

CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUKLARINDA ÇOCUKLUKTAN ERİŞKİNLİĞE GEÇİŞ KILAVUZU

Çocuk Endokrin ve Diyabet Derneği Cinsiyet Gelişim Bozukluğu Grubu

Yazarlar: Doç.Dr.Gönül Çatlı, Prof.Dr.Ayhan Abacı

Çalışma grubu adına üyeleri: Prof. Dr. Bilgin Yüksel, Prof. Dr. Murat Aydın, Doç. Dr. Şenay Savaş Erdeve

Dernek Üyeleri: Prof. Dr. Feyza Darendeliler (Başkan), Prof. Dr. Murat Aydın, Prof. Dr. Kemal Topaloğlu, Doç. Dr. Samim Özen, Doç. Dr. Korcan Demir

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği:

Adrenal ve Gonad Hastalıkları Çalışma Grubu üyeleri: Prof. Dr. Ş. Erol Bolu, Prof.Dr.Kürşad Ünlühızcı, Prof.Dr.Nur Kebapçı, Prof.Dr.Rifat Emral

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Üyeleri: Prof.Dr.Sevim Güllü (Başkan), Prof.Dr.Fahri Bayram, Prof.Dr.İlhan Yetkin, Prof.Dr.Neslihan Başçıl Tütüncü, Prof.Dr.Reyhan Ersoy, Doç.Dr.Didem Özdemir

Giriş ve Amaç

Cinsiyet Gelişim Bozukluğu (CGB) tanısı alan olgulara multidisipliner, bütünsel ve hasta merkezli yaklaşım için uluslararası kılavuzların kullanılması önerilmektedir. CGB tanısı alan bazı bireyler mevcut bilgiyi ellerinde tutan ebeveyn ve klinisyenlerden dolayı yetişkinliğe geçişlerinde bile durumlarından habersiz olabilmekte, bu durum erişkin dönemde destek ve tedavinin sürdürülmesinde sorunlara yol açmaktadır. CGB tanısı ile ilişkili olarak utanç ve damgalanma endişesi tanının gizlenmesine neden olmakta ve bu kişilerin yardım alma olasılığını daha da azaltmaktadır. Yetişkin kliniklerine iyi yönlendirilmiş bir geçiş, bu hastaların sağlık hizmetlerine olan ilgisini artıracak ve kolaylaştıracaktır. Ayrıca CGB tanılı bireylerin kısa ve uzun dönem klinik sonuçları ile ilgili bilgi toplamak için hayati bir fırsat sağlayacaktır. Çünkü bu veriler, bu olguların gelecekteki yönetim stratejilerinin iyileştirilmesi için belirleyici olacaktır.

Ergenlik döneminde CGB tanılı bireyler ve ebeveynleri sıklıkla önemli kararlar almak zorundadır; bunlar çoğunlukla kişinin gelecekteki yaşantısını derinden etkileyecek kararlardır. Alınan kararları ve sağlık durumlarını tam olarak kavrayabilmek için birden fazla görüşmeye ihtiyaç duyulmakta, bu süreç bazen yılları almakta ve özellikle adolesan dönemde tanı alan olgularda erişkin yaşlara kadar uzayabilmektedir.

Erişkin Endokrinoloji kliniklerinde CGB olgularına yönelik bakım protokollerinin olmaması nedeniyle bu olgular takipten çıkmakta ve bu durum bu olguların erişkin dönemdeki bakımını aksatmakta, ayrıca erişkin dönemdeki fiziksel, psikososyal, eğitimsel, cinsel ve mesleki sonuçları ile ilgili uzun dönem verilerde eksikliğe yol açmaktadır. Bu kılavuzda, bu olguların çocukluktan erişkinliğe devrinde dikkat edilmesi gereken yaklaşımlar derlenecektir.

Geçişin Yönetilmesi

Bir araştırma grubu, başarılı bir geçiş için beş faktör öne sürmüştür

1. Geçiş sürecinin geçişin planlandığı tarihten bir yıl önce başlatılması
2. Olgunun geçiş için hazır olma durumunun değerlendirilmesi
3. Olgu ve ailelerine rehberlik ve eğitim hizmetlerinin sağlanması

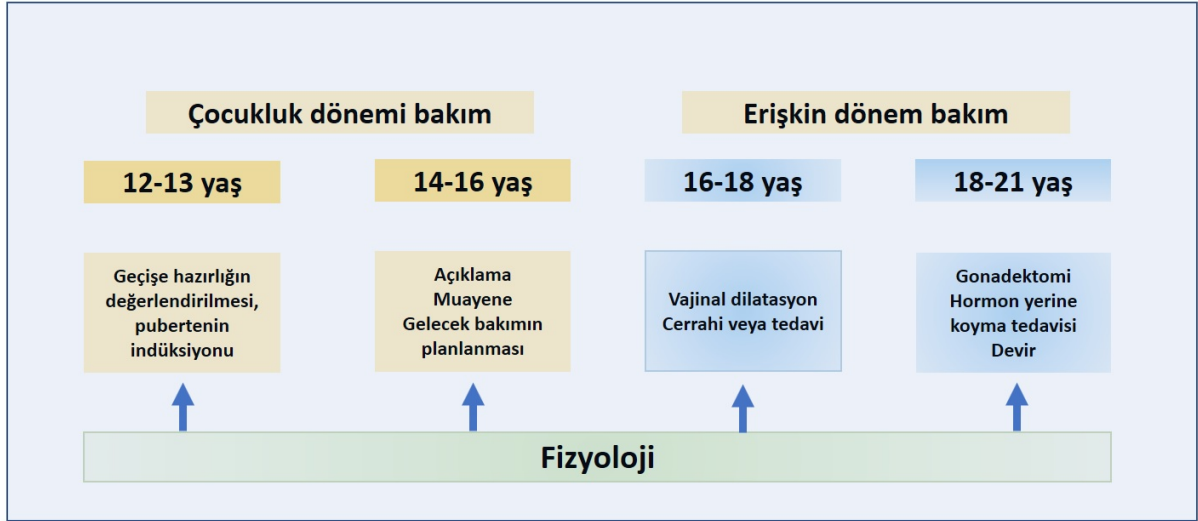
4. Mevcut çevrimiçi kaynakların kullanılması
5. Pediatri ve yetişkin hizmetler arasındaki sürekli iletişimin korunması

Geçiş Zamanı

Erişkinliğe geçiş 12-13 yaşında başlanmalı ve 14 -15 yaşına ulaştığında ise birkaç yıl düzenli izlenmesini gerektiren bir geçiş planı uygulanmalıdır. ABD’de bu geçiş süreci 18-21 yaşında tamamlanmaktadır (Şekil 1).

