



T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU TANILI
ADOLESANLARDA CİNSİYET DİSFORİSİ VE
İLİŞKİLİ PSİKOSOSYAL FAKTÖRLERİN
İNCELENMESİ**

Dr. Fatıma Zehra EKŞİOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Ağustos, 2023
İSTANBUL



T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU TANILI
ADOLESANLARDA CİNSİYET DİSFORİSİ VE
İLİŞKİLİ PSİKOSOSYAL FAKTÖRLERİN
İNCELENMESİ**

Dr. Fatıma Zehra EKŞİOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hamdi Cihan EMEKSİZ

YARDIMCI TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Alperen BIKMAZER

Ağustos, 2023
İSTANBUL

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde asistan hekim olan Dr. Fatıma Zehra EKŞİOĞLU'nun hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU TANILI ADOLESANLARDA CİNSİYET DİSFORİSİ VE İLİŞKİLİ PSİKOSOSYAL FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ” başlıklı uzmanlık tezi başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Üyeler:

Tez Savunma Tarihi: / / 2023

YAZAR BİLDİRİMİ

“CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU TANILI ADOLESANLARDA CİNSİYET DİSFORİSİ VE İLİŞKİLİ PSİKOSOSYAL FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Fatıma Zehra EKŞİOĞLU,

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Ağustos, 2023

Dr. Fatıma Zehra EKŞİOĞLU

İmza:

BİLGİLENDİRME

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Doç. Dr. Hamdi Cihan EMEKSİZ ve Doç Dr. Alperen BIKMAZER katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Fatıma Zehra EKŞİOĞLU

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sırasındaki kıymetli katkıları ve desteklerinden dolayı, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Fahri OVALI ve İstanbul Medeniyet Üniversitesi Neonatoloji Bilim Dalı Başkanı ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği İdrari Sorumlusu Sayın Prof. Dr. Sertaç ARSLANOĞLU başta olmak üzere kliniğimizin tüm değerli hocalarına,

Tez sürecimde her zaman ilgili ve anlayışlı olan, değerli hocalarım ve tez danışmanlarım Doç.Dr.Hamdi Cihan EMEKSİZ ve Doç.Dr.Alperen BIKMAZER'e,

Yaptığımız bu çalışmada, desteklerini ve katkılarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Hevez KIRMIZIBEKMEZ'e,

Tez sürecinde beraber çalıştığımız çocuk psikiyatri ekibine, destek ve katkılarından dolayı minnettar olduğum değerli arkadaşlarım Dr. Sena YÜCE ve Dr. Mehmet SEZGİN'e,

Asistanlığım boyunca yoldaşlıklarıyla bana değer katan, en zor günleri beraber göğüslediğimiz eşkıdemlerim Dr.Ayşe AŞIK ALACÜCÜK ve Dr.Ayşe Merve GÜNGÖR, Dr.Meryem KARADAĞ'a,

Üniversiteden asistanlığa, asistanlıktan uzmanlığa devam eden hekimlik serüvenimde, yollarımızın hep çakıştığı, tez sürecimde de desteğini eksik etmeyen, dostum Uzm.Dr.Zeynep YILMAZ BAYRAMLAR'a,

Üniversiteden bugüne, beraber yol aldığım, en zor zamanların gayretlendiricileri, hüznlerin neşelendiricileri değerli dostlarım Dr.Zeynep GÜLTEKİN TAŞ, Dr.Nihal ŞİMŞEK, Dr.Hatice BULUT, Dr.Melek ÜSTEBAY, Dr.Özlem ÖN'e,

Bugünlere gelmeme vesile olan, destekleriyle her zaman yanımda olan değerli aileme, eşim Hasan Fatih'e, oğlum Kadir Buğra'ya, biricik ablam ve aynı zamanda meslektaşım olan Uzm.Dr.Zeynep ÖKMEN'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fatıma Zehra EKŞİOĞLU

İÇİNDEKİLER

ONAY.....	i
YAZAR BİLDİRİMİ	ii
BİLGİLENDİRME	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	viii
TABLOLİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
1.1. ÇALIŞMANIN HİPOTEZLERİ.....	2
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. NORMAL CİNSİYET GELİŞİMİ	3
2.1.1. Erkek Yönünde Cinsiyet Gelişimi	5
2.1.2. Dişi Yönünde Cinsiyet Gelişimi	6
2.2. CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUKLARI (CGB).....	6
2.2.1. Karyotip 46, XX CGB	7
2.2.3.1. Androjenlerin Adrenal Bezden Aşırı Üretimi	8
2.2.3.1.1. Klasik Konjenital Adrenal Hiperplazi	9
2.2.3.1.2. Diğer Konjenital Adrenal Hiperplaziler.....	12
2.2.3.1.3. Glukokortikoid Direnci	14
2.2.3.2. Androjenlerin Gonaddan Aşırı Üretimi.....	14
2.2.3.2.1. XX Testiküler ve XX Ovotestiküler CGB	14
2.2.3.2.2. Aromataz Eksikliği	15
2.2.3.3. Gestasyonel Hiperandrojenizm	15
2.2.4. Karyotip 46, XY CGB	15
2.2.4.1. Testiküler Fonksiyon Bozukluğu	17
2.2.4.1.1. XY Gonadal Disgenezi	17
2.2.4.1.2. XY Ovarian CGB.....	17
2.2.4.1.3. Atipik Genitalya Olmaksızın Testis Disfonksiyonu ,	17
2.2.4.2. Androjen Sentez ve Cevabını Etkileyen Durumlar	18
2.2.4.3. Androjen Duyarsızlığı Sendromları	21

2.2.5. Seks Kromozomu CGB	22
2.2.5.1. Turner Sendromu (45, X)	22
2.2.5.2. Klinefelter Sendromu (47, XXY)	23
2.3. CGB'DE CİNSİYET TERCİHİ VE KARAR VERME SÜRECİ.....	24
2.4. CGB TANILI HASTALARDA PSİKOSOSYAL SORUNLAR	25
2.4.1. Cinsiyetle Belirsizliği ile İlişkili Psikososyal Sorunlar	25
2.4.2. Kronik Hastalıkla İlişkili Psikososyal Sorunlar	26
2.5. CGB TANILI HASTALARDA CİNSİYET DİSFORİSİ (CD)	27
2.5.1. CD Tanım ve Sıklık	27
2.5.2. Etiyoloji	28
2.5.3. Tanı Kriterleri	30
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	32
3.1. GRUBUN TANIMLANMASI	32
3.1.1. Çalışmaya dahil olma kriterleri.....	32
3.1.2. Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri	32
3.2. HASTA GRUPLARININ SINIFLANDIRILMASI	33
3.2.1. Laboratuvar tetkik ve değerlendirmesine göre gruplama	33
3.3. PSİKİYATRİK DEĞERLENDİRMELER.....	33
3.4. HASTALARDA KULLANILAN GEREÇLER.....	33
3.4.1. CGB Hastaları Poliklinik İzlem Formu	33
3.4.2. Utrecht Cinsiyet Disforisi Ölçeği (UCDÖ)	34
3.4.3. Beden İmaj Ölçeği	34
3.4.4. KSADS-PL	35
3.5. EBEVEYNLERE KULLANILAN GEREÇLER:.....	35
3.5.1. Yaygın Anksiyete Bozukluğu-7 (YAB-7) Testi:	35
3.5.2. PHQ-9 (Hasta Sağlık Anketi) Testi	36
3.5.3. Ebeveyn Stres İndeksi-Kısa Versiyon	37
3.5.4. Güçler Güçlükler Anketi (GGA)	37
4. BULGULAR.....	38
4.1. İSTATİSTİKSEL METOD	37

5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇLAR	66
7. KAYNAKLAR	67
7. EKLER	76
Ek 1: Hasta Çocuk Gönüllü Onam Formu:.....	76
Ek 2: CGB Hasta Poliklinik İzlem Formu:	77
Ek 3: Beden İmaj Ölçeği.....	80
Ek 4: Utrecht Cinsiyet Disforisi Ölçeği-Kadından Erkeğe Versiyonu.....	81
Ek 5: Utrecht Cinsiyet Disforisi Ölçeği-Erkekten Kadına Versiyonu.....	82
Ek 5: YAB-7 Testi	83
Ek 6: PHQ-9 Depresyon Ölçeği:	84
Ek 7: Ebeveyn Stres İndeksi:	85
Ek 8: Güçler Güçlükler Anketi- Ebeveyn:.....	87
Ek 9: Etik Kurul.....	89

KISALTMALAR

CGB	Cinsiyet Gelişim Bozuklukları
CD.....	Cinsiyet Disforisi
DM.....	Diyabetes Mellitus
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manuel and Mental Disorders-5
UCDÖ	Utrecht Cinsiyet Disforisi Ölçeği
BİÖ.....	Beden İmaj Ölçeği
YAB-7.....	Yaygın Anksiyete Bozukluğu-7
PHQ-9	Hasta Sağlık Anketi-9
ESİ	Ebeveyn Stres İndeksi
GGA.....	Güçler Güçlükler Anketi
KSADS-PL	Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for scool-age children-present and lifetime
DEHB.....	Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
KAH.....	Konjenital Adrenal Hiperplazi
AMH	Antimülleryan Hormon
ACTH.....	Adrenokortikotropik hormon
TF.....	Transkripsiyon Faktörü
OR.....	Otozomal Resesif
OD.....	Otozomal Dominant
ADH.....	Antidiüretik Hormon
17-OHP	17-Hidroksiprogesteron
DHEA	Dehidroandrostenedion
hCG.....	İnsan Koryonik Gonadotropin
LH	Luteinize edici hormon
17β-HSD	17 Beta-Hidroksisteroid Dehidrogenaz
DHT	Dihidrotestosteron
3β-HSD	3 Beta-Hidroksisteroid Dehidrogenaz
POR.....	P450 Oksidoreduktaz
StAR.....	Steroid Biyosentezinin Akut Düzenleyici Proteini
ADS	Androjen Duyarsızlık Sendromu
LKAH	Lipoid Konjenital Adrenal Hiperplazi
TS.....	Turner sendromu
TSH.....	Tiroid Uyarıcı Hormon
DHB	Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1:	Dış ürogenital sistemin fenotipik farklılaşması.....	4
Tablo 2.2:	İç ürogenital sistemin fenotipik farklılaşması	5
Tablo 2.3:	Cinsiyet Gelişim Bozuklukları (CGB) Sınıflaması	7
Tablo 2.4:	XX CGB’de yer alan genler, enzimler ve fenotipik özellikler	11
Tablo 2.5:	21-Hidroksilaz Eksikliğinde Genotip-Fenotip Korelasyonu	12
Tablo 2.6:	XY CGB nedenleri ve ilişkili genler	16
Tablo 2.7:	Cinsiyetle ilgili özelleşmiş terminoloji.....	28
Tablo 2.8:	Çocuklarda Cinsiyet Disforisi DSM-5 Tanı Kriterleri	30
Tablo 2.9:	Adolesanlarda ve Erişkinlerde Cinsiyet Disforisi DSM-5 Tanı Kriterleri	31
Tablo 4.1:	Çalışmadaki Hasta Gruplarının Tanımlanması.....	38
Tablo 4.2:	CGB Tanılı Hastaların ve Tip 1 DM Kontrol Grubunun Genel Özellikleri ...	39
Tablo 4.3:	CGB’lilerin ve Tip1 DM Kontrol Grubunun Şimdiki Psikopatolojilerinin Dağılımı	40
Tablo 4.4:	CGB’lilerin ve Tip1 DM Kontrol Grubunun Geçmiş Psikopatolojilerinin Dağılımı	41
Tablo 4.5:	CGB Tanılı Hastalarda Utrecht Cinsiyet Disforisi Ölçeğinin (UCDÖ) Sosyodemografik Özellikler Açısından Karşılaştırılması	42
Tablo 4.6:	CGB Tanılı Hastalarda Utrecht Cinsiyet Disforisi Ölçeğinin Klinik Bulgular Açısından Karşılaştırılması.....	43
Tablo 4.7:	CGB Tanılı Hastalarda Cinsiyet Disforisi Tanısı Alan ve Almayan Hastaların Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması	44
Tablo 4.8:	Klasik KAH Tanılı 46, XX Hastalarda Cinsiyet Disforisi Tanısı Alan ve Almayan Hastaların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması	45
Tablo 4.9:	Klasik KAH Tanılı 46, XX Hastalarla CGB tanılı Hastaların Utrecht Cinsiyet Disforisi Ölçeği (UCDÖ) Puanı ve Cinsiyet Disforisi Tanısı Alma Açısından Karşılaştırılması.....	46
Tablo 4.10:	CGB Tanılı Hastalarda Ambigus Genitale Olanlarla Olmayanların Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması.....	46
Tablo 4.11:	CGB Tanılı Hastalarla, Kontrol Grubunun Psikopatolojiler, Hasta ve Ebeveyn Ölçek Puanlarının Karşılaştırması	47
Tablo 4.12:	CGB Tanılı Hastalarda Utrecht Cinsiyet Disforisi Ölçeğiyle Yaş Verilerinin Karşılaştırması	48

Tablo 4.13: Klasik KAH Hastaları ile Turner Sendrom Tanılı Hastaların Utrecht Cinsiyet Disforisi Ölçeğinin Karşılaştırılması.....	49
Tablo 4.14: 46, XY ile Klinefelter Sendrom Tanılı Hastaların Cinsiyet Disforisi ve Utrecht Cinsiyet Disforisi Ölçeğinin Karşılaştırılması.....	49
Tablo 4.15: CGB Tanılı Hastalarda Utrecht Cinsiyet Disforisi Ölçeği ile Diğer Ölçeklerin İlişkisi	49
Tablo 4.16: Tüm Hastaların, CGB Grubunun ve Kontrol Grubunun Beden İmaj Ölçeği İle Ebeveyn Ölçeklerinin Karşılaştırılması.....	50
Tablo 4.17: Klasik KAH Tanılı Hastalarda Cinsiyet Disforisi Tanısı Alan ve Almayan Hastaların Hidrokortizon Tedavi Dozu ve Kan Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	51
Tablo 4.18: Klasik KAH Tanılı Hastalarda KSADS İçselleştirilme Tanısı Alan ve Almayan Hastaların Hidrokortizon Tedavi Dozu ve Kan Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	52
Tablo 4.19: Klasik KAH Tanılı Hastaların KSADS Dışsallaştırma Tanısı Alan ve Almayan Hastaların hidrokortizon Tedavi Dozu ve Kan Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	53
Tablo 4.20: Klasik KAH Hastalarında Utrecht Cinsiyet Disforisi Ölçeği ile Hidrokortion Tedavi Dozu ve Kan Parametreleri Arasındaki İlişkisi	54
Tablo 4.21: Tüm Katılımcıların, CGB Grubunun ve Kontrol Grubunun Utrecht Cinsiyet Disforisi Ölçeği İle Tiroid Fonksiyon Testlerinin Karşılaştırılması.....	54
Tablo 4.22: CGB Grubunun ve Klasik KAH Hastalarının UCDÖ İle Tiroid Fonksiyon Testlerinin Belirlenen Kesim Noktalarında Karşılaştırılması	55
Tablo 4.23: CGB Grubundaki Hastaların Tiroid Fonksiyon Testlerinin Cinsiyet Disforisi Olup Olmama Durumuna Göre Kıyaslanması.....	56

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1: Cinsiyet belirlenmesi ve farklılaşmasında rol oynayan genler ve hormonal yollar	4
Şekil 2.2: Erkek ve dişi embriyolarda dış genital organların fenotipik farklılaşması	4
Şekil 2.3: Erkek ve dişi ürogenital yolların fenotipik farklılaşması	5
Şekil 2.4: Steroid Hormon Sentezindeki Ara Basamaklar ve Sentezde Rol Alan Enzimler	9



ÖZET

CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU TANILI ADOLESANLARDA CİNSİYET DİSFORİSİ VE İLİŞKİLİ PSİKOSOSYAL FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ

Cinsiyet gelişim bozuklukları (CGB) tipik olarak erkek ya da dişi görünmeyen veya kromozomal cinsiyetle uyumsuz genitalyanın gelişmesi olarak tanımlanan, doğumsal hastalıklar grubudur. Çeşitli hormonal ve psikososyal faktörlerin etkisinde CGB tanılı hastalarda cinsiyet disforisi gelişebilir. Cinsiyet disforisi (CD), bireyin hissettiği/dışa vurduğu cinsiyet kimliği (gender) ile doğumda kendisine atanmış veya bedensel cinsiyeti doğrultusunda onun için belirlenen cinsiyet arasında uyumsuzluğun olması ve buna bağlı kişinin yaşadığı sıkıntı/stres durumudur. Çalışmamızda CGB tanılı adolesanlarda cinsiyet disforisi ve ilişkili psikososyal faktörleri araştırmayı amaçladık.

Ocak 2023-Mayıs 2023 tarihleri arasında çok merkezli olarak İstanbul Medeniyet Üniversitesi (İMÜ) Profesör Doktor Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrin Kliniklerinde izlenen Cinsiyet Gelişim Bozukluğu (CGB) tanılı 12-18 yaş aralığındaki 40 hasta ile kontrol grubu olarak Tip 1 Diyabetes Mellitus (DM) tanılı 12-18 yaş aralığındaki 33 hasta olarak toplamda 73 hasta, gönüllü onamları alınarak ileriye dönük incelendi. Kontrol grubu olarak tip 1 DM tanılı adolesanların seçilmesinin sebebi, Tip 1 DM'nin cinsiyet gelişim bozukluğu yapmayan kronik bir hastalık olmasının yanında, tanı yaşı, izlem sıklığı ve düzenli tedavi gereksinimi ile CGB tanılı hastalarla benzer kronik izlem süreçlerinin olmasıdır. Hastalarda CD, DSM-5 kriterleri temel alınarak değerlendirildi. Hastalara Utrecht cinsiyet disforisi (UCDÖ) ve Beden İmaj Ölçeği (BİÖ) uygulandı.

Yarı yapılandırılmış görüşme formu (KSADS-PL) ile hastalardaki psikiyatrik bozukluklar araştırıldı. Psikiyatrik bozukluklar içselleştirme ve dışsallaştırma bozuklukları olarak gruplandırıldı. Ebeveynlere Yaygın anksiyete bozukluğu (YAB-7), Hasta sağlık anketi (PHQ-9), Ebeveyn stres indeksi (ESI), Güçler Güçlükler Anketi (GGA) ölçekleri dolduruldu.

CGB grubu 46, XX, 46, XY ve Seks Kromozomu CGB olarak 3 ana grupta incelendi. CGB tanılılarda DSM-5'e göre CD sıklığı %10 saptandı. Bu oran sağlıklı toplumdaki CD oranından fazlaydı. CD tanısı alan hastaların tamamı 46, XX'ti. UCDÖ'de kesme puanının üzerinde hasta saptanmadı. Ergenliğin erken dönemlerinde UCDÖ puanlarını anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,008$). UCDÖ ve BİÖ puanları kızlarda daha yüksekti. CGB'lilerin %70'inde bir psikiyatrik bozukluk vardı. En sık psikiyatrik bozukluklar enürezis (%18), depresif bozukluk (%12), DEHB (%10), özgül fobi (%10), tik bozukluğu (%7.5), sosyal fobi (%5) mevcuttu. CGB tanılı hastalarla, kontrol grubunun psikopatolojiler, hasta ve ebeveyn ölçek puanlarının karşılaştırılmasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

CGB'lilerde CD ve psikopatolojilerin yüksek görülmesi dolayısıyla, CGB'lilerin çocukluktan itibaren psikoseksüel gelişimlerinin ve ruhsal değerlendirmelerinin yapılması gerekmektedir. Aynı zamanda ebeveynlerinin de olası stres yükü ile başetmeleri açısından psikososyal desteği önemlidir.

ABSTRACT

EXAMINATION OF GENDER DYSPHORIA AND RELATED PSYCHOSOCIAL FACTORS IN ADOLESCENTS DIAGNOSED WITH GENDER DEVELOPMENT DISORDER

Disorders of Sex development (DSD) are a group of congenital disorders, defined as the development of genitalia that does not appear typically male or female or that are chromosomally incompatible with gender. Gender dysphoria may develop in patients with DSD under the influence of various hormonal and psychosocial factors. Gender dysphoria (GD) is the inconsistency between the gender identity (gender) that the individual feels/expresses and the gender assigned to him/her at birth or determined for him/her in line with his/her bodily gender, and is the distress/stress situation experienced by the individual. In our study, we aimed to investigate gender dysphoria and related psychosocial factors in adolescents diagnosed with DSD.

Between January 2023 and May 2023, a multicenter study was conducted with 40 patients aged 12-18 years with a diagnosis of Disorders of Sex Development (DSD), followed in Istanbul Medeniyet University (IMU) Professor Doctor Suleyman Yalçın City Hospital and Health Sciences University Ümraniye Training and Research Hospital Pediatric Endocrine Clinics. As a group, a total of 73 patients, 33 patients aged 12-18 years, diagnosed with Type 1 Diabetes Mellitus (DM), were examined prospectively by obtaining their voluntary consent. The reason why adolescents diagnosed with Type 1 DM were chosen as the control group is that Type 1 DM is a chronic disease that does not cause a gender development disorder, as well as the age of diagnosis, frequency of follow-up, regular treatment requirement, and similar chronic follow-up processes with patients with DSD. GD in patients was evaluated based on DSM-5 criteria. Utrecht gender dysphoria (BDI) and Body Image Scale (BIS) were applied to the patients. Psychiatric disorders in the patients were investigated with the semi-structured interview form (KSADS-PL). Psychiatric disorders were grouped as internalizing and externalizing disorders. The

General Anxiety Disorder (GAD-7), Patient Health Questionnaire (PHQ-9), Parental Stress Index (ESI), Strengths and Difficulties Questionnaire (GGA) were filled in by the parents.

DSD group was analyzed in 3 main groups as 46, XX, 46, XY and Sex Chromosome DSD. The frequency of GD was found to be 10% in patients with DSD. This rate was higher than the GD rate in the healthy population. All patients diagnosed with GD were 46, XX. No patients were found above the cut-off score in UGDS. In the early stages of adolescence, UGDS scores were significantly higher ($p=0.008$). UGDS and BIS scores were higher in girls. 70% of those with DSD had a psychiatric disorder. The most common psychiatric disorders were enuresis (18%), depressive disorder (12%), ADHD (10%), specific phobia (10%), tic disorder (7.5%), social phobia (5%). There was no significant difference in the comparison of the psychopathologies, patient and parent scale scores of the patients with DSD and the control group ($p>0.05$).

Due to the high prevalence of GD and psychopathologies in people with DSD, psychosexual development and psychological evaluation of people with DSD should be done from childhood. At the same time, psychosocial support is important for parents to cope with the possible stress load.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Cinsiyet gelişim bozuklukları tipik olarak erkek ya da dişi görünmeyen veya kromozomal cinsiyetle uyumsuz genitalyanın gelişmesi olarak tanımlanır. Gelişiminde farklı transkripsiyon faktörleri, sinyal molekülleri ve belli hormonların aktivasyonu rol oynamaktadır. Olgular genellikle atipik gentalya/ambigus genitale ile başvururlar. Cinsiyet gelişim bozukluğu olan bir yenidoğanın değerlendirilmesinde karyotip, görüntüleme, ilişkili hormon düzeyleri ile altta yatan neden belirlenir. Özellikle yaşamın ilk iki yılında cinsiyet kimlik bozuklukları, hormonal bozukluklar, psikososyal farklılıklar gibi birçok sorunu içinde barındırdığı için yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde tıbbi, sosyal ve adli bir acildir [1]. Cinsiyet tayini ve büyük cerrahi müdahaleler, multidisipliner yaklaşımla, acele edilmeden, çocuğun sonradan cinsiyet değiştirme ihtimali de göz önünde bulundurularak yapılır.

Sonuç tatmin edici olsa dahi, çeşitli hormonal ve psikososyal faktörler CGB'li çocukların psikolojik gelişimini olumsuz yönde etkileyebilir. Bu durum yaşamın ilerleyen dönemlerinde cinsiyet değiştirme isteğiyle sonuçlanabilir [2]. Yapılan farklı çalışmalarda, CGB hastalarında cinsiyet hoşnutsuzluğu prevalansının %8,5-20 arasında değiştiği görülmüştür [3].

Bu sebeple geri dönüşümsüz cerrahi kararlar mümkün olduğunca geciktirilmeli, bunun yerine çocuğun fiziksel, psikolojik ve sosyal bütünlüğünün korunmasına odaklanılmalıdır.

CGB'li çocukların endokrin ve/veya cerrahi tedavilerinin yanı sıra bu durumun çocuk ve ebeveynler üzerinde yol açtığı psikiyatrik bulguların değerlendirilmesi ve saptanan psikiyatrik hastalıkların tedavi edilmesi önemlidir.

CGB tanılı çocuk ve ergenlerde yaşam boyu ruhsal hastalık tanı alma sıklığı %74,3 olarak görülmüş olup yüksek oranda psikiyatrik eştanı gözlenmiştir [4].

Konunun hassasiyeti, CGB'li çocukların ve ergenlerin psikolojik, sosyal ve iyatrojenik zararlara karşı ciddi bir risk altında olduğunu göstermektedir. Bunu önlemek için, CGB'li çocukların ruh sağlığına klinik izlem ve araştırmalarda yüksek öncelik verilmelidir [5].

Fakat bu konuda yapılan araştırmalar oldukça azdır. Biz de literatüre katkıda bulunmak amacıyla, CGB tanılı adolesanlarda cinsiyet disforisi ve ilişkili psikososyal faktörleri araştırmayı amaçladık.

1.1. ÇALIşMANIN HİPOTEZLERİ

- 1- Cinsiyet gelişim bozukluğu (CGB) tanılı adolesanlarda cinsiyet disforisi (hoşnutsuzluğu) ve diğerk psikiyatrik bozuklukların kontrol grubuna (Kronik hastalığı olup cinsiyet gelişim bozukluğu olmayan hastalar) göre daha yüksek oranda olduğu,
- 2- 46XX ve 46XY CGB’lerde cinsiyet hoşnutsuzluğu ve diğerk eştanıların Sex Kromozom CGB’lere göre daha yüksek oranda olduğu,
- 3- Cinsiyet disforisi tanısı alan CGB’li hastalarda diğerk psikopatolojilerin, cinsiyet hoşnutsuzluğu tanısı almayanlara göre daha yüksek oranda olduğu,
- 4- Kötü kontrollü konjenital adrenal hiperplazi hastalarında, cinsiyet hoşnutsuzluğu ve diğerk psikiyatrik bozuklukların iyi kontrollü konjenital adrenal hiperplazi hastalarından daha yüksek oranda olduğu,

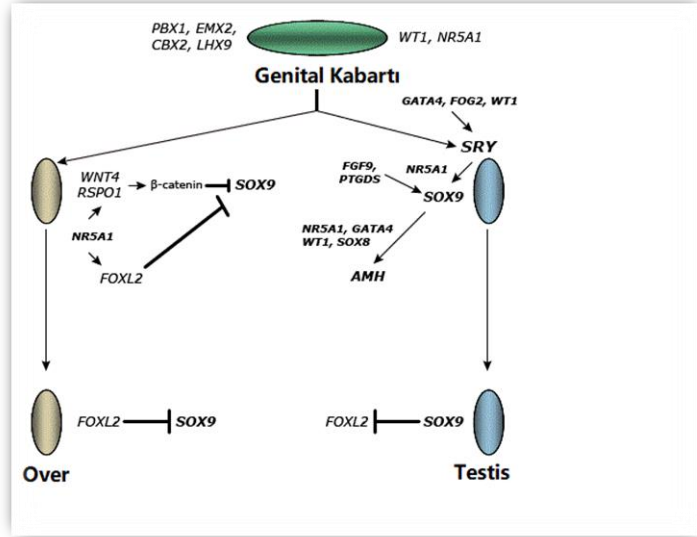
2. GENEL BİLGİLER

2.1. NORMAL CİNSİYET GELİŞİMİ

Ürogenital sistem, dış genitelya, gonadlar ve bu ikisi arasındaki kanal sisteminden oluşur. Bu üç bileşen farklı embriyolojik tabakalardan köken alır [6]. Normal cinsiyet gelişimi, iç ve dış genital organlarının cinsiyet kromozomlarıyla uyumlu olarak farklılaşmasını ifade eder. Normal farklılaşmada, tüm cinsiyet yapılarının son hali XX ya da XY seks kromozomları ile uyumludur.

Embriyonik gelişimin erken döneminde embriyo cinsiyet olarak farklılaşmamıştır. Cinsiyet belirlenmesinde ilk aşama ara mezodermden bipotansiyel gonadın gelişimidir. Erkeklerde XY, dişide XX kromozomlarının varlığı ile başlar. Kromozomal yapının belirlediği genetik cins varlığında önce primitif gonaddan over veya testis gelişimi, daha sonra da iç ve dış genital yapıların farklılaşması aşamalarını içerir. Gonadların oluşumuna kadar olan evreye “cinsiyet belirlenmesi” denir. İç ve dış genital yapının tamamlanmasına ise “cinsiyet farklılaşması” denir [7]. Fizyolog Alfred Jost tarafından formüle edilen modele göre, kromozomal (genetik) cinsiyet gonadal cinsiyeti ve gonadal cinsiyet fenotipik cinsiyeti belirler [8]. Eğer bir testis gelişirse, ürogenital sistem erkek olarak gelişir, eğer gonad yoksa over oluşur ve ürogenital sistem dişi karakterde olur [9].

İlk olarak gestasyonun 5.haftasında ürogenital katlantı belirginleşir, buradan bipotansiyel gonad oluşur [10]. Bipotansiyel gonadın gelişimi için gerekli olan bazı genler tanımlanmıştır. Bu genler NR5A1, Emx2, Igf1r, Lhx9, M33, Nr5a1 ve Wt1'i içerir (şekil 2.1) [11] [12] [13]. Bipotansiyel gonad başlangıçta yoğun olarak somatik hücrelerden oluşmaktadır. Bu somatik hücreler, mezodermden kaynaklanan çölemik epitel hücrelerinden ve ürogenital katlantıdaki mezenşimal epitel hücrelerinden oluşur [14]. Bipotansiyel gonad, birçok gen ve hormonal yolların etkisiyle, erkeklerde testislere, dişilerde overlere dönüşür. Y kromozomu kısa kolundaki SRY geni varlığında gonad testise farklılaşır. SRY geni yokluğunda ise, over spesifik transkripsiyon faktörleri ve FOXL2 faktörü ile overlerin farklılaşması başlar (Şekil 2.1).

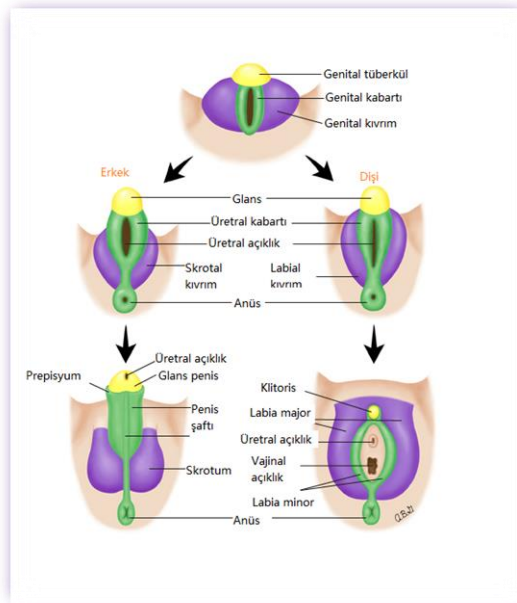


Şekil 2.1: Cinsiyet belirlenmesi ve farklılaşmasında rol oynayan genler ve hormonal yollar [15]

Dış genital organlar üç kısımdan gelişir. Bunlar; genital tüberkül, genital şişlikler ve genital kıvrımlardır. Dişi dış genitalya gelişiminde genital tüberkül klitorise, genital şişlikler labia majoraya ve genital kıvrımlar labia minoraya dönüşür. Erkeklerde, genital şişlikler birleşerek skrotum haline gelir. Genital kıvrımlar uzayarak penisin shaftını, genital tüberkül glans penisini oluşturur (Şekil 2.2) (Tablo 2.1).

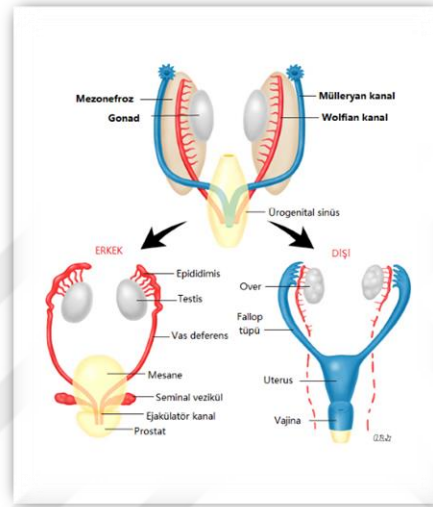
Tablo 2.1: Dış ürogenital sistemin fenotipik farklılaşması

	Genital tüberkül	Genital şişlikler	Genital kıvrımlar
DİŞİ	Klitoris	Labia major	Labia minor
ERKEK	Glans penis	Skrotum	Penis shaftı



Şekil 2.2: Erkek ve dişi embriyolarda dış genital organların fenotipik farklılaşması

Dişi ve erkek embriyolarda iki çift genital kanal bulunur. İç ürogenital yollar olarak da isimlendirilen genital kanallar, gonadlar ile dış genitelya arasında bağlantı sağlar. Bu yollar, mezonefrik (wolfian) ve paramezonefrik (mülleryan) kanallar olmak üzere iki kanal sisteminden gelişir. Testiste bulunan sertoli hücrelerinden salınan anti mülleryan hormon ve leydig hücrelerinden salınan testosteron bu kanalların hangi yönde farklılaşacağını belirler. Dişilerde, wolfian kanalları körelir, mülleryan kanallardan fallop tüpleri, uterus ve üst vajina oluşur. Erkeklerde mülleryan kanallar geriler, wolffian kanallarından epididimis, vas deferens, seminal veziküller ve ejakülatör kanallar oluşur (Şekil 2.3) (Tablo 2.2).



