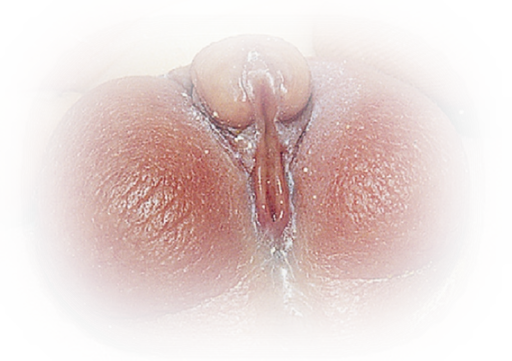
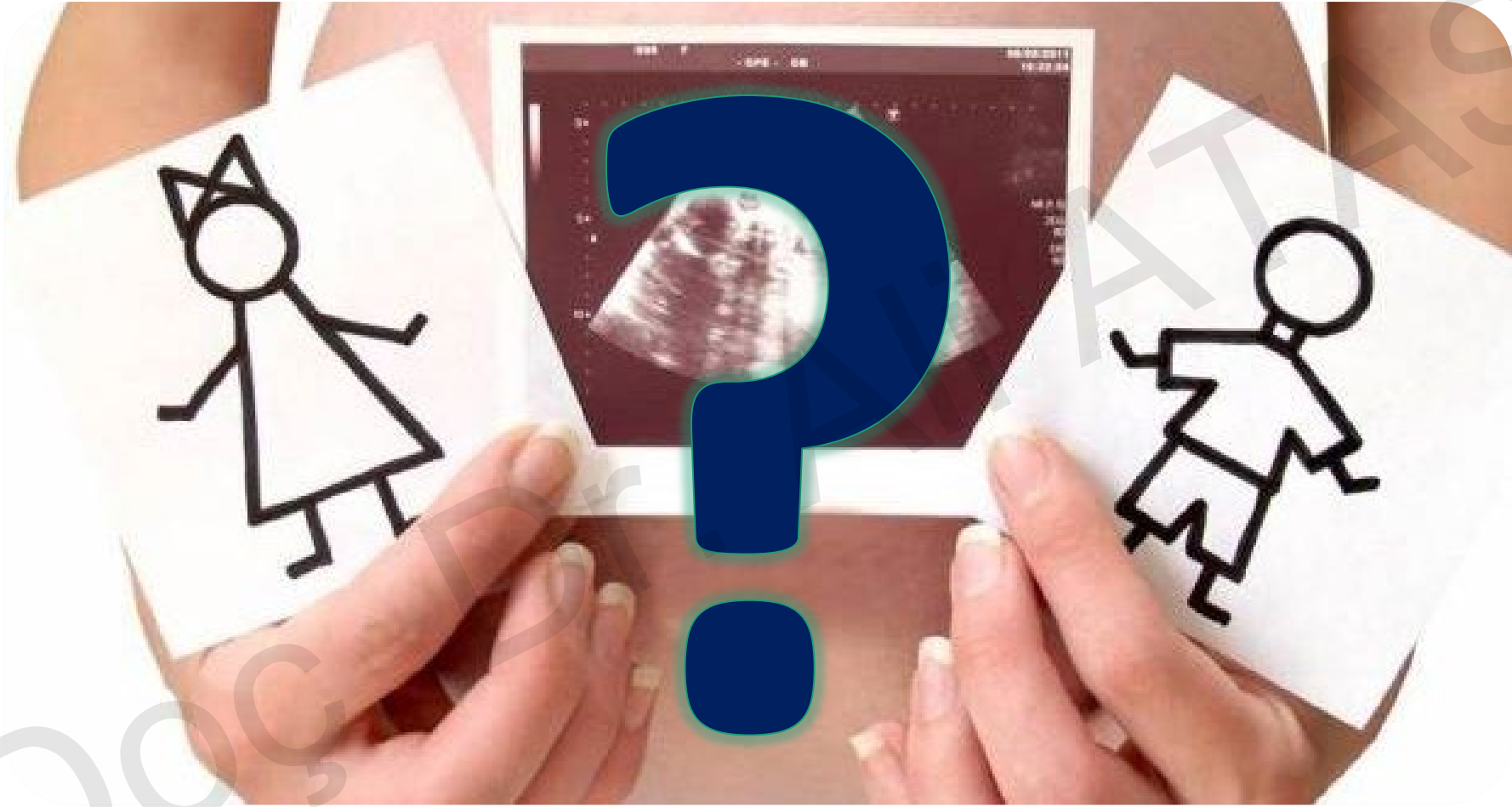


# CİNSEL FARKLILAŞMA SORUNLARI

Doç. Dr. Ali Ataş







# SEKSÜEL GELİŞİM

- Genital sistemin gelişimi, birçok genin sorumlu olduğu son derece kompleks bir süreçtir.
- Normal seksüel gelişim; **genotipin, gonadların, internal ve eksternal genital yapıların** birbiri ile uyumlu olduğu gelişimdir.
- Bu uyum bozulduğu zaman **cinsiyet farklılaşma sorunundan** bahsedilir.
- Genital yapının anormal olması 4000-4500 doğumda bir görülür. Ancak bu durum tüm seksüel gelişim bozukluklarını içermez.



# Cinsel farklılaşma süreci 4 ana bölüme ayrılabilir.

1. **Gestasyonun ilk 5. haftası** (*Seksüel Determination*)

2. Fetal hipotalamik-hipofizer-gonadal aksın geliştiği  
**6. haftadan doğuma** kadar olan dönem

3. Doğumdan 6 aya kadar olan dönem (mini puberte)

4. Pubertal dönem

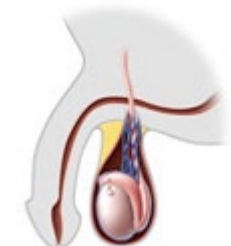
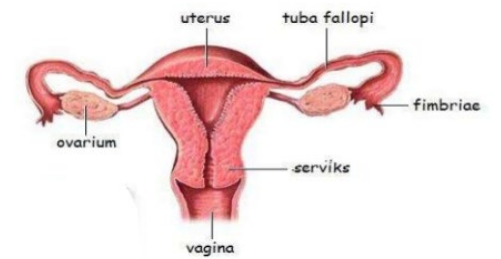
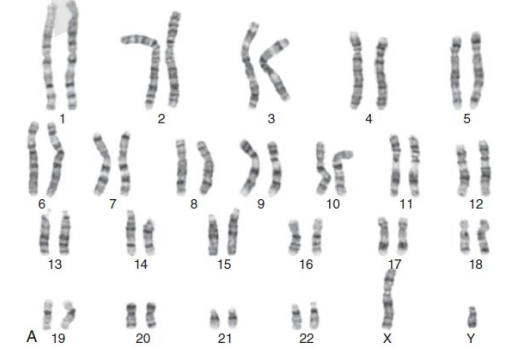


# Genetik seks → Gonadal seks → Fenotipik seks

**Genetik seks (kromozomal seks):** Fertilizasyon sırasında kromozomal ve genetik yapının belirlenmesi

**Gonadal seks:** Genetik yapıya bağı gonadın testis ya da over yönünde farklılaşması

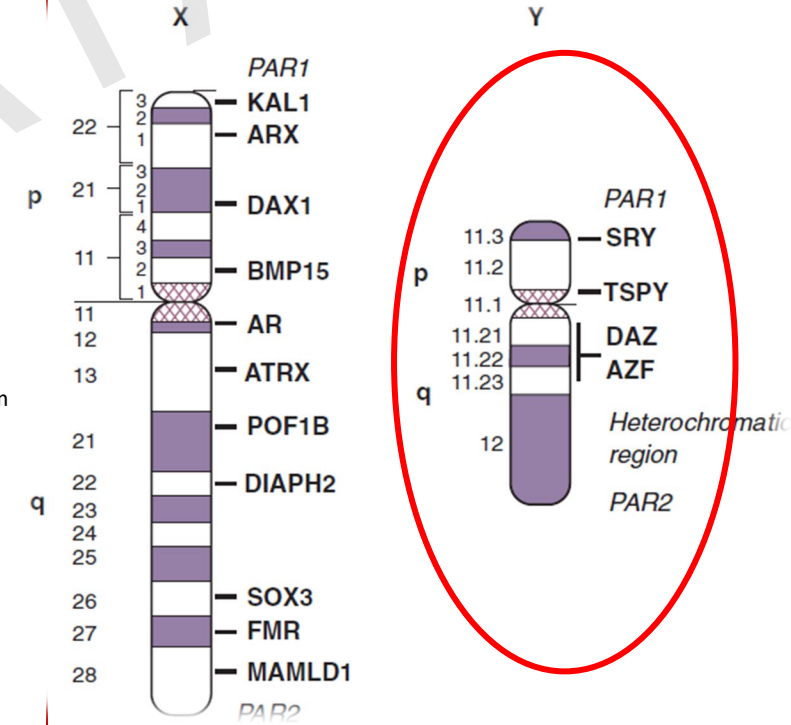
**Fenotipik seks:** Bu farklılaşmaya bağı olarak iç ve dış genital yapıların cinse özgü özelliklerin kazanılması



# Genetik seks → Gonadal seks → Fenotipik seks

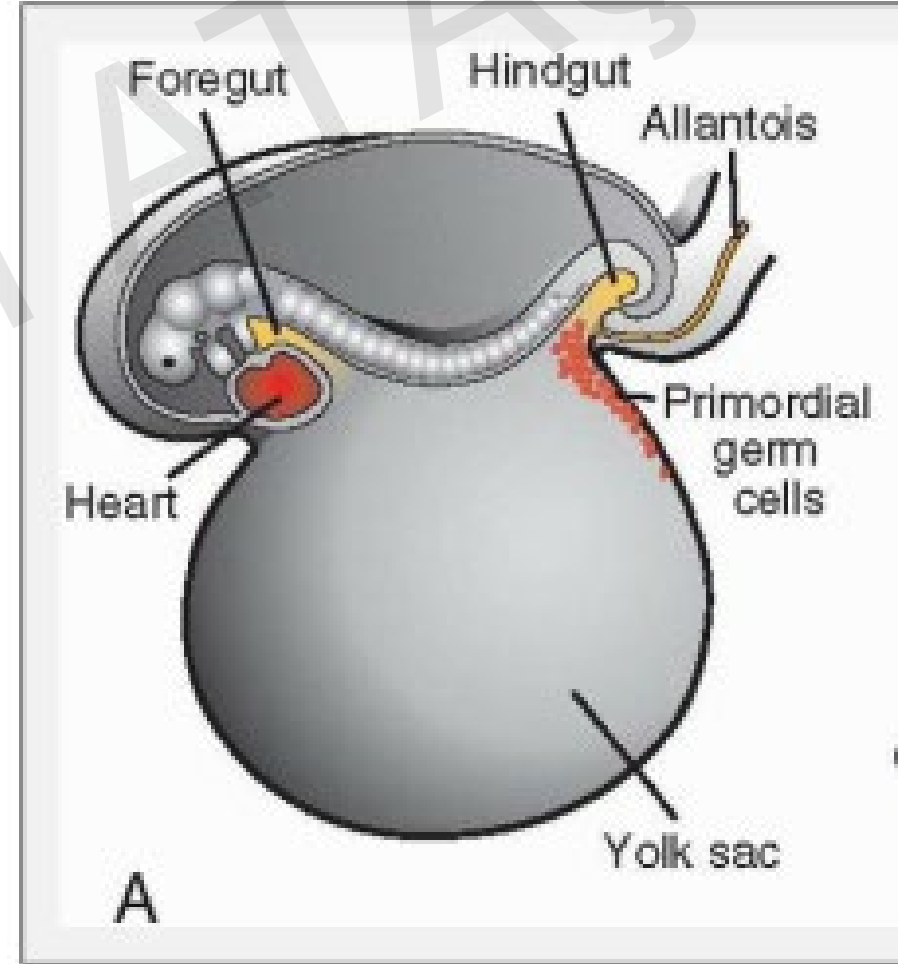
**Genetik seks (kromozomal seks):** Fertilizasyon sırasında kromozomal ve genetik yapının belirlenmesi

- Genetik seksini belirleyen Y kromozomudur.
  - 46, XX → Dişi
  - 46, XY → Erkek
- Bir adet Y kromozomunun bulunması testislerin gelişimi için yeterlidir. Bir veya daha fazla X kromozomu bulunması bu durumu etkilemez (Fenotip erkektir. Birtakım fertilité sorunları olmakla birlikte).
  - 47,XXY; 48, XXXY
- X kromozomunun kaybı gonad gelişimini bozar (Örnek: Turner sendromu, 45, XO).
- 45,YO yaşam olası değil.