ABD’de geçiş için hastanın gelişimsel kilometre taşlarına ulaşip ulaşmadığını belirlemeye yönelik ölçekler kullanılmaktadır. Bu parametreler sıralanacak olursa;

- Tanıyı açıklama ve kabullenme
- Destek gruplarına erişim sağlayabilme
- Geleceğe dönük tıbbi kayıtlarını izleyebilme yeteneği kazanma



Şekil 1. Cinsiyet gelişim bozukluğunda geçişin aşamaları

CGB tanısı alan ergenler için **Geçiş Hazırlık Anketleri** de geliştirilmiştir ancak bunların geçerliliği klinik uygulamada henüz ispatlanmamıştır. Geçiş için net sonuç veren ölçütlerin belirlenmesi gerekmekte ve geçiş zamanlaması ile ilgili gelecekteki kararların alınması için daha fazla araştırmaya gereksinim vardır.

Genital inceleme ve düzeltici ameliyatların zamanı

Cerrahi tedavinin amacı, yeterli dış genital bölge oluşturmak ve yetiştirilen cinsiyet ile uyumlu olmayan iç genital yapıları çıkarmaktır. Olgular, ortalama 2 yaş civarında cinsel kimliklerinin farkına varmaktadırlar. Bu nedenle, düzeltici ameliyat tercihan iki yaşından önce yapılmalı ve erişkin döneme bırakılmamalıdır.

- **Kız cinsiyette yetiştirilecek 46 XY CGB olgularında**, kliteroplastinin tanı konur konmaz en kısa sürede yapılması önerilmektedir. Bu olgularda vajenin 2/3 üst kısmı Mullerian yapılardan geliştiği için hipoplazik veya gelişmemiştir. Cinsel olarak aktif bir yaşa geldiğinde bu olgulara genital inceleme yapılmalı ve gerekiyorsa vajinal dilatasyon uygulamasına başlanmalıdır. Yeterli vajen dilatasyonu için dilatörlerin düzenli kullanılması gereklidir. Vajinal dilatörlerin başarısız olduğu veya vajen yapısının iyi

gelişmediği durumlarda vajinoplasti yapılır. Hasta onam verecek yaşa (puberte ve ve genç erişkin) gelinceye kadar vajinoplasti yapılmamalıdır.

- **Erkek olarak yetiştirilen olgularda**, Ortofaloplasti, kordi düzeltilmesi, skrotumplastisi, vajinal poşun rezeksiyonu, proksimal ve distal ureteroplasti (hipospadias onarıcı cerrahi) ve orşiopeksi ameliyatları yapılabilir. Bu düzeltici operasyonların 6-18 ay arasında yapılması önerilmektedir. Erişkin dönemde uretral fistül ve darlık yıllar sonra gelişebilir. gelişebileceği için aralıklı izlem gerektirir. Erkek cinsiyet yönünde yetiştirilmesine karar verilen 46,XY CGB bireylerde gonad mümkün olan en kısa sürede skrotuma indirilmelidir.

Gonadal Malignite Riski Nedir? Ne Zaman Gonadektomi Düşünülmelidir?

CGB'de tanılara göre gonadal malignite riskleri ve önerilen gonadektomi zamanları **Tablo 1**'de özetlenmiştir.

CGB'de gonadektomi kararı ve zamanı;

- Tanıya,
- Yetiştirilen cinsiyete
- Gonadın lokalizasyonuna
- Y kromozom varlığına göre değişkenlik göstermektedir.

Tablo 1. CGB'de germ hücreli tümör gelişim riski ve gonadektomi zamanı

Risk grubu	CGB bozukluğu	Risk	Öneri
Yüksek	Gonadal disgenezi ^a , (Y+), intra abdominal testis	%15-50	Gonadektomi (tanı anında)
	Frasier Sendromu (Y+)	%60	Gonadektomi (tanı anında)
	Deny-Drash Sendromu (Y+)	%40	Gonadektomi (tanı anında)
	Kısmi ADS (non-skrotal gonad)	Prepubertal %15 Pubertal %50	Gonadektomi (kız cinsiyet, prepubertal) Erkek cinsiyette yakın izlem
Orta	Turner sendromu (Y+)	%15-33	Gonadektomi (tanı anında)
	17-β HSD tip 3 eksikliği	%5-28	Gonadektomi (kız), Erkek ise izlem
	Kısmi ADS (skrotal gonad)	Bilinmiyor	Biyopsi ^a
Düşük	Tam ADS Sendromu	Prepubertal %0,8-2 Puberte ve postpubertal %30	Biyopsi ^a ve Gonadektomi (>18-19 yaş)
	Ovotestiküler CGB	%2,6-3	Testis dokusu çıkarılmalı
Bilinmiyor	5α-redüktaz tip 2 eksikliği	?	Bilinmiyor
	Leydig hücre hipoplazisi	?	Bilinmiyor

^aPubertede biyopsi OCT3/4 immünohistokimya ile boyama (en az 30 seminifer tübül değerlendirilmeli)

❖ **Kız cinsiyette yetiştirilecek olan CGB olgularında,**

- Y kromozom varlığı tanı anında veya prepubertal dönemde malignite riskinin yüksekliği nedeni ile gonadektomi yapılmasını gerektirir.
- Bunun tek istisnası tam androjen duyarsızlık sendromu olup spontan meme gelişimin sağlanması ve kemik sağlığının korunması için gonadektominin 18-19 yaşına kadar geciktirilebileceği önerilmektedir.
- Gonadektomi yaptırmak istemeyen olgularda maligniteyi öngörmek açısından güvenilir bir laboratuvar ve görüntüleme yöntemi yoktur. Bu tür olgularda en güvenilir yöntem belirli aralıklarla laporoskopik biyopsidir.
- Genç erişkin yaşa ulaşmasına karşın gonadektomi yaptırmak istemeyen olgulardan bilgilendirilmiş yazılı onam almak gerekmektedir.
- Erişkin dönemde östrojen yerine koyma tedavisi verilmeli, düzeltici operasyonlar (vajinoplasti, kliteroplasti?) açısından yönlendirilmeli, psikiyatrik destek sağlanmalıdır.