Şekil 2.3: Erkek ve dişi ürogenital yolların fenotipik farklılaşması

Tablo 2.2: İç ürogenital sistemin fenotipik farklılaşması

	Gonadlar	Mülleryan kanallar	Wolfian kanalları
Dişi	Overler	Fallop tüpleri Uterus Üst vajina	Körelir
ERKEK	Testisler	Körelir	Epididimis Vas deferens Seminal veziküller Ejakülatör kanalları

2.1.1. Erkek Yönünde Cinsiyet Gelişimi

Y kromozomunun SRY bölgesi, bipotansiyel gonadın testise dönüşümünü sağlar [15]. Kanıtlar, SRY bölgesinin testis gelişimini uyarmadaki temel etkisinin, over gelişimini baskılamak olduğunu göstermektedir [16]. Erkek ve kadın cinsiyet farklılaşması için ana hormonlar esas olarak testislerden salgılanır [17]. Fetal testislerden salgılanan üç hormonun etkisiyle, gonadlar testise dönüşür. Bu hormonlar, anti-müllerian hormon (AMH), testosteron ve dihidrotestosterondur. AMH, intrauterin hayatın altıncı haftasında

oluşan fetal testisin Sertoli hücreleri tarafından oluşturulan bir glikoproteindir [18]. AMH, mülleryan (dişi) kanalların gerilemesini, sekizinci haftada fetal testislerden salgılanan testosteron ise wolffian (erkek) kanal sisteminin epididimis, vas deferens, seminal veziküller ve ejakülatör kanallara farklılaşmasını sağlar [15]. 12. haftada, testosteronun 5-alfa redüksiyonu ile oluşan dihidrotestosteronun etkisiyle prostat bezi oluşur ve dış genital organlar virilize olarak erkek yönünde gelişir [19].

2.1.2. Dişi Yönünde Cinsiyet Gelişimi

Dişi yönünde fenotip gelişimi, intrauterin dönemin 10. haftasında testis ve androjen etkisinin olmaması ile gerçekleşir. Bu nedenle, dişi gelişimi fetal ovaryan hormonlardan bağımsızdır [15]. WNT4 ve Rspo1'in etkisiyle SOX9 geni baskılanır, FOXL2 geni aktive olur ve overlerin gelişimi başlar [20] (Şekil 2.1).

İç genital yollar, mülleryan (dişi) kanallardan oluşur. Mülleryan kanalların sefalik kısmı fallop tüplerini ve kaudal kısımları uterusu oluşturur. Dişi ürogenital sinüsünün büyük kısmı, vajina ve üretranın içine açıldığı bir yarık olarak yüzeyde açıkta kalır [15]. Dişide androjen seviyesinin düşük olması sonucunda, genital tüberkül klitorise, genital şişlikler labia majoraya ve genital kıvrımlar labia minoraya dönüşür [21].

2.2. CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUKLARI (CGB)

Cinsel gelişim bozuklukları (CGB), genital yapıların atipik gelişimi ile ilişkili doğuştan varolan hastalıklar grubunu kapsar [22]. Önceleri “İnterseks” olarak adlandırılan bu hastalık grubu için, günümüzde cinsiyet gelişim bozukluğu (farklılığı) terimi kullanılmaktadır [23].

Cinsiyet gelişim bozukluğu, dış genital organların belirsizliği nedeniyle genellikle doğumda tanı alır. Diğerleri doğum sonrası virilizasyon, gecikmiş/başlamayan ergenlik veya infertilite bozukluğu ile ortaya çıkabilir [22]. Genital anormalliklerle birlikte olan CGB'ler, yaklaşık 1000 ila 4500 canlı doğumda 1 görülür [5] [24]. 2006 Chicago'daki uluslararası uzlaşma toplantısında CGB 3 ana gruba ayrılarak yeniden sınıflandırılmış. Bunlar; 46, XX CGB, 46, XY CGB, Seks kromozom bozukluklarına bağlı CGB'dir (Tablo 2.3) [25].

Tablo 2.3: Cinsiyet Gelişim Bozuklukları (CGB) Sınıflaması [26]

46, XX CGB	46, XY CGB	Seks Kromozom CGB
A. Gonadal(over) gelişim bozuklukları - Gonadal disgenezi - Ovotestiküler CGB - Testiküler CGB B. Aşırı Androjen Fetal - 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz 2 - 21-hidroksilaz - P450 oksidoredüktaz - 11β-hidroksilaz - Glukokortikoid reseptör mutasyonu Fetoplasental - Aromataz eksikliği - POR eksikliği Maternal - Maternal virilizan tümörler - Androjenik ilaçlar C. Diğer - Sendromik hastalıklar - Mülleryan agenezi/hipoplazi - Uterus anomalileri - Labial adezyon	A. Gonadal(testis) gelişim bozuklukları - Komplet/parsiyel gonadal disgenezi - Ovotestiküler CGB - Testis Regresyonu B. Androjen sentez veya etkisinde bozukluk Androjen sentezinde bozukluk - LH reseptör mutasyonu - Smith-Lemli-Opitz sendromu - StAR protein mutasyonu - Kolesterol yan zincir kırıcı enzim eksikliği - 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz 2 - 17α-hidroksilaz/17,20-liyaz - P450 oksidoredüktaz - Sitokrom B5 - Aldo-keto redüktaz 1C2 - 17β-hidroksisteroid dehidrogenaz - 5α-redüktaz 2 Androjen etkisinde bozukluk - Androjen duyarsızlık sendromu İlaçlar ve çevresel modülatörler C. Diğer - Sendromik hastalıklar - Persistan mülleryan kanal sendromu - Vanishing testis sendromu - İzole hipospadias - Kriptorşidizm - Çevresel etkenler	A. 47, XXY (Klinefelter sendromu) ve varyantları B. 45, X (Turner sendromu) ve varyantları C. 45, X/46, XY (Mozaizm) ve varyantları D. 46, XX/46, XY (Kimerizm)

2.2.1. Karyotip 46, XX CGB

Genotip XX' tir. Gonadlar overlerdir, dış genital organlar virilizedir. Bazı tiplerinde overler hiç gelişmeyebilir. İntrauterin dönemde overlerden AMH (antimüllerian hormon) sentezi olmadığı için mullerian kanallar uterus, fallop tüpleri ve serviks olarak farklılaşır. Çoğu vaka, dişi fetüsün intrauterin dönemde aşırı eksojen veya endojen androjenlere maruz kalmasından kaynaklanır [23]. 46, XX CGB'ler etyolojik açıdan androjen fazlalığı yapanlar (Konjenital adrenal hiperplazi, plasental aromataz eksikliği, P450 oksidoredüktaz eksikliği, maternal virilizan tümörler, androjenik ilaçlar) ovarian gelişim bozuklukları (

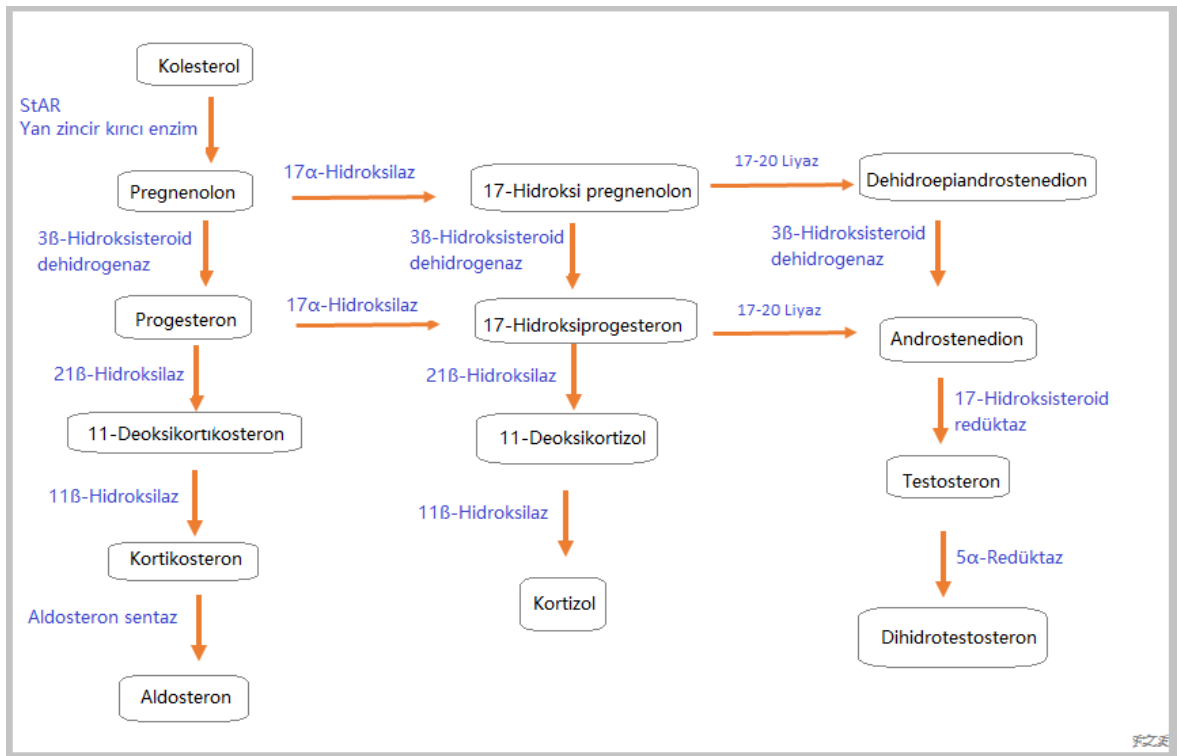
Gonadal disgenezis, Ovotestiküler CGB ve 46, XX testiküler CGB) ve sınıflandırılmayan grup (Sendromik bozukluklar, çevresel endokrin bozucular) şeklinde incelenir [27].

2.2.3.1. Androjenlerin Adrenal Bezden Aşırı Üretimi

Adrenal bez, tek bir kapsül içinde yer alan, işlevsel olarak farklı iki endokrin birimden, adrenal korteks ve medulladan oluşur. Korteks, mezodermden farklılaşmış steroid hormonlar sentezleyen endokrin bir bez olarak işlev görür. Medulla ise ektodermden farklılaşmış, sempatik gangliyon olarak işlev gören, katekolamin (epinefrin ve norepinefrin) sentezleyen hücreler içerir.

Adrenal korteks histolojik olarak üç zondan oluşur. Bu tabakalar dıştan içe doğru, zona glomeruloza, zona fasikülata ve zona retikularis olarak sıralanır. Zona glomerulozada mineralokortikoid (aldosteron), zona fasikülata da glukokortikoid (kortizol), zona retikulariste seks steroidleri üretilir [28].

Adrenal steroidogenez, hormonların de novo sentezine dayanan dinamik bir süreçtir. Kolesterol, tüm steroidlerin ortak öncüsüdür. Bir dizi enzimatik basamak sonrası son ürüne dönüştürülür (Şekil 2.4). Kortizol biyosentezinin enzimatik adımlarındaki kalıtsal kusurlar, konjenital adrenal hiperplazi olarak adlandırılan bir grup sendromla sonuçlanır. Bazı konjenital adrenal hiperplazi (KAH) tipleri, adrenal androjenlerin aşırı üretimine neden olarak XX bireylerde virilizasyona yol açabilir [29] [30].



Şekil 2.4: Steroid Hormon Sentezindeki Ara Basamaklar ve Sentezde Rol Alan Enzimler

2.2.3.1.1. Klasik Konjenital Adrenal Hiperplazi (Klasik KAH)

46, XX CGB'nin ve atipik genitalyanın en sık sebebi konjenital adrenal hiperplazidir [23].

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), adrenal kortekste kortizol sentezi için gerekli enzimlerden birinin eksikliğinden kaynaklanan bir grup otozomal resesif hastalıktır [31]. En yaygın olanı, 21-hidroksilaz eksikliğidir (%95). Enzim eksikliğinin derecesine göre klinik tablo değişkenlik gösterir [32].

21-hidroksilaz enzimi (CYP21, CYP21A2 ve P450c21 olarak da adlandırılır), endoplazmik retikulumda yer alan bir sitokrom P-450 enzimidir ve CYP21A2 geni tarafından kodlanır (Tablo 2.4) [33]. 17-hidroksiprogesteronun bir kortizol öncüsü olan 11-deoksikortizole ve progesteronun bir aldosteron öncüsü olan deoksikortikosterona dönüşümünü katalize eder (Şekil 2.4). Azalan 21-hidroksilaz aktivitesi, kortizol ve aldosteron üretiminin azalmasına ve adrenal androjenlerin (dehidroepiandrosteron, androstenedion ve 11-ketotestosteron) aşırı üretimine neden olur [34]. Kortizol eksikliği kortikotropin (ACTH) sekresyonunu artırır. Bunun sonucunda adrenal korteks uyarılır, adrenokortikal hiperplazi ve ara metabolitlerin aşırı üretimi gerçekleşir. Öncül ara metabolitler seks hormon biyosentez yolağına kayar ve androjen fazlalığı oluşur. Androjen fazlalığı, yenidoğan kızlarda ambigus genitalya ve her iki cinsiyette hızlı postnatal büyümeye neden olur. İnuterin androjen fazlalığının etkisiyle oluşan atipik genitalya;

klitoral genişleme, labial füzyon ve ürogenital sinüs oluşumudur [33]. Nadiren, virilizasyon o kadar ağır olabilir ki genital atipi tanınmaz ve hasta bilateral inmemiş testis tanımlı bir erkek gibi görünebilir [23].

Aldosteron üretiminin aksaması da ciddi sonuçlara sebep olur. Aldosteron sodyum homeostazında görevli önemli bir enzimdir. Eksikliğinde renal sodyum atılımı artar. Tedavi edilemeyen vakalarda hipovolemi ve şok tablosu gelişir [31].

21-hidroksilaz enzim eksikliği “Klasik KAH” ve “Non Klasik KAH” olarak gruplandırılır. Klasik KAH, 21-hidroksilaz enzim aktivitesinin derecesine göre ikiye ayrılır. Bunlar, Tuz Kaybettiren KAH ve Basit Virilizan KAH’tır. Klasik KAH hastalarının %75’ini oluşturan, 21-hidroksilaz enzim aktivitesinin hiç olmadığı, buna bağlı kortizol ve aldosteron hormonlarının her ikisinin de üretilmediği, en şiddetli form “Tuz Kaybettiren KAH” olarak isimlendirilir. Klasik KAH’lı hastaların %25’ini oluşturan, düşük fakat tespit edilebilir enzim aktivitesine (%1-2) sahip, bir miktar aldosteron sentezinin yapılabildiği, ancak adrenal kaynaklı androjen düzeylerinin yüksek olduğu hastalığa “Basit Virilizan KAH” denir. Bu iki form toplu olarak “Klasik 21-Hidroksilaz Eksikliği” olarak adlandırılır (Tablo 2.5) [35] [36].

Tuz Kaybettiren KAH’ta hiponatremi, hiperkalemi, asidoz ve bazen hipoglisemi gibi kortizol ve aldosteron eksikliği ile ilişkili tipik laboratuvar bulguları vardır. Serum 17-hidroksiprogesteron seviyesi belirgin yüksektir. Bazı vakalarda, tanıyı koymak için ACTH uyarı testi ve/veya genetik test gerekebilir [34]. Plazma renin düzeyleri artmıştır. Etkilenen kızlarda androstenedion ve testosteron düzeyleri yüksektir. Etkilenen erkeklerde sıklıkla ağır adrenal yetmezlik gelişene kadar tanınmadığından, birçok gelişmiş ülkede yenidoğan tarama programı kapsamındadır. Ülkemizde, Ocak 2022 yılı itibarıyla, topuktan alınan ve filtreli kağıt kartlarda absorbe edilen kuru kanda 17-hidroksiprogesteron analizi, yenidoğan tarama programına dahil edilmiştir.

21-Hidroksilaz enzim eksikliğinin daha hafif formu Non Klasik KAH’tır. Enzim aktivitesi %20 ile %50’dir. Yenidoğanda ambigus genitaleye neden olmaz. Hastalar geç çocukluk döneminde puberte prekoks, hızlı ilerleyen kemik yaşı, mens düzensizliği, hirsutizm, akne ile tanı alır. Biyokimyasal bulgular, klasik 21-hidroksilaz eksikliğinde görülenlerden daha hafiftir [37]. Bu özellikleriyle non klasik KAH, cinsiyet gelişim bozukluğu yapan hastalıklardan değildir.

Tablo 2.4: XX CGB’de yer alan genler, enzimler ve fenotipik özellikler [34]

Hastalık	Gen	Protein	Kalıtım	Gonad	Mülleryan kanallar	Fenotip
Adrenal bezden aşırı androjen üretimi						
21-hidroksilaz eksikliği	CYP21A2	Enzim (17OHP’yi 11-deoksikortizole dönüştürür)	OR	Over	+	KAH; adrenal yetmezlik ile ilişkili ciddi tuz kaybettiren formlardan kompanse adrenal fonksiyona sahip basit virilize edici formlara kadar fenotipik spektrum. 17OHP belirgin şekilde yükselmiştir.
11β-hidroksilaz eksikliği	CYP11B1	Enzim (11-deoksikortikosteronu kortikosterona ve 11-deoksikortizölü kortizole dönüştürür)	OR	Over	+	KAH; 11-deoksikortizol ve 11-deoksikortikosteronun neden olduğu hipertansiyon. 17OHP genellikle orta derecede yükselir.
3β-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 eksikliği	HSD3B2	Enzim (pregnenolon’u progesterona, 17-hidroksipregnenolon’u 17OHP’ye ve DHEA’yı androstenedion’a dönüştürür)	OR	Over	+	KAH; birincil adrenal yetmezlik; DHEAS’ın neden olduğu kısmi virilizasyon. 17OHP-kortizol oranı belirgin şekilde yükselmiştir. 17OHP genellikle orta derecede yükselir.
P450 oksidoredüktaz (POR) eksikliği	POR	17-alfa-hidroksilaz, 21-hidroksilaz ve aromataz için kofaktör	OR	Over	+	KAH; 21-hidroksilaz eksikliği, 17-alfa-hidroksilaz/17,20-liyaz eksikliği ve aromataz eksikliğinin birleşik özelliklerine sahip. Kraniosinostoz ve ekstremitte anormallikleri (Antley-Bixler sendromu) ile ilişkili olabilir.
Glukokortikoid direnci (atipik)	NR3C1 (glukokortikoid reseptörü)	Nükleer reseptör transkripsiyon faktörü	OR	Over	+	Yüksek ACTH, 17OHP ve kortizol; deksametazon tarafından yetersiz baskılama.
XX testiküler veya ovotestiküler DSD (Over gelişimiyle ilişkili mutasyonlar nedeniyle gonadal aşırı androjen üretimi)						
SRY pozitif	SRY (Y kromozomundaki cinsiyeti belirleyen bölge)	transkripsiyon faktörü	translokasyon	Testis veya ovotestis	yok	Bir XX bireyde SRY’nin varlığı (örneğin, X kromozomuna translokasyon nedeniyle) gelişmekte olan gonaddaki testiküler yolları aktive eder.
NR5A1 mutasyonu	NR5A1 (SF1)	transkripsiyon faktörü	otozomal dominant (veya de novo mutasyon)	Testis veya ovotestis	var/yok	NR5A1 (SF1), gonadal gelişime ve testis farklılaşmasına aracılık eder.

Hastalık	Gen	Protein	Kalıtım	Gonad	Mülleryan kanallar	Fenotip
SOX9 dublikasyonu	SOX9M	transkripsiyon faktörü	dup17q24	belirlenemeyen		SOX9, testis gelişimi için gerekli bir transkripsiyon faktörünü kodlar.
SOX3 dublikasyonu	SOX3	transkripsiyon faktörü	dublikasyon	testis		SOX3 dublikasyonu, gelişmekte olan gonaddaki testiküler yolları aktive eder.
WNT4 eksikliği	WNT4	Sinyal molekülü	otozomal resesif			SERKAL sendromu (renal, adrenal ve pulmoner disgenezi ile birlikte)
RSPO1 eksikliği	RSPO1	WNT sinyalinin regülatörü				Palmoplantar keratoz
Androjenlerin overden aşırı üretimi						
Aromataz eksikliği	CYP19A1	Enzim (androjeni östrojene dönüştürür)	otozomal resesif	over	+	Fetöplasental dönemde maternal virilizasyon

KAH: Konjenital adrenal hiperplazi, **OR:** Otozomal resesif, **17OHP:** 17-hidroksiprogesteron, **DHEA:** Dehidroandrostenedion

Tablo 2.5: 21-Hidroksilaz Eksikliğinde Genotip-Fenotip Korelasyonu [38] [36]

	Tuz Kaybettiren	Basit Virilizan	Non-Klasik
Enzim aktivitesi	%0	%1-2	%20-50
CYP21 mutasyonları	30kb delesyonu 8bp delesyonu exon 6 cluster p.Q318X p.R356W p.Leu307fs	p.I172N p.I77T	p.V281L p.R339H p.P453S p.P30L
Aldosteron sentezi	Yok	Azalmış	Normal
Tanı yaşı	İnfant	Kızlar infanıl dönemde, erkekler çocukluk çağında	Çocukluk veya erişkinlik dönemi/bazen asemptomatik
Virilizasyon	Ağır	Orta-Ağır	Yok-Hafif

2.2.3.1.2. Diğer Konjenital Adrenal Hiperplaziler

46, XX CGB'ye neden olabilen ancak daha nadir görülen diğer konjenital adrenal hiperplazi tipleri 11-beta-hidroksilaz eksikliği ve 3-beta hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 eksikliğidir [34].

11-Beta Hidroksilaz Eksikliği

11-Beta Hidroksilaz eksikliği, 21-hidroksilaz eksikliğinden sonra 2. en sık görülen KAH tipidir ve KAH vakalarının %5-8'ini oluşturur. Enzim, 11 deoksikortizolün kortizole, deoksikortikosteronun kortikosterone dönüşümünü sağlar (Şekil 2.4). 11-Beta Hidroksilaz eksikliği, CYP11B1 genindeki mutasyona bağlı gelişir (Tablo 2.4). 11 deoksikortizolün kortizole, deoksikortikosteronun kortikosterone dönüşemediğinde, enzimatik blokajdan önceki öncül maddeler birikir ve androjen biyosentez yolağına kayarlar. Yüksek ACTH düzeyi nedeniyle androjen üretimi daha da artar. Prekürsörler (11-deoksikortizol ve deoksikortikosteron) birikir ve androjen biyosentezine doğru kayar. 21-hidroksilaz eksikliğinde olduğu gibi, androstenedion ve testosteronun adrenal aşırı üretimi vardır. Buna bağlı olarak kızlarda hafif ile orta derecede virilizasyon görülür. Adrenal kriz nadirdir [34]. Aynı zamanda deoksikortikosteron ve metabolitleri mineralokortikoid aktivitesine sahip olduğu için, hastaların yaklaşık 2/3'ünde hipertansiyon gelişir [39].

Laboratuvar bulgularında, plazma 11-deoksikortizol ve deoksikortikosteron düzeyi yüksektir. Deoksikortikosteron ve metabolitlerinin mineralokortikoid aktivitesi olduğundan, plazma renin aktivitesi baskılıdır.

3-Beta Hidroksisteroid Dehidrogenaz (3-beta-HSD) Tip 2 Eksikliği

Tüm KAH nedenleri arasında sıklığı %2'den daha azdır. HSD3B2 genindeki mutasyona bağlı oluşur (Tablo 2.4). Bu enzim eksikliği hem adrenal hem de gonadal steroid üretim bozukluğuna yol açar [40]. Yüksek 17-hidroksipregnenolon ve yüksek 17-hidroksipregnenolon/kortizol oranı ile karakterizedir [41]. 17-OHP seviyeleri de genellikle orta derecede yükselir. Bunun sebebi, farklı bir gen (HSD3B1) tarafından kodlanan ve karaciğerde eksprese edilen, 17-hidroksipregnenolonu 17-hidroksiprogesteron'a, dehidroepiandrostenedionu androstenedion'a dönüştüren başka bir 3-beta-HSD izoformunun aktivitesidir [34].

3-Beta-HSD Tip 2 eksikliğinde, hem kız hem erkek bebekler, enzim eksikliğinin ciddiyetine bağlı olarak ambigu genitalite ile doğabilir [38]. Kızlar virilizedir, hafif veya orta düzeyde kliteromegali görülür. Kusma, dehidratasyon, hiponatremi ve hiperkalemi dahil olmak üzere hem kortizol hem de aldosteron eksikliğinin klinik belirtileri ile yenidoğan ya da erken çocukluk döneminde bulgu verir [34].

P450 Oksidoreduktaz (POR) Eksikliği

Çok nadir görülen bir KAH nedenidir. Sitokrom P450 oksidoreduktaz (POR), mikrozomal 21-hidroksilaz ve 17-hidroksilazın normal enzimatik aktivitesi için gerekli bir

kofaktördür. Enzimin geni, kromozom 7q11.2'de lokalizedir [23]. POR aktivitesinde azalmaya yol açan mutasyonlarda, adrenal bezde parsiyel 17-hidroksilaz ve 21-hidroksilaz eksikliği meydana gelir. Bunlara ek olarak POR eksikliği, aromataz enziminin etkisinin azalmasına yol açan anormal elektron taşınmasına neden olur.

Dişiler atipik genitalya ile doğarlar, ancak klasik KAH'ın aksine doğumdan sonra virilizasyon ilerlemez. Androjen seviyeleri normal veya düşüktür, mineralokortikoid düzeyleri normaldir [23]. İskelet sistemi bulguları (Kraniosinostozis, yüzde hipoplazi, radiohumoral sinostoz, uzun kemik kırıkları, femoral eğrilik, brakisefali) eşlik edebilir [27] [23].

2.2.3.1.3. Glukokortikoid Direnci

Glukokortikoid reseptörünü kodlayan NR3C1 genindeki varyantlara bağlı oluşur (Tablo 2.4). Nadir görülen genetik bir hastalıktır. Glukokortikoid reseptörü (GR) kusuruna bağlı olarak azalmış kortizol etkileri ile karakterizedir [42]. Kortizol sentezi bozulmadığı için KAH olarak sınıflandırılmaz. Azalmış kortizolün etkisiyle negatif feedback kaybı olur ve hipotalamu-hipofizer-adrenal aks aşırı uyarılır. Yüksek ACTH seviyelerine yol açar. Sonuç olarak mineralokortikoidler ve androjenler adrenal bezden aşırı üretilir [34]. Yüksek mineralokortikoidlerin etkisiyle hastalarda hipertansiyon ve hipokalemik alkaloz görülür. Androjenlerin adrenal bezden aşırı üretimine bağlı olarak kızlarda farklı derecelerde virilizasyon görülür [42].

2.2.3.2. Androjenlerin Gonaddan Aşırı Üretimi

2.2.3.2.1. XX Testiküler ve XX Ovotestiküler CGB

XX testiküler bozukluk, gonadların over yerine testis olarak gelişmesidir. Ortaya çıkan fenotip testosteron ve AMH üretim miktarına bağlı değişkendir. Normal genital yapı olabileceği gibi ambigu genitalya ile de karakterize olabilir [34]. Etiyoloji tam olarak bilinmemektedir. En sık kabul edilen etiyolojik mekanizma Y kromozomunun bir parçasının X kromozomuna translokasyonudur. Bu teoriye göre bu hastaların erkek fenotipinde olmalarına rağmen 46, XX kromozomlarına sahip olmalarının nedeni hücre bölünmesi esnasındaki hatadır. Bu bireylerin çoğu toplumda erkek olarak yetiştirilmektedir. Sıklıkla puberte sonrası, normal pubik kıllanma ve normal penis boyuna sahip olmalarına rağmen jinekomasti, küçük testisler ve infertiliteyle tanı alır [43]. Spermatogenez için bozulmamış bir Y kromozomu gerektiğinden, XX testiküler CGB'de azoospermi vardır ve buna bağlı sterilite söz konusudur.

Ovotestiküler CGB, aynı bireyde hem over hem de testis dokusunun bulunması ile karakterizedir. En yaygın karyotip 46, XX' tir. Tüm CGB'lerin %3-10' unu oluşturur. Histopatolojik yöntemlerle tanı alır. Hastalar genellikle yenidoğan döneminde ambigu genitalya ile tanı alırlar. Bununla birlikte, ovotestiküler CGB'nin tam bir kadın fenotipinden tam bir erkek fenotipine kadar uzanan geniş bir spektruma sahiptir [44].

XX testiküler ve ovotestiküler CGB'nin nedenleri tablo 2.4'te özetlenmiştir [46] [47].

2.2.3.2.2. Aromataz Eksikliği

46,XX CGB'nin nadir görülen nedenlerindendir. 15q21.2' de lokalize CYP19A1 genindeki mutasyonlardan kaynaklanır ve otozomal resesif geçişlidir (Tablo 2.4). Aromataz enzimi, androjenlerin östrojene dönüşümünü katalize eder. Aromataz eksikliğinde bu dönüşüm gerçekleşemez. Overlerden östrojenin sentezlenemediğinde pubertal dönemde hipergonadotropik hipogonadizm olur. Fetal dönemde ise, aromatazın plasental ekspresyonu düşük olduğu için fetüsten gelen androjenler plasentayı geçer. Bu durum fetöplasental dönemde östrojen eksikliği ve androjen fazlalığına sebep olarak maternal virilizasyonla sonuçlanır [23] [27].

2.2.3.3. Gestasyonel Hiperandrojenizm

Normal ovaryen ve adrenal fonksiyonu olan XX bireyde, maternal androjenlere veya sentetik androjenik progestinlere maruziyet sonucunda virilizasyon gelişebilir. Plasentada üretilen aromataz enziminin (androjeni östrojene dönüştüren enzim) etkisiyle, yalnızca çok yüksek seviyelerdeki maternal androjenler fetüsün virilizasyonuna neden olabilir [34].

Gestasyonel hiperandrojenizmin en sık nedenlerinden biri nadir görülen gebelik luteomasıdır. Gebelik luteoması androjen sekrete ederek bebeği virilize eder. Bu durum doğum sonrasında spontan geriler [27]. Teka lutein kisti, Adrenal adenoma, Brenner tümörü, Tekoma, Krukenberg tümörü diğer örneklerdir.

2.2.4. Karyotip 46, XY CGB

XY CGB'leri, sıklıkla düşük dihidrotestosteron etkisi nedeniyle ortaya çıkar. Bu duruma testiküler fonksiyon bozukluğu, androjen sentezi ile ilgili sorunlar ve androjen duyarsızlıkları neden olabilir. XY CGB'de yer alan hastalıklar ve genleri tabloda özetlenmiştir (Tablo 2.6) [34].

Tablo 2.6: XY CGB nedenleri ve ilişkili genler

Hastalık	Gen	Protein	Kalıtım	Gonad	Mülleryan kanallar
Testiküler fonksiyon bozukluğu (gonadal gelişimde yer alan genler)					
NR5A1 mutasyonu	NR5A1 (SF1)	TF (transkripsiyon faktörü)	OR (veya de novo mutasyon)	Disgenetik testis	+/-
SRY ile ilişkili gonadal disgenezi	SRY	TF	translokasyon	Disgenetik testis veya ovotestis	-
Hastalık	Gen	Protein	Kalıtım	Gonad	Mülleryan kanallar
SOX9 Eksikliği	SOX9	TF	OR	Disgenetik testis veya ovotestis	+/-
WT1 mutasyonu	WT1	TF	OR	Disgenetik testis	+/-
DHX37 mutasyonu	DHX37	RNA sarmalı	OR	Disgenetik testis veya gonad yok	+/-
MAP3K1 ile ilişkili gonadal disgenezi	MAP3K1	Sinyal iletimi	OR	Disgenetik testis	
DHH ile ilişkili gonadal disgenezi	DHH	Sinyal molekülü	OR	Disgenetik testis	+
NR0B1 dublikasyon	NR0B1	Nükleer reseptör TF	dupXp21	Disgenetik testis veya over	+/-
ATRX ile ilişkili gonadal disgenezi	ATRX	Helikaz (kromatin remodeling)	X	Disgenetik testis	-
DMRT1 ile ilişkili gonadal disgenezi	DMRT1	TF	kromozom 9p24	Disgenetik testis	+/-
PPP2R3C ile ilişkili gonadal disgenezi	PPP2R3C	protein fosfataz	OR	Disgenetik testis	+/-
SOX8	SOX8	TF	OD	Disgenetik testis	
WNT4 aşırı ekspresyonu	WNT4	Sinyal molekülü	dup1p35	Disgenetik testis	+
ZFPM2 eksikliği	ZFPM2	GATA4 aktivitesinin modülatörü	OD	Gonadal disgenezi	+/-
Bozulmuş mülleryan inhibisyon					
Kalıcı mülleryan kanal sendromu tip 1	AMH	Sinyal molekülü	OR	testis	+
Kalıcı mülleryan kanal sendromu tip 2	AMH2	Serin-treonin kinaz transmembran reseptörü	OR	testis	+
Androjen sentez bozuklukları					
Leydig hücre hipoplazisi	LHCGR	G protein reseptörü	OR	testis	-
Smith-Lemli-Opitz sendromu	DHCR7	Enzim (7-dehidrokolesterolü kolesterole dönüştürür)	OR	testis	-
17-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 3 eksikliği	HSD17B3	Enzim (androstenedionu testosterona dönüştürür)	OR	testis	-
5-alfa-redüktaz tip 2 eksikliği	SRD5A2	Enzim (testosteronu dihidrotestosterona dönüştürür)	OR	testis	-
Testosteron üretiminin azaldığı KAH tipleri					
3β-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 eksikliği	HSD3B2	Enzim (pregnenolon'u progesterona, 17-hidroksipregnenolon'u 17OHP'ye ve DHEA'yı androstenedion'a dönüştürür)	OR	testis	-
17-alfa-hidroksilaz eksikliği	CYP17A1	Enzim (17-alfa-hidroksilaz ve 17,20-liyaz)	OR	testis	-
P450 oksidoredüktaz (POR) eksikliği	POR	17-alfa-hidroksilaz, 21-hidroksilaz ve aromataz için kofaktör	OR	testis	-
Lipoid KAH	STAR	Mitokondriyal membran proteini (kolesterolü mitokondriye taşır)	OR	testis	-
P450 yan zincir kırıcı enzim eksikliği	CYP11A1	Enzim (kolesterolü pregnenolona dönüştürür)	OR	testis	-
Androjen duyarsızlığı					
Androjen duyarsızlık sendromu	AR	Nükleer reseptör TF	X	testis	-

KAH: Konjenital adrenal hiperplazi, **OR:** Otozomal resesif, **OD:** Otozomal dominant, **17OHP:** 17-hidroksiprogesteron, **DHEA:** Dehidroandrostenedion, **TF:** Transkripsiyon faktörü

2.2.4.1. Testiküler Fonksiyon Bozukluğu

2.2.4.1.1. XY Gonadal Disgenezi

Gonadal disgenezi, gonadların (testislerin) gelişim bozukluğudur ve birçok durumu kapsar. Gonadal disgenezi tam veya kısmi olabilir. Tam XY gonadal disgenezide (Swyer sendromu olarak da adlandırılır) testiküler gelişim yoktur, mülleryan (dişi) kanal sistemi ve dişi tipi dış genitalya vardır. Kısmi gonadal disgenezide ise ambigu genitalle, hipospadias, izole infertilite gibi testiküler fonksiyon kaybının derecesiyle ilişkili farklı fenotipler gelişebilir. Bu hastalarda mülleryan yapılar normal, hipoplastik veya hiç olmayabilir.

