



# Cinsiyet gelişim bozukluğu olan ambiguous genitelyalı yenidoğan bebeklerde tanı ve tedavi yaklaşımı: Türk Neonatoloji ve Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Dernekleri uzlaşısı raporu

Diagnosis and treatment approach in newborn infants with ambiguous genitalia with sex development disorder: Turkish Neonatal and Pediatric Endocrinology and Diabetes Societies consensus report

Merih Çetinkaya<sup>1</sup>, Samim Özen<sup>2</sup>, Sinan Uslu<sup>3</sup>, Nazlı Gönç<sup>4</sup>, Betül Sevinir<sup>5</sup>, Ayşehan Akıncı<sup>6</sup>, Mehmet Satar<sup>7</sup>, Merih Berberoğlu<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Eğitim Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Eğitim Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>4</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>5</sup>Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Edirne, Türkiye

<sup>6</sup>İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Malatya, Türkiye

<sup>7</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Adana, Türkiye

<sup>8</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Cite this article as:** Çetinkaya M, Özen S, Uslu S, et al. Diagnosis and treatment approach in newborn infants with ambiguous genitalia with sex development disorder: Turkish Neonatal and Pediatric Endocrinology and Diabetes Societies consensus report. Turk Pediatri Ars 2018; 53(Suppl 1): S198-S208.

## Öz

Cinsiyet gelişim bozuklukları kromozom yapısı, gonadlar ya da anatomik yapının birbirine uyumsuz olduğu durumlar olarak tanımlanır. Olgular genellikle kuşkulu atipik genitalyaya ile başvururlar. Cinsiyet gelişim bozuklukları şüphesi olan bir yenidoğanın ilk değerlendirilmesinde öncelikle yaşamı tehdit eden bir durumun olup olmadığı saptandıktan sonra, mümkün olan en hızlı şekilde karyotip, ilişkili hormon düzeyleri ve alta yatan etiyoloji belirlenmelidir. Tüm bu işlemler multi-disipliner bir ekip anlayışı ile referans merkezlerde gerçekleştirilmelidir. Burada bebeğin ilk muayenesi son derece önemli olup, hekimin öncelikle şüphelenmesi, sonrasında ayrıntılı öykü ve fizik baki, laboratuvar ve görüntüleme ile tanıya yönelik planlamayı gerçekleştirmesi gerekmektedir. Cinsiyet seçiminde bu dönemde acele edilmemesi önemlidir. Atipik genitalyaya olan bebeklerdeki tanı ve tedavi yaklaşımlarını içeren bu yazının amacı çocuk hekimlerinin bu konuda ortak bir yol izlemelerini sağlamaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Ambiguous genitalyaya, cinsiyet gelişim bozukluğu, intersex, kuşkulu genitalyaya, yenidoğan

## Abstract

Disorders of sex development are defined as conditions in which the chromosomal, gonadal, and anatomic sex is discordant. Patients usually present with atypical appearing genitals. In the assessment of neonates with disorders of sex development, first, it is important to determine whether this situation requires prompt evaluation, and then the karyotype, hormone levels, and underlying etiology should be determined as soon as possible. All these procedures should be performed in the guidance of a multidisciplinary team in reference centers. The physician should suspect and then perform a detailed history and physical examination because the physical examination of the infant is very important, and lastly plan the required laboratory and imaging procedures for the exact diagnosis. It is important not to be hurried in the choice of sex. The aim of this article, which includes the diagnostic and therapeutic approaches in infants with ambiguous genitalia, was to provide a common practice for all pediatricians.

**Keywords:** Ambiguous genitalia, atypical genitalia, disorder of sex development, intersex, newborn

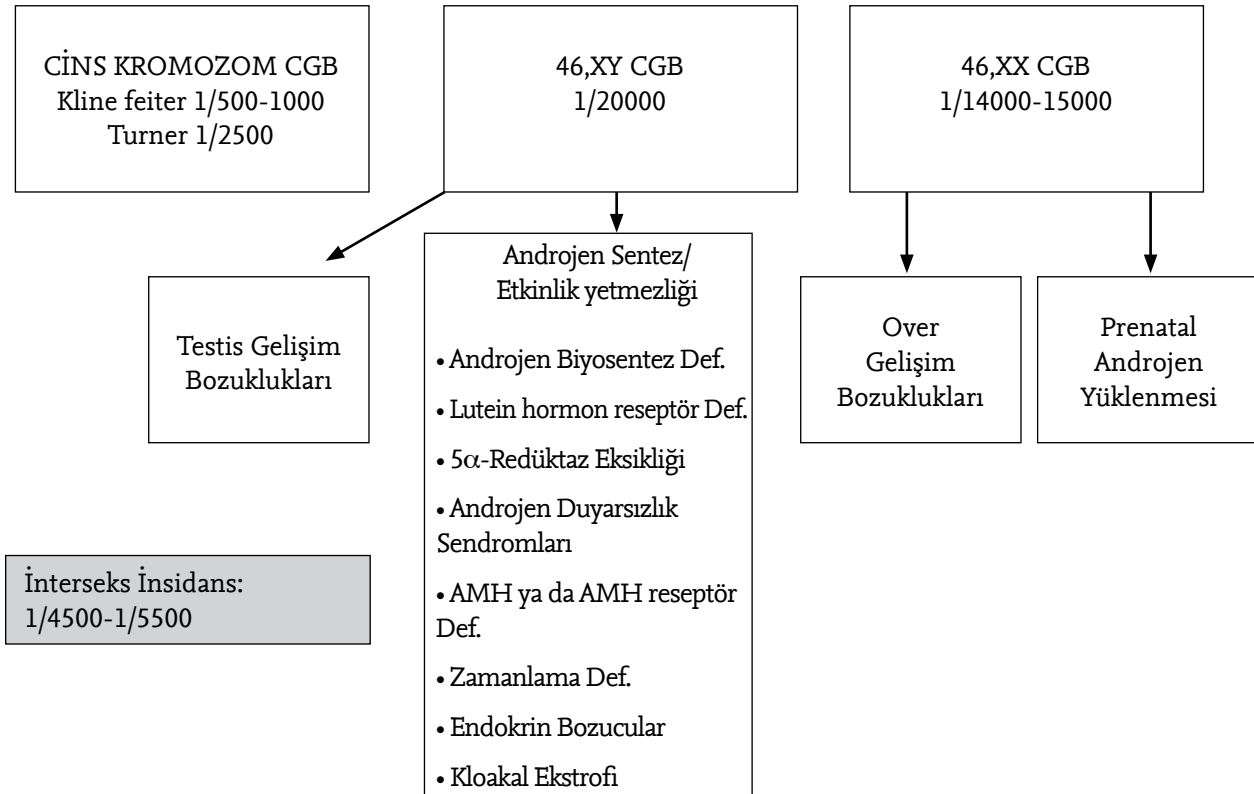
Cinsiyet gelişim bozuklukları (CGB) özellikle birinci trimesterde cinsiyet gelişim basamaklarından birindeki aksaklık sonucu gelişen, kromozom yapısı, gonadlar ya da anatomik yapının birbiriyle uyumsuz olduğu durumlar olarak tanımlanmaktadır. Gelişiminde farklı transkripsiyon etmenleri, sinyal molekülleri ve farklı hormonların aktivasyonu rol oynamaktadır. Bu nedenle CGB olan bir bebeğin değerlendirilmesi çocuk hekimleri için zor bir durumdur. Cinsiyet gelişim bozukluğu olan bebeklerde hormon üretimi ve anatomik yapıların durumu ile birlikte hangi basamakta bir etkilenme olduğunun belirlenebilmesi için kromozom, gonad, hormonların sentezi ve etki durumlarının sistematik bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. Tüm bu değerlendirme sürecinin mümkün olduğunca hızlı bir şekilde yapılması gerekirken, aynı zamanda ailelerin hassasiyetlerine de dikkat edilmesi büyük önem taşımaktadır. Cinsiyet gelişim bozukluğu şüphesi olan bir yenidoğanın ilk değerlendirilmesinde öncelikle yaşamı tehdit eden bir durumun olup olmadığı belirlenmeli, sonrasında mümkün olan en hızlı şekilde karyotip, ilişkili hormon düzeyleri ve altta yatan etiolojiye yönelik tetkikler tamamlanmalıdır (1, 2). Türk Neona-

toloji ve Çocuk Endokrinoloji Dernekleri CGB Çalışma Grubu tarafından hazırlanan bu derlemede, CGB şüphesi olan bebeklerde tanı ve tedavi yaklaşımlarını içeren ortak bir kılavuz oluşturularak çocuk hekimlerinin bu konuda ortak bir yol izlemelerinin sağlanması amaçlanmıştır.

