ve uygun tedavi yaklaşımlarının olabildiği fikrini benimsemeleri sağlanır. Tanı ve tedavi sürecine dahil olan tüm branşların CGB ile ilgili eğitim ve olgu tartışmalarına katkıları olacaktır. Bu yaklaşım ile aynı zamanda olguların uzun dönem izlem sonuçları ortaya çıkartılabilecektir (6).

Doğum Sonu İlk Değerlendirme ve Bilgilendirme

Doğum sonu ilk muayenede genital sistem değerlendirmesi önemlidir. Genital sistem değerlendirmesi şüpheli olgularda ayırıcı tanı için uygun tetkikler planlanarak cinsiyet tayininin hızlı ve doğru şekilde yapılması, uzun dönemli tedavi planı ve etyolojinin belirlenmesi için olgunun referans bir merkeze yönlendirilmesi, riskli olgularda KAH gibi yaşamı tehdit eden metabolik durumların erken tanı ve tedavisinin sağlanması, tanı konulma sürecinde, cinsel fonksiyon ve tümör gelişim riski gibi uzun dönem

sorunların değerlendirilmesi en önemli hedef noktalar olarak dikkate alınmalıdır. Burada aileye bilgi verme süreci son derece önemli olup, "cinsiyeti yok" ya da "çift cinsiyetli" gibi ifadelerden kaçınılmalı, ailelere standart bilgi verilirken, benzer aileler ile temasa geçmeleri sağlanmalıdır (7). Yenidoğan ve Çocuk Sağlığı Hastalıkları uzmanları tanısalla değerlendirme ile birlikte koordinasyonun sağlanması, aileye tıbbi durumun doğru biçimde anlatılması, bu görüşme sırasında son kararın ayrıntılı değerlendirme sonrası verileceğinin ifade edilmesi ve aile ile ekipteki diğer hekimler arasındaki iletişimin sağlanmasından sorumludurlar (8,9). Bu ilk bilgilendirme son derece önemli olup, yanlış bir ifade kullanıldığında ailenin durumu kabullenmesi daha zor olmaktadır. İlk bilgilendirme sırasında pozitif, saygılı ve iyimser bir şekilde konuşulmalı, aile ile açık ve net bir iletişim kurulmalıdır. Bu esnada hekim anne ve babaya eş zamanlı bilgi vermeli, mümkünse aile onayı olmadan anne-baba dışında başka aile bireyleri ile iletişimde bulunmamalı ve tanı ya da cinsiyet yönlendirmesinden kaçınılmalıdır. İlk bilgilendirme toplantısında aileye güzel ve sağlıklı bir bebek sahibi olduğu ifade edilmeli, burada "bebeğiniz", "çocuğunuz" gibi tanımlamalar kullanılmalı, mümkünse ilk muayene aile ile birlikte yapılarak bu bebeklerde yetersiz ya da aşırı cinsiyet gelişim kusuru olabileceği ancak kız veya erkek cinsiyette yaşamlarına devam edeceği belirtilmelidir. Günümüzde burada kullanılması önerilen terminoloji Tablo 1'de gösterilmiştir (10,11).

Tablo 1. Ambiguous genitalya olgularında kullanılması önerilen terminoloji

Kız Çocuk	Ambiguous Genitalya	Erkek Çocuk
Kızınız	Bebeğiniz	Oğlunuz
Klitoris	Fallus	Penis
Labia	Kıvrımlar	Skrotum
Overler	Gonadlar	Testis
Vajina, üretra	Ürogenital sinüs	Üretra

Bu süreçte şekil ve fotoğraflar üzerinden cinsiyet gelişim sürecinin basit ve gerçekçi biçimde anlatılması durumun aile tarafından anlaşılmasına yardımcı olur. Bu amaçla Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği'nin aile bilgilendirme kitapçığı kullanılabilir. Bu görüşmede aileye yalnız olmadıkları, bu durumun herhangi bir hatadan kaynaklanmadığı, kendilerine karşı her zaman dürüst olunacağı ve doğruların bildirileceği, karar aşamasında onların da bulunacakları, cinsiyet gelişiminde çocuğun geleceğinin

de düşünüleceği ve tüm bu süreç boyunca bebeklerinin vücuduna saygı gösterileceği de açıkça belirtilmelidir (12,13). Aileler ile iletişimde kullanılacak terminolojiye dikkat edilmeli, aşamalı olarak bilgilendirme sürecine devam edilmeli, Çocuk Endokrinolojisi ve Psikiyatri Bölümlerinin bilgilendirme yapması sağlanmalı ve bunlar yazılı olarak kayıt altına alınmalıdır.

