

CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU OLAN YENİDOĞAN BEBEĞE YAKLAŞIM

13. BÖLÜM

Hasan AKDUMAN¹

GİRİŞ

Normal cinsiyet farklılaşmasında; insan embriyosunun cinsel gelişimi üç aşamaya ayrılmıştır:

- 1- İlk aşama: Kromozomal düzeydedir (döllenmeden 6 haftaya kadar). Erkek (XY) ve dişi (XX) embriyolar morfolojik olarak ayırt edilemez.
- 2- İkinci aşama: Cinsiyet tayini; bipotansiyel gonadlar testis veya overleri oluşturur. XY embriyolarında, testiküler gelişim Y kromozom geni SRY'nin varlığında düzinelerce gen içeren karmaşık bir gen ekspresyonu kaskadını başlatır. XX embriyosunda overlerin gelişimi, testiküler yoldaki genlerin aktif olarak bastırılması ve RSPO1 ve FOXL2 tarafından başlatılan iki ana yolla pro-overian genlerinin ekspresyonu ile sağlanır. İnsanda bipotansiyel gonadın testise farklılaşması 4. haftada, over yönünde farklılaşması ise 12-14. haftada başlamaktadır ^(1,2).
- 3- Üçüncü aşama: Cinsiyet farklılaşması sırasında gonadlar iç ve dış genital organları farklılaştıran hormonları üretir ⁽¹⁾.

TANIM, EPİDEMİYOLOJİ VE SINIFLAMA

Cinsiyet gelişim bozuklukları (CGB) kromozomal, gonadal veya anatomik yapıların cinsiyet gelişim aşamalarında birbirleriyle uyumsuz olduğu durumlar olarak tanımlanmaktadır. Buna kromozom-fenotip uyumsuzluğu da denebilir. Bu terminoloji 2006 yılında yayınlanan interseks bozukluklarının yönetimi hakkında konsensüs bildirisinde önerilen terminolojidir. Bu terminoloji, interseks, hermafroditizm, psödohermafroditizm ve cinsiyet değişimi gibi tarihi terimlerin yerini almıştır ^(3,4). CGB'ye tüm bozukluklar dahil edildiğinde, sıklığı 1500 doğumda yaklaşık 1'dir ve 5000 doğumda yaklaşık 1 oranında da belirgin ambiguous geni-

¹ Uz. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları EAH, Neonatoloji Kliniği; akduman2004@yahoo.com.tr ORCID iD: 0000-0002-3101-1496

KAYNAKÇA

1. León NY, Reyes AP, Harley VR. A clinical algorithm to diagnose differences of sex development. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 560-574
2. Hatipoğlu N. Kuşku genitalya gösteren yenidoğanın değerlendirilmesi. Yenidoğan dönemi endokrin hastalıkları (Ed. Selim Kurtoglu) Nobel Tıp Kitapevi 2011; s. 363-385
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-E500
4. McNamara ER, Swartz JM, Diamond DA. Initial Management of Disorders of Sex Development in Newborns. *Urology* 2017; 101: 1-8
5. Wherrett DK. Approach to the Infant with a Suspected Disorder of Sex Development. *Pediatr Clin N Am* 2015; 62: 983-999
6. Çetinkaya M, Berberoğlu M, Satar M, et al. Cinsiyet Gelişim Bozukluğu Olan Bebeklerde Tanı ve Tedavi. *Türk Neonatoloji Derneği Tanı ve Tedavi Rehberleri*. 2019; s.1-7
7. McCann-Crosby B, Sutton VR. Disorders of Sexual Development. *Clin Perinatol* 2015; 42: 395-412
8. Guerra-Junior G, Andrade KC, Barcelos IHK, et al. Imaging techniques in the diagnostic journey of disorders of sex development. *Sex Dev* 2018; 12: 95-99.
9. Speiser PW, Arit W, Auchus RJ, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 4043-4088.
10. Schonfeld W, Beebe, GW. Normal growth and variation in the male genitalia from birth to maturity. *J Urol* 1942; 48: 759-777.
11. Tuladhar R, Davis PG, Batch J, et al. Establishment of a normal range of penile length in pre-term infants. *J Paediatr Child Health* 1998; 34: 471-473.
12. Sane K, Pescovitz OH. The clitoral index: a determination of clitoral size in normal girls and in girls with abnormal sexual development. *J Pediatr* 1992; 120: 264-266.
13. Jain VG, Goyal V, Chowdhary V, et al. Anogenital distance is determined during early gestation in humans. *Hum Reprod* 2018; 33: 1619-1627.
14. Ogilvy-Stuart AL, Brain CE. Early assessment of ambiguous genitalia. *Arch Dis Child*. 2004;89:401-407.
15. Ahmed SF, Achermann JC, Arlt W, et al. Society for Endocrinology UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development (Revised 2015). *Clinical Endocrinology* 2016;84: 771-788
16. Kanemoto K, Hayashi Y, Kojima Y, et al. Accuracy of ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of non-palpable testis. *Int J Urol* 2005; 12: 668-672.
17. Lee PA, Nordenstrom A, Houk CP, et al. Global disorders of sex development update since 2006: perceptions, approach and care. *Horm Res Paediatr* 2016; 85: 158-180.
18. Hutson JM, Grover SR, O'Connell M, et al. Malformation syndromes associated with disorders of sex development. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 476-487.
19. Faradz SM, Lisyasari NA, Juniarto AZ. Genetic diagnosis and experiences in management of disorders of sex development in Indonesia. *Ann Transl Med* 2017; 5 (suppl 2): AB004
20. Alhomaidah D, McGowan R, Ahmed SF. The current state of diagnostic genetics for conditions affecting sex development. *Clin Genet* 2017; 91: 157-162.
21. Wiktor A, Van Dyke DL. FISH analysis helps identify low-level mosaicism in Ullrich-Turner syndrome patients. *Genet Med* 2004;6: 132-135.
22. Audi L, Ahmed SF, Krone N, et al. Genetics in endocrinology: approaches to molecular genetic diagnosis in the management of differences/disorders of sex development (DSD): position paper of EU COST Action BM 1303 "DSDnet". *Eur J Endocrinol* 2018; 179: 197-206
23. Achermann JC, Domenice S, Bachega TA, et al. Disorders of sex development: effect of molecular diagnostics. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11: 478-488.
24. Bouvattier C, Carel JC, Lecoindre C, et al. Postnatal changes of T, LH, and FSH in 46,XY infants with mutations in the AR gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 29-32.

