

## ANORMAL SEKSÜEL GELİŞİM ve PUBERTE BOZUKLUKLARI

Özgür BİGE<sup>1</sup>

### Normal Seksüel Gelişim

Anormal seksüel gelişimin nedenlerini ve tiplerini anlamak için öncelikle normal seksüel gelişimi çok iyi bilmek gerekir. İnsanlarda normal cinsiyet gelişimi genetik hormonal ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile sağlanır. Kromozomal (genetik) cinsiyet gonadal cinsiyeti, gonadal cinsiyet ise fenotipik cinsiyeti belirler. Bir testis gelişirse, ürogenital sistem erkek karakterde olur ve bir over mevcut ise veya gonad yoksa (kadın ya da erkekte) ürogenital sistem kadın karakterinde gelişir (1). Yani, durumun özünde, üç tane sıralı fakat birbirine bağlı süreç vardır.

- ◆ Döllenmede XY'nin erkek ve XX'nin kadın olduğu kromozomal (genetik) cinsiyet oluşur. İnsan gebeliğinin ilk altı haftasında, iki cinsiyet görünüşte aynı şekilde gelişir.
- ◆ Farklılaşmamış gonadın gelişmesi ve takiben over veya testise dönüşmesi ile gonadal cinsiyetin belirlenmesi, 6. hafta civarında başlar, bunu fetal testisler tarafından hormon salgılanması takip eder. Fetal yumurtalık görünüşte hormonal olarak sessizdir.
- ◆ Cinsel fenotip gelişimi, sürecinin başlangıcındaki seksüel olarak farklılaşmamış ürogenital sistem, karakteristik erkek veya dişi yapıları dönüştüğünde gerçekleşir. Bu süreç

erkeklerde büyük ölçüde 12. haftada, kadınlarda ise biraz daha geç tamamlanır. Prenatal gelişim büyük ölçüde testis dokusunun gelişimine ve testosteronun salgılanmasına ve etkisine bağlı iken, doğum sonrası gelişim hem östrojenler hem de androjenler tarafından yönlendirilir (2).

### Kadın ve Erkek Ürogenital Traktüslerin Fenotipik Olarak Farklılaşması Aşağıdaki Gibidir

**İç ürogenital traktüs** – Cinsiyet açısından farklı olan gonadlardan ve her iki cinsiyetin erken embriyolarında bulunan iki dizi kanaldan, Wolffian ve Müllerian kanallardan gelişir.

- ◆ Kadınlarda gonadlardan overler oluşur; müllerian kanallardan fallopian tüpleri, uterus ve üst vajina oluşurken, Wolffian kanalları kalıntı olarak kalır.
- ◆ Erkeklerde gonadlardan testis oluşur; Wolffian kanallardan epididimisler, vasa deferens, seminal veziküller ve ejakülatuar kanallar oluşur ve müllerian kanalları gerileyerek kalıntı olarak kalır.

**Dış genital bölge** - İki cinsiyette ait dış genital bölge, gelişim aşamasının başlangıcında bulunan ortak yapılardan gelişir. Bu yapılar genital tüberkül, genital şişlikler ve genital kıvrımlardır.

<sup>1</sup> Doç. Dr. Özgür BİGE, Kadın Hastalıkları ve Doğum ozgurbigef@yahoo.com



fizik muayene ve kemik yaşı gerekir. 6-12 aylık aralıklarla seri büyüme ölçümleri, büyümenin yüksek normal aralıkta olduğunu ancak aşırı olmadığını doğrulamaya yardımcı olabilir. Bayley-Pinneau tabloları uzun boylu kızlarda yetişkin boyunu 12 yaşından sonra daha doğru tahmin ederken daha küçük çocuklarda yetişkin boyunu abartılı tahmin etme eğilimi gösterebilirler (45).

