



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

CİNSEL GELİŞİM BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARDA TEDAVİ YÖNETİMİ

İlknur BANLI CESUR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ünal ZORLUDEMİR

ADANA- 2011

TEŞEKKÜR

Çocuk cerrahisi uzmanlık eğitimimde büyük emekleri olan Prof. Dr. Işık OLCAY, Prof. Dr. Ünal ZORLUDEMİR, Prof. Dr. Erbuğ KESKİN, Prof. Dr. Hasan OKUR, Prof. Dr. Recep TUNCER, Doç. Dr. H. Serdar İSKİT ve Doç. Dr. Murat ALKAN'a teşekkür ederim.

Eğitim çalışmalarında bana destek olan kıdemlilerim Uzm. Dr. Nilüfer SIRÇA, Uzm. Dr. Merdan TÜRKER, Uzm. Dr. Emre HOŞVER, Uzm. Dr. A. Gökhan GÜLER ile Dr. Zerrin ÖZÇELİK, Dr. Cemal PARLAKGÜMÜŞ ve Dr. Selcan TÜRKER'e teşekkür ederim.

Çocuk Cerrahisi Servisinde çalışmalarım sırasında gece-gündüz desteklerini esirgemeyen, başta servis sorumlu hemşiresi Refiye ÖZGEN olmak üzere tüm hemşire ve personellere teşekkür ederim.

Ameliyatlarda bizlere daima yardımcı olan ameliyathane hemşireleri Saliha BAKİ ve Ayşe APBAK ile ameliyathane teknisyenleri Hurşit AKÇALI, Oktay GÜLEKEN ve Mehmet ÖZDEMİRCİOĞLU'na teşekkür ederim.

Tez hazırlanırken her aşamada desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Ünal ZORLUDEMİR'e teşekkür ederim.

Asistanlık dönemim boyunca daima destek olan hayat arkadaşım İzzet CESUR ve biricik oğlum Cengiz Han CESUR'a, annelerim Emine BANLI ve Kadriye CESUR'a teşekkür ederim.

Dr. İlknur BANLI CESUR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	III
ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
KISALTMA LİSTESİ	V
ÖZET	VI
ABSTRACT.....	VII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Androjen ve Reseptörleri	4
2.2. Cinsiyet Gelişim Bozukluğu Patofizyolojisi ^{1,7}	4
2.2.1. Dişi Psödohermafroditizm	5
2.2.2. Erkek Psödohermafroditizm ^{1,7,8}	6
2.3. Tanısal Değerlendirme.....	11
2.3.1. Dişi Psödohermafroditizm	14
2.3.2. Erkek Psödohermafroditizm ^{1,5,8,9,11,37-39}	15
2.3.3. Kromozom Anomalileri.....	15
2.4. İlaç Tedavisi ^{3,43}	16
2.5. Cerrahi işlemler.....	17
2.5.1. Endoskopik Değerlendirme	17
2.5.2. Kız Cinsiyeti Kazandırılması İçin Rekonstrüksiyon	17
2.5.3. Erkek Cinsiyeti Kazandırılması İçin Rekonstrüksiyon ^{38,49-52}	19
3. HASTALAR ve YÖNTEM	21
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇLAR.....	38
7. KAYNAKLAR	40
8. ÖZGEÇMİŞ	47

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo nu.</u>	<u>Sayfa nu.</u>
Tablo 1. Dişi psödohermafroditizm nedenleri	5
Tablo 2. Erkek psödohermafroditizm nedenleri	7
Tablo 3. Cinsiyet karışıklığı olan hastalarda tanı yöntemleri	13
Tablo 4. Hastaların başvuru yaşları	23
Tablo 5. Hastaların tanıları	23
Tablo 6. Hastaların tanılarına göre başvuru yaşları	24
Tablo 7. Hastaların başvuru nedeni	24
Tablo 8. Dişi psödohermafroditlerde etiyoloji	24
Tablo 9. Erkek psödohermafroditlerde etiyoloji	25
Tablo 10. Tanı gruplarına göre fallus uzunluğu	25
Tablo 11. Hastaların karyotip analizleri	26
Tablo 12. Palpe edilen gonadlar ve yerleri	26
Tablo 13. Genitogram sonuçları	26
Tablo 14. Endoskopi sonuçları	27
Tablo 15. Ailelerin verdiği isimler	27
Tablo 16. Tanı gruplarına göre CAK'ın vermiş olduğu cinsiyet kararı	28
Tablo 17. Kız yönünde düzeltici ameliyat edilenler	28
Tablo 18. Erkek yönünde düzeltici ameliyat edilenler	29
Tablo 19. Kız cinsiyet yönünde düzeltici ameliyat yaşları	29
Tablo 20. Erkek cinsiyet yönünde düzeltici ameliyat yaşları	29

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil nu.</u>	<u>Sayfa nu.</u>
Şekil 1. İç ve dış genital organların gelişimi I.....	2
Şekil 2. İç ve dış genital organların gelişimi II	3
Şekil 3. Adrenal kortekste glukokortikoid, mineralokortikoid ve seks steroidlerinin sentezi	4
Şekil 4. DPH genitogramı	13
Şekil 5. Dişi psödohermafrodit.....	14
Şekil 6. Ameliyat sonrası DPH.....	18

KISALTMA LİSTESİ

17-OHP	: 17 Hidroksiprogesteron
AIS	: Androgen Insensitivity Syndrome
CAK	: Cinsiyet Araştırma Konseyi
CGB	: Cinsiyet Gelişim Bozukluğu
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHT	: Dihidrotestosteron
DOC	: Deoksikortizol
DPH	: Dişi Psödohermafrodit
DSD	: Disorders of Sexual Development
EPH	: Erkek Psödohermafrodit
KAH	: Konjenital Adrenal Hiperplazi
MGD	: Mikst Gonadal Disgenezi
MIF	: Müllerian Inhibiting Factor
SRY	: Sex Determining Region Y
T	: Testosteron
TDF	: Testis Determining Factor

ÖZET

Cinsel Gelişim Bozukluğu Olan Çocuklarda Tedavi Yönetimi

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 2002-2009 yıllarında cinsel gelişim bozukluğu tanısı konan hastaların tanı ve tedavi uygulamalarını değerlendirmektir.

Hastalar ve yöntem: Dosya bilgileri geriye doğru incelenerek, hastaların başvuru yaşı, başvuru nedeni, fizik muayene bulguları, tanısı, laboratuvar değerleri, kromozom analizi sonuçları, ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme, genitogram, endoskopi bulguları, gonad biyopsileri, 'Cinsiyet Araştırma Konseyi' kararları ve cerrahi tedavileri değerlendirmeye alındı.

Bulgular: Toplam 36 hastanın yaş ortalaması 39 aydı. Hastaların % 66,6'sı iki yaşından küçüktü, en sık başvuru nedeni cinsiyet belirsizliği idi, yarından fazlası dişi psödohermafrodit (% 61,1), diğerleri erkek psödohermafrodit (% 33,33) ve mikst gonadal disgenezi (% 5,55) idi. Etiyolojik neden dişi psödohermafroditlerin % 95,4'ünde 21-hidroksilaz enzim eksikliği idi. Erkek psödohermafroditlerin % 58,3'ünde etiyolojik neden belirlenemedi. Genitogram ve endoskopik inceleme çok yararlı görüntü yöntemleriydi. Hastaların % 22,2'sinde ailenin verdiğiinden farklı bir isim değişikliğine geçildi. Kız yönünde düzeltici ameliyat yaşı ortalama 44,7 aydı; bu hastaların % 47'si iki yaş öncesinde ameliyat edildi, 12'sine (% 33,3) tek aşamalı kliterovajinoplasti yapıldı. Kız cinsiyet kararı verilen 27 hastanın beşinde yüksek tip vajinal açılım nedeni ile safhalı ameliyat gerçekleştirilerek önce kliteroplasti yapıldı, vajinoplastileri ergenlik dönemine bırakıldı.

Sonuç: Cinsel gelişim bozukluklarında cinsiyet kararı, bir dizi laboratuvar ve görüntü incelemesinin multidisipliner bir çalışma ile gerçekleştirilmesi sonucunda, anne ve baba ile işbirliği içinde verilir. Cerrahinin zamanlaması konusunda klinik tartışmalar sürmekle birlikte, kısa ürogenital sinüse ve alçak konumlanmış vajina açılımına sahip hastalarda erken cerrahinin sonuçları olumludur.

Anahtar Kelimeler: Ambigius genitale, cinsel gelişim bozukluğu, interseks, konjenital adrenal hiperplazi, vajinoplasti.

ABSTRACT

Treatment Management of Childrens With Sexual Development Disorders

Aim: The aim of this study is to evaluate the diagnostic and therapeutic applications of the patients with sexual development disorders, who were followed at Çukurova University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Surgery, between 2002 and 2009.

Patients and Methods: We analyzed the files of patients retrospectively by taking into account their age of admission, reason of application, findings of physical examination, diagnosis, laboratory results, chromosome analysis, ultrasonography, magnetic resonance imaging, genitogram, endoscopic findings, gonad biopsies, decisions of 'gender research council' and surgical treatments.

Results: The average age of 36 patients was 39 months. Of the patients 66.6% was younger than the age of two. The most frequent reason of applications was gender ambiguity and more than half of the patients were female pseudo hermaphrodite (61.1%) and others were male pseudo hermaphrodite (33,33%) and mixed gonadal dysgenesis (5.55%). Etiological cause was 21-OH deficiency at the 95.4% of female pseudo hermaphrodite patients. Etiology was unknown at the 58.3% of male pseudo hermaphrodite patients. Genitogram and endoscopical examinations were useful diagnostic methods. First name of the 22.2% of patients was changed. Average age of the female corrective surgery was 44.7 months. Of these patients 47% was operated before two-year-age and 12 of them (33.3%) were operated as single stage clitero-vaginoplasty. Due to high type of vaginal opening, among 27 patients whom their gender was decided as girl, five of them had two-stage procedure: Cliteroplasty was performed and vaginoplasty was left to adolescence.

Conclusion: Gender of the patients with sexual development disorders is decided with a multidisciplinary series of laboratory and imaging study, in cooperation with the parents. Timing of surgery debatable but results of early surgery for short urogenital sinus and low vaginal opening is favorable.

Keywords: Ambiguous genitale, disorders of sexual development, intersex, congenital adrenal hyperplasia, vaginoplasty.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

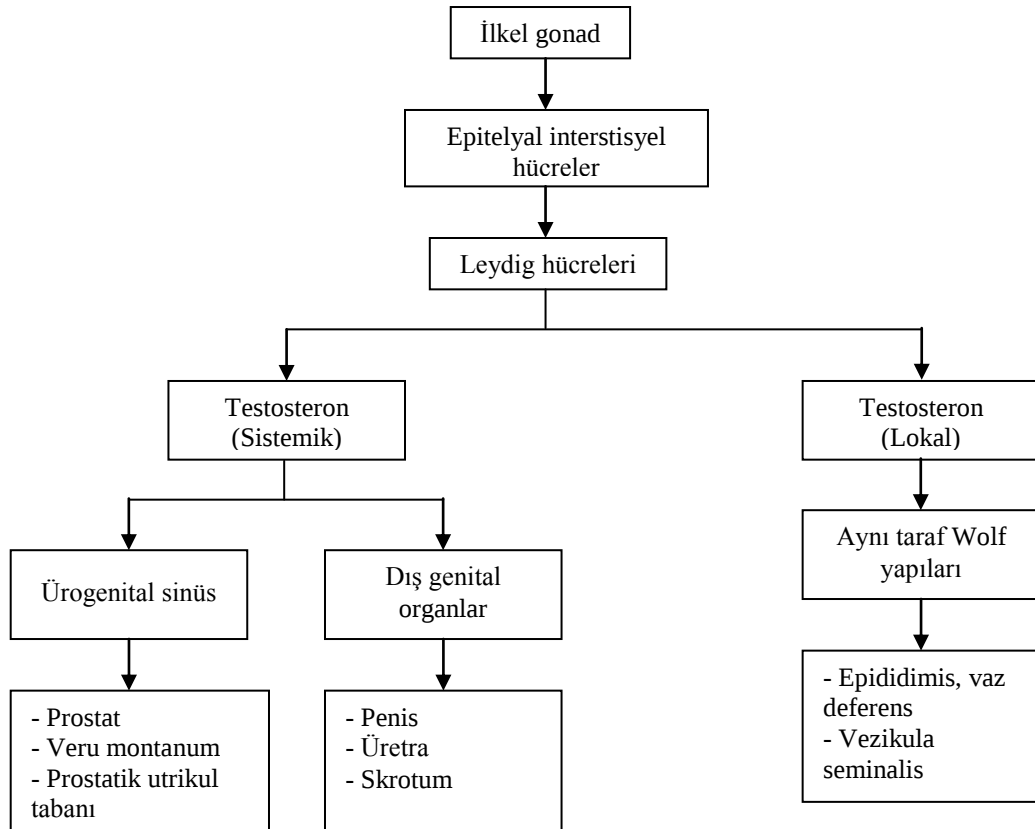
Cinsel gelişim bozukluğu (CGB) az rastlanan bir durum olup, tanı ve tedavi sorunları halen devam etmektedir. Tanı ve tedavideki gecikme ve yanlışlıklar bazı hastalarda daha yenidoğan döneminde yaşam kaybı ile, bazılarında ise önemli psikolojik, sosyal, hatta organik bozukluklarla sonuçlanmaktadır.

Cinsel gelişim bozukluğu olan bir hastanın yönetiminde tanı ve tedavi için multidisipliner çalışma gerekir. Çocuk cerrahı, çocuk endokrinolojisti, çocuk psikiyatristi, genetik uzmanı ve adli tıp uzmanı iyi bir iş birliği yaparak hastanın tanı ve tedavi yönetimini birlikte gerçekleştirmelidir. Bu hastaların tanısı en kısa zamanda konmalı, çocuk, cinsel kimlik gelişimi tamamlanmadan en uygun cinsiyet kararıyla yetiştirilmelidir. Buna rağmen, cinsiyet karışıklığı olan hastaların cerrahi tedavi zamanında görüş birliği yoktur. Bu hastalarda cerrahi tedavinin amacı, mümkünse fertil de olacak şekilde, uygun fonksiyon ve görünüme sahip genital yapının oluşturulmasıdır.