❖ **Erkek cinsiyette yetiştirilecek olan CGB olgularında,**

- Gonad fibrotik (*streak*) ise çıkarılmalı, disgenetik ise kısmen fonksiyonel olması nedeniyle intraabdominal veya inguinal pozisyonda olan gonad skrotuma indirilerek monitorize edilmelidir.
- Gonadın skrotuma indirilmiş olması malignite riskini azaltmaz, sadece palpasyon ile monitorizasyonunu kolaylaştırır.
- Olguya testis muayenesi öğretilmelidir. Her ay kendi kendini muayene etmeli, altı ayda bir fizik muayene ve yıllık USG ile değerlendirilmelidir.
- Şüpheli olgularda gonad biyopsisi yapılmalıdır.
- Erişkin dönemde testosteron yerine koyma tedavisi verilmeli, fertilitte potansiyeli açısından değerlendirilmeli, gerekiyorsa düzeltici operasyonlar açısından yönlendirilmeli ve psikiyatrik destek sağlanmalıdır.

- ❖ **5- α redüktaz tip2 enzim eksikliği olgularında,** gonadal tümör gelişim oranı net değildir. Gonadektomi zamanı tartışmalıdır (kız cinsiyette yetiştirme kararı verilse dahi). Kız cinsiyette yetiştirilme kararı verilen olgularda pubertal dönemde virilizasyonun önüne geçilmesi amacıyla prepubertal dönemde gonadektomi kararı verilebilir. Bu olguların, adolesan ve genç erişkin dönemde erkek cinsiyeti tercih etme oranları yüksektir (%60).

Fertilite

CGB tanısı alan bir olgunun fertilitte potansiyeli, genotipe uygun cinsiyette yetiştirilmesine, gonadların durumuna, fertilizasyon açısından üreme organların (Mullerian yapılar, vajina, uterus, penis, v.s) anatomik yapısına bağlı olarak değişkendir.

46, XY CGB ve Fertilitte Potansiyeli

- **46, XY CGB** tanısı alan (tam veya kısmi ADS, 5-alfa redüktaz enzim eksikliği, 17-beta HSD tip 3, vs) ve **kız cinsiyette yetiştirilme** kararı verilen olgular, uterusun olmaması nedeni ile infertildirler. Bireyler, donör oositleri ve vekil bir anneyi partnerlerinin spermeleriyle birlikte hamilelik için kabullenebilirler. Bu durum ülkelerin yasalarına göre değişiklik gösterebilir.
- **46, XY CGB** tanısı alan (kısmi androjen duyarsızlık sendromu, 5-alfa redüktaz enzim eksikliği, 17-beta HSD tip 3, vs) ve **erkek cinsiyette yetiştirilen** bu olgularda spontan fertilitte

potansiyeli düşüktür, yardımcı üreme tekniklerine (IVF, intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu) gereksinim duymaktadırlar. Bu teknikler ile bildirilmiş gebelikler rapor edilmiştir. Kısmi ADS tanısı alan ve erkek olarak yetiştirilen olguların fertilitite potansiyelleri %28,5 (4/14) olarak saptanmıştır.

46, XX CGB ve Fertilitite Potansiyeli

- **46, XX CGB tanısı alan ve erkek cinsiyette yetiştirilen olgularda** (SRY+), KAH, SOX9 duplikasyonu) fertilitite potansiyeli tanıya göre değişkendir.
 - ❖ KAH tanısı alan ve erkek olarak yetiştirilme kararı verilen olgulara sıklıkla erken dönemde gonadektomi yapılmış olması nedeniyle infertildirler.
 - ❖ 46, XX SRY(+) olgular, Klinefelter sendromunun özelliklerini taşırlar, testisler atrofik ve azospermiktirler.
- **46, XX CGB tanısı alan ve kız yetiştirilen olgularda** spontan fertilitite Mullerian (Mullerian agenezi/hipoplazi, vajinal atrezi, uterus anomalisi) ve overlerin gelişim derecesine (46, XX gonadal disgenezi, ovotestiküler CGB) göre değişkendir.

Cinsiyet Kromozom Bozukluğunda Fertilitite Potansiyeli

Fertilitite potansiyeli tanıya göre değişkenlik göstermektedir.

- ❖ **Klinefelter syndrome (47, XXY):** Klinefelter sendromlu olgular prepubertal dönemde ancak %10 tanı almaktadır. Olguların çoğu infertilitite nedeniyle erişkin dönemde tanı almaktadır. Olguların %90'ında seminifer tübül dejenerasyonu nedeniyle azospermik, %10'nuda oligospermiktirler. Normal ejakulatta sperm bulunma olasılığı %0-4'tür. Yardımcı üreme teknikleri ile çocuk sahibi olabilirler (%50) (testiküler sperm ayrıştırma ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu). Testiküler sperm ayrıştırma yöntemi ile 13-19 yaş arasında spermatozoo elde etme başarısı %0-75 arasında değişmektedir. Ancak, 16 yaştan önce testiküler sperm ayrıştırma yapılması önerilmemektedir. Testiküler sperm ayrıştırma için ideal yaş aralığı 16-30 yaş aralığıdır.

Cinsiyet Tercihleri

Yetiştirilen cinsiyet, tanı yaşı, etnik ve kültürel farklılıklar, androjenlerin santral sinir sistemine etkisi (prenatal androjen maruziyeti) ve pubertal dönemde virilizasyon (enzim aktivitesi veya izoenzim varlığı) cinsiyet tercihinde önemli faktörlerdir.

46, XY CGB'de Cinsiyet Tercihi

17-beta HSD tip 3, 5-alfa redüktaz tip 2 enzim eksikliği ve kısmi ADS; Erken infant dönemde tanı alan olgularda öncelikli olarak tercih edilen cinsiyet erkek yönünde olmalıdır.

- **17-beta HSD tip 3 enzim eksikliği tanısı alan olgularda,** Prepubertal dönemde gonadektomi yapılan olgular kız cinsiyette yetiştirilmelidir. Geç tanı alan ve kız cinsiyette yetiştirilen olgularda pubertal ve genç erişkin dönemde gonadektomi öncesi cinsel kimlik değerlendirmesi gereklidir.

- **5-alfa redüktaz tip 2 enzim eksikliğinde;** Kız olarak yetiştirilen olgular adolesan veya erişkin dönemde %12-63'si (ortalama %60) erkek cinsiyeti tercih etmektedir. Puberteye kadar tanı almamış olgular gonadektomi öncesi puberte ve genç erişkin dönemde çok iyi değerlendirilmelidir.
- **Tam ve kısmi ADS:** tam ADS olgularında cinsiyet tercihi kız yönünde olup, ileri yaşlarda cinsiyet karmaşası gözlenmemektedir. Kısmi ADS olgularının pubertal dönemde cinsiyet yönelimleri ile ilgili fazla veri yoktur. Ancak, son yıllarda kısmi ADS olguların erkek yönünde yetiştirilmesi tercih edilmektedir. Kısmi ADS tanısı alan olgularda puberte ve geç erişkin dönemde cinsel kimlik karmaşası sık gözlenmektedir.