# Genetik seks → **Gonadal seks** → Fenotipik seks

- “**Primordial germ**” hücreleri 3.hafta civarlarında “allantosis” yakınlarındaki “*Yolc Sac*” duvarındaki endoderm hücrelerinin farklılaşması ile oluşur.

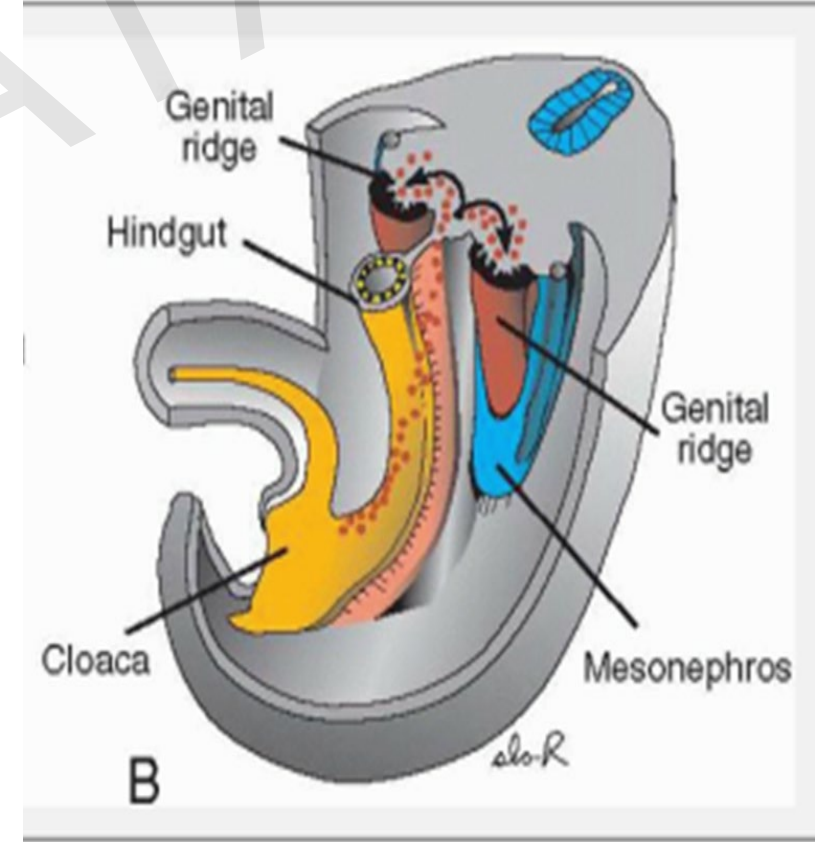




# Genetik seks → Gonadal seks → Fenotipik seks

- Dördüncü haftada ameboid hareketlerle “hindgut” un dorsal mezenteri boyunca migrasyon yaparak primitif gonadlara 5. hafta başlarında varmaya başlar.
- **6. haftada ise gonadlara yerleşirler.**

- Primitif gonadlar gestasyonun **5. haftaya kadar bipotansiyel** özelliğe sahip olup morfolojik olarak birbirinden ayrılamaz (testis/over)

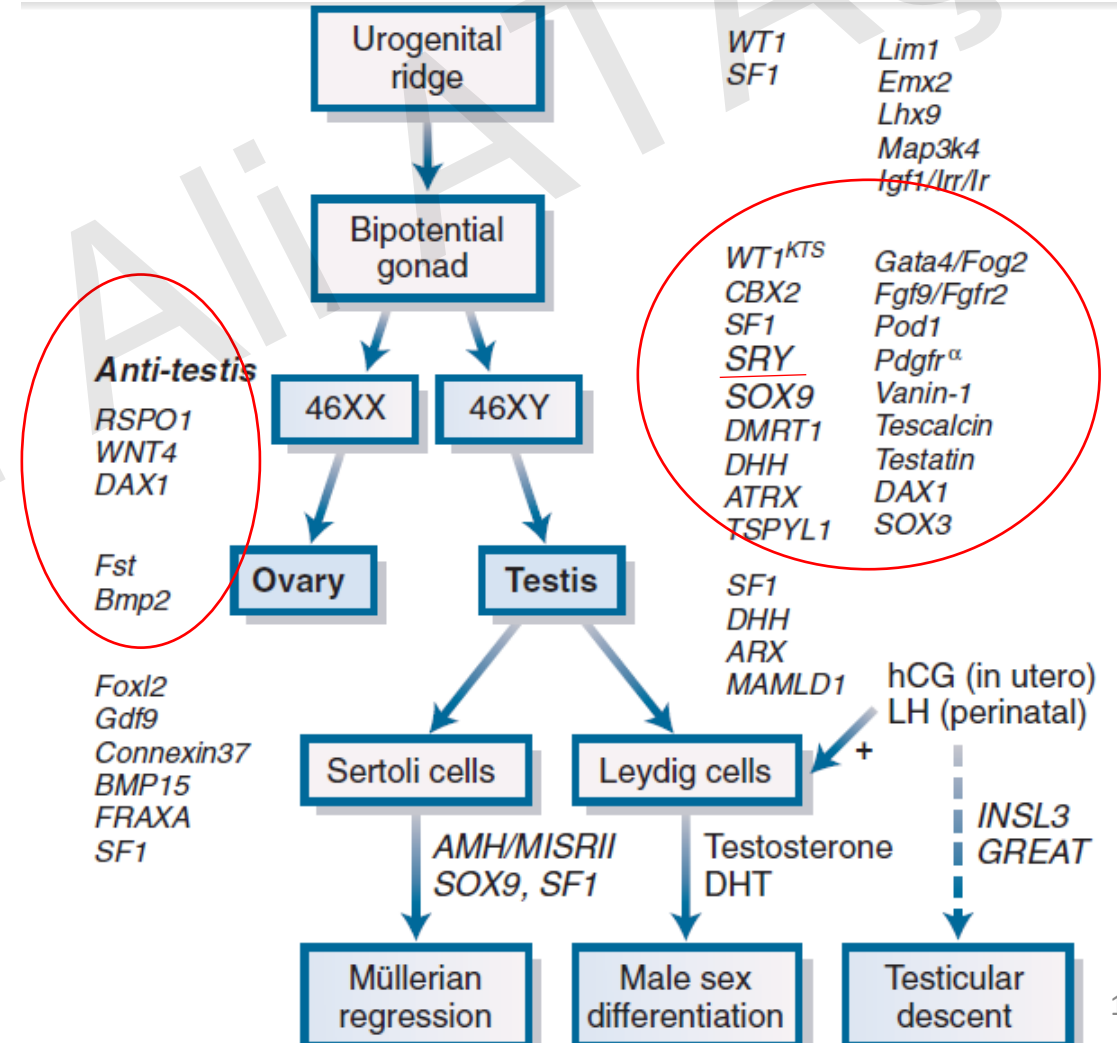


# Genetik seks → Gonadal seks → Fenotipik seks

Genetik yapıya bağlı gonadın testis ya da over yönünde farklılaşması

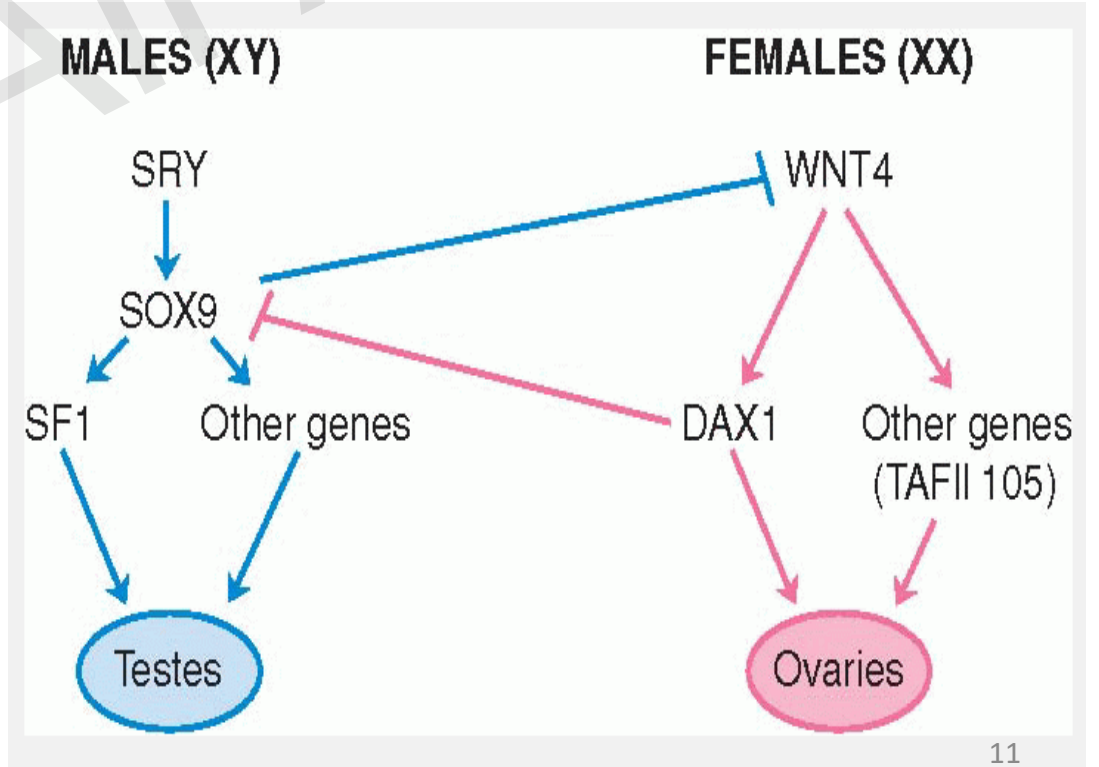
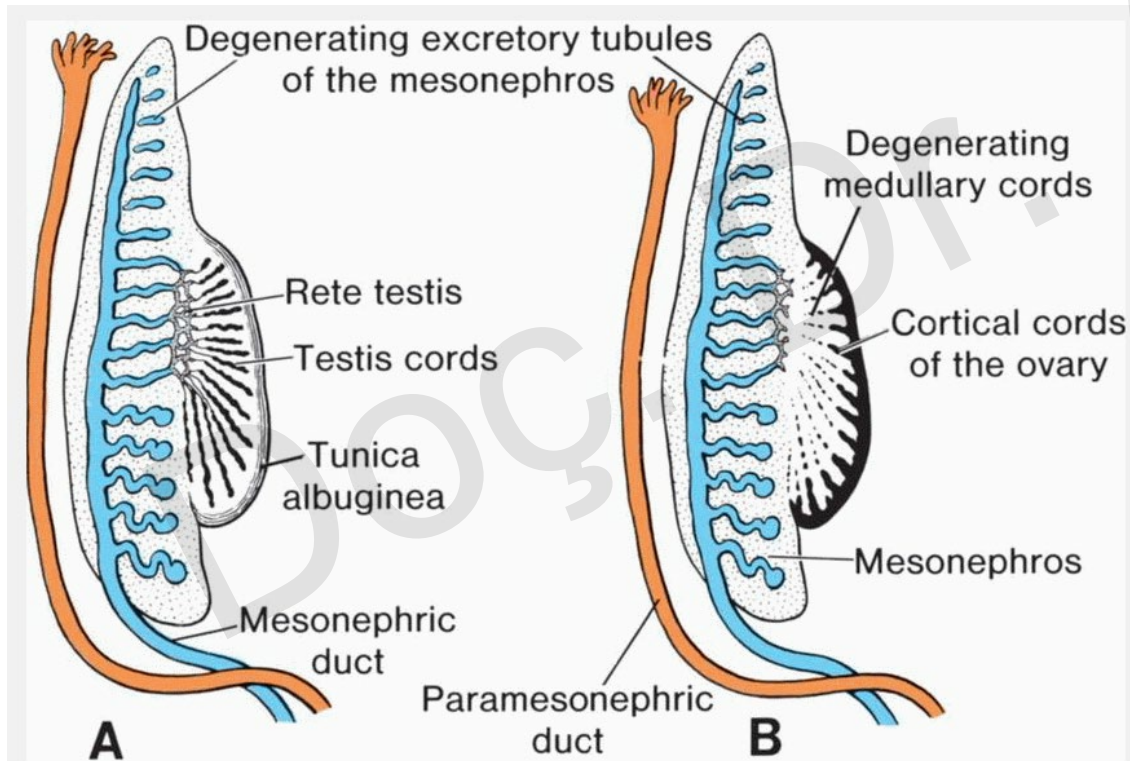
**SRY** geni, **SOX-9**, **SF-1** ve **WT-1** bipotansiyel gonadın testise differansiyasyonunu sağlar.