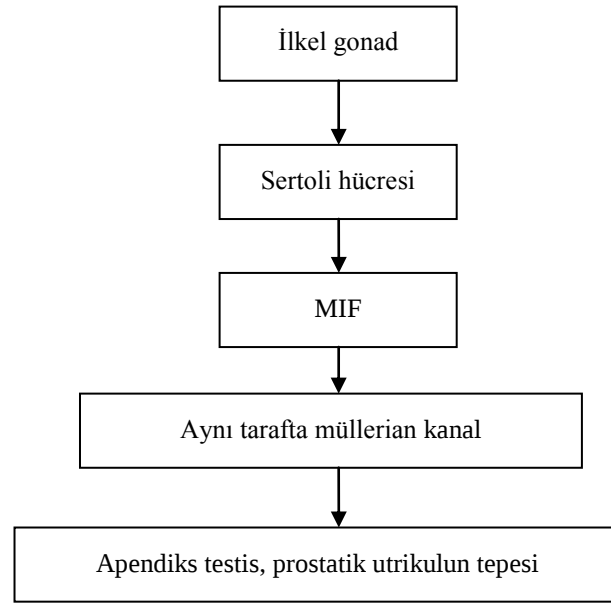
Bu çalışmada, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 2002-2009 yıllarında cinsel gelişim bozukluğu tanısı konan ve cerrahi girişimleri gerçekleştirilen hastaların tanı ve tedavi uygulamalarını değerlendirmek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Farklı cinsiyetlerin gelişimi, moleküler ve morfolojik bir dizi olay sonucu oluşur. Bunun ilk şartı ise, gelişen embriyonun normal bir kromozomal yapıya sahip olmasıdır. Erkek ve dişi üreme organlarının geliştiği tübüler yapılar embriyoda kısa bir süre beraberdirler. Testis dokusunun bulunmadığı ortamda müllerian kanallardan uterus, fallop tüpleri ve vajenin üst üçte birlik kısmı kendiliğinden oluşur. Wolf kanallarından epididimis, vaz deferens ve vezikula seminalisin gelişebilmesi için testosteron gereklidir. Fetal testiste Sertoli ve Leydig hücrelerinin oluşumunun ardından erkek yönünde farklılaşma için iki önemli ürün gereklidir: Müllerian kanalların gelişimini durduran madde ‘müllerian inhibiting factor’ (MIF) ve testosteron, Wolf kanallarından gelişecek yapıların gelişimini uyarırlar (Şekil 1-2).¹⁻³



Şekil 1. İç ve dış genital organların gelişimi I¹



Şekil 2. İç ve dış genital organların gelişimi II¹

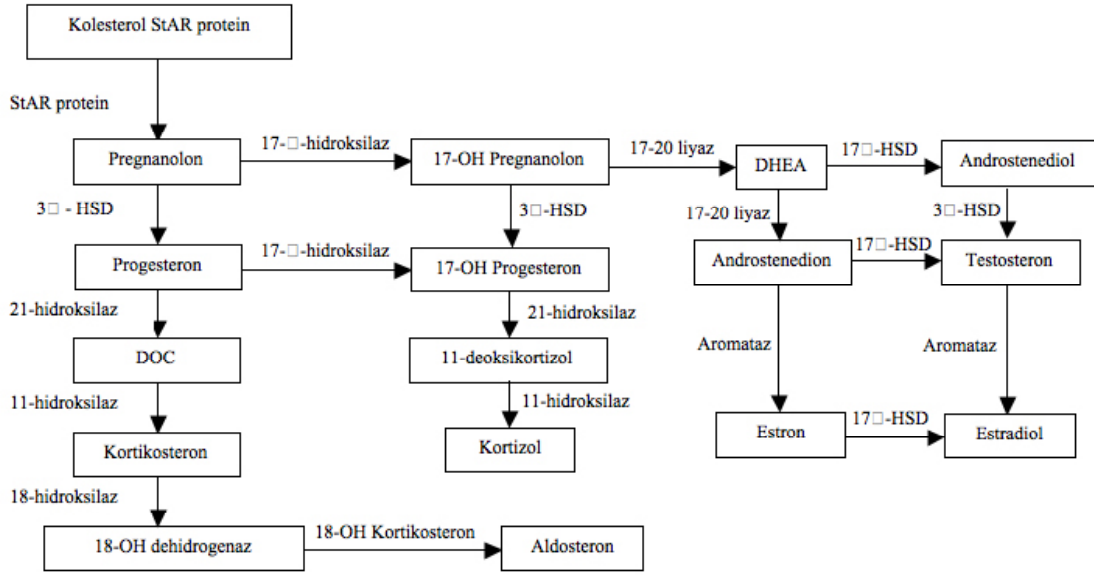
Dış genital yapılar kendiliğinden klitoris, labium minus ve majuslara dönüşürken, fallus ve skrotuma dönük farklılaşma için testosteronun 5-alfa redüktaz ile dihidrotestosterona (DHT) çevrilmesi gereklidir. Fallus uzayarak penisi, ürogenital kıvrımlar birleşerek penil üretrayı ve labioskrotal kabartılar orta çizgide kaynaşarak skrotumu oluştururlar. Östrojenin cinsel gelişim üzerindeki etkisi hala tam olarak bilinmemektedir. Overler olmasa da fetüs dişi yönünde farklılaşabilir.

Gonadın testis ya da over şeklinde gelişeceğini belirleyen faktör Y kromozomudur. Y kromozomu varlığında kişi erkek cinsiyete sahip olurken, yokluğunda dişi cinsiyet oluşmaktadır. Y kromozomu küçük akrosentrik bir kromozomdur. Psödootozomal ve Y'ye özgü bölgeler olmak üzere iki kısmı vardır. Y'ye özgü bölgede 'testis determining factor' (TDF) lokusu yer alır. Kromozomal yapısı 46 XY olan dişi ve erkek fenotipli hastaların karşılaştırılması ile TDF bölgesi iyice daraltılarak en sonunda SRY (*sex determining region Y*) geni izole edilmiştir.^{4,5}

X kromozomu üzerinde SRY ile homoloji gösteren bir gen bulunamamıştır. SRY geni psödootozomal bölge sınırında yer almaktadır. Gen ürünü çift zincirli, DNA'ya bağlanma yeteneği olan ve DNA'yı 70-80 derece katlayan bir proteindir. Bu sayede cinsel farklılaşmada etkili diğer bazı genlerin birbirlerine yaklaşmalarına veya uzaklaşmalarına sebep olarak fonksiyonlarını etkilediği düşünülmektedir.

2.1. Androjen ve Reseptörleri

Testosteron kolesterolden sentezlenerek leydig hücrelerinden salınan birincil androjenik steroiddir (Şekil 3). Hedef organ, testosteron ve onun indirgenmiş etkin ürünü DHT'ye reseptörleri ile yanıt verir. X kromozomundaki reseptör gende bir silinme veya nokta mutasyonlar androjen duyarsızlığına neden olur ve bu bozukluk tip 1 erkek yalancı hermafroditizmle sonuçlanır ki, en ağır durumdur ve testiküler feminizasyon olarak adlandırılır.⁶ Testosteronun DHT'ye redüksiyonu 5-alfa redüktaz ile katalize edilir ve bu enzim 19. kromozomda yer alan bir gen tarafından kodlanır. Gendeki anomaliler sonucunda tip 2 erkek yalancı hermafroditizm görülebilir. Bu hastalarda ileri derecede penoskrotal hipospadias, bifid ve prepenil skrotal deformiteler bulunur. Ayrıca MIF geni sorunlu hastalar normal erkek olmalarına karşın, müllerian yapılar ortadan kalkmamıştır ve genellikle testisler inmemiştir.^{1,7}



Şekil 3. Adrenal kortekste glukokortikoid, mineralokortikoid ve seks steroidlerinin sentezi⁸

2.2. Cinsiyet Gelişim Bozukluğu Patofizyolojisi^{1,7}

Genital fenotiplerdeki belirsizliği üç ana başlık altında toplayabiliriz:

- Genotipi dişi olan ve aşırı androjenik etki altında kalanlar
- Genotipi erkek olup yetersiz androjenik etki altında olanlar
- Eksik, yetersiz veya asimetrik gonadal farklılaşmaya yol açan kromozom bozuklukları.

2.2.1. Dişi Psödohermafroditizm

Dişi psödohermafrodit (DPH) terimi, kromozom yapısı 46 XX olup, gonadları normal over yapısı gösteren, ancak dış genital yapısı değişik derecelerde virilize bireyleri tanımlar. Kromozom yapısı 46 XX olup normal over dokusu olan fetüsün virilizasyonu ya fetüsün adrenal bezinden kaynaklanan androjen artışı, ya da plasenta yoluyla fetüse geçen maternal androjenler ile gerçekleşir. Her iki durumda da androjenler dış genital organın değişik derecelerde virilizasyonuna neden olur. Ağır virilizasyon, skrotum oluşturacak şekilde tam labial füzyon ve penil üretra oluşumunu ortaya çıkarır. Hafif virilizasyon, klitoriste hafif büyümenin yanı sıra, labial kıvrımların hafif posterior füzyonuna neden olur. Androjenler, müllerian kanal (uterus ve tüpler) ve overlerin gelişimini etkilemez. Ayrıca dolaşımdaki androjenler Wolf kanalı gelişimi için de yetersiz olduğundan, bu yapıya ait gelişim de mevcut olmaz.^{7,9,10}

Nadiren bazı multipl konjenital gelişimsel anomaliler de dişi fetüsün dış genital organında virilizasyona neden olabilmektedir. Bu grup “*non-hormonal dişi psödohermafrodit*” olarak tanımlanmaktadır. Tablo 1’de DPH nedenleri özetlenmiştir.

Tablo 1. Dişi psödohermafroditizm nedenleri⁸

1. Fetal kaynaklı androjen artışı
A. Konjenital adrenal hiperplazi
- 21 hidroksilaz eksikliği
- 11 beta hidroksilaz eksikliği
- 3 beta hidroksi steroid dehidrogenaz eksikliği
2. Maternal kaynaklı androjen artışı
A. Annenin virilize edici ilaç kullanımı (danazol, progesteron türevleri)
B. Annede virilize edici hastalık olması
- Over tümörleri
- Adrenal tümörleri
C. Plasental aromataz eksikliği
3. Hormonal olmayan nedenler
- Multipl konjenital anomalilerle birlikte olan DPH (Fraser sendromu)

Hastaların % 90-95’inde 21 hidroksilaz enzim eksikliği vardır ve bunun eksikliği sonucunda kortizol yeterince üretilemez. Bu da ACTH sekresyonunda artışla sonuçlanır.

Böbrek üstü bezleri sürekli olarak uyarılır ve bunun etkisiyle adrenal kortekste hiperplazi gelişir. Böylece enzim bozukluğundan önceki biyosentez basamaklarındaki ürünler (17 hidroksi progesteron, DHEA, testosteron ve progesteron) artar. Birlikte sentezlenen melanosit üreten hormonun da çoğalması ile genital organların derisi ve meme areolaları koyulaşır. Böbrek üstü bezleri gebeliğin 11. haftasında farklılaştığından ve dışı iç üreme organları 11. haftaya kadar normal gelişmiş olduğundan, aşırı sentez dış genital organları daha çok etkiler. Overler, uterus ve tüpler normaldir. Ancak vajen perineye ulaşamaz ve erkek tipinde gelişim gösteren üretraya açılır. Bu bağlantı sıklıkla dış sfinktere yakın ya da onun distalindedir. Aşırı derecede erkeksi görünüm kazanmış hastalarda proksimalde mesane boynuna daha yakındır. Dış genital yapılar değişik klitoris büyümesi ile karakterizedir. Bu büyüme en hafiften en şiddetliye kadar değişebilmektedir. Labium ya labioskrotal katlantıları oluşturmak üzere erkekleşmiş, ya da skrotal birleşim halini almıştır. Overlerin normal olmasından dolayı gonadlar hiçbir zaman labioskrotal katlantıya kadar inmez veya skrotum ile birleşmez. Bu nedenle iki taraflı inmemiş testisi olan bir çocukta Y kromozomunun varlığını ya da yokluğunu belirlemek için mutlaka karyotip analizi yapılmalıdır. Konjenital adrenal hiperplazi (KAH)'nin bütün tipleri otozomal resesif kalıtım gösterir.

2.2.2. Erkek Psödohermafroditizm^{1,7,8}

Gonadın testis (fonksiyonel/normal veya hatalı/rudimenter), genital yapıların maskülinizasyonunun ise yetersiz (*undervirilized male*), belirsiz veya tamamen dışı karakterde olduğu hastaları kapsayan bir terimdir.¹¹ Karyotip 46 XY yapısındadır.¹² İnternal genital yapılar değişik derecelerde Wolffian veya müllerian özellik gösterebilir. Erkek psödohermafroditizmin etiyolojik nedenleri Tablo 2'de sıralanmıştır.

Tablo 2. Erkek psödohermafroditizm nedenleri⁸

1. Testiküler farklılaşmada defektler (disgenetik EPH) - Y kromozomu kısa kol delesyonu - XY pür gonadal disgenezi (Swyer sendromu) - SRY ekskresyonunda defekt - SRY etkisinde defekt - Multipl konjenital anomalilerle birlikte XY gonadal disgenezi - Embriyonik testiküler regresyon sendromu (XY gonadal agenezi) - Terminal 10 q delesyonu
2. Testiküler hormon yapımında defektler - Leydig hücre aplazisi, hipoplazi, LH/HCG reseptör defektleri - MIF sentez bozuklukları veya cevapsızlığı (persistan müllerian kanal sendromu) - Testosteron biyosentez bozuklukları
A. Diğer adrenal steroidlerin yapım bozukluğu ile beraber görülenler - 20-22 desmolaz (StAR) eksikliği - 3 beta hidroksi steroid dehidrogenaz eksikliği - 17 alfa hidroksilaz eksikliği
B. Yalnızca androjen sentezini etkileyenler - 17-20 liyaz eksikliği - 17-ketoreduktaz eksikliği
3. Androjen metabolizmasındaki diğer bozukluklar - 5 alfa redüktaz eksikliği
4. Androjene cevap bozuklukları (androjen insensitivity syndrome: AIS) (androjen reseptörü ve postreseptör düzeyindeki defektler) - Komplet AIS (testiküler feminizasyon) - İnkomplet AIS (Reifenstein sendromu),
5. Diğerleri: - Gebelikte ilaç kullanımı (ketokonazol, flutamide) - Dismorfik sendromlarla birlikte görülen (Fraser sendromu, Meckel sendromu gibi)
6. İdiyopatik

Tam gonadal disgenezi 46 XY’de normal gelişmiş dişi iç ve dış genital organlar ve iki taraflı fibröz yapıda (*streak*) gonadlar vardır. Hastalar gecikmiş puberte veya adet görememe nedeni ile başvururlar. Bunların dışında herhangi bir yakınmaları yoktur. Meme gelişimi olmaz. Serum gonadotropin düzeyleri çok yüksek, östradiol düzeyleri

düşüktür. Artmış LH androstenodion salınımına neden olduğundan, testosteron düzeyi normal bulunabilir. Tam gonadal disgenezili hastaların gonadlarının histopatolojik incelemesinde follikül olmayan ve fibröz doku artışı gösteren bir yapı vardır. Bu gonadların incelemesinde dejenere olmuş follikül benzeri yapılara rastlanabileceği gibi, nadiren sağlam primordial folliküller de olabilir. Tam gonadal disgenezili 46 XY hastaların yaklaşık % 30'unda germ hücreli tümör gelişimi bildirilmiştir. En sık görülen tip gonadoblastomdur.^{7,13-16}

Kısmi gonadal disgenezi 46 XY'de testis farklılaşması kısmen gerçekleşmiştir. Dış genital organ yapısı tam gelişmiş erkekten, tam gelişmiş dişi genital organına uzanan yelpazenin herhangi bir noktasında yer alabilir. Gonadlar genellikle karın içi yerleşimlidir. İç genital organlarda hem müllerian, hem de Wolffian kanal yapılarına rastlanabilir. Gonad histolojisinde genelde iki yapı hakimdir. Bunlardan birincisinde bir tarafta '*streak gonad*', diğer tarafta disgenetik testis, ikincisinde ise iki taraflı disgenetik gonad yapısı vardır. Tam gonadal disgenezide olduğu gibi, *streak gonad* over benzeri yapılar ve yaygın fibrozis içerir. Disgenetik testiste seminifer tübüllerin yapı bozukluğu, germ hücrelerinin yokluğu ve sıklıkla tunika albuginea yokluğu dikkat çeker. Bazı hastalarda hem disgenetik testis, hem de *streak over* aynı tarafta olabilir (ovotestis). Bu hastalarda da germ hücre tümör riski yaşla paralel olarak artar.¹⁷