46, XX CGB'de Cinsiyet Tercihi

- **46, XX virilizan konjenital adrenal hiperplazi:** %90-93'ü kız cinsiyette yetiştirilir. İç genital yapıları kız cinsiyettedir ve fertilité potansiyelleri vardır. Belirgin virilize (prader 4-5) olan ve geç tanı alan olgularda dikkatli değerlendirmelerden sonra erkek cinsiyet tercih edilebilir.
- **46, XX ovotestiküler DSD (%60);** Cinsiyet seçimi dış genital yapının durumuna ve hCG'ye testosteron yanıtına göre değişkendir.
- **46, XX (SRY+):** Bu olgular erkek cinsiyette yetiştirilir.

Cinsiyet Kromozom Bozukluđuna Bağlı CGB'de Cinsiyet Tercihi

- **Turner Sendromu:** Cinsiyet karmaşası yaşanmamakta. Kız cinsiyette yetiştirilmektedir.
- **Klinefelter Sendromu:** Cinsiyet karmaşası yaşanmamakta. Erkek cinsiyette yetiştirilmektedir.
- **Karma gonadal disgenezi:** Cinsiyet tercihi gelişen gonadın dominantlığı ile ilişkilidir. Genel olarak olguların %50'si erkek, %50'si kız cinsiyette yetiştirilmektedir.

Pubertal İndüksiyon Protokolü

Erkek:

Gonad fonksiyonları çalışmayan olgularda fizyolojik puberte yaşında testosteron tedavisine başlanmalıdır (>12 yaş). Hipogonadizm bulguları başladığında (enerji azlığı, libido azlığı, impotans, abdominal adiposite vs) veya LH düzeyini artmaya başlaması ve testosteron düzeyinin normal-alt sınırdaki olması (T.Testosteron<346 ng/dL, 12 nmol/L) tedaviye testosteron eklenmeyi gerektirir. Pubertal indüksiyon düşük doz testosteron ile başlanmalı ve kademeli olarak artırılmalıdır. Hipogonadizm olgularında testosteron indüksiyon protokolü **Tablo 3'**de özetlenmiştir.

46, XY, Erkek olarak yetiştirilen, gonadektomi yapılmayan olgularda:

- Kısmi ADS, 5-alfa redüktaz tip 2 eksikliğinde her zaman paranteral testosteron tedavisine gereksinim olmazken, 17-beta HSD tip 3 enzim eksikliğinde sıklıkla testosteron tedavisine gereksinim vardır (gereksinim olmayan olgu raporu bildirilmiştir).

46, XX CGB (SRY+, SOX9dup, KAH) tanısı alan ve erkek olarak yetiştirilen

- 46,XX erkek olarak yetiştirilen olgularda testosteron tedavisi sıklıkla gonad fonksiyonlarının gelişmemesi nedeniyle gerekmektedir.

- 46,XX KAH tanısı alan ve erkek olarak yetiştirilen olgularda hidrokortizon/fludrokortizon tedavisine ilaveten testosteron tedavisi fizyolojik puberte yaşında başlanmalıdır.

Pubertal dönemde (>12 yaş) jinekomasti ve mikropenis varlığında, kısmi ADS, 17-beta HSD tip 3 ve 5-alfa redüktaz tip 2 enzim eksikliğinde yüksek dozda IM testosteron (200-500 mg testosteron cypionate/hafta) veya transdermal DHT (50 mg/gün) tedavisi önerilmektedir.

5-alfa redüktaz tip 2 enzim eksikliğinde pubertal dönemde (temin edilebiliyorsa) transdermal DHT jel tedavisi kullanmak daha etkin bir tedavidir.

Tablo 2. Erkek cinsiyette pubertal indüksiyon protokolü

Testosteron enanthate veya cypionate (IM)	25-50 mg/ay	6-12 ay
	100 mg/ay	6-12 ay
	100 mg/3 hafta	6 ay
	150 mg/3 hafta	6 ay
	150 mg/2 hafta	6 ay
	200 mg/2 hafta	6 ay
	250 mg/2 hafta	6 ay
	250 mg/10-14 günde	Sürekli

Tablo 3. Testosteron preparatların yarı ömürleri ve aktif testosteron içerikleri

- Testosterone Undecanoate (active half-life 19-21 days)
❖ 100 mg Undecanoate 61 mg aktif testostereone sağlar

- Testosterone Decanoate (active half-life 12-14 days)
❖ 100 mg Decanoate 62 mg aktif testostereone sağlar
- Testosterone Isocaproate (active half-life 7-9 days)
❖ 100 mg Isocaproate 72 mg aktif testostereone sağlar
- Testosterone Phenylpropionate (active half-life 3-4 days)
❖ 100 mg Phenylpropionate 66 mg aktif testostereone sağlar
- Testosterone Propionate (active half-life: 2-3 days)
❖ 100 mg T. propionat 83 mg aktif testostereone sağlar

- Testosterone Cypionate (active half-life: 6-7 days)

- ❖ 100 mg Cypionate 70 mg aktif testostereone sağlar

- Testosterone Enanthate (active half-life: 5-7 days)

- ❖ 100 Enanthate 73 mg aktif testostereone sağlar

1 amp. 1 ml. Sustanon '250' Yağlı eriyik
1 ml. : 30 mg Testosteron propionat 60 mg Testosteron fenilpropionat 60 mg Testosteron izokaproat 100 mg Testosteron dekanolat 0,1 ml Benzil alkol Zeytinyağı (k.m.)
Testosteron

250 mg Sustanon 169,5 mg aktif testostereone sağlar
--

Kız:

46,XY CGB tanısı alana ve kız olarak yetiştirilen (kısmi veya tam ADS, 5-alfa redüktaz tip 2, 17-beta HSD tip 3 eksikliği) ve gonadektomi yapılan olgularda:

- Östrojen tedavisine 10-12 yaşta düşük dozda başlanmalı ve ortalama 2-3 yılda erişkin doza ulaşılmalıdır (prepubertal veya infant dönemde gonadektomi yapılmış ise).
- Erişkin dönemde, uterus olmaması nedeniyle progesteron eklenmeksizin sabit dozda östrojen kullanılması yeterlidir.