- X kromozomlarının kısa ve uzun kollarında normal over gelişim için gerekli genler bulunur.
- X kromozomu içermeyen bir fetus canlılığını sürdüremez (45,YO).



# Genetik seks → Gonadal seks → Fenotipik seks

- Primitif gonadda **korteksten over**, medüller tabakadan ise **testis** farklılaşır.



# Genetik seks → Gonadal seks → Fenotipik seks

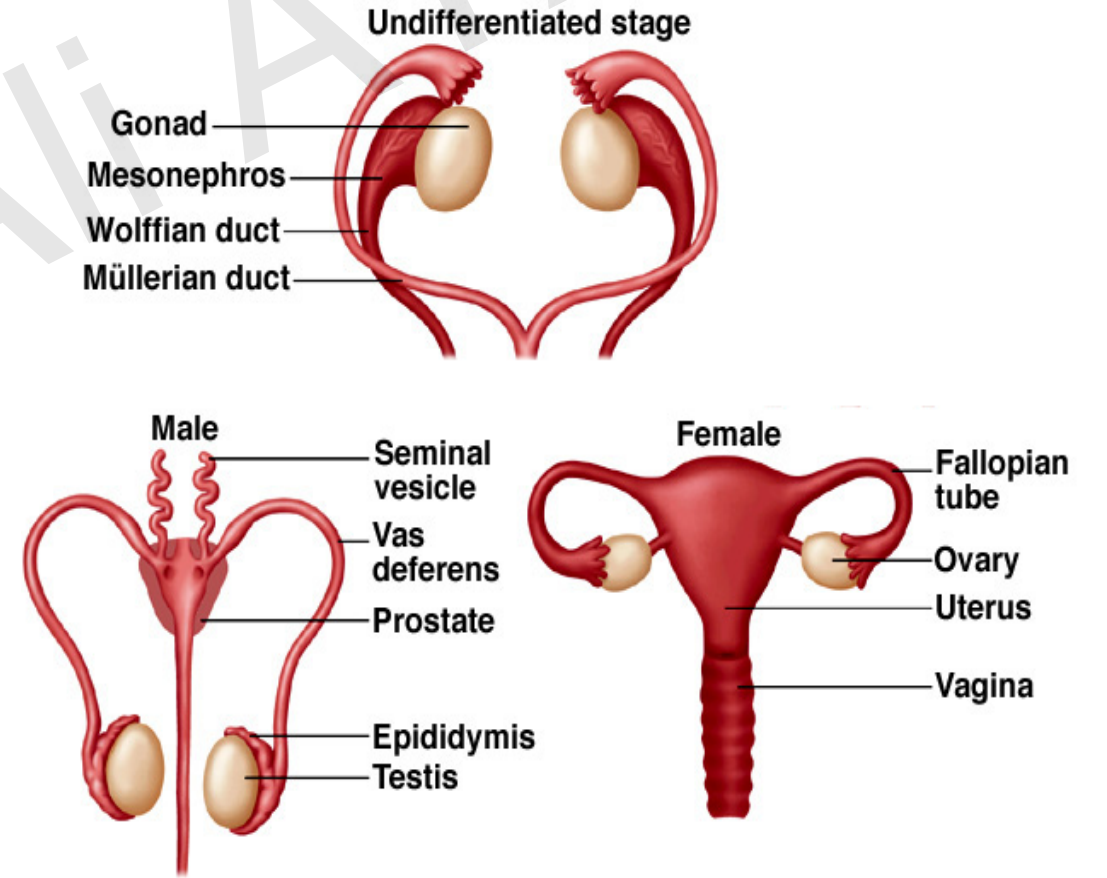
- **Fenotipik seks:** Bu farklılaşmaya bağlı olarak iç ve dış genital yapıların cinse özgü özelliklerin kazanılması
- Mullerian sistemi inhibe eden bir faktör (MIF) fetal testisdeki **“sertoli hücreleri”** tarafından 6 ve 7. haftalarda üretilmeye başlar.
- Takriben 8 inci haftada, fetal testisdeki **“leydig hücreleri”** testosteron üretmeye başlar. Erkek differansiyasyonunun bu kritik periodunda, testosteron sekresyonu, plasental koryonik gonadotropinle (hCG) stimüle edilir.



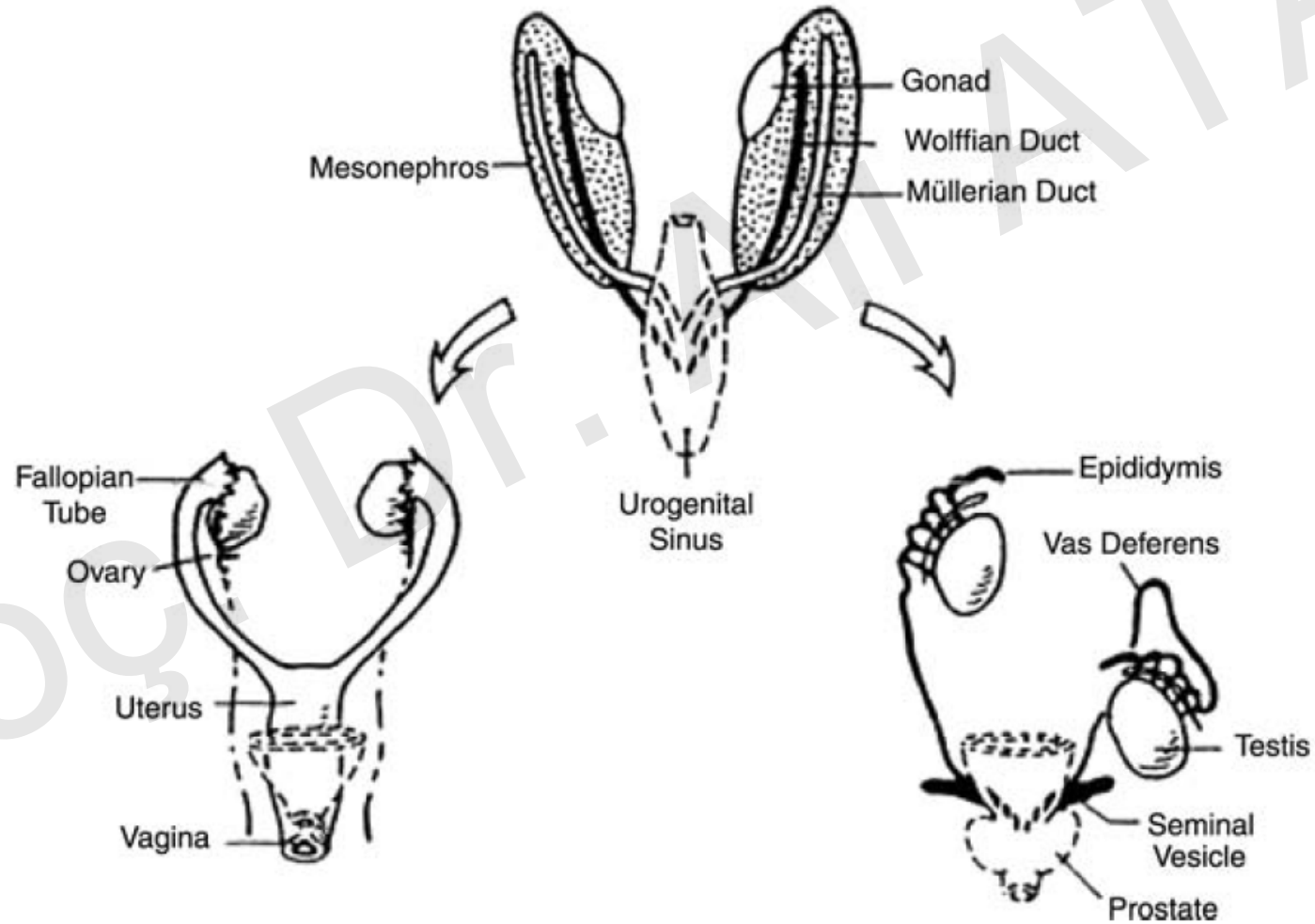
# Genetik seks → Gonadal seks → Fenotipik seks

- Testis varlığında salgılanan:

- **Testosteron**, wolffian yapıların (Vesika seminalis, Vas deferens, Epididim) gelişimini sağlar.
- **Müllerian inhibitör faktör**, dişi üreme organlarının (fallop tüpleri, uterus ve vajinanın üst 1/3'lük kısmı) gelişmesini önler ve gonadotropin salınımını regüle eder.

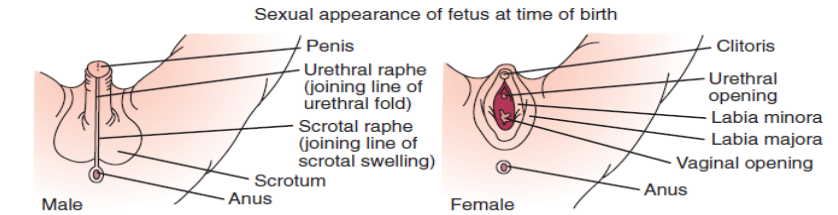
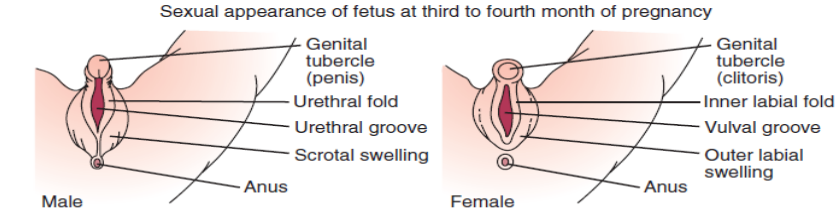
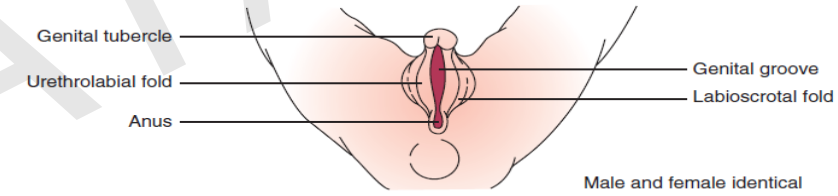


# Genetik seks → Gonadal seks → Fenotipik seks



# Genetik seks → Gonadal seks → Fenotipik seks

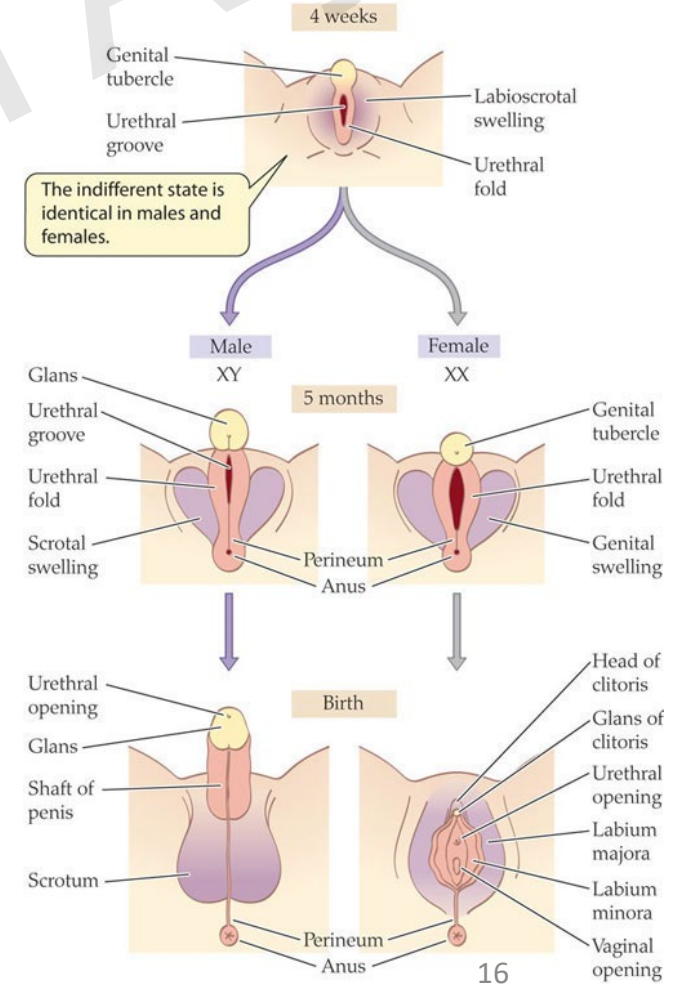
- Eksternal genitalyanın gelişmesi için testosteronun aktif metaboliti olan **dihidrotestosteron (DHT)** gereklidir.
- DHT, genital kıvrımların füzyonunu indükleyerek penis ve skrotumun gelişmesini sağlar.
- Testosteron ve dihidrotestosteronun, bu değişiklikleri oluşturabilmesi için fonksiyonel **androjen reseptörlerine** gereksinim vardır.
- Androjen reseptör geni X kromozomu üzerinde (Xq11-12) bulunur.



