

Cinsel gelişim kusurları

Prof. Dr. Hüseyin Özbey

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi AD

Antik dönemlerden bu yana bilinen "hermafroditizm", artık tanısı konulabilen ve sınıflandırılabilen "cinsel gelişim kusuru" (Intersex; Disorders of Sex Development-DSD) olarak ele alınır (1). Yenidoğan bir bebekte "erkek" ya da "kız" cinsel organ yapısının normal yapıda olmaması birçok klinik tabloyu içerir. Farklı kusurların benzer fenotipe sahip olması sebebiyle, cinsel gelişim kusurlarının doğru tanısı için iyi bir fizik muayene yanında radyolojik, endokrinolojik ve genetik değerlendirme gereklidir.

Alfred Jost tarafından açık şekilde gösterildiği gibi, erkek üreme organlarının yapısı, fetal testisin hormonal aktivitesi tarafından belirlenir (2). Wolff kanallarının gelişimi için testosteron, ürogenital sinus ve genital yapının farklılaşması için dihidrotestosteron gereklidir. Bu sebeple, testiküler hormon eksikliği sıklıkla fetusun inkomplet virilizasyonu ve şüpheli genital yapı (ambiguous genitalia) ile sonuçlanır.

Virilizasyonun tam olmaması ("undervirilized male")

Normal kromozom yapısı (46,XY) bulunduğu halde, iç ve dış genital yapıların virilizasyonunu tam olmayabilir. Bu durum, normal testis gelişimine rağmen defektif androjen veya AMH/MIF sentezi nedeniyle olabilir. Bununla birlikte, normal XY kromozom yapısı bulunmasa da, Y kromozomuna ait spesifik gen (SRY), ya da fragmanların bulunması ile gonad yapısı testis yönünde farklılaşmış olabilir. Aynı gonadda her iki gonada (testis ve over) ait dokuların bulunabileceği gibi, bir tarafta testis, karşı tarafta over dokusu ile dış genital yapının daha çok erkek yönünde geliştiği görülebilir (3,4,5).

46,XY karyotipine rağmen, SF-1, WT-1, SRY, SOX-9, DAX-1, WNT4, DMRT1 ve DMRT2 mutasyonları nedeniyle testis gelişimi ve farklılaşması kusurlu olabilir. Yetersiz testosteron sentezi, bozulmuş gonadotropin ya da somatotropin etkisi (Leydig hücre hipoplazisi/agenезisi, LH ek-

sikliği, hipofizer yetersizlik) ile oluşabilir. Bunların yanında kusurlu kolesterol ve testosteron sentezi, testosteron metabolizması bozuklukları (5-alfa redüktaz eksikliği), androjen etki kusuru (PAIS/CAIS;parsiyel ya da tam androjen duyarsızlığı sendromu), yetersiz MIF sentezi ile ortaya çıkan "persistent Müllarian duct" sendromu, erkek çocuklarında yetersiz virilizasyon ile karşımıza çıkar (6).

Kız çocuklarında virilizasyon ("virilized female")

Kırkaltı,XX kromozomuna sahip kız çocuklarının şüpheli genital yapı ile doğması, sebebi ne olursa olsun, anne karnında anormal seviyelerdeki androjen etkisine bağlıdır. Kolesterolde kortizol sentezi için gerekli olan enzimlerden birisinin eksikliği (sıklıkla 21-hidroksilaz (%90), 11-beta hidroksilaz (%5)) negatif feed-back ile düzenlenen ACTH sekresyonunda artışa neden olur. Bu durum prekursor hormonların artışı ve androjen sentezine doğru sapmalarıyla adrenal hiperplaziye neden olur (CAH;konjenital adrenal hiperplazi) (7).

Anneden kaynaklanan androjen yüksekliği dışı fetusta virilizasyona neden olur. Bu tür virilizasyon nedenleri arasında gebelik luteoması, arenoblastom, androjen sentezleyen adrenal tümör, over kaynaklı stromal tümörler ve Krukenberg tümörü bulunur. Annenin androjen, progestagen, danazol, stilbesterol ya da benzeri ilaçları alması da posterior labial füzyona, kliteromegaliye neden olabilir (8).