CGB olan bebeklerin pek çoğu diğer açıdan sağlıklı olup, doğum sonrası 2. haftaya kadar adrenal kriz beklenmediği için referans merkezlerde yenidoğan yoğun bakım ünitesi yerine anneleri ile birlikte kalabilecekleri servis odalarında izlenebilirler. Bu yaklaşım anne ile bebek arasındaki bağlanmayı arttırırken, ailelerdeki stres ve travmayı azaltacaktır (7).

Karar Verme Süreci

CGB olan bir bebek ile karşılaşılması ve tanı koyma süreci hem hekimler hem de aile için stres ve zorluklar içerir. CGB'ye neden olan etyoloji, üreme sistemi anatomisi, ailesel ve kültürel faktörler ile en önemlisi uzun dönem sonuçlar gibi pek çok faktör karar verme sürecini etkilediği için, karar olgu bazında bireysel olarak verilmelidir. Cinsiyet tayininde cerrahi seçenekler, uzun süreli hormon tedavisi, fertilitite potansiyeli ile ailenin bakış açısı önem taşımakla birlikte kararda ön planda tutulmaz. Karar verme süreci multidisipliner olacak şekilde Pediatrik Endokrinoloji, Çocuk Ürolojisi/Çocuk Cerrahisi, Çocuk Psikiyatrisi Radyoloji uzmanlarının bulunduğu referans bir merkezde acele edilmeden bazen yıllarca sürebilecek bir izlemin sonucunda karar çocuğun yararına olacak şekilde verilir. Gerekli acil medikal tedaviler mümkün olan en kısa sürede başlanmalı ancak cerrahi tedavi ve cinsiyet seçimi konusunda sabırlı olunmalı ve yenidoğan döneminde acele edilmemelidir. Özellikle geri dönüşümsüz cerrahi kararlar son derece dikkatlice verilmelidir. Genellikle cinsiyet seçiminden sonra cerrahi operasyonlar yapıldığından bu süreç tanıdan çok sonraki bir süreçte tamamlanabilir. Bazı durumlarda çocuğun kendi cinsel kimliğini oluşturuncaya kadar cerrahi müdahalelerden kaçınmak gerekebilir. Tüm bu veriler ışığında cinsiyet seçimi acil değildir. Bu konu CGB açısından hastayı uzun süreli izleyecek cinsiyet tespit komisyonuna bırakılmalıdır. Konjenital adrenal hiperplazili 46,XX ve tam androjen duyarsızlığı olan 46,XY olgularında olduğu gibi cinsiyet kararı yenidoğan döneminde çok hızlı olabilirken, bazı tanılarda yıllar sürebilmektedir. Kuşkulu genital yapı bir bulgudur. Nedeni çok çeşitli olabilir ve her bir nedenin farklı yönetimi söz konusudur. Çocuk Endokrinolojisi uzmanları Cinsiyet Tespit Komisyonunu yönetir ve aile ile

temasta bulunarak koordinatör olarak görev yapar. Çocuk Endokrinolojisi uzmanı ilk değerlendirme sürecinden uzun dönem izlem boyunca tanı ve tedavi sürecinde yer alır. Yenidoğan uzmanı ise sıklıkla bebeğin doğum sonrası durumu ile ilgili aileye bilgi verilmesinden ve ilgili disiplinler ile olan koordinasyondan sorumludur. Çocuk psikiyatrisi uzmanı cinsel kimlik gelişim sürecini baştan sona yöneten kişidir. Etik uzmanı toplantı sırasında klinik etik sorunların çözülmesine yardımcı olacaktır. Çoklu disiplinlerden oluşan bu ekibin amaçları çocuğa en doğru cinsiyet seçiminin yapılmasıdır. Bütüncül bakım sağlanırken aileye gerekli desteğin verilmesi, ekibin eğitiminin sürekli olarak devam etmesi, olguların uzun süreli izlemlerinin ve tüm ekiplerin koordinasyonunun sağlanmasıdır. Sadece dış genital yapıya bakılarak veya tek kişinin düşüncesine göre karar verilmemeli, ayrıntılı tetkik ve değerlendirme süreci sonrası ailenin görüşü de alınarak fizik muayene ve laboratuvar bulgularının sonuçlarına göre görüş birliği ile karar verme süreci tamamlanmalıdır. Bu süreç sonrası tedavi hastaya özgü olacak şekilde bireysel, bütüncül ve kanıtlara dayalı şekilde cinsiyet tespit komisyonu kararlarına göre planlanmalıdır. Bu dönemde aileye bebeklerine iki cinsiyette de kullanılabilen isim koymaları önerilmelidir (12,14-16). Burada ailenin en hassas olduğu konular muayenelerin mümkün olduğunca az, bebeklerine zarar vermeden ve kendi onamları sonrası yapılması olduğu bilinmelidir. Sonuç olarak, ilk görüşme ve bilgilendirme son derece önemli olup, tüm merkezlerde Ek1'de gösterilen ortak ifade kullanımı ile ailelere benzer bir konuşma yapılabilir. Aile bilgilendirilirken her türlü seçenek ve ileride oluşabilecek sorunların da dikkate alınacağı ifade edilmelidir.