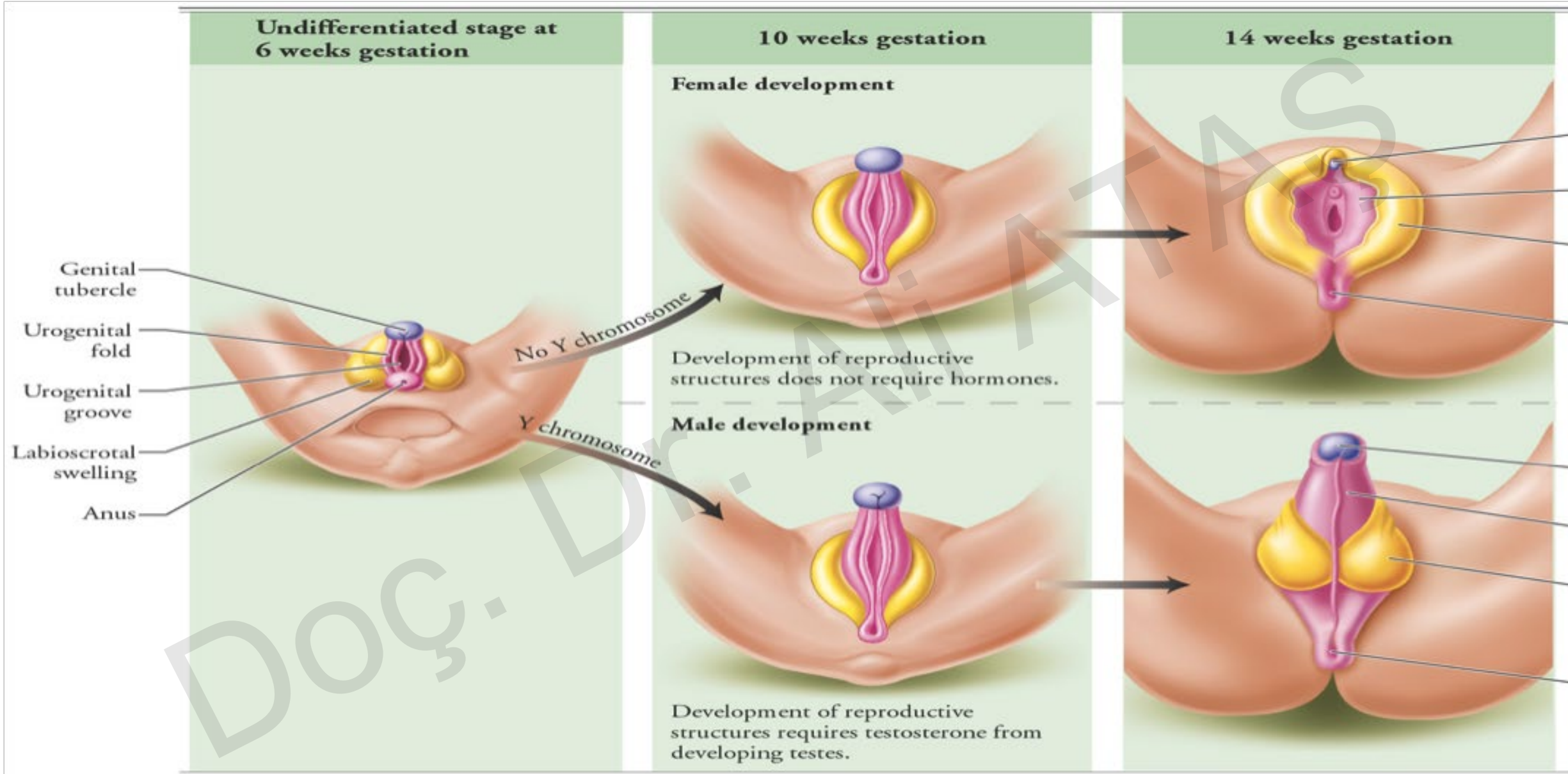
# Genetik seks → Gonadal seks → Fenotipik seks

- Genital Çıkıntı → Klitoris & Glans penis
- Üretrolabial kıvrım → L. minora & Penil gövde
- Labioskrotal şişlik → L. majora & Skrotum

Penil dokunun gelişimi 11. haftada, üretranın oluşumu süreci ise 14. haftada tamamlanır.









Önceki isimlendirme	Yeni isimlendirme
Erkek psödohermafrodit	46, XY, CFS*
Virilize olmamış XY erkek	46, XY, CFS
46, XY interseks	46, XY, CFS
Dişi psödohermafrodit	46, XX, CFS
Virilize-maskulinze XX dişi	46, XX, CFS
46, XX interseks	46, XX, CFS
Gerçek hermafrodit	Ovotestiküler CFS
Gonadal interseks	Ovotestiküler CFS
XX, erkek veya XX seks reversal	46, XX testiküler CFS
XY seks reversal	46, XY komplet gonadal disgenezi

\***Cinsel farklılaşma sorunu (CFS)** [*Disorders of sexual differentiation(DSD)*]

**Ambiguous genitalia ismi yerine yerine  
“Atipik genitalia” ismi tercih edilmektedir.**

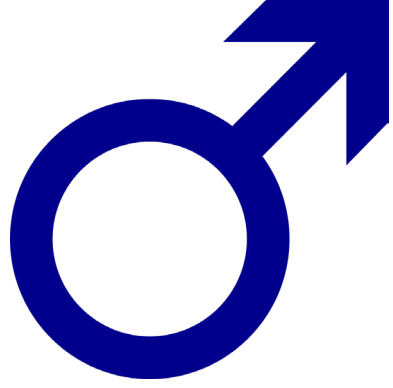
Doç. Dr. Ali A. Taş





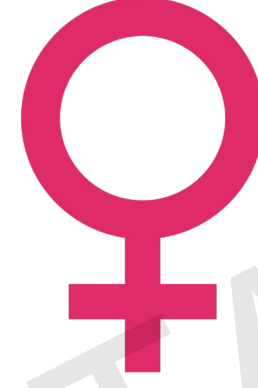
MI ATAS

A large, stylized question mark graphic. The question mark is black with a white outline and a brown shadow. It is positioned on the right side of the page, partially overlapping the text 'MI ATAS'.



## ERKEK

- Penis boyu 2.5-4.5 cm (<2,5 cm) arasında,
- Uretral meatus ideal yerinde (glansin ortasında),
- Testisleri skrotumda,
- Karyotip 46,XY



## Dişi (KIZ)

- Klitoris 0.2-0.85 cm (>9 mm)
- Normal dişi genitaliası
- Karyotip 46,XX





# ATİPİK GENİTAL YAPI

- %14 KAH
- %10 Androjen duyarsızlığı
- %8 Miks gonadal disgenezi
- %7 Klitoral/labial anomali
- %6 Hipogonadotropik hipogonadizm
- %6 46, XY seksüel gelişim anomalili hipospadias



# ANDROJEN DUYARSIZLIĞI (İNSENSİVİTESİ)

DOĐ.

Dr. Ali ATAŞ



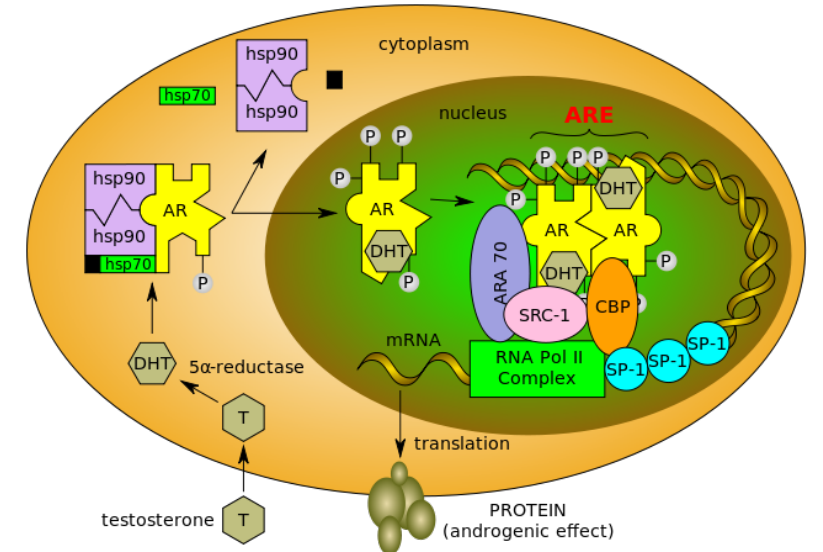
# ANDROJEN DUYARSIZLIĞI (İNSENSİVİTESİ)



Androjen reseptör geni Xq11-12 de bulunur

Androjen reseptörü: Sitoplazmada bulunur.

Testosteron ve Dihidrottestosteron ile bağlanarak nükleusa transloke olur.



# KOMPLET ANDROJEN DUYARSIZLIĞI (İNSENSİVİTESİ)



- Sıklık: 1/20.000-64.000 erkek doğum (46, XY )
- Androjen reseptör geni Xq11-12 de bulunur dolaysı ile **X'e bağlı geçiş vardır.**
- **Dış genital yapı tamamen kız görünümündedir.**
- Kısa ve kör sonlanan bir vajen vardır.
- **Sertoli hücre fonksiyonu normal olduğundan müllerian yapılar görülmez.**
- **Testosteron etkisiz olduğundan wolffian yapılar da bulunmaz.**
- İnguinal herni saptanabilir. (Kız çocuğunda bilateral inguinal herni dikkat çekici olmalıdır %1-2 KAD).
- İnguinal bölgede **testisler** saptanabilir.
- Kız çocuklar primer amenore şikayeti ile başvururlar. **Meme gelişimi vardır!**

Pubertede aksiller ve pubik tüylenme yokluğu dikkate çeker

# KOMPLET ANDROJEN DUYARSIZLIĞI (İNSENSİVİTESİ)

- Karyotip 46,XY
- LH ve testosteron yüksek
- Testosteron, dihidrotestosteron oranı normaldir.
- FSH normal veya hafif yüksek saptanır. (AMH normal düzeyde olduğundan)
- İç genitalerde wolffian ve müllerian yapı saptanmaz.











# KOMPLET ANDROJEN DUYARSIZLIĞI TEDAVİ

- Komplet androjen duyarsızlığı sendromunda cinsiyet tayini açısından ikilem mevcut değildir. DiĐi cinsiyet tercih edilir.
- Gonadektominin zamanlaması tartışmalıdır? (Puberte sonrası?)
- Östrojen replismanı
- Vajinal dilatason
- Yapılan çalışmalar komplet olanların cinsiyet memnuniyetsizliğinin olmadığı yönündedir.