XY gonadal disgenezinin spesifik nedenleri şunlardır: NR5A1 varyantları, azalmış SRY fonksiyonu, WT1 geni varyantları, NR0B1 dublikasyon, testis gelişimi için gerekli genlerdeki (MAP3K1, CBX2, DHH, DHX37, DMRT1, FGF9, FOG, GATA4, SOX9, ZFPM2) fonksiyon kaybıdır (Tablo 2.6).

NR5A1 geni, gonadların ve adrenal korteksin gelişimi için gerekli bir transkripsiyon faktörü olan SF1'i (steroidojenik faktör 1) kodlar. NR5A1'deki homozigot fonksiyon kaybı çok nadirdir, XY gonadal disgenezi ve adrenokortikal yetmezlik ile sonuçlanır. Heterozigot fonksiyon kaybı ise, gonadal disgenezi vakalarının %10 ile 15'ini oluşturur ve genellikle adrenal yetmezlik gelişmez. NR0B1 dublikasyonunun gonadal disgeneziye sebep olmasındaki muhtemel neden, genin NR5A1'i inhibe etmesidir [34].

XY gonadal disgenezide gonadoblastom gelişebilir. Hafif disgenezilerde gonadoblastom açısından risk azalırken, ağır disgenezilerde risk çok artmıştır [34].

2.2.4.1.2. XY Ovarian CGB

XY bireyin gonadlarının overler olarak gelişmesidir. SRY, CBX2 ve NR5A1'deki fonksiyon kaybı ile ilişkili varyantlar neden olarak tanımlanmıştır [48] [49] [50]. Hücreler yalnızca bir X kromozomuna sahip olduğundan, bu vakalarda over fonksiyonunun, Turner sendromlu (45, X karyotip) bir kız çocuğununkine benzer şekilde azalması beklenir [34].

2.2.4.1.3. Atipik Genitalya Olmaksızın Testis Disfonksiyonu

Bunlar persistan müllerian kanal sendromu ve testiküler regresyon sendromudur.

Persistan müllerian kanal sendromu, düşük serum AMH (anti mülleryan hormon) veya AMH'ya yanıtızlığa bağlı oluşur. AMH ve AMHR2 genindeki varyasyonlardan kaynaklanır (Tablo 2.6) [51].

Testiküler regresyon sendromu, konjenital anorşi ya da eski adıyla kayıp testis (vanishing testis) olarak da isimlendirilir. Fetal yaşamda testis fonksiyonunun kaybına bağlı yenidoğan döneminde anorşi ile sonuçlanır. Dış genitalya tipik erkek fenotipindedir ve mülleryan kanallar yoktur. Nedeni genellikle belirsizdir, bazı vakalarda bilateral fetal testis torsiyonuna bağlı olarak gelişir [34].

2.2.4.2. Androjen Sentez ve Cevabını Etkileyen Durumlar

Normal AMH düzeyine sahip XY bireylerde androjen sentez ve/veya etkisinde bozulmaya neden olan ve bu sebeple yetersiz virilizasyonla sonuçlanan durumlardır. Bazal testosteron ya da insan koryonik gonadotropine (hCG) yanıt olarak ölçülen testosteron iki durumun ayırımına yardımcı olur [52]. Androjen sentez ve cevabını etkileyen hastalıklar ve ilişkili genler tabloda özetlenmiştir (Tablo 2.6).

Azalmış Androjen Sentezi:

Düşük serum testosteron ve/veya dihidrotestosterona bağlı azalmış androjen sentezi vardır. Tamamı otozomal resesif kalıtılan ve nadir görülen bu durumlar şunlardır (Tablo 2.6):

Leydig Hücre Aplazisi (LH/hCG Reseptör Defekti): Luteinize edici hormon (LH) ve insan koryonik gonadotropin (hCG) hormonlarının, kromozom 2p21 üzerinde LHCGR geni tarafından kodlanan ortak reseptörü LH/hCG reseptörüdür. Bu reseptörde defekt olması durumunda testislerde leydig hücreleri gelişemez. Hastalar tipik dişi dış genitalyaya sahiptir, ancak hafif virilizasyon olabilir. Uterus ve fallop tüpleri olabilir. Testis, epididim, vas deferens mevcuttur. Serumda yüksek LH konsantrasyonuna rağmen testosteron düşüktür ve hCG stimülasyon testine yanıt yoktur [23] [34].

Smith-Lemli-Opitz Sendromu: DHCR7 geni tarafından kodlanan, kolesterol sentezindeki son basamağı katalize eden sterol delta-7-redüktaz enzimi kusurludur. Hastalarda değişen derecelerde yetersiz virilizasyon bulguları vardır. Buna ek olarak büyüme ve gelişme geriliği, mikrosefali, karakteristik yüz özellikleri, yarı damak, sindaktili, polidaktili görülür. Hastalığın mekanizması net değildir. Farklı fenotiplerin oluşmasında muhtemel mekanizma, steroid hormonların üretiminin azalması ve kolesterolle ilişkili toksik metabolitlerin birikmesidir. Tanı, yüksek serum 7-dehidrokolesterol seviyesinin bulunması ve/veya genetik testlerle konulur [34].

17-Beta-Hidroksisteroid Dehidrogenaz Tip 3 Eksikliği: 17 beta-Hidroksisteroid dehidrogenazlar (17 beta-HSD'ler), androjenlerin ve östrojenlerin hem aktivasyonunda

hem inaktivasyonunda yer alan enzimlerdir. 17 beta-HSD tip 3, ağırlıklı olarak testislerde eksprese edilir ve androstenedionu daha aktif bir androjen olan testosterona dönüştürür (Şekil 2.4). Testosteron biyosentezinin son basamağını katalizler. Bu enzimi kodlayan HSD17B3 genindeki varyantlar hastalığa neden olur [53] [23] [34].

5-Alfa-Reduktaz Tip 2 Eksikliği:

5 α -redüktaz, testosteronun dihidrotestosterona dönüştürülmesinden sorumlu enzimdir (Şekil 2.4). Dihidrotestosteron (DHT), hedef dokularda androjenik etkiyi sağlayan testosterondan daha aktif formdur. Testosteronun DHT'a dönüşümü geridönüşümsüz bir reaksiyon olup 5 α -redüktazın iki izoenzimi; SRD5A1 ve SRD5A2 genleriyle ilişkilidir [54]. 5 α -redüktaz tip 2'yi kodlayan SRD5A2 genindeki mutasyonlar, cinsiyet gelişim bozukluklarına neden olur (Tablo 2.6). Mutasyonlar kodlama bölgesi boyunca dağılmıştır ve 50'den fazla farklı mutasyon tanımlanmıştır [55].

5 α -redüktaz tip 2 eksikliği olan hastalar, normal testosteron üretimine sahip karyotip 46,XY bireylerdir. Ancak testosteronun DHT'ye dönüşüm kusuru nedeniyle embriyogenez sırasında virilizasyon bozulmuştur. XY infantta, izole hipospadiastan ciddi maskulinizasyon kusurlarına (perineal hipospadias, mikropenis, bifid skrotum ve hipoplastik prostat) kadar değişen spektrumda kuşku genital yapıya neden olabilir [54]. Bu hastalıkla en sık ilişkili fenotip, küçük fallus, bifid skrotum, perineal hipospadiasla birlikte ürogenital sinüs ve kör bir vajinal poşu olan erkek çocuklardır. Ciddi virilizasyon bozukluğu olan XY bireyler kız olarak yetiştirilir [23].

Tanısı klinik özellikler ve bazal yada hCG uyarısı sonrası testosteron/DHT oranının artması ile (>20) konulur. Yenidoğan ve prepubertal dönemde testosteron ve DHT'nin bazal serum konsantrasyonlarının ölçümü, teşhis için yeterli değildir. Bu yaş grubunda güvenilir sonuçlar elde etmek için, hCG uyarısı sonrası serum testosteronu ve DHT ölçümü yapılır. Kesin tanı için genetik analiz gönderilir [56].

Konjenital Adrenal Hiperplazi Tipleri : Kortizol sentezinde yer alan enzimlerin çoğu aynı zamanda testosteron sentezinde de yer alır (Şekil 2.6). Bu nedenle bazı KAH tiplerinde testosteron üretim azlığı, XY bireyde yetersiz virilizasyona sebep olur [34]. Bunlar: 3-Beta- Hidroksisteroid Dehidrogenaz Tip 2 Eksikliği, 17-Alfa-Hidroksilaz Eksikliği, P450 Oksidoreduktaz (POR) Eksikliği, Lipoid KAH, P450 Yan Zincir Kırıcı Enzim Eksikliği'dir (Tablo 2.6).

3-Beta Hidroksisteroid Dehidrogenaz Tip 2 Eksikliği:

Tüm KAH nedenleri arasında sıklığı %2'den daha azdır. HSD3B2 genindeki mutasyona bağlı oluşur (Tablo 2.6). Bu enzim eksikliği hem adrenal hem de gonadal steroid üretim bozukluğu gelişir [40]. Yüksek 17-hidroksipregnenolon ve yüksek 17-hidroksipregnenolon/kortizol oranı ile karakterizedir [41]. 17-OHP seviyeleri de genellikle orta derecede yükselir. Bunun sebebi, farklı bir gen (HSD3B1) tarafından kodlanan ve karaciğerde eksprese edilen, 17-hidroksipregnenolonu 17-hidroksiprogesteron'a, dehidroepiandrostenedionu androstenedion'a dönüştüren başka bir 3-beta-HSD izoformunun aktivitesidir [34].

3-Beta-HSD Tip 2 eksikliğinde, hem kız hem erkek bebekler, enzim eksikliğinin ciddiyetine bağlı olarak ambigus genitale ile doğabilir [38]. Erkek bebeklerde bifid skrotum, hipospadias, kriptorşidizm ve nadiren komplet dişi fenotipi görülür. Genellikle yenidoğan döneminde hayatı tehdit eden adrenal yetmezlik bulguları vardır. Adrenal yetmezlikle fenotipik anormalliğin derecesi arasında korelasyon yoktur [23].

17-Alfa Hidroksilaz Eksikliği:

17-Alfa Hidroksilaz enzimi, pregnenolonun 17-hidroksi pregnenolona, progesteronun 17-hidroksiprogesterona dönüşümünü katalize eder. 17,20-liyaz enzimi ise dönüştürülen bu metabolitleri androjen sentezine yönlendirir (Şekil 2.4). CYP17A1 genindeki mutasyonlarda oluşan 17-alfa hidroksilaz ve 17,20-liyaz eksikliği XY bireylerde yetersiz virilizasyon ile karakterizedir ve dış genital görünüm tipik dişi fenotipi ile sonuçlanabilir. Kortizol ve androjen sentezinde etkili bu enzimlerin eksikliklerinde, aldosteron sentezindeki ara metabolitler artar. Aldosteron üretiminin artması sonucu hastaların çoğunda hipertansiyon ve hipokalemi vardır. Semptomatik adrenal yetmezlik nadirdir. Sadece 17,20-liyaz aktivitesini etkileyen CYP17A1 varyantları son derece nadirdir ve kortizol eksikliği olmadan yetersiz virilizasyona neden olur. [34].

P450 Oksidoredüktaz (POR) Eksikliği: Çok nadir görülen bir KAH nedenidir. Sitokrom P450 oksidoredüktaz (POR), mikrozomal 21-hidroksilaz ve 17-hidroksilazın normal enzimatik aktivitesi için gerekli bir kofaktördür. Kromozom 7q11.2'de lokalizedir (Tablo 2.6) [23]. POR aktivitesinde azalmaya yol açan mutasyonlarda, adrenal bezde parsiyel 17-hidroksilaz ve 21-hidroksilaz eksikliği meydana gelir. Bunlara ek olarak POR eksikliği, aromataz enziminin etkisinin azalmasına yol açan anormal elektron taşınmasına neden olur. Eksikliğinde 21-hidroksilaz, 17-alfa hidroksilaz ve aromataz eksikliklerinin özelliklerine benzer kombine bir tablo görülür [23]. Hem XY hem de XX bebeklerde atipik genitalya olabilir. Otozomal resesif geçişli bir hastalıktır [57]. İskelet sistemi bulguları

(Kraniosinostozis, yüzde hipoplazi, radiohumoral sinostoz, uzun kemik kırıkları, femoral eğrilik) eşlik edebilir. Bu forma Antley-bixler fenotipi denir [27] [23].

Lipoid Konjenital Adrenal Hiperplazi (LKAH): StAR (steroidogenik akut regülatuar protein) bir mitokondriyal proteindir; kolesterolün dış mitokondriyal membrandan iç mitokondriyal membrana hareketini sağlar. Hastalık, kromozom 8'de yer alan, steroid biyosentezinin akut düzenleyici proteinini (StAR) kodlayan gendeki defekten kaynaklanır. Adrenal ve gonadal steroid hormonlarının tam veya tama yakın eksikliği söz konusudur. Aşırı kortikotropin (ACTH) üretimi ve kolesterol esterlerinin hücre içerisinde ilerleyici birikimine bağlı belirgin adrenal hiperplazi ile karakterizedir. Bu özellikleriyle LKAH'nın en nadir fakat en şiddetli formudur [57].

LKAH hastalarında serum kortizol ve aldosteron çok düşüktür. ACTH ve renin aktivitesi ise artmıştır [58].

P450 Yan Zincir Kırıcı Enzim Eksikliği: Bu duruma CYP11A1 genindeki varyantlar neden olur. Enzim, kolesterolün pregnenolona dönüşümünü katalize eder. Eksikliğinde, klinik LKAH'a benzer; önemli farkı, adrenallerin lipid yüklü olmamasıdır. Yenidoğan döneminde ambigu genitalite, yenidoğan ve çocukluk döneminde adrenal yetmezlik ve hiperpigmentasyon ile karakterizedir [57].

2.2.4.3. Androjen Duyarsızlığı Sendromları

XY CGB'nin en yaygın nedenlerinden biri olan androjen duyarsızlığı sendromları (ADS), X'e bağlı heterojen bozukluklar sonucu oluşur. Androjen reseptör (AR) gen mutasyonu vardır (Tablo 2.6). Hastalık aynı ailenin birkaç ferdinde de görülebilir. Altta yatan temel patoloji androjen stimülasyonuna karşı son organ duyarsızlığıdır. Androjenik etkilerin yokluğuna, endojen veya eksojen testosteron etkilerine karşı hücresel düzeydeki güçlü direnç neden olmaktadır. Androjenlerin vücut sistemlerinde etki gösterememesi, virilizasyon azlığı/yokluğu ile sonuçlanır.

Tam ADS, virilizasyon yetersizliğinin en ağır olduğu tiptir. XY karyotipli bireylerde doğumda tipik dış genitalite vardır ve hastalar her zaman kız cinsiyetinde yetiştirilir. Testislerde AMH'nın normal üretimi ve etkisi sonucu vajina kör bir kese ile sonlanır ve uterus yoktur. Testisler genellikle intraabdominaldir. Hastalar, pubertal dönemde meme gelişiminin normal olması fakat seksüel kılınma ve menstruasyonun olmamasıyla tanı alır.

Parsiyel ADS olan hastalarda, fenotipik erkeklerde virilizasyon yetersizliğinin sebep olduğu klinik bulgular görülür. Küçük fallus, azospermi, seksüel kılınma azlığı/yokluğu, ses kalınlaşmasının olmaması, azospermi ve infertilite sıklığıdır [59]. Parsiyel ADS'nin bazı tipleriyle ilişkili sendromlar vardır. Reifenstein sendromunda, hipogonadizm, ağır hipospadias ve jinekomasti ile karakterize inkomplet virilizasyon bulguları vardır. Gilber-Dreyfus ve Lubs, parsiyel ADS olarak sınıflandırılan diğer sendromik hastalıklardandır.

Kesin tanı klinik şüphe halinde AR gen dizilimi ile konulur.

2.2.5. Seks Kromozomu CGB

Seks kromozomları cinsiyet tayininden sorumlu olan X ve Y kromozomlarıdır. Bu kromozomların sayısını veya yapısını etkileyen bozukluklar “Seks Kromozom CGB” olarak ifade edilir. Sayısal anormallikler anöploidi olarak tanımlanır. Bunlardan en yaygın olanlar Turner sendromu (45, X) ve Klinefelter sendromu (47, XXY)'dur [60]. Mozaizm, mitoz sırasında kromozomların yanlış ayrılması sonucu oluşur. Y kromozomunun mozaikliğine sahip en yaygın karyotip 45, X/46, XY (Mikst Gonadal Disgenezi)'dir. Kimerizm, iki zigotun füzyonundan kaynaklanır; zigotların farklı kromozomal cinsiyetleri varsa, ortaya çıkan kimerizm 46, XX/46, XY karyotipine sahiptir [34].

Yapısal anormallikler ise izokromozomlar, delesyonlar, duplikasyonlar, halka kromozomları ve translokasyonlardan oluşur [60].

Seks Kromozom CGB'ler dört grupta incelenir, bunlar; Turner sendromu ve varyantları, Klinefelter sendromu ve varyantları, Mix Gonadal Disgenezi (45, X/46, XY), Kimerizm (46, XX/46, XY)'dir [5].

2.2.5.1. Turner Sendromu (45, X)

Turner sendromu (TS), bir X kromozomunun tamamen veya kısmen kaybıyla ilişkili nadir bir durumdur [61]. Primer hipogonadizm nedeni olup, kadınlarda en sık görülen cinsiyet kromozomu anormalliğidir. Tüm etnik gruplarda ve farklı ülkelerde benzer sıklıkta görülür. Avrupa, Japonya ve Amerika Birleşik Devletleri'nden epidemiyolojik ve yeni doğan genetik tarama verilerine göre sıklığı yaklaşık 2000 ile 2500 canlı doğumda 1'dir.

Turner sendromlu canlı doğumların yaklaşık yüzde 45'inde 45, X haploit yetmezliği (monozomi X) bulunurken yaklaşık yarısında mozaizm vardır. Bunlar: İzokromozom Xq

(46,X,i(X)q), Halka kromozom X (rX), Xp veya Xq delesyonu'dur. TS'li tüm bireylerin yaklaşık %12'sinde ise Y kromozomu mozaizmi vardır.

TS'li kızların en tipik özelliği kısa boylarıdır. Diğer anomaliler arasında geniş aralıklı meme uçlarının görünümü ile kalkan göğüs, kısa ve perdeli boyun, kubit valgus, önkol ve bilekte madelung deformitesi, tırnak displazisi, kısa dördüncü metakarplar ve/veya metatarslar yer alır [62]. Yenidoğanlarda bunlarda farklı olarak el ve ayaklarda konjenital lenfödem vardır [63]. Sıklıkla doğum ağırlığı düşük ve doğum boy kısadır. Lineer büyümede yavaşlama bebeklik ve erken çocukluk döneminde başlar, daha sonraki çocukluk ve ergenlik döneminde daha belirgin hale gelerek erişkinde ciddi boy kısalığı ile sonuçlanır [64].

Primer hipogonadizm, Turner sendromunun en yaygın özelliklerinden biridir. Kızların çoğunda meme gelişimi yoktur ve primer amenore vardır. Hastaların %10-20'sinde normal pubertal gelişim vardır ve düzenli menstrüel periyot görülür. Turner sendromlu spontan menstruasyon olan hastalarda gebelik bildirilmiştir [64]. Bu hafif fenotipleri, mozaizmi olan kızlarda (ağırlıklı olarak 45, X/46, XX) daha yaygındır [62].

Turner sendromlu hastalarda renal malformasyon, kardiyak defektler sıktır. Hastaların %30-50'sinde antitiroid antikörler gelişir. Sensorinöral işitme kaybı sıktır ve sıklığı yaşla birlikte artar [64].

Turner sendromlu kızlarda genel olarak davranış bozukluğu yoktur, ama sosyal izolasyon ve anksiyete açısından risk artmıştır.

Tedavide rekombinant insan büyüme hormonu kullanılması, çocukların çoğunda boy uzama hızını ve final boyunu artırır [64]. Östrojen replasman tedavisi yaşa uygun pubertal maturasyon ve boy kazancı için gerekmektedir.

2.2.5.2. Klinefelter Sendromu (47, XXY)

Klinefelter sendromu, erkek hipogonadizminin sık nedenidir. Genel popülasyonda %0,1-0,2'lik bir insidansla (500-1.000'de 1) erkeklerde en sık görülen cinsiyet kromozomu anöploididir. Prenatal gametogenez sırasında X kromozomunun mayotik olarak ayırlamamasından kaynaklanır. Hastaların yaklaşık %80'inde 47, XXY kromozom komplemanı, %20'sinde mozaikler ve poliX vardır. Kromozom sayısı 4X kadar fazla olsa bile, Y kromozomu erkek fenotipini belirler. Fazla X kromozomunun, vakaların %54 ünde maternal, %46 sında paternal kökenli olduğu saptanmıştır [65].

Prenatal tanısı olmayan hastalarda tanı, çocukluk çağında klinik bulguların silik olması nedeniyle genellikle ergenlik döneminde konulur. Seksüel gelişimdeki kusurlardan önce sıklıkla davranış veya psikiyatrik bozukluklar ortaya çıkar [65].

Hastalar uzun boylu, zayıf ve kollara göre orantısız uzun bacaklara sahiptirler. Testisler ve fallus yaşa göre küçüktür. Kriptorşidizm genel popülasyona göre daha sıktır. Virilizasyon bazı çocuklarda normal olmasına rağmen pubertal gelişim gecikebilir [65].

Erken dönemde inhibin B ve AMH düzeyleri normaldir ama testosteron düzeyleri düşüktür. Yüksek estradiol düzeyleri, yüksek estradiol/testosteron oranıyla sonuçlanarak, pubertede jinekomasti gelişimine neden olabilir. Yüz kıllanmaları azdır.

Tedavide, hastanın yaşına göre testosteron replasmanı yapılır. Testosteron tedavisi, testosteron seviyelerini normalleştirir ve sekonder seks karakterlerinin gelişimini uyarır fakat fertiliteye olumlu etkisi olmaz [65].

2.3. CGB'DE CİNSİYET TERCİHİ VE KARAR VERME SÜRECİ

CGB, yenidoğanın acil sorunlarından biridir. CGB şüphesi olan bir olguda öncelikle, yaşamı tehdit eden tanılar ekarte edilir. Altta yatan en yaygın tanı, erken tedavi edilmezse fatal olabilen konjenital adrenal hiperplazilerdir. Ambigus genitale olan bebeğin ilk değerlendirmesi; aile öyküsü, fizik muayene, biyokimyasal, hormonal testler, görüntüleme ve genetik testleri içerir. Cinsiyet belirsizliği gösteren bir bebekte doğru ve erken tanı bebeğin gelecekteki yaşantısı, psikolojik gelişimi ve aileye genetik danışmanlık verilebilmesi açısından önemlidir.

Anatomik ve fizyolojik sonuçları açısından, kuşkulu genital yapıya sahip çocuğun, tanı konulduğu andan itibaren hangi cinsiyette yetiştirileceğine karar vermek zordur. Bu gibi nedenlerle kuşkulu dış genital yapı gösteren bir bebeğin doğumu izleyen ilk günlerde dikkatle değerlendirilmesi ve takibi çok önemlidir. CGB'nin bir kısmı ise doğum anında belirgin kuşkulu genital yapı göstermez. İlerleyen yaşlarda dış genital organların farklı görünmesi ya da meme gelişimi, kıllanma gibi sekonder seks karakterlerinin, yetiştirildiği cinsiyetle uyumsuz olması şeklinde bulgular ortaya çıkabilir [66].

Cinsiyete karar verme sürecini çok sayıda bilim dalı bir arada yürütür. Çocuk Endokrinoloji, Çocuk Üroloji, Çocuk Cerrahi, Çocuk Psikiyatri, Radyoloji uzmanlarının bulunduğu referans bir merkezde, aile ile işbirliği içinde gerçekleşir. Cinsiyet tayininde cerrahi seçenekler, uzun süreli hormon tedavisi, fertilitate potansiyeli dikkate alınır. Acele

edilmeden bazen yıllarca sürebilecek bir izlemin sonucunda karar verilir. Karar verilirken öncelikle çocuğun yararı gözetilir.

Genellikle cerrahi operasyonlar cinsiyet seçiminden sonra yapılır ve bu süreç tanıdan çok sonraki bir dönemde sonuçlanabilir. Müphem devam eden durumlarda çocuğun kendi cinsel kimliği oluşuncaya kadar cerrahi müdahaleler ötelenir.

Doğumdaki cinsiyet belirsizliği, aileler için son derece endişe verici bir durumdur. Bütüncül bakım sağlanırken aileye gerekli bilgi ve desteğin verilmesi unutulmamalıdır. Hekim böyle bir durumla karşı karşıya kaldığında bebeğin cinsiyetini söylemekte aceleci davranmaz. Aileye doğum sonrasında söylenen yanlış bir cinsiyet bilgisi hasta ve ailesinde ileride düzeltilmesi zor sorunlara neden olabilir. Ebeveynlere, bebeğin henüz gelişimini tamamlamadığı, testler sonucunda cinsiyetine karar verileceği ve bu durumun birçok bebekte görülebileceği belirtilir. Ailelere başlangıçta en uygun durumun ne olacağının net belirlenemeyeceği ancak multidisipliner ekibin aileyle birlikte mümkün olan en iyi koşullara ulaşmak için çalışacağı vurgulanmalıdır [67].Bebeklerine iki cinsiyette de kullanılabilen isim koymaları önerilir. Çocuğun hastalığının tanısı konulduktan sonraki süreçte ise, ebeveynlere çocuğun durumunun tüm boyutları ile doğru ve eksiksiz olarak anlatılması gerekir.

Çocuğun kendisi ise yaşına ve gelişim düzeyine göre belirli bir süreç içerisinde bilgilendirilir. Anlayabildiği düzeydeki bilgi adım adım verilir ve çocuk edindiği bilgiyi özümseydikten sonra yeni sorular sormasına zaman tanınır. Mutlaka bir çocuk psikiyatri hekimi tarafından bireysel olarak izlenir ve bu izlem ile gelişim evresine göre cinsiyet konusundaki sorunları ele alınır.

Olguların uzun süreli izlemlerinin ve tüm ekiplerin koordinasyonunun sağlanması önemlidir. Tüm bu süreç sonrası tedavi hastaya özgü olacak şekilde bireysel, bütüncül ve kanıtlara dayalı şekilde cinsiyet tespit komisyonu kararlarına göre planlanır [1].

2.4. CGB TANILI HASTALARDA PSİKOSOSYAL SORUNLAR

2.4.1. Cinsiyetle Belirsizliği ile İlişkili Psikososyal Sorunlar

Bireyin psikososyal gelişimi, kimlik gelişimi ile ilişkilidir. Kimlik gelişiminin ise en önemli bileşenlerinden biri cinsiyet kimliği oluşumudur. Cinsiyet belirsizliği, hem hastalar hem ebeveynleri için yönetmesi zor bir psikolojik durumdur.

CGB tanılı çocuk ve ergenler birçok psikososyal sorun için risk altındadır. Bu sorunların bazıları: Ebeveynler/bakıcılarla zayıf ilişkiler, aile tarafından reddedilme, sosyal

izolasyon ve akran reddi, azalan refah duygusu ve benlik saygısı, akademik ve okul sorunları, depresyon ve/veya anksiyete belirtileri, kendine zarar vermedir [68].

CGB'li çocuklar, ergenlik dönemi öncesinde bu durumun pek farkında değildir. Atipik genital görünüm, ergenlik döneminde farkındalığın artmasıyla endişe kaynağı haline gelebilir. Kendilerini akranlarından farklı hissedebilir ve izole edebilirler. Fiziksel farklılıklar nedeniyle duygusal ve davranışsal sorunlar ortaya çıkabilir. CGB olan çocuk ve ergenler tüm bu zorluklar nedeniyle psikiyatrik hastalıklar açısından risk altındadır [67].

Cinsiyet gelişim bozukluğu olan çocuklarda psikopatoloji oranı yüksek bulunmakla birlikte mevcut konuyla ilgili araştırmaların sayısı yetersizdir.

Slijper ve ark.nın 59 CGB'li çocukta yaptığı çalışmada psikiyatrik bozuklukları %39 oranında saptamıştır. [69]. Ülkemizde bu oran Uslu ve ark.nın çalışmasında %20 olarak bildirmiştir [70]. Başgül ve ark.nın yaptığı çalışmada 7 olgunun birinde kaygı bozukluğu saptanmıştır [71].

Çocuklarındaki cinsiyet belirsizliği aileler için oldukça stresli, kaygı verici bir durumdur. CGB ve atipik genitalya olan bir çocuğun doğumu aileler için travmatik ve toplumdan izole edici olabilir. CGB'li çocukların ebeveynleri, depresyon, kaygı, hastalık belirsizliği, travma sonrası stres belirtileri ve yaşam kalitesindeki bozulmalar dahil olmak üzere artan düzeyde psikolojik sıkıntı riski altındadır [72].

2.4.2. Kronik Hastalıkla İlişkili Psikososyal Sorunlar

CGB kronik bir hastalıktır. Amerikan Pediatri Akademisi, pediatrik kronik hastalıkları, kişiyi uzun bir süre, genellikle ömür boyu etkileyen ve bir çocuk için normal gereksinimlerin ötesinde tıbbi bakım ve dikkat gerektiren hastalıklar olarak tanımlar [73]. Kronik hastalık, çocukluk ve ergenlik döneminde tüm çocukların tahminen %10-20'sini etkiler [74] ve çocuklarda duygusal ve davranışsal sorunlara yol açabilir. Kronik hastalığı olan birçok çocukta içselleştirme ve dışsallaştırma sorunları görülmüştür. Kronik hastalıkların, hastalığa özgü klinik sunumlarından ve sonuçlarından bağımsız olarak çocuklar üzerinde benzer bir psikolojik etkiye sahip olabileceği düşünülmektedir [75].

Kronik hastalıkların, çocukların olduğu kadar ailelerinin de psikososyal iyi oluşları üzerinde belirgin etkileri vardır. Örneğin, hastalığa bağlı sürekli bir ağrı ve yorgunluk gibi fiziksel semptomların varlığı, hastalığın yönetim sürecinde, hem çocukların hem ebeveynlerin günlük yaşamını olumsuz etkiler. Kronik hastalığı olan okul çağındaki çocukların, rutin aralarla düzenli poliklinik takipleri olduğu gibi bazen hastalık

alevlenmeleriyle hastaneye yatışları gerekir. Bu durum, çocuğun eğitime devamlılığını engelleyerek onun akranlarıyla olan bağını zedeleyebilir. Bu da izolasyon duygularına, farklı hissetmeye ve yaşıtlarına ayak uydurmak için mücadele içine girmesiyle duygusal strese maruz kalmasına sebep olur. Ek olarak, ebeveynlerin kendileri de çocuğun teşhisini ve gidişatını kabullenmekte güçlük çekebilir ve çocuğun gelecekteki iyiliği konusunda kaygı yaşayabilir [76]. Sık hastane başvuruları ve tedavi süreçleri, çocukların ebeveynlerini duygusal, sosyal ve finansal olarak etkiler [77]. Cote ve ark.nın diyabetli çocuklarda yaptığı çalışmada, depresif semptomların daha fazla sağlık hizmeti kullanımı ile ilişkili olduğu görülmüştür [78].