Günümüzde Chicago'da 2006 yılındaki ortak toplantıda geliştirilen bir tanımlama sistemi ile CGB'ları; cins kromozomuna ait nedenler, 46,XY CGB; 46,XX CGB, olarak üç ana grupta sınıflandırılmıştır (Şekil 1) (3, 4). Yaklaşık 4 500-5 500 doğumda 1 görülen CGB'leri en az 50 farklı konjenital ürogenital genital farklılaşma anomalisi ile karakterizedir (3-5). Etkilenen CGB hastalar için, özellikle ilk iki yılda cinsel kimlik gelişim bozukluğu, hormonal bozukluklar, psikososyal farklılıklar gibi pek çok sorunu içinde barındırdığı için yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde tıbbi, sosyal ve adli bir acildir.

Doğumdan hemen sonra aileler tarafından hekimlere bebeğin klinik durumu ve cinsiyeti ile ilgili sorular sorulduğu için CGB olan bebeklerin doğum sonrası ilk muayenesi son derece önemlidir. Bazı CGB olgu-

### Chicago sınıflamasına göre CGB



Şekil 1. Chicago Sınıflamasına Göre CGB  
AMH: anti-müllerian hormon; CGB: cinsiyet gelişim bozukluğu

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

Çocuk hekimleri ilk muayene sırasında genital sistem muayenesine dikkat etmeli ve hangi durumlarda kuşku duyulacağı konusunda bilgi sahibi olmalıdır. Ayrıca, aileye bu durumun anlatılabilmesi için çocuk hekimlerinin normal cinsiyet gelişimini, bu durumu etkileyen genetik ve hormonal durumları bilmeleri gerekmektedir. Altıncı gestasyonel haftaya kadar gonadal dokunun farklılaşmadığı, cinsiyetin esas olarak erkek farklılaşma etmenlerinin varlığı ya da yokluğu tarafından belirlendiği bilinmelidir.

Erkek cinsiyet farklılaşması Y kromozomunun kısa kolu üzerindeki SRY geni tarafından belirlenmektedir. SRY geni varlığında, gonad farklılaşması testis oluşumu yönünde ilerlemekte ve androjenlerin uyarısı ile erkek genital yapılar gelişmektedir. Aynı dönemde Anti-Müllerian hormon (AMH) fallop tüpler, uterus ve vajina gelişimini engellemektedir. Testosteronun dihidrotestosterona dönüşümü ile dış genital yapılarda virilizasyon işlemi başlamaktadır (6). Genital yapı gelişimindeki herhangi bir bozukluğun CGB ile sonuçlanacağı hekimler tarafından bilinmeli ve ailelere ifade edilebilmelidir.

Bu olgularda erken tanı özellikle konjenital adrenal hiperplazi (KAH) açısından hayati önem göstermesi ve cinsel kimlik gelişimi için önem taşımaktadır. Bu nedenle erken tanı ve tedavi yaklaşımları tüm tetkiklerin ve izlemin gerçekleştirilebileceği, özellikle Çocuk Endokrinoloji ve Çocuk Psikiyatrisi başta olmak üzere Çocuk Üroloji ya da Çocuk Cerrahisi bulunan referans bir merkezde ortak değerlendirme ve karar verme süreci sonrası gerçekleştirilmelidir. Bu çok sayıda bilim dalı yaklaşım süresince bahsedilen branşlara mümkünse, Tıbbi Etik, Genetik, Adli Tıp, Çocuk Radyoloji, hastayı izleyen yenidoğan uzmanı, sosyal hizmetler uzmanı alınmalı, gerektiğinde ailenin fikir ve görüşleri alınarak karar verme süreci ve bilgilendirme tamamlanmalıdır. Her olgunun bireysel olarak değerlendirilmesi ve yönlendirilmesi son derece önemlidir. Referans merkezlerde çok sayıda bilim dalı yaklaşım ile daha kısa sürede

tanı konulabilir, bebeğe iyi bir bakım sağlanırken aileye standart bilgi verilmesi ve ailenin daha fazla güven duyması sağlanır. Ayrıca ailelerin daha önceki aileler ile temasa geçerek önceki deneyimleri ve yaşadıkları süreci öğrenmeleri sağlanırken bu durumun kendileri dışındaki başka anne-babalar tarafından yaşandığı ve uygun tedavi yaklaşımlarının olabildiği fikrini benimsemeleri sağlanır. Tanı ve tedavi sürecine dahil olan tüm branşların CGB ile ilgili eğitim ve olgu tartışmalarına katkıları olacaktır. Bu yaklaşım ile aynı zamanda olguların uzun dönem izlem sonuçları ortaya çıkartılabileceği düşünülmektedir (7).

### **Doğum sonu ilk değerlendirme ve bilgilendirme**

Doğum sonu ilk muayenede genital sistem değerlendirmesi önemlidir. Şüpheli olgularda ayrıca tanı için uygun tetkiklerin planlanarak cinsiyet tayininin hızlı ve doğru şekilde yapılması, uzun dönemli tedavi planı ve etiolojinin belirlenmesi için olgunun referans bir merkeze yönlendirilmesi, riskli olgularda KAH gibi yaşamı tehdit eden metabolik durumların erken tanı ve tedavisinin sağlanması, tanı konulma sürecinde, cinsel fonksiyon ve tümör gelişim riski gibi uzun dönem sorunların değerlendirilmesi en önemli hedef noktalar olarak dikkate alınmalıdır. Burada aileye bilgi verme süreci son derece önemli olup, “cinsiyeti yok” ya da “çift cinsiyetli” gibi ifadelerden kaçınılmalı, ailelere standart bir bilginin verilmesi ve ailelerin benzer aileler ile temasa geçmelerinin sağlanması da hedeflenmelidir (8). Yenidoğan ve Çocuk Sağlığı Hastalıkları uzmanları tanısız değerlendirme ile birlikte koordinasyonun sağlanması, aileye tıbbi durumun doğru biçimde anlatılması, bu görüşme sırasında son kararın ayrıntılı değerlendirme sonrası verileceğinin ifade edilmesi ve aile ile ekipteki diğer hekimler arasındaki iletişimin sağlanmasından sorumludurlar (9,10). Bu ilk bilgilendirme son derece önemli olup, yanlış bir ifade kullanıldığında ailenin durumu kabullenmesi daha zor olmaktadır. İlk bilgilendirme sırasında pozitif, saygılı ve iyimser bir şekilde konuşulmalı, aile ile açık ve net bir iletişim kurulmalıdır. Bu esnada hekim anne ve babaya eş zamanlı bilgi vermeli, mümkünse aile onayı olmadan anne-baba dışında başka aile bireyleri ile iletişimde bulunmamalı ve tanı ya da cinsiyet yönlendirmesinden kaçınılmalıdır. İlk bilgilendirme toplantısında aileye güzel ve sağlıklı bir bebek sahibi olduğu ifade edilmeli, burada “bebeğiniz”, çocuğunuz” gibi tanımlamalar kullanılmalı, mümkünse ilk muayene aile ile birlikte yapılarak bu bebeklerde yetersiz ya da aşırı cinsiyet gelişim kusuru olabileceği ancak kız ya da erkek cinsiyette yaşamlarına devam edeceği belir-