En rastlan tümör carcinoma in situ ve gonadoblastomdur. (%15-30)

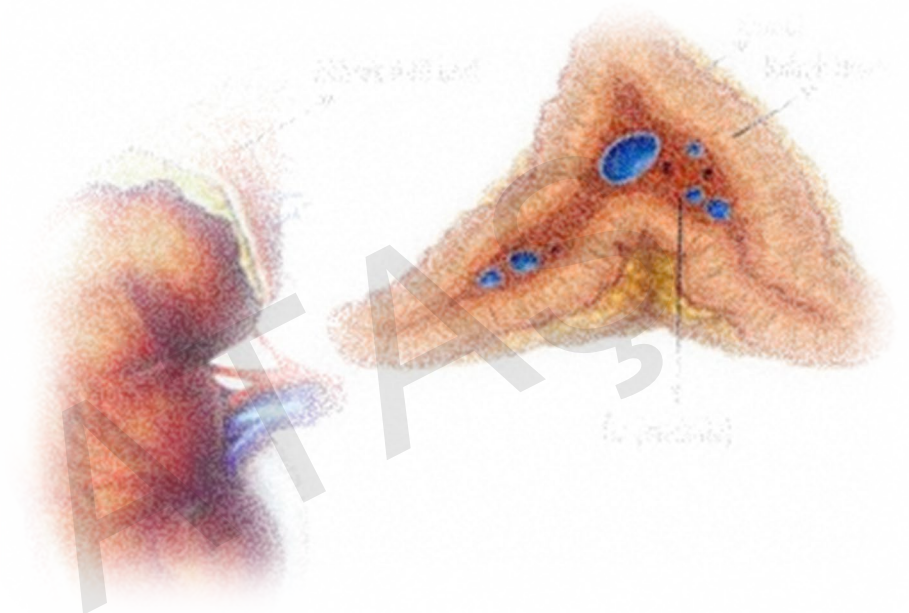
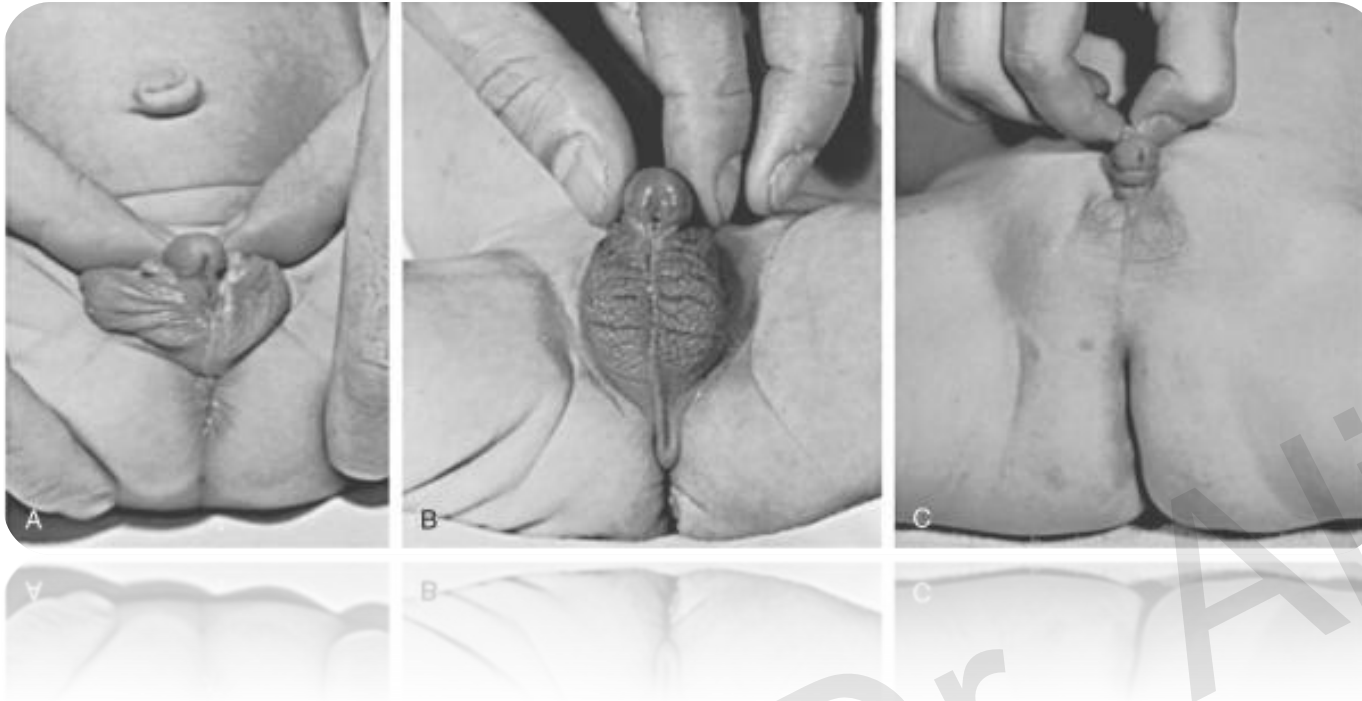
# PARSİYEL ANDROJEN DUYARSIZLIĞI (İNSENSİVİTESİ)

- 46, XY karyotipi olan bireylerdir.
- Yetersiz virilizasyon vardır.
- Baskın erkek veya baskın dişi formunda olabilir.
- **Baskın Erkek:** Mikropenis, hipospadia, bifid skrotum, kriptorşizm tespit edilebilir.
- **Baskın dişi:** İlimli kliteromegali, labial füzyon şeklinde olabilir.
- Wolf kanal artıkları saptanabilir.
- Müllerian yapılar yoktur.
- Laboratuvarda parsiyel duyarsızlığın derecesi ile orantılıdır değişiklikler izlenir

# PARSİYEL ANDROJEN DUYARSIZLIĞI TEDAVİ

- Dış genital yapı dişi baskın ise tedavi komplet androjen duyarsızlığı gibidir.
- Erkek baskın yapı ise, çok disiplinli yaklaşım ile yaklaşım zorunludur.





# Kongenital adrenal hiperplaziler (Adrenogenital Sendrom)



# Adrenal (Surrenal) Bez

## I. Adrenal korteks (Mesoderm orjinli)

- 1. Zona glomerulosa %15**
  - Mineralokortikoid (Aldesteron)
- 2. Zona fasikülata %75**
  - Glukokortikoidler (Kortisol)
- 3. Zona retikularis %10**
  - Adrenal androjenler

## II. Adreanl medulla (nöroektoderm orjinli)

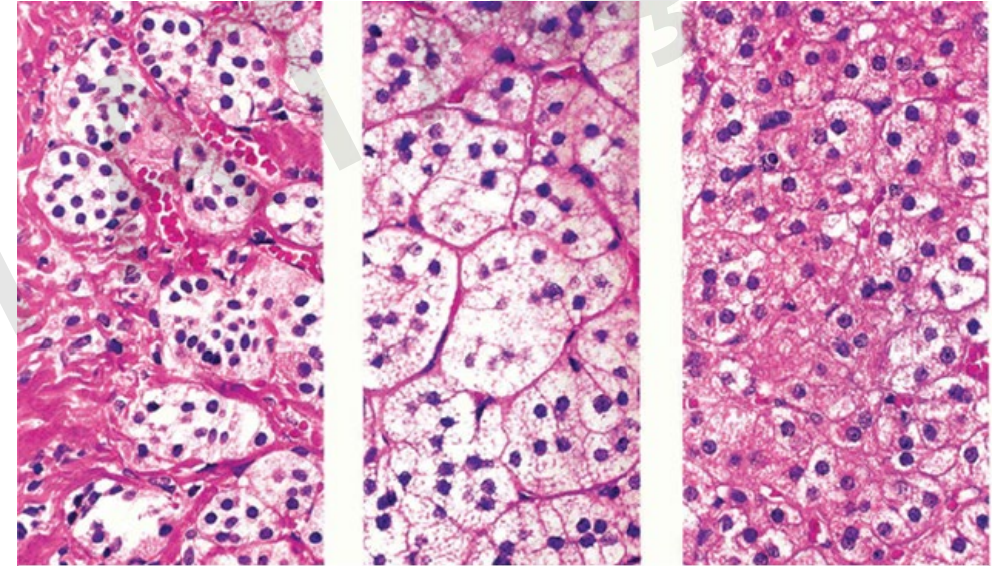


Fig. 16.2 The three layers of the normal adrenal cortex: A, glomerulosa; B, fasciculata; C, reticularis.