Kromozom ve gonad kusurları

Normal karyotipe sahip çocuklarda gonadal farklılaşma kusurlarına (gonadal disgenezi) bağlı olan cinsel gelişim kusurları yanında, anormal karyotip ile birlikte gonadal disgenezi görülebilir. Farklı karyotip (46,XY/45,XO, 46,XY/46,XX, 47,XXY,45,XO, XYY, XXY vd) yapıları ile miks gonadal disgenezi, seminifer tübül disgenezisi (Kli-

enefelter sendromu) karşımıza çıkabilir. Gonadal disgenezi sendromları böbrek ve adrenal dokuların disgenezisi ile birlikte seyredebilir. WT-1 (Wilms' tumor suppressor gene) geni gonad ve böbrek oluşumunu, SF-1 (steroidogenic factor 1) ve DAX-1 (duplicated protein in adrenal hypoplasia congenita on the X chromosome) genleri ise gonad ve adrenal doku oluşumunu sağlar. Bu genlerin mutasyonu ile Müller ve Wolf kanallarının anormal gelişimi, böbrek ve adrenal doku patolojilerini içeren Frasier sendromu, Denys-Drash sendromu ve Wilms' tümörü ortaya çıkar. Her iki gonad yapısının da bulunduğu (ovotestiküler DSD) hastalar sıklıkla 46,XX karyotipine sahiptir (9).

Gonadal farklılaşmayı ilgilendiren genetik sorunlar yanında, sıklıkla çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan erkek üreme sistemi sorunları son 50 yılda giderek artış göstermektedir. Bu konuda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, testis kanseri, hipospadyas, inmemiş testis ve düşük sperm sayısı gibi sorunların, "testiküler disgenezi sendromu;TDS" başlığı altında irdelenebileceği belirtilmektedir (10).

Cinsel gelişim kusurlarında tanı metodları

Çok önemli olan fizik muayene bulguları dışında serum elektrolit ve steroid öncüleri değerlendirilmelidir. Doğum stresine bağlı olarak yükselmeleri sebebiyle yanlış pozitif sonuç elde etmemek için 17-hidroksiprogesteron, pregnenolon değerlerine doğumdan 3-4 gün sonra bakılmalıdır. Karyotip analizi yapılmalı, daha ayrıntılı olarak androjen reseptör mutasyonu, MIF, 5 alfa reduktaz tip-2 enzimi ve testis gelişimi ile ilgili olan genlere bakılmalıdır. Adrenal ve gonadal aksı değerlendirmek için serum gonadotropin, testosteron ve dihidrotestosteron seviyeleri bilgi verir.

Radyolojik tanı metodları arasında ultrasonografi, manyetik rezonans (MR) tetkikleri ile internal genital yapıları değerlendirmek mümkündür. Retrograd genitogram ile ürogenital sinus-vajen anatomisi değerlendirilebilir. En güvenilir tanı yöntemi ise yukarıdaki tetkiklere ek olarak endoskopi ile ürogenital sinus-vajen anatomisinin değerlendirilmesidir (11).

Cinsel gelişim kusurlarında medikal tedavi

Cinsel gelişim kusuru olan hastalarda hormon replas-

man tedavisi çeşitli şekillerde yapılabilir. Erkek çocuklarda intramusküler, oral, transdermal, bukkal ya da implant şeklinde testosterone, kız çocuklarında ise farklı östradiol formları ya da birleşik östradiol formları günlük ya da depo dozlarında uygulanabilir. Cinsel gelişim kusurlu hastaların tedavisinde önemli bir konu kemik gelişimidir. Konjenital adrenal hiperplazili yenidoğanlarda tedavi glukokortikoid ve mineralokortikoid replasmanını içerir. Tedavide amaç kortizol yetersizliğini düzeltmekle beraber, androjen seviyelerini yaşa göre normal sınırlarında tutmaktır. Uygun replasman yapılmadığında kemik yaşının hızla büyümesi, erken puberte bulgularıyla beraber boy kısalığı görülür.

Cinsel gelişim kusurlarında cerrahi tedavi

Cinsel gelişim kusurlarında cerrahi tedavi en uygun zamanda, ailenin (gerekirse çocuğun) ayrıntılı şekilde bilgilendirilmesi ve onayı ile yapılmalıdır. Penis boyutları (korporal yapı uzunluğu ve kalınlığı), meatal lokalizasyon, chordee varlığı dikkatli bir şekilde ölçülmelidir (12).

Normal genetik yapı ve cinsel kimliğin erkek yönünde gelişeceği kesin olan (izole hipospadyas) olgularda sıklıkla ilk 2 yaş içerisinde üretroplasti, varsa Müller kanalı artıklarının eksizyonu yapılmalıdır. Karmaşık cinsel gelişim kusuru olan hastalarda cerrahiden önce mutlaka pediatrik endokrinoloji, genetik, ve psikolojik değerlendirme yapılmalıdır. Üretroplasti tek ya da çift seanslı, tubularize adacık (prepusyal) flebi, üretral plağın korunmasıyla ya da öncelikle chordee eksizyonu sonrasında üretroplasti şeklinde değişik operasyon teknikleri ile gerçekleştirilebilir (13-15).