**Tablo 1. Ambiguous genitelya olgularında kullanılması önerilen terminoloji**

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

tilmelidir (8). Bu süreçte şekil ve fotoğraflar üzerinden cinsiyet gelişim süreci basit ve gerçekçi biçimde anlatılması durumun aile tarafından anlaşılmasına yardımcı olacaktır. Bu görüşmede aileye yalnız olmadıklarının, bu durumun herhangi bir hatadan kaynaklanmadığı, kendilerine karşı her zaman dürüst olunacağı ve doğruların bildirileceği, karar aşamasında onların da bulunacakları, cinsiyet gelişiminde çocuğun geleceğinin de düşünüleceği ve tüm bu süreç boyunca bebeklerinin vücuduna saygı gösterileceği de açıkça belirtilmelidir (11). Aileler ile iletişimde kullanılacak terminolojiye dikkat edilmesi, aşamalı olarak bilgilendirme sürecine devam edilmesi, Çocuk Endokrinoloji ve Psikiyatri Bölümlerinin bilgilendirme yapmasının sağlanması ve bu bilgilendirmenin yazılı olarak kayıt altına alınması son derece önemlidir. Günümüzde burada kullanılması önerilen terminoloji Tablo 1'de gösterilmiştir (12).

Cinsiyet gelişim bozukluğu olan bebeklerin pek çoğu diğer açıdan sağlıklı olup, zamanında doğan bebeklerde ise sıklıkla ikinci haftaya kadar adrenal kriz beklenmediği için bu bebekler referans merkezlerde Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi yerine anneleri ile birlikte kalabilecekleri servis odalarında izlenebilirler. Bu yaklaşım anne ile bebek arasındaki bağlanmayı arttırırken, bazı ailelerde görülen travmayı azaltacaktır (8).

#### Karar verme süreci

Cinsiyet gelişim bozukluğu olan bir bebek ile karşılaşılması ve tanı koyma süreci hem hekimler hem de aile için stres ve zorluklar içermektedir. Cinsiyet gelişim bozukluğuna neden olan etioloji, üreme sistemi anatomisi, ailesel ve kültürel etmenler ile en önemlisi uzun dönem sonuçlar gibi pek çok etmen karar verme sürecini etkilese de, karar olgu bazında bireysel olarak verilmelidir. Cinsiyet tayininde cerrahi seçenekler, uzun süreli hormon tedavisi, fertilitate potansiyeli ile ailenin bakış açısı önem taşımakla birlikte kararda ön planda tutulmaz. Karar verme süreci çok sayıda bilim dalı olacak şekilde Çocuk Endokrinoloji, Çocuk Üroloji/Çocuk Cerrahi, Çocuk Psikiyatri, Radyoloji uzmanlarının bu

lunduğu referans bir merkezde acele edilmeden bazen yıllarca sürebilecek bir izlemin sonucunda karar çocuğun yararına alınarak verilir. Gerekli acil medikal tedaviler mümkün olan en kısa sürede başlanmalı ancak cerrahi tedavi ve cinsiyet seçimi konusunda sabırlı olunmalı ve yenidoğan döneminde acele edilmemelidir. Özellikle geri dönüşümsüz cerrahi kararlar son derece dikkatlice verilmelidir. Genellikle cerrahi operasyonlar cinsiyet seçiminden sonra yapılmakta ve bu süreç tanıdan çok sonraki bir dönemde tamamlanabilmektedir. Bazı durumlarda çocuğun kendi cinsel kimliğini oluşturuncaya kadar cerrahi müdahalelerden kaçınmak gerekebilir. Sonuç olarak cinsiyet seçimi acil değildir. Bu konu CGB açısından hastayı uzun süreli izleyecek cinsiyet tespit komisyonuna bırakılmalıdır. Konjenital adrenal hiperplazili 46,XX ve tam androjen duyarlılığı olan 47,XY olgularında olduğu gibi cinsiyet kararı yenidoğan döneminde çok hızlı olabilirken, bazı tanılarda yıllar sürebilmektedir. Kuşku genitelya bir bulgudur. Nedeni çok çeşitli olabilir ve her bir nedenin farklı yönetimi söz konusudur. Çocuk Endokrinoloji uzmanları cinsiyet tespit komisyonunu yönetir ve aile ile temasta bulunarak koordinatör olarak görev yapar. Çocuk Endokrinoloji uzmanı ilk değerlendirme sürecinden uzun dönem izlem boyunca tanı ve tedavi sürecinde yer almaktadır. Yenidoğan uzmanı ise sıklıkla bebeğin doğum sonrası durumu ile ilgili aileye bilgi verilmesinden ve ilgili disiplinler ile olan koordinasyondan sorumludur. Çocuk psikiyatri uzmanı cinsel kimlik gelişim sürecini baştan sona yöneten kişidir. Etik uzmanı toplantı sırasında klinik etik sorunların çözülmesine yardımcı olacaktır. Çoklu disiplinlerden oluşan ekibin amaçları çocuğa en doğru cinsiyet seçiminin yapılmasıdır. Bütüncül bakım sağlanırken aileye gerekli desteğin verilmesi, ekibin eğitiminin sürekli olarak devam etmesi, olguların uzun süreli izlemlerinin ve tüm ekiplerin koordinasyonun sağlanmasıdır. Sadece dış genital bakıya bakılarak ya da tek kişinin düşüncesine göre karar verilmemeli, ayrıntılı tetkik ve değerlendirme süreci sonrası ailenin görüşü de alınarak fizik bakı ve laboratuvar bulgularının sonuçlarına göre görüş birliği ile karar verme süreci tamamlanmalıdır. Bu süreç sonrası tedavi hastaya özgü olacak şekilde bireysel, bütüncül ve kanıtlara dayalı şekilde cinsiyet tespit komisyonu kararlarına göre planlanmalıdır. Bu dönemde aileye bebeklerine iki cinsiyette de kullanılabilen isim koymaları önerilmelidir (13, 14). Burada ailenin en hassas olduğu konular muayenelerin mümkün olduğunca az, bebeklerine zarar vermeden ve kendi onamları sonrası yapılması olduğu bilinmelidir. Sonuç olarak, ilk görüşme ve bilgilendirme son derece önemli olup, tüm

merkezlerde Ekl'de gösterilen ortak ifade kullanımı ile ailelere benzer bir konuşma yapılabilir. Aile bilgilendirilirken her türlü seçenekten ve ileride oluşabilecek sorunların da dikkate alınacağı ifade edilmelidir.

### **Cinsel gelişim bozukluğu şüphesi**

Belirgin erkek ya da dişi dış genital yapısı olmayan bebekler ile kuşkulu genitelya varlığında CGB tablosundan şüphelenilmelidir. Belirgin olmayan erkek genital yapı; sıklıkla iki taraflı inmemiş testis varlığında, ciddi hipospadias ya/ya da bifid skrotum gözleendiğinde ya da hipospadiasın eşlik ettiği inmemiş testis olgularını ifade etmektedir. Klitoral hipertrofi, posterior labial füzyon ile inguinal/labial kitle sıklıkla dişi dış genital yapıda kuşkulu durumlardır (8). Mikropenis (<2,5 cm) ve genital görünüm ile prenatal karyotip uyumsuzluğu durumlarında da CGB'den şüphelenilmelidir.