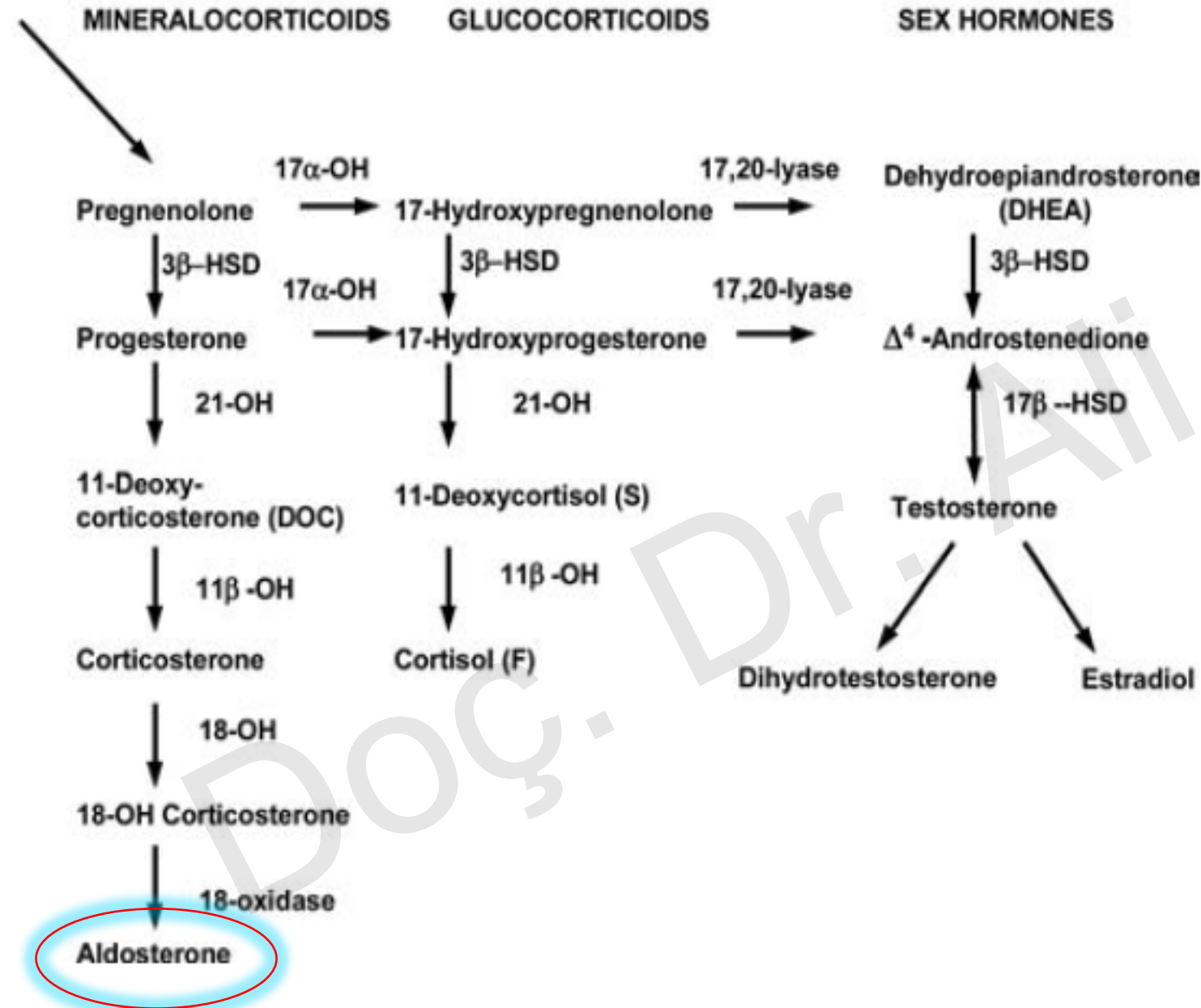
A

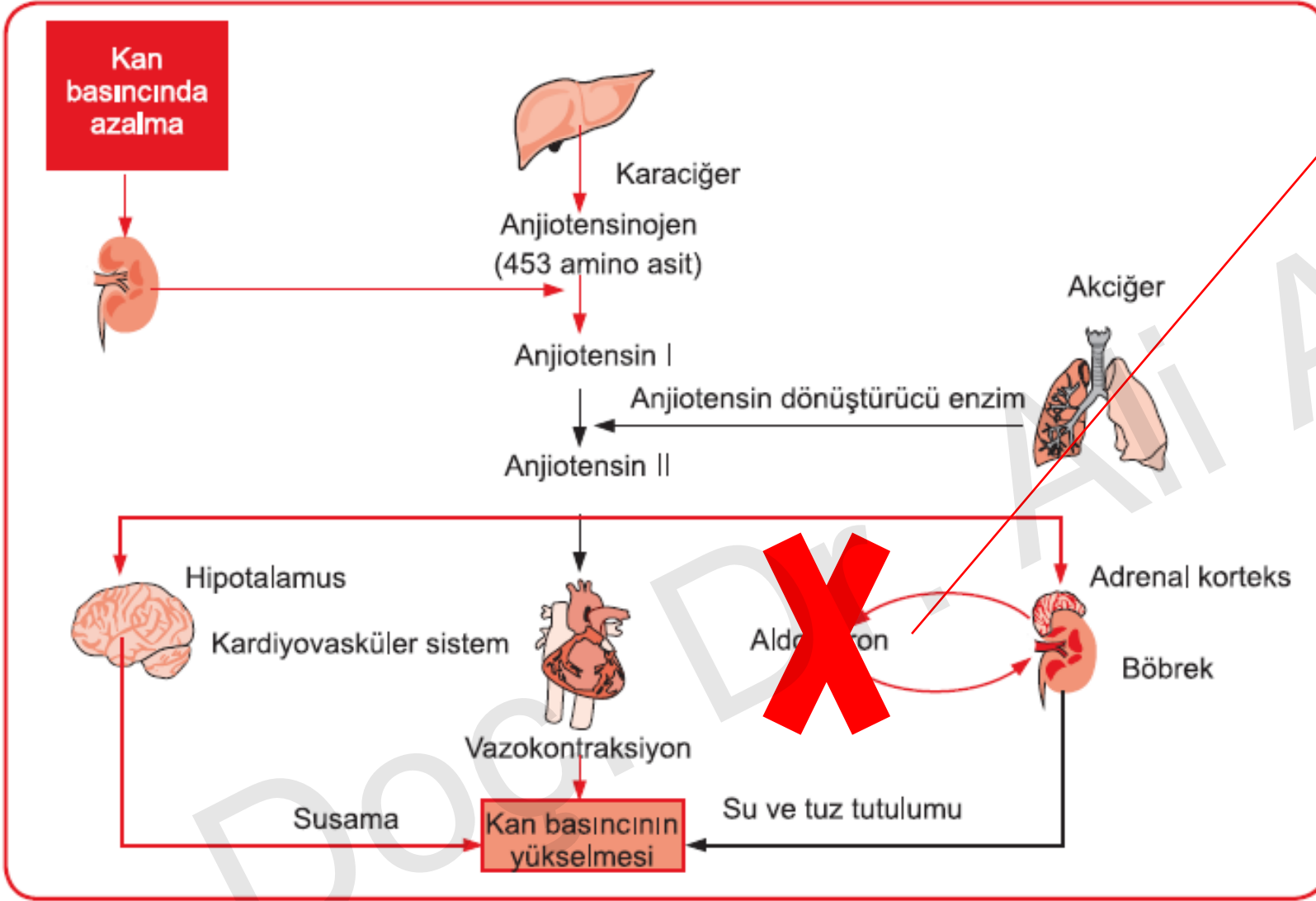
B

C



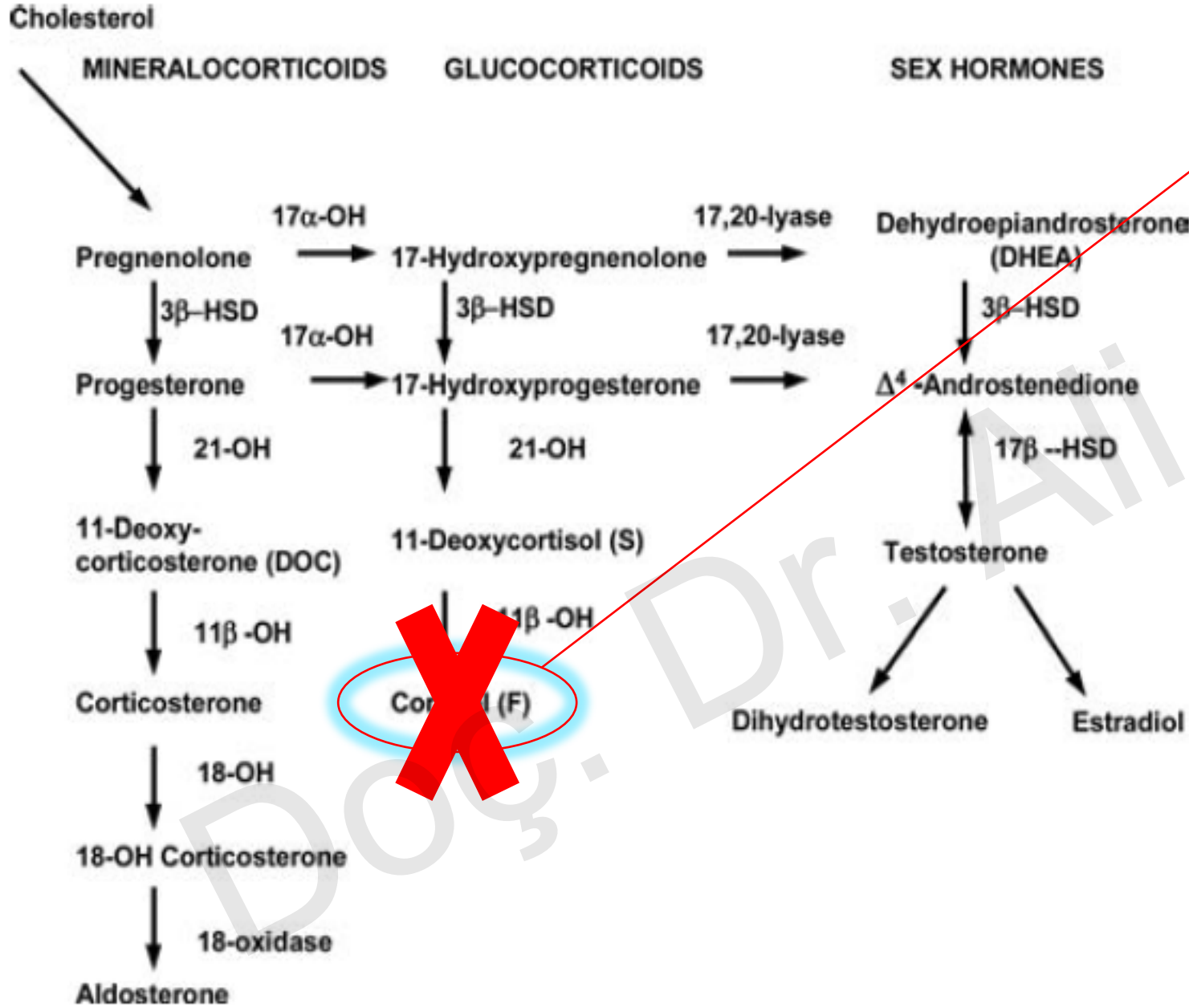
Cholesterol





ŞEKİL: RENİN ANJİOTENSİN ALDOSTERON SİSTEMİ

- Hiponatremi
- Hiperpotasemi
- Asidoza eğilim
- Hipotansiyon



- Çok sayıda sistem üzerine rolünden dolayı :

Yaşam için ensansiyeldir.

Feedback oluşmayacağı için ACTH artışı ve bunun sonucu oluşur.

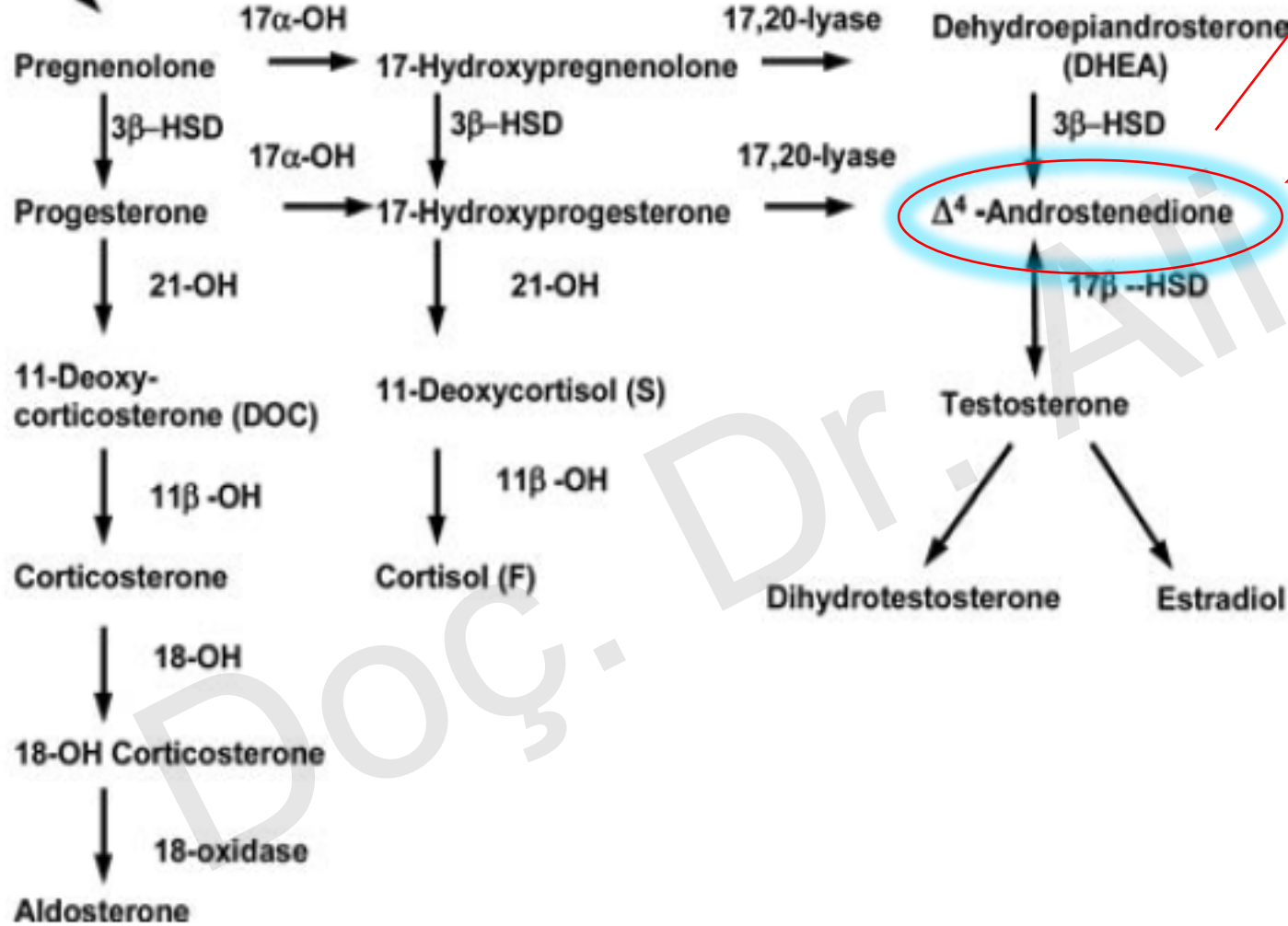


Cholesterol

MINERALOCORTICOIDS

GLUCOCORTICOIDS

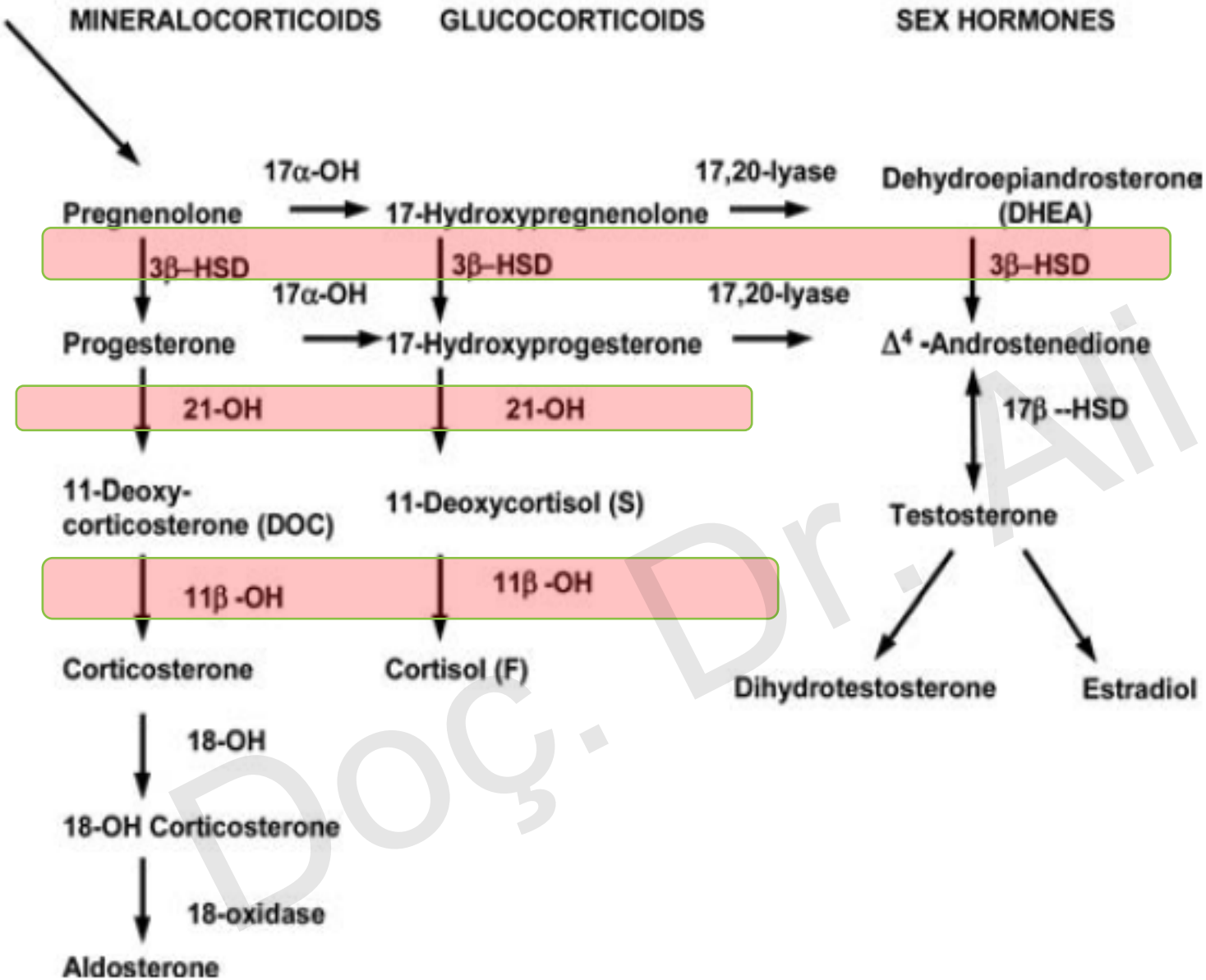
SEX HORMONES



- Virilizasyon görülür.