46, XX CGB tanısı alan ve kız olarak yetiştirilen (46, XX gonadal disgenezi)

- Kızlara uygulanan normal pubertal indüksiyon protokolü uygulanır.
- Uterus gelişim anomalisi yok ise tedaviye progesteron da eklenir.

Oral veya Transdermal östrojen

Kız cinsiyette pubertal indüksiyon ve idamede kullanılan östrojenler **Tablo 4'**de sıralanmıştır. İlk tercih transdermal östrojen olmalıdır. Oral tercih edilecekse ilk seçenek 17 β -östradiol (serum düzeyi ölçülebilmekte), ikinci tercih konjuge östrojen olmalıdır. Dozlar 3-6 ay veya 6-12 ay aralarla kademeli artırılmalıdır.

100 μ g transdermal 17 β -estradiol= 2 mg oral 17 β -östradiol = 1,25 mg oral konjuge östrojen= 20 μ g oral etinil östradiol eşittir.

Tablo 4. Pubertal indüksiyonda kullanılan östrojenler ve dozları

• Transdermal 17 β -estradiol	<ul style="list-style-type: none">➤ Climera 50 patch, 6,25 μg/10 saat (veya 0,08-0,12 μg/kg)➤ Her gece 1/8 gluteal bölge, (10 saat kalacak, Akşam 20:00-08:00)➤ İstenen E₂ düzeyi 25-45 pmol/L	İlk 6 ay Meme Evre 2
	<ul style="list-style-type: none">➤ Climera 50 patch, 12,5 μg/10 saat (veya 0,2 μg/kg)➤ Her gece 1/4, gluteal bölge, 10 saat kalacak, Akşam 20:00-08:00)➤ İstenen E₂ düzeyi 45-75 pmol/L	İkinci 6 ay (6-12. Ay) Meme Evre 3
	<ul style="list-style-type: none">➤ Climera 50 patch, 25 μg/12 saat gece + 12,5 μg/12 saat gündüz (veya 0,35 μg/kg gece + 0,17 μg/kg gündüz)➤ Her gece 1/2 gluteal bölge (10-12 saat kalacak) + gündüz 1/4 gluteal bölge (10-12 saat kalacak)➤ İstenen E₂ düzeyi 75-150 pmol/L	Üçüncü 6 ay (12-18 ay) Meme Evre 3-4
	<ul style="list-style-type: none">➤ Climera 50 patch haftada 2-3 kez 1 patch, 50 μg/2-3gün kalacak (veya 0,8 μg/kg, haftada 2-3 kez)➤ Gluteal bölgeye yapıştırılacak,➤ Bu bölgede 2-3 gün kalacak (patch 2-3 günde bir değişecek)➤ İstenen E₂ düzeyi 150-300 pmol/L+ Siklusun 15-25 günleri arasında 5-10 gün süre ile progesteron 5-10 mg (2x5 mg Tarlusal) veya microionosed progesteron (Progestan 200 1x1, Progestan 2x100)	Dördüncü 6 (18-24 ay) Meme Evre 4-5
	<ul style="list-style-type: none">▪ 100 μg/2-3 gün kalacak (hafta 2-3 kez)➤ Climera 100 patch haftada 2-3 kez 1 patch, 100 μg/2-3 gün kalacak➤ Gluteal bölgeye yapıştırılacak,➤ Bu bölgede 2-3 gün kalacak (patch 2-3 günde bir değişecek)➤ + Siklusun 15-25 günleri arasında 5-10 gün süre ile progesteron 5-10 mg (2x5 mg Tarlusal) veya microionosed progesteron (Progestan 200 1x1, Progestan 2x100)	Beşinci 6 (24 - ... ay, Meme Evre 5
• Oral 17 β -östradiol veya östrodiol valereat	<ul style="list-style-type: none">• 5 μg/kg/gün veya 0,5 mg/gün aşırı• 10 μg/kg/gün veya 0,5 mg/gün• 15 μg/kg/gün veya 1 mg/gün• 20 μg/kg/gün veya 2 mg/gün	6-12 ay 6-12 ay 6-12 ay Sürekli
• Oral konjugated östrojen	<ul style="list-style-type: none">• 0,375 mg/günaşırı• 0,375 mg/gün• 0,625 mg/gün• 0,9 mg /gün• 1,25 veya 2,5 mg/gün	6-12 ay 6-12 ay 6-12 ay 6-12 ay Sürekli

• Oral etinil östradiol	<ul style="list-style-type: none"> • 25 ng/kg/gün veya 2,5 ug/gün • 50 ng/kg/gün veya 5 ug/gün • 100 ng/kg/gün veya 10 ug/gün • 200 ng/kg/gün veya 15 ug/gün • 400 ng/kg/gün veya 20 ug/gün • 800 ng/kg/gün veya 30 ug/gün 	<ul style="list-style-type: none"> • 5-8 yaş, prepubertal • 8-12 yaş, peripubertal • 6-12 ay • 6-12 ay • Sürekli • 6-12 ay
-------------------------	--	--

Progesteron tedavisi

- Östrojen tedavisinin 2-3 yıllık kullanım sonucunda pubertal süreç tamamlanmış (Tanner Evre 3-4 ulaşması durumunda) veya 12-24 aylık östrojen tedavisinden sonra ilk vaginal kanama (çekilme kanaması) başlamış ise eklenmelidir.
- Progesteron dozu, östrojen tedavisine ilave olarak her ay 7-14 gün süre ile 5-10 mg/gün medroksiprogesteron asetat veya mikronize progesteron (Progestan 200 1x1, Progestan 2x100) tedaviye eklenmelidir
- Erken dönemde eklenen progesteron meme gelişimini baskılaması, “tubuler meme” olarak adlandırılan şekil bozukluklarına yol açması ve yeterli uterus gelişimini engellemesi nedeniyle önerilmemektedir.
- Oral kontroseptifler pubertal indüksiyonda kullanılmamalı!!!
- Uzun dönem tedavi için östrojen ve progesteron içeren oral kontraseptif ilaçlara geçilmelidir.