Bu konu ile uğraşan hekimler CGB şüphesi olan bebeklerin değerlendirilmesinde yaşamı tehdit eden durumların saptanması, ayırıcı tanı yapılarak uygun zamanda tanı konulması ve aileye en güvenilir bilginin verilmesi gibi durumlardan sorumludurlar. Tanı süreci ayrıntılı bir öykü ve fizik bakıyı izleyerek uygun laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinden elde edilecek sonuçlar ile tamamlanacaktır.

### **Öykü alma**

Kuşkulu genitelyası olan bir bebek ile karşılaşıldığında hikâyede ailede benzer bir klinik tablo olup olmadığı ve anne-baba arasındaki akrabalık durumu sorgulanmalıdır. Maternal virilizasyon ve gebelikteki hormonal bozukluk durumu ile progesteron ve steroid gibi ilaç kullanımı öğrenilmelidir. Ayrıca, yardımcı üreme tekniği uygulanma durumu ve varsa antenatal dönemde gerçekleştirilen test sonuçları (karyotip vb.) sorulmalıdır. Öyküde ailede yenidoğan döneminde açıklanamayan ölüm ya da genital anomali varlığı, su-tuz kaybı öyküsü, anormal puberte gelişimi, amenore ya da infertilite öyküsü araştırılmalıdır. Burada sosyal öykü ve ailenin mevcut olayı anlama durumu da değerlendirilmelidir (6).

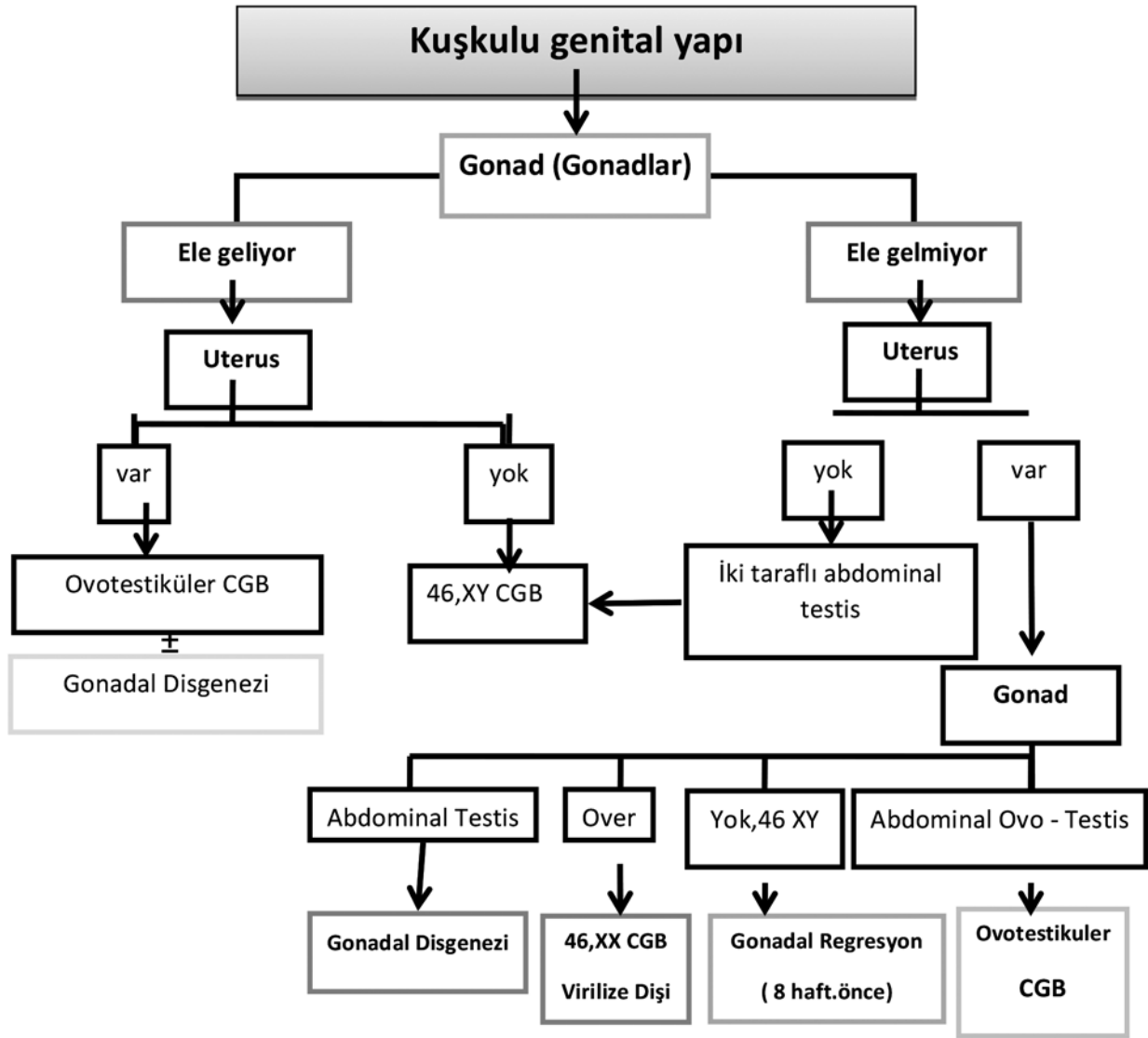
### **Fizik bakı**

Ambiguous genitale başta olmak üzere CGB olan olguların çoğu yenidoğan dönemindeki ilk muayenede tanı almaktadır. Cinsiyet gelişim bozukluğu şüphesi olan olgularda öncelikle bebek tamamen soyularak muayene edilmelidir. Genel fizik bakıda cilt turgoru, düşük doğum ağırlığı ya da intrauterin büyüme geriliği varlığı, prematürite bulguları, gelişim geriliği ve

orta hat defektleri, kloaka ya da anorektal anomaliler ile olası bir sendroma ait dismorfik bulguların varlığı değerlendirilmelidir. Özellikle XY CGB olan bireylerde "small for gestational age" (SGA) ve diğer gelişimsel anomalilerin daha fazla olabileceği bilinmelidir. Genital ya da meme başı bölgesindeki hiperpigmentasyon KAH için uyarıcı olabilir. Ancak, normal ailesel bir varyant da olabileceği için, hiperpigmentasyonu olan olgularda postnatal dördüncü günde serum 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) düzeyine bakılmalıdır. Muayenede özellikle kan basıncı ölçülmelidir. Genital sistem muayenesinde gonadlar, labioskrotal katlantılar, fallus ve ürogenital açıklıklar ayrı ayrı incelenmelidir. İlk olarak labioskrotal katlantılar ya da skrotumda gonadların varlığı, sonrasında inspeksiyon ve palpasyon ile dış genital yapıların asimetri, maskülinizasyon ve labioskrotal gonad durumları, şişlik varlığı, labioskrotal katlantıların pigmentasyonu, füzyon ve kırışıklık durumu değerlendirilmelidir. Ayrıca, dişi dış genital yapıya sahip bebeklerde palpasyon ile iki taraflı herni varlığı araştırılmalıdır. Palpe edilen gonad sıklıkla testis olsa da, nadiren ovotestis olabileceği akılda tutulmalıdır. Kızlarda normal fenotip var olsa bile kasık muayenesi son derece önemlidir. Gonad ve uterus varlığına göre tanısal akış şemaları Şekil 2 ve 3'te gösterilmiştir.

Normal, zamanında doğan erkek bebekte ortalama testis hacmi 1,1 mL'dir. Özellikle prepubik yağ dokusunun gerçek uzunluğun yanlış yorumlanmasına neden olabileceği bilinmeli, penopubik bileşkedeki glans başına kadar gerilerek ölçülen fallus uzunluğu term bebeklerde en az 2-3 cm, genişliği  $\geq 0,9$  cm olmalıdır. Term ve prematüre bebeklerde penis boyu farklılık gösterebileceği için her 2 bebek grubunda gerilmiş referans penis boyu ölçümleri bilinmelidir. Tablo 2'de yenidoğan döneminde ortalama gerilmiş penis boyu ölçümleri gösterilmiştir (15).