Cinsiyet Gelişim Bozukluğu Şüphesinde Yaklaşım

Belirgin erkek veya dişi dış genital yapısı olmayan bebekler ile kuşkulu genital yapı varlığında CGB tablosundan şüphelenilmelidir. Belirgin olmayan erkek genital yapı; sıklıkla bilateral inmemiş testis varlığında, ciddi hipospadias ve/veya bifid skrotum gözlemlendiğinde veya hipospadiasın eşlik ettiği inmemiş testis olgularını ifade etmektedir. Klitoral hipertrofi, posterior labial füzyon ile inguinal/labial kitle sıklıkla dişi dış genital yapıda kuşkulu durumlardır (7). Mikropenis (<2,5 cm) ve kuşkulu genital görünüm ile prenatal karyotip uyumsuzluğu durumlarında da CGB'den şüphelenilmelidir.

Bu konu ile uğraşan hekimler CGB şüphesi olan bebeklerin değerlendirilmesinde yaşamı tehdit eden durumların saptanması, ayırıcı tanı yapılarak uygun zamanda tanı konulması ve aileye en güvenilir bilginin verilmesi gibi du-

rumlardan sorumludurlar. Tanı süreci ayrıntılı bir öykü ve fizik muayeneyi takiben uygun laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinden elde edilecek sonuçlar ile tamamlanacaktır.

a. Öykü Alma

Kuşkulu genitalyası olan bir bebek ile karşılaşıldığında hikâyede ailede benzer bir klinik tablo olup olmadığı ve anne-baba arasındaki akrabalık durumu sorgulanmalıdır. Maternal virilizasyon durumu sorulmalı, gebelik sürecinde hormonal bozukluk durumu ve progesteron ile steroid gibi ilaç kullanımı öğrenilmelidir. Benzer şekilde yardımcı üreme tekniği uygulanma durumu ve varsa antenatal dönemde gerçekleştirilen test sonuçları (karyotip vb.) sorulmalıdır. Anamnezde ailede yenidoğan döneminde açıklanamayan ölüm veya genital anomali varlığı, su-tuz kaybı öyküsü, anormal puberte gelişimi, amenore veya infertilite öyküsü araştırılmalıdır. Bu aşamada sosyal öykü ve ailenin mevcut olayı anlama durumu da değerlendirilmelidir (17).

b. Fizik Muayene

Ambiguous genitelya nedeni ile CGB olan olguların çoğu yenidoğan dönemindeki ilk muayenede tanı almaktadır. CGB şüphesi olan olgularda öncelikle bebek tamamen soyularak muayene edilmelidir. Genel fizik muayenede cilt turgoru, düşük doğum ağırlığı veya intrauterin büyüme geriliği varlığı, prematürite bulguları, gelişim geriliği ve orta hat defektleri, kloaka veya anorektal anomaliler ile olası bir sendroma ait dismorfik bulguların varlığı değerlendirilmelidir. Özellikle XY CGB olan bireylerde SGA ve diğer gelişimsel anomalilerin daha fazla olabileceği bilinmelidir. Genital veya meme başı bölgesindeki hiperpigmentasyon KAH'lı bebeklerin tanısı için uyarıcı olabilir. Ancak, normal ailesel bir varyant olarak da görülebileceği için, hiperpigmentasyonu olan olgularda postnatal 4. günde serum 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) düzeyine bakılmalıdır. Bu muayenede vital bulgulardan özellikle kan basıncı ölçülmelidir. Genital sistem muayenesinde gonadlar, labioskrotal katlantılar, fallus ve ürogenital açıklıklar ayrı ayrı incelenmelidir. İlk olarak labioskrotal katlantılar veya skrotumda gonadların varlığı, sonrasında inspeksiyon ve palpasyon ile dış genital yapıların asimetri, maskülinizasyon ve labioskrotal gonad durumları, şişlik varlığı, labioskrotal katlantıların pigmentasyonu, füzyon ve kırışıklık durumu değerlendirilmelidir. Ayrıca, dışı dış genital yapıya sahip bebeklerde palpasyon ile testis ve nadiren de uterus ya da fallop tüplerini içeren bilateral herni