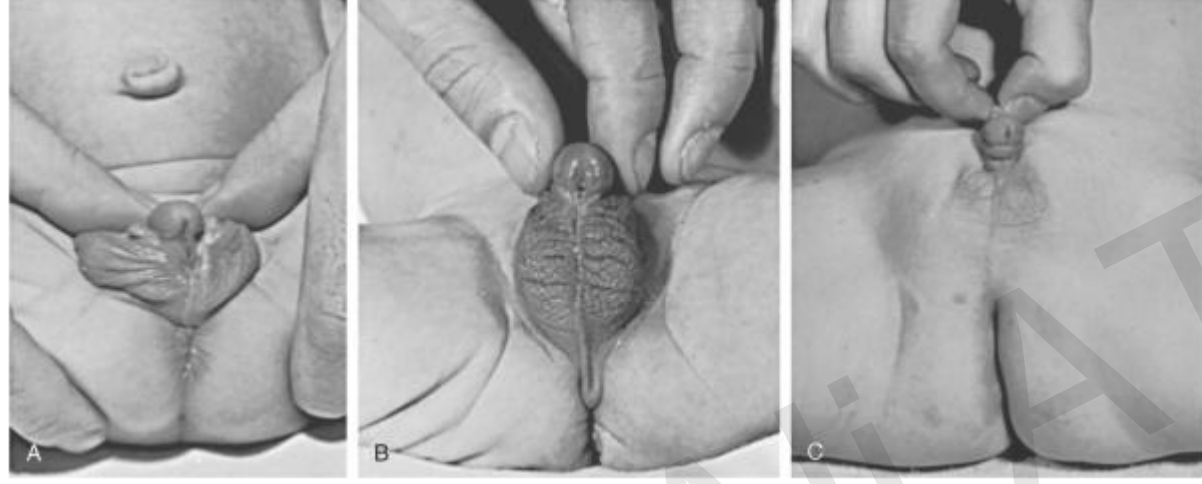
Cholesterol



KAH

- 21 hidroksilaz (CYP21A2) eksikliği
- 11 beta hidroksilaz (CYP11B1) eksikliği
- 3 beta hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği
- 17 alfa hidroksilaz (CYP17) eksikliği
- Konjenital lipoid adrenal hiperplazi

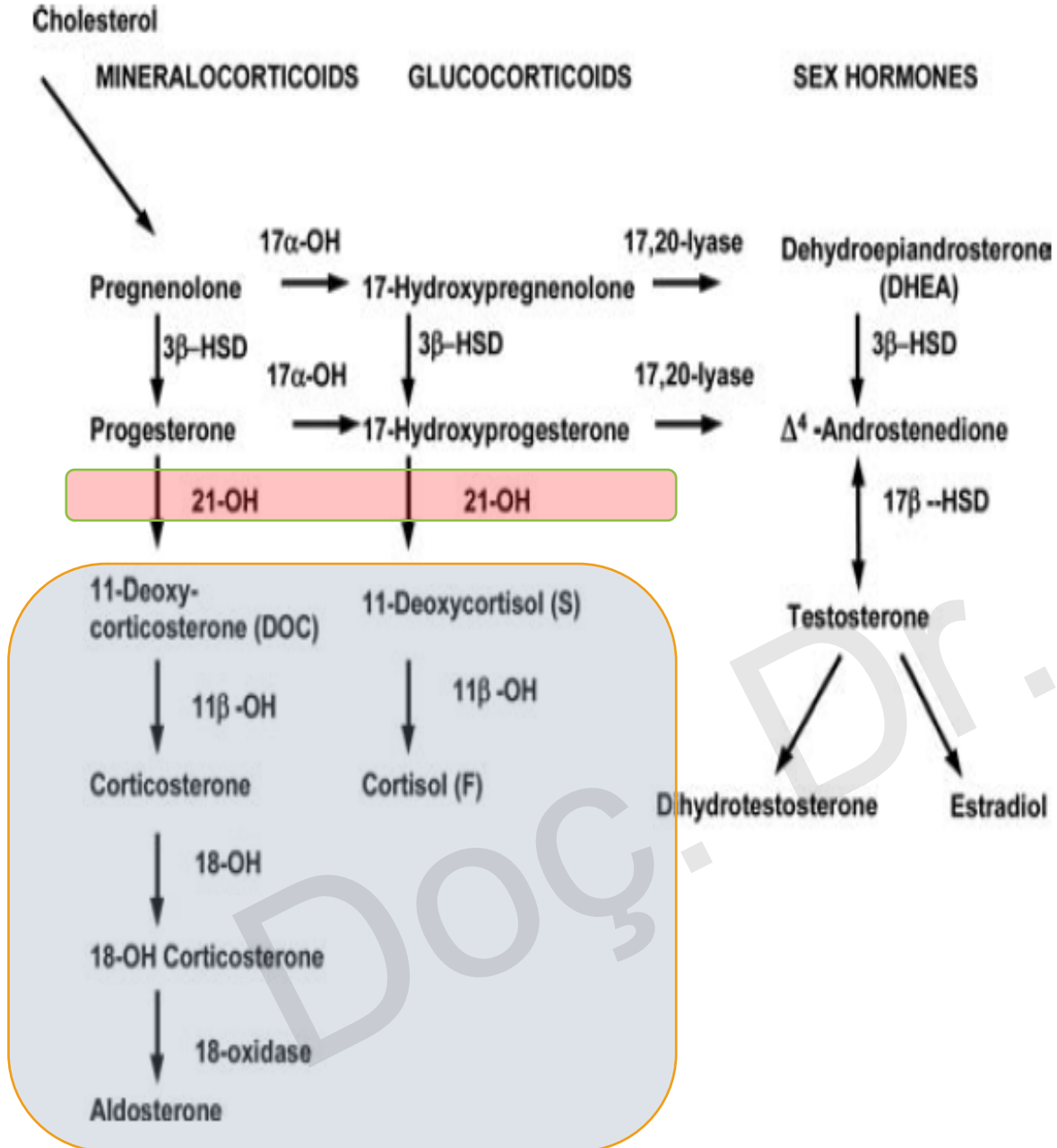




# 21-HİDROKSİLİZ ENZİM EKSİKLİĞİ

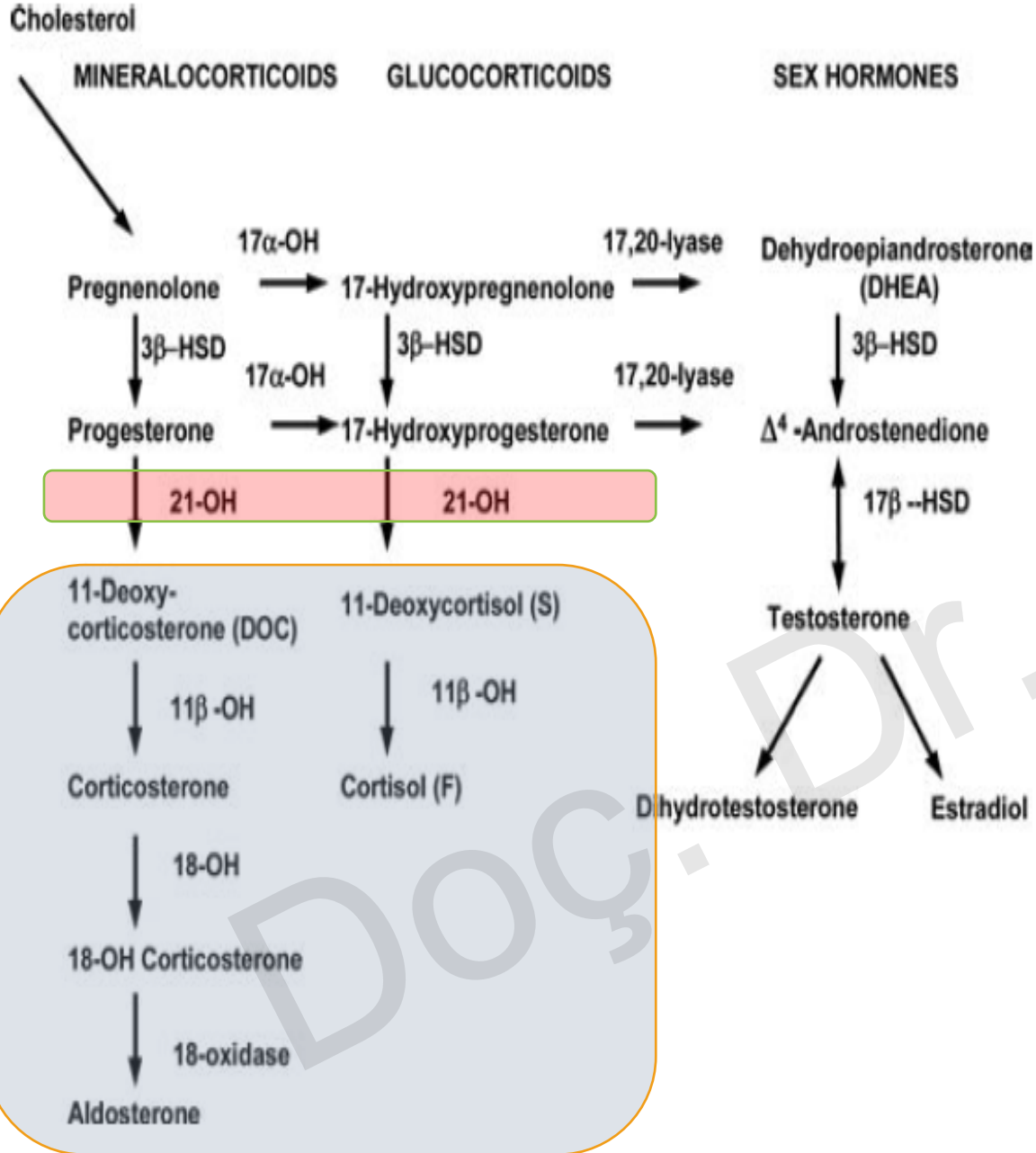
DOÇ. DR. AYTAŞ

# 21-HİDROKSİLİZ ENZİM EKSİKLİĞİ



- KAH olguların %90'ını oluşturur.
- İnsidans ülkelere göre değişmekle birlikte 1/4200 canlı doğumdur.
- Yupik eskimolarında ise 1/280 gibi yüksek oranda görülmektedir.