Leydig hücre aplazisi veya hipoplazisinde LH/HCG reseptöründe defekt vardır. LH reseptör geni ikinci kromozom üzerindedir. Bu gende değişik mutasyon ve delesyonlar tanımlanmıştır. Hastalarda dış genital yapılar normal dişi veya hafif virilize dişi görünümündedir. Wolffian yapılar, epididimis ve vas deferens hipoplaziktir. Ürogenital sinüs ile kör bir vajinal poş bulunur. Testisler karın içinde veya labial yerleşimlidir. Sertoli hücreleri ve MIF yapımı normal olduğundan müllerian yapılar bulunmaz. Hastalar, prepubertal dönemde kız çocukta labia içinde gonad palpe edilmesi ile veya kız çocukta pubertede meme gelişiminin olmaması ile fark edilirler. Parsiyel formları cinsiyet karışıklığı ile gelebilirler. Plazma testosteron düzeyi dişi düzeylerindedir. Özellikle LH düzeyi yüksektir. HCG uyarısına testosteron cevabı yok ya da yetersizdir. Testislerin histolojik incelemesinde intertübüler alanlarda Leydig hücreleri yoktur ya da yetersizdir. Sertoli hücreleri normaldir. Seminifer tübüllerde hyalinizasyon ve spermatogenezde duraklama izlenir. Hastalığın geçişi erkek cinsiyetle sınırlı otozomal resesiftir.^{7,13-16}

MIF sentezi veya etkisindeki bozukluklarda (persistan müllerian kanal sendromu, *hernia uterina inguinale*) dış genital yapılar normal erkek görünümündedir. Hastalar genellikle inmemiş testis ya da inguinal herni nedeni ile ameliyat edilirken, Wolffian yapıların yanı sıra müllerian yapıların (uterus, tek taraflı fallopian tüp) da saptanması ile ortaya çıkar. Müllerian yapıların gelişim derecesi değişkendir ve asimetric olabilir. Testisler genellikle inmemiştir. Bu testislerde malign dejenerasyona eğilim artmıştır. MIF geni 19. kromozomda haritalandırılmıştır. Hastaların % 50'sinde bu gende mutasyon vardır. Geçiş erkek cinsiyetle sınırlı otozomal resesiftir.^{18,19}

Testosteron biyosentez bozukluklarının hepsinde de otozomal resesif geçiş vardır, müllerian kanallar regrese olmuştur:^{1,5,20}

- 20-22 desmolaz eksikliğinde dış genital yapılar kız görünümündedir, Wolffian yapılar yeterince iyi gelişmemiştir, testisler karında, inguinal kanalda veya labiumlarda olabilir. Kör bir vajinal poş vardır. Tanıda tüm steroid hormon düzeyleri düşüktür. Bu hastalar genellikle infertildir ve testislerde neoplastik değişime eğilim artmıştır.
- 3 beta hidroksi steroid dehidrogenaz eksikliğinde Wolffian yapılar normaldir. Pubertede androjenlerin periferde östrojene dönüşümü ile jinekomasti gelişebilir.
- 17 alfa hidroksilaz eksikliğinde pubertede seks steroidleri yapılamayacağından sekonder seks karakterleri gelişmez.
- 17 ketosteroid redüktaz eksikliğinde hafif kliteromegali, posterior labioskrotal füzyon, inmemiş testis olabilir. Hastaların çoğu kız olarak yetiştirilirler.
- 5 alfa redüktaz enziminin iki tipi vardır. İzoenzim 1 defektinde mikropenis, hipospadias gibi hafif klinik bozukluk bulunur. İzoenzim 2'nin eksikliğinde küçük bir fallus, kordi, bifid skrotum, perineoskrotal hipospadias, ürogenital sinüs ve kör bir vajinal poş vardır. Testisler inguinal kanalda veya labial kıvrımlarda palpe edilirler ve histolojileri normaldir. Geçiş erkek cinsiyetle sınırlı otozomal resesiftir.
- Testiküler feminizasyonda (tam AIS) dış genitaler tamamen dişi görünümündedir.⁷ Seksüel kıllanma yoktur. Genellikle kısa, bazen ise normal derinlikte kör sonlanan bir vajen bulunur. Müllerian yapılar genellikle yoktur, ama bazen az gelişmiş müllerian yapıların da olduğu bildirilmiştir. Wolffian yapılar

ait kalıntılar da bulunabilir. Puberte döneminde testislerin ve az da olsa periferde aromatzasyon ile sentezlenen östrojenin etkisi ile feminizasyon tam gelişir.

Kısmi AIS (Reifenstein sendromu) spektrumu çok geniş olup, infertil erkek sendromundan, tamamen dişi görünümüne kadar değişen geniş bir yelpazesi vardır. Androjen direncinin derecesine göre; hafif kliteromegali, hafif posterior labial füzyonlu dişi görünümü, ambigius görünüm, mikropenis, hipospadias ve inmemiş testislerle karakterize az gelişmiş erkek görünümü veya fenotipi normal infertil erkek şeklinde olabilir.²¹

Mikst gonadal disgenetizmi hastaların % 40'ı 46 XY, geri kalanı 45 XO/46 XY karyotipindedir.^{9,22,23} Gonadlar asimetriktir. Genellikle bir tarafta küçük disgenetik testis, karşı tarafta da *streak* bir gonad vardır.²³ Testisler inguinal kanalda veya skrotal kıvrımlar içinde palpe edilebilir.²⁴ Gerçek hermafroditlerden farklı olarak gonadlar disgenetiktir. Klinik değişken olmakla beraber, tipik hastalarda bir tarafta Wolffian yapılar ve testis vardır, müllerian yapılar yoktur, diğer tarafta ise müllerian yapılar ve *streak* gonad bulunur, Wolffian yapılar çok az gelişmiştir.^{13,14} Dış genital organlar kısmen virilizedir.²⁵ Testisler hatalı olmalarına rağmen klitorisi hipertrofiye edecek kadar testosteron salgılayabilirler. Ancak vajen perineye göç edemediğinden, üretra ve vajen girişleri ürogenital sinüs halindedir veya perineal hipospadias görünümünde olabilir. Testisler disgenetik olduğundan serum testosteron ve MIF düzeyleri düşüktür. Gonadlarda çok erken yaşlarda bile gonadoblastom veya seminom gelişme riski yüksektir. Bu risk % 25 civarında olduğundan, puberteden önce gonadların çıkarılması gerekir.^{17,26-28}

Gerçek hermafroditizmde aynı bireyde hem primordial folikülleri olan over, hem de iyi gelişmiş seminifer tübülleri olan testis dokusu vardır. Hemen hemen tüm bireylerde kuşkulu genital yapı bulunur. Sıklıkla küçük fallus, penoskrotal veya perineoskrotal hipospadias, ürogenital sinüs, labioskrotal füzyon ve kriptorşidizm olabilir. Over varlığında fallop tüpleri, testis varlığında vas deferens ve epididim gonad komşuluğundadır. Ovotestis komşuluğunda ise iki tip duktusun kombinasyonu görülebilir. Hastaların yarısında uterus vardır. Bu hastaların % 70'i 46 XX karyotipine sahiptir ve yaklaşık % 20 oranında da Y kromozomunu bulunduran mozaizm vardır.

Gonadların dağılımında ilk sırayı ovotestis alır, sonra over ve testis gelir. Over çoğunlukla solda, testis ya da ovotestis ise çoğunlukla sağ taraftadır.²⁹

2.3. Tanısal Değerlendirme

Yenidoğan bir bebekte kuşkulu genital yapı acil bir problemdir.³⁰ Kuşkulu genital yapı ile doğan bir bebeğe ailesinin yanlışlıkla tersi bir cinsiyet kararı vermesi, çoğu kez doğru cinsiyet kararında gecikme ya da yanlışlığa neden olur. Bu durum gerek aile gerekse çocuk için yaşam boyu sorun demektir.¹

Cinsel organların gelişmesi ve cinsiyetin belirlenmesi anlaşılması güç, karmaşık olaylardır.³¹ Bu karmaşık olayların incelenmesi, kuşkulu genital yapının tanısının konması ve aileye açıklanması bilgi ve deneyim gerektiren bir durumdur. Bu hastaların deneyimli endokrinolog, çocuk cerrahı, çocuk psikiyatristi ve genetikçiden oluşan bir ekip tarafından incelenip değerlendirilmesi ve en kısa sürede en doğru cinsiyet kararının verilmesi gerekir.³²

Kuşkulu genital yapıya yaklaşım ayrıntılı öykü ve dikkatli sistemik fizik muayene ile başlar. Tıbbi ekibin tüm üyeleri uyum içinde çalışmalıdır.

Öyküde annenin hamileliği sırasında özellikle ilk *trimester*de ilaç veya hormon alıp almadığı sorgulanmalıdır. Hamilelikte hidantoin kullanımı erkek fetüste 5 alfa redüktaz enzimini baskılayarak inkomplet maskülinizasyona neden olmaktadır. İlk *trimester*de progesteron alan annelerin erkek çocuklarında hipospadias bildirilmiştir. Androjen kullanımının dişi fetüste virilizasyona neden olduğu, annenin alkol alımının erkek fetüste hipoplastik penise, dişi fetüste ise kliteral hipertrofiye neden olduğu bildirilmiştir.³³

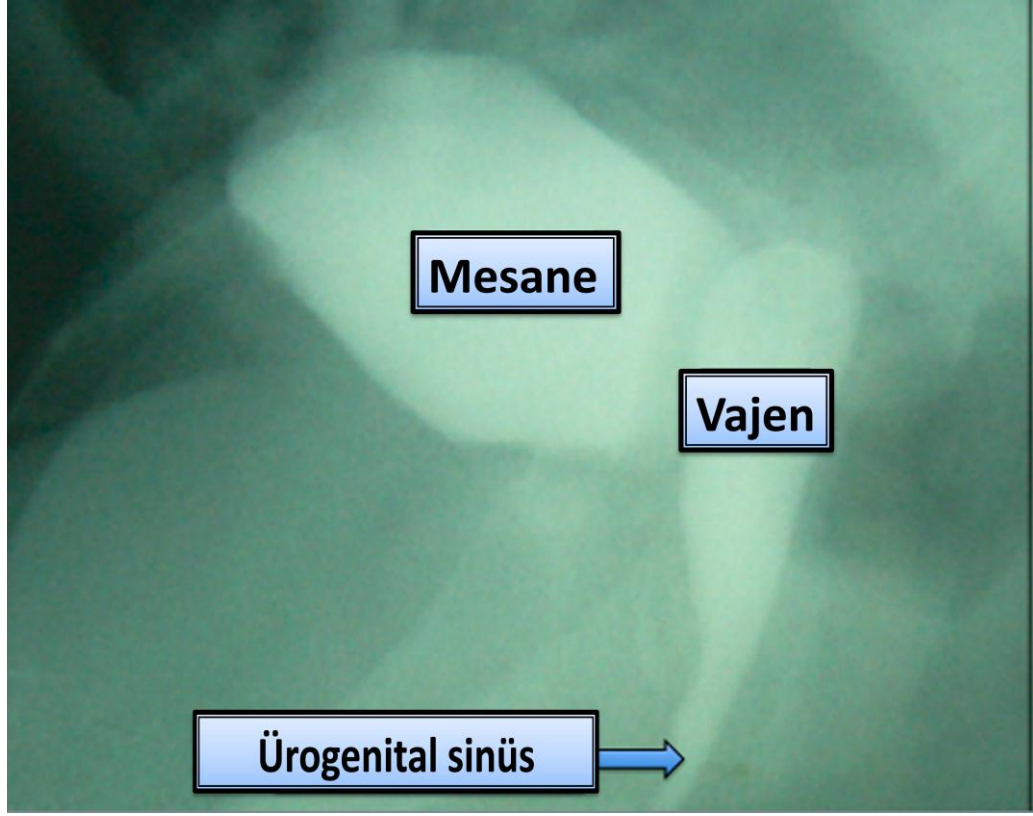
Kuşkulu genital yapıya sahip çocuklarda dikkatli bir fizik muayene yapılması şarttır. Yenidoğanda dış genital organların fenotipi, fazla veya eksik androjene maruz kalma zamanına bağlıdır. Dişi fetüs ilk *trimester*de androjen etkisinde kalmışsa labioskrotal füzyon ve ürogenital sinüsle karşılaşılır, ilk *trimester*den sonra olursa labioskrotal füzyon oluşmaz, sadece kliteromegali oluşur. Bir kız çocuğunda anüsten forsete kadar olan mesafenin, anüsten klitoris kaidesindeki mesafeye oranı 0,5'den büyükse labial füzyon işaretidir. Yenidoğan kız çocuğunda klitoris uzunluğunun 1 cm'den fazla olması kliteromegali lehinedir.

Erkek çocukta hamileliğin ilk *trimester*inde yetersiz androjen sentezi veya androjene yanıtızsızlık dış genital yapılarda yetersiz maskülinizasyona neden olur. Hamileliğin ilk *trimester*den sonraki döneminde testosteron sentezinin yetersiz olması izole mikrofalus nedenidir. Fallus uzunluğu, pubik bölgedeki yağ dokusu bastırıldıktan sonra, iyice çekilerek, pubis kemiğinden glansın tepesine kadar dorsal yüzden ölçülür. Miadında doğan erkek çocukta penis uzunluğu $3,5 \pm 0,7$ cm, penis çapı $1,1 \pm 0,2$ cm'dir.³⁴ Muayenede penis shaftının palpasyonu ile kavernöz dokunun gelişme derecesi değerlendirilir. Palpe edilen gonad yoksa dişi psödohermafroditizm olasılığı yüksektir. Gonadın varlığı erkek psödohermafroditizm lehinedir. Mevcut gonadların pozisyonu önemlidir. Palpe edilebilen her testis normal anlamına gelmez, disgenetik bir testis de palpe edilebilir. Overler genellikle intraabdominal olmakla beraber, herni kesesi içerisine prolabe olmuş olabilir. Ototestis intraabdominal bölgede, inguinal kanalda, nadiren ise labioskrotal katlantıda bulunabilir. Dış genital yapıda asimetri, mikst gonadal disgenezi işaretidir. Gonad palpe edilemeyen hastalarda rektal muayene ile uterus hissedilebilir. Kuşkulu genital yapı gösteren bir çocukta uterusun yokluğu, en azından ilk *trimester*de fonksiyonel bir testis olduğunun kanıtıdır.

Fizik muayenede kan basıncı, hidrasyon durumu, ciltte pigmentasyon varlığı dikkat edilmesi gereken diğer önemli noktalardır.

İkinci aşamada cinsiyet kromozomlarının belirleyicilerine bakılmalıdır. Bukkal *smeare*de Barr cisimciğinin boyanması (kromatin), etkin olmayan ikinci X kromozomunu gösterir. Kromozom Y'nin uzun kolunun uç bölümünün floresan incelemesi de önemlidir. Dişi psödohermafroditlerde ve gerçek hermafroditlerde çoğu kez Barr cisimciği saptanırken, erkek psödohermafroditlerde ve mikst gonadal disgenezilerde görülmez. Y kromozomunun floresan incelemesi birçok merkezde kromatin aranmasının yerini almıştır. Floresan veren Y kromozomu erkek psödohermafroditler ve mikst gonadal disgenezide gösterilirken, 46 XX hastalarda (dişi psödohermafroditler ve gerçek hermafroditler) saptanmaz.