Hipospadias ile üretral açıklığın pozisyonuna dikkat edilmelidir. Özellikle yardımcı üreme tekniklerinin artan sıklıkta uygulanması sonucu hipospadias olgularında belirgin artış vardır. Bu bebeklerde fizik bakıda kordi varlığı ya da yokluğu belirlenmelidir. Inguinal kanal gonadlar açısından değerlendirilmeli, fallus uzunluğu ölçülmelidir. Prematüre bebeklerde testislerin 34. haftaya kadar inmeyebileceği, labiumlarda yağ dokusunun azlığı nedeni ile klitoris daha büyük görünebileceği bilinmelidir. Aynı zamanda prematüre bebeklerde fizyolojik olarak yüksek dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) düzeylerinin klitoremegaliye yol açabileceği, azalan DHEA-S ile birlikte sıklıkla postnatal



Şekil 2. Kuşkulu genitelyalı olgularında gonad durumuna göre yaklaşım [Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Çocuk Endokrinolojisinde Uzlaşma Yayınları 2014'den alınmıştır(16)]  
CGB: cinsiyet gelişim bozukluğu

Tablo 2. Term ve prematüre yenidoğanlarda ortalama gerilmiş penis uzunluğu

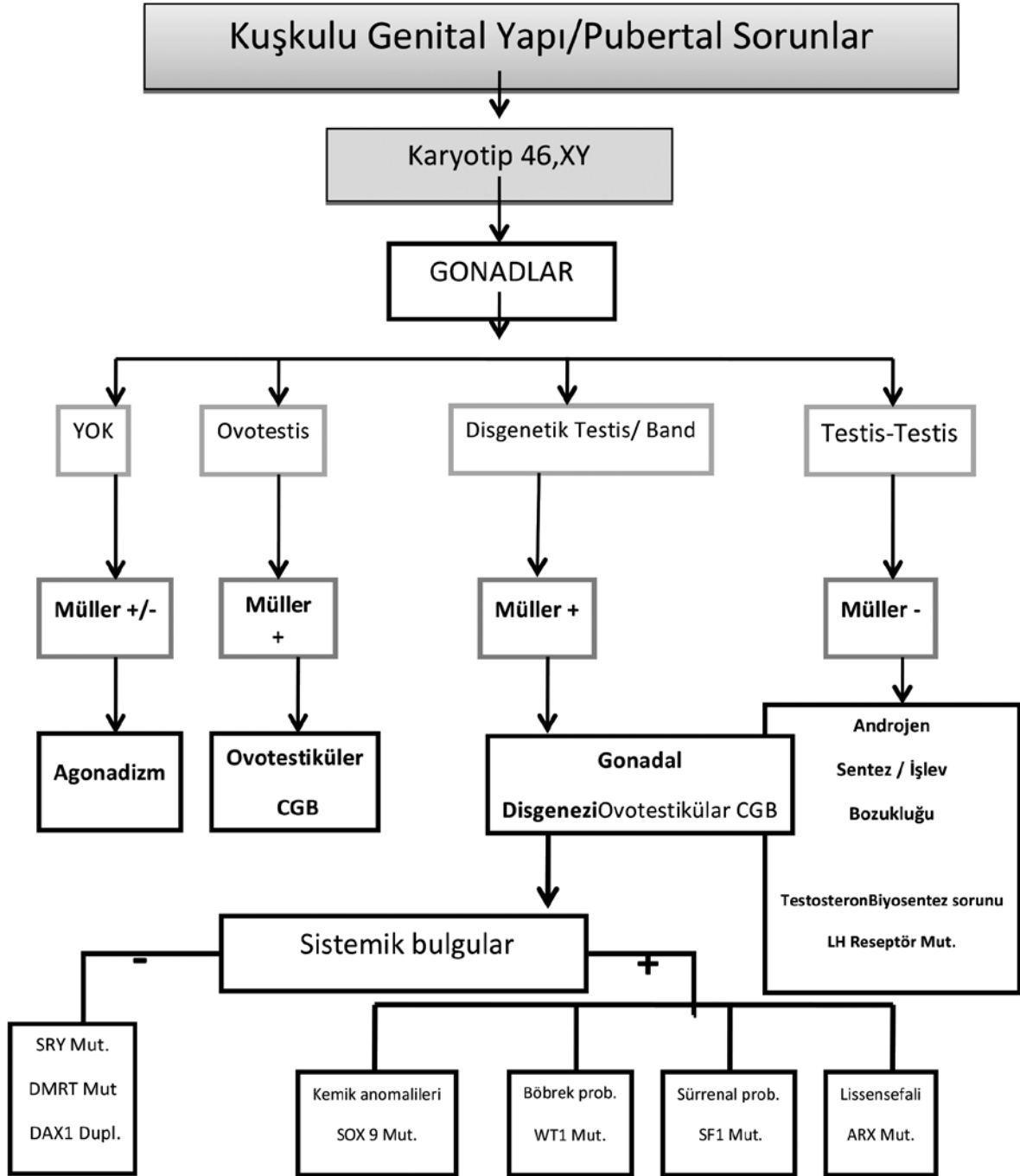
	Ortalama (cm)	Ortalama -2,5 SD
Term yenidoğanlar	3,5±0,4	2,5
Prematüre yenidoğanlar (34 GH)	3,0±0,4	2,0
Prematüre yenidoğanlar (30 GH)	2,5±0,4	1,5

birinci ayda düzelebileceği akıldan tutulmalıdır. Ancak, aşırı ve çok düşük doğum ağırlıklı prematüre kız bebeklerde normal klitoris boyutları ile ilgili yeterli veri olmadığı için, ileri derecede prematüre bebeklerde kliteromegali dikkatli yorumlanmalıdır. Zamanında

doğan bebeklerde klitoris normal genişliği 2-6 mm olup, uzunluğu >9 mm ise anormal kabul edilmelidir. İki taraflı inmemiş testisi olan erkek bebeklerde KAH mutlaka ekarte edilmelidir. Kuşkulu durumlarda ayırıcı tanı Şekil 2 ve 3'te verilmiştir (16). Muayene bulguları sonucu dış genital yapılar Prader evreleme sistemi ve dış maskülinizasyon skoruna göre değerlendirilmelidir (Şekil 4) (8, 13, 17, 18).

#### Laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri

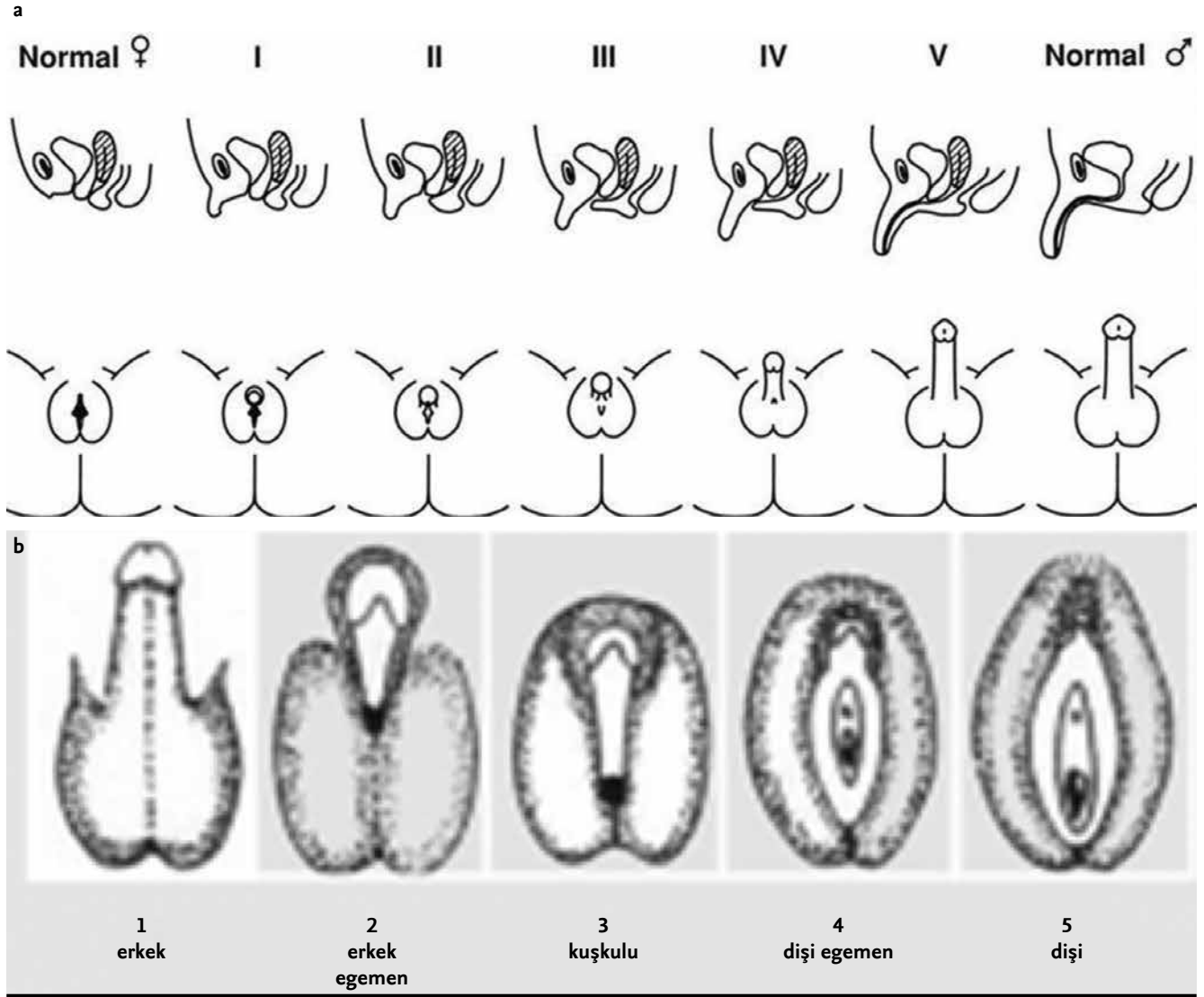
Cinsiyet gelişim bozukluğu şüphesi olan olgularda bir algoritma eşliğinde aşamalı tanısal değerlendirme yapılması önerilmektedir. Tanı sıklıkla klinik ve morfolojik değerlendirme, endokrinolojik incelemeler ve genetik çalışmalara göre konulmaktadır. Birinci basamak



Şekil 3. Kuşkulu genital yapı ve pubertal sorunlu olgularda gonad durumuna göre yaklaşım [Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Çocuk Endokrinolojisinde Uzlaşma Yayınları 2014'den alınmıştır(16)]  
CGB: cinsiyet gelişim bozukluğu

değerlendirmede serum 17-OHP, AMH, testosteron, androjen, kortizol, androstenedion ve gonadotropin düzeyleri ile birlikte serum elektrolitleri çalışılmalı, ilişkili renal anomaliler açısından idrar tetkiki yapılmalıdır. Serum 17-OHP ve androjen düzeylerinin fetal-

zondaki involüsyon nedeni ile yaşamın ilk 36-72 saati içinde güvenilir olmayabileceği, tuz kaybettirici KAH tablosunda yaşamın ilk 4 gününde serum elektrolitlerinin normal olabileceği, ciddi olguların sıklıkla 2. haftada ortaya çıkabileceği ve özellikle adrenal hormonların

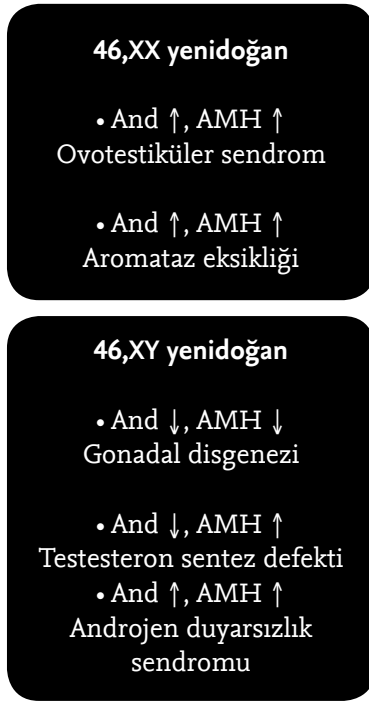


Şekil 4. a,b. Prader (A) ve Sinnecker (B) skollama sistemleri

yaşamın 2. gününden sonra daha doğru sonuç vereceği, bu fizyolojik geçiş dönemindeki yanlış sonuçların yanlış tanıya yol açabileceği bilinmelidir. Bu nedenle hormonal tetkikler uygun zaman aralıklarında istenildiği takdirde güvenilir sonuç verecektir. Mini puberte göstergesi gonadotropinlerdeki yükselme 1-2 haftadan sonra kendini göstermektedir. Serum testosteron düzeyleri erkek bebeklerde yaşamın ilk 7-14 günlerinde düşük olup, 2-3. aya kadar aşamalı olarak artış gösterdiği için testosteron düzeyinin doğum sonrası 4-10. haftalarda ölçülmesi önerilmektedir (16). Karın ve özellikle pelvik ultrasonografi ile iç genital organlar ve eşlik eden diğer olası anomaliler değerlendirilmeli, gerekirse daha ileri tetkikler olarak manyetik rezonans görüntüleme, genitogram ve laparoskopi düşünülmelidir. Ultrasonografide anormal adrenal görünüm KAH için belirteç olabilir. Ultrasonografik incelemede uterus ya/ya da

overlerin görülmemesinin bu organların olmadığı anlamına gelmeyeceği bilinmelidir. Bebeğin iyi olmadığı ya da mesanenin boş olduğu durumlarda ultrasonografi yanlış sonuç verebilir ve tanısal başarısı deneyim ile ilişkilidir. Karyotip tayini tanısal yaklaşımda son derece önemli olsa da, sıklıkla iki haftadan kısa sürede sonuçlanmamaktadır. Bu nedenle mümkünse 24-48 saat içinde %100'e yakın oranda doğru sonuç veren ve cinsiyet kromozomları ya da SRY geninin varlığını gösteren floresan in situ hibridizasyon (FISH), polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ya da kantitatif floresan PCR (QFPCR) gibi hızlı sonuçlanabilecek yöntemlerle cinsiyet kromozom analizi yapılmalı, sonrasında bunu tam bir karyotip analizi takip etmelidir. Ultrasonografi ve karyotip analizi sonuçları mümkünse 48 saat içinde elde edilmeli, bu amaçla hızlı sonuç veren yöntemler öncelikli olarak tercih edilmelidir. Son yıllarda testosteron





Yenidoğan döneminde gonadotropinler ve testesteron 7-14 gün sonra ölçülmeli, Testesteron pikinin 2-3, ayda olacağı bilinmeli.