# 21-HİDROKSİLİZ ENZİM EKSİKLİĞİ



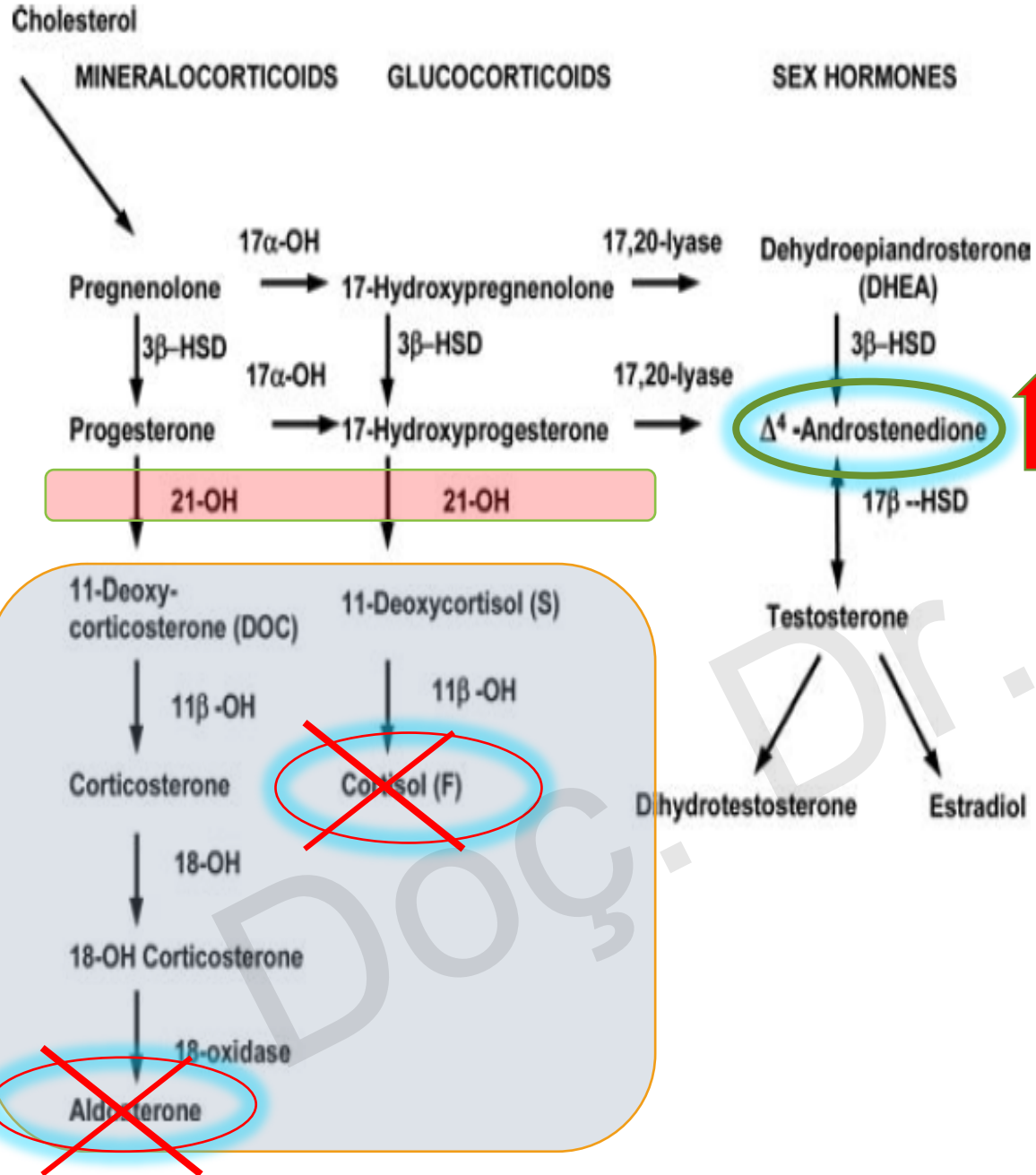
1. Tuz kaybettiren (Klasik) tip  
(Hiç enzim aktivitesi yok)



2. Basit virilizan tip  
(Düşük enzim aktivitesi var)



3. Geç başlangıçlı (Non-klasik) tip  
(%20-60 enzim aktivitesi var)



## 1. Tuz kaybettiren (Klasik) tip

(Hiç enzim aktivitesi yok)

Kortizol ve aldosteron sentezi defektifdir.  
Bunun sonucu:

- Hiponatremik dehidratasyon
- Hiperpotasemi ile birlikte
- Adrenal kriz (şok) tablosu ile başvururlar.
- Ancak bu bulgular doğumdan genellikle 2 hafta sonra aşikar hale gelmektedir.
- Hiperpigmentasyon
- Virilizasyon/Makrogenitalia



## 2. Basit virilizan tip

(Düşük enzim aktivitesi var)

- Tüm olguların %30'unu oluşturur.
- Aldosteron eksikliği olmadan kortizol eksikliği ve androjen fazlalığına ait bulgular görülür.
  - Hiperpigmentasyon
  - Kızlarda virilizasyon, erkeklerde makro genitalia görülür.
- Kızlarda iç genital yapılar dişi cinsiyeti ile uyumludur.

Geç tanı almaları ve tedavisiz kalmaları nedeniyle periferik erken puberte ve kemik yaşının ilerlemesi sonucu erişkin dönemde boy kısalığı kaçınılmazdır.





### 3. Geç başlangıçlı (Non-klasik) tip

(%20-60 enzim aktivitesi var)

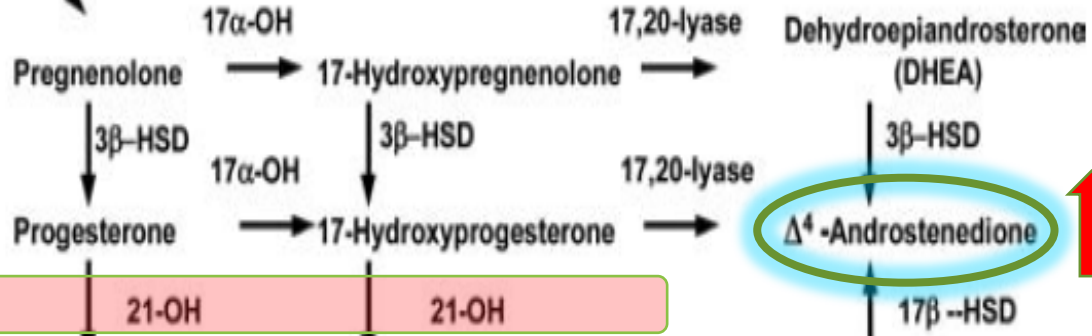
- Kuşku genitai yapı gözükmez.
- Çocukluk çağında, prematür pubarş ve ileri kemik yaşı dikkati çeker.
- Ergenlik ve erişkinlikte hirsutizm, adet düzensizliği, infertilite ve akne gibi klinik bulgular görülebilir.

Cholesterol

MINERALOCORTICOIDS

GLUCOCORTICOIDS

SEX HORMONES



11-Deoxycorticosterone (DOC)

11 $\beta$ -OH

Corticosterone

18-OH

18-OH Corticosterone

18-oxidase

Aldosterone

11 $\beta$ -OH

Cortisol (F)

Dhydrotestosterone

Estradiol

## LABORATUVA BULGULARI

- 17-OH-progesteron düzeyinin yüksekliği karakteristiktir.
  - Klasik tipte 10.000 ng/dl'nin üzerinde bulunur ve elektrolit imbalansı görülür.
  - ACTH yüksek, kortizol düşük bulunur.
  - Karyotip analizi
  - Görüntüleme yöntemleri
- 
- Tereddütte kalınan vakalar için ACTH testi yararlı olabilir.

# Tedavi

- Akut adreanal kriz tedavisi
  - Sıvı, elektrolit imbalansının düzeltilmesi
  - Hidrokortizon (10-15 mg/m<sup>2</sup>) veya eşdeğeri
  - Fludrokortizon 0.1-0.2 mg/gün
  - 1-2 gr/gün tuz ilavesi
- İdame tedavisinde amaç normal büyüme, gelişme, seksüel fonksiyon ve fertilitiyi sağlamaktır.



Akut stres durumlarında kortikosteroid dozu 2-3 kat artırılmalıdır.

# Kızlarda cerrahi tedavi

- Kliteroplasti: Süt çocukluğu döneminde yapılması önerilir.
- Vajinoplasti: Puberte sonrası dönemde yapılması önerilir.

1 yaş ile adolesan döneminde mecbur kalmadıkça operasyon önerilmez.

Kız çocuklarında tüm virilizasyona rağmen dişi cinsiyetten menun oldukları görülmüştür.

Ancak bu çocukların erkeksi tavır sergiledikleri ve yarışmalı erkek çocuk oyunlarını tercih ettikleri belirtilmektedir.

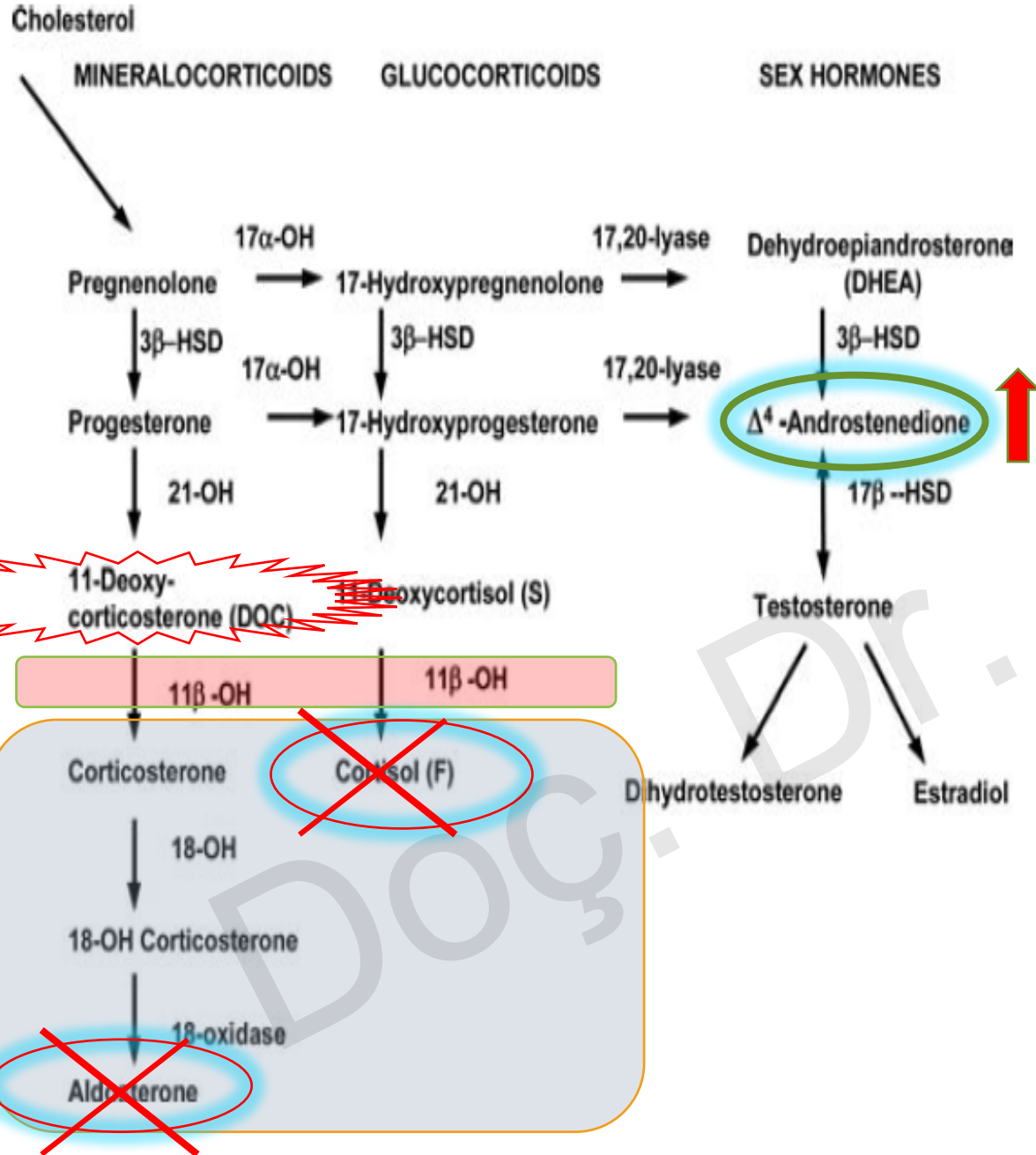


# 11-BETA HİDROKSİLAZ EKSİKLİĞİ

DOÇ. DR. NİHATAS



# 11-BETA HİDROKSİLAZ EKSIKLİĞİ



KAH vakaların %5-8'ini oluşturur.

İnsidansı 1/100.000 dir (bazı toplumlarda daha sık).

Hastaların çoğunluğu (2/3'ü) ilk birkaç yıl içinde başvururlar.

Hipertansiyon (Hipernatremi, hipopotasemi)

Sol ventrikül hipertrofisi

Retinopati

Genital bulgular 21 hidroksilaz gibidir.

# PRENATAL TANI VE TEDAVİ

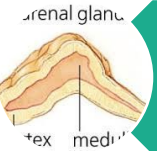
- DNA analizi ile tanı konulabilir.
- Anneye uygun doz ve uygun zamanda steroid başlanarak kız çocuklarındaki virilizasyon engellenebilir.
- Deksametazon (20 mikrogram/kg/gün)
- Uygun zaman: Gebeliğin 4. haftasından itibaren.



# SON SÖZ



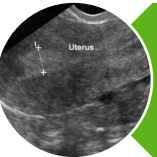
FSH, LH, E2, Testosteron/Dihidrotestosteron



Adrenal androjenler ve diğer hormonlar / Elektrolitler



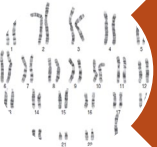
Gonadların değerlendirilmesi (FM ve/veya görüntüleme)



İç genital sistemin görüntülenmesi



Dış genital sistemin muayenesi



Karyotip analizi / Gen mutasyon çalışmaları



TEŞEKKÜRLER