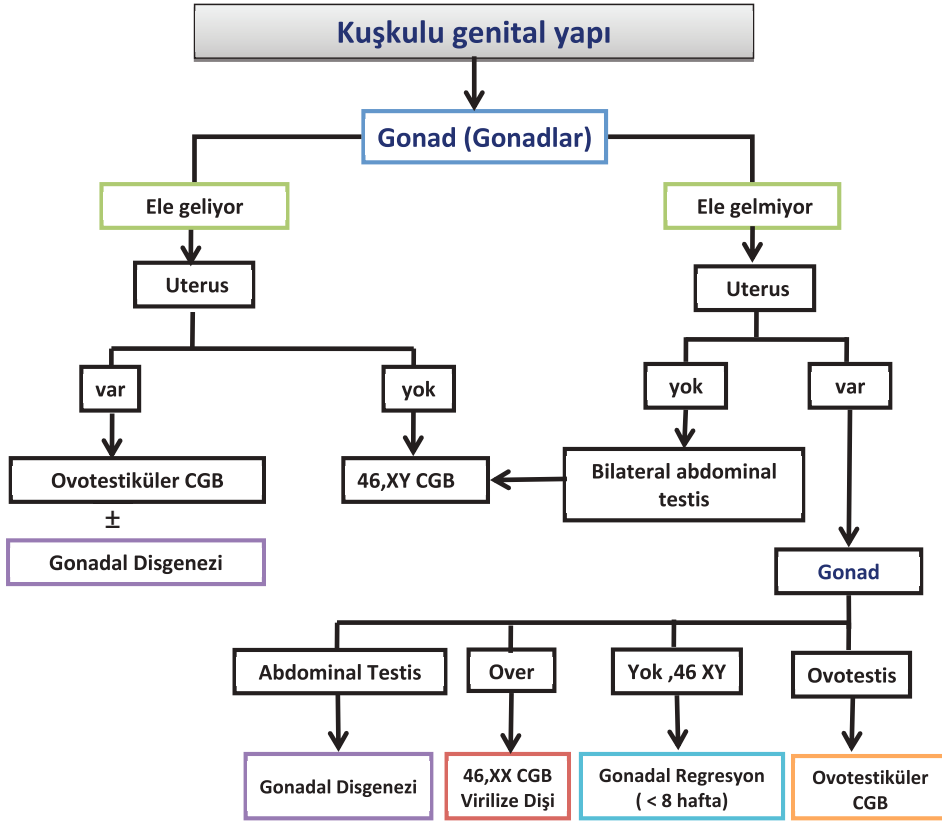
varlığı araştırılmalıdır. Palpe edilen gonad sıklıkla testis olsa da, nadiren ovotestis olabileceği akılda tutulmalıdır. Kızlarda normal fenotip mevcut olsa bile kasık muayenesi son derece önemlidir. Gonad ve uterus varlığına göre tanısal akış şeması Şekil 2'de gösterilmiştir.

Normal, zamanında doğan erkek bebekte ortalama testis hacmi 1,1mL'dir. Özellikle prepubik yağ dokusu gerçek uzunluğun yanlış yorumlanmasına neden olabilir ve penopubik bileşkedeki glans başına kadar gerilerek ölçülen fallus uzunluğu term bebeklerde en az 2-3 cm, genişliği $\geq 0,9$ cm olmalıdır. Term ve prematüre bebeklerde penis boyu farklılık gösterir (Tablo 2)(18).

Tablo 2. Term ve prematüre yenidoğanlarda ortalama gerilmiş penis uzunluğu

	Ortalama (cm)	Ortalama -2,5 SD
Term yenidoğanlar	3,5 \pm 0,4	2,5
Prematüre yenidoğanlar (34 GH)	3,0 \pm 0,4	2,0
Prematüre yenidoğanlar (30 GH)	2,5 \pm 0,4	1,5