Adolesan ve genç erişkin dönemde dikkat edilmesi gereken durumlar

Urogenital Sorunlar

Kız cinsiyette: Vajinal stenoz, kliteroplasti nedeniyle cinsel aktiviteden memnuniyetsizlik, idrar kaçırma, infertilite

Erkek cinsiyette: Mikropenis, penis anormallikleri (kürvatur bozukluğu), cinsel aktiviteden memnuniyetsizlik, uretral fistül, üretral darlık, retrograd ejakülasyon, yüksek semen vizkozitesi, infertilite

Kemik Mineral Yoğunluğu:

Tam ADS, östrojenden bağımsız olarak androjenlerin de direkt etkisi ile ilişkili olarak düşünülerek kemik yoğunluğunun azaldığı saptanmıştır. Geç gonadektomi olan kadınlarda kemik mineral yoğunluğunun erken gonadektomi olanlara göre iyi olduğunu gösteren bir kanıt yoktur. Kırık riskinin artığına dair bir risk saptanmamıştır. Ancak, geç gonadektomi olanların boyunun erken olanlara göre daha uzun olduğu saptanmıştır.

Öneri;

- Tam ADS tanısı alan kadınlara hormon tedavisinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla tanı anında (ergenlik dönemi) ve tanıdan sonra 2 yıl aralarla DEXA çekilmesi önerilmektedir.
- Klinefelter sendromlu olgularda da osteoporoz ve kırık riski yüksektir, tanı anında ve puberteden sonra 2 yıl aralarla DEXA çekilmesi önerilmektedir.

Jinekomasti ve Tümör Riski

Kısmi ADS olgularında jinekomasti yüksek oranda iken, 17-beta HSD %30 oranında bildirilmektedir. 5-alfa redüktaz eksikliğinde hafif veya çok nadir bildirilmektedir.

- Tam ADS'da meme kanser riski erişkin dönemde raporlanmamıştır.
- Kısmi ADS'de puberte ve erişkin dönemde jinekomasti gelişebilir. Aromataz enzim inhibitörleri, östrojen reseptör blokörleri, yüksek dozda testosteron veya DHT meme volümünü küçültmek için kullanılabilir. Tedaviye yanıt alınmayan olgularda meme volümünü azaltıcı mamoplasti açısından cerrahi girişim gerekebilir. Meme kanser riski kısmi ADS'de düşüktür.
- Klinefelter sendromu olgularında jinekomasti görülme sıklığı (%88) ve meme kanseri sıklığı 20-50 kat yüksektir (%3,7-7,5).Erişkin dönemde klinik izlem gerektirir.
- Klinefelter sendromunda mediastinal germ hücreli tümör riski genel popülasyona göre 50 kat yüksektir. Sıklıkla 15-30 yaşlarında gözlenir. Prevelansı %1'dir. Açıklanamayan solunum sıkıntısı ve erken puberte şüphesinde akla gelmelidir.

Otoimmün Hastalıklar

- Klinefelter sendromunda otoimmün hastalık (Sistemik lupus eritamatozus, Sjörgeren, Romatoid artirit, Otoimmün tiroidit, v.s) riski genel popülasyona göre 14 kat yüksektir. Klinefelter sendromunda yıllık tiroid homonların izlemi önerilmektedir.
- Klinefelter sendromunda, akciğer kanseri, non-hodgkin lefoma, prostat ve testis kanser riskide yüksektir.

Metabolik Sendrom

- Klinefelter sendromu tanısı alan olgularda obezite ve metabolik sendrom riski yüksektir. Prevalansı %10'dur. Adolesan ve erişkin dönemde 3 ay aralarla izlenmelidir.

Psikolojik Destek

- Bu olgulara tanı konduktan sonra mutlaka psikiyatrik destek almalıdırlar. Bu destek çocukluk döneminde başlamalı ve erişkin dönemde de devam etmelidir. Vajinal dilatasyon programı, bu konuda uzman bir hemşire ve bir psikolog tarafından koordine edilmelidir ve bireye bu konuda destek olunmalıdır. Kız cinsiyet benimsenen bu olgularda vajinal dilatasyon yönteminin uygulanması duygusal olarak ciddi travmaya neden olabilir. Bu nedenle, bu olguların, cinsel aktivite ve cinsel kimlik geliştirme konularındaki kaygılarını ve endişelerini gidermelidir. Bu olguların gonad yapıları ve karyotipleri ile bilgilendirmenin ortalama 15 yaş civarında yapılması önerilmektedir. Açıklama dikkatli ve yaşa uygun yapılmalı ve testis varlığı, uterus yokluğu, infertilite ve cinsel işlev konusunda hastaya ve ebeveynlere bilgi verilmelidir. Anneler mevcut durumdan dolayı suçluluk duygusu ve çocukları tarafından reddedilme endişesi yaşayabilirler.
- **Erkek olarak yetiştirilen olgular** penis boyutlarının küçüklüğünden ve geçirilen düzeltici operasyonlardan dolayı rahatsızlık duyabilirler.
- **Kız olarak yetiştirilen olgular** vajenin kısalığından, geçirilen operasyon skarlarından ve klitoral uyarılmamadan rahatsızlık duyabilir. Kız cinsiyette yetiştirilen olguların cinsel yaşamlarında erkek olarak yetiştirilenlere göre daha mutsuz oldukları gözlenmiştir.

CGB ERİŞKİN GEÇİŞ FORMU

...../...../.....

Adı Soyadı :	TC Kimlik No:
Doğum Tarihi :	Telefon : E-Posta:
İzleyen ve Devreden Merkez:	Doktoru:

ÖYKÜ

Başvuru Tarihi :	Başvurudaki cinsiyet:
Başvuru Yaşı :	Yetiştirilen cinsiyet:
Akraba Evliliği: <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var :.....	
Başvuru yakınması: <input type="checkbox"/> Kuşuklu genitalya <input type="checkbox"/> Hipospadias <input type="checkbox"/> İnmemiş testis <input type="checkbox"/> Diğer:	

KLİNİK BULGULAR

Karyotip : <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var :.....	Moleküler Tanı:
SRY : <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var :.....	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var :.....