Literatürde, bir çocuğun kronik hastalığı ile ebeveyninin emosyonel durumu arasındaki ilişkiye odaklanan birçok çalışma vardır. Bu çalışmalarda genel olarak, kronik hastalığı olan çocukların ebeveynlerinin, sağlıklı çocukları olan ebeveynlere göre daha yüksek emosyonel ve/veya psikiyatrik distres oranlarına sahip oldukları bulunmuştur. Bunun önemi, ebeveyndeki duygusal distresin çocuktaki duygusal distressi de arttırarak, hastalığı olumsuz yönde etkileyecek olmasıdır [79].

Kronik hastalığı olan çocukların ebeveynlerinde anksiyete, depresyon ve travma sonrası stres bozuklukları gibi birçok psikopatolojinin, sağlıklı çocuğu olan ebeveynlere göre daha yaygın olduğu görülmüştür. Ebeveyndeki psikopatolojiler çocukların gelişimi ve sağlığı üzerine olumsuz etki yapar. Bu durum aile işleyişini, ebeveyn-çocuk etkileşimlerini olumsuz etkiler. Depresif ebeveynler çocuklarıyla daha az etkileşim halinde ve daha az destekleyici görülmüştür [77].

Çalışmalarda, CGB'li çocukların ebeveynlerinin, diğer kronik hastalık türlerine sahip çocukların ebeveynlerine benzer şekillerde artan stres, kaygı, depresyon ve düşük yaşam kalitesi bildirdiklerini ortaya koymaktadır. Yine çocukluktaki diğer kronik hastalıklara benzer şekilde, CGB'li çocukların ebeveynleri aşırı korumacı ebeveynlik sergiler ve çocuklarını savunmasız olarak algılar. Ebeveynler tarafından sergilenen bu duygu ve davranışlar, zaman içinde etkilenen bir çocuğun duygusal ve sosyal gelişimini sınırlayabileceği için endişe vericidir [80].

2.5. CGB TANILI HASTALARDA CİNSİYET DİSFORİSİ (CD)

2.5.1. CD Tanım ve Sıklık

Cinsiyet disforisi (hoşnutsuzluğu), bireyin hissettiği/dışa vurduğu cinsiyet kimliği (gender) ile doğumda kendisine atanmış veya bedensel cinsiyeti doğrultusunda onun için

belirlenen cinsiyet arasında uyumsuzluğun olması ve buna bağlı kişinin yaşadığı sıkıntı/distres durumunu ifade eder. Cinsiyet disforisi (CD), Diagnostic and Statistical Manuel and Mental Disorders-5 (DSM-5) sınıflandırmasında resmi bir tanıdır. [81].

Cinsiyetle ilgili özelleşmiş terminoloji mevcuttur (Tablo 2.7) [82] [83]:

Tablo 2.7: Cinsiyetle ilgili özelleşmiş terminoloji

Biyolojik cinsiyet	Kişinin iç ve dış cinsiyet organları, kromozomları ile belirlenen, doğumda atanmış cinsiyettir
Cinsiyet kimliği/ Deneyimlenen cinsiyet	Kişinin kendisini tanımladığı, kimlik olarak kabul ettiği cinsiyeti tanımlar
Cinsel oryantasyon/yönelim	Kişinin fiziksel ve duygusal olarak kendisini hangi cinsiyetten tanımlayan kişilere yönelik çekim hissettiğini belirten kavramdır
Cinsiyet disforisi	Bireyin deneyimlediği cinsiyet ile ilişkili olarak yaşadığı psikolojik sıkıntıyı tanımlamaktadır; aynı zamanda psikiyatrik yazında da kullanılan sınıflandırmadır
Cinsiyet Akışkanlığı (gender fluidity)	Kendisini geleneksel bir kadın veya erkek rolüne yakın hissetmeyerek farklı zamanlarda farklı cinsiyet kimliği ve cinsel yönelim özelliklerini taşıyabilmesini anlatan terimdir.

Cinsiyet Disforisi, DSM-4'te "cinsiyet kimlik bozuklukları" olarak ifade edilmiştir. DSM-5'te ise bu ifade içinde geçen "bozukluk" kelimesinin etiketlenmeyi arttırması ve tanı sürecinde güvenli başvuruya engel olması sebebiyle, cinsiyet disforisi olarak yeniden isimlendirilmiştir [84].

CD prevalansı hakkında çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Çocuk, ergen ve yetişkinlerde kendilerinin bildirdiği (self-reported) prevelans çalışmalarında CD'nin %0,5-1,3 arasında olduğu gösterilmiştir [85]. 2012 yılında San Francisco ve Yeni Zelanda'da lise öğrencileri arasında yapılan çalışmalarda cinsiyet hoşnutsuzluğu sıklığı %1,2-1,3 arasında bulunmuştur [86]. DSM-5'te, doğumda atanan cinsiyeti erkek olanlar için yetişkinlikte CD prevelansının %0.005-0.015 arasında ve doğumda atanan cinsiyeti kadın olanlar için erişkinlikte CD prevelansının %0.002-0.003 arasında değiştiği belirtilmiştir [84].

2.5.2. Etiyoloji

Cinsiyet disforisi (CD) etiyolojisi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan çalışmalar, CD'nin tek başına psikolojik işleyişle ilişkin olmadığını göstermiştir. Farklı değişkenlerin karmaşık bir etkileşimi söz konusudur. CD olası etiyolojileri, genetik, nöroanatomi ve hormonlardır. Bu etiyolojik faktörler birbiriyle bağlantılıdır. Beyin yapısı ve işlevselliği, hormonlarla ilişkili olabilirken, genler nöroanatomiye etkileyebilir.

CD nöroanatomi yapısal ve fonksiyonel olarak iki şekilde incelenmektedir. Stria terminalisin yatak çekirdeği, hipotalamik unsinat çekirdek ve putamen dahil olmak üzere beyindeki çeşitli alanların CD'si olan ve olmayan kişiler arasında değişiklik gösterdiği farkedilmiştir. Nörogörüntülemelerde, CD olan ve CD olmayanlarda fonksiyonel bağlantılarda farklılıklar saptanmıştır. CD olan prepubertal çocuklarda bu farklılıkların olmadığı, pubertal dönemdekilerde olduğu görülmüştür. Yapısal nöroanatomisi veya fonksiyonel nörogörüntüleme alanındaki tüm bu çalışmalar, genellikle çelişkili sonuçlarla sonuçsuz kalmıştır.

Genetiğin CD etiyolojisindeki rolü, aile veya ikiz kardeşlerle çalışmalar yapılarak araştırılmıştır. Seks hormonları ile ilgili genlerdeki spesifik mutasyonlar veya polimorfizmler incelenmiştir. Şu anda, CD'nin gelişimi ile güçlü bir korelasyona sahip olan tek bir gen tanımlanmamıştır [87]. İlişkili olduğu düşünülen genlerden birkaçı, AR (androjen reseptörü), Era (östrojen reseptörü alfa), Erβ (östrojen reseptörü beta), CYP19 (aromataz sitokrom P450) ve RYR3 (riyanodin reseptörü 3) tür [88].

Foreman ve ark. tarafından 2018 yılında yapılan çalışmada, CD'nin olası bir genetik temelini olduğu, fakat ilişkilendirme çalışmalarının yetersizliğine değinilmiştir. Etiyolojide seks hormonu sinyallemesine etki eden birkaç genle birlikte, oligojenik bir bileşenin de olabileceği bahsedilmiştir [89].

CD etiyolojisinde rol oynadığı düşünülen bir diğer faktör hormonlardır. Antenatal androjen maruziyetinin, postnatal süreçteki cinsiyet rolünde ciddi bir etkisi olduğu öne sürülmektedir. Yapılan çalışmalara göre konjenital adrenal hiperplazi tanılı kızların, çocukluk, ergenlik ve yetişkinlik döneminde erkeklere özgü aktivitelere daha fazla ilgilendiği, kadınlara özgü etkinliklerle ise daha az ilgilendiği görülmüş olup, bu duruma antenatal dönemdeki androjen maruziyetinin sebep olduğu düşünülmektedir [90] [91].

Psikodinamik teorilere göre, cinsiyete özgü davranışlar ebeveyn-çocuk arasındaki kişilerarası ilişkiden veya travmalardan (örn. baba yokluğu, karşı cinste çocuk istenmesi) köken alır. Ancak bu teoriler bilimsel olarak yeterli oranda test edilememiştir [92].

Psikanalitik kurama göre, psikososyal gelişim, çocukluk döneminde ödipus kompleksi çerçevesinde şekillenir.

Sonuç olarak, genler, hormonlar, beyin yapısı, davranış ve CD arasındaki nedensel ilişki halen net aydınlatılamamıştır [93].

2.5.3. Tanı Kriterleri

CD'nin DSM-5'e göre tanı ölçütleri çocuklar için ayrı, adolesan ve erişkinler için ayrı tanımlanır. Tanı için 6 aylık bir süre ölçütü vardır [84]. Çocuklarda CD tanısı için bu durumun en az 6 ay sürmesi, 8 kriterden 6'sının karşılanması ve kriterlerden birinin mutlaka "karşı cins olmayı güçlü bir şekilde arzulama" olmalıdır. Buna ilave olarak, kişinin sosyal alan, okul veya işlevselliğin diğer önemli alanlarında klinik düzeyde anlamlı bir bozulma olması gerekmektedir (Tablo 2.8). Adolesanlar ve yetişkinlerde ise DSM-5'te CD açısından 6 kriterden ikisinin karşılanması yeterlidir (Tablo 2.9) [83].

Tablo 2.8: Çocuklarda Cinsiyet Disforisi DSM-5 Tanı Kriterleri

A) Aşağıdakilerden en az altısının olması ile kendini gösteren (bunlardan biri A1 tanı ölçütü olmalıdır), en az altı ay süreyle, kişinin yaşadığı/dışa vurduğu cinsel kimlikle, onun için belirlenen cinsel kimlik arasında belirgin bir uyumsuzluk olması:
1. Diğer cinsten olmayı çok isteme ya da diğer cinsten (ya da onun için belirlenen cinsel kimlikten değişik bir seçenekten) olduğu konusunda diretme.
2. Erkeklerde (belirlenen cinsel kimlik), diğer cinsin giysilerini giymek isteme ya da kadınsı giyim kuşama ileri derecede öykünme vardır; kızlarda (belirlenen cinsel kimlik), yalnızca erkeksi giysiler giymek isteme ve kadınsı giysiler giymeme konusunda çok diretme vardır.
3. İmgesel ya da düşümsel oyunlarda diğer cinsin yerine geçmeyi çok ister.
4. Genelde diğer cinsin oynadığı oyuncakları, oyunları ya da etkinlikleri oynamayı çok ister.
5. Oyun arkadaşlarını diğer cinsten seçmeyi çok ister.
6. Erkeklerde (belirlenen cinsel kimlik), erkeksi oyuncaklara, oyunlara ve etkinliklere karşı çıkma ve itiş-kakış oyunlarından belirgin kaçınma vardır; kızlarda (belirlenen cinsel kimlik) kızların oynadığı oyuncaklara, oyunlara ve etkinliklere belirgin karşı çıkma vardır.
7. Cinsel anatomisinden hiç hoşlanmama.
8. Kişinin yaşadığı cinsel kimlikle eşleşen birincil ve/ya da ikincil cinsel özellikleri çok isteme.
B) Bu duruma klinik açıdan belirgin bir sıkıntı eşlik eder ya da bu durum toplumsal işlevsellikte, okulda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşme ile gider

Tablo 2.9: Adolesanlarda ve Erişkinlerde Cinsiyet Disforisi DSM-5 Tanı Kriterleri

A) Aşağıdakilerden en az altısının olması ile kendini gösteren, en az altı ay süreyle, kişinin yaşadığı/dışa vurduğu cinsel kimlikle, onun için belirlenen cinsel kimlik arasında belirgin bir uyumsuzluk olması:
1. Kişinin yaşadığı/dışa vurduğu cinsel kimlikle, birincil ve/ya da ikincil cinsel özellikleri (ya da genç ergenlerde beklenen ikincil cinsel özellikler) arasında belirgin bir uyumsuzluk olması.
2. Kişinin yaşadığı/dışa vurduğu cinsel kimlikle arasında belirgin uyumsuzluk olduğu için birincil ve/ya da ikincil cinsel özelliklerinden kurtulmayı çok isteme (ya da genç ergenlerde, beklenen ikincil cinsel özelliklerin gelişmesini önlemeyi isteme).
3. Diğer cinsin birincil ve/ya da ikincil cinsel özelliklerini çok isteme.
4. Diğer cinsten (ya da onun için belirlenen cinsel kimlikten değişik bir seçenekten) olmayı çok isteme
5. Diğer cinsten (ya da onun için belirlenen cinsel kimlikten değişik bir seçenekten) gibiymiş gibi davranılmayı çok isteme.
6. Diğer cinse (ya da onun için belirlenen cinsel kimlikten değişik bir seçeneğe) özgü duygularının ve tepkilerinin olduğuna çok inanma.
B) Bu duruma klinik açıdan belirgin bir sıkıntı eşlik eder ya da bu durum toplumsal, işle ilgili işlevsellikte ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşme ile gider.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ocak 2023-Mayıs 2023 tarihleri arasında çok merkezli olarak İstanbul Medeniyet Üniversitesi Profesör Doktor Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrin Kliniklerinde izlenen Cinsiyet Gelişim Bozukluğu (CGB) tanılı 12-18 yaş aralığındaki hastalar gönüllü onamları alınarak ileriye dönük incelendi.

3.1. GRUBUN TANIMLANMASI

3.1.1. Çalışmaya dahil olma kriterleri

İMÜ Profesör Doktor Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrin Kliniklerine başvuran ve fizik muayene, laboratuvar veya genetik analizler ile CGB tanısı alan 12-18 yaş aralığındaki vakalar çalışmaya dahil edildi.

Kontrol grubu

İMÜ Profesör Doktor Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Çocuk Endokrin Kliniklerine başvuran Tip 1 Diyabetes Mellitus (DM) tanılı 12-18 yaş aralığındaki orta ve kötü kontrollü hastalar gönüllü onamları alınarak kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak orta ve kötü kontrolü tip 1 DM tanılı adolesanların seçilmesinin sebebi, Tip 1 DM'nin cinsiyet gelişim bozukluğu yapmayan kronik bir hastalık olmasının yanında, tanı yaşı, izlem sıklığı ve düzenli tedavi gereksinimi ile CGB tanılı hastalarla benzer kronik izlem süreçlerinin olmasıdır.

3.1.2. Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri

Klinik görüşme sırasında, yapılacak olan değerlendirmeye engel olacak düzeyde zihinsel geriliği ve nörolojik bozukluğu olan hastalar araştırma kapsamı dışında tutuldu.

3.2. HASTA GRUPLARININ SINIFLANDIRILMASI

CGB tanılı vakalar Chicago Sınıflamasına göre seks kromozom CGB, 46, XX CGB ve 46, XY CGB olarak üç etiyolojik gruba ayrıldı [94].

3.2.1. Laboratuvar tetkik ve değerlendirmesine göre gruplama

Hastalar rutin poliklinik izlemlerinde bakılan laboratuvar değerlerine göre KAH tanılı kız hastalar “iyi kontrollü” ve “kötü kontrollü” olarak gruplandırıldı. 17-OHP değeri 36 nmol/L [95] altındakiler “iyi kontrollü”, üzerindeki “kötü kontrollü” grubuna alındı. KAH dışı CGB hastalarında ek gruplandırma yapılmadı. TSH ve T4 değerleri laboratuvar referans aralığına göre üst yarı ve alt yarıda olanlar şeklinde gruplandırıldı.

3.3. PSİKİYATRİK DEĞERLENDİRMELER

Hastaların muayene, izlem ve görüşmeleri, İMÜ Profesör Dr Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Çocuk ve Ergen Psikiyatri Kliniği’nde çocuk psikiyatri hekimleri tarafından gerçekleştirildi. Psikiyatrik görüşmelerin öncesinde hastalardan ve ebeveynlerinden yazılı onam alındı. Hastalarda cinsiyet hoşnutsuzluğu ile ilişkili belirtileri DSM-5 kriterleri temel alınarak değerlendirildi. Hastalara Utrecht cinsiyet disforisi ve Beden İmaj Ölçeği uygulandı. Yarı yapılandırılmış görüşme formu (KSADS) ile hastalara eşlik eden psikiyatrik bozukluklar araştırıldı. Psikiyatrik bozukluklar içselleştirme ve dışsallaştırma bozuklukları olarak gruplandırıldı.

Ebeveynlere Yaygın anksiyete bozukluğu (YAB-7), Hasta sağlık anketi (PHQ-9), Ebeveyn stres indeksi (ESİ), Güçler Güçlükler Anketi (GGA) ölçekleri dolduruldu.

3.4. HASTALARDA KULLANILAN GEREÇLER

3.4.1. CGB Hastaları Poliklinik İzlem Formu

Rutin poliklinik izleminde doldurulan bu forma hastanın kimlik bilgileri, desimal yaşı, yetiştirildiği cinsiyet, kimlikte yazan cinsiyet, tanısı ve tanı yaşı, antenatal ve postnatal özelliği, soygeçmişte anne baba yaşı, akrabalık durumu, ailedeki hastalık öyküsü, hastanın operasyon geçmişi, kızlarda menstruasyon durumu ve düzenliliği, fizik muayenede dış genital muayene özellikleri, hirsutizm, ses kalınlığı, laboratuvar tetkikleri (17-OHP, 1,4 androstenedion, estradiol, total testosteron), kullandığı tedaviler ve tedavi başlangıç yaşı, tedaviye uyumluluğu değerlendirilerek not edildi.

3.4.2. Utrecht Cinsiyet Disforisi Ölçeği (UCDÖ)

Cinsiyet disforisini ölçen bir ölçektir. Türkçe geçerlilik güvenilirliği 2021 yılında Turan ve ark. tarafından yapılmıştır. Biyolojik cinsiyete göre 2 farklı formu bulunmaktadır, bunlar: Kadından Erkeğe ve Erkekten Kadına UCDÖ ‘dir. Ölçeğin her iki versiyonu da 5’li Likert tipi 12 maddeden oluşmaktadır [96]. Ölçek 1’den 5’e kadar değişen Likert tipi değerlendirmeye sahiptir. Seçenekler “Kesinlikle katılmıyorum”, “Nadiren katılıyorum”, “Kararsızım”, “Çoğunlukla katılıyorum”, “Kesinlikle katılıyorum” şeklindedir. Kadından erkeğe versiyonunda Madde 1, 2, 4–6 ve 10–12, 5’ten 1’e puanlanmaktayken, madde 3 ve 7–9 ise 1’den 5’e puanlanır. Erkekten kadına versiyonunda bütün maddeler sırayla 1’den 5’e puanlanır. Ölçekten en az 12, en fazla 60 puan alınabilmektedir, ölçeğin cut-off değeri 44’tür ve daha yüksek puanlar daha güçlü disforiye işaret etmektedir [82] [97].

3.4.3. Beden İmaj Ölçeği

Bireyin vücut bölümleri ve işlevlerinden memnuniyetini belirleyen bir ölçektir. Orijinal adı Body-Cathexis Scale (BCS)’dir. 1953 yılında Secard ve Jurard tarafından geliştirilmiştir. Orijinal ölçeğin ilk bölümü beden bölümleri ve işlevlerini içeren 46 maddeden, ikinci bölümü ise benlik ve benliğin çeşitli yönlerini (kişilik, kendine güven, ahlak vb.) içeren 55 maddeden oluşmaktadır. Ölçeğin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 1992 yılında Hovardoğlu tarafından yapılmıştır. Ülkemizde kullanılan formu, 40 maddeden oluşmakta ve 5’li Likert tipi maddeden oluşmaktadır. Bu maddeler şu şekildedir: 1= Çok beğeniyorum, 2= Oldukça beğeniyorum, 3= Kararsızım, 4= Pek beğenmiyorum, 5= Hiç beğenmiyorum. En olumlu ifade 1 puan, en olumsuz ifade ise 5 puan’dır. Ölçekten alınan en düşük puan 40 iken en yüksek puan 200’dür. Toplam puanın artması, kişinin vücut bölümlerinden ya da işlevinden duyduğu memnuniyetin azalmasını belirtmektedir. Toplam puanın azalması ise memnuniyetin artmasını göstermektedir [98].

Yapılan birçok çalışmada benlik saygısının sosyal fobi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Gümüş Eren, 2006; Sübaşı, 2007; Eriş, 2013; Sel, 2016). Haspolat ve Kağan’ın 2015-2016 akademik yılında Erzincan Üniversitesi öğrenim görmekte olan 750 eğitim fakültesi öğrencisine yaptığı çalışmada, üniversite öğrencilerinin benlik saygısı ve beden imajı değişkenlerinin, sosyal fobinin anlamlı düzeyde birer yordayıcıları olduğu görülmüştür [98].

3.4.4. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli: KSADS-PL (Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for school-age children-present and lifetime)

Çocuk ve ergenlerde görülen psikiyatrik bozuklukların değerlendirilmesinde çok sayıda yapılandırılmış ya da yarı yapılandırılmış görüşme çizelgesi bulunmaktadır. Bu görüşme çizelgelerinde, tanı ölçütleri soru şekline dönüştürülmüştür. Bu şekilde çocuk ve ergenlerdeki bulgular ya da yakınlarının verdiği bilgilerdeki tutarsızlıklar minimize edilir. Bu ölçeklerden biri olan K-SADS-PL'nin açılımı Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni-şimdi ve yaşamboyudur (Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for school-Age Children-present and lifetime) ve yaygın olarak kullanılmaktadır [99].

K-SADS-PL, çocuk ve ergenlerde psikiyatrik bozuklukların belirti ve bulgularını toplamak için yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur [100]. Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği değerlendirilmiş ve çocukluk çağı psikiyatrik bozukluklarının tanısında etkili olduğu bulunmuştur [101]. K-SADS-PL, çocuk ve ergenlerde klinik psikiyatrik tanımlar için tanısal görüşme araçları arasında “altın standart” olarak kabul edilir.

KSADS-PL; Major Depresyon, Distimi, Mani, Hipomani, Siklotimi, Bipolar Bozukluk, Şizoaftif Bozukluklar, Şizofreni, Şizofreniform Bozukluk, Kısa Tepkisel Psikoz, Panik Bozukluk, Agorafobi, Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu, Kaçınma Bozukluğu, Basit Fobi, Sosyal Fobi, Aşırı Anksiyete/Yaygın Anksiyete Bozukluğu, Obsesif Kompulsif Bozukluk, Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Davranım Bozukluğu, Karşı Gelme Karşıt Olma Bozukluğu, Enürezis, Enkoprezis, Anoreksiya Nervoza, Bulimiya, Geçici Tik Bozuklukları, Tourette Bozukluğu, Kronik Motor ya da Vokal Tik Bozukluğu, Alkol Kötüye Kullanımı, Madde Kötüye Kullanımı, Travma Sonrası Stres Bozukluğu ve Uyum Bozukluğu temel tanımlarını içerir.

3.5. EBEVEYNLERE KULLANILAN GEREÇLER:

3.5.1. Yaygın Anksiyete Bozukluğu-7 (YAB-7) Testi:

Yaygın anksiyete bozukluğu (YAB), en az 6 ay boyunca hemen hemen her gün ortaya çıkan birçok olay ya da etkinlik hakkında aşırı anksiyete ve gerginlik duyma, endişe ve üzüntüyü kontrol edememe durumudur. Yaşam boyu tahmini yaygınlığı %4,3 ile %5,9 aralığındadır. YAB'ın ana semptomu, hem mantıksız hem de kontrol edilemeyen spesifik

olmayan konular hakkında kronik endişedir. Bu endişeler, kişinin işine, kişilerarası ilişkilerine ve zihinsel ve fiziksel esenliğine negatif etki eder [102].

Yaygın anksiyete bozukluğu-7 (YAB-7) testi, Spitzer ve ark. tarafından 2006 yılında geliştirilmiş, yaygın anksiyete bozukluğunu değerlendiren, öz bildirimle doldurulan kısa bir testtir [103]. Ölçeğin geçerlilik ve güvenilirliği 2013 yılında Konkan ve ark. tarafından yapılmıştır [104].

Ölçek maddelerinde sorulan yaşantılar son iki hafta düşünülerek değerlendirilir. Ölçek 7 soruluk dörtlü likert, kâğıt-kalem tipi bir ölçektir. Cevap seçeneklerinde 0=hiç, 1=birçok gün, 2=günlerin yarısından fazlasında, 3=hemen hemen her gün anlamına gelmektedir. Ölçekten edinilen toplam puanlara göre değerlendirme yapılır. Toplam puan 5 ve üzerindeyse hafif, 10 ve üzerindeyse orta, 15 ve üzerindeyse ciddi anksiyete olarak değerlendirilir. Bu toplam sayılar kesme noktalarıdır. Toplam puanı 10 ve üzerinde alan hastaların, yaygın anksiyete bozukluğu tanısı için diğer yöntemlerle araştırılması ve tanının doğrulanması gerekmektedir. Toplam puan eşiği 10 olarak seçildiğinde testin YAB tanısı için duyarlılığı %89, özgüllüğü ise %82 olduğu görülür [104].

3.5.2. PHQ-9 (Hasta Sağlık Anketi) Testi

Hasta sağlık anketi, Spitzer ve ark. tarafından geliştirilen, depresyon tanısı, şiddeti ve takibinin objektif olarak yapılması için uygulanan bir ankettir. Hasta sağlık anketi-9, hasta sağlık anketinin alt ölçeğidir ve 9 sorudan oluşmaktadır. Depresyonu DSM-IV tanı kriterlerine göre taramaktadır. Soruların kısa olması, kolay uygulanabilir olması açısından diğer depresyon ölçeklerine göre avantajlıdır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği 2016 yılında Sarı ve ark. tarafından yapılmıştır.

Depresif bozuklukla ilgili olan 9 soruya cevaplar “hiçbir zaman” “haftada bazı günler” “günlerin yarısından fazlasında” “hemen hemen her gün” olmak üzere 4 lü likert tipi ölçek olarak hazırlanmıştır. 0 = Hiçbir zaman, 1 = haftada bazı günler, 2 = günlerin yarısından fazlasında, 3 = hemen hemen hergün olarak puanlanmaktadır. 1-4 arası puanlama asgari sonuçtur, 5-9 arası hafif depresyon, 10-14 arası orta derecede depresyon, 15-19 arası kısmen şiddetli depresyon, 20-27 arası şiddetli depresyondur [105] [106]. Soruların bitiminde ek olarak sorulan, mevcut sorunların günlük hayatını ne derece etkilediğine dair zorluk derecesi yorumu puanlamaya dahil edilmez, klinisyenin yorumuyla depresyon derecesi değerlendirilir.

3.5.3. Ebeveyn Stres İndeksi-Kısa Versiyon

Ebeveyn stres indeksi (ESİ), ebeveyn-çocuk ilişkisindeki stresi ve derecesini ölçmek için tasarlanmıştır. Ölçeğin Türkçe geçerlik güvenirlik çalışması Çekiç ve ark. Tarafından 2015 yılında yapılmıştır. ESİ-kısa form, 36 sorudan oluşmaktadır, uzun formunda ise 120 soru vardır. Bu çalışmada kısa form kullanılmıştır. Bu ölçekteki ilk 12 soru ebeveynin stresini, 13-24.sorular ebeveyn çocuk etkileşiminde bozulma, 25-36.sorular çocukla ilgili zorlukların (zor çocuk) değerlendirmesini yapar. Soruları doldurmadan önce ebeveyne, soruları okuduğunda üzerinde uzun düşünmeden onda uyandırdığı ilk tepki ile cevap vermesi önerilir. Cevaplar “1 = hiçbir şekilde katılmıyorum”, “2 = katılmıyorum”, “3= emin değilim”, “4 =katılıyorum”, “5=tamamen katılıyorum” şeklindedir. İndeksin bütünündeki toplam puanlama ebeveyn stresi hakkında değerlendirme sağlar [107].

3.5.4. Güçler Güçlükler Anketi (GGA)

Güçler güçlükler anketi, çocuk ve ergenlerdeki davranışsal ve duygusal sorunları taramak için kullanılan, İngiliz psikiyatrist Robert Goodman tarafından 1997’de geliştirilmiş bir ölçektir. Türkçe geçerlilik ve güvenirliği Güvenir ve ark. tarafından 2008 yılında yapılmıştır. Ölçek 25 sorudan oluşmaktadır, bu soruların bazıları olumlu bazıları ise olumsuz davranış özelliklerini sorgular. Dikkat Eksikliği ve Aşırı Hareketlilik, Davranış Sorunları, Duygusal Sorunlar, Akran Sorunları ve Sosyal Davranışlar olarak beş alt başlıkta toplanmıştır. Cevaplar “0=Doğru değil”, “1=Kısmen Doğru”, “2=Kesinlikle Doğru” olarak işaretlenip, puanlanmaktadır. Her alt başlığın puanı kendi içinde toplanabilmektedir [108].

3.6. İSTATİSTİKSEL METOD

İstatistik analizler R yazılımı (versiyon 4.2.0) ile yapıldı (R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, Available online: <http://www.r-project.org/>). Genel istatistik analizlerde gsummary v1.6.0 ve rstatix v0.7.0 paketlerinden yararlanıldı [109] [110].Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile Q-Q plot ve histogram grafikleri ile denetlendi. Sürekli değişkenler ortanca (min-maks veya 25.-75. çeyrek) ve ortalama $\pm$ standart sapma olarak belirtildi. Kategorik değişkenler frekans (yüzde) ile gösterildi. Sürekli verilerin analizi, normal dağılmadığından Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Kategorik veriler gözlem sayıları yeterli olduğunda Pearson Ki-kare testi ile, yetersiz olduğunda Fisher’in kesin testi ile değerlendirildi. Sürekli verilerin aralarındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Yapılan tüm analizler için $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Tablo 4.1: Çalışmadaki Hasta Gruplarının Tanımlanması

Özellikler ¹	Tüm Hastalar N = 73 (%) ²
Cinsiyet gelişim bozukluğu	40 (55)
46, XX	19 (48)
Klasik KAH	18 (94,7)
KAH hastalık kontrolü	
Kontrolsüz	14 (78)
Kontrollü	4 (22)
Ovotestiküler CGB	1 (5,3)
46, XY	5 (12)
3B HSD	3 (60)
CAİS	1 (20)
17 HSD	1 (20)
Seks Kromozom CGB	16 (40)
Turner sendromu	11 (69)
Klinefelter sendromu	5 (31)
Kontrol grubu³	33 (45)

¹ KAH: Konjenital adrenal hiperplazi; CYP21A2: Steroid 21-hidroksilaz geni; CGB: Cinsiyet gelişim bozukluğu; 3B HSD: 3 beta hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği; TADS: Tam androjen duyarsızlığı; 17 HSD: 17 hidroksistireoid dehidrojenaz eksikliği

² n (%)

³ Kontrol grubu Tip 1 DM tanılı hastalardan oluşmaktadır

Çalışmaya 73 katılımcı dahil edildi. Katılımcılar Cinsiyet Gelişim Bozukluğu (CGB) grubu ve Tip 1 Diabetes Mellitus (DM) kontrol grubu olarak 2 gruptan oluşmaktaydı. CGB grubu 46, XX, 46, XY ve Seks Kromozomu CGB olarak 3 ana grupta incelendi. CGB grubu hastalarından 19 (%48) hasta 46, XX, 5 (%12) hasta 46, XY ve 16 (%40) hasta seks kromozom CGB idi. 19 46, XX hastasının 18 (%94,74)'i klasik konjenital adrenal hiperplazi (KAH) iken 1 (%5,3)'i ovotestiküler CGB idi. Klasik KAH olan 14 (%78) hastanın kontrolsüz KAH'ı mevcutken, 4 (%22) hastanın kontrollü KAH'ı mevcuttu. 5 46, XY hastasının 3 (%60)'ü 3 beta hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği (3B HSD), 1 (%20)'i komplet androjen duyarsızlığı (CAİS) ve 1 (%20)'i 17 hidroksistireoid dehidrojenaz eksikliği (17 HSD) hastasıydı. 16 seks kromozom CGB hastasının 11 (%69)'i Turner sendromu iken, 5 (%31)'i Klinefelter sendromuydu. 33 (%42) hasta kontrol grubuydu ve Tip 1 diyabet hastalarından seçilmişti.