**Şekil 5.** Cinsiyet gelişim bozukluğu olgularında androjen ve anti-müllerian hormon ölçümüne göre ayırıcı tanı [Yau M, Khattab A, New MI. Prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2016'dan alınmıştır (20)]  
AMH: anti-müllerian hormon, CGB: cinsiyet gelişim bozukluğu

düzei ve serum AMH ölçümünün birlikte yorumlanmasının daha yararlı olabileceği bildirilmiştir (Şekil 5) (5, 8, 11, 13, 19, 20). Birinci basamak tetkikleri sonucunda ayırıcı tanı ve altta yatan etiolojinin belirlenmesi için ikinci basamak değerlendirme yapılmalıdır. Bu durum özellikle kan alımının sorun olduğu prematüre bebekler için çok daha önemlidir. Tüm bu tetkikler için fazla miktarda kan alınmasına gerek olduğu için pratik yaklaşımda prematüre bebeklerde dördüncü günden itibaren acil olan adrenal tetkikler istenirken, diğer tetkikler 15. günden sonra istenebilir. Kan miktarının azaltılması ile en doğru tanı için sıvı kromatografi/kitle spektroskopiyeye (LC/MS) dayalı yöntemlerin kullanılması tercih edilmelidir. Birinci ve ikinci basamak değerlendirme tetkikleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Günümüzde biyokimyasal analitik yöntemlerdeki gelişmeler steroid hormonların ve metabolitlerinin hem idrar hem de serumda güvenilir ve yüksek özgüllükte ölçümüne olanak sağlamaktadır. Ayrıca, moleküler ge-

**Tablo 3.** Cinsiyet gelişim bozukluğu şüphesi olan bebekte birinci ve ikinci basamak değerlendirme

Birinci basamak değerlendirme	İkinci basamak değerlendirme
• Serum AMH	• Serum Human koryonikgonadotropin
• Serum 17-OH-progesteron	• Androstenodion, dihidrotestosteron, 11-deoksikortizol, DHEASO4
• Testosteron, gonadotropinler (LH, FSH)	• İdrar steroid profili
• Serum elektrolitler	• ACTH stimülasyon testi
• İdrar analizi	• Renin, aldosteron
• Karyotip (FISH/PCR)	• Moleküler genetik için DNA izolasyonu
• Batın/pelvik USG	
• Manyetik rezonans görüntüleme	
• Genitogram, laparoskopi	

ACTH: adenokortikotropik hormon; AMH: anti-müllerian hormon; FISH: floresan in situhibridizasyon; USG: ultrasonografi; PCR: polimeraz zincir reaksiyonu

netik ve genomik teknolojisindeki ilerlemeler de yeni, hızlı ve güvenilir tekniklerin kullanımı ile tanı sürecini daha da kısaltmaktadır (21). Bu nedenle, CGB olan bebeklerin tanı ve tedavi sürecinin yürütüleceği referans merkezlerde bu yeni teknolojilerin kullanımı hastalar, aileler ve hekimler için büyük kolaylık sağlayacaktır.

### Konjenital adrenal hiperplazi

konjenital adrenal hiperplazi, adrenal kortekste kolesterolde kortizolün sentez basamaklarındaki defekt sonucu androjen ve bileşiklerinin aşırı derecede üretilmesi ve birikmesi ile karakterize otozomal resesif geçişli en sık görülen CGB olup, sıklıkla 46, XX CGB'lerinde ortaya çıkmaktadır. Olguların %90'ında görülen 21-Hidroksilaz eksikliği en sık formunu oluşturmaktadır. Özellikle iki taraflı palpe edilemeyen gonad ve virilizasyon olan olgularda görülmektedir. Ultrasonografide Müllerian yapıların görüldüğü bu olgularda, 17-OHP sıklıkla artmıştır. Klasik form olan 21-hidroksilaz eksikliği virilizasyonun en önemli nedenidir. Konjenital adrenal hiperplazi; basit virilizan (%25), tuz kaybettirici (%75) ve geç başlangıçlı olmak üzere üç farklı tipte görülmektedir. Basit virilizan tip, kuşku genital yapısı olan kız ya da skrotal hiperpigmentasyon olan erkeklerde postnatal virilizasyon ve erken pseudo puberte ile karakterizedir. Klasik tuz kaybettirici form ise sıklıkla yaşamın ilk haftasında ciddi hiponatremik hiperkalemik dehidratasyon, hipoglisemi, metabolik

asidoz, hipovolemik şok ve tanı/tedavide gecikilen olgularda ölüm ile karakterizedir. Olgularda sıklıkla beslenme problemleri, kusma, ishal, huzursuzluk ve letarji mevcuttur. Fizik bakıda kuşkulu genital yapı, dış genital organlarda hiperpigmentasyon saptanan, tuz kaybı belirtileri olan olgularda 17-OHP düzeyinin artması (>2 000 ng/dL) ile tanı konulmaktadır. Erkek bebeklerde genital ya da hiç bulgu olmayabileceği ancak her iki cinsiyette de şüphelenildiğinde acilen adrenal fonksiyonların değerlendirilmesi gerektiği bilinmelidir. Skrotal hiperpigmentasyon olmayan olgular tanı yönünden gecikme riski yüksek olgulardır. Tedavide hidrokortizon 20-25 mg/m<sup>2</sup> dozunda başlanmalı, gerekirse fludrokortizon gibi mineralokortikoid tedaviye eklenmelidir. Tuz kaybı olgularında ağızdan sodyum desteğine de ihtiyaç duyulabileceği bilinmeli ve hızla çocuk endokrinoloji bölümü ile konsülte edilmelidir. Ateşli hastalık, cerrahi, travma ve dehidratasyonu olan olgularda stres doz uygulaması akılda tutulmalıdır. Konjenital adrenal hiperplazi olgularında yenidoğan döneminde hidrasyon durumu, kan basıncı, kan şekeri yakın izlenmeli, aileler ve sağlık personeli bu bebeklerde gelişebilecek sarılık, kilo kaybı ve adrenal yetmezlik bulguları açısından bilinçli olmalıdır (6, 22).

Konjenital adrenal hiperplazi olgularına günümüzde prenatal dönemde tanı konulabilmektedir. Bu tanının amacı ailelere yol göstermek, doğum sonrası adrenal krizin önlenmesi amacıyla steroid replasmanın başlatılması ve gereken olgularda prenatal deksametazon tedavisinin başlatılmasıdır. Ancak, günümüzde antenatal tedavi pek çok araştırmacı tarafından deneysel olarak kabul edildiği için rutin uygulanmamaktadır (16, 20). Prenatal tanı alan olgularda postnatal dönemde yaşamı tehdit eden sorunlar beklenmediği için ailelere tıbbi sonlandırma seçeneği sunulmamalıdır.

#### **Yenidoğanlarda konjenital adrenal hiperplazi tarama programları**

İlk olarak 1977 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde uygulanmaya başlanan ve günümüzde bazı ülkelerde yürürlükte olan KAH tarama programının amacı tuz kaybı tetkiklenen KAH olgularının belirlenerek özellikle erkek bebeklerde KAH ilişkili morbidite ve mortalitenin önlenmesidir. Ayrıca ciddi virilizasyonu olan kız bebeklerin erkek cinsiyette yetiştirilmesini önlemek ve aşırı androjen üretimi ile ilişkili psikososyal bozuklukların engellenmesi de diğer hedefleri oluşturmaktadır. Tarama programı Guthrie kâğıdına alınan