Hipospadias ile üretral açıklığın pozisyonuna dikkat edilmelidir. Özellikle yardımcı üreme tekniklerinin artan sıklıkta uygulanması sonucu hipospadias olgularında belirgin artış mevcuttur. Bu bebeklerde fizik muayenede kordi varlığı ya da yokluğu belirlenmelidir. Inguinal kanal gonadlar açısından değerlendirilmeli, fallus uzunluğu ölçülmelidir. Prematüre bebeklerde testislerin 34. haftaya kadar inmeyebileceği, labiumlarda yağ dokusunun azlığı nedeni ile klitoris daha büyük görünebileceği bilinmelidir. Aynı zamanda prematüre bebeklerde fizyolojik olarak yüksek DHEA-S düzeylerinin klitoremegaliye yol açabileceği, postnatal fetal zonun küçülmesiyle azalan DHEA-S ile birlikte postnatal 1. ayda çoğunlukla düzelebileceği akılda tutulmalıdır (19). Ancak, aşırı ve çok düşük doğum ağırlıklı prematüre kız bebeklerde normal klitoris boyutları ile ilgili yeterli veri olmadığı için, ileri derecede prematüre bebeklerde klitromegali dikkatli yorumlanmalıdır. Zamanında doğan bebeklerde klitoris normal genişliği 2-6 mm olup, uzunluğu >9 mm ise anormal kabul edilmelidir. Bilateral inmemiş testisi olan erkek görünen bebeklerde KAH mutlaka ekarte edilmelidir (5). Muayene bulguları sonucu dış genital yapılar Prader evreleme sistemi ve Dış Maskülinizasyon Skoruna göre değerlendirilmelidir (7,12,20,21).



Şekil 2. Kuşkulu genitalyaya olgularında gonad durumuna göre yaklaşım

Tanımlamalar

Mikropenis: Penis gergin boyunun -2,5 standart sapma altında olmasıdır.

Mikrofallus: Mikropenis görüntüsü ile birlikte penil şafta anatomik defektin (hipospadias, urogenital sinüs) eşlik etmesidir.

Klitoromegali: Üretral ve vagen açıklığı ile birlikte klitoris >9 mm olmasıdır.

Öneriler-1

1. Doğum sonu ilk muayenede genital sistem dikkatli şekilde değerlendirilmelidir.
2. Öykü ve fizik muayene ayırıcı tanı öncesinde gerekli ve yararlıdır.
3. Erken tanı ve tedavi yaklaşımları tüm tetkiklerin ve izlemin gerçekleştirilebileceği, özellikle Pediatrik Endokrinoloji ve Çocuk Psikiyatrisi başta olmak üzere Çocuk Ürolojisi veya Çocuk Cerrahisi bulunan referans bir merkezde ortak değerlendirme ve karar verme süreci sonrası gerçekleştirilmelidir.
4. Aileye bilgi verilirken standart terimler, ortak bilgilendirme metni ve Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği'nin aile bilgilendirme kitapçığı gibi kaynaklar kullanılmalıdır.
5. Karar verme süreci ayrıntılı tetkik ve değerlendirme süreci sonrası ailenin görüşü de alınarak fizik muayene ve laboratuvar bulgularının sonuçlarına göre görüş birliği ile bireysel olacak şekilde tamamlanmalı, cinsiyet kararında acele edilmemelidir.

c. Laboratuvar ve Görüntüleme Yöntemleri

CGB şüphesi olan olgularda bir algoritma eşliğinde aşamalı tanısal değerlendirme yapılmalıdır. Tanı sıklıkla klinik ve morfolojik değerlendirme, endokrinolojik incelemeler ve genetik çalışmalara göre konulur. Birinci basamak değerlendirmede serum 17-OHP, AMH, testosteron, androjen, kortizol, androstenedion ve gonadotropin düzeyleri ile birlikte serum elektrolitleri çalışılmalı, ilişkili renal anomaliler açısından idrar tetkiki yapılmalıdır. Serum 17-OHP ve androjen düzeylerinin fetal zondaki involüsyon nedeni ile yaşamın ilk 36-72 saati içinde güvenilir olmayabileceği, tuz kaybettirici KAH tablosunda yaşamın ilk 4 gününde serum elektrolitlerinin normal olabileceği, ciddi olguların sıklıkla 2. haftada ortaya çıkabileceği ve özellikle adrenal hormonların yaşamın 2. gününden sonra daha doğru sonuç vereceği, bu fizyolojik geçiş dönemindeki yanlış sonuçların yanlış tanıya yol açabileceği bilinmelidir. Özellikle 17-OHP düzeyinin prematüre, hasta veya stres durumundaki bebeklerde artabileceği, özellikle prematüre bebeklerde 2-4 hafta sonra ikinci bir ölçümün daha güvenilir sonuç verebileceği ve düzeyinin doğum ağırlığı yerine gestasyonel haftaya göre değerlendirilmesinin özgüllüğü arttıracığı son kılavuzlarda önerilmiştir (22). Bu nedenle hormonal tetkikler uygun zaman aralıklarında istenildiği takdirde güvenilir sonuç verecektir. Mini puberte göster-