Tablo 4.2: CGB Tanılı Hastaların ve Tip 1 DM Kontrol Grubunun Genel Özellikleri

Özellikler	CGB Tanılı Hastalar N = 40	Kontrol Grubu N = 33	p-değeri
Yaş			0,123
Ortalama $\pm$ ss	15,52 $\pm$ 2,02	14,89 $\pm$ 1,79	
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	15,62 (14,21-17,43)	15,00 (13,70-16,30)	
Yetiştirilen cinsiyet, n (%)			0,302
Kadın	31 (78)	22 (67)	
Erkek	9 (22)	11 (33)	
Anne yaşı			0,627
Ortalama $\pm$ ss	43 $\pm$ 8	41,9 $\pm$ 6,2	
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	42 (38-49)	41,0 (38,0-46,0)	
Baba yaşı			0,752
Ortalama $\pm$ ss	46 $\pm$ 7	46,1 $\pm$ 6,6	
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	45 (40-51)	45,0 (42,0-50,0)	
Doğumda ambigu genitalite, n (%)	13 (32)	0 (0)	
Ürogenital cerrahi, n (%)	13 (32)	0 (0)	
Cerrahi yaşı			
Ortalama $\pm$ ss	3,21 $\pm$ 2,99	-	
Ortanca (25.-75. çeyrekler)	2,25 (1,56-3,75)	-	
DSM-5'e göre cinsiyet disforisi, n (%)	4 (10)	0 (0)	

Katılımcıların genel özellikleri Tablo 4.2’de verilmiştir. CGB tanılıların yaş ortalaması $15,52 \pm 2,02$, ortancası $15,62$ ($14,21-17,43$) iken, kontrol grubunun yaş ortalaması $14,89 \pm 1,79$, ortancası $15,00$ ($13,70-16,30$) idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0,123$). CGB tanılıların 9’u (%22) erkek cinsiyette, 31’i (%78) kadın cinsiyette yetiştirilmişti. Kontrol grubunun 11’i (%33) erkek, 22’si (%67) kadındı. İki grup arasında fark anlamlı değildi ($p= 0,302$). CGB’lilerin anne yaşı ortalaması 43 ± 8 , ortancası 42 ($38-49$) iken, kontrol grubunun anne yaşı ortalaması $41,9 \pm 6,2$, ortancası $41,0$ ($38,0-46,0$) ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0,627$). CGB’lilerin baba yaşı ortalaması 46 ± 7 , ortancası 45 ($40-51$) iken, kontrol grubunun baba yaşı ortalaması $46,1 \pm 6,6$, ortancası $45,0$ ($42,0-50,0$) idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0,752$). CGB’lilerin 13’ünde (%32) doğumda ambigu genitalite tanısı vardı ve 13’ü (%32) ürogenital cerrahi geçirmişti. Kontrol grubunda cinsiyet gelişim bozukluğu, ambigu genitalite ve ürogenital cerrahi öyküsü yoktu. Çalışmada CGB’lilerin 4’ü (%10) DSM-5’e göre cinsiyet disforisi (CD) tanısı aldı. Tip 1 DM’den oluşan kontrol grubunda CD tanısı alan yoktu.

Tablo 4.3: CGB'lilerin ve Tip1 DM Kontrol Grubunun Şimdiki Psikopatolojilerinin Dağılımı

	CGB Grubu	Kontrol Grubu
Psikopatolojiler	N = 40¹	N = 33¹
Depresif bozukluk	4 (10)	3 (9.1)
Mani	0 (0)	0 (0)
Psikoz	0 (0)	0 (0)
Panik bozukluk	1 (2.5)	0 (0)
Ayrılık anksiyetesi	1 (2.5)	1 (3.0)
Sosyal fobi	7 (18)	4 (12)
Özgül fobiler	8 (20)	7 (21)
Yaygın anksiyete bozukluğu	0 (0)	6 (18)
Obsesif kompulsif bozukluk	2 (5.0)	1 (3.0)
Enürezis	3 (7.5)	0 (0)
Enkoprezis	0 (0)	0 (0)
Anokreksiye nervoza	0 (0)	1 (3.0)
Bulimiya nervoza	0 (0)	0 (0)
DEHB	8 (20)	3 (9.1)
Karşıt olma/gelme bozukluğu	2 (5.0)	1 (3.0)
Davranım bozukluğu	2 (5.0)	1 (3.0)
Tik bozukluğu	3 (7.5)	1 (3.0)

Tablo 4.3'te CGB'lilerin ve kontrol grubunun şimdiki psikopatolojilerinin dağılımları gösterilmiştir. CGB'liler açısından bakıldığında: 4 (%10) hastada depresif bozukluk, 1 (%2,5) hastada panik bozukluk, 1 (%2,5) hastada ayrılık anksiyetesi, 7 (%18) hastada sosyal fobi, 8 (%20) hastada özgül fobiler, 2 (%5,0) hastada obsesif kompulsif bozukluk, 3 (%7,5) hastada enürezis, 8 (%20) hastada DEHB, 2 (%5,0) hastada karşıt olma/gelme bozukluğu, 2 (%5,0) hastada davranım bozukluğu, 3 (%7,5) hastada tik bozukluğu mevcuttu. Kontrol grubu hastalar açısından bakıldığında: 3 (%9,1) hastada depresif bozukluk, 1 (%3,0) hastada ayrılık anksiyetesi, 4 (%12) hastada sosyal fobi, 7 (%21) hastada özgül fobiler, 6 (%18) hastada yaygın anksiyete bozukluğu, 1 (%3,0) hastada obsesif kompulsif bozukluk, 1 (%3,0) hastada anokreksiye nervoza, 3 (%9,1) hastada DEHB, 1 (%3,0) hastada karşıt olma/gelme bozukluğu, 1 (%3,0) hastada davranım bozukluğu, 1 (%3,0) hastada tik bozukluğu mevcuttu.

Tablo 4.4: CGB'lilerin ve Tip1 DM Kontrol Grubunun Geçmiş Psikopatolojilerinin Dağılımı

	CGB Grubu	Kontrol Grubu
Psikopatolojiler	N = 40¹	N = 33¹
Depresif bozukluk	5 (12)	0 (0)
Mani	0 (0)	0 (0)
Psikoz	0 (0)	0 (0)
Panik bozukluk	0 (0)	1 (3.0)
Ayrılık anksiyetesi	1 (2.5)	0 (0)
Sosyal fobi	2 (5.0)	2 (6.1)
Özgül fobiler	4 (10)	7 (21)
Yaygın anksiyete bozukluğu	0 (0)	0 (0)
Obsesif kompulsif bozukluk	0 (0)	1 (3.0)
Enürezis	7 (18)	0 (0)
Enkoprezis	1 (2.5)	0 (0)
Anokreksiye nervoza	0 (0)	1 (3.0)
Bulimiya nervoza	1 (2.5)	0 (0)
DEHB	4 (10)	1 (3.0)
Karşıt olma/gelme bozukluğu	0 (0)	1 (3.0)
Davranım bozukluğu	0 (0)	0 (0)
Tik bozukluğu	3 (7.5)	1 (3.0)

Tablo 4.4'te CGB'lilerin ve Tip 1 DM kontrol grubunun geçmiş psikopatolojilerinin dağılımları hasta gruplarına göre gösterilmiştir. CGB grubu hastaların %70'inde bir psikiyatrik bozukluk vardı. CGB hastalar açısından bakıldığında: 5 (%12) hastada depresif bozukluk, 1 (%2,5) hastada ayrılık anksiyetesi, 2 (%5,0) hastada sosyal fobi, 4 (%10) hastada özgül fobiler, 7 (%18) hastada enürezis, 1 (%2,5) hastada enkoprezis, 1 (%2,5) hastada bulimiya nervoza, 4 (%10) hastada DEHB, 3 (%7,5) hastada tik bozukluğu mevcuttu. Kontrol grubu hastalar açısından bakıldığında: 1 (%3,0) hastada panik bozukluk, 2 (%6,1) hastada sosyal fobi, 7 (%21) hastada özgül fobiler, 1 (%3,0) hastada obsesif kompulsif bozukluk, 1 (%3,0) hastada anokreksiye nervoza, 1 (%3,0) hastada DEHB, 1 (%3,0) hastada karşıt olma/gelme bozukluğu, 1 (%3,0) hastada tik bozukluğu mevcuttu.

Tablo 4.5: CGB Tanılı Hastalarda Utrecht Cinsiyet Disforisi Ölçeğinin (UCDÖ) Sosyodemografik Özellikler Açısından Karşılaştırılması

Özellikler	Toplam UCDÖ puanı ¹	p-değeri
Tanı yaşı		0,661 ²
<4	17,0 (14,0-29,0)	
≥4	20,0 (16,5-23,5)	
Yetiştirilen cinsiyet		0,158 ²
Kadın	20,0 (16,0-25,0)	
Erkek	16,0 (14,0-20,0)	
Ebeveynlerde akrabalık		0,719 ²
Yok	19,0 (16,0-23,0)	
Var	17,0 (13,5-25,5)	
Ailede benzer hastalık		0,727 ²
Yok	19,0 (16,0-23,5)	
Var	19,5 (13,5-24,2)	
Yenidoğan YBÜ yatış öyküsü		0,166 ²
Yok	20,0 (16,0-25,0)	
Var	16,5 (15,2-17,8)	

¹ Ortanca (25.-75. çeyrekler)

² Mann Whitney U test

UCDÖ: Utrecht Cinsiyet Disforisi Ölçeği

CGB tanılı hastalarda utrecht cinsiyet disforisi ölçeğinin (UCDÖ) sosyodemografik özellikler açısından karşılaştırılması Tablo 4.5'te verilmiştir. Tanı yaşı 4'ten küçük olanlarda UCDÖ ortanca puanı 17,0 (14,0-29,0) 4 ve daha büyük olanlarda 20,0 (16,5-23,5) idi ve iki grup arasında fark anlamlı değildi (p=0,661). Yetiştirildiği cinsiyet kadın olanlarda UCDÖ ortanca puanı 20,0 (16,0-25,0) erkek olanlarda 16,0 (14,0-20,0) idi ve iki grup arasında fark anlamlı değildi (p=0,158). Ebeveynlerde akrabalık olanlarda UCDÖ ortanca puanı 17,0 (13,5-25,5) olmayanlarda 19,0 (16,0-23,0) idi ve iki grup arasında fark anlamlı değildi (p=0,719). Ailede benzer hastalık olanlarda UCDÖ ortanca puanı 19,5 (13,5-24,2) olmayanlarda 19,0 (16,0-23,5) idi ve iki grup arasında fark anlamlı değildi (p=0,727). Yenidoğan YBÜ yatış öyküsü olanlarda UCDÖ ortanca puanı 16,5 (15,2-17,8) olmayanlarda 20,0 (16,0-25,0) idi ve iki grup arasında fark anlamlı değildi (p=0,166).

Tablo 4.6: CGB Tanılı Hastalarda Utrecht Cinsiyet Disforisi Ölçeğinin Klinik Bulgular Açısından Karşılaştırılması

Özellikler	Toplam UCDÖ puanı ¹	p-değeri
Doğumda ambigu genitalite		0,728 ²
Yok	20,0 (16,0-24,5)	
Var	17,0 (14,0-24,0)	
Ürogenital cerrahi		0,728 ²
Yok	20,0 (16,0-24,5)	
Var	17,0 (14,0-24,0)	
Klitteromegali		0,529 ²
Yok	19,0 (16,5-25,0)	
Var	23,0 (16,0-28,0)	
Hirsutizm		0,256 ²
Yok	19,0 (16,0-24,2)	
Var	24,0 (17,0-33,0)	
Ses kalınlaşması		0,920 ²
Yok	20,0 (17,0-25,0)	
Var	20,0 (14,5-32,2)	
DSM-5'e göre cinsiyet disforisi		0,168 ²
Yok	18,5 (16,0-23,2)	
Var	29,5 (21,2-36,5)	
KSADS içselleştirilme		0,148 ²
Yok	17,0 (14,0-20,0)	
Var	20,0 (16,5-25,5)	
KSADS dışsallaştırma		0,412 ²
Yok	17,5 (16,0-23,2)	
Var	22,0 (15,5-28,2)	

¹ Ortanca (25.-75. çeyrekler)

² Mann Whitney U test

CGB tanılı hastalarda utrecht cinsiyet disforisi ölçeğinin (UCDÖ) klinik bulgular açısından karşılaştırılması Tablo 4.6'da verilmiştir. Doğumda ambigu genitalite olanlarda UCDÖ ortanca puanı 17,0 (14,0-24,0) olmayanlarda 20,0 (16,0-24,5) idi ve iki grup arasında fark anlamlı değildi (p=0,728). Ürogenital cerrahi geçirenlerde UCDÖ ortanca puanı 17,0 (14,0-24,0) olmayanlarda 20,0 (16,0-24,5) idi ve iki grup arasında fark anlamlı değildi (p=0,728). Klitteromegali olanlarda UCDÖ ortanca puanı 23,0 (16,0-28,0) olmayanlarda 19,0 (16,5-25,0) idi ve iki grup arasında fark anlamlı değildi (p=0,529). Hirsutizm olanlarda UCDÖ ortanca puanı 24,0 (17,0-33,0) olmayanlarda 19,0 (16,0-24,2) idi ve iki grup arasında fark anlamlı değildi (p=0,256). Ses kalınlaşması olanlarda UCDÖ ortanca puanı 20,0 (14,5-32,2) olmayanlarda 20,0 (17,0-25,0) idi ve iki grup arasında fark anlamlı değildi (p=0,920). DSM-5'e göre CD tanısı olanlarda UCDÖ ortanca puanı 29,5 (21,2-36,5) olmayanlarda 18,5 (16,0-23,2) idi ve iki grup arasında fark anlamlı değildi (p=0,168). KSADS içselleştirilme tanısı olanlarda UCDÖ ortanca puanı 20,0 (16,5-25,5) olmayanlarda 17,0 (14,0-20,0) idi ve iki grup arasında fark anlamlı değildi (p=0,148). KSADS dışsallaştırma tanısı olanlarda UCDÖ ortanca puanı 22,0 (15,5-28,2) olmayanlarda 17,5 (16,0-23,2) idi ve iki grup arasında fark anlamlı değildi (p=0,412).

Tablo 4.7: CGB Tanılı Hastalarda Cinsiyet Disforisi Tanısı Alan ve Almayan Hastaların Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Özellikler	Cinsiyet Disforisi		p-değeri
	Yok, N = 36 ¹	Var, N = 4 ¹	
Yetiştirilen cinsiyet			0,557 ²
Kadın	27 (75)	4 (100)	
Erkek	9 (25)	0 (0)	
Yaş	15,78 (14,07-17,43)	15,41 (15,23-16,12)	0,701 ³
Tanı yaşı	6,3 (0,0-9,2)	0,0 (0,0-0,0)	0,017³
Kaç yıldır hasta	8,0 (5,0-14,7)	15,4 (15,2-16,4)	0,024³
Anne yaşı	41 (38-44)	50 (48-54)	0,032³
Anne doğum yaşı	25 (22-29)	34 (32-39)	0,035²
Baba yaşı	45 (40-50)	50 (47-54)	0,110 ³
Ebeveynlerde akrabalık	12 (35)	3 (75)	0,280 ²
Yenidoğan YBÜ yatış öyküsü	3 (8,8)	1 (25)	0,372 ²

¹ n (%); Ortanca (25.-75. çeyrekler)

² Fisher'in kesin testi

³ Mann Whitney U test

CGB tanılı hastalarda cinsiyet disforisi (CD) tanısı alan ve almayan hastaların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 4.7'de verilmiştir. CD tanısı alan 4 (%100) hastanın tamamı kadın cinsiyette yetiştirilmişti. CD olanlarda yaş ortancası 15,41 (15,23-16,12) iken, olmayanlarda 15,78 (14,07-17,43) idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0,701). CD olanlarda tanı yaşı ortancası 0,0 iken, olmayanlarda 6,3 (0,0-9,2) idi ve iki grup arasındaki fark anlamlıydı (p=0,017). CD olanların hastalık süresi ortancası 15,4 (15,2-16,4) iken, olmayanların 8,0 (5,0-14,7) idi ve iki grup arasındaki fark anlamlıydı (p=0,024). CD olanlarda anne yaşı ortancası 50 (48-54) iken, olmayanlarda 41 (38-44) idi ve iki grup arasındaki fark anlamlıydı (p=0,032). CGB hastaları içinde annenin doğum yaşı ortancası CD tanısı olanlarda 34 (32-39) iken olmayanlarda 25 (22-29) idi ve iki grup arasındaki fark anlamlıydı (p=0,035). CD olanlarda baba yaşı ortancası 50 (47-54) iken, olmayanlarda 45 (40-50) idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0,110). CD olan 3 (%75) hastanın ebeveynlerinde akrabalık varken, CD olmayan 12 (%35) hastanın ebeveynlerinde akrabalık vardı ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0,280). CD olan 1 (%25) hastanın yenidoğan YBÜ yatış öyküsü varken, CD olmayan 3 (%8,8) hastanın yenidoğan YBÜ yatış öyküsü vardı ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0,372).

Tablo 4.8: Klasik KAH Tanılı 46, XX Hastalarda Cinsiyet Disforisi Tanısı Alan ve Almayan Hastaların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Özellikler	Cinsiyet Disforisi		
	Yok, N = 14 ¹	Var, N = 4 ¹	p-değeri
Doğumda ambigu genitale	6 (43)	4 (100)	0,092 ²
Ürogenital cerrahi	6 (43)	4 (100)	0,092 ²
Cerrahi yaşı	2,75 (1,94-4,25)	1,75 (1,35-2,19)	0,147 ³
Kliteromegali	5 (36)	4 (100)	0,082 ²
Hirşutizm	4 (29)	3 (75)	0,245 ²
Ses kalınlaşması	2 (14)	4 (100)	0,005²
KSADS içselleştirilme	7 (54)	2 (50)	0,999 ²
KSADS dışsallaştırma	3 (23)	3 (75)	0,099 ²

¹ n (%); Ortanca (25.-75. çeyrekler)

² Fisher'in kesin testi

³ Mann Whitney U test

KAH tanılı hastalarda CD tanısı alan ve almayan hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 4.8'de verilmiştir. Ambigus genitale olan hastaların 4'ünde (%100) CD varken, 6'sında (%43) CD yoktu ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0,092). Ürogenital cerrahi öyküsü olan hastaların 4'ünde CD varken, 6'sında (%43) CD yoktu ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0,092). CD olanlarda cerrahi yaşı ortancası 1,75 (1,35-2,19) iken, olmayanlarda 2,75 (1,94-4,25) idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0,147). CD olan hastaların tamamında (%100) kliteromegali vardı (p=0,004). CD olan 3 (%75) hastanın hirşutizmi varken, 4 (%29) CD olmayan hastanın hirşutizm vardı ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0,245). CD olan 4 (%100) hastanın ses kalınlaşması varken, CD olmayan 2 (%14) hastanın ses kalınlaşması vardı ve iki grup arasındaki fark anlamlıydı (p=0,005). CD olan 2 (%50) hastanın KSADS içselleştirilme tanısı varken, CD olmayan 7 (%54) hastanın KSADS içselleştirme tanısı vardı ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0,999). CD olan 3 (%75) hastanın KSADS dışsallaştırma tanısı varken, CD olmayan 3 (%23) hastanın KSADS dışsallaştırma tanısı vardı ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0,099).

Tablo 4.9: Klasik KAH Tanılı 46, XX Hastalarla CGB tanılı Hastaların Utrecht Cinsiyet Disforisi Ölçeği (UCDÖ) Puanı ve Cinsiyet Disforisi Tanısı Alma Açısından Karşılaştırılması

Özellikler	Klasik KAH		
	Diğer CGB, N = 22 ¹	Klasik KAH, N = 18 ¹	p-değeri
Toplam UCDÖ puanı	17,5 (16,0-20,8)	21,5 (14,5-27,5)	0,236 ²
DSM-5'e göre cinsiyet disforisi	0 (0)	4 (22)	0,033³

¹ Ortanca (25.-75. çeyrekler); n(%)

² Mann Whitney U test

³ Fisher'in kesin testi

Klasik KAH tanılı 46, XX hastalarla CGB tanılı hastaların Utrecht cinsiyet disforisi ölçeği (UCDÖ) ve cinsiyet disforisi tanısı alma açısından karşılaştırılması Tablo 4.9'da verilmiştir. Klasik KAH olanlarda UCDÖ toplam puan ortancası 21,5 (14,5-27,5) iken, olmayanlarda 17,5 (16,0-20,8) idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0,236$). 4 (%22) klasik KAH olan hastanın DSM-5'e göre CD varken, KAH dışı CGB'lerde CD yoktu ($p=0,033$).

Tablo 4.10: CGB Tanılı Hastalarda Ambigus Genitale Olanlarla Olmayanların Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

Özellikler	Ambigus Genitale		
	Yok, N = 27 ¹	Var, N = 13 ¹	p-değeri
Toplam UCDÖ puanı	20,0 (16,0-24,5)	17,0 (14,0-24,0)	0,728 ²
Toplam BİÖ puanı	148 (128-180)	154 (134-175)	0,840 ²
Toplam YAB puanı	3,00 (3,00-5,00)	5,00 (3,00-5,50)	0,527 ²
Toplam PHQ puanı	4,5 (3,0-8,5)	5,0 (2,8-6,8)	0,704 ²
Toplam GGA puanı	21,0 (20,0-24,0)	25,5 (22,5-27,0)	0,128 ²
Toplam ESİ puanı	85 (52-96)	49 (40-85)	0,141 ²
ESİ 1-12 sorular arası puanı toplamı	29 (17-36)	22 (13-32)	0,219 ²
ESİ 13-24 sorular arası puanı toplamı	21 (12-30)	18 (12-24)	0,427 ²
ESİ 25-36 sorular arası puan toplamı	24 (20-30)	18 (12-27)	0,085 ²

¹ Ortanca (25.-75. çeyrekler)

² Mann Whitney U test

CGB tanılı hastalarda ambigus genitale olan ve olmayanların ölçek puanlarının karşılaştırılması Tablo 4.10'da verilmiştir. Ambigus genitale olan hastalarda toplam UCDÖ puanı ortancası 17,0 (14,0-24,0) iken, olmayanlarda 20,0 (16,0-24,5) idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0,728$). Ambigus genitale olan hastalarda toplam beden imaj ölçeği (BİÖ) puanı ortancası 154 (134-175) iken, olmayanlarda 148 (128-180) idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0,840$). Ambigus genitale olan hastalarda toplam yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) puanı ortancası 5,00 (3,00-5,50) iken, olmayanlarda 3,00 (3,00-5,00) idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0,527$). Ambigus genitale olan hastalarda toplam hasta sağlık anketi (PHQ) puanı ortancası 5,0 (2,8-6,8) iken, olmayanlarda 4,5 (3,0-8,5) idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0,704$). Ambigus genitale olan hastalarda toplam güçler güçlükler anketi (GGA) puanı ortancası 25,5 (22,5-27,0) iken, olmayanlarda 21,0 (20,0-24,0) idi ve iki grup arasındaki

fark anlamlı değildi ($p=0,128$). Ambigus genitale olan hastalarda toplam ebeveyn stres indeksi (ESİ) puanı ortancası 49 (40-85) iken, olmayanlarda 85 (52-96) idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0,141$). Ambigus genitale olan hastalarda ESİ 1-12. sorular (ebeveyn stresi) puanı toplamı ortancası 22 (13-32) iken, olmayanlarda 29 (17-36) idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0,219$). Ambigus genitale olan hastalarda ESİ 13-24. sorular (ebeveyn çocuk etkileşim sorunu) puanı toplamı ortancası 18 (12-24) iken, olmayanlarda 21 (12-30) idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0,427$). Ambigus genitale olan hastalarda ESİ 25-36. sorular (zor çocuk) puanı toplamı ortancası 18 (12-27) iken, olmayanlarda 24 (20-30) idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0,085$).

Tablo 4.11: CGB Tanılı Hastalarla, Kontrol Grubunun Psikopatolojiler, Hasta ve Ebeveyn Ölçek Puanlarının Karşılaştırması

Özellikler	Tanı Grupları		p-değeri
	CGB, N = 40 ¹	Kontrol, N = 33 ¹	
DSM-5'e göre cinsiyet disforisi	4 (10)	0 (0)	0,122 ²
KSADS içselleştirilme	19 (53)	15 (45)	0,543 ³
KSADS dışsallaştırma	8 (22)	4 (12)	0,269 ³
Toplam UCDÖ puanı	19 (16-24)	17 (14-25)	0,331 ⁴
Toplam BİÖ puanı	151 (130-179)	132 (122-154)	0,011⁴
Toplam YAB puanı	3,0 (3,0-5,0)	5,0 (2,5-8,0)	0,252 ⁴
Toplam PHQ puanı	5,0 (3,0-8,5)	6,0 (4,0-8,0)	0,192 ⁴
Toplam GGA puanı	22,0 (20,0-26,5)	23,0 (19,0-25,8)	0,953 ⁴
Toplam ESİ puanı	74 (46-92)	72 (54-98)	0,550 ⁴
ESİ 1-12 sorular arası puanı toplamı	26 (16-35)	27 (21-34)	0,693 ⁴
ESİ 13-24 sorular arası puanı toplamı	20 (12-29)	21 (15-29)	0,366 ⁴
ESİ 25-36 sorular arası puanı toplamı	22 (15-30)	28 (20-36)	0,113 ⁴

¹ n(%); Ortanca (25.-75. çeyrekler)

² Fisher'in kesin testi

³ Pearson Ki-kare testi

⁴ Mann Whitney U test

CGB tanılı hastalarla, kontrol grubunun psikopatolojiler, hasta ve ebeveyn ölçek puanlarının karşılaştırılması Tablo 4.11'de verilmiştir. CGB olan 4 (%10) hastanın DSM-5'e göre cinsiyet disforisi varken, kontrol hastalarında CD tanısı alan yoktu ($p=0,122$). CGB olan 19 (%53) hastanın KSADS içselleştirilme tanısı varken, kontrol hastalarında bu sayı 15 (%45) olarak görüldü ve iki grup arasında fark anlamlı değildi ($p=0,543$). CGB olan 8 (%22) hastanın KSADS dışsallaştırma tanısı varken, kontrol hastalarında bu sayı 4 (%12) olarak görüldü ve iki grup arasında fark anlamlı değildi ($p=0,269$). CGB olan hastalarda toplam UCDÖ puanı ortancası 19 (16-24) iken, kontrol hastalarında 17 (14-25) idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0,331$). CGB olan hastalarda toplam beden imaj ölçeği (BİÖ) puanı ortancası 151 (130-179) iken, kontrol hastalarında 132 (122-154) idi ve iki grup arasındaki fark anlamlıydı ($p=0,011$). CGB olan hastalarda toplam yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) puanı ortancası 3,0 (3,0-5,0) iken, kontrol

hastalarında 5,0 (2,5-8,0) idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0,252$). CGB olan hastalarda toplam hasta sağlık anketi (PHQ) puanı ortancası 5,0 (3,0-8,5) iken, kontrol hastalarında 6,0 (4,0-8,0) idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0,192$). CGB olan hastalarda toplam güçler güçlükler anketi (GGA) puanı ortancası 22,0 (20,0-26,5) iken, kontrol hastalarında 23,0 (19,0-25,8) idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0,953$). CGB olan hastalarda toplam ebeveyn stres indeksi (ESİ) puanı ortancası 74 (46-92) iken, kontrol hastalarında 72 (54-98) idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0,550$). CGB olan hastalarda ESİ 1-12. sorular (ebeveyn stresi) puanı toplamı ortancası 26 (16-35) iken, kontrol hastalarında 27 (21-34) idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0,693$). CGB olan hastalarda ESİ 13-24. sorular (ebeveyn çocuk etkileşim sorunu) puanı toplamı ortancası 20 (12-29) iken, kontrol hastalarında 21 (15-29) idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0,366$). CGB olan hastalarda ESİ 25-36. sorular (zor çocuk) puanı toplamı ortancası 22 (15-30) iken, kontrol hastalarında 28 (20-36) idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0,113$).

Tablo 4.12: CGB Tanılı Hastalarda Utrecht Cinsiyet Disforisi Ölçeğiyle Yaş Verilerinin Karşılaştırması

Parametreler	Toplam UCDÖ puanı
Yaş	-0,41 $p=0,008$
Anne yaşı	-0,043 $p=0,814$
Baba yaşı	-0,061 $p=0,742$
Tanı yaşı	-0,042 $p=0,797$
Kaç yıldır hasta	-0,09 $p=0,581$
Operasyon yaşı	-0,14 $p=0,628$

Spearman Korelasyon (<0.25 çok zayıf ilişki; 0.26-0.49 zayıf ilişki; 0.50-0.69 orta ilişki; 0.70-0.89 yüksek ilişki; 0.90-1.0 çok yüksek ilişki)

CGB tanılı hastalarda UCDÖ ile yaş verilerinin karşılaştırılması Tablo 4.12’de verilmiştir. Hasta yaşı ile UCDÖ puanı arasında negatif yönlü zayıf bir ilişki saptanırken ($r=-0,41$, $p=0,008$), anne yaşı, baba yaşı, tanı yaşı, hastalık süresi ve operasyon yaşı ile UCDÖ puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.13: Klasik KAH Hastaları ile Turner Sendrom Tanılı Hastaların Utrecht Cinsiyet Disforisi Ölçeğinin Karşılaştırılması

Özellikler	Tanılar		
	Klasik KAH, N = 18 ¹	Turner sendromu, N = 11 ¹	p-değeri
Toplam UCDÖ puanı	22 (14-28)	19 (17-22)	0,589 ³

¹ n (%); Ortanca (25.-75. çeyrekler)

² Fisher'in kesin testi

³ Mann Whitney U test

Klasik KAH hastaları ile Turner sendrom tanılı hastaların UCDÖ karşılaştırılması Tablo 4.13'de verilmiştir. Klasik KAH olanlarda UCDÖ toplam puan ortancası 22 (14-28) iken, Turner sendromu olanlarda 19 (17-22) idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0,589).

Tablo 4.14: 46, XY ile Klinefelter Sendrom Tanılı Hastaların Cinsiyet Disforisi ve Utrecht Cinsiyet Disforisi Ölçeğinin Karşılaştırılması

Özellikler	Tanılar		
	46, XY, N = 5 ¹	Klinefelter sendromu, N = 5 ¹	p-değeri
DSM-5'e göre cinsiyet disforisi	0 (0)	0 (0)	
Toplam UCDÖ puanı	16,0 (12,0-19,0)	17,0 (16,0-20,0)	0,599 ²

¹ n(%); Ortanca (25.-75. çeyrekler)

² Mann Whitney U test

46, XY ile Klinefelter sendrom tanılı hastaların cinsiyet disforisi ve UCDÖ karşılaştırılması Tablo 4.14'de verilmiştir. Hem 46, XY, hem Klinefelter hastalarında cinsiyet disforisi tanısı alan hasta yoktu. 46, XY olanlarda UCDÖ toplam puan ortancası 16,0 (12,0-19,0) iken, Klinefelter sendromu olanlarda 17,0 (16,0-20,0) idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0,599).

Tablo 4.15: CGB Tanılı Hastalarda Utrecht Cinsiyet Disforisi Ölçeği ile Diğer Ölçeklerin İlişkisi

Parametreler	Toplam UCDÖ puanı
Toplam BİÖ	-0,28 p=0,08
Toplam YAB	0,29 p=0,116
Toplam PHQ	0,02 p=0,906
Toplam GGA	0,21 p=0,233
Toplam ESİ	0,25 p=0,114
ESİ 1-12	0,31 p=0,055
ESİ 13-24	0,18 p=0,268
ESİ 25-36	0,25 p=0,117

Spearman Korelasyon (<0.25 çok zayıf ilişki; 0.26-0.49 zayıf ilişki; 0.50-0.69 orta ilişki; 0.70-0.89 yüksek ilişki; 0.90-1.0 çok yüksek ilişki)

CGB tanılı hastalarda UCDÖ ile diğer ölçeklerin ilişkisi Tablo 4.15'te verilmiştir. Toplam BİÖ, YAB, PHQ, GGA, ESİ, ESİ 1-12. sorular, ESİ 13-24. sorular, ESİ 24-36. sorular puanları ile UCDÖ puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.16: Tüm Hastaların, CGB Grubunun ve Kontrol Grubunun Beden İmaj Ölçeği İle Ebeveyn Ölçeklerinin Karşılaştırılması

Ölçekler	Tüm Hastalar Toplam BİÖ	CGB Grubu Toplam BİÖ	Kontrol Grubu Toplam BİÖ
Toplam YAB	-0,028 $p=0,827$	-0,34 $p=0,061$	0,28 $p=0,13$
Toplam PHQ	-0,25 $p=0,034$	-0,31 $p=0,056$	-0,032 $p=0,862$
Toplam GGA	-0,2 $p=0,117$	-0,1 $p=0,561$	-0,3 $p=0,104$
Toplam ESİ	-0,26 $p=0,029$	-0,42 $p=0,008$	0,016 $p=0,933$
ESİ 1-12	-0,22 $p=0,06$	-0,4 $p=0,011$	0,13 $p=0,485$
ESİ 13-24	-0,28 $p=0,019$	-0,36 $p=0,023$	-0,043 $p=0,825$
ESİ 25-36	-0,22 $p=0,074$	-0,33 $p=0,035$	0,013 $p=0,946$

Spearman Korelasyon (<0.25 çok zayıf ilişki; 0.26-0.49 zayıf ilişki; 0.50-0.69 orta ilişki; 0.70-0.89 yüksek ilişki; 0.90-1.0 çok yüksek ilişki)

Tüm hastaların, CGB grubunun ve kontrol grubunun beden imaj ölçeği (BİÖ) ile ebeveyn ölçeklerinin karşılaştırılması Tablo 4.16'da verilmiştir. Tüm hastalar değerlendirildiğinde toplam BİÖ puanı ile toplam PHQ, toplam ESİ ve ESİ 13-24. sorular puanı arasında zayıf negatif yönlü ($r=-0,25$, $r=-0,26$, $r=-0,28$; $p=0,034$, $p=0,029$, $p=0,019$) ilişki saptanırken, toplam BİÖ puanı ile toplam YAB, toplam GGA, ESİ 13-24. sorular puanı ve ESİ 13-24. sorular puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). CGB grubu hastaları değerlendirildiğinde toplam BİÖ puanı ile toplam ESİ, ESİ 1-12. sorular puanı, ESİ 13-24. sorular puanı ve ESİ 25-36. sorular puanı arasında zayıf negatif yönlü ($r=-0,42$, $r=-0,4$, $r=-0,36$, $r=-0,33$; $p=0,008$, $p=0,011$, $p=0,023$, $p=0,035$) ilişki saptanırken, toplam BİÖ puanı ile toplam YAB, toplam PHQ ve toplam GGA puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Kontrol grubu hastaları değerlendirildiğinde toplam BİÖ puanı ile değerlendirilen ölçekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.17: Klasik KAH Tanılı Hastalarda Cinsiyet Disforisi Tanısı Alan ve Almayan Hastaların Hidrokortizon Tedavi Dozu ve Kan Parametrelerinin Karşılaştırılması

Özellikler	Cinsiyet Disforisi		
	Yok, N = 14 ¹	Var, N = 4 ¹	p-değeri
Hidrokortizon dozu, mg/m2/gün	14,4 (12,2-15,9)	16,1 (14,7-18,3)	0,277 ²
17 OH progesteron, µg/L	22 (11-25)	25 (19-25)	0,641 ²
DHEAS, µg/L	168 (40-332)	5 (5-5)	0,286 ²
Androstenedion, µg/L	4,90 (3,80-6,00)	5,40 (3,49-6,80)	0,955 ²
Testosteron, ng/dL	0,75 (0,53-1,97)	1,85 (1,37-2,75)	0,524 ²
TSH, mIU/L	2,80 (1,82-3,07)	3,70 (3,42-3,85)	0,202 ²
TSH			0,261 ³
<2.34 mIU/L	5 (38)	0 (0)	
≥2.34 mIU/L	8 (62)	4 (100)	
T4, ng/dL	1,23 (1,17-1,30)	1,32 (1,18-1,39)	0,477 ²
T4			>0,999 ³
<1.27 ng/dL	8 (62)	2 (50)	
≥1.27 ng/dL	5 (38)	2 (50)	
ACTH, ng/L	71 (29-104)	265 (140-768)	0,371 ²

¹ Ortanca (25.-75. çeyrekler)

² Mann Whitney U test

³ Fisher'in kesin testi

Klasik KAH tanılı hastalarda cinsiyet disforisi tanısı alan ve almayan hastaların hidrokortizon tedavi dozu ve kan parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 4.17'de verilmiştir. Cinsiyet disforisi olan hastalarda hidrokortizon dozu ortancası 16,1 (14,7-18,3) mg iken, olmayanlarda 14,4 (12,2-15,9) mg idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0,277). Cinsiyet disforisi olan hastalarda 17 OHP ortancası 25 (19-25) µg/L iken, olmayanlarda 22 (11-25) µg/L idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0,641). Cinsiyet disforisi olan hastalarda DHEAS ortancası 5 (5-5) µg/L iken, olmayanlarda 168 (40-332) µg/L idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0,286). Cinsiyet disforisi olan hastalarda androstenedion ortancası 5,40 (3,49-6,80) µg/L iken, olmayanlarda 4,90 (3,80-6,00) µg/L idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0,955). Cinsiyet disforisi olan hastalarda testosteron ortancası 1,85 (1,37-2,75) ng/dL iken, olmayanlarda 0,75 (0,53-1,97) ng/dL idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0,524). Cinsiyet disforisi olan hastalarda TSH ortancası 3,70 (3,42-3,85) mIU/L iken, olmayanlarda 2,80 (1,82-3,07) mIU/L idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0,202). Cinsiyet disforisi olan 4 (%100) hastada TSH 2,34 mIU/L'den yüksekken bu sayı olmayanlarda 8 (%62) idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0,261). Cinsiyet disforisi olan hastalarda T4 ortancası 1,32 (1,18-1,39) ng/dL iken, olmayanlarda 1,23 (1,17-1,30) ng/dL idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0,477). Cinsiyet disforisi olan 2 (%50) hastada T4 1,27 ng/dL'den yüksekken bu sayı olmayanlarda 5 (%38) idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p>0,999). Cinsiyet disforisi olan hastalarda ACTH ortancası 265 (140-768) ng/L iken, olmayanlarda 71 (29-104) ng/L idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0,371).