Günümüzde bu inceleme yöntemi ile hastaların % 80-90'ında doğru cinsiyet belirlenebilir. Hızlı ilk değerlendirmenin ardından ayrıntılı öykü, genel fiziksel inceleme, kan biyokimyası, ultrasonografi, kontrastlı radyolojik çalışmalar (Şekil 4), sistoskopi, gerekirse laparaskopi, laparotomi ve gonad biyopsileri gerçek sorunu ve boyutlarını % 100'e yakın doğrulukla ortaya koyar (Tablo 3).



Şekil 4. DPH genitogramı

Tablo 3. Cinsiyet karışıklığı olan hastalarda tanı yöntemleri^{8,35}

Kromatin cisimciği araştırılması (Bukkal smear)
Kromozom Y araştırılması
Lökosit kültürü (kromozom tayini)
Elektrolit düzeyleri (Na, K)
Görüntüleme yöntemleri
- Abdomino-pelvik ultrasonografi
- Üretrosistovajinografi
- Manyetik rezonans görüntüleme
Kan steroid hormon düzeyleri
- Dehidroepiandrosteron (DHEA)
- Androstenedion
- Testosteron (T)
- Dihidrotestosteron (DHT)
- 17- hidroksiprogesteron (17- OHP)
- Kortizol
- Deoksikortikosteron (DOC)
- Renin, aldosteron

Tablo 3'ün devamı

İdrarda elektrolit ve hormon analizi
- Na, K, 17- ketosteroid
Endokrin testler (HCG)
Genital alan deri biyopsileri (androjen reseptör sayımı)
Sistoskopi
Laparaskopi
Laparotomi
Gonad biyopsileri

2.3.1. Dişi Psödohermafroditizm

Dişi psödohermafroditlerde klitoris büyümüştür, gonadlar simetrik ve karındadır. Vajen ürogenital sinüs anomalisi ile üretraya açılmıştır (Şekil 4).³⁶ Labioskrotal kıvrımlar büyümüş ve skrotuma benzemiş, bazı hastalarda skrotum oluşturacak şekilde kaynaşmıştır (Şekil 5). Serum androjen düzeyleri artmıştır. Spot serum analizinde 17 hidroksiprogesteron seviyesi tesbit edilir. Kan elektrolit düzeyleri genellikle doğumu izleyen ilk günlerde normaldir. Anneden geçen steroidlerin 5.-7. günlerde etkilerini yitirmesi ile tuz kaybettirici sorunlarda potasyum artar, sodyum azalır. Karyotip hepsinde de 46 XX'dir.



Şekil 5. Dişi psödohermafrodit

2.3.2. Erkek Psödohermafroditizm^{1,5,8,9,11,37-39}

Erkek psödohermafroditizm testosteron yetersizliğinde oluşmuşsa, testisler küçüktür ve bilateral inmemiştir. Penis küçüktür, hipospadias çoğu kez ağırdır. Bazı hastalarda dış genital yapı tamamen dişi görünümündedir.

Tam olan androjen reseptörü duyarsızlıklarında dış genital organlar tamamen dişi görünümündedir. Testisler genellikle inguinal bölgededir ve palpasyonla sert yapısı ile overden ayırt edilebilirler.

Tam olmayan reseptör duyarsızlıklarında klinik görünüm geniş bir yelpaze sergiler; penis küçüktür, değişik derecelerde hipospadias vardır, testisler küçüktür ve sıklıkla inmemiştir.

5α redüktaz eksikliği bulunan hastalarda testisler normal irilikte, simetrik ve sıklıkla da inmemiştir.⁴⁰ Ağır penoskrotal hipospadias görülür. Skrotum sıklıkla prepenil ve bifiddir. Serum testosteron ve MIF düzeyleri yüksek, dihidrotestosteron düzeyleri düşüktür.⁴¹

2.3.3. Kromozom Anomalileri

Tam gonadal disgenezilerde hastalar dişi fenotip şeklinde olup, bozuk 46 XY karyotipli bu hastalar intrauterin USG ile erken teşhis edilebilir. Müllerian yapılar mevcuttur, fakat gonadlar palpe edilemez. Testosteron ve MIF tesbit edilemez ve bu durum gonadın disgenezisine işaret eder.⁴²

Mikst gonadal disgenezili hastalar, bir tarafta hatalı gonad, diğer tarafta disgenetik testis olmak üzere asimetri ile karakterizedir. Aynı zamanda bunlar gerilememiş müllerian yapılarla sahiptir.^{10,14,15} Klitoris genellikle hipertroftiktir. En yaygın karyotip 45 X/46 XY'dir. Hastaların % 40'ında ise karyotip 46 XY'dir. Testisler disgenetik olduğundan testosteron ve MIF seviyeleri düşüktür. Bu hastalarda kız rekonstrüksiyonu gerçekleştirilirken gonadektomi yapılmazsa herhangi bir zamanda gonadoblastom ortaya çıkabilir.

Gerçek hermafroditlerde bir yanda testis, diğer yanda ovotestis olacak şekilde asimetri vardır. Müllerian yapılar mevcuttur. Testisin olmadığı tarafta çoğunlukla uterus bulunur. Klitoris normalden büyüktür. Hastaların % 90'ında karyotip 46 XX olup, testosteron ve MIF seviyeleri düşük, bazen ise normaldir.

2.4. İlaç Tedavisi^{3,43}

Konjenital adrenal hiperplazili prenatal tanı alan hastalarda bebeğin cinsiyeti oluşmadan 5. veya 6. gestasyonel haftadan itibaren deksametazon tedavisine başlanmalıdır. Deksametazon plasentadan geçerek fetüsün adrenal bezini baskılar. Fetal androjenler de baskılanmış olduğundan intrauterin virilizasyon engellenmiş olur. Daha sonra amniyosentez ve korion villus biyopsisi ile kromozom ve gen analizi yapılır. Bebek erkekse ve gen analizi normalse kortizon kesilir. Bebek kızsaa ve gen defekti varsa kortizon tedavisine bebek doğana kadar devam edilir. Konjenital adrenal hiperplaziye bağılı dişı psödohermafroditlerde anneden plasenta yoluyla geçen kortizon bebeğin ilk günlerdeki ihtiyacını karşılamaya yettiğinden, adrenal krizle ilgili belirtiler doğumdan 5-7 gün sonra ortaya çıkar. Bebeğin adrenal yetmezliğe girmemesi için glukokortikoid replasmanı 8-20 mg/m²/gün (üç doza bölünerek) oral hidrokortizonla veya üç günde bir 25 mg/m² kortizon asetat'ın intramusküler enjeksiyonu ile yapılabilir.^{22,44} Tuz kaybeden hastalarda 0,1/mgr/m²/gün dozunda florokortizon verilir. Glukokortikoid tedavisi serum 17 hidroksiprogesteron, androstenodion, testosteron ve idrarda pregnentriol ile, mineralokortikoid tedavisi ise plazma renin aktivitesinin monitorizasyonu ile izlenir. Anne sütü ve ticari mamalardaki tuz miktarı düşük olduğundan bu bebeklerin mamalarına sofra tuzu katılmalıdır. Adrenal krize giren bebeklerde sodyum ve klor defisiti hızla, asidoz ve hiperkalemi daha yavaş olarak düzeltilir. Ameliyata alınacak çocukların glukokortikoid dozu preoperatif iki gün, postoperatif iki gün biraz daha yüksek tutulur.

Küçük penis gelişimi gösteren testosteron biyosentez kusurlarında, androjen direncinde ve 5 α redüktaz eksikliği olan erkek psödohermafroditlerde sıklıkla kız cinsiyeti kararı verilir. Bu hastalarda dış genital organlar ve gonadektomi için erken cerrahi düzeltme yapılmalıdır. Ergenliğe kadar hormonal tedavi verilmeyip, ergenlikte östrojen ve progesteron tedavisi uygulanır. Erkek cinsiyeti verilen infantlara 20-25 mg testosteron intramusküler olarak üç ay boyunca, ayda bir kez uygulanır. Böylece penisin androjenlere verdiği cevap değerlendirilir ve cerrahi girişimden önce penisin büyümesi sağlanır. Uygun olan hastalarda testosteron kesildikten sonraki bir ay içinde hipospadias onarımı yapılabilir. Bu çocuklar genelde aşamalı cerrahi işlemlere ihtiyaç duyarlar ve testosteron tedavisi ikinci aşama öncesinde de tekrarlanabilir. Erkek cinsiyetinin kararlaştırıldığı hastalarda testosteron desteğine ergenlikte tekrar başlanabilir. Kız

cinsiyetinin verildiği hastalarda östrojen ve progesteron desteği başlatılır ve ergenliğe destek olunur. Enzim bloğunu aşmak için, 5 α redüktaz eksikliğinde DHT replasmanı daha yüksek dozlarda testosteronla başarılabilir.

Mikst gonadal disgenezili veya gerçek hermafroditizmli hastalarda kız cinsiyeti kararı verildiğinde steroid desteği gerekmez. Bununla birlikte, erkek cinsiyeti kararı verilmiş hastalarda hipospadias onarımı öncesinde testosteron stimülasyonu gerekli olabilir. Tedavi ergenliğe kadar tekrarlanmaz. Kız cinsiyeti kararı verilenlerde ise östrojen ve progesteron desteğine ergenlikte başlanır. Saf gonadal disgenezili hastalarda yenidoğan döneminde hormon desteğine ihtiyaç yoktur. Ergenlikte östrojen ve progesteron desteğine başlanır.

2.5. Cerrahi işlemler

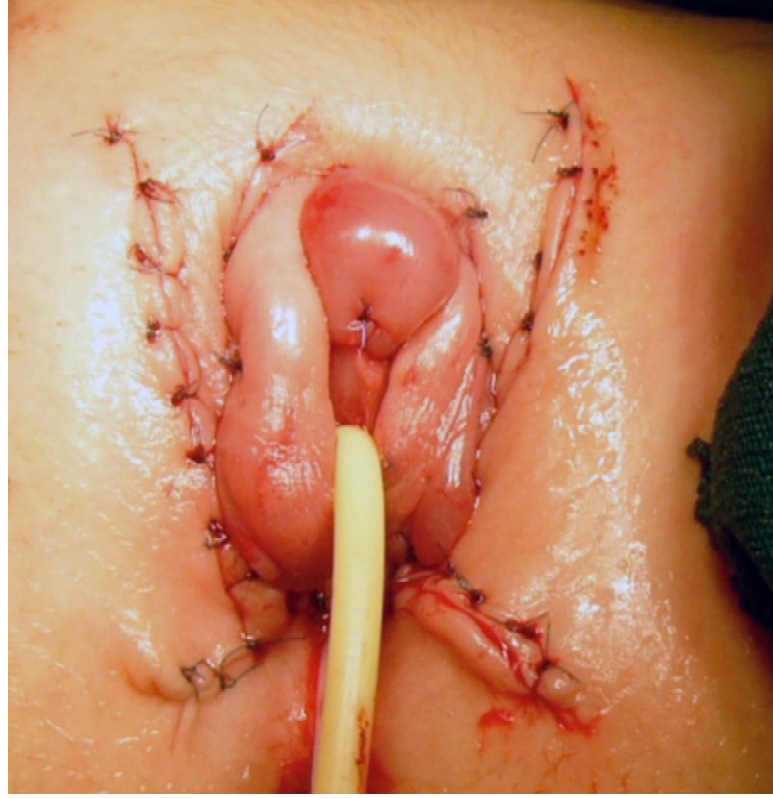
2.5.1. Endoskopik Değerlendirme

Hastalara rekonstrüksiyon uygulanmadan önce sistoskopik değerlendirme mutlaka yapılmalıdır. Kız cinsiyeti verilecek hastalarda vajenin ürogenital sinüse açıldığı yerin saptanması önemlidir. Vajene girildiğinde serviks uteri aranmalıdır. Dişi psödohermafroditlerde, mikst gonadal disgenezide ve gerçek hermafroditlerde serviks uteri varken, erkek psödohermafroditlerde yoktur. Erkek psödohermafroditlerde ya küçük bir prostatik utrikul ya da serviks uteri içermeyen vajen güdüğü görülür. Bu prostatik utrikul karakteristik olarak veru montanuma sahip olup, çevresinde prostatik doku içermez.

Ürogenital sinüs uzunsa ve endoskopinin ardından cerrahiye geçilecekse vajene *fogarty* kateteri, mesaneye de foley sonda yerleştirmek kolaylık sağlayabilir.

2.5.2. Kız Cinsiyeti Kazandırılması İçin Rekonstrüksiyon

Dişi psödohermafrodit 46 XX karyotipli tüm hastalara, yetersiz gelişimli erkek psödohermafroditlere, mikst gonadal disgenezili hastalara ve gerçek hermafroditlere kız cinsiyeti verilmelidir. Amaç, duyarlılığını, ereksiyon yetisini yitirmeden klitorisi küçültmek, ürogenital sinüs anomalisini düzeltmek ve vajeni perineye ağzılaştırmaktır.^{45,46} Fazlaca erkeksi görünüm kazanmış hastalarda labioskrotal kıvrımların küçültülerek labium majus olarak şekillendirilmesi de gerekir (Şekil 6).



Şekil 6. Ameliyat sonrası DPH

Klitorisin küçültülmesi için çeşitli yöntemler vardır.^{38,47,48} Günümüzde en çok tercih edilen yöntem intrakorporeal yaklaşımdır. Glansın 5-6 mm uzağından sünnet kesisi ile başlanır. Kavernöz cisimleri saran deri fallusun köküne kadar soyularak indirilir. Her iki korpus kavernozumun üzerine uzunlamasına kesi yapılarak her iki taraftan glans içerisine kadar kavernoze doku çıkarılır. Dikkatli bir şekilde kanama kontrolü yapıldıktan sonra oluşturulan flepler, glans kenarlarına ve perine derisine labium minusları oluşturacak biçimde dikilir.

Distale açılmış bir vajenin perineye ağzlaştırılması basit bir ‘*cut-back*’ (geriye kesme) işlemi ile sağlanabilir. *Cut-back* sonrasında stenoz oluşmaması için dilatasyon işlemi ihmal edilmemelidir. Vajenin biraz daha yukarıda bulunduğu ürogenital sinüslerde, vajinoplasti ve kliteroplasti sırasında hazırlanan “U” şeklindeki çevresel deri flepleri ile flep vajinoplasti yapılabilir. Vajen ve mesaneye sistoskop yardımı ile *fogarty* ve foley sondalar yerleştirildikten sonra, perinede açıklığı aşağıya bakan geniş tabanlı bir “U” deri flebi oluşturacak şekilde insizyon yapılır. Vajen, rektum korunarak diseke edilir. Vajenin üretraya açıldığı fistül ağzı çepeçevre diseke edilir ve vajen aşağı

düşürölüp fistül onarılır, artık kısmen serbest durumdaki vajen perineye çekilir. Bazı hastalarda periton kıvrımına kadar serbestleştirme gerekebilir. Vajen girişinde, özellikle arka duvarda bulunan daraltıcı fibröz dokular temizlenir ve duvarlar vajinoplasti için hazırlanan fleplere dikilerek geniş bir introitus oluşturulur. Onarım tek evreli veya iki evreli olabilir.

2.5.3. Erkek Cinsiyeti Kazandırılması İçin Rekonstrüksiyon^{38,49-52}

Hastanın fallusu yetersiz ise, günümüz koşullarında penis oluşturma girişimleri genellikle yüz güldürücü değildir. Zamanında doğan bir bebeğin fallus boyutları 1,5x0,7 cm. ya da daha küçükse dişi kimliği verilmesi en uygun yaklaşımdır. Bunun dışında, yeterince erkeksi görünüm kazanamamış hastalarda genellikle küçük, ağır kordili, hipospadiaslı, bazen bifid, bazen de prepenil skrotum görülür. Sünnat derisinin sadece penis dorsal kesimindeki bölümü gelişmiştir.