gesi gonadotropinlerdeki yükselme 1-2 haftadan sonra kendini göstermektedir. Serum testosteron düzeyleri erkek bebeklerde yaşamın ilk 7-14 günlerinde düşük olup, 2-3. aya kadar aşamalı olarak artış göstermektedir. Tüm bu nedenlerden dolayı testosteron düzeyi doğum sonrası 4-10. hafta arasında ölçülmelidir (5). Karın ve özellikle pelvik ultrasonografi ile iç genital organlar ve eşlik eden diğer olası anomaliler değerlendirilmeli, gerekirse daha ileri tetkikler olarak manyetik rezonans görüntüleme, genitogram ve laparoskopi düşünülmelidir. Ultrasonografide anormal adrenal görünüm KAH için belirteç olabilir. Ultrasonografik incelemede uterus ve/veya overlerin görülmemesinin bu organların olmadığı anlamına gelmeyeceği bilinmelidir. Ultrasonografinin bebeğin iyi olmadığı veya mesanenin boş olduğu durumlarda yanlış sonuç verilebileceği ve tanısız başarısının deneyim ile ilişkili olduğu unutulmamalıdır. Karyotip tayini tanısız yaklaşımda son derece önemlidir ancak sıklıkla 2 haftadan kısa sürede sonuçlanmamaktadır. Bu nedenle mümkünse 24-48 saat içinde %100'e yakın oranda doğru sonuç veren ve cinsiyet kromozomları ya da SRY geninin varlığını gösteren floresan in situ hibridizasyon (FISH), polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ya da kantitatif floresan PCR (QFPCR) gibi hızlı sonuçlanabilecek yöntemlerle cinsiyet kromozom analizi yapılmalı, sonrasında bunu tam bir karyotip analizi takip etmelidir. Son yıllarda testosteron düzeyi ve serum AMH ölçümünün birlikte yorumlanmasının daha yararlı olabileceği bildirilmiştir (3,7,12,13,23). Birinci basamak tetkikleri sonucunda ayırıcı tanı ve altta yatan etyolojinin belirlenmesi için ikinci basamak değerlendirme yapılmalıdır. Bu durum özellikle kan alımının sorun olduğu prematüre bebekler için çok daha önemlidir. Tüm bu tetkikler için fazla miktarda kan alınmasına gerek olduğu için pratik yaklaşımda prematüre bebeklerde 4. günden itibaren acil olan adrenal tetkikler istenirken, diğer tetkikler 15. günden sonra istenebilir. Kan miktarının azaltılması ile en doğru tanı için sıvı kromatografi/kitle spektroskopisi (LC/MS) dayalı yöntemlerin kullanılması tercih edilmelidir. LC/MS yöntemleri ülkemizde belirli merkezlerde mevcuttur. Plasental ayrılma sonrası plasental hormonların etkisinin ortadan kalkıp hipotalamo-pituiter-gonadal aksın aktive olması sonucu ortaya çıkan hormonal değişiklikler mini-puberte olarak tanımlanmaktadır. Mini-puberte tanısı için benzer bir fizik muayene yapılmalıdır. Özellikle mini-pubertenin prematüre bebeklerde daha abartılı şekilde overlerin aşırı uyarılma sendromuna yol açarak etkilenen olgularda over-uterus boyut artışı ve over kistleri ile seyredebileceği bilinmelidir (24). Birinci ve ikinci basamak değerlendirme tetkikleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Öneriler-2

1. Hormonal tetkikler uygun zaman aralıklarında istenilmelidir.
2. İlk değerlendirmede serum 17-OHP, AMH, testosteron, androjen, kortizol, androstenedion ve gonadotropin düzeyleri, serum elektrolitleri ve idrar tetkiki yapılmalıdır.
3. Serum 17-OHP ve androjen düzeyleri >72 saat, elektrolitler > 4. gün, testosteron düzeyi 4 ile 10. haftalar arasında daha doğru sonuç verir.
4. FISH ya da PCR gibi hızlı sonuçlanabilecek yöntemlerle cinsiyet kromozom analizi yapılmalı, bunu tam bir karyotip analizi takip etmelidir.
5. Birinci basamak tetkiklerin sonucuna göre gerekli görülen ikinci basamak tetkiklere geçilir.