Tablo 4.18: Klasik KAH Tanılı Hastalarda KSADS İçselleştirilme Tanısı Alan ve Almayan Hastaların Hidrokortizon Tedavi Dozu ve Kan Parametrelerinin Karşılaştırılması

Özellikler	KSADS İçselleşme		
	Yok, N = 8 ¹	Var, N = 9 ¹	p-değeri
Hidrokortizon dozu, mg/m2/gün	17,6 (12,8-18,3)	14,3 (13,5-15,0)	0,236 ²
17 OH progesteron, µg/L	25 (19-25)	19 (10-25)	0,484 ²
DHEAS, µg/L	284 (168-316)	26 (13-128)	0,400 ²
Androstenedion, µg/L	6,55 (5,05-8,15)	4,35 (3,72-5,08)	0,036²
Testosteron, ng/dL	1,94 (1,42-2,92)	0,70 (0,49-1,59)	0,101 ²
TSH, mIU/L	2,89 (2,38-4,02)	2,87 (1,82-3,07)	0,408 ²
TSH			>0,999 ³
<2,34 mIU/L	2 (29)	3 (33)	
≥2,34 mIU/L	5 (71)	6 (67)	
T4, ng/dL	1,30 (1,25-1,38)	1,20 (1,08-1,28)	0,071 ²
T4			0,615 ³
<1,27 ng/dL	3 (43)	6 (67)	
≥1,27 ng/dL	4 (57)	3 (33)	
ACTH, ng/L	103 (53-169)	71 (29-162)	0,699 ²

¹ Ortanca (25.-75. çeyrekler)

² Mann Whitney U test

³ Fisher'in kesin testi

Klasik KAH tanılı hastalarda KSADS içselleştirilme tanısı alan ve almayan hastaların hidrokortizon tedavi dozu ve kan parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 4.18'de verilmiştir. 1 hastanın KSADS içselleştirilme tanı bilgisi olmadığından analize dahil edilmedi. KSADS içselleştirilme tanısı olan hastalarda hidrokortizon dozu ortancası 14,3 (13,5-15,0) mg/m2 iken, olmayanlarda 17,6 (12,8-18,3) mg/m2 idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0,236). KSADS içselleştirilme tanısı olan hastalarda 17 OHP ortancası 19 (10-25) µg/L iken, olmayanlarda 25 (19-25) µg/L idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0,484). KSADS içselleştirilme tanısı olan hastalarda DHEAS ortancası 26 (13-128) µg/L iken, olmayanlarda 284 (168-316) µg/L idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0,400). KSADS içselleştirilme tanısı olan hastalarda androstenedion ortancası 4,35 (3,72-5,08) µg/L iken, olmayanlarda 6,55 (5,05-8,15) µg/L idi ve iki grup arasındaki fark anlamlıydı (p=0,036). KSADS içselleştirilme tanısı olan hastalarda testosteron ortancası 0,70 (0,49-1,59) nmol/L iken, olmayanlarda 1,94 (1,42-2,92) nmol/L idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0,101). KSADS içselleştirilme tanısı olan hastalarda TSH ortancası 2,87 (1,82-3,07) mIU/L iken, olmayanlarda 2,89 (2,38-4,02) mIU/L idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0,408). KSADS içselleştirilme tanısı olan 6 (%67) hastada TSH 2,34 mIU/L'den yüksekken bu sayı olmayanlarda 5 (%71) idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p>0,999). KSADS içselleştirilme tanısı olan hastalarda T4 ortancası 1,20 (1,08-1,28) ng/dL iken, olmayanlarda 1,30 (1,25-1,38) ng/dL idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0,071). KSADS içselleştirilme tanısı olan 3 (%33) hastada T4 1,27 ng/dL'den yüksekken bu sayı olmayanlarda 4 (%57) idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi

(p=0,615). KSADS içselleştirilme tanısı olan hastalarda ACTH ortancası 71 (29-162) ng/dL iken, olmayanlarda 103 (53-169) ng/dL idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0,699).

Tablo 4.19: Klasik KAH Tanılı Hastaların KSADS Dışsallaştırma Tanısı Alan ve Almayan Hastaların hidrokortizon Tedavi Dozu ve Kan Parametrelerinin Karşılaştırılması

Özellikler	KSADS Dışsallaştırma		p-değeri
	Yok, N = 11 ¹	Var, N = 6 ¹	
Hidrokortizon dozu, mg/m2/gün	15,0 (11,0-17,6)	14,4 (14,0-14,9)	0,733 ²
17 OH progesteron, µg/L	25 (9-25)	25 (20-25)	0,694 ²
DHEAS, µg/L	284 (52-348)	10 (8-13)	0,095 ²
Androstenedion, µg/L	5,00 (4,38-7,77)	5,05 (3,75-5,90)	0,416 ²
Testosteron, ng/dL	1,88 (0,60-3,01)	1,15 (0,55-1,67)	0,365 ²
TSH, mIU/L	2,84 (1,86-3,03)	3,33 (2,56-3,75)	0,635 ²
TSH			0,588 ³
<2,34 mIU/L	4 (40)	1 (17)	
≥2,34 mIU/L	6 (60)	5 (83)	
T4, ng/dL	1,27 (1,22-1,35)	1,22 (1,11-1,32)	0,562 ²
T4			0,633 ⁴
<1,27 ng/dL	5 (50)	4 (67)	
≥1,27 ng/dL	5 (50)	2 (33)	
ACTH, ng/L	102 (28-146)	85 (57-265)	0,639 ²

¹ Ortanca (25.-75. çeyrekler)

² Mann Whitney U test

³ Fisher'in kesin testi

Klasik KAH tanılı hastalarda KSADS dışsallaştırma tanısı alan ve almayan hastaların hidrokortizon tedavi dozu ve kan parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 4.19'da verilmiştir. 1 hastanın KSADS dışsallaştırma tanı bilgisi olmadığından analize dahil edilmedi. KSADS dışsallaştırma tanısı olan hastalarda hidrokortizon dozu ortancası 14,4 (14,0-14,9) mg/m2 iken, olmayanlarda 15,0 (11,0-17,6) mg/m2 idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0,733). KSADS dışsallaştırma tanısı olan hastalarda 17 OH progesteron ortancası 25 (20-25) µg/L iken, olmayanlarda 25 (9-25) µg/L idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0,694). KSADS dışsallaştırma tanısı olan hastalarda DHEAS ortancası 10 (8-13) µg/L iken, olmayanlarda 284 (52-348) µg/L idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0,095). KSADS dışsallaştırma tanısı olan hastalarda androstenedion ortancası 5,05 (3,75-5,90) µg/L iken, olmayanlarda 5,00 (4,38-7,77) µg/L idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0,416). KSADS dışsallaştırma tanısı olan hastalarda testosteron ortancası 1,15 (0,55-1,67) ng/dL iken, olmayanlarda 1,88 (0,60-3,01) ng/dL idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0,365). KSADS dışsallaştırma tanısı olan hastalarda TSH ortancası 3,33 (2,56-3,75) mIU/L iken, olmayanlarda 2,84 (1,86-3,03) mIU/L idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0,635). KSADS dışsallaştırma tanısı olan 5 (%83) hastada TSH 2,34 mIU/L'den yüksekken bu sayı olmayanlarda 6 (%60) idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi

(p=0,588). KSADS dışsallaştırma tanısı olan hastalarda T4 ortancası 1,22 (1,11-1,32) ng/dL iken, olmayanlarda 1,27 (1,22-1,35) ng/dL idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0,562). KSADS dışsallaştırma tanısı olan 2 (%33) hastada T4 1,27 ng/dL'den yüksekken bu sayı olmayanlarda 5 (%50) idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0,633). KSADS dışsallaştırma tanısı olan hastalarda ACTH ortancası 85 (57-265) ng/L iken, olmayanlarda 102 (28-146) ng/L idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0,639).

Tablo 4.20: Klasik KAH Hastalarında Utrecht Cinsiyet Disforisi Ölçeği ile Hidrokortizon Tedavi Dozu ve Kan Parametreleri Arasındaki İlişkisi

Parametreler	Toplam UCDÖ puanı
Hidrokortizon dozu	-0,2 p=0,434
17 OH Progesteron	0,34 p=0,165
DHEAS	0,59 p=0,159
Androstenedion	0,13 p=0,62
Testosteron	-0,37 p=0,126
TSH	0,4 p=0,109
T4	-0,5 p=0,04
ACTH	0,67 p=0,013

Spearman Korelasyon (<0.25 çok zayıf ilişki; 0.26-0.49 zayıf ilişki; 0.50-0.69 orta ilişki; 0.70-0.89 yüksek ilişki; 0.90-1.0 çok yüksek ilişki)

Klasik KAH hastalarında UCDÖ ile hidrokortizon tedavi dozu ve kan parametreleri arasındaki ilişkisi Tablo 4.20'de verilmiştir. Klasik KAH hastalarında toplam UCDÖ puanı ile T4 arasında orta negatif yönlü ($r=-0,5$; $p=0,04$) ilişki, toplam UCDÖ puanı ile ACTH arasında orta pozitif yönlü ($r=0,67$; $p=0,013$) ilişki saptanırken, toplam UCDÖ puanı ile hidrokortizon dozu, 17 OH progesteron, DHEAS, androstenedion, testosteron ve TSH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.21: Tüm Katılımcıların, CGB Grubunun ve Kontrol Grubunun Utrecht Cinsiyet Disforisi Ölçeği İle Tiroid Fonksiyon Testlerinin Karşılaştırılması

Parametreler	Tüm Katılımcılar Toplam UCDÖ puanı	CGB Grubu Toplam UCDÖ puanı	Kontrol Grubu Toplam UCDÖ puanı
TSH	0,39 p<0,001	0,51 p=0,001	0,23 p=0,204
T4	-0,029 p=0,81	-0,085 p=0,621	-0,059 p=0,744

Spearman Korelasyon (<0.25 çok zayıf ilişki; 0.26-0.49 zayıf ilişki; 0.50-0.69 orta ilişki; 0.70-0.89 yüksek ilişki; 0.90-1.0 çok yüksek ilişki)

Tüm katılımcıların, CGB grubunun ve kontrol grubunun UCDÖ puanı ile tiroid fonksiyon testleri arasındaki ilişkisi Tablo 4.21’de verilmiştir. Tüm hastalar değerlendirildiğinde toplam UCDÖ puanı ile TSH arasında zayıf pozitif yönlü ($r=0,39$; $p<0,001$) ilişki saptanırken, toplam UCDÖ puanı ile T4 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,81$). CGB grubu hastalar değerlendirildiğinde toplam UCDÖ puanı ile TSH arasında orta pozitif yönlü ($r=0,51$; $p=0,001$) ilişki saptanırken, toplam UCDÖ puanı ile T4 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,621$). Kontrol grubu hastaları değerlendirildiğinde toplam UCDÖ puanı ile hem TSH hem de T4 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,204$, $p=0,744$).

Tablo 4.22: CGB Grubunun ve Klasik KAH Hastalarının UCDÖ İle Tiroid Fonksiyon Testlerinin Belirlenen Kesim Noktalarında Karşılaştırılması

Grup	Parametreler	Toplam UCDÖ puanı	
		N = 73 ¹	p-değeri
CGB Grubu	TSH		0,002 ²
	<2,34 mIU/L	16,0 (13,0-18,2)	
	≥2,34 mIU/L	23,0 (17,0-28,0)	
	T4		0,053 ²
	<1,27 ng/dL	19,5 (16,0-26,5)	
	≥1,27 ng/dL	15,5 (13,0-18,5)	
Klasik KAH	TSH		0,072 ²
	<2,34 mIU/L	14 (13-16)	
	≥2,34 mIU/L	24 (19-30)	
	T4		0,003 ²
	<1,27 ng/dL	27 (24-30)	
	≥1,27 ng/dL	14 (13-16)	

¹ Ortanca (25.-75. çeyrekler)

² Mann Whitney U test

CGB grubunun ve klasik KAH hastalarının UCDÖ ile tiroid fonksiyon testlerinin belirlenen kesim noktalarında karşılaştırılması Tablo 4.22’de verilmiştir. CGB grubu hastalar açısından değerlendirildiğinde: TSH 2,34 mIU/L’den düşük olan hastalarda toplam UCDÖ ortancası 16,0 (13,0-18,2) iken 2,34 mIU/L’ye eşit ya da yüksek olanlarda toplam UCDÖ ortancası 23,0 (17,0-28,0) idi ve iki grup arasındaki fark anlamlıydı ($p=0,002$). T4 1,27 ng/dL’den düşük olan hastalarda toplam UCDÖ ortancası 19,5 (16,0-26,5) iken 1,27 ng/dL’ye eşit ya da yüksek olanlarda toplam UCDÖ ortancası 15,5 (13,0-18,5) idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0,053$). Klasik KAH grubu hastalar açısından değerlendirildiğinde: TSH 2,34 mIU/L’den düşük olan hastalarda toplam UCDÖ ortancası 14 (13-16) iken 2,34 mIU/L’ye eşit ya da yüksek olanlarda toplam UCDÖ ortancası 24 (19-30) idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0,072$). T4 1,27 ng/dL’den düşük olan hastalarda toplam UCDÖ ortancası 27 (24-30) iken 1,27 ng/dL’ye eşit ya da yüksek olanlarda toplam UCDÖ ortancası 14 (13-16) idi ve iki grup arasındaki fark anlamlıydı ($p=0,003$).

Tablo 4.23: CGB Grubundaki Hastaların Tiroid Fonksiyon Testlerinin Cinsiyet Disforisi Olup Olmama Durumuna Göre Kıyaslanması

Grup	Parametreler	Cinsiyet Disforisi		p-değeri
		Yok, N = 69 ¹	Var, N = 4 ¹	
CGB Grubu	TSH, mIU/L	2,40 (1,50-3,07)	3,70 (3,42-3,85)	0,060 ²
	TSH			0,118 ³
	<2.34 mIU/L	16 (48)	0 (0)	
	≥2.34 mIU/L	17 (52)	4 (100)	
	T4, ng/dL	1,20 (1,01-1,29)	1,32 (1,18-1,39)	0,364 ²
	T4			0,588 ³
	<1.27 ng/dL	22 (69)	2 (50)	
	≥1.27 ng/dL	10 (31)	2 (50)	

¹ Ortanca (25.-75. çeyrekler); n(%)

² Mann Whitney U test

³ Fisher'in kesin testi

CGB grubundaki hastaların tiroid fonksiyon testlerinin cinsiyet disforisi olup olmama durumuna göre kıyaslanması Tablo 4.23'de verilmiştir. CGB grubu hastaları açısından değerlendirildiğinde: Cinsiyet disforisi olan hastalarda TSH ortancası 3,70 (3,42-3,85) mIU/L iken, olmayanlarda 2,40 (1,50-3,07) mIU/L idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0,060). Cinsiyet disforisi olan 4 (%100) hastada TSH 2,34 mIU/L'den yüksekken bu sayı olmayanlarda 17 (%52) idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0,118). Cinsiyet disforisi olan hastalarda T4 ortancası 1,32 (1,18-1,39) ng/dL iken, olmayanlarda 1,20 (1,01-1,29) ng/dL idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0,364). Cinsiyet disforisi olan 2 (%50) hastada T4 1,27 ng/dL'den yüksekken bu sayı olmayanlarda 10 (%31) idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0,588).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda cinsiyet gelişim bozukluğu (CGB) tanılı 12-18 yaş aralığındaki 40 hastada ve kontrol grubu olarak aldığımız tip 1 DM tanılı aynı yaş aralığındaki 33 hastada, cinsiyet disforisi (CD), Utrecht cinsiyet disforisi ölçeği (UCDÖ), beden imaj ölçeği (BİÖ) ve KSADS-PL ile psikopatolojileri araştırdık. Ebeveynlerindeki anksiyete, kaygı ve stres düzeyini yaygın anksiyete bozukluğu anketi (YAB-7), hasta sağlık anketi (PHQ-9), ebeveyn stres indeksi (ESİ), güçler güçlükler anketi (GGA) ile değerlendirdik. CGB olan ve olmayan iki kronik hastalık arasında bu parametrelerdeki farkları inceledik. Bu kapsamda CGB tanılı adolesanlarda cinsiyet disforisinin sıklığını ve cinsiyet disforisi ilişkili psikososyal faktörlerin saptanmasını amaçlayarak, literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

Cinsiyet disforisi (CD), bireyin hissettiği cinsiyet kimliği ile doğumda kendisine atanmış ve onun için belirlenen cinsiyet arasında uyumsuzluğun olması ve buna bağlı kişinin yaşadığı sıkıntı/stres durumunu ifade eder [81]. Çocuklarda ve adolesanlarda yapılan bazı çalışmalar, CD prevalansının %1,2 ila %2,7 arasında olduğunu göstermiştir [85] [86]. Etiyolojisi net aydınlatılmamış olmakla birlikte, CD'nin, biyolojik ve psikososyal faktörlerin etkisinde karmaşık bir süreç olduğu düşünülmektedir [111]. Cinsel gelişim bozuklukları (CGB), genital gelişimde varyasyonlara neden olan farklı prenatal androjen seviyelerine sahip, atipik hormonal etkilerin olduğu heterojen genetik durumlardır [111]. Bu anlamda, biz de CD'nin tartışılan etiyojilerinden biri olan biyolojik patolojilere sahip CGB tanılı hastalarda CD'yi araştırdık. Çalışmamızda CD tanısı alan 4 hasta saptadık, bu sayı CGB tanılı hastalarımızın %10'uydu. CD sıklığı, sağlıklı çocuk ve adolesanlarda yapılan çalışmalara göre daha yüksek saptandı. Ayrıca çalışmamızdaki DM'li adolesanların hiçbirinde CD saptanmadı. Bizim çalışmamızdaki CD prevalansı da daha önce bu konuyla ilgili yapılmış çalışmalardakine benzerdi [112] [111] [113]. Literatürde CGB'lilerde CD'nin incelendiği çalışmaların ortak limitasyonu hasta örnekleminin küçük olmasıydı. Furtado ve ark.nın sistemik derleme çalışmasında CGB'nin tipine bağlı olarak, CD'nin CGB tanılıların %8,5-20 arasında değiştiği bulunmuştur [113]. 2013 yılında Özbaran ve ark.nın, 1-18 yaş arası (ortalama yaş:7,8) CGB tanılı 15'i 46, XX karyotip, 35'i 46, XY karyotip ve 1'i sex kromozom cgb'den

oluşan 51 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında, hastaların 11'inde (%21,6) CD saptanmıştır [112]. 2012 yılında Jürgensen ve ark.nın, CGB tanılı 13-17 yaş aralığında (ortalama 15.0) 66 ergenin psikoseksüel gelişimini inceledikleri ve UCDÖ (Utrecht Cinsiyet Disfori Ölçeği) ile değerlendirdikleri çalışmalarında hastalarda CD sıklığında artış gözlemlenmemişlerdir [111]. Bizim çalışmamızda da CGB'li hastalarda CD oranı %10 bulunmuş olmakla birlikte UCDÖ'de kesme puanının üzerinde hasta saptanmamıştır. Bu durum ölçek uygulamaları sırasında etiketlenme endişesi ile bazı soruların yanıtlanmasındaki yanlılıklara bağlı olabilir.

Çalışmamızdaki CGB tanılı hastaların 19'u (%47,5) 46, XX, 5'i (%12,5) 46, XY ve 16'sı (%40) hasta seks kromozom CGB idi ve sadece Klasik KAH tanılı kızlarda CD saptadık. Klasik KAH tanılı kızlardaki CD oranı %22 idi. Literatürdeki çalışmalarda hastalık alt grupları arasında farklı sonuçlar saptanmıştır [113] [114]. CGB tanılı hastalarda CD ile ilgili araştırmaların çoğu özellikle KAH tanılı hastalarda yapılmıştır [113] [115]. Bu çalışmalarda KAH hastalarının yaklaşık %10'unda cinsiyet disforisi olduğu gösterilmiştir [113]. 2021 yılında Doktor ve ark.nın yaptığı çalışmada, KAH tanılı 27 kız çocuğun 2'si (%7.4) CD tanısı aldığı görülmüştür [115]. Babu ve ark.nın 2021 yılında yayınlanan, CGB tanılı adolesan ve yetişkinlerde CD prevalansı ile ilişkili 20 makalenin incelendiği sistemik derleme ve meta-analiz çalışmasında tüm CGB'lilerde CD prevalansı %15, KAH tanılı kızlarda %4 olarak bulunmuştur [114].

Prevalans çalışmalarıyla birlikte KAH ve CD nedensel ilişkisini inceleyen çalışmalar da vardır. Bilindiği üzere KAH'lı kız hastalarda antenatal androjen maruziyetine bağlı olarak fetal dönemde başlayan virilizasyon söz konusudur. Aynı zamanda antenatal androjen maruziyeti CD'nin tartışılan, olası etiyolojilerinden biridir [85]. Çalışmamızda Klasik KAH'a bağlı CGB gelişen 46, XX hastalarında doğumda ambigus genitale, ürogenital cerrahi öyküsü, kliteromegali, hirsutizm, ses kalınlaşması gibi virilizasyon parametrelerini değerlendirdik. Antenatal androjen maruziyetinin göstergelerinden biri olan dış genital organların virilizasyonu ile [116] CD arasındaki ilişkiye inceledik. Çalışmamızdaki CD olan hastaların tamamı doğumda ambigus genitale ile tanı almıştı ve ürogenital cerrahi öyküsü vardı, şimdiki muayenelerinde ise androjen maruziyeti/virilizasyon bulguları belirgindi, bunlar: kliteromegali, hirsutizm, ses kalınlaşmasıydı. Biz çalışmamızda bu özelliklerden sadece ses kalınlaşması ile CD tanısı arasında anlamlı ilişki saptadık ($p=0,005$). Literatürü incelediğimizde çalışmamıza benzer sonuçlar vardır. CD ile yetersiz tedavi, yüksek derecede virilizasyon durumu arasında bir ilişki görülmemiştir fakat konuyla ilgili çalışma sayısı azdır [117].

Literatürde, KAH kızlarda hastalıkla CD ilişkisinin incelendiği çalışmaların çoğunda incelenen parametreler; tanı yaşı, tanı anındaki virilizasyon derecesi (prader evresi) ve cerrahi yaşı [118] [119]. Bizim çalışmamızda da tanı yaşı ve cerrahi yaşı CD ile anlamlı bir ilişkisinin olmadığını gördük. Tüm hastaların prader evrelemesi kayıtlara alınmadığı için prader evrelemesini değerlendirmeye almadık. Literatüre baktığımızda çalışmamıza benzer sonuçlar vardı. Seneviratne ve ark.ın 2021 yılında yaptığı çalışmada KAH kızlarda CD, tanı yaşı, tanı anındaki virilizasyon derecesi ve cerrahi prosedürler dahil olmak üzere tanı/tedavi faktörlerine dayalı herhangi bir farklılık gözlemlenmemiştir [118]. Benzer şekilde Berenbaum ve ark.nın, KAH tanılı kız çocuklarında yaptığı çalışmada da cinsiyet kimliğiyle, tanı yaşı, doğumdaki genital virilizasyon derecesi ve genital rekonstrüktif cerrahinin yapıldığı yaş ilişkili bulunmamıştır [119]. Aynı çalışmada, gelişimin erken döneminde orta derecede androjen fazlalığının, cinsiyet disforisi riskinde küçük bir artışa sebep olduğu fakat bu riskin, cerrahi yapılan yaşla ya da genital virilizasyonun derecesiyle tahmin edilemeyeceği vurgulanmıştır [119].

Bu sonuçlar da androjen maruziyetinin CD riskini arttırdığını fakat maruziyetin derecesiyle korele artan bir CD risk ilişkisi olmadığına işaret etmektedir. Bununla birlikte bu konuda daha net sonuçlar için kapsamlı çalışmaların yapılması gereklidir.

Çalışmamızda CD saptadığımız hastaların tamamı klasik KAH tanılı kızlardı. Klasik KAH tanılı kızlardaki CD oranını %22 olarak bulduk ($p=0,033$). Yapılan araştırmalar, KAH tanılı kızlarda antenatal androjen maruziyetinin dış genitelyayı virilize ettiği gibi beyin gelişimi ve davranışlarını da etkilediğini göstermektedir. Değişen davranışlara ilişkili en tutarlı kanıt, çocukluk oyunları ile ilgili çalışmalardan elde edilmiştir [120] [121] [122]. Çocukluk çağında karşı cinse özgü oyun tercihleri, CD tanı kriterlerinden biri olması bakımından önemlidir [84]. Spencer ve ark.nın, klasik KAH tanılı, yaşları 4 ile 11 arasında değişen 43 kız ve 38 erkek hastayı, benzer yaştaki, sağlıklı akrabalarla (41 kız, 31 erkek) karşılaştırarak yaptıkları çalışmalarında KAH'lı kızlarda, etkilenmeyen kızlara kıyasla erkeklere özgü davranış ve oyuncak tercihlerinde artış saptanmıştır [122]. Doktor ve ark.'ın çalışmasında da benzer sonuçlar vardır [115]. CD'de çocuklarda karşı cinse özgü oyun tercihleri olurken, adolesan yaş grubunda karşı cinse benzer davranış biçimleri görülür [84]. Yapılan çalışmalar KAH tanılı kızlarda erkek tipi davranışların arttığını göstermektedir [123] [124] [125]. KAH'lı kızlarda davranışsal erkekleşmenin büyük ölçüde fetal beynin yüksek seviyelerde antenatal androjenlere maruz kalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir [125]. Çalışmamızda da CD tanısı alan hastaların tamamının KAH tanılı 46, XX olması bu sonuçları destekler niteliktedir.

CD'nin gelişimine etki eden faktörlerin neler olabileceği tam olarak bilinmemektedir. CD'nin aydınlatılması için, cinsiyet kimliğinin (kişinin kendisini tanımladığı/deneyimlediği cinsiyet) oluşum süreci ve onu etkileyen faktörlerin incelenmesi de önemlidir. Martin ve ark.nın cinsiyet kimliğinin 18-24.yıllarda gelişmeye başladığını savunur [126]. Bennet ve ark. yaptığı bir çalışmada, çocukların insanları cinsiyetlerine göre kategorize ettiği yaş grubu 7-8'dir [127]. Okul çağı çocukluk dönemi (6-12 yaşları) ise cinsiyet kimliğinin daha karmaşık bir şekilde gelişimi için anahtar bir dönem olduğu düşünülmektedir [128]. Zaliznyak ve ark.nın, trans kadın(155 kişi) ve trans erkeklerin(55 kişi) CD'yi ilk kez deneyimledikleri yaşı araştırdıkları çalışmada, CD'nin tipik olarak erken çocukluk döneminde (3-7 yaş aralığında) ortaya çıktığı görülmüştür [124]. Biz de bu veriler neticesinde CGB tanılı hastaların tanı yaşıyla CD arasındaki ilişki olup olmadığını araştırdık. Hipotezimiz, okul çağı çocukluk döneminde CGB tanısı alan hastalarda CD'nin daha fazla olacağı yönündeydi. Fakat çalışmamızda hastaların tanı yaşıyla CD arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

CD'nin hangi yaşta ve hangi tetikleyicilerin etkisinde başladığının yanı sıra, çocukluktan ergenliğe doğru yıllar içinde nasıl ilerlediği ve hangi yaş grubunda netleştiği de merak uyandıran bir konudur. Biz de çalışmamızda bu konuyu inceledik ve UCDÖ puanlarıyla yaş arasında ters ilişki saptadık. Küçük yaşlarda UCDÖ puanlarını anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,008$). Bu sonuç literatürle uyumlu bir sonuçtu. 2011 yılında Steensma ve ark.nın, ergenlerde CD'nin hangi yaş aralığında belirginleştiğini incelemişlerdir. CD tanısı alan 25 ergenle (yaş aralığı 14-18) biyografik görüşmelerin yapıldığı çalışmada, ergenler CD'de ısrarcı (persistan) ve vazgeçenler olarak gruplandırılmıştır. Hem ısrarcılar hem de vazgeçenler için 10-13 yaş arasındaki dönem çok önemli görülmüştür. Ergenler bu dönemdeki sosyal çevre değişikliklerinin, bedenlerindeki kadınlaşma ya da erkekleşme durumunun, ilk aşık olma ve cinsel çekim deneyimlerinin kendi cinsiyetleriyle ilgili duygularını etkilediğini belirtmişlerdir [129]. Bu durum ergenlik döneminin sonlarına doğru cinsiyete dair kafa karışıklıklarının azaldığına işaret edebileceği gibi; sosyal farkındalığın artmasına bağlı dışlanma, damgalanma gibi korkuların yoğunlaşması, bunun sonucunda ergenlerin gerçek düşüncesini saklamasıyla ilişkili olabilir [130]. Konuyla ilgili daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda CD tanısı alan hastaların tamamı 46, XX CGB idi ve UCDÖ puanları kız olarak yetiştirilen hastalarda daha yüksekti. Bunu destekler şekilde çalışmamızdaki CD tanısı alanların tamamı kız hastaydı. Literatüre baktığımızda, CD tanısı için kullanılan ölçeklerde kadından erkeğe CD'lerde ölçek puanları daha yüksek

bulunmuştur [131]. Bu nedenle CD tanılı kızların, erkeklere oranla kendi bedenlerine, cinsiyet kimliklerine ve cinsiyet rollerine karşı daha güçlü bir antipati ve cinsiyet kimlikleriyle ilgili daha fazla sıkıntı duydukları görülmektedir [131] [132].