Küçük penisi bulunan hastalara onarım öncesi testosteron verilmesi yararlıdır. Ağır kordili penoskrotal transpozisyonlarda evreli onarım yapılmalıdır. Kordi ortadan kaldırılmalı, transpozisyon düzeltilmeli ve yeni üretra oluşturularak mea glans ucuna taşınmalıdır. Girişimler arasında en az 4-6 ay süre olmalıdır. Üretra oluşturulmadan önce penis hala küçükse, 2-3 aylık bir testosteron tedavisi daha uygulanabilir. Bu durumda cerrahi girişim, tedavinin bitiminden dört hafta sonraya ertelenmelidir.⁵³

Hipospadias onarımının ilk aşamasındaki amaç kordiyi düzeltmek, prepisyumu ventraldeki kusuru kapatmak için kullanmak ve neoüretra oluşturmak için yeterli doku elde etmektir. Tüm ventral skarlar, glansın hemen altından korpus kavernazomun proksimaldeki bifurkasyonuna kadar alınmalıdır. Prepisyum, ventral şaftı örtmeye yetecek miktarda deri elde etmek amacı ile açılır, glansın üstünden ventral yüze Byars flebi ya da düğme deliği şeklinde taşınır.

İkinci aşamada, 4-6 aylık bir aradan sonra, yer değiştiren ventral deri yumuşaklık kazandığında neoüretra oluşturulması planlanmalıdır. Neoüretra stent etrafında midskrotal deriden oluşturulur. Bir yaşından daha küçük çocuklarda oluşturulan neoüretanın 12 mm genişliğinde olması idealdir.

Penis agenezisi, ender görülen özel bir anomalidir. Normal testisler varken ve androjen reseptör duyarsızlığı yokken penis gelişmemiştir. Mesane, kısa bir üretra ile rektum ön duvarına, perineye ya da açık kalan urakus yoluyla göbeğe açılmaktadır.

Penis oluşturma çabaları bu hastalarda da genellikle başarısızdır. Cinsel kimlik yerleşmeden dişi yönünde şekillendirilmeleri ve yetiştirilmeleri daha uygundur.

Gerçek hermafrodit ve mikst gonadal disgenezili erkek kimliği yerleşmiş hastalarda müllerian kanal kalıntıları çok genişlemiştir (prostatik utrikul). Yeni üretra oluşturulduktan sonra işeme sırasında idrar buraya dolarak sık tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarına neden olabilir. Bu durumda prostatik utrikul vajen yan duvarında ilerleyen vaz deferense zarar verilmeden eksize edilmelidir.⁵⁴ Seçilen cinsiyete uymayan gonadlar çıkarılmalıdır.

Kuşkulu genital yapılı çocuklarda tüm kararlar anne ve baba ile birlikte verilmelidir. Amaç, hastaya olabildiğince nitelikli bir yaşam sunabilmektir. Ayrıntılara zen gösterilmesi, iyi teknik sonuçlar alınması için bir gerekliliktir. Bütün bu girişimlerden beklenen, fertil olmasa da, hastanın normal bir cinsel ilişki kurabilmesinin sağlanmasıdır.

3. HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışmada, 01 Ocak 2002 - 31 Aralık 2009 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı'nda cinsiyet gelişim bozukluğu (CGB) tanısı konularak cerrahi tedavi yönetimi yapılan 0-18 yaş arasındaki 36 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların başvuru yaşı, başvuru nedeni, fizik muayene bulguları, tanısı, laboratuvar değerleri, kromozom analizi sonuçları, ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), genitogram, endoskopi bulguları, gonad biyopsileri, 'Cinsiyet Araştırma Konseyi' (CAK) kararları ve cerrahi tedavileri değerlendirmeye alındı.

Başvuru yaşı: Hastalar, yenidoğan dönemi, cinsel kimliğin kazanılmasında önemli olan iki yaş öncesi ve ergenlik öncesi ya da sonrası özellikleri dikkate alınarak, 0-28 gün, 29 gün-<2 yaş, ≥ 2 -<10 yaş ve ≥ 10 yaş gruplarına ayrılarak incelendi.

Başvuru nedeni: Hastaların tanılarına göre başvuru nedenleri değerlendirildi.

Fizik muayene bulguları: Tanı ve tedavide önemli yeri olan fallus uzunluğu, gonad varlığı ve varsa özellikleri, üretra-vajen vb. orifislerin özellikleri değerlendirildi.

Hormon incelemeleri: DPH'lerin kan serumunda 17-hidroksiprogesteron, testosteron, androstenodion incelemeleri; EPH'lerde FSH, LH, testosteron, androstenodion, DHT, 17-hidroksiprogesteron incelemeleri; mikst gonadal disgenezili hastalarda bunlara ek olarak HCG stimülasyon testi ve östradiol sonuçları değerlendirildi.

Kromozom incelemeleri: Hastaların hepsine Tıbbi Biyoloji-Genetik Anabilim Dalı'nda sentromer bantlama yöntemi ile karyotip incelemesi yapıldı.

Ultrasonografi ve MRG: İç genital organların belirlenmesinde kullanıldı.

Genitogram: Hastalara yapılmış olan genitogramlar, vajinanın var olup olmaması, ürogenital sinüsün uzunluğu ve vajinal orifisin ürogenital sinüse açılım yeri açısından gözden geçirildi.

Endoskopi: Hastaların mülleryan yapılarını değerlendirmek, ürogenital sinüsün özelliklerini (ortak kanal uzunluğunu, üretranın ve vajenin ayrılma yerini) ve serviks uteri varlığını incelemek üzere genel anestezi altında sistoskopi, dört hastaya ek olarak laparaskopi yapıldı.

Gonad biyopsileri: Gonad biyopsisi yapılmış hastaların patoloji raporları gözden geçirildi. Tanıları ile gonad biyopsileri karşılaştırıldı.

Tanı: Hastalar tanılarına göre erkek psödohermafrodit (EPH), dişi psödohermafrodit (DPH) ve mikst gonadal disgenezi (MGD) olarak gruplandırıldı.

CAK kararları: Cinsiyet karışıklığı olan hastaların tanı ve tedavi yönetimi için, çalışmalarını 25 yıldır düzenli olarak sürdüren Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Cinsiyet Araştırma Konseyi (CAK), Çocuk Cerrahisi, Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Adli Tıp, Tıbbi Biyoloji-Genetik Anabilim Dalları ile Çocuk Metabolizma ve Endokrinoloji Bilim Dalından en az birer öğretim üyesinin katılımı ile toplandı. Uygun cinsiyete karar vermek için hastaların fizik muayene, görüntü (USG, MR vb.) ve laboratuvar bulguları bu kurulca incelendi.

Cerrahi tedavi: CAK'ın hastalara kazandırılmasına karar verdiği cinsiyete göre uygulanan cerrahi tedavi yöntemleri gözden geçirildi.

İstatistiksel yöntem: Bu çalışma, 01 Ocak 2002–31 Aralık 2009 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı'nda cinsiyet karışıklığı nedeni ile tedavi edilen tüm hastaların dahil edildiği kesitsel bir çalışmadır.

4. BULGULAR

Hastaların yaşı 3 gün - 192 ay arasında değişiyordu. Ortalama yaş 39,05 ay, ortanca yaş 14,5 ay, çoğunluğu 29 gün - <2 yaş grubunda idi (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların başvuru yaşları

Yaş	Sayı	%
0-28 gün	2	5,56
29 gün-<2yaş	22	61,12
≥2-<10 yaş	6	16,66
≥10 yaş	6	16,66
TOPLAM	36	100

Cinsiyet karışıklığı nedeni ile incelenen hastalar tanılarına göre DPH, EPH ve MGD'li olarak üç ana grupta toplandı. Hastaların % 61,11'i DPH idi (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların tanıları

Tanı	Sayı	%
DPH	22	61,11
EPH	12	33,34
MGD	2	5,55
TOPLAM	36	100

DPH: Dişi psödohermafrodit **EPH:** Erkek psödohermafrodit **MGD:** Mikst gonadal disgenezi

Tanılarına göre hastaların başvuru yaşları değerlendirildiğinde, DPH'lerin 16 tanesinin, EPH'lerin 6'sının, MGD'li hastaların tamamının iki yaşından önce başvurduğu görüldü (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların tanılarına göre başvuru yaşları

Tanı	0-28 gün	29gün-<2y	≥2y-<10y	≥10y	TOPLAM
DPH	2	14	4	2	22
EPH	0	6	2	4	12
MGD	0	2	0	0	2
TOPLAM	2	22	6	6	36

Hastaların başvuru nedenleri değerlendirildiğinde; DPH'lerin 16 tanesinin cinsiyet belirsizliği nedeniyle, altı tanesinin kusma yakınması ile getirildiği görüldü (Tablo 7). EPH'lerin 10 tanesi cinsiyet belirsizliği, iki tanesi adet görememe yakınması ile; MGD'li iki hasta ise cinsiyet belirsizliği nedeni ile getirilmişti. Hastaların geneline bakıldığında ise hastaneye en sık başvuru nedeni 28/36 hasta (% 77,7) ile cinsiyet belirsizliği idi.

Tablo 7. Hastaların başvuru nedeni

Tanı	Cinsiyet belirsizliği	Adet görememe	Kusma	TOPLAM
DPH	16	-	6	22
EPH	10	2	-	12
MGD	2	-	0	2
TOPLAM	28	2	6	36

DPH nedenleri gözden geçirildiğinde, 22 hastadan 21 tanesinin 21-hidroksilaz enzim eksikliği, yalnızca bir tanesinin ise 11-β hidroksilaz enzim eksikliği olduğu saptandı (Tablo 8).

Tablo 8. Dişi psödohermafroditlerde etiyoloji

DPH nedeni	Sayı	%
21-hidroksilaz eksikliği	21	95,5
11-β hidroksilaz eksikliği	1	4,5
TOPLAM	22	100

EPH grubundaki hastaların yedi tanesinin yetersiz virilizasyon, dört tanesinin testiküler feminizasyon, birinin ise kaybolmuş testis sendromu olduğu anlaşıldı. (Tablo 9).

Tablo 9. Erkek psödohermafroditlerde etiyoloji

Erkek psödohermafroditizm	Sayı	%
Yetersiz virilizasyon	7	58,34
Testiküler feminizasyon	4	33,33
Kaybolmuş testis sendromu	1	8,33
TOPLAM	12	100

Hastaların cinsiyet kararının verilmesinde önemli bir kriter olan fallus uzunluğunun tanı gruplarına ve yaşlara göre dağılımı incelendi (Tablo 10). Fallus uzunluğu DPH ve EPH’lerde 1,5 - 4 cm, iki MGD hastasında ise 2’şer cm idi.

Tablo 10. Tanı gruplarına göre fallus uzunluğu (cm) (EK: en kısa, EU: en uzun, O: ortalama)

Yaş Tanı	0-28 gün			29gün-<2y			≥2y-<10y			≥10y		
	EK	EU	O	EK	EU	O	EK	EU	O	EK	EU	O
DPH (22)	1,5	2	1,7	1	4	2,5	1,5	4	2,75	2,5	3	2,75
EPH (12)	-	-	-	1,5	2	1,75	1,5	3	2,25	1	4	2,5
MGD (2)	-	-	-	2	2	2	-	-	-	-	-	-

Kromozom incelemeleri sonucu EPH hastaların hepsinde 46 XY, DPH’lerin hepsinde ise 46 XX genotipindeydi. MGD’li iki hastanın genotipi sırayla % 90 46 XY- % 10 46 XX ve 46 XY-45 XO idi (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların karyotip analizleri

Tanı	46XX	46XY	46XY/46XX	46XY/45XO
DPH	22	-	-	-
EPH	-	12	-	-
MGD	-	-	1	1

Gonadları palpe edilen 10 hasta vardı (Tablo 12). DPH hastalarda palpe edilen gonad yoktu. EPH hastaların sekizinde bilateral, birinde unilateral gonad palpe ediliyordu, üçünde palpe edilebilen gonad yoktu. MGD’li iki hastadan birinde her iki skrotumda gonad palpe edildi, diğerinde palpe edilen gonad yoktu.

Tablo 12. Palpe edilen gonadlar ve yerleri

Tanı (sayı)	Bilateral	Tek taraflı	
		Sağ	Sol
DPH (22)	0	0	0
EPH (12)	8	1	0
MGD (2)	1	0	0

Otuz altı hastanın 35’ine genitogram çekildi, EPH bir hastaya ise çekilmedi. EPH 11 hastadan yedisinin genitogramında vajen görüldü, üç tanesinde görülmedi, bir hastada ise vajen olup olmadığına karar verilemedi (Tablo 13). MGD’li iki hastadan birinin genitogramında vajen görüldü, diğerinde görülmedi. DPH 22 hastanın hepsine genitogram çekildi ve hepsinde de vajen görüldü.

Tablo 13. Genitogram sonuçları

Tanı	Vajen var	Vajen yok	Şüpheli	Yapılmayan	TOPLAM
DPH	22	-	-		22
EPH	7	3	1	1	12
MGD	1	1	-		2
TOPLAM	30	4	1	1	36

Hastaların 35 tanesine endoskopi yapıldı. EPH bir hastaya endoskopi yapılmadı. DPH 22 hastanın 17 tanesinde vajen görülebildi (Tablo 14). Vajeni olan 17 hastanın 16'sında serviks görüldü, bir hastada ise sistoskop vajenin içine girmediği için serviks değerlendirilemedi. EPH 11 hastanın endoskopisinde yalnızca bir tanesinde vajen yoktu. Vajeni olan EPH 10 hastanın yedi tanesinde serviks görülmedi, iki tanesinde görüldü, bir tanesinde vajen içine girilemediği için değerlendirme yapılamadı. MGD'li iki hastanın bir tanesinde serviks ve vajen görüldü, diğerinde görülmedi.

Tablo 14. Endoskopi sonuçları

Tanı (sayı)	Vajen		Serviks		
	Var	Yok	Var	Yok	Vajene girilemeyen
DPH (22)	17	5	16	5	1
EPH (11)	10	1	2	7	1
MGD (2)	1	1	1	1	0
Toplam (35)	28	7	19	13	2

Hastalara aileleri tarafından verilen isimler yönünden bakıldığında; DPH 10 hastaya kız, yedi hastaya erkek, beş hastaya ortak isim verilmişti (Tablo 15). EPH hastaların altısına kız, beşine erkek ismi, bir tanesine de ortak isim verildiği belirlendi. MGD'li iki hastanın biri erkek, diğeri kız adına sahipti.

Tablo 15. Ailelerin verdiği isimler

Tanı	Kız ismi	Erkek ismi	Ortak isim	TOPLAM
DPH	10	7	5	22
EPH	6	5	1	12
MGD	1	1	0	2
TOPLAM	17 (% 47,22)	13 (% 36,12)	6 (% 16,66)	36

Bir hastaya 21-hidroksilaz eksikliği sonucu CAK tarafından kız cinsiyeti kararı verildi. Ancak ailenin ve çocuğun eğilimi farklı olduğundan, ailenin isteği üzerine çocuk erkek yönünde yetiştirilmeye devam edilmekte (Tablo 15).