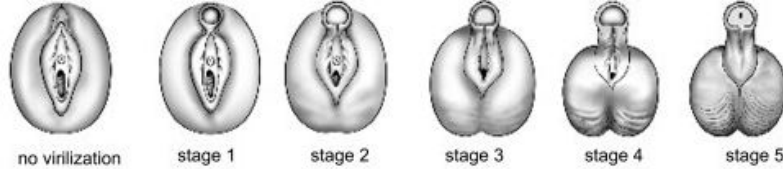
VA: kg (VA SDS: p:%) Boy:..... cm (Boy SDS: p:%) Tansiyon: / mmHg

Tanı anında dominant fenotip kız ise,

Prader : Evre I, Evre II, Evre III, Evre IV, Evre V

Klitoris boyutu: x mm, Klitoral indeks : Urogenital sinüs : Yok Var

Hırşutizm: Yok Var, Seste kalınlaşma: Yok Var



Tanı anında dominant fenotip erkek ise,

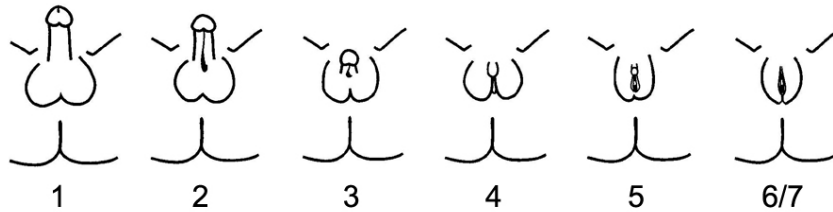
Quigly Sinnecker : Evre I, Evre II, Evre III, Evre IV, Evre V, Evre VI/VII

Hipospadias : Yok Glanduler, Midshaft, Koranal, Penoskrotal

Fallus boyutu : x mm, Kordi: Yok Var

Sağ Testis : Ele gelmiyor Skrotal Yüksek skrotal İnguinal

Sol Testis : Ele gelmiyor Skrotal Yüksek skrotal İnguinal



Diğer fenotipik bulguları tanımlayınız:

LABORATUVAR BULGULARI (Lütfen birim yazınız)

	Birim/...../20..../...../20..../...../20..../...../20....
FSH	mIU				
LH	mIU				
Estradiol					
T.Testosteron					
Dihidrotestosteron					
ACTH					
Kortizol					
DHEASO4					
17OH Progesteron					
Androstenedion					
AMH					
İnhibin					

hCG TESTİ/...../20....	Bazal (brim.....)	Uyarılmış (brim.....)
T.Testosteron		
Dihidrotestosteron		

ACTH TESTİ/...../20....	Bazal (brim.....)	Uyarılmış (brim.....)
Kortizol		
17OH Progesteron		

GÖRÜNTÜLEME

Pelvik USG/...../20....	Açıklama:
Abdominal MRG/...../20....	Açıklama:
..... USG/...../20....	Açıklama:
..... MRG/...../20....	Açıklama:
Kemik Dansitometre:/...../20....	Z Skor:

TEDAVİ

Erkek cinsiyet, Cerrahi tedaviler

Sağ Orşiopeksi : Yapılmadı Yapıldı/...../20....

Sol Orşiopeksi : Yapılmadı Yapıldı/...../20....

Hipospadias onarımı : Yapılmadı Yapıldı/...../20....

Bilateral Gonadektomi: Yapılmadı Yapıldı/...../20....

Erkek cinsiyet , Tıbbi tedaviler

Testosterona penil büyüme yanıtı: Yapılmadı Yapıldı Başlangıç tarihi/...../20....

Yapıldı ise; Testosteron doz ve süresi: mg/ay , Tekrar sayısı: Yaş:

Testosterona fallus boyut değişikliği: öncesi:..... cm, sonrası:..... cm

Pubertal indüksiyon : Yapılmadı Yapıldı

Tarih	Preparat	Doz	Süre

Kız cinsiyet, Cerrahi tedaviler

Klitteroplasti : Yapılmadı Yapıldı/...../20....

Vajinoplasti : Yapılmadı Yapıldı/...../20....

Vajinal dilatasyon : Yapılmadı Yapıldı/...../20....

Bilateral Gonadektomi : Yapılmadı Yapıldı/...../20....

Kız cinsiyet , Tıbbi tedaviler

Pubertal indüksiyon: Yapılmadı Yapıldı

Tarih	Preparat	Doz	Süre

PATOLOJİ

Patoloji raporu :

SON DURUM (Tarih:.....)

VA: kg (VA SDS: p:%) Boy:..... cm (Boy SDS: p:%) Tansiyon: / mmHg

GENİTAL BULGULAR:

ALMAKTA OLDUĞU TIBBİ TEDAVİLER:

PSİKOLOJİK DESTEK:

ÖNERİLER

TIBBİ TEDAVİ PLANI:

CERRAHİ TEDAVİ PLANI:

PSİKOLOJİK DESTEK PLANI:

Kaynaklar [1-42]

1. Abaci A, Catli G, Berberoglu M: Gonadal malignancy risk and prophylactic gonadectomy in disorders of sexual development. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015, 28(9-10):1019-1027.
2. Amies Oelschlager AM, Muscarella M, Gomez-Lobo V: Transition to Adult Care in Persons With Disorders of Sexual Development: The Role of the Gynecologist. *Obstet Gynecol* 2015, 126(4):845-849.
3. Ankarberg-Lindgren C, Kristrom B, Norjavaara E: Physiological estrogen replacement therapy for puberty induction in girls: a clinical observational study. *Horm Res Paediatr* 2014, 81(4):239-244.
4. Auchus RJ, Quint EH: Adolescents with Disorders of Sex Development (DSD)--Lost in Transition? *Horm Metab Res* 2015, 47(5):367-374.
5. Bertelloni S, Baroncelli GI, Federico G, Cappa M, Lala R, Saggese G: Altered bone mineral density in patients with complete androgen insensitivity syndrome. *Horm Res* 1998, 50(6):309-314.
6. Bertelloni S, Dati E, Baroncelli GI, Hiort O: Hormonal management of complete androgen insensitivity syndrome from adolescence onward. *Horm Res Paediatr* 2011, 76(6):428-433.
7. Birnbaum W, Bertelloni S: Sex hormone replacement in disorders of sex development. *Endocr Dev* 2014, 27:149-159.
8. Bonomi M, Rochira V, Pasquali D, Balercia G, Jannini EA, Ferlin A, Klinefelter Italia NG: Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *J Endocrinol Invest* 2017, 40(2):123-134.
9. Cakir ED, Saglam H, Eren E, Ozgur T, Tarim OF: Retrospective evaluation of pubertal development and linear growth of girls with Turner Syndrome treated with oral and transdermal estrogen. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015, 28(11-12):1219-1226.
10. Chang S, Skakkebaek A, Gravholt CH: Klinefelter Syndrome and medical treatment: hypogonadism and beyond. *Hormones (Athens)* 2015, 14(4):531-548.
11. Chen MJ, Vu BM, Axelrad M, Dietrich JE, Gargollo P, Gunn S, Macias CG, McCullough LB, Roth DR, Sutton VR et al: Androgen Insensitivity Syndrome: Management Considerations from Infancy to Adulthood. *Pediatr Endocrinol Rev* 2015, 12(4):373-387.
12. Cheon CK: Practical approach to steroid 5alpha-reductase type 2 deficiency. *Eur J Pediatr* 2011, 170(1):1-8.
13. Cisternino M, Nahoul K, Bozzola M, Grignani G, Perani G, Sampaolo P, Roger M, Severi F: Transdermal estradiol substitution therapy for the induction of puberty in female hypogonadism. *J Endocrinol Invest* 1991, 14(6):481-488.