Yapılan çalışmalarda, kronik hastalık varlığının hem çocuklar hem de ebeveynler için ciddi bir stres faktörü olduğunu göstermiştir [76] [77] [78]. Bu çalışmalarda, CGB'li çocukların ebeveynlerinin de, farklı kronik hastalıklara sahip çocukların ebeveynlerine benzer şekillerde artan stres, kaygı, depresyon ve düşük yaşam kalitesi gözlemlenmiştir [133] [134]. Çocukluktaki diğer kronik hastalıklara benzer şekilde, CGB'li çocukların ebeveynleri, aşırı korumacı tutum içindedirler ve çocuklarını savunmasız olarak algılarlar [133]. Perez ve ark.ın yaptığı çalışmada CGB tanılı çocukların ebeveynlerinin %26'sında endişe belirtileri, %24'ünde depresif belirtiler ve %17'sinde travma sonrası stres belirtileri olduğu görülmüştür [134]. Çalışmamızda kontrol grubu olarak tip 1 DM tanılı hastaların seçilmesinin sebebi, Tip 1 DM'nin cinsiyet gelişim bozukluğu yapmayan kronik bir hastalık olmasının yanında, izlem sıklığı ve düzenli tedavi gereksinimi ile CGB tanılı hastalarla benzer kronik izlem sürecine sahip olmalarıydı. CGB tanılı çocukların ebeveynlerinde yapılan çalışmalara benzer şekilde diyabetli çocukların ebeveynlerinde de depresyon semptomlarının görülme sıklığının arttığını ve yüksek ebeveynlik stresi olduğunu gösteren birçok çalışma vardır [135] [136] [137]. Bu iki grubu karşılaştırmadaki amacımız, kronik hastalığa bağlı stresle, cinsiyet ve ilişkili farklılıklara bağlı stresi ayırt edebilmektir. Nitekim çalışmamızda literatüre benzer şekilde hastaların ebeveynlerine uygulanan ölçeklerin (YAB-7, PHQ-9, ESI, GGA) puanlamasında iki grup arasındaki sonuçlar benzerdi.

Çalışmamızdaki bu sonuç, CGB tanılı hastaların ebeveynlerindeki stresin, cinsiyet belirsizliği ve ilişkili olaylardan bağımsız olarak, kronik hastalık sürecinden etkilendiği ya da ebeveynler için çocuklarının cinsiyetiyle ilgili kaygılarının, herhangi bir hastalık kaygısından fazla olmadığına işaret ettiği yönünde yorumlanabilir. Literatüre baktığımızda mevcut kanıtlar, CGB tanılı çocukların ebeveynlerinde stres düzeyinin, çocuklardaki genital belirsizliğin derecesiyle ya da CGB etiyojisiyle ilişkili olmadığını, buna ek olarak ambigus genitale ile doğan çocukların ebeveynlerindeki kaygının zamanla azaldığını göstermekte olup çalışmamızdaki sonucu destekler niteliktedir [138] [139].

CGB hastalarında psikiyatrik bozukluklar yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Bizim çalışmamızda CGB tanılı hastaların %70'inde bir psikiyatrik bozukluk vardı. Hastaların 7'sinde(%18) enürezis, 5'inde (%12) depresif bozukluk, 4'ünde (%10) DEHB, 4'ünde (%10) özgül fobiler, 1'inde (%2.5) ayrılık anksiyetesi, 2'sinde (%5.0) sosyal fobi, 1'inde

(%2.5) enkoprezis, 1'inde (%2.5) bulimiya nervoza, 3'ünde (%7.5) tik bozukluğu mevcuttu. Literatüre baktığımızda CGB tanılı çocuk ve adolesanlarda psikopatolojilerin araştırıldığı birçok çalışma vardır [4] [112] [140]. İstanbul Tıp Fakültesi'nde 2011 yılında yapılan çalışmada CGB tanılı 6-18 yaş arasındaki çocuk ve ergenlerde yaşam boyu ruhsal hastalık tanı alma sıklığı %74,3 olarak saptanmış olup, en sık gözlenen eştanılar enürezis, özgül fobi ve sosyal anksiyete bozukluğu olarak belirlenmiştir [4]. Bu sonuçlar bizim çalışmamıza benzerdi. Özbaran ve ark.nın, 1-18 yaş arası (ortalama yaş:7,8) CGB tanılı 15'i 46, XX karyotip, 35'i 46, XY karyotip ve 1'i sex kromozom CGB'den oluşan 51 hastayı yarı yapılandırılmış psikiyatrik görüşmelerle değerlendirdiği çalışmalarında ise, hastaların %45.1 inde en az bir psikiyatrik sorun saptanmıştır. Hastalarda depresyon, anksiyete bozuklukları, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu ve uyum bozuklukları sık görülmüştür [112]. Şentürk ve ark.nın, 2007-2019 yılları arasında CGB tanılı 118 hastaya (yaş ortalaması 13.21) KSADS uyguladıkları çalışmalarında, hastaların 36'sında (%30,5) en az bir psikiyatrik tanı saptanmıştır. En sık psikiyatrik tanı, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) olarak görülmüştür [140].

Çalışmamızda psikiyatrik tanıları içselleştirme ve dışsallaştırma olarak grupladık. KSADS içselleştirilme tanısı 46, XX olan 9 (%50) hastada, 46, XY olan 3 (%60) hastada görüldü ve seks kromozom CGB hastalarında bu sayı 7 (%54) idi. Benzer çalışmalara baktığımızda Anne ve ark.nın, CGB tanılı 33 çocuk ve ergenin mental sağlığını, psikososyal işlevselliğini ve yaşam kalitesini değerlendirdiği uzunlamasına (longitudinal) çalışmalarında gruplar arasında davranışsal ve duygusal özellikler bakımından anlamlı farklılıklar saptanmıştır. İçselleştirme problemleri, kız olarak yetiştirilen 46, XX'lerde daha yüksek görülmüştür. Aynı zamanda hastaların yetişkinlikteki yaşam kalitesi ve sosyal işlevi ile çocukluktaki psikososyal işlevselliği arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur [141]. Bizim çalışmamızda ise Anne ve ark. çalışmasından farklı olarak içselleştirme sorunları en fazla 46, XY CGB'lerde görüldü.

Çalışmamızda klasik KAH tanılı hastaların 9'unda(%52.9) içselleştirme, 6'sında(%35,2) dışsallaştırma sorunları vardı. Bunlar literatüre göre oldukça yüksek oranlardı. Çalışmamızda klasik KAH tanılılarda en sık gözlenen eş tanılar DEHB, depresif bozukluk ve sosyal fobiydi. Konuyla ilgili literatür taramamızda çalışmamızdaki kadar yüksek bir prevalans olmasa da benzer sonuçlar bulduk [142] [115] [143]. Mueller ve ark. KAH hastalarında yaşam boyu psikiyatrik komorbiditeyi %44,4 olarak bulmuşlardır [142]. Bu oran Doktor ve ark. 2021 yılında yaptığı çalışmayla benzerdir [115]. Endberg ve ark. tarafından 2015 yılında yapılan çalışmada, KAH tanılı 335 kız hastada kontrollere kıyasla

herhangi bir psikiyatrik bozukluk riskinin 2 kat fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca doğum öncesi androjen ve/veya kortizol eksikliğinin psikiyatrik morbiditeye etki eden faktörler olduğu öne sürülmüştür [143]. Bizim çalışmamızda ise biyokimyasal parametrelerle psikopatolojiler arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

CGB tanılı hastaların bir kısmında ambigus genitale vardır, bir kısmında ise pubertal gecikme söz konusudur [34]. Adolescentlerin, özellikle pubertal dönemde, akranlarından farklı olduklarının farkına vardıklarında bu durum psikososyal iyilik hallerini ve özgüvenlerini olumsuz etkileyebilir [144]. Çünkü bireyin özgüveni, beden imgesiyle ilişkilidir. Vücut bölümleri ve işlevlerinden memnuniyeti belirleyen ölçeklerden biri beden imaj ölçeği (BİÖ)'dir. Ölçekte toplam puanın artması, kişinin vücut bölümlerinden ya da işlevinden duyduğu memnuniyetin az oluşunu gösterir [98]. Çalışmamızdaki CGB olan hastalarda toplam BİÖ puanı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti; yani hastaların beden imajlarıyla ilgili olumsuz algıları vardı. Bulduğumuz bu sonuç literatürle uyumluydu. Grift ve ark.ın çalışmasında CGB'lerde benlik saygısı kontrole kıyasla daha düşük görülmüştür [144]. Ediatı ve ark.nın yaptığı çalışmada CGB tanılı kadınların kontrol grubuna göre vücutlarından daha memnuniyetsiz olduğu ve cinsel ilişkilerinde daha fazla sorunlar yaşadıkları saptanmıştır. CGB'li erkekler ise kadınlara göre vücutlarından daha memnun bulunmuştur [132]. Bizim çalışmamızda ise BİÖ puanlarında kadın ve erkek cinsiyete göre anlamlı farklılık saptanmadı.

CD'nin tanısını koymak her zaman kolay değildir. DSM için standartlaştırılmış tanı kriterleri zaman alıcı bir klinik görüşme ve alanında deneyimli uzmanları gerektirir [145]. Çocuk ve adolescentlarla olan görüşmelerde ebeveynlerin de sürece dahil olması ve tanı kriterleri için sorulan sorulara cevaplıyor oluşu doğru tanı koymaya engel olabilir. Çünkü toplumsal cinsiyet inanışları, sosyal kaygılar, çocuklarının damgalanacağı korkusu gibi birçok unsur ebeveynlerin çocukları hakkında doğru cevap vermesine engel olabilir. Bu sebeple CD olup DSM-5 tanı kriterlerini karşılamayan hastalar olabileceği düşünülmektedir. DSM tanı ölçütlerinin dışında geçerli ve güvenilir bir CD değerlendirmesi sağlamak önemlidir. Utrecht Cinsiyet Disforisi Ölçeği (UCDÖ) bu konuda en yaygın kullanılan ölçektir ve adolescent yaş grubu için geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmıştır [96]. Bizim çalışmamızda ise DSM-5'e göre CD tanısı alanlarda UCDÖ puanı, CD olmayanlardan yüksek olsa da iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu sonuç çalışmamızdaki sayı azlığına bağlı olabileceği gibi, literatürde geçtiği gibi ergenlerin soruları anlayamama ya da etiketlenme kaygısı ile ilişkili olabilir [85] [86] [130]. Nitekim yapılan çalışmalarda katılımcıların görece yüksek bir yüzdesi

soruları anlayamadıklarını belirtmişlerdir [85] [86] Öğrenciler isimsiz anketlerde bile mahremiyetlerini korumak ve/veya damgalanma ve ayrımcılıktan kaçınmak için soruları cevaplarken tereddüt etmişlerdir [130]. Ayrıca bilişsel, sosyal ve kültürel faktörlerin de cinsiyet kimliği ile ilgili ölçek sorularını yorumlama ve yanıtlamayı etkilediği görülmüştür [146].

Çalışmamızda CD ve UCDÖ puanı ile diğer ölçeklerin karşılaştırmasını yaparak, CD'nin olası psikososyal faktörlerini incelemeyi hedefledik. Bu karşılaştırmaların çoğunda anlamlı ilişki olmamasına rağmen CD tanısı alanlarda dışsallaştırma sorunlarının (örn; dehb) daha fazla olduğunu saptadık ($p=0.028$). Literatürü incelediğimizde ise bizim sonucumuzun tersine CD tanılı adolesanlarda içselleştirme sorunları (örn; depresyon, anksiyete, somatik şikayetler, sosyal problemler) daha yüksek saptanmıştır [147] [148] [149]. Literatürdeki bu sonuç şaşırtıcı değildir, çünkü içselleştirme sorunları genellikle yalnızlık, olumsuz benlik algısı ve sosyal ilişkilerdeki problemlerle ilgilidir [147]. Nitekim CD'de olduğu gibi kişinin kendi vücudundan rahatsızlık duyması ve cinsiyet normlarının dışında olması, çocuğun kendini izole edilmiş hissetmesine ve herhangi bir akran grubuna uyum sağlayamamasına sebep olur [68]. Fakat bizim çalışmamızın, yapılan bu çalışmalardan en temel farkı, CD tanılıların aynı zamanda KAH tanılı hastalar olmasıydı. Daha önceden tartıştığımız üzere KAH'da antenatal androjen maruziyeti vardır. Bununla birlikte hastalığın seyri boyunca da adrenal stimülasyona bağlı, adrenal kaynaklı androjenlerin artmış üretimi söz konusudur [150]. Her ne kadar çalışmamızda androjen seviyeleri ile (androstenedion ve testosteron) dışsallaştırma sorunları arasında ilişki saptanmamış olsa da, yapılan çalışmalarda androjenlerin yıkıcı davranışlar ve antisosyal bozuklukların gelişiminde rolü olduğu görülmüştür [151] [152]. Maraş ve ark.nın çalışmasında dışsallaştırma sorunları olan erkeklerde daha yüksek androjen seviyeleri bulunmuştur [152]. Tüm bunları değerlendirdiğimizde, çalışmamızda CD tanılılarda dışsallaştırma sorunlarının fazla saptanmasını, hastaların KAH hastalığına sekonder androjen maruziyetiyle ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda biyokimyasal verilerle CD ve ölçek puanlamalarını karşılaştırdık. Birçok parametrede anlamlı sonuç saptanmamasına rağmen ACTH ve TSH ile UCDÖ puanlaması arasında anlamlı ilişki bulduk. Bilindiği üzere Klasik KAH tanılı hastalarda azalmış kortizol sentezi ve dolayısıyla artan ACTH (kortikotropin) sekresyonu söz konusudur. Tedavi (glukokortikoid ve mineralokortikoid) ile ACTH salgılanmasını ve hiperandrojenemiye azaltmak hedeflenir. Yetersiz tedavi ya da tedavi uyumsuzluğu durumlarında ACTH uyarılır ve daha yüksek adrenal androjen sentezine yol açar [95].

Dolayısıyla ACTH artışı hastalığın kontrolsüz oluşuna işaret eder. Nitekim çalışmamızda KAH hastalık kontrolüyle ilişkili biyokimyasal parametrelerden ACTH ile UCDÖ puanı arasında da anlamlı ilişki vardı. Fakat hastalık kontrolüyle ilişkili diğer biyokimyasal parametrelerle ve tedavi durumu ile ilişki yoktu. Literatüre baktığımızda ACTH ile CD arasındaki ilişkinin doğrudan incelendiği çalışma yoktur. Bizim çalışmamızdaki bu anlamlılık insidental olabileceği gibi KAH hastalık kontrolünde ACTH ‘nın daha uzun süreli hastalık kontrol durumu, androjenlerin ise yakın zamanki kontrol durumunu göstermesi bakımından önemli sonuçlara işaret ediyor olabilir. Çünkü bizim çalışmamızda ACTH’nın aksine serum androjen seviyeleri ile CD arasında anlamlı ilişki yoktu. Bu durum, hidrokortizon tedavisini düzensiz alan hastaların çocuk endokrin polikliniği öncesi kısa süreli düzenli ilaç kullanımına bağlı olarak androjen düzeylerinin düşmesine fakat ACTH seviyesinin yüksek kalmasıyla ilişkili olabilir.

Çalışmamızda ölçek puanlamalarını karşılaştırdığımız biyokimyasal parametrelerden anlamlı sonuç saptanan bir diğer parametre TSH’ydı. TSH ile UCDÖ puanları arasında anlamlı korelasyon saptandı ($p=0,002$). Daha önce de belirttiğimiz üzere CD’nin nörobiyolojik temelleri halen aydınlatılmış değildir [153]. Bu konuda güncel teorilerden birisi prenatal tiroid modelidir. Prenatal tiroid modeline göre, gebelik esnasındaki maternal tiroid disfonksiyonu (hipotiroidizm ve tiroid otoimmunitesi) ile çocukta CD arasında bir bağlantı olduğu öne sürülmüştür [153]. Aynı zamanda yapılan çalışmalarda tiroid disfonksiyonuyla CD arasında da ilişki varlığı gösterilmiştir. Christensen ve ark.nın 2015-2019 yılları arasında, CD tanılı 554 bireyde tiroid fonksiyonlarını araştırdığı çalışmada, bireylerin 56’sında tiroid hastalığı saptanmıştır. Bu veriler doğrultusunda CD tanılı bireylerde hipotiroidizm prevalansı (%8,7), genel popülasyondan (%3-5) daha yüksek görülmüştür [154]. Bizim çalışmamızda ise CGB tanılı adolesanların annelerinde gebelikte bilinen bir tiroid disfonksiyonu yoktu ve hastalarımızın tiroid fonksiyon testleri normal referans değerleri aralığındaydı. Çalışmamızdaki TSH değerleriyle CD arasında bulunan anlamlı korelasyonun insidental olup olmadığının açıklığa kavuşturulabilmesi açısından daha geniş çaplı hormonal çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

- CGB tanılı adolesanlarda CD sıklığını %10 bulduk.
- CD tanısı alan hastaların hepsi 46, XX ve klasik KAH tanılı kızlardı. Klasik KAH tanılı kızlardaki CD oranı %22'ydi.
- Küçük yaşlarda UCDÖ puanlarını anlamlı olarak daha yüksek saptadık. Bu sonuç ergenlik döneminin sonlarına doğru cinsiyete dair kafa karışıklıklarının azaldığına işaret edebileceği gibi sosyal farkındalığın artmasına bağlı etiketlenme kaygısına bağlı olabilir.
- Çalışmamızda CD tanısı alan hastaların tamamı kız cinsiyetteydi. UCDÖ puanları kızlarda daha yüksekti.
- Annenin gebelik yaşı ile CD arasında anlamlı ilişki saptadık.
- Bizim çalışmamızda CGB tanılı hastaların %70'inde bir psikiyatrik bozukluk vardı. Hastaların 7'sinde(%18) enürezis, 5'inde (%12) depresif bozukluk, 4'ünde (%10) DEHB, 4'ünde (%10) özgül fobiler, 1'inde (%2,5) ayrılık anksiyetesi, 2'sinde (%5.0) sosyal fobi, 1'inde (%2,5) enkoprezis, 1'inde (%2.5) bulimiya nervoza, 3'ünde (%7.5) tik bozukluğu mevcuttu.
- CGB olan hastalarda toplam BİÖ puanı yüksekti, hastaların beden imajlarıyla ilgili olumsuz algıları vardı.
- CD tanısı alan hastalarda dışsallaştırma sorunlarını (örn; DEHB) daha yüksek saptadık, bu durum KAH hastalığına bağlı androjen artışına bağlı olabilir.
- Biyokimyasal verilerle CD ve ölçek puanlamalarını karşılaştırdık. Birçok parametrede anlamlı sonuç saptanmamasına rağmen ACTH ve TSH ile UCDÖ puanlaması arasında anlamlı ilişki bulduk.
- Çalışmamızda CGB tanılı hastaların ebeveynleri ile Tip 1 DM tanılı hastaların ebeveynlerinde anksiyete, depresyon ve ebeveyn stresi benzer orandaydı. Bu sonucu, CGB tanılı hastaların ebeveynlerindeki kaygı ve stresin, cinsiyet belirsizliği ve ilişkili olaylardan bağımsız olduğuna, kronik hastalık sürecinden etkilendiği yönünde yorumladık.

7. KAYNAKLAR

- [1] Çetinkaya M, Özen S, Uslu S, Gönç N, Acunaş B, Akıncı A, Berberoğlu M. Cinsiyet gelişim bozukluğu olan ambigu genitalyalı yenidoğan bebeklerde tanı ve tedavi yaklaşımı: Türk Neonatoloji ve Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Dernekleri uzlaşısı raporu 2018. Türk Pediatri Arşivi, 10. doi: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.01818
- [2] Cohen-Kettenis P.T. Psychosocial and psychosexual aspects of disorders of sex development. 2010. Best Practice and Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 24(2), 325-334. doi.org/10.1016/j.beem.2009.11.005
- [3] Jalilova A, Özen S. Cinsiyet Gelişim Bozukluklarına Endokrin yaklaşım. Özbaran B, Editör. Cinsiyet Yel pazesine Çok Yönlü Bakış. 1. baskı. Ankara. Türkiye Klinikleri; 2023. p.78-86.
- [4] Tutkunkardaş M.D. Cinsiyet Gelişim Bozukluğu Olan Çocuk ve Ergenlerde Psikiyatrik Hastalıkların Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi. 2011.
- [5] Hughes IA, Nihoul-Fékété C, Thomas B, Cohen-Kettenis PT. Consequences of the ESPE/LWPES guidelines for diagnosis and treatment of disorders of sex development. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2007 Sep;21(3):351-65. doi: 10.1016/j.beem.2007.06.003. PMID: 17875484.
- [6] Tokmak A, Sarıkaya E. Mülleryan Kanal Anomalileri. Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi. 2017; 12(2), 83-88.
- [7] Carrillo AA, Damian M, Berkovitz G. Disorders of Sexual Differentiation. Pediatric Endocrinology, 5th ed, Informa Healthcare, New York.
- [8] Jost A. Hormonal factors in the sex differentiation of the mammalian foetus. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1970 Aug 6;259(828):119-30. doi: 10.1098/rstb.1970.0052. PMID: 4399057.
- [9] Arnold AP. The end of gonad-centric sex determination in mammals. Trends Genet. 2012 Feb;28(2):55-61. doi: 10.1016/j.tig.2011.10.004. Epub 2011 Nov 9. PMID: 22078126; PMCID: PMC3268825.
- [10] Ono M, Harley VR. Disorders of sex development: new genes, new concepts. Nat Rev Endocrinol. 2013 Feb;9(2):79-91. doi: 10.1038/nrendo.2012.235. Epub 2012 Dec 18. PMID: 23296159.
- [11] MacLaughlin DT, Donahoe PK. Sex determination and differentiation. N Engl J Med. 2004 Jan 22;350(4):367-78. doi: 10.1056/NEJMra022784. Erratum in: N Engl J Med. 2004 Jul 15;351(3):306. PMID: 14736929.
- [12] Brennan J, Capel B. One tissue, two fates: molecular genetic events that underlie testis versus ovary development. Nat Rev Genet. 2004 Jul;5(7):509-21. doi: 10.1038/nrg1381. PMID: 15211353.
- [13] Tanaka SS, Nishinakamura R. Regulation of male sex determination: genital ridge formation and Sry activation in mice. Cell Mol Life Sci. 2014 Dec;71(24):4781-802. doi: 10.1007/s00018-014-1703-3. Epub 2014 Aug 20. PMID: 25139092; PMCID: PMC4233110.
- [14] Şıklar Z. Normal cinsiyet gelişimi. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet. İstanbul Tıp Kitabevi, 2021; cilt 1. p.522-529.
- [15] Hiort O. Typical sex development (Internet). Available from: https://www.uptodate.com/contents/typical-sex-development/print?source=bookmarks_widget
- [16] Lau YF, Li Y. The human and mouse sex-determining SRY genes repress the Rspol/beta-catenin signaling. J Genet Genomics. 2009 Apr;36(4):193-202. doi: 10.1016/S1673-8527(08)60107-1. PMID: 19376480.
- [17] Hiort O. The differential role of androgens in early human sex development. BMC Med. 2013 Jun 24;11:152. doi: 10.1186/1741-7015-11-152.

- [18] Josso N, Rey R, Picard JY. Testicular anti-Müllerian hormone: clinical applications in DSD. *Semin Reprod Med.* 2012 Oct;30(5):364-73. doi: 10.1055/s-0032-1324719.
- [19] Siiteri PK, Wilson JD. Testosterone formation and metabolism during male sexual differentiation in the human embryo. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974 Jan;38(1):113-25. doi: 10.1210/jcem-38-1-113.
- [20] Biason-Lauber A, Konrad D, Navratil F, Schoenle EJ. A WNT4 mutation associated with Müllerian-duct regression and virilization in a 46,XX woman. *N Engl J Med.* 2004 Aug 19;351(8):792-8. doi: 10.1056/NEJMoa040533.
- [21] Miyagawa S, Satoh Y, Haraguchi R, Suzuki K, Iguchi T, Taketo MM, Nakagata N, Matsumoto T, Takeyama K, Kato S, Yamada G. Genetic interactions of the androgen and Wnt/beta-catenin pathways for the masculinization of external genitalia. *Mol Endocrinol.* 2009 Jun;23(6):871-80. doi: 10.1210/me.2008-0478.
- [22] Witchel S F. Disorders of sex development. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 2018, 48: 90-102. doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.11.005
- [23] Donohoue PA. Disorders of Sex Development. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 21.Edition; Chapter 606, p.11773-11811.
- [24] Blackless M, Charuvastra A, Derrtyck A, Fausto-Sterling A, Lauzanne K, Lee E. How sexually dimorphic are we? Review and synthesis. *Am J Hum Biol.* 2000 Mar;12(2):151-166. doi: 10.1002/(SICI)1520-6300(200003/04)12:2<151::AID-AJHB1>3.0.CO;2-F.
- [25] Pasterski V, Prentice P, Hughes IA. Consequences of the Chicago consensus on disorders of sex development (DSD): current practices in Europe. *Arch Dis Child.* 2010 Aug;95(8):618-23. doi: 10.1136/adc.2009.163840.
- [26] Melmed S, Auchus RJ, Golfine AB, Koenig RJ, Rosen CJ, Disorders of Sex Development. *Williams Textbook of Endocrinology.* 14.edition; p.1089.
- [27] Berberoğlu Ö, 46,XX Cinsiyet Gelişim Bozuklukları. *Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet*, 2021, p. 572-614.
- [28] Roman S, Leslie W. Surgical anatomy of the adrenal glands (Internet). Available from: <https://www.uptodate.com/contents/surgical-anatomy-of-the-adrenal>
- [29] Miller WL. Molecular biology of steroid hormone synthesis. *Endocr Rev.* 1988 Aug;9(3):295-318. doi: 10.1210/edrv-9-3-295.
- [30] Turcu AF, Auchus RJ. Adrenal steroidogenesis and congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015 Jun;44(2):275-96. doi: 10.1016/j.ecl.2015.02.002.
- [31] Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med.* 2003 Aug 21;349(8):776-88. doi: 10.1056/NEJMra021561.
- [32] Aydın DB, Yıldız T, İşgüven ŞP. Konjenital adrenal hiperplazi. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2018, 3.2: 113-116.
- [33] Merke DP, Auchus RJ. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *N Engl J Med* 2020; 383:1248.
- [34] Chan YM, Levitsky LL. Causes of differences of sex development. (Internet). Available from: https://www.uptodate.com/contents/causes-of-differences-of-sexdevelopment?source=bookmarks_widget
- [35] White PC, Congenital Adrenal Hyperplasia Caused by 21-Hydroxylase Deficiency. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 21.Edition. Chapter 594.1.
- [36] Deborah P Merke, Richard J A. Clinical manifestations and diagnosis of classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in infants and children (Internet) Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-classic-congenital-adrenal-hyperplasia-due-to-21-hydroxylase-deficiency-in-infants-and-children>
- [37] Livadas S, Dracopoulou M, Dastamani A. The spectrum of clinical, hormonal and molecular findings in 280 individuals with nonclassical congenital adrenal hyperplasia caused by mutations of the CYP21A2 gene. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 82:543.
- [38] Hannah-Shmouni F, Chen W, Merke DP. Genetics of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017 Jun;46(2):435-458. doi: 10.1016/j.ecl.2017.01.008.

- [39] Hatipoğlu S, Sönmez E, Şevketoğlu E, Olgun T. 11 Beta Hidroksilaz Eksikliği Olan Bir Olgu. ŞEF Tıp Bülteni, 1998; p.82-84
- [40] BONGIOVANNI AM. The adrenogenital syndrome with deficiency of 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. J Clin Invest. 1962 Nov;41(11):2086-92. doi: 10.1172/JCI104666.
- [41] Tordjman K, Jaffe A, Trostanetsky Y, Greenman Y, Limor R, Stern N. Low-dose (1 microgram) adrenocorticotrophin (ACTH) stimulation as a screening test for impaired hypothalamo-pituitary-adrenal axis function: sensitivity, specificity and accuracy in comparison with the high-dose (250 microgram) test. Clin Endocrinol (Oxf). 2000 May;52(5):633-40. doi: 10.1046/j.1365-2265.2000.00984.x.
- [42] Elisabeth F C van Rossum 1, Steven W J Lamberts, Glucocorticoid resistance syndrome: A diagnostic and therapeutic approach.
- [43] Turunç T. 46, XX testiküler bozukluk. Androloji Bülteni, 2014, 16.59: 274-279.
- [44] Ozsu E, Mutlu GY, Cizmecioglu FM, Ekingen G, Muezzinoglu B, Hatun S. Ovotesticular disorder of sexual development and a rare 46,XX/47,XXY karyotype. J Pediatr Endocrinol Metab. 2013;26(7-8):789-91. doi: 10.1515/jpem-2012-0386.
- [45] Bashamboo A, Donohoue PA, Vilain E, Rojo S, Calvel P, Seneviratne SN, Buonocore F, Barseghyan H, Bingham N, Rosenfeld JA, Mulukutla SN, Jain M, Burrage L, Dhar S, Balasubramanyam A, Lee B; Members of UDN; Dumargne MC, Eozenou C, Suntharalingham JP, de Silva K, Lin L, Bignon-Topalovic J, Poulat F, Lagos CF, McElreavey K, Achermann JC. A recurrent p.Arg92Trp variant in steroidogenic factor-1 (NR5A1) can act as a molecular switch in human sex development. Hum Mol Genet. 2016 Aug 15;25(16):3446-3453. doi: 10.1093/hmg/ddw186.
- [46] Tomaselli S, Megiorni F, De Bernardo C, Felici A, Marrocco G, Maggiulli G, Grammatico B, Remotti D, Saccucci P, Valentini F, Mazzilli MC, Majore S, Grammatico P. Syndromic true hermaphroditism due to an R-spondin1 (RSPO1) homozygous mutation. Hum Mutat. 2008 Feb;29(2):220-6. doi: 10.1002/humu.20665.
- [47] Parma P, Radi O, Vidal V, Chaboissier MC, Dellambra E, Valentini S, Guerra L, Schedl A, Camerino G. R-spondin1 is essential in sex determination, skin differentiation and malignancy. Nat Genet. 2006 Nov;38(11):1304-9. doi: 10.1038/ng1907.
- [48] Stoppa-Vaucher S, Ayabe T, Paquette J, Patey N, Francoeur D, Vuissoz JM, Deladoëy J, Samuels ME, Ogata T, Deal CL. 46, XY gonadal dysgenesis: new SRY point mutation in two siblings with paternal germ line mosaicism. Clin Genet. 2012 Dec;82(6):505-13. doi: 10.1111/j.1399-0004.2011.01832.x.
- [49] Biason-Lauber A, Konrad D, Meyer M, DeBeaufort C, Schoenle EJ. Ovaries and female phenotype in a girl with 46,XY karyotype and mutations in the CBX2 gene. Am J Hum Genet. 2009 May;84(5):658-63. doi: 10.1016/j.ajhg.2009.03.016.
- [50] Biason-Lauber A, Schoenle EJ. Apparently normal ovarian differentiation in a prepubertal girl with transcriptionally inactive steroidogenic factor 1 (NR5A1/SF-1) and adrenocortical insufficiency. Am J Hum Genet. 2000 Dec;67(6):1563-8. doi: 10.1086/316893.
- [51] Knebelmann B, Boussin L, Guerrier D, Legeai L, Kahn A, Josso N, Picard JY. Anti-Müllerian hormone Bruxelles: a nonsense mutation associated with the persistent Müllerian duct syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A. 1991 May 1;88(9):3767-71. doi: 10.1073/pnas.88.9.3767.
- [52] Forest MG. Pattern of the response of testosterone and its precursors to human chorionic gonadotropin stimulation in relation to age in infants and children. J Clin Endocrinol Metab. 1979 Jul;49(1):132-7. doi: 10.1210/jcem-49-1-132.
- [53] Andersson S, Moghrabi N. Physiology and molecular genetics of 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenases. Steroids. 1997 Jan;62(1):143-7. doi: 10.1016/s0039-128x(96)00173-0.
- [54] Aycan Z. 46, XY Cinsel Farklılaşma Sorunlarına Yaklaşım: 5alfa Redüktaz Eksikliği. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci. 2011;7(3):26-9.
- [55] Wilson JD, Griffin JE, Russell DW. Steroid 5 alpha-reductase 2 deficiency. Endocr Rev. 1993 Oct;14(5):577-93. doi: 10.1210/edrv-14-5-577.
- [56] Wilson JD, Griffin JE, Russell DW. Steroid 5 alpha-reductase 2 deficiency. Endocr Rev. 1993 Oct;14(5):577-93. doi: 10.1210/edrv-14-5-577.