DPH tanısı almış hastaların hepsine (22 hasta) kız, EPH tanısı almış 12 hastanın sekizine erkek, dördüne kız; MGD tanısı almış iki hastanın birine kız, birine erkek cinsiyeti kararı verildi (Tablo 16).

Tablo 16. Tanı gruplarına göre CAK'ın vermiş olduğu cinsiyet kararı

Tanı	Erkek	Kız	TOPLAM
DPH	0	22	22
EPH	8	4	12
MGD	1	1	2
TOPLAM	9	27	36

Kız yönünde düzeltici ameliyat 17 hastaya yapıldı. Bunların 16 tanesi DPH, bir tanesi MGD idi (Tablo 17). Hastaların 12'sine kliterovajinoplasti, beşine yalnızca kliteroplasti yapıldı.

Tablo 17. Kız yönünde düzeltici ameliyat edilenler

	DPH (22)	EPH (12)	MGD (2)	Toplam
Kliterovajinoplasti	11	-	1	12
Kliteroplasti	5	-	-	5

KVP: Kliterovajinoplasti, **KP:** Kliteroplasti

Erkek yönündeki düzeltici ameliyatlara EPH'lere ve MGD'li hastalara yapıldı (Tablo 18). Bu ameliyatların beş tanesi kordi düzeltilmesi ve hipospadias onarımı, üç tanesi gonadektomi, bir tanesi ise orşiopeksi şeklindeydi.

Tablo 18. Erkek yönünde düzeltici ameliyat edilenler

	DPH (22)	EPH (12)	MGD (2)	Toplam
Kordi düzeltilmesi, hipospadias onarımı	-	4	1	5
Gonadektomi	-	2	1	3
Orşiopeksi	-	-	1	1

Kız yönünde düzeltici ameliyat yapılan hastaların sekiz tanesi iki yaş altında, yedi tanesi ≥ 2 -<10 yaş grubunda, bir tanesi on yaşın üzerinde idi (Tablo 19).

Tablo 19. Kız cinsiyet yönünde düzeltici ameliyat yaşları

Yaş	DPH		MGD	
	KVP	KP	KVP	KP
0-28 gün	-	-	-	-
29 gün-<2 yaş	4	4	-	-
≥ 2-<10 yaş	6	-	1	-
≥ 10 yaş	1	1	-	-
Toplam	11	5	1	-

KVP: Kliterovajinoplasti, **KP:** Kliteroplasti

Erkek yönünde düzeltici ameliyat yapılan beş hastanın dördü ≥ 2 -<10, biri ise 29 gün-<2 yaş grubunda idi (Tablo 20).

Tablo 20. Erkek cinsiyet yönünde düzeltici ameliyat yaşları

YAŞ	Kordi düzeltilmesi, hipospadias onarımı	
	EPH	MGD
0-28 gün	-	-
29 gün-<2 yaş	1	-
≥ 2-<10 yaş	3	1
≥ 10 yaş	-	-
Toplam	4	1

5. TARTIŞMA

Cinsiyet bozuklukları, tanı ve tedavisi için takım çalışmasını gerektiren önemli cerrahi sorunlardır. Bu hastaların doğru yönetimi, çocuk cerrahı, çocuk endokrinolojisti, çocuk psikiyatristi, genetik uzmanı ve adli tıp uzmanının dahil olduğu bir ekip çalışması ile mümkün olur. Düzeltici ameliyatın ardından genital yapının sahip olacağı dış görünüm ve cinsel işlevler, çocuğun yetiştirilmesi ve cinsiyetinin belirlenmesinde kilit etmenlerdir.

Cinsiyet gelişim bozukluğu olan hastaların tanısının erken konması, hem metabolik hem de çocuğun doğru cinsel gelişim yönünün belirlenmesi açısından çok önemlidir. Adrenogenital sendromlu hastalardan tuz kaybeden türde olanlar metabolik bozukluk nedeniyle acil olarak hastaneye getirilir. Bu tür sorunu olmayan ve dış genital yapılarında belirgin bir anormallik içermeyenlerin tanısı genellikle gecikir. Bizim hastalarımız içinde tuz kaybı nedeniyle acil olarak getirilen olmamıştır. Buna paralel olarak çalışmamızdaki hastaların başvuru yaşı arzu edilenden geçtir. Cinsiyet gelişim bozukluğunun erken tanısı için yenidoğan her bebeğin ayrıntılı genitoüriner sistem muayenesinin yapılması gereklidir. Bizim 36 hastalık serimizde hastaların ortalama başvuru yaşı 39 ay olarak bulunmuştur. Bunların % 66,6'sı iki yaşından küçüktür. Crawford ve ark.'nın⁵⁵ 41 hastadan oluşan serisinde ortalama yaş 13,2 aydır. Al-Maghribi'nin⁵⁶ 73 hastalık serisindeki hastaların % 80,8'i bir yaşın altındadır.

Çalışmamızdaki DPH'lerin % 72'sinin, EPH'lerin % 50'sinin, MGD'li hastaların ise tamamının iki yaş öncesinde doktora başvurduğu görülmektedir. DPH hastaların bazıları tuz kaybına neden olan patolojilere sahip olabilmekte, ayrıca bu hastaların klitoris büyümesi aileleri tarafından erken fark edilmektedir. Bu nedenle DPH'lerin doktora daha erken götürüldüğünü düşünmekteyiz.

Serimizdeki hastaların en sık başvuru nedeni cinsiyet belirsizliği idi (% 77,7). Bu yakınmayla başvuran hastaların yarıdan çoğu DPH idi (% 57,1). Başvuru nedenleri açısından EPH ve DPH'leri kıyasladığımızda, DPH'lerin % 72,2'sinin, EPH'lerin ise % 83,3'ünün cinsiyet belirsizliği nedeni ile getirildiği görüldü.

Biz CGB'li hastaların sınıflandırmasını 2006 yılındaki yeni konsensusa göre yaptık.¹¹ Serimizdeki hastalar DPH, EPH ve MGD'den oluşan üç ana grupta toplandı. Eroğlu ve ark.'nın⁵⁷ serisinin % 81,1'i DPH, % 29'u EPH hastalardan oluşuyordu. Al-

Maghribi'nin⁵⁶ serisinde DPH'ler % 53,4, Crawford ve ark.'nın⁵⁵ serisinde ise % 46,3 oranındaydı. Bizim serimizdeki hastaların % 61,1'i DPH idi.

Çalışmamızdaki DPH'lerin % 95,5'inde 21-hidroksilaz enzim eksikliği, % 4,5'inde 11 β hidroksilaz enzim eksikliği olduğu belirlenmiştir. Literatürde de DPH hastalarda en sık neden, 21-hidroksilaz enzim eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazidir.⁵⁸ Hrabovszky ve Hutson'ın³⁸ yaptığı çalışmada DPH nedenlerinin % 90'ında 21-hidroksilaz enzim eksikliği, % 5-8'inde 11 β hidroksilaz enzim eksikliği, % 5'den azında 3 β hidroksisteroid dehidrojenaz enzim eksikliği olduğu görülmektedir. Al-Maghribi'nin⁵⁶ DPH hastalarının % 90'ından fazlasında 21-hidroksilaz enzim eksikliği, % 8'inde 11 β hidroksilaz enzim eksikliği bulunmuştur. Farkas ve ark.'nın⁵⁹ serisindeki DPH'lerin % 67,4'ünde 21-hidroksilaz enzim eksikliği, % 22,4'ünde 11 β hidroksilaz enzim eksikliği olduğu belirtilmiştir. Konjenital adrenal hiperplazinin tuz kaybettiren formu yenidoğan döneminde özel bir önem taşır. Bu hastalar bu nedenle erken kaybedilebilirler. Erken başvuran hastalar tuz kaybettiren form açısından özel bir dikkatle araştırılmalı ve hemen tedaviye başlanmalıdır.

Erkek psödohermafroditlerin yaklaşık yarısında herhangi bir neden bulunamaz.⁶⁰ Serimizdeki EPH hastaların % 58,3'ünün nedeni belirlenememiştir. Bunlar yetersiz virilize erkekler olarak gruplandırılmıştır. Nedeni bilinenler arasında ilk sırayı testiküler feminizasyon (% 33,3), ikinci sırayı kaybolmuş testis sendromu (% 8,3) almıştır. Göllü ve ark.'nın⁶¹ 85 hastalık serisinin % 65'inde, Sircili ve ark.'nın⁶² 59 EPH hastasının % 32,2'sinde, Crawford ve ark.'nın⁵⁵ serisindeki hastaların ise % 14,6'sında etiyolojik neden belirlenememiştir.

Cinsiyet kararını vermede EPH'lerde fallus uzunluğu önemli bir kriter olup, dış genital organlar fonksiyonel olarak hangi cinse daha kolay değiştirilebilecekse, hasta ona uygun olarak büyütülmelidir. Miyadında yenidoğanda fallusu gerdirerek dorsal yüzden yapılan ölçümle ortalama fallus uzunluğu 3,5 $\pm$ 0,7 cm, fallus çapı 1,1-0,2 cm olarak bildirilmektedir.³⁴ Bu şekilde yapılan ölçüm penisin ereksiyon durumundaki boyutlarını verir. Fallus boyutları bazı kaynaklara göre 2 $\times$ 0,9 cm'den, bazılarına göre ise 1,5 $\times$ 0,7 cm'den küçükse, yapılacak ameliyatta penisin fonksiyonel olabileceğinden endişe edilir.⁶³⁻⁶⁵ Çalışmamızda ortalama fallus uzunlukları yaşlara göre literatürle karşılaştırıldığında, yenidoğan döneminde ve iki yaş üzerinde ortalamanın altında, 29 gün-<2 yaş arasında ise 2,08 cm ile normal sınırlar içindedir.^{34,66} Fallusu küçük

olanlarda gerektiğinde testosteron tedavisi ile büyüme sağlanmıştır. Dolayısı ile hastalarımızdaki fallus uzunluğu, erkek cinsiyetine karar vermede olumsuz bir etken olmamıştır.

Cinsiyet gelişim bozukluğunda diğer önemli bir etken de karyotiptir. Ayırıcı tanı ve incelemelerin çoğu genetik cinsiyete bağlı olduğundan, bu hastalarda acil olarak karyotip analizinin yapılması, mozaizmin doğrulanması ya da dışlanması gerekir. Hastalarımızdan DPH olanlarda 46 XX, EPH olanlarda 46 XY karyotipleri görülmüştür. Mikst gonadal disgenezili iki hastada ise mozaizim belirlenmiştir. Hastanın kromozom yapısı, çocuğun cinsiyetini belirleyen mutlak faktör olarak kabul edilmemelidir.⁶⁷ Özellikle EPH’lerde en önemli kriter, dış genital organların hangi cinste daha fonksiyonel olabileceğidir.⁶⁴ Konjenital adrenal hiperplazi dışında bu kararı ağırlıklı olarak dış genital organların anatomisi belirlemelidir. Dişi psödohermafroditizimli hastalar, virilizasyon derecesi ne olursa olsun kız olarak büyütülmelidirler.^{1,64,67-69} Özellikle EPH grubunda dış genital organların mutlaka çocuğun kromozom yapısına uygun olması şart değildir.^{1,64,67,68} Serimizde EPH grubunda testiküler feminizasyon olan dört hastanın karyotip analizi 46 XY olmasına rağmen, dış genital yapılarının ve psikoseksüel gelişimlerinin kız yönünde olması nedeni ile kız cinsiyet kararı alınmıştır.

Cinsiyet gelişim bozukluğu olan hastalar değerlendirilirken palpe edilebilen gonad olup olmadığı, gonadların simetrik ya da asimetrik olması hastaları gruplandırmada önemli bir yere sahiptir. Mikst gonadal disgenezili hastalarda gonadal bir asimetri varken, DPH ve EPH’lerde simetri olur.^{13,27} Serimizde DPH’lerde hiç gonad palpe edilmezken, EPH hastaların sekizinde bilateral, birinde tek gonad palpe edilmiştir. Mikst gonadal disgenezili bir hastada bilateral gonad varken, diğerinde gonad belirlenmemiştir. Yani MGD hastalarımızda gonadal asimetri görülmemiştir. Literatürde MGD’lerde genellikle bir tarafta disgenetik bir gonad, karşı tarafta fibrotik (streak) gonad olduğu belirtilmektedir. Ancak bizim MGD’li hastalarımız buna uymamaktadır.^{13,14,69}

Cinsiyet gelişim bozukluğu olan hastalarda iç genital organların, özellikle müllerian yapıların belirlenmesinde görüntü yöntemleri önemli yer tutar. Bunlar içerisinde de invaziv olmaması nedeni ile USG en öncelikli görüntü yöntemidir. Ender olarak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemine de başvurulmaktadır. Ancak, USG incelemesini mutlaka deneyimli bir radyolog yapmalıdır. Biz her zaman bu şansa

sahip olmadığımız için, USG değerlendirmelerini çalışmamızda dikkate almadık. Diğer yandan bebeklerde ve küçük çocuklarda MRG çekilmesi için genel anestezi gerektiğinden, bunu rutin bir görüntüleme yöntemi olarak benimsemedik. Hastalarımızı değerlendirirken genitogram ve endoskopik inceleme yöntemlerini uyguladık. Genitogramı invaziv bir tanı yöntemi olarak görenler, bu işlemi zorunlu ve gerekli bir basamak olmaktan çıkarmışlardır. Örneğin, Farkas ve ark.'nın,⁵⁹ Sircili ve ark.'nın⁵⁸ hastalarının tamamında, Burgu ve ark.'nın⁷⁰ serisindeki hastaların çoğunluğunda ameliyat öncesi iç genital yapıyı, vajinanın pozisyonunu, ürogenital sinüsle olan bağlantısını değerlendirmek amacı ile ultrasonografi kullanılmıştır. Bizim serimizdeki hastaların ise hepsine de genitogram çekilmiş olup, bunların 30'unda genitogramda vajen görülmüştür. Vajen varlığı, bu hastaların 28'inde endoskopi ile doğrulanmıştır. Bu bulgularla genitogram, anestezi gerekmemesi ve güvenilir sonuçlar vermesiyle halen geçerliliğini korumaktadır. Endoskopi, 19 hastada serviks varlığını göstermiş ve müllerian yapılar açısından bize doğru ve güvenilir bilgi vermiştir. Şüphesiz endoskopi, vajen ve serviksin varlığının değerlendirilmesinde, vajen ve üretranın ürogenital kanala açıldığı yerlerin belirlenmesinde en güvenilir görüntü yöntemidir.

Serimizdeki DPH'li hastaların % 50'sine aileleri tarafından kız ismi, % 27,2'sine klitoral hipertrofi nedeni ile erkek ismi, % 22,7'sine ortak isim verilmiştir. Erkek psödohermafroditizmli 12 hastanın altısına kız ismi verilmiş, bunlardan testiküler feminizasyonlu dört hastada isim değişikliği gerekmemiştir. Serimizdeki 36 hastanın % 22,2'sinde CAK kararı ile ailenin verdiğiinden farklı bir isim değişikliğine geçilmiştir. Bunların ikisi EPH, altısı DPH hastalarından oluşmuştur. Ortak isim verilen hastalar, aileleri tarafından erken fark edilerek doktora getirilen ve cinsiyet araştırma sürecinde ailelerinin bilinçli olarak isimlendirdiği hastalardır. Her iki cins için de kullanılabilen bu ortak isimler için değişiklik yapılmasına gerek olmamıştır.