## KAYNAKLAR

1. Arnold AP. The end of gonad-centric sex determination in mammals. *Trends Genet* 2012;28:55-61
2. Fritz A.M, Speroff L (editors). Normal and Abnormal Sexual Development In: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility-- 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011: 331-88
3. MacLaughlin DT, Donahoe PK. Sex determination and differentiation. *N Engl J Med* 2004;350:367-78
4. Brennan J, Capel B. One tissue, two fates: molecular genetic events that underlie testis/ovary development. *Nat Rev Genet* 2004; 5:509-21
5. Tanaka SS, Nishinakamura R. Regulation of male sex determination: genital ridge formation and Sry activation in mice. *Cell Mol Life Sci* 2014; 71:4781-802
6. Sinclair AH, Berta P, Palmer MS, et al. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature* 1990; 346:240-4
7. Lau YF, Li Y. The human and mouse sex-determining SRY genes repress the Rspol/beta-catenin signaling. *J Genet Genomics* 2009; 36:193-202
8. Foresta C, Zuccarello D, Garolla A, Ferlin A. Role of hormones, genes, and environment in human cryptorchidism. *Endocr Rev* 2008; 29:560.
9. Josso N, Rey R, Picard JY. Testicular anti-Müllerian hormone: clinical applications in DSD. *Semin Reprod Med* 2012; 30:364.
10. Siiteri PK, Wilson JD. Testosterone formation and metabolism during male sexual differentiation in the human embryo. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38:113-25
11. Yordam N, Alikasifoglu A, Kandemir N, Caglar M, Balci S, True hermaphroditism: clinical features, genetic variants and gonadal histology, *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14:421-7
12. Ergun-Longmire B, Vinci G, Alonso L, et al. Clinical, hormonal and cytogenetic evaluation of 46,XX males and review of the literature, *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18:739-48
13. Tiitinen A, Valimaki M, Primary infertility in 45-year-old man with untreated 21-hydroxylase deficiency: successful outcome with glucocorticoid therapy, *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2442-5
14. Scott RR, Miller WL, Genetic and clinical features of p450 oxidoreductase deficiency, *Horm Res* 2008; 69:266-75
15. Lund DP, Hendren WH, Cloacal exstrophy: a 25-year experience with 50 cases, *J Pediatr Surg* 2001; 36:68-75
16. Behera M, Couchman G, Walmer D, Price TM, Mullerian agenesis and thrombocytopenia absent radius syndrome: a case report and review of syndromes associated with Mullerian agenesis, *Obstet Gynecol Surv* 2005; 60:453-61
17. Sanchez-Moreno I, Canto P, Munguia P, et al. DNA binding activity studies and computational approach of mutant SRY in patients with 46, XY complete pure gonadal dysgenesis, *Mol Cell Endocrinol* 2009; 299:212-8
18. Hegarty PK, Mushtaq I, Sebire NJ, Natural history of testicular regression syndrome and consequences for clinical management, *J Pediatr Urol* 2007; 3:206-8
19. Tajima T, Fujieda K, Kouda N, Nakae J, Miller WL, Heterozygous mutation in the cholesterol side chain cleavage enzyme (p450scc) gene in a patient with 46,XY sex reversal and adrenal insufficiency, *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3820-5
20. Gassner HL, Toppari J, Quinteiro Gonzalez S, Miller WL, Nearmiss apparent SIDS from adrenal crisis, *J Pediatr* 2004; 145:178-83
21. Imperato-McGinley J, Peterson RE, Gautier T, et al. Hormonal evaluation of a large kindred with complete androgen insensitivity: evidence for secondary 5 alpha-reductase deficiency, *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:931-41,
22. Migeon CJ, Wisniewski AB, Gearhart JP, et al. Ambiguous genitalia with perineoscrotal hypospadias in 46,XY individuals: long-term medical, surgical, and psychosexual outcome, *Pediatrics* 2002; 110:e31, 2002.
23. Toppari J, Kaleva M, Virtanen HE, Main KM, Skakkebaek NE, Luteinizing hormone in testicular descent, *Mol Cell Endocrinol* 2007; 269:34-7
24. Sagi L, Zuckerman-Levin N, Gawlik A, et al. Clinical significance of the parental origin of the X chromosome in turner syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:846-52
25. Bondy CA, Ceniceros I, Van PL, Bakalov VK, Rosing DR, Prolonged rate-corrected QT interval and other electrocardiogram abnormalities in girls with Turner syndrome, *Pediatrics* 2006; 118: e1220-5
26. Sylven L, Hagenfeldt K, Brondum-Nielsen K, von Schoultz B, Middle-aged women with Turner's syndrome. Medical status, hormonal treatment and social life, *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991; 125:359-65
27. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA, Mortality in women with turner syndrome in Great Britain: a national cohort study, *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:4735-42
28. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA, Cancer incidence in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study, *Lancet Oncol* 2008; 9:239-46
29. 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; 15:1013-9
30. Knobil E, Remembrance: the discovery of the hypotha-