25. Valeri C, Schteingart HF, Rey RA. The prepubertal testis: biomarkers and functions. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013; 20: 224–233.
26. Wunsch L. Checklist for the structural description of the deep phenotype in disorders of sexual development. *Int J Endocrinol* 2012; 2012: 816365.
27. Tafazzoli K, Wunsch L, Bouteleux M, et al. Endoscopy and laparoscopy in disorders of sex development. *Sex Dev* 2018; 12: 100–105.
28. Hiort O, Birnbaum W, Marshall L, et al. Management of disorders of sex development. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 520–529.
29. Looijenga LH, Hersmus R, Oosterhuis JW, et al. Tumor risk in disorders of sex development (DSD). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 480–495.
30. McCann-Crosby B, Mansouri R, Dietrich JE, et al. State of the art review in gonadal dysgenesis: challenges in diagnosis and management. *Int J Pediatr Endocrinol* 2014; 2014: 4.
31. Barseghyan H, Delot EC, Vilain E. New technologies to uncover the molecular basis of disorders of sex development. *Mol Cell Endocrinol* 2018; 468: 60–69.
32. Yatsenko SA, Witchel SF. Genetic approach to ambiguous genitalia and disorders of sex development: what clinicians need to know. *Semin Perinatol* 2017; 41: 232–243.
33. Arboleda VA, Lee H, Sanchez FJ, et al. Targeted massively parallel sequencing provides comprehensive genetic diagnosis for patients with disorders of sex development. *Clin Genet* 2013; 83: 35–43.
34. Eggers S, Sadedin S, van den Bergen JA, et al. Disorders of sex development: insights from targeted gene sequencing of a large international patient cohort. *Genome Biol* 2016; 17: 243.
35. Ozen S, Onay H, Atik T, et al. Rapid molecular genetic diagnosis with next-generation sequencing in 46,XY disorders of sex development cases: efficiency and cost assessment. *Horm Res Paediatr* 2017; 87: 81–87.
36. Delot EC, Papp JC, Workgroup D-TG, et al. Genetics of disorders of sex development: the DSD-TRN experience. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017; 46: 519–537.
37. Wright CF, FitzPatrick DR, Firth HV. Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children. *Nat Rev Genet* 2018; 19: 325.
38. Mak AC, Lai YY, Lam ET, et al. Genome-wide structural variation detection by genome mapping on nanochannel arrays. *Genetics* 2016; 202: 351–362.
39. Ono M, Harley VR. Disorders of sex development: new genes, new concepts. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9: 79–91.
40. Kolesinska Z, Ahmed SF, Niedziela M, et al. Changes over time in sex assignment for disorders of sex development. *Pediatrics* 2014; 134: 710–715.