kuru kan örneğinde 17-OHP ölçümüne dayalı olup, yaşamın üçüncü günü itibari ile örneğin alınarak florans immunoassay ya da ELISA yöntemi ile çalışılması önerilmektedir. Prematüre bebeklerde 17-OHP düzeyleri yüksek olduğu için, gestasyonel hafta ve doğum ağırlığına göre değerlendirilmelidir. Ayrıca, doğruluğu arttırmak için 1-2 gün sonra tekrar örnek gönderilmeli ya da yüksek performans sıvı kromatografi ya da sıvı kromatografi kitle spektroskopisi yöntemleri ile ikinci tarama testleri yapılmalıdır. Tüm bu nedenler KAH tarama programının rutin kullanımını sınırlasa da, Avrupa ve Amerika Çocuk Endokrinoloji Toplulukları Yenidoğan KAH tarama programlarının kullanılmasını önermektedir. Ülkemiz için Çocuk Endokrinoloji Derneği ve Sağlık Bakanlığı'nın bu konuda alacağı karara göre KAH tarama programının gelecekte ulusal tarama programına dahil edilebileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, CGB tanısı ayrıntılı klinik değerlendirmeyi izleyerek hormonal, genetik, moleküler tetkikler ve görüntüleme yöntemlerinin kullanılması sonucunda konulmaktadır. Cinsiyet tayini tek bir hekimin yorumuna göre değil, en başta gelişmiş cinsel kimlik, tanısal incelemeler, ailenin sosyokültürel durumu göz önüne alınarak ve tedaviye göre çoklu ekip üyesinin ortak kararı ile olgu bazında gerçekleştirilmelidir. Bu dönemde aileler uygun ve açık bir şekilde bilgilendirilmeli, ailelerin endişe ve düşüncelerine saygı gösterilmelidir. Tetkikler sonucunda tüm bebeklerin fizyolojik cinsiyeti belirlenmelidir (23). Bu amaçla ülkemizde CGB olan bebeklerin ve çocukların tanı ve tedavi süreçlerinin kolay, sağlıklı ve güvenilir bir biçimde yürütülmesinin sağlanması için bölgesel referans hastanelerin/merkezlerin belirlenmesi, Çocuk Endokrinoloji, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı başta olmak üzere Çocuk Cerrahisi ya da Çocuk Üroloji, Genetik, Erişkin Endokrinoloji, Deontoloji ve Adli Tıp Uzmanlarından oluşan Cinsiyet Belirleme ve İzlem Kurullarının oluşturulması sağlanmalıdır. Bu kurullar olguların muayene, tanı ve tedavi sürecinden, aileler ile iletişimden, cinsiyet tayini ve sonrasındaki tedavi seçeneklerinin belirlenmesinden sorumlu olarak görevlerini yerine getirmelidirler.

Cinsiyet gelişim bozukluklarının tanım, sınıflandırma, tanıya giden süreç, referans merkez özellikleri ve tedavi yaklaşımlarını içeren bu yazının esas amacı ambiguous genitelyalı bebeklere doğru yaklaşımını sağlamaktır. Tanısal açıdan ve cinsiyet seçimi için CGB olan olgulara yaklaşımlarda kesin tanı uzun soluklu olabilmekte

ve belirli merkezlerce gerçekleştirilebilmektedir. Ülkemiz koşullarında bu bebeklere ve ailelere tanı ve tedavi sürecinde en kaliteli, doğru ve destekleyici yaklaşımın sunulacağı referans merkezlerin sayısının artırılması ve buralara ulaşmalarını sağlamak bir diğer hedeftir. Buradan elde edilecek ve kullanılacak bilgilerin hastalar, aileler ve hekimler için yarar sağlayacağı düşünülmektedir. Aynı zamanda bu duruma ailelerin daha kolay adapte olabilmeleri ve kabullenebilmelerini kolaylaştırabilme amacı ile dernek ve internete dayalı organizasyonların kurulması yararlı olacaktır. Hastalık ile ilgili bilgilerin ailelere bu yollar aracılığı ile iletilmesi ve aileler arası iletişimin kurulması konu ile ilgili sosyal sorunların azalmasını sağlayacaktır. Bu yazı ile CGB hastalarının sıklıkla ilk başvurduğu kurumlardaki hekimlere ulaşılması amaçlanmıştır. Hastalara yaklaşımın standardize edilmesi açısından gerektiğinde bu hekimlerin eğitilmesi önem taşımaktadır. Cinsel gelişim bozukluğu tanımlı olguların izlemi çocukluk, adölesan ve erişkin döneminde de devam edecek şekilde uzun süreli olarak planlanmalıdır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Mali Destek:** Yazarlar bu çalışma için mali destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

### Kaynaklar

1. Bangalore Krishna K, Houk CP, Lee PA. Pragmatic approach to intersex, including genital ambiguity, in the newborn. *Semin Perinatol* 2017; 41: 244-51.
2. Barbaro M, Wedell A, Nordenström A. Disorders of sex development. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011; 16: 119-27.
3. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, et al. Consensus statement on management of intersex disorders. *International consensus conference on intersex. Pediatrics* 2006; 118: E488-500.
4. Warne GL, Raza J. Disorders of sex development (DSDs), their presentation and management in different cultures. *Rev Endocr Metab Disord* 2008; 9: 227-36.
5. Lee PA, Nordenström A, Houk CP, et al. Global disorders of sex development update since 2006: perceptions, approach and are. *Horm Res Paediatr* 2016; 85: 158-80.
6. Romao RL, Salle JL, Wherrett DK. Update on the management of disorders of sex development. *Pediatr Clin North Am* 2012; 59: 853-69.
7. Hiort O, Birnbaum W, Marshall L, et al. Management of disorders of sex development. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 520-9.
8. Wherrett DK. Approach to the infant with a suspected disorder of sex development. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62: 983-99.
9. Guerra-Junior G, Maciel-Guerra AT. The role of pediatrician in the management of children with genital ambiguities. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83: S184-91.
10. Oliveira Mde S, de Paiva-e-Silva R, Guerra-Junior G, Maciel-Guerra AT. Parents' experiences of having a baby with ambiguous genitalia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 28: 833-8.
11. Ahmed SF, Rodie M. Investigation and initial management of ambiguous genitalia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24: 197-218.
12. Hatipoğlu N. Kuşku genitelya gösteren yenidoğanın değerlendirilmesi. *Yenidoğan dönemi endokrin hastalıkları* (Ed. Selim Kurtoğlu). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2011; s. 363-85.
13. Committee on Genetics, Section on Endocrinology and Section on Urology. Evaluation of the newborn with developmental anomalies of the external genitalia. *Pediatrics* 2000; 106: 38.
14. Mieszczyk J, Houk CP, Lee PA. Assignment of the sex of rearing in the neonate with the disorder of sex development. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21: 541-7.
15. Custer J, Rau R. The Harriet Lane handbook. In: S. Balle P. McIntosh, (eds). *Endocrinology*. Philadelphia: Elsevier-Mosby; 2009. p. 269-300.
16. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Çocuk Endokrinolojisinde Uzlaşma Yayınları-V. Cinsiyet Gelişme Bozukluğu Çalışma Grubu. 2014.syf.75-98.
17. El-Sherbiny M. Disorders of sexual differentiation: II. Diagnosis and treatment. *Arab J Urol* 2013; 11: 27-32.
18. Paris F, Gaspari L, Philibert P, Maimoun L, Kalfa N, Sultan C. Disorders of sex development: neonatal diagnosis and management. *Endocr Dev* 2012; 22: 56-71.
19. Jossen N, Rey RA, Picard JY. Anti-müllerian hormone: A valuable addition to the toolbox of the pediatric endocrinologist. *Int J Endocrinol* 2013; 2013: 674105.
20. Yau M, Khattab A, New MI. Prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2016; 45: 267-81.
21. Kyriakou A, Dessens A, Bryce J, et al. Current models of care for disorders of sex development- results from an international survey of specialist centers. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11: 155.
22. Park E, Pearson NM, Pillow MT, Toledo A. Neonatal endocrine emergencies. A primer for the emergency physician. *Emerg Med Clin North Am* 2014; 32: 421-35.
23. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA; LWPES Consensus Group; ESPE Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child* 2006; 91: 554-63.