- lamic gonadotropin-releasing hormone pulse generator and of its physiological significance, *Endocrinology* 1992;131:1005-6
31. Vazquez-Martinez R, Shorte SL, Boockfor FR, Frawley LS, Synchronized exocytotic bursts from gonadotropin-releasing hormone-expressing cells: dual control by intrinsic cellular pulsatility and gap junctional communication, *Endocrinology* 2001; 142:2095-101
  32. Herbison AE, Pape JR, Simonian SX, Skynner MJ, Sim JA, Molecular and cellular properties of GnRH neurons revealed through transgenics in the mouse, *Mol Cell Endocrinol* 2001; 185:185-94
  33. Schwanzel-Fukuda M, Crossin KL, Pfaff DW, Bouloux PM, Hardelin JP, Petit C, Migration of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) neurons in early human embryos, *J Comp Neurol* 1996;366:547-57,
  34. Kaplan SL, Grumbach MM, Aubert ML, The ontogenesis of pituitary hormones and hypothalamic factors in the human fetus: maturation of central nervous system regulation of anterior pituitary function, *Recent Prog Hor Res* 1976; 32:161-243
  35. Fritz A.M, Speroff L (editors). Normal and Abnormal Growth and Pubertal Development In: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility--* 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011: 391-433
  36. Pau KY, Berria M, Hess DL, Spies HG, Hypothalamic site-dependent effects of neuropeptide Y on gonadotropin-releasing hormone secretion in rhesus macaques, *J Neuroendocrinol* 1995;7:63-7
  37. Brann DW, Mahesh VB, Excitatory amino acids: evidence for a role in the control of reproduction and anterior pituitary hormone secretion, *Endocr* 1997; Rev 18:678-700
  38. Lucky AW, Biro FM, Simbartl LA, Morrison JA, Sorg NW, Predictors of severity of acne vulgaris in young adolescent girls: results of a five-year longitudinal study, *J Pediatr* 1997; 130:30-9,
  39. Chemaitilly W, Trivin C, Adan L, Gall V, Sainte-Rose C, Brauner R, Central precocious puberty: clinical and laboratory features, *Clin Endocrinol* 2001; (Oxf) 2001; 54:289-94
  40. Rosenfield RL, Lucky AW, Acne, hirsutism, and alopecia in adolescent girls. Clinical expressions of androgen excess, *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22:507-32
  41. Sherar LB, Mirwald RL, Baxter-Jones AD, Thomis M, Prediction of adult height using maturity-based cumulative height velocity curves, *J Pediatr* 2005, 147:508-514
  42. Reindollar RH, Tho SPT, McDonough PG, Delayed puberty: an updated study of 326 patients, *Trans Am Gynecol Obstet Soc* 1989; 8:146-55
  43. Drop SL, De Waal WJ, De Muinck Keizer-Schrama SM, Sex steroid treatment of constitutionally tall stature, *Endocr Rev*1998; 19:540-58 1998.
  44. Carmi D, Shohat M, Metzker A, Dickerman Z, Growth, puberty, and endocrine functions in patients with sporadic or familial neurofibromatosis type 1: a longitudinal study, *Pediatrics* 1999; 103:1257-62
  45. Joss EE, Temperli R, Mullis PE, Adult height in constitutionally tall stature: accuracy of five different height prediction methods, *Arch Dis Child* 1992;67:1357-62