Cinsel kimliğin belirlenmesinde multidisipliner yaklaşım tartışılmaz bir zorunluluktur. Bizim hastanemizde de bu amaçla kurulmuş olan Cinsiyet Araştırma Konseyi, CGB olan hastaların cinsiyetinin belirlenmesinde 25 yıldır düzenli olarak toplanmaktadır. Bu konseyin kararları tıbbi, etik ve yasal yönlerden çok önemlidir. Karyotip analizi, hormon profili, görüntüleme bulguları ve o zamana kadarki cinsel kimlik gelişimi verileri toplandıktan sonra Cinsiyet Araştırma Konseyi'nce hastanın cinsiyetine karar verilmiştir. Serimizde CAK tarafından 27 hastaya kız cinsiyet kararı

alınmıştır. Bunlardan 22'si DPH, dördü testiküler feminizasyon, bir tanesi MGD'li hastalardan oluşmuştur.

Cinsiyet gelişim bozukluğu olan kişilerde cinsiyet tayini ve genital cerrahinin zamanlaması konusunda tartışmalar devam etmektedir. Literatürde iki ana görüşten söz etmek mümkündür. Bir görüş, çocuğun iç çatışmalar yaşamasını önlemek ve ailede erkek ya da kız olarak tek bir biçimde kabul görmesini sağlamak amacı ile cinsiyet tayini ve genital cerrahiyi doğumdan kısa süre sonra gerçekleştirmeyi benimser.⁷¹⁻⁷³ Money ve Ehrhardt,⁷¹ dış genital organların belirsizlik taşıyan görünümde olmasının cinsel kimlik gelişimini engelleyeceğini, ailenin de yetiştirme sürecinde net bir davranış sergileyemeyeceğini belirtmektedir. Kipnis ve Diamond⁷⁴ ise, hastalar cinsel bir varlık olarak istediklerini ifade edebilene kadar genital organ cerrahisinin ertelenmesini savunmaktadırlar.

Serimizde kız yönündeki düzeltici ameliyatlar kliteroplasti, normal görünümlü vajen orifisi, labia minör ve majörlerin oluşturulması ile vajina ve perine arasında yeterli uzaklık (perineal body) sağlamak üzere vajinoplasti uygulamalarını kapsar.

Çalışmamızda kız yönünde düzeltici ameliyat edilen hastaların ameliyat edilme yaşı ortalaması 44,7 ay olup, % 47'si iki yaş öncesinde ameliyat edilmiştir. Ortalama cerrahi girişim yaşı Göllü ve ark.'nın⁶¹ serisinde 4,4±3,3 yıldır. Yalnızca kız hastalardan oluşan diğer serilerde ortalama ameliyat yaşı Eroğlu ve ark.'nın⁵⁷ serisinde 3,5 yıl, Burgu ve ark.'nın⁷⁰ serisinde 83,9 ay, Krege ve ark.'nın⁷⁵ serisinde 3,6 yıl olarak bildirilmiştir.

Hastalarımızın 12'sine (% 33,3) tek aşamalı kliterovajinoplasti yapılmıştır. Tek aşamalı kliterovajinoplastiyi tercih etme oranı farklı yayınlarda % 52,9 - % 74 arasında değişmektedir.^{58,75-78} Literatürde erken yaşta tek aşamalı ameliyat yapılan hastalarda komplikasyon oranının düştüğü bildirilmektedir.^{47,79-81} Lean ve ark.'nın⁸² serisinde iki yaş öncesi kliterovajinoplasti yapılan hastaların % 88,8'inde, Sircili ve ark.'nın⁵⁸ serisinde ise % 68'inde iyi morfolojik ve fonksiyonel sonuçlar elde edildiği belirtilmiştir. Lesma ve ark.'nın⁷⁶ tek aşamalı kliterovajinoplasti yapılan 60 hastasının sonuçlarının iyi olduğu bildirilmiştir. Al-Bassam ve Gado'nun⁷⁸ tek aşamalı ameliyat yaptığı hastaların yalnızca % 4'ünde tekrar vajinoplasti girişimine gerek duyulmuştur.

Cerrahinin zamanlaması konusunda kesin bir görüş birliği yoktur. Her bir tekniğe ait sonuçları ayrı ayrı değerlendirmek zor görünmektedir. Kimi cerrahlar yaşamın ilk

yılında tüm çocukların tek aşamada genital düzeltmeye tabi tutulabileceğini ve normale yakın kozmetik sonuçlara kavuşabileceğini savunmaktadırlar.⁸³ Rink ve Adams⁸⁴ kendi tercihlerinin, hastanın erken yaşlarında kliteroplasti ve labioplastinin birlikte uygulandığı tek aşamalı ameliyatlardan yana olduğunu belirtmektedirler. Farkas ve ark.,⁵⁹ iki yaş öncesinde uygulanan tek aşamalı ameliyat ile kozmetik ve işlevsel bakımdan iyi sonuçların elde edildiğini, ancak cerrahi uygulanan hastalardan hiç birisi henüz cinsel ilişki ve doğum yaşına erişmediğinden, uygulanan tekniğin bu bakımlardan ne gibi sonuçlar doğuracağını henüz değerlendirilemediğini belirtmişlerdir. Bu yazarlara göre, iki yaş öncesinde yapılan vajinoplastilerde çocukluk çağında vajinal çıkış stenoza uğrayabilmekte, bu ise cerrahi tekrarlarını zorunlu kılabilir. Bizim serimizde tek aşamalı KVP yapılan hastaların hiç birine erken dönemde ek cerrahi işlem gerekmemiştir. Ancak, hastalarımızın hiçbiri henüz evlenmediğinden, cinsel ilişki ve doğumla ilgili uzun dönem sonuçları bilinmemektedir. Crawford ve ark.'nın⁵⁵ çalışmasında, erken dönemde genital cerrahinin kabul edilebilir kozmetik sonuçlar ortaya çıkartabildiği, kız hastaların % 85'inde iyi, % 15'inde yeterli anatomik ve kozmetik sonuçların elde edildiği bildirilmiştir. Bunun yanı sıra, yönetim planının bir parçası olarak uygun psikolojik gözetimle birlikte yürütüldüğünde, erken dönem cerrahi girişimlerin cinsiyet gelişimi üzerinde yol açtığı zararın en düşük düzeyde olduğu belirtilmiştir. Roll ve ark.,⁸⁵ mükemmel, iyi, tatmin edici ve zayıf seçeneklerinden oluşan bir ölçekte yaptıkları değerlendirmede, çalışmalarındaki 19 hastadan 13'ünün mükemmel, geri kalan altısının iyi kozmetik görünüme sahip olduğu sonucuna ulaşmışlardır.

Serimizde kız cinsiyeti kararı verilen 27 hastanın beşinde yüksek tip vajinal açılım olduğu için ilk seansta kliterolabioplasti yapılmış, vajinoplastileri ergenlik dönemine bırakılmıştır. Bazı araştırmacılar, çocuğun ve ailesinin psikolojik bakımdan zarar görmesini engellemek amacı ile kliteroplastinin mümkün olduğunca erken dönemde gerçekleştirilmesini, vajinoplastinin ise sonraki döneme ertelendiği iki aşamalı yaklaşımı desteklemektedirler.^{57,75,86,87} Bu görüşün karşısında olanlar, yenidoğan döneminde maternal ve plasental östrojenin etkisiyle vajinal mobilizasyonun daha kolay olabileceğini belirtmektedirler.^{59,80,84} Literatürde iki aşamalı yaklaşımı tercih etme oranı değişik serilerde % 23,6-% 47 arasında değişmektedir.^{57,58,78} Krege ve ark.,⁷⁵ Krstic ve ark.⁸⁷ ve Alizai ve ark.⁸⁶ gibi yazarlar ise, genital derinin daha esnek ve fleb oluşumu için

daha uygun hale gelmesinden yararlanmak amacıyla, orta ve yüksek açılımlı vajinalarda definitif cerrahinin puberte sonrasında ertelenmesini savunmaktadırlar. Bailez ve ark.'nın⁸⁸ ortalama 21 aylık iken vajinoplasti yaptıkları 28 hastanın % 80'inden fazlasında ergenlik çağında düzeltici cerrahi işlem yapmak gerekmiş ve ondan sonra tatmin edici sonuç elde edilebilmiştir. Bailez ve ark., bu çalışmayla, feminizan genitoplastinin erken dönemde yapılmasını, vajinoplastinin ise ergenliğe kadar ertelenmesini önermektedirler. Creighton ve ark.'nın⁷⁷ tek aşamalı ameliyat edilen 44 hastalık serisinde hastaların % 41'inin kötü morfolojik ve fonksiyonel sonuçlara sahip olduğu ve % 98'inin tekrar cerrahi tedaviye ihtiyaç duyduğu belirtilmiştir. Bu nedenle genital cerrahinin ergenlik dönemine kadar ertelenmesi gerektiği yargısına varmışlardır.

Erkek cinsiyeti kazandırılacak hastalarda yapılacak işlemler, varsa over(ler)'in ve müllerian yapıların çıkarılması, testis(ler)'in skrotuma indirilmesi, penoskrotal transpozisyonun düzeltilmesi ve hipospadias onarımıdır. Hipospadias onarımının gittikçe daha erken yaşlara çekilmesi yönünde bir eğilim mevcuttur. Schultz ve ark.,⁸⁹ olumsuz psikolojik etkinin en aza indirgenmesi amacıyla, hipospadias için tercih edilecek cerrahi zamanının, yaşamın ilk altı haftasından sonraki ilk bir yıl olduğunu ileri sürmektedirler. Hastalarımızdan EPH grubunda ve erkek yönünde düzeltici ameliyat edilenlerde ağır penil kordi, perineoskrotal hipospadias ve mikropenis olduğu için bu hastalara iki aşamalı düzeltici işlem yapılmıştır. Bu gruptaki beş hastanın yalnızca birinin cerrahi işlemi iki yaşından önce gerçekleştirilebilmiştir. Diğer dört hasta takip ve tedavileri için düzenli gelmediğinden, cerrahi tedavileri 2-10 yaşlarında yapılabilmektedir. Penis küçük olanlarda büyütme amacı ile ameliyat öncesi lokal ya da sistemik testosteron tedavisi uygulanmıştır. Bu işlemle cerrahi öncesi hem penisin büyümesi sağlanmakta, hem de vaskülarizasyonu artmaktadır. Birinci seans düzeltme yapılan hastalara gerekli ise aynı zamanda orşiopeksi de yapılmıştır.

Sonuç olarak, cinsel gelişim bozukluklarında cinsiyet kararı, bir dizi laboratuvar ve görüntü incelemesinin multidisipliner bir çalışma ile değerlendirilmesi sonucunda, anne ve baba ile işbirliği içinde verilir. Cerrahinin zamanlaması konusunda klinik tartışmalar devam ediyor olmakla birlikte, kısa ürogenital sinüse ve alçak konumlanmış vajina açılımına sahip DPH hastalarda erken cerrahinin olumlu sonuçlarının olduğu belirtilmektedir. EPH hastalara yapılacak cerrahi girişimin ilk bir yaş içinde olması genel kabul gören bir görüştür. Cinsiyet bozukluklarının cerrahi yolla tedavisinin uzun

dönem psikolojik ve fiziksel sonuçları hakkında halen pek çok soru işareti bulunmaktadır.

6. SONUÇLAR

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 2002-2009 yıllarında cinsel gelişim bozukluğu tanısı konan ve cerrahi girişimleri gerçekleştirilen 36 çocuğun kayıtlarının incelenmesi ile elde edilen sonuçlar şu şekildedir:

- 1.Cinsel gelişim bozukluğu olan hastaların % 66,6'sı cinsel kimlik gelişimi için kritik dönem olan iki yaşından önce, % 32,36'sı iki yaşından sonra getirilmiştir.
- 2.DPH'ler EPH'lere göre daha erken yaşta doktora getirilmiştir.
- 3.Hastaların yarısından çoğu (% 61,1) DPH'dir.
- 4.Cinsiyet belirsizliği, en çok doktora getirilme nedenidir (% 77,7).
- 5.DPH'lerin büyük bir çoğunluğunun (% 95,4) etiyolojisi 21-hidroksilaz eksikliğidir.
- 6.EPH'lerin % 58,3'ünün nedeni belirlenememiştir.
- 7.Vajen gösterilmesinde genitografi hastaların büyük bir çoğunluğunda yeterli olmuştur.
- 8.Serviks varlığının ve ürogenital sinüsün ayrıntılı anatomisinin araştırılmasında endoskopinin yeri ve yararının tartışılmazlığı görülmüştür.
- 9.Cinsiyet kararı verilmesinde en önemli etkenler, hastaların genotipleri, fenotipleri, fallus boyutları ve o zamana kadar kazanmış oldukları psikoseksüel cinsel kimlik olmuştur.
- 10.Hastaların % 22,2'sinde CAK kararı ile ailenin verdiğiinden farklı bir isim değişikliğine geçilmiştir.
- 11.Kız yönünde düzeltici ameliyat edilen hastaların ameliyat edilme yaşı ortalaması 44,7 aydır.
- 12.DPH'lerin 12'sine (% 33,3) tek aşamalı kliterovajinoplasti yapılmıştır.
- 13.Yüksek tip vajinal açılımı olan kızlarda safhalı cerrahi tedavi uygulanmıştır: önce kliteroplasti yapılmış, vajinoplastileri ergenlik dönemine bırakılmıştır.
- 14.Cinsel gelişim bozukluğu olan hastaların tanı ve tedavisi için iyi bir ekip çalışmasının yanı sıra, bu hastaların izlenmesinde daha sağlıklı verilere ulaşılabilmesi için, hastalara ait bilgi formunun eksiksiz doldurulması, inceleme

sonuçlarının ayrıntılı yazılması, cerrahi girişimlerin belirli bir düzene göre ortak bir dille yapılması gerektiğı kanısına varılmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. **Sperling MA.** *Pediatric Endocrinology*. 3rd Ed., Philadelphia: Saunders Elsevier, **2008**; 662-680.
2. **Archerman JC.** *Clinical Pediatric Endocrinology*. 5th Ed., Australi: Blackwell Publishing Ltd, **2003**; 22:158-168.
3. **Donahoe PK, Scnnilzer JJ, Pieretti R.** Ambiguous genitalia in the newborn. In: Grosfeld JL, O'neil JA, Fonkalsrud EW, Coran AG, Eds., *Pediatric Surgery*, Philadelphia: Mosby, **2006**:1911-1934.
4. **Capel B.** Sex in the 90s, SRY and the switch to the male pathway. *Annu Rev Physiol* **1998**; 60:497-523.
5. **Sperling MA.** *Ambiguous Genitalia*. 3rd Ed., Philadelphia: Saunders Elsevier, **2008**; 127-164.
6. **Canto P, Galicia N, Soderlund D, Escudero I, Mendez JP.** Screening for mutations in the SRY gene in patients with mixed gonadal dysgenesis or with Turner syndrome and Y mosaicism. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **2004**; 115:55-58.
7. **Teter J, Boczkowski K.** Occurence of tumors in dysgenetic gonads. *Cancer* **1967**; 20: 1301-1310.
8. **Alikaşifoğlu A.** Ambiguous genitaliya'ya klinik yaklaşım. *sted* **2003**; 2:141-145.
9. **McGillivray BC.** Genetic aspects of ambiguous genitalia. *Ped Clin N Am* **1992**; 39:307-317.
10. **Federman DD.** Disorder of sexual development. *The N Eng J Med* **1967**; 277:351-360.
11. **Hughes LA.** Disorder of sex development, a new definition and classification. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab* **2008**; 22:119-134.
12. **Ahmed SF, Hughes A.** The genetics of male undermasculinization. *Clin Endocrinol* **2002**; 56:1-18.
13. **Robboy SJ, Miller T, Donahoe PK, Jahre C, Welch WR, Haseltine FP, Miller WA, Atkins L, Crawford JD.** Dysgenesis of testicular and streak gonads in the syndrome of mixed gonadal dysgenesis. *Hum Pathol* **1982**; 13:700-716.
14. **Donahoe PK, Crawford JD, Hendren WH.** Mixed gonadal dysgenesis, pathogenesis and management. *J Pediatr Surg* **1979**; 14:287-300.
15. **Scully RE.** Gonadoblastoma: A review of 74 cases. *Cancer* **1970**; 25:1340-1356.