Tablo 3. CGB şüphesi olan bebekte birinci ve ikinci basamak değerlendirme

Birinci Basamak Değerlendirme	İkinci Basamak Değerlendirme
<ul style="list-style-type: none"> •Serum Anti-Müllerian Hormon (AMH) •Serum 17-OH-progesteron •Testosteron, gonadotropinler (LH, FSH) •Serum elektrolitler •İdrar analizi •Karyotip (FISH/PCR) •Batin/pelvik ultrasonografi •Manyetik rezonans görüntüleme •Genitogram, laparoskopi 	<ul style="list-style-type: none"> •Androstenedion, dihidrotestosteron, 11-deoksikortizol, DHEASO4 •İdrar steroid profili •Human koryonik gonadotropin uyarı testi •ACTH stimülasyon testi •Renin, aldosteron •Moleküler genetik için DNA izolasyonu

Sonuç

Sonuç olarak, CGB tanısı ayrıntılı klinik değerlendirmeyi takiben hormonal, genetik, moleküler tetkikler ve görüntüleme yöntemlerinin kullanılması sonucunda konulmaktadır. Cinsiyet tayini tek bir hekimin yorumuna göre değil, en başta belirlenen cinsel kimlik, tanısız incelemeler, ailenin sosyokültürel durumu göz önüne alınarak ekip üyelerinin ortak kararı ile olgu bazında gerçekleştirilmelidir. Bu dönemde aileler uygun ve açık bir şekilde bilgilendirilmeli, ailelerin endişe ve düşüncelerine saygı gösterilmelidir. Özellikle cinsiyet tespit komisyonunca değerlendirilmemiş olgularda geriye dönüşsüz cerrahi operasyon ve gonadektomiden uzak durulması tedavi yönetimindeki en önemli hedefdir. (25). Bu amaçla ülkemizde CGB olan bebeklerin ve çocukların tanı ve tedavi süreçlerinin kolay, sağlıklı ve güvenilir bir biçimde yürütülmesinin sağlanması için bölgesel referans hastanelerin/merkezlerin belirlenmesi, Çocuk Endokrinolojisi, Çocuk Psikiyatrisi başta olmak üzere Çocuk Cerrahisi veya Çocuk Ürolojisi, Genetik, Erişkin Endokrinoloji, Deontoloji ve Adli Tıp Uzmanlarından oluşan Cinsiyet Tespit Komisyonunun oluşturulması sağlanmalıdır. Bu kurullar olguların muayene, tanı ve

tedavi sürecinden, aileler ile iletişimden, cinsiyet tayini ve sonrasındaki tedavi seçeneklerinin belirlenmesinden sorumlu olarak görevlerini yerine getirmelidirler.

Ek1. Örnek ilk bilgilendirme metni

Şu anda bebeğinizin cinsiyetini ifade etmek ve size doğruları anlatmak istesek de, bunu yapamıyoruz. Bazı testler yaptıktan sonra daha fazla bilgi sahibi olacağız. Bu test sonuçlarının beklenmesi sizler için zordur, bu nedenle sizi günlük olarak bilgilendireceğiz, siz de Dr. 'u arayabilirsiniz. Bebeğinizin sizin daha önceden duymamış olabileceğiniz bir durumu olmuş olsa da, bu çok nadir olmayan bir durum. Bu durumla daha önce karşılaştık ve bu karışık durumda size yardımcı olacağız. Testler sonuçlanır sonuçlanmaz, sizinle çocuğunuzun cinsiyeti hakkında konuşma olanağımız olacak. Bu durumla ilgili bilgilerimiz olup, her geçen gün de öğrenmeye devam ettiğimiz için size daha fazla bilgi vereceğiz. Sizi ve bebeğinizi bu bilinmezlik döneminde desteklemenin ana hedefimiz olduğuna bilmenizi isteriz.

Bu rehberde CGB tanım, sınıflandırması, tanıya giden süreç, referans merkez özellikleri ve tedavi yaklaşımlarından bahsedilmiştir. Ana amaç ambigus genitalyalı bebeklere doğru yaklaşımını sağlamaktır. Tanısal açıdan ve cinsi-