Gonad biyopsisi ve/veya gonad eksizyonunun yapılabildiği olgular, operasyon sırasında frozen ile değerlendirilmelidir. Androjen duyarsızlığı sendromlarında testislerin çıkartılması puberte sonrasına ertelenebilir. Her iki gonadal dokunun aynı organda bulunması (ovotestis) durumunda polar yerleşim düşünülerek, biyopsinin karpuz dilimi şeklinde alınması gereklidir. Testis protezi gerektiren olgulara, talep edildiğinde puberte öncesi protez takılabilir.

Konjenital adrenal hiperplazili kız çocuklarında introitusun adet kanaması için yeterli açıklıkta olması, üriner sistem enfeksiyonun engellenmesi için genitoplasti (vajenoplasti, urogenital sinus rekonstrüksiyonu) gerekebilir. Özellikle ürogenital sinus ve kliteromegali ile seyreden konjenital adrenal hiperplazili hastalarda operasyona kli-

teroplasti eklenir. Bu operasyonlar yenidoğan döneminde yapılabileceği gibi, (fonksiyonel kusur yoksa) genç-erişkin yaşlara da ertelenebilir (16). Yalnızca estetik kaygı nedeniyle kliteroplasti yapılmamalıdır. Vajen hipoplazisi ya da agenezisi bulunan hastalara, genç-erişkin döneminde tam bilgilendirme (informed consent) yapılarak replasman cerrahisi uygulanabilir. Vajen dilatasyonu gerektirebilecek bu tür ameliyatlar, olumsuz psikolojik etkileri sebebiyle daha erken yaşlarda yapılmamalıdır.

Cinsiyetin ve cinsel kimliğin belirlenmesi

"Sağlıklı cinsel gelişim, dış genital (cinsel) organ yapısı ile yakın ilişkilidir!" düşüncesi, yakın zamana kadar oldukça kabul gördü. Bu nedenle, cinsel gelişim kusuru olan hastalarda, cinsel organ yapısı temel alınarak cinsel kimlik belirlendi ve operasyonlar yapıldı. Bu operasyonların bazılarında penis yerine vajen oluşturulmasının daha kolay olduğu gerekçesi, cinsiyetin belirlenmesinde tercih sebebi olmuştur (17).

Yakın zamanda yapılan çalışmalar, cinsel organ yapısı yanında, genetik ve hormonal (androjen) faktörlerin de cinsel kimliğin oluşumunda önemli rol aldığını göstermektedir. Cinsel gelişim kusurlu hastaların uzun süreli takiplerinden elde edilen bilgiler, cinsiyeti belirleyen en önemli faktörün beyin olduğunu göstermektedir. Sıçan beyininde, erkek ve dişi cinsiyetlerine özgü 54 farklı gen tespit edilmiştir. Beyindeki bazı hedef hücrelerde testosteronun ve testosteronun aromatisasyonu ile ortaya çıkan östrojenin etkisiyle beyinin cinsel yönden genital bölgeden daha önce farklılaştığı belirtilmektedir (18-20).

"Gerçek" ya da "optimum" cinsiyetin belirlenmesi uzun sürebilir. Tanı için gereken tetkikler olabildiğince hızlı gerçekleştirilmelidir. Erken tanı ve cinsiyetin erken belirlenmesi (bebeğe isim verilmesi, nüfusa kaydedilmesi, kıyafet seçimi vb), belirsizliğin ve aile üzerindeki sosyal baskının bir an önce sona ermesini sağlar, cerrahi müdahale gere-

kiyorsa, operasyon zamanının belirlenmesi aileyi rahatlatır. Cerrahi girişim, hastanın cinsel ve psikososyal büyüme-gelişmesinin belirsizlik içerisinde bırakılmaması, stabil cinsel kimlik gelişiminin sağlanması açısından faydalıdır. Ancak, özellikle büyük anatomik değişikliklerin yapıldığı ve başarısız kalınan cerrahi girişimlerin hasta üzerindeki olumsuz etkileri, etik sorunları da beraberinde getirir (21-23). Reşit olmayan hastada cinsel organ cerrahisi ve cinsel kimliğin belirlenmesi, "hastanın kendisinin onayı alınacak kadar beklenebilir mi?" sorusunu ortaya çıkarmıştır. Birçok klinisyen, cinsel gelişim kusuru olan çocukların aileleri tarafından reddedilebileceği ya da akrabaları arasında alay konusu olabileceği düşüncesi ile bu ameliyatların mümkün olduğunca erken yapılmasını önerir. Diğer taraftan ise, bu tür ameliyatları geçirmiş hastalardan oluşan destek grupları (ISNA; www.isna.org, AISSG; www.medhelp.org/www.ais, UKIA; www.ukia.co.uk, XY-frauen;www.xy-frauen.de vd), cinsiyeti belirlemeye ya da değiştirmeye yönelik her türlü cerrahi müdahaleyi reddederek, cinsel kimlik tercihinin hastanın kendisi tarafından yapılması gerektiğini savunmaktadır. Her iki farklı yaklaşımın ortasında ise, geçirmiş oldukları ameliyatlardan memnun, "cinsel kimlik" problemi olmayan birçok hasta vardır. Yakın zamanda alınan bir insan hakları komisyon kararında ("San Francisco Human Rights Commission"-Mayıs 2005), cinsel gelişim kusuru gösteren hastalarda tıbbi gerekçeler (tümör riski, kasık fıtığı, sık üriner enfeksiyon gibi hayatı tehdit edebilecek nedenler) olmaksızın vücut görüntüsü ve cinsel kimliğin uyumu amacıyla yapılabilecek tüm estetik ameliyatların yenidoğan döneminde yapılmasının insan haklarına aykırı olduğu bildirilmiştir.