16. **Manuel M, Katayama KP, Jones HW.** The age of occurrence of gonadal tumor in intersex patients with a Y chromosome. *Am J Obstet Gynecol* **1976**; 124 :293-300.
17. **Jensen A, Grewal H, Dean G, Rezvan I.** Pediatric surgical images: mixed gonadal dysgenesis. *J Pediatr Surg* **2003**; 38:988-989.
18. **Okur H, Gough DC.** Management of müllerian duct remnants. *Urology* **2003**; 61: 634-637.
19. **Vandersteen DR, Chaumeton AK, Ireland K, Tank ES.** Surgical management of persistent müllerian duct syndrome. *Urology* **1997**; 49:941-945.
20. **Oakes MB, Eyvazzadeh AD, Quint E, Smith YR.** Complete androgen insensitivity syndrome-a review. *J Pediatr Adolesc Gynecol* **2008**; 21:305-310.
21. **Hughes IA, Deeb A.** Androgen resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* **2006**; 20:577-598.
22. **Soliman AT, Allamki M, AlSalmi I, Asfour M.** Congenital adrenal hyperplasia complicated by central precocious puberty: linear growth during infancy and treatment with gonadotropin-releasing hormone analog. *Metabolism* **1997**; 46:513-517.
23. **Nichter LS, Freislag JA.** Emergency operation in the true hermaphrodite. *Surg Gynecol Obstet* **1983**;156:493-496.
24. **Başaklar C.** *Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları* 1. Baskı, Ankara: Palme Yayıncılık, **2006**: 1676-1677.
25. **Demirhan O, Karahan DS, Tanrıverdi N.** Cinsiyet gelişim bozukluğu olan çocuklarda kromozom düzensizlikleri. *Ç Ü Tıp Fak Der* **1999**; 24:153-157.
26. **Müller J, Ritzen EM, Ivarsson SA, Rajpert-De Meyts E, Norjavaara E, Skakkebaek NE.** Management of males with 45, X/46, XY gonadal dysgenesis. *Horm Res* **1999**; 52:11-14.
27. **Kim KR, Kwon Y, Joung JY, Kim KS, Ayala AG, Ro JY.** True hermaphroditism and mixed gonadal dysgenesis in young children: a clinicopathologic study of 10 cases. *Mod Pathol* **2002**; 15:1013-1019.
28. **Chemes H, Muzulin PM, Venara MC, Mulhmann MC, Martinez M, Gamboni M.** Early manifestations of testicular dysgenesis in children: Pathological phenotypes, karyotype correlations and precursor stages of tumour development. *APMIS* **2003**; 111:12-24.
29. **Van Niekerk WA, Retief AE.** The gonads of human true hermaphrodites. *Hum Genet* **1981**; 58:117-122.

30. **American Academy of Pediatrics.** Evaluation of the newborn with developmental anomalies of the external genitalia. *Pediatrics* **2000**; 106:138-142
31. **Pagon RA.** Diagnostic approach to the newborn with ambiguous genitalia. *Pediatr Clin N Am* **1987**; 34:1019-1031.
32. **Sonuvar B, Ünal F.** İnterseks olgularında cinsel kimlik ve tedavi yaklaşımları. *Katkı Pediatri Dergisi* **1999**; 20: 85-91.
33. **Sultan C, Lumbroso S, Paris F, Jeandel C, Terouanne B, Belon C, Audran F, Poujol N, Georget V, Gobinet J, Jalaguier S, Auzou G, Nicolas JC.** Disorders of androgen action. *Semin Reprod Med* **2002**; 20:217-228.
34. **Feldman KW, Smith DW.** Fetal phallic growth and penile standards for newborn male infants. *J Pediatr* **1975**; 86:395-398.
35. **Şenocak ME, Çiftçi AÖ.** Ambiguous genitelyada cerrahi tedavi. *Katkı Pediatri Dergisi* **1999**; 20:74-84.
36. **Edgerton MT, Bull J.** Surgical construction of the vagina and labia in male transsexuals. *Plast Reconstr Surg* **1970**; 46:529-539.
37. **Yang J, Baskin LS, DiSandro M.** Gender identity in disorders of sex development: review article. *Urology* **2010**; 75:153-159.
38. **Hrabovszky Z, Hutson MJ.** Surgical treatment of intersex abnormalities: a review. *Surgery* **2002**; 131:92-104.
39. **Vidal I, Gorduza DB, Haraux E, Gay CL, Chatelain P, Nicolino M, Mure PY, Mouriquand P.** Surgical options in disorders of sex development (dsd) with ambiguous genitalia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* **2010**; 24:311-324.
40. **Imperato-McGinley J, Gautier T, Pichardo M, Shackleton C.** The diagnosis of 5 α -reductase deficiency in infancy. *J Clin Endocrinol Metab* **1986**; 63:1313-1318.
41. **Bahçeci M, Ersay AR, Tuzcu A, Hiort O, Richter-Unruh A, Gökalp D.** A Novel missense mutation of 5-alfa reductase type 2 gene leads to severe male pseudohermaphroditism in a Turkish family. *Urology* **2005**; 66:407-410.
42. **Money J, Ehrhardt AA.** Gender dimorphic behavior and fetal sex hormones. *Recent Prog Horm Res* **1972**; 28:735-763.
43. **Forest MG.** Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod Update* **2004**; 10:469-485.

44. **Hershel R.** Neonatal dexamethasone therapy: short- and long-term consequences. *Trends Endocrinol Metab* **2004**; 15:351-352.
45. **Ida I, Creighton S.** Surgery for intersex. *Rev Gynaecologic Prac* **2005**; 5:57-64.
46. **Rink RC, Metcalfe PD, Cain MP, Meldrum KK, Kaefer MA, Casale AJ.** Use of the mobilized sinus with total urogenital mobilization. *J Urol* **2006**; 176:2205-2211.
47. **Passerini-Glazet G.** A new 1-stage procedure for clitorovaginoplasty in severely masculinized female pseudohermaphrodites. *J Urol* **1989**; 142:565-568.
48. **Mollard P, Juskiewenski S, Sarkissian J.** Clitoroplasty in intersex: a new technique. *Br J Urol* **1981**; 53:371-373.
49. **Lean WL, Deshpande A, Hutson J, Grover SR.** Cosmetic and anatomic outcomes after feminizing surgery for ambiguous genitalia. *J Pediatr Surg* **2005**; 40:1856-1860.
50. **Miller MA, Grant DB.** Severe hypospadias with genital ambiguity: adult outcome after staged hypospadias repair. *Br J Urol* **1997**; 80:485-488.
51. **Greenfield SP, Sadler BT, Wan J.** Two stage repair for severe hypospadias. *J Urol* **1994**; 152:498-501.
52. **Mureau MA, Slijper FM, Nijman RJ, van der Meulen JC, Verhulst FC, Slob AK.** Psychosexual adjustment of children and adolescents after different types of hypospadias surgery: a-norm related study. *J Urol* **1995**; 154:1902-1907.
53. **Elder JS.** The undescended testis. Hormonal and surgical management. *Surg Clin North Am* **1998**; 68:983-1005.
54. **Çiftçi AO, Şenocak ME, Büyükpamukçu N, Hiçsönmez A.** Abnormal prostatic utricle configuration in hypospadias and intersex patients. *Eur J Pediatr Surg* **1999**; 9:167-172.
55. **Crawford JM, Warne G, Grover S, Southwell BR, Hutson JM.** Results from a pediatric surgical centre justify early intervention in disorders of sex development. *J Pediatr Surg* **2009**; 44:413-416.
56. **Al-Maghribi H.** Congenital adrenal hyperplasia: problems with developmental anomalies of the external genitalia and sex assignment. *Saudi J Kidney Dis Transpl* **2007**; 18:405-413.
57. **Eroğlu E, Tekant G, Gündoğdu G, Emir H, Ercan O, Söylet Y, Danişmend N.** Feminizing surgical management of intersex patients. *Pediatr Surg Int* **2004**; 20:543-547.

58. **Sircili MH, de Mendonca BB, Denes FT, Madureira G, Bachega TA, e Silva FA.** Anatomical and functional outcomes of feminizing genitoplasty for ambiguous genitalia in patients with virilizing congenital adrenal hyperplasia. *Clinics (Sao Paulo)* **2006**; 61:209-214.
59. **Farkas A, Chertin B, Hadas-Halpren I.** 1-Stage feminizing genitoplasty: 8 years of experience with 49 cases. *J Urol* **2001**; 165: 2341-2346.
60. **Woodhard M, Patwardhan N.** Disorders of sex development. *Surgery* **2010**; 28:369-408.
61. **Göllü G, Yıldız R, Bingöl M, Yağmurlu A, Senyücel MF, Aktuğ T, Gökcera IH, Dindar H.** Ambiguous genitalia: an overview of 17 years' experience. *J Pediatr Surg* **2007**; 42:840-844.
62. **Sircili MH, e Silva FA, Costa EM, Brito VN, Arnhold IJ, Denes FT, Inacio M, de Mendonca BB.** Long-term surgical outcome of masculinizing genitoplasty in large cohort of patients with disorders of sex development. *J Urol*, **2010**; 184:1122-1127.
63. **Johnson P, Maxwell D.** Fetal penile length. *Ultrasound Obstet Gynecol* **2000**; 15:308-310.
64. **Donahoe PK, Crawford JD.** *Ambiguous genitale in the Newborn*. 4th Ed. Welch KJ, Randolph JE, Ravitch MM, et al(eds). Pediatric Surgery Chicago **1986**; 1363-1382.
65. **Phillip M, De Boer C, Pilpel D, Karplus M, Sofer S.** Clitoral and penile sizes of full term newborns in two different ethnic groups. *J Pediatr Endocrinol Metab* **1996**; 9:175-179.
66. **Tuladhar R, Davis PG, Batch J, Doyle LW.** Establishment of normal range of penile length in preterm infants. *J Paediatr Child Health* **1998**; 34:471-473.
67. **Savage MO.** Clinical aspects of intersex. In: Brook CGD, ed. *Clinical Pediatric Endocrinology*, 2nd Ed. Oxford: Blackwell, **1989**:38-54.
68. **Sharp RJ.** *Intersex, Pediatric Surgery*. 3rd Ed. Philadelphia: WB Saunders Company, **2000**; 806-820.
69. **Zucker KJ, Bradley SJ, Oliver G, Blake J, Fleming S, Hood J.** Psychosexual development of women with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Behav* **1996**; 30:300-318.
70. **Burgu B, Duffy PG, Cuckow P, Ransley P, Wilcox DT.** Long-term outcome of vaginal reconstruction: Comparing techniques and timing. *J Pediatr Urol* **2007**; 3:316-320.
71. **Money J, Ehrhardt AA.** *Man or Woman/ Boy and Girl. The differentiation and dimorphism of gender identity from conception to maturity*. 1st Ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press **1973**:162-169.
72. **Diamond M, Sigmundson HK.** Management of intersexuality. Guidelines for dealing with persons with ambiguous genitalia. *Arch Pediatr Adolesc Med* **1997**; 151:1046-1050.

73. **Intersex Society of North America.** Recommendations for Treatment: Intersex Infants and Children. *Clinical Guidelines-The Endocrine Society Pamphlet*, San Francisco: **1995**.
74. **Kipnis K, Diamond M.** Pediatric ethics and the surgical assignment of sex. *J Clin Ethics* **1998**; 9:398-410.
75. **Krege S, Walz KH, Hauffa BP, Körner I, Rübber H.** Long-term follow-up of female patients with congenital adrenal hyperplasia from 21-hydroxylase deficiency, with special emphasis on the results of vaginoplasty. *BJU Int* **2000**; 86:253-259.
76. **Lesma A, Bocciardi A, Montorsi F, Rigatti P.** Passerini-glazel feminizing genitoplasty: modifications in 17 years of experience with 82 cases. *Eur Urol* **2007**; 52:1638-1644.
77. **Creighton SM, Minto CL, Steele SJ.** Objective cosmetic and anatomical outcomes at adolescence of feminising surgery for ambiguous genitalia done in childhood. *Lancet* **2001**; 358:124-125.
78. **Al-Bassam A, Gado A.** Feminizing genital reconstruction: experience with 52 cases of ambiguous genitalia. *Eur J Pediatr Surg* **2004**;14:172-178.
79. **Gonzalez R, Fernandes ET.** Single-stage feminization genitoplasty. *J Urol* **1990**; 143:776-778.
80. **de Jong TP, Boemers TM.** Neonatal management of female intersex by clitorovaginoplasty. *J Urol* **1995**; 154:830-832.
81. **Lobe TE, Woodall DL, Richards GE, Cavallo A, Meyer WJ.** The complications of surgery for intersex: changing patterns over two decades. *J Pediatr Surg* **1987**; 22:651-652.
82. **Lean WL, Deshpande A, Hutson J, Grover SR.** Cosmetic and anatomic outcomes after feminizing surgery for ambiguous genitalia. *J Pediatr Surg* **2005**; 40:1856-1860.
83. **Bocciardi A, Lesma A, Montorsi F, Rigatti P.** Passerini-glazel feminizing genitoplasty: a long-term followup study. *J Urol* **2005**; 174:284-288.
84. **Rink RC, Adams MC.** Feminizing genitoplasty: state of the art. *World J Urol* **1998**; 16:212-218.
85. **Roll MF, Kneppo C, Roth H, Bettendorf M, Waag KL, Holland-Cunz S.** Feminising genitoplasty: one-stage genital reconstruction in congenital adrenal hyperplasia: 30 years' experience. *Eur J Pediatr Surg* **2006**; 16:329-333.
86. **Alizai NK, Thomas DF, Lilford RJ, Batchelor AG, Johnson N.** Feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia: what happens at puberty? *J Urol* **1999**; 161:1588-1591.
87. **Krstic Z, Perovic S, Radmanovic S, Necic S, Smoljanic Z, Jevtic P.** Surgical treatment of intersex disorders. *J Pediatr Surg* **1995**; 30:1273-1281.

- 88. Bailez MM, Gearhart JP, Migeon C, Rock J.** Vaginal reconstruction after initial construction of the external genitalia in girls with salt-wasting adrenal hyperplasia. *J Urol* **1992**; 148:680-684.
- 89. Schultz JR, Klykylo WM, Wacksman J.** Timing of elective hypospadias repair in children. *Pediatrics* **1983**; 71:342-351.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : İlknur BANLI CESUR
Doğum tarihi ve yeri : 27.08.1978- Adana
Medeni Durumu : Evli
Adres : Huzurevleri Mah. 77047 Sok.
Meryem Güleç Apt. 8/16
Çukurova/Adana
Telefon : 0532 668 74 83
Faks :
E.mail : zzcesur@yahoo.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi- KAYSERİ
Görev Yerleri : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı /Adana
Dernek Üyelikleri : Türk Tabipleri Birliği
Yabancı Dil : İngilizce