14. Danilovic DL, Correa PH, Costa EM, Melo KF, Mendonca BB, Arnhold JJ: Height and bone mineral density in androgen insensitivity syndrome with mutations in the androgen receptor gene. *Osteoporos Int* 2007, 18(3):369-374.
15. Disabato JA, Cook PF, Hutton L, Dinkel T, Levisohn PM: Transition from Pediatric to Adult Specialty Care for Adolescents and Young Adults with Refractory Epilepsy: A Quality Improvement Approach. *J Pediatr Nurs* 2015, 30(5):e37-45.
16. Farikullah J, Ehtisham S, Nappo S, Patel L, Hennayake S: Persistent Mullerian duct syndrome: lessons learned from managing a series of eight patients over a 10-year period and review of literature regarding malignant risk from the Mullerian remnants. *BJU Int* 2012, 110(11 Pt C):E1084-1089.
17. Franik S, Hoeijmakers Y, D'Hauwers K, Braat DD, Nelen WL, Smeets D, Claahsen-van der Grinten HL, Ramos L, Fleischer K: Klinefelter syndrome and fertility: sperm preservation should not be offered to children with Klinefelter syndrome. *Hum Reprod* 2016, 31(9):1952-1959.
18. George MM, New MI, Ten S, Sultan C, Bhangoo A: The clinical and molecular heterogeneity of 17betaHSD-3 enzyme deficiency. *Horm Res Paediatr* 2010, 74(4):229-240.
19. Gies I, Unuane D, Velkeniers B, De Schepper J: Management of Klinefelter syndrome during transition. *Eur J Endocrinol* 2014, 171(2):R67-77.
20. Gleeson H, Wisniewski AB: Working with adolescents and young adults to support transition. *Endocr Dev* 2014, 27:128-137.
21. Grenet D, Bonnel AS, Dautricourt C, De Miranda S, Foucaud P, Stern M: [Transition of adolescents and young adults from pediatric to adult care]. *Arch Pediatr* 2012, 19 Suppl 1:S33-35.
22. Guercio G, Rey RA: Fertility issues in the management of patients with disorders of sex development. *Endocr Dev* 2014, 27:87-98.
23. Hellmann P, Christiansen P, Johannsen TH, Main KM, Duno M, Juul A: Male patients with partial androgen insensitivity syndrome: a longitudinal follow-up of growth, reproductive hormones and the development of gynaecomastia. *Arch Dis Child* 2012, 97(5):403-409.
24. Hiort O, Birnbaum W, Marshall L, Wunsch L, Werner R, Schroder T, Dohnert U, Holterhus PM: Management of disorders of sex development. *Nat Rev Endocrinol* 2014, 10(9):520-529.
25. Houk CP, Lee PA: Update on disorders of sex development. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012, 19(1):28-32.
26. Hughes IA, Davies JD, Bunch TJ, Pasterski V, Mastroyannopoulou K, MacDougall J: Androgen insensitivity syndrome. *Lancet* 2012, 380(9851):1419-1428.

27. Hullmann SE, Chalmers LJ, Wisniewski AB: Transition from pediatric to adult care for adolescents and young adults with a disorder of sex development. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2012, 25(2):155-157.
28. Kang HJ, Imperato-McGinley J, Zhu YS, Rosenwaks Z: The effect of 5alpha-reductase-2 deficiency on human fertility. *Fertil Steril* 2014, 101(2):310-316.
29. Kathrins M, Kolon TF: Malignancy in disorders of sex development. *Transl Androl Urol* 2016, 5(5):794-798.
30. Kenigsberg L, Balachandar S, Prasad K, Shah B: Exogenous pubertal induction by oral versus transdermal estrogen therapy. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2013, 26(2):71-79.
31. Kulshreshtha B, Philibert P, Eunice M, Audran F, Paris F, Khurana ML, Ammini AC, Charles S: Phenotype, hormonal profile and genotype of subjects with partial androgen insensitivity syndrome: report of a family with four adult males and one child with disorder of sexual differentiation. *Andrologia* 2009, 41(4):257-263.
32. Kutney K, Konczal L, Kaminski B, Uli N: Challenges in the diagnosis and management of disorders of sex development. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2016, 108(4):293-308.
33. Looijenga LH, Hersmus R, de Leeuw BH, Stoop H, Cools M, Oosterhuis JW, Drop SL, Wolffebuttel KP: Gonadal tumours and DSD. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010, 24(2):291-310.
34. McCracken KA, Fallat ME: Transition from pediatric to adult surgery care for patients with disorders of sexual development. *Semin Pediatr Surg* 2015, 24(2):88-92.
35. Meyer-Bahlburg HF, Baratz Dalke K, Berenbaum SA, Cohen-Kettenis PT, Hines M, Schober JM: Gender Assignment, Reassignment and Outcome in Disorders of Sex Development: Update of the 2005 Consensus Conference. *Horm Res Paediatr* 2016, 85(2):112-118.
36. Mongan NP, Tadokoro-Cuccaro R, Bunch T, Hughes IA: Androgen insensitivity syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015, 29(4):569-580.
37. Oakes MB, Eyvazzadeh AD, Quint E, Smith YR: Complete androgen insensitivity syndrome--a review. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2008, 21(6):305-310.
38. Okeigwe I, Kuohung W: 5-Alpha reductase deficiency: a 40-year retrospective review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014, 21(6):483-487.
39. Romao RL, Salle JL, Wherrett DK: Update on the management of disorders of sex development. *Pediatr Clin North Am* 2012, 59(4):853-869.
40. Rosler A: Steroid 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency in man: an inherited form of male pseudohermaphroditism. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992, 43(8):989-1002.
41. Tadokoro-Cuccaro R, Hughes IA: Androgen insensitivity syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014, 21(6):499-503.

42. Van Batavia JP, Kolon TF: Fertility in disorders of sex development: A review. *J Pediatr Urol* 2016, 12(6):418-425.