yet seçimi için CGB olan olgulara yaklaşımlarda kesin tanı uzun soluklu olabilmekte ve belirli merkezlerce gerçekleştirilebilmektedir. Ülkemiz koşullarında bu bebeklere ve ailelere tanı ve tedavi sürecinde en kaliteli, doğru ve destekleyici yaklaşımın sunulacağı referans merkezlerin sayısının arttırılması ve buralara ulaşmalarını sağlamak bir diğer hedeftir. Buradan elde edilecek ve kullanılacak bilgilerin hastalar, aileler ve hekimler için yarar sağlayacağı düşünülmektedir. Aynı zamanda bu duruma ailelerin daha kolay adapte olabilmeleri ve kabullenebilmelerini kolaylaştırabilme amacı ile derneklerin ve internete dayalı organizasyonların kurulması yararlı olacaktır. Hastalık ile ilgili bilgilerin ailelere bu yollar aracılığı ile iletilmesi ve aileler arası iletişimin kurulması konu ile ilgili sosyal sorunların azalmasını sağlayacaktır. Oluşturulan bu rehberin CGB hastalarının sıklıkla ilk başvurduğu sağlık kurumu olan Aile Sağlığı Merkezlerinde çalışan hekimlere ulaştırılması ve hastalara yaklaşımın standardize edilmesi açısından Halk Sağlığı Kurumu ile işbirliğinde bulunulması ve gerektiğinde bu hekimlerin eğitilmesi önem taşımaktadır. CGB tanılı olguların izlemi çocukluk, adölesan ve erişkin döneminde de devam edecek şekilde uzun süreli olarak planlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA. Consensus Statement on Management of Intersex Disorders. International Consensus Conference on Intersex. *Pediatrics* 2006;118:E488–E500.
2. Warne GL, Raza J. Disorders of sex development (DSDs), their presentation and management in different cultures. *Rev Endocr Metab Disord* 2008; 9: 227-236.
3. Lee PA, Nordenström A, Houk CP, Ahmed SF, Auchus R, Baratz A, et al. Global disorders of sex development update since 2006: perceptions, approach and care. *Horm Res Paediatr* 2016; 85: 158-180.
4. Adam MP, Vilain E. Emerging issues in disorders/differences of sex-development (DSD). *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017; 175: 249-252.
5. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Çocuk Endokrinolojisinde Uzlaşılı Yayınları-V. Cinsiyet Gelişme Bozukluğu Çalışma Grubu. 2014; s75-98.
6. Hiort O, Birnbaum W, Marshall L, Wünsch L, Werner R, Schröder T, Döhnert U, Holterhus PM. Management of disorders of sex development. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 520-529.
7. Wherrett DK. Approach to the infant with a suspected disorder of sex development. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62: 983-999.
8. Guerra-Junior G, Maciel-Guerra AT. The role of pediatrician in the management of children with genital ambiguities. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83: S184-S191.
9. OliveiraMde S, de Paiva-e-Silva R, Guerra-Junior G, Maciel-Guerra AT. Parents' experiences of having a baby with ambiguous genitalia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 28: 833-838.
10. Hatipoğlu N. Kuşku genitelya gösteren yenidoğanın değerlendirilmesi. *Yenidoğan dönemi endokrin hastalıkları* (Ed. Selim Kurtoğlu) Nobel Tıp Kitapevi 2011; s. 363-385
11. McCauley E. Challenges in educating patients and parents about differences in sex development. *Am J MedGenet* 2017; 9999: 1-7.
12. Committee on Genetics, Section on Endocrinology and Section on Urology. Evaluation of the newborn with developmental anomalies of the external genitalia. *Pediatrics* 2000; 106: 138.
13. Ahmed SF, Rodie M. Investigation and initial management of ambiguous genitalia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24: 197-218.
14. Mieszczyk J, Houk CP, Lee PA. Assignment of the sex of rearing in the neonate with the disorder of sex development. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21: 541-547.
15. Wilson JD, Rivarola MA, Mendonca BB, Warne GL, Jossso N, Drop SL, et al. Advice on the management of ambiguous genitalia to a young endocrinologist from experienced clinicians. *Semin Reprod Med* 2012; 30:339-350.
16. Axelrad ME, Berg JS, Coker LA, Dietrich J, Adcock L, French SL, et al. The gender medicine team: "it takes a village". *Adv Pediatr* 2009; 56:145-164.
17. Romao RL, Salle JL, Wherrett DK. Update on the management of disorders of sex development. *Pediatr Clin North Am* 2012; 59: 853-869.
18. Custer J, Rau R. The Harriet Lane handbook. In: S. Balle P. McIntosh, editor. *Endocrinology*. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2009. pp. 269-300.
19. Hatipoğlu N. Yenidoğan Bebeklerde Klitoris Problemleri. *Yenidoğan Dönemi Endokrin Hastalıkları* (Ed. Selim Kurtoğlu) Nobel Tıp Kitabevi; 2011.s. 411-417.
20. El-Sherbiny M. Disorders of sexual differentiation: II. Diagnosis and treatment. *Arab J Urol* 2013; 11: 19-26.
21. Paris F, Gaspari L, Philibert P, Maimoun L, Kalfa N, Sultan C. Disorders of sex development: neonatal diagnosis and management. *Endocr Dev* 2012; 22: 84-100.
22. Speiser PW, Arit W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, Meyer-Bahlburg HFL, Miller WL, Murad BH, Oberfield SE, White PC. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103 (11): 4043-4088.
23. Jossso N, Rey RA, Picard JY. Anti- müllerian hormone: available addition to the toolbox of the pediatric endocrinologist. *Int J Endocrinol* 2013; 2013: 674105.
24. Kurtoğlu S, Bastug O. Mini puberte ve yorumlanması. *Türk Ped Arş* 2014; 49: 186-191.
25. 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.