Sonuç olarak, cinsel gelişim kusuru gösteren her hasta, kendi özellikleri ile multidisipliner bir yaklaşımla ayrıntılı olarak değerlendirilmeli, hasta hakları gözardı edilmeden, cinsiyet hiyerarşisi yaratmadan genital yapının korunması ve cinsel kimliğin gelişmesine yardımcı olunması amaçlanmalıdır.

Kaynaklar:

1. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA, LWPES/ESPE Consensus Group: Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child* 2006; 91:554-563.
2. Jost A. Recherches sur la différenciation sexuelle de l'embryon de lapin. III. Role des gonades foetales dans la différenciation sexuelle somatique. *Arch Anat Microsc Morph Exp* 1947; 36:271-315.
3. MacLaughlin DT, Donahoe PK. Sex determination and differentiation. *N Engl J Med* 2004; 350:367-378.
4. Park SY, Jameson JL. Minireview: transcriptional regulation of gonadal development and differentiation. *Endocrinology* 2005; 146:1035-1042.
5. Slowikowska-Hilczek J, Romer TE, Kula K. Neoplastic potential of germ cells in relation to disturbances of gonadal organogenesis and changes in karyotype. *J Androl* 2003; 24(2):270-278.

6. Paris F, Jeandel C, Servant N, Sultan C. Increased serum estrogenic activity in three newborns with ambiguous genitalia: A potential consequence of prenatal exposure to environmental endocrine disruptors. *Environmental Research* 2006; 100:39-43.
7. Speiser PW: Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30:31-59.
8. Warmann S, Roth C, Gluer S, Fuchs J. Congenital adrenal hyperplasia associated with maternal pregnancy luteoma and the Antley-Bixler syndrome. *J Pediatr Surg* 2000; 35:528-530.
9. MacLaughlin DT, Donahoe PK. Mechanisms of Disease: Sex determination and differentiation. *N Engl J Med* 2004; 350:367-378.
10. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001; 16:972-978.
11. Hiort O, Reinecke S, Thyen U, Jurgensen M, Holterhus PM, Schon D, Richter-Appelt H. Puberty in disorders of somatosexual differentiation. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16 Suppl 2:297-306.
12. Özbey H, Temiz A, Salman T: Point of technique: A simple method for measurement of penile length in newborns and infants. *BJU Int* 1999; 84:1093
13. Snodgrass W. Tubularized incised plate urethroplasty for distal hypospadias. *J Urol* 1994; 151: 464-469.
14. Elder JS, Duckett JW, Snyder HM. Onlay island flap in the repair of mid and distal hypospadias with chordee. *J Urol* 1987; 138: 376-379.
15. Bracka A. Hypospadias repair: The two-stage alternative. *Br J Urol* 1995; 76: 31-41
16. Özbey H, Darendeliler F, Kayserili H, Korkmazlar Ü, Salman T. Gender assignment in female congenital adrenal hyperplasia: a difficult experience. *BJU Int* 2004; 94:388-91
17. Diamond M, Sigmundson HK. Sex reassignment at birth. Long-term review and clinical implications. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151:298-304.
18. Bocklandt S, Vilain E. Sex differences in brain and behavior: hormones versus genes. *Adv Genet* 2007; 59:245-266
19. Dewing P, Chiang CW, Sinchak K, Sim H, Fernagut PO, Kelly S, Chesselet MF, Micevych PE, Albrecht KH, Harley VR, Vilain E. Direct regulation of adult brain function by the male-specific factor SRY. *Curr Biol* 2006; 16(4):415-420
20. Dewing P, Shi T, Horvath S, Vilain E. Sexually dimorphic gene expression in mouse brain precedes gonadal differentiation. *Brain Res Mol Brain Res* 2003; 118(1-2):82-90
21. Reiner WG. Gender identity and sex-of-rearing in children with disorders of sexual differentiation. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18(6): 549-533
22. Kipnis K, Diamond M. Pediatric ethics and the surgical assignment of sex. *The Journal of Clinical Ethics* 1998; 9:398-410
23. Rationale for gender assignment. Meyer-Bahlburg HFL. *The Endocrinologist* 2003; 13:224-226