- [57] Auchus RJ, Uncommon congenital adrenal hyperplasias (Internet) Available from: <https://www.uptodate.com/contents/uncommon-congenital-adrenal-hyperplasias>
- [58] 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 Aug;86(8):3820-5. doi: 10.1210/jcem.86.8.7748.
- [59] Özdemir Ö, Sarı ME, Akmut E, Özcanlı G, Atalay CR. Komplet androjen duyarsızlık sendromlu üç kız kardeş: Olgu sunumu. *Journal of Turkish Society of Obstetrics & Gynecology*, 2014, 11.2.
- [60] Nielsen J, Wohler M. Sex chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Aarhus, Denmark. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1990;26(4):209-23.
- [61] Gravholt CH, Viuff MH, Brun S, Stochholm K, Andersen NH. Turner syndrome: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol.* 2019 Oct;15(10):601-614. doi: 10.1038/s41574-019-0224-4.
- [62] Bondy CA; Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jan;92(1):10-25. doi: 10.1210/jc.2006-1374.
- [63] Säwendahl L, Davenport ML. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed guidelines for change. *J Pediatr.* 2000 Oct;137(4):455-9. doi: 10.1067/mpd.2000.107390.
- [64] Ali O, Donohoue PA. Hypergonadotropic Hypogonadism in Girls. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 21.Edition.
- [65] Ali O, Donohoue PA. Hypogonadotropic Hypogonadism in Boys. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 21.Edition.
- [66] Houk CP, Lee PA. Intersexed states: diagnosis and management. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005 Sep;34(3):791-810, xi. doi: 10.1016/j.ecl.2005.04.014..
- [67] Şentürk PB. Psikiyatri penceresinden CGB. Özbaran B, Editör. *Cinsiyet Yel pazesine Çok Yönlü Bakış.* 1. baskı. Ankara. Türkiye Klinikleri; 2023. p.75
- [68] Mallon GP, DeCrescenzo T. Transgender children and youth: a child welfare practice perspective. *Child Welfare.* 2006 Mar-Apr;85(2):215-41.
- [69] Slijper FM, Drop SL, Molenaar JC, de Muinck Keizer-Schrama SM. Long-term psychological evaluation of intersex children. *Arch Sex Behav.* 1998 Apr;27(2):125-44. doi: 10.1023/a:1018670129611.
- [70] Uslu R, Öztop D, Özcan Ö. Erkek Yalancı Hermafrodit Olguların Yetiştirildikleri Cinsiyetle İlişkili Biyopsikososyal Değişkenler. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 18(2). p.100-108.
- [71] Başgül ŞZ, Güven A, İşgüven P, Yıldız M, Kırmızıbekmez H. Cinsel gelişim bozukluklarının psikiyatrik değerlendirilmesi. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* : 18 (3) 2011.
- [72] Wolfe-Christensen C, Wisniewski AB, Mullins AJ, Reyes KJ, Austin P, Baskin L, Bernabé K, Cheng E, Fried A, Frimberger D, Galan D, Gonzalez L, Greenfield S, Kolon T, Kropp B, Lakshmanan Y, Meyer S, Meyer T, Nokoff NJ, Palmer B, Poppas D, Paradis A, Yerkes E, Mullins LL. Changes in levels of parental distress after their child with atypical genitalia undergoes genitoplasty. *J Pediatr Urol.* 2017 Feb;13(1):32.e1-32.e6. doi: 10.1016/j.jpuro.2016.10.024.
- [73] Geist R, Grdisa V, Otley A. Psychosocial issues in the child with chronic conditions. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2003 Apr;17(2):141-52. doi: 10.1016/s1521-6918(02)00142-7.
- [74] American Academy of Pediatrics Committee on Children With Disabilities and Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health: Psychosocial risks of chronic health conditions in childhood and adolescence. *Pediatrics.* 1993 Dec;92(6):876-8.
- [75] Bikmazer A, Orenkul AC, Buyukdeniz A, Okur FV, Gokdemir Y, Perdahlı Fis N. Coping and psychopathology in children with malignancy and bronchiectasis. *Pediatr Pulmonol.* 2020 Jan;55(1):214-220. doi: 10.1002/ppul.24534.
- [76] Barlow JH, Ellard DR. The psychosocial well-being of children with chronic disease, their parents and siblings: an overview of the research evidence base. *Child Care Health Dev.* 2006 Jan;32(1):19-31. doi: 10.1111/j.1365-2214.2006.00591.x.
- [77] Churchill SS, Villareale NL, Monaghan TA, Sharp VL, Kieckhefer GM. Parents of children with special health care needs who have better coping skills have fewer depressive symptoms. *Matern Child Health J.* 2010 Jan;14(1):47-57. doi: 10.1007/s10995-008-0435-0.

- [78] Cote MP, Mullins LL, Hartman V, Hoff A, Balderson BH, Chaney J. Psychosocial correlates of health care utilization for children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Children's Health Care*, 2003, 32.1: 1-16.
- [79] Frankel K, Wamboldt MZ. Chronic childhood illness and maternal mental health--why should we care? *J Asthma*. 1998;35(8):621-30. doi: 10.3109/02770909809048964.
- [80] Wisniewski AB. Psychosocial implications of disorders of sex development treatment for parents. *Curr Opin Urol*. 2017 Jan;27(1):11-13. doi: 10.1097/MOU.0000000000000344.
- [81] Bildik T, İdris ZG, Subaşı H. Çocukluktan Yetişkinliğe Cinsiyet Kimliği, Cinsel Yönelim ve Cinsiyet Disforisi, Özbaran B, Editör. Cinsiyet Yelpazesine Çok Yönlü Bakış. 1. baskı. Ankara. Türkiye Klinikleri; 2023. p.14
- [82] Alioğlu F. Cinsiyet hoşnutsuzluğu olan bireylerin tanımlayıcı psikiyatrik değerlendirmesi. Uzmanlık Tezi. Kocaeli Üniversitesi, 2020.
- [83] Özdemir Ö, Sarı ME, Akmut E, Özcanlı G, Atalay CR. Komplet androjen duyarsızlık sendromlu üç kız kardeş: Olgu sunumu. *Journal of Turkish Society of Obstetrics & Gynecology*, (2014) 11(2).
- [84] Amerikan Psychiatric Association. The diagnostik and statistical manuel of mental disorder. 5.ed.Arlington:American Psychiatric Publishing;2013.
- [85] Skordis N, Kyriakou A, Dror S, Mushailov A, Nicolaides NC. Gender dysphoria in children and adolescents: an overview. *Hormones (Athens)*. 2020 Sep;19(3):267-276. doi: 10.1007/s42000-020-00174-1.
- [86] Clark TC, Lucassen MF, Bullen P, Denny SJ, Fleming TM, Robinson EM, Rossen FV. The health and well-being of transgender high school students: results from the New Zealand adolescent health survey (Youth'12). *J Adolesc Health*. 2 Boucher FJO, Chinnah TI. Gender Dysphoria: A Review Investigating the Relationship Between Genetic Influences and Brain Development. *Adolesc Health Med Ther*. 2020 Aug 5;11:89-99. doi: 10.2147/AHMT.S259168.
- [87] Boucher FJO, Chinnah TI. Gender Dysphoria: A Review Investigating the Relationship Between Genetic Influences and Brain Development. *Adolesc Health Med Ther*. 2020 Aug 5;11:89-99. doi: 10.2147/AHMT.S259168.
- [88] Skordis N, Kyriakou A, Dror S, Mushailov A, Nicolaides NC. Gender dysphoria in children and adolescents: an overview. *Hormones (Athens)*. 2020 Sep;19(3):267-276. doi: 10.1007/s42000-020-00174-1.
- [89] Foreman M, Hare L, York K, Balakrishnan K, Sánchez FJ, Harte F, Erasmus J, Vilain E, Harley VR. Genetic Link Between Gender Dysphoria and Sex Hormone Signaling. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Feb 1;104(2):390-396. doi: 10.1210/jc.2018-01105.
- [90] Auyeung B, Baron-Cohen S, Ashwin E, Knickmeyer R, Taylor K, Hackett G, Hines M. Fetal testosterone predicts sexually differentiated childhood behavior in girls and in boys. *Psychol Sci*. 2009 Feb;20(2):144-8. doi: 10.1111/j.1467-9280.2009.02279.x.
- [91] Cohen-Bendahan CC, van de Beek C, Berenbaum SA. Prenatal sex hormone effects on child and adult sex-typed behavior: methods and findings. *Neurosci Biobehav Rev*. 2005 Apr;29(2):353-84. doi: 10.1016/j.neubiorev.2004.11.004.
- [92] Lee JW. Psychology of gender identity. Nova Publishers, 2005.
- [93] Bildik T, İdris ZG, Subaşı H. Çocukluktan Yetişkinliğe Cinsiyet Kimliği, Cinsel Yönelim ve Cinsiyet Disforisi, Özbaran B, Editör. Cinsiyet Yelpazesine Çok Yönlü Bakış. 1. baskı. Ankara. Türkiye Klinikleri; 2023. p.18
- [94] 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 Jul;91(7):554-63. doi: 10.1136/adc.2006.098319.
- [95] Joint LWPES/ESPE CAH Working Group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Sep;87(9):4048-53. doi: 10.1210/jc.2002-020611.
- [96] Turan Ş, Gökler ME, Yıldırım A, Kavla Y., Utrecht Cinsiyet Disforisi Ölçeği'nin Türkçe Uyarlamasının Geçerlik ve Güvenilirliği Çalışması. *Turkish journal of psychiatry* 31;p.76.
- [97] Elshad G. Cinsiyet disforisi olan bireylerde çocukluk çağı travmalarının bağlanma stilleriyle ilişkisi. Uzmanlık Tezi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi. 2019.

- [98] Haspolat NK, Kağan M. Sosyal fobinin yordayıcıları olarak beden imajı ve benlik saygısı. *Erzincan Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 2017, 19.2: 139-152.
- [99] Bahar G, Ünal F. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-Türkçe Uyarlamasının Geçerlik ve Güvenirliği. *Çocuk ve gençlik ruh sağlığı dergisi*, 2004.
- [100] Kaufman J, Birmaher B, Axelson D. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 1997, 36.7: 980-988.
- [101] Ünal F, Öktem F, Çetin ÇF, Kültür SE, Akdemir D, Özdemir D, Kalaycı B. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-DSM-5 Kasım 2016-Türkçe Uyarlamasının (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T) Geçerlik ve Güvenirliği., *Türk Psikiyatri Dergisi*, 30(1).
- [102] Zhu Z, Zhang L, Jiang J, Li W, Cao X, Zhou Z, Zhang T, Li C. Comparison of psychological placebo and waiting list control conditions in the assessment of cognitive behavioral therapy for the treatment of generalized anxiety disorder: a meta-analysis. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2014 Dec;26(6):319-31. doi: 10.11919/j.issn.1002-0829.214173.
- [103] Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med*. 2006 May 22;166(10):1092-7. doi: 10.1001/archinte.166.10.1092.
- [104] Konkan R, Şenormancı Ö, Güçlü O, Aydın E, Sungur MZ. Yaygın Anksiyete Bozukluğu-7 (YAB-7) Testi Türkçe Uyarlaması, Geçerlik ve Güvenirliği. 2013, *Archives of Neuropsychiatry/Noropsikiatri Arsivi*, 50(1).
- [105] Martin A, Rief W, Klaiberg A, Braehler E. Validity of the Brief Patient Health Questionnaire Mood Scale (PHQ-9) in the general population. *Gen Hosp Psychiatry*. 2006 Jan-Feb;28(1):71-7. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2005.07.003.
- [106] Sari YE, Kokoglu B, Balcioglu H, Bilge U, Colak E, Unluoglu I. Turkish reliability of the patient health questionnaire-9. *Biomedical Research-India*, 2016, 27, S460-S462.
- [107] Mert E, Hallioglu O. Turkish Version of the Parenting Stress. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* 28(3):291-296
- [108] Güvenir T, Özbek A, Baykara B, Arkar H, Şentürk B, İncekaş S. Güçler ve güçlükler anketi'nin (gga) Türkçe uyarlamasının psikometrik özellikleri. *Turkish Journal of Child and Adolescent Mental Health*, 2008,15(2), 65-74.
- [109] Sjoberg DD, Whiting K, Curry M, Lavery JA. Reproducible summary tables with the gtsummary package. *The R Journal* 2021;13:570–80. <https://doi.org/10.32614/RJ-2021-053>.
- [110] 1. A. K. (2021)., rstatix: Pipe-Friendly Framework for Basic Statistical Tests. R package version 0.7.0., <https://CRAN.R-project.org/package=rstatix>.
- [111] Jürgensen M, Kleinemeier E, Lux A, Steensma TD, Cohen-Kettenis PT, Hiort O, Thyen U, Köhler B; DSD Network Working Group. Psychosexual development in adolescents and adults with disorders of sex development--results from the German Clinical Evaluation Study. *J Sex Med*. 2013 Nov;10(11):2703-14. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02751.
- [112] Özbaran B, Özen S, Gökşen D, Korkmaz Ö, Onay H, Özkınay F, Çoğulu Ö, Erermiş S, Köse S, Avanoğlu A, Ulman İ, Darcan Ş. Psychiatric approaches for disorders of sex development: experience of a multidisciplinary team. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5(4):229-35. doi: 10.4274/Jcrpe.1044.
- [113] Furtado PS, Moraes F, Lago R, Barros LO, Toralles MB, Barroso U Jr. Gender dysphoria associated with disorders of sex development. *Nat Rev Urol*. 2012 Nov;9(11):620-7. doi: 10.1038/nrurol.2012.182.
- [114] Babu R, Shah U. Gender identity disorder (GID) in adolescents and adults with differences of sex development (DSD): A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Urol*. 2021 Feb;17(1):39-47. doi: 10.1016/j.jpuro.2020.11.017.
- [115] Doktor H, Tanidir C, Güneş H, Aytemiz T, Durcan G, Önal H, Kutlu E. Gender Dysphoria and Psychiatric Disorders in Children and Adolescents with Congenital Adrenal Hyperplasia. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2021 Jul-Sep;17(3):365-371. doi: 10.4183/aeb.2021.365.

- [116] Turcu AF, Auchus RJ. Adrenal steroidogenesis and congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015 Jun;44(2):275-96. doi: 10.1016/j.ecl.2015.02.002.
- [117] de Jesus LE, Costa EC, Dekermacher S. Gender dysphoria and XX congenital adrenal hyperplasia: how frequent is it? Is male-sex rearing a good idea? *J Pediatr Surg.* 2019 Nov;54(11):2421-2427. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2019.01.062.
- [118] Seneviratne SN, Jayarajah U, Gunawardana S, Samarasinghe M, de Silva S. Gender-role behaviour and gender identity in girls with classical congenital adrenal hyperplasia. *BMC Pediatr.* 2021 Jun 5;21(1):262. doi: 10.1186/s12887-021-02742-9.
- [119] Berenbaum SA, Bailey JM. Effects on gender identity of prenatal androgens and genital appearance: evidence from girls with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Mar;88(3):1102-6. doi: 10.1210/jc.2002-020782.
- [120] Hines M. Early androgen influences on human neural and behavioural development. *Early Hum Dev.* 2008 Dec;84(12):805-7. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2008.09.006.
- [121] Auyeung B, Baron-Cohen S, Ashwin E, Knickmeyer R, Taylor K, Hackett G, Hines M. Fetal testosterone predicts sexually differentiated childhood behavior in girls and in boys. *Psychol Sci.* 2009 Feb;20(2):144-8. doi: 10.1111/j.1467-9280.2009.02279.
- [122] Spencer D, Pasterski V, Neufeld SAS, Glover V, O'Connor TG, Hindmarsh PC, Hughes IA, Acerini CL, Hines M. Prenatal androgen exposure and children's gender-typed behavior and toy and playmate preferences. *Horm Behav.* 2021 Jan;127:104889. doi: 10.1016/j.yhbeh.2020.104889.
- [123] Nikitina IL, Kudryashova EK, Kelmanson IA. Prenatal androgen exposure and gender behavior in disorders of sex development. *Sexologies*, 2022, 31(2), 129-137.
- [124] Zucker KJ, Bradley SJ, Oliver G, Blake J, Fleming S, Hood J. Psychosexual development of women with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Behav.* 1996 Dec;30(4):300-18. doi: 10.1006/hbeh.1996.0038.
- [125] Hall CM, Jones JA, Meyer-Bahlburg HF, Dolezal C, Coleman M, Foster P, Price DA, Clayton PE. Behavioral and physical masculinization are related to genotype in girls with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jan;89(1):419-24. doi: 10.1210/jc.2003-030696.
- [126] Martin CL, Ruble DN, Szkrybalo J. Cognitive theories of early gender development. *Psychol Bull.* 2002 Nov;128(6):903-33. doi: 10.1037/0033-2909.128.6.903. PMID: 12405137.
- [127] Bennett M, Sani F, Hopkins N, Agostini L, Malucchi L. Children's gender categorization: An investigation of automatic processing. *British Journal of Developmental Psychology*, 2000, 18.1: 97-102.
- [128] Halim ML. Gender identity and stereotyping in early and middle childhood. *Handbook of Gender Research in Psychology: Volume 1: Gender Research in General and Experimental Psychology*, 2010, p.495-525.
- [129] Steensma TD, Biemond R, de Boer F, Cohen-Kettenis PT. Desisting and persisting gender dysphoria after childhood: a qualitative follow-up study. *Clin Child Psychol Psychiatry.* 2011 Oct;16(4):499-516. doi: 10.1177/1359104510378303.
- [130] Shields JP, Cohen R, Glassman JR, Whitaker K, Franks H, Bertolini I. Estimating population size and demographic characteristics of lesbian, gay, bisexual, and transgender youth in middle school. *J Adolesc Health.* 2013 Feb;52(2):248-50. doi: 10.1016/j.jadohealth.2012.06.016.
- [131] Schneider C, Cerwenka S, Nieder TO, Briken P, Cohen-Kettenis PT, De Cuypere G, Haraldsen IR, Kreukels BP, Richter-Appelt H. Measuring Gender Dysphoria: A Multicenter Examination and Comparison of the Utrecht Gender Dysphoria Scale and the Gender Identity/Gender Dysphoria Questionnaire for Adolescents and Adults. *Arch Sex Behav.* 2016 Apr;45(3):551-8. doi: 10.1007/s10508-016-0702.
- [132] Ediati A, Juniarto AZ, Birnie E, Drop SL, Faradz SM, Dessens AB. Body image and sexuality in Indonesian adults with a disorder of sex development (DSD). *J Sex Res.* 2015;52(1):15-29. doi: 10.1080/00224499.2013.816260.
- [133] Wisniewski AB. Psychosocial implications of disorders of sex development treatment for parents. *Curr Opin Urol.* 2017 Jan;27(1):11-13. doi: 10.1097/MOU.0000000000000344.
- [134] Perez MN, Delozier AM, Aston CE, Austin P, Baskin L, Chan YM, Cheng EY, Diamond DA, Fried A, Greenfield S, Kolon T, Kropp B, Lakshmanan Y, Meyer S, Meyer T, Nokoff N, Palmer B, Paradis

- A, Poppas D, Scott Reyes KJ, Swartz JM, Tishelman A, Wisniewski AB, Wolfe-Christensen C, Yerkes E, Mullins LL. Predictors of Psychosocial Distress in Parents of Young Children with Disorders of Sex Development. *J Urol*. 2019 Nov;202(5):1046-1051. doi: 10.1097/JU.0000000000000424.
- [135] Alazmi A, Bashiru MB, Viktor S, Erjavec M. Psychological variables and lifestyle in children with type1 diabetes and their parents: A systematic review. *Clin Child Psychol Psychiatry*. 2023 May 30;13591045231177115. doi: 10.1177/13591045231177115.
- [136] Gruhn MA, Lord JH, Jaser SS. Collaborative and Overinvolved Parenting Differentially Predict Outcomes in Adolescents With Type 1 Diabetes. *Health Psychol*. 2016 Mar 21;10.1037/hea0000349. doi: 10.1037/hea0000349.
- [137] Viaene AS, Van Daele T, Bleys D, Faust K, Massa GG. Fear of Hypoglycemia, Parenting Stress, and Metabolic Control for Children with Type 1 Diabetes and Their Parents. *J Clin Psychol Med Settings*. 2017 Mar;24(1):74-81. doi: 10.1007/s10880-017-9489-8.
- [138] Sharkey CM, Bakula DM, Wolfe-Christensen C, Austin P, Baskin L, Bernabé KJ, Chan YM, Cheng EY, Delozier AM, Diamond DA, Ellens REH, Fried A, Galan D, Greenfield S, Kolon T, Kropp B, Lakshmanan Y, Meyer S, Meyer T, Nokoff NJ, Scott Reyes KJ, Palmer B, Poppas DP, Paradis A, Tishelman A, Yerkes EB, Chaney JM, Wisniewski AB, Mullins LL. Parent-Rated Severity of Illness and Anxiety among Caregivers of Children Born with a Disorder of Sex Development Including Ambiguous Genitalia. *Horm Res Paediatr*. 2018;90(5):308-313. doi: 10.1159/000495422.
- [139] Wolfe-Christensen C, Fedele DA, Kirk K, Phillips TM, Mazur T, Mullins LL, Chernausek SD, Lakshmanan Y, Wisniewski AB. Degree of external genital malformation at birth in children with a disorder of sex development and subsequent caregiver distress. *J Urol*. 2012 Oct;188(4 Suppl):1596-600. doi: 10.1016/j.juro.2012.02.040.
- [140] Şentürk Pılan B, Özbaran B, Çelik D, Özcan T, Özen S, Gökşen D, Ulman İ, Avanoğlu A, Tiryaki S, Onay H, Çoğlu Ö, Özkinay F, Darcan Ş. Quality of Life and Psychological Well-being in Children and Adolescents with Disorders of Sex Development. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2021 Feb 26;13(1):23-33. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2020.2020.0141.
- [141] Waehre A, Heggeli C, Hald K, Myhre AG, Diseth T. A 15-20-year follow-up of mental health, psychosocial functioning and quality of life in a single center sample of individuals with differences in sex development. *Health Psychol Behav Med*. 2022 Sep 6;10(1):837-854. doi: 10.1080/21642850.2022.2116329.
- [142] Mueller SC, Ng P, Sinaii N, Leschek EW, Green-Golan L, VanRyzin C, Ernst M, Merke DP. Psychiatric characterization of children with genetic causes of hyperandrogenism. *Eur J Endocrinol*. 2010 Nov;163(5):801-10. doi: 10.1530/EJE-10-0693.
- [143] Engberg H, Butwicka A, Nordenström A, Hirschberg AL, Falhammar H, Lichtenstein P, Nordenskjöld A, Frisén L, Landén M. Congenital adrenal hyperplasia and risk for psychiatric disorders in girls and women born between 1915 and 2010: A total population study. *Psychoneuroendocrinology*. 2015 Oct;60:195-205. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.06.017.
- [144] van de Grift TC, Cohen-Kettenis PT, de Vries ALC, Kreukels BPC, (on behalf of dsd-LIFE). Body image and self-esteem in disorders of sex development: A European multicenter study. *Health Psychol*. 2018 Apr;37(4):334-343. doi: 10.1037/hea0000600.
- [145] Chen R, Feng Y, Su D, Wilson A, Han M, Wang Y. Utrecht Gender Dysphoria Scale - Gender Spectrum in a Chinese population: scale validation and associations with mental health, self-harm and suicidality. *BJPsych Open*. 2023 Jan 18;9(1):e17. doi: 10.1192/bjo.2022.617.
- [146] Austin SB, Conron K, Patel A, Freedner N. Making sense of sexual orientation measures: findings from a cognitive processing study with adolescents on health survey questions. *J LGBT Health Res*. 2007;3(1):55-65. doi: 10.1300/j463v03n01.
- [147] Skagerberg E, Davidson S, Carmichael P. Internalizing and externalizing behaviors in a group of young people with gender dysphoria. *International Journal of Transgenderism*, 2013, 14(3), 105-112.
- [148] Zucker KJ, Bradley SJ, Owen-Anderson A, Kibblewhite SJ, Wood H, Singh D, Choi K. Demographics, behavior problems, and psychosexual characteristics of adolescents with gender identity disorder or transvestic fetishism. *J Sex Marital Ther*. 2012;38(2):151-89. doi: 10.1080/0092623X.2011.611219.

- [149] Zucker KJ, Owen A, Bradley SJ, Ameeriar L. Gender-Dysphoric Children and Adolescents: A Comparative Analysis of Demographic Characteristics and Behavioral Problems. *Clinical Child Psychology and Psychiatry*. 2002;7(3):398-411. doi:10.1177/1359104502007003007
- [150] Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2005 Jun 18-24;365(9477):2125-36. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66736-0.
- [151] Archer J. Testosterone and human aggression: an evaluation of the challenge hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006;30(3):319-45. doi: 10.1016/j.neubiorev.2004.12.007.
- [152] Maras A, Laucht M, Gerdes D, Wilhelm C, Lewicka S, Haack D, Malisova L, Schmidt MH. Association of testosterone and dihydrotestosterone with externalizing behavior in adolescent boys and girls. *Psychoneuroendocrinology*. 2003 Oct;28(7):932-40. doi: 10.1016/s0306-4530(02)00119-1.
- [153] Sabuncuoglu O. Towards a further understanding of prenatal thyroid theory of homosexuality: Autoimmune thyroiditis, polycystic ovary syndrome, autism and low birth weight. *Ment Illn*. 2017 Oct 23;9(2):7325. doi: 10.4081/mi.2017.7325.
- [154] Christensen JD, Davidge-Pitts C, Castro MR, Caraballo P. Characterization of Thyroid Disease Prevalence Among Transgender and Gender-Diverse Patients. *J Endocr Soc*. 2021 May 3;5(Suppl 1):A837–8. doi: 10.1210/jendso/bvab048.1709.



7. EKLER

Ek 1: Hasta Çocuk Gönüllü Onam Formu

"HASTA ÇOCUK" BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU OLAN ADOLESANLARDA CİNSİYET DİSFORİSİ VE İLİŞKİLİ PSİKOSOSYAL FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ

Sorumlu Araştırmacının Adı: DOC.DR. HAMDİ CİHAN EMEKSİZ

Diğer Araştırmacıların Adı: FATİMA ZEHRA EKŞİOĞLU

Destekleyici : DR. ALPEREN BIKMAZER, DOC.DR. VAHDET GÖRMEZ

Sevgili

Benim adım Dr Fatıma Zehra . Cinsiyet Gelişim Bozukluğu tanısıyla takipli hastalarda cinsiyet kimliği hoşnutsuzluğu ve ruhsal bozuklukların değerlendirilmesi konusunda bir araştırma yapıyoruz. Amacımız, ruhsal hastalıkları farketmek ve gerekli desteği sağlamaktır.

Araştırmaya ben, Dr. Hamdi Cihan Emeksiz ve bazı başka doktorlar katılacaklar. Eğer sen de bu araştırmaya katılmayı istersen anket formunu doldurmanı rica ediyoruz. Bu anket formları 2 adet, her birinde 12 soru mevcut, sorular kısa ve anlaşılır, anketi doldururken sana destek olacağım . Tahmini doldurma süresi 5 dakikadır.

Aynı zamanda ebeveynlerinden birine yaklaşık 5 dakika sürecek 4 ölçek formu doldurulacaktır, bu ölçek formları duygudurum bozukluklarını taramak içindir.

Formların doldurulması sonrası çocuk psikiyatri uzmanımız seninle birebir görüşme yapacak, bu görüşme yaklaşık 10 dakika sürecektir.

Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz ancak senin adın ve tahlil sonuçlarını kimseye açıklamayacağız.

Bu araştırma hakkında anne ve babana bilgi vereceğiz ve senin de bu çalışmaya katılımin konusunda onlardan izin alacağız. Sen de bu konuyu anne ve/veya baban ile konuşabilirsin. Eğer katılmak istemezsen hiç kimse sana kızmaz veya küsmez. Doktorlar sana önceden olduğu gibi iyi davranacak, tedavini aynen sürdürecektir.

Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsin. Telefon numaram aşağıda yazıyor.

Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan lütfen aşağıya adını ve soyadını yazarak imzanı at. Daha sonra bu formun bir kopyası sana ve ailene verilecektir.

Çocuğun adı- soyadı:

Çocuğun imzası:

Tarih:

Velisinin adı- soyadı:

Velisinin imzası:

Tarih:

Araştırmacının adı-soyadı, ünvanı: Dr. Fatıma Zehra Ekşioğlu Araştırma Görevlisi Dr.

İmza:

Ek 2: CGB Hasta Poliklinik İzlem Formu

CGB FORMU

FORMUN DOLDURULMA TARİHİ:.....

KİMLİK BİLGİLERİ

Adı Soyadı : TC / Hasta no :

Doğum tarihi : Yaş :

Kimlikte yazılan cinsiyet : Kız / Erkek
Yetiştirilen cinsiyet:

Öğrenim durumu:

TANI

Başvuru yakınması:

- Kuşkulu genitalya
- Hipospadias
- İnmemiş testis
- Diğer:

1- Tanı yaşı :

2- TANI:

3- Antenatal öykü:

GENETİK ANALİZ :

1- Karyotip:.....

2- SRY : var/yok

3- Moleküler tanı ve yorum:.....

AKRABA EVLİLİĞİ: Var/Yok (varsa derecesi:.....)

Anne yaşı:

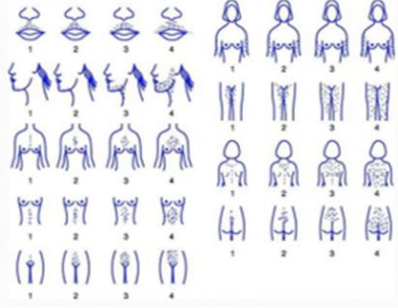
Baba yaşı:

Ailede CGB öyküsü:.....

Ailede hastalık öyküsü:.....

AİLE AĞACI :

MUAYENE

Takvim yaşı	 yıl ay
Puberte Durumu (Tanner evresi)	Telaş Aksiller Pubarş Testis hacmi Puberte başlaması : SPONTAN / İNDÜKSİYON
Dış Genital Muayene	
Kızlarda Ferriman- Gallwey skorlaması PUAN :	
Mens durumu	var/yok başlangıç yaşı:..... düzenli /düzensiz (düzensizse özelliği :)
Diğer sistem bulguları	Cilt rengi:..... Akne: var/yok Sebore: var/yok Ses kalınlaşması: var/yok

LABORATUVAR TETKİKLERİ

	<u>tarih</u>	
<u>Estradiol</u>		
<u>T.Testosteron</u>		
<u>ACTH Kortizol</u>		
<u>DHEASO4</u>		
<u>17OH Progesteron</u>		
<u>Androstenedion</u>		
<u>Elektrolitler</u>		

Görüntüleme:

	Tarih / Yaş / Yorum
--	---------------------

TEDAVİ

	Başlama Tarihi/yaşı	Son kullanma dozu	Düzenli kullanıyor mu	ek not

Cerrahi tedavi : VAR / YOK

Varsa Tarihi:

Ek sorunlar:

Ek 3: Beden İmaj Ölçeği

BEDEN İMAJI ÖLÇEĞİ

Aşağıdaki sorularda belirtilen vücut özelliğiniz hakkındaki duygularınızı en iyi anlatan ifadenin yanına X işareti koyunuz. Herhangi bir vücut özelliğinizi genel olarak beğenip beğenmediğinize göre duygularınızı değerlendiriniz.

	Çok beğeniyorum	Oldukça beğeniyorum	Kararsızım	Pek beğenmiyorum	Hiç beğenmiyorum
1. Saçlarım					
2. Yüzümün rengi					
3. İştahım					
4. Ellerim					
5. Vücudumdaki kıl dağılımı					
6. Burnum					
7. Fiziksel görünüm					
8. İdrar dışkı düzenim					
9. Kas kuvvetim					
10. Belim					
11. Enerji düzeyim					
12. Sırtım					
13. Kulaklarım					
14. Başım					
15. Çenem					
16. Vücut yapım					
17. Profilim					
18. Boyum					
19. Duyularımın keskinliği					
20. Ağrıya dayanıklılığım					
21. Omuzlarımın genişliği					
22. Kollarım					
23. Göğüslerim					
24. Gözlerim					
25. Sindirim sistemim					
26. Kalçalarım					
27. Hastalığa direncim					
28. Bacaklarım					
29. Dişlerimin şekli					
30. Cinsel gücüm					
31. Ayaklarım					
32. Uyku düzenim					
33. Sesim					
34. Sağlığım					
35. Cinsel faaliyetlerim					
36. Dizlerim					
37. Vücudumun duruş şekli					
38. Yüzümün şekli					
39. Kilom					
40. Cinsel organlarım					

Ek 4: Utrecht Cinsiyet Disforisi Ölçeği-Kadından Erkeğe Versiyonu

Utrecht Cinsiyet Disforisi Ölçeği - Kadından Erkeğe Versiyonu

Aşağıdaki ifadelerden size en uygun cevabı işaretleyiniz. Lütfen hiçbir ifadeyi boş bırakmayınız.

	Tamamen Katılıyorum	Kısmen Katılıyorum	Kararsızım	Pek Katılmıyorum	Kesinlikle Katılmıyorum
1. Bir delikanlı/erkek gibi davranmayı tercih ederim.					
2. Biri bana bir kız/kadın gibi muamele ettiği zamanlarda hep <u>incindiğimi</u> hissedirim.					
3. Bir kız/kadın olarak yaşamayı seviyorum.					
4. Bana sürekli bir delikanlı/erkek gibi davranılmasını isterim.					
5. Bana bir delikanlının/erkeğin hayatı bir kızın/kadının hayatından daha ilgi çekici gelir.					
6. Bir kız/kadın gibi davranmak zorunda olduğum için kendimi mutsuz hissedirim.					
7. Bir kız/kadın olarak yaşamak benim için olumlu bir şeydir.					
8. Aynada bedenimi çıplak bir şekilde görmek hoşuma gider.					
9. Cinsel açıdan bir kız/kadın gibi davranmaktan hoşlanırım.					
10. Kendimi bir kız/kadın gibi hissettirdiği için adet görmekten nefret ederim.					
11. Göğüslerimin olmasından nefret ederim.					
12. Keşke bir delikanlı/erkek olarak doğmuş olsaydım.					

Ek 5: Utrecht Cinsiyet Disforisi Ölçeği-Erkekten Kadına Versiyonu

Utrecht Cinsiyet Disforisi Ölçeği – Erkekten Kadına Versiyonu

Aşağıdaki ifadelerden size en uygun cevabı işaretleyiniz. Lütfen hiçbir ifadeyi boş bırakmayınız.

	Tamamen Katılıyorum	Kısmen Katılıyorum	Kararsızım	Pek Katılmıyorum	Kesinlikle Katılmıyorum
1. Bir delikanlı/erkek olarak yaşamak zorunda kalırsam hayatımın bir anlamı kalmaz.					
2. Biri bana bir delikanlı/erkek gibi muamele ettiği zamanlarda hep <u>incindiğimi</u> hissedirim.					
3. Biri beni delikanlı/erkek şeklinde çağırırsa mutsuz hissedirim.					
4. Bir erkek bedenine sahip olduğum için mutsuz hissedirim.					
5. Her zaman bir erkek olarak kalacağım fikri bana çöküntü hissi verir.					
6. Bir delikanlı/erkek olduğum için kendimden nefret ederim.					
7. Her zaman ve her yerde, bir delikanlı/erkek gibi davranıyor olmaktan rahatsızlık hissedirim.					
8. Hayatım, sadece bir kadın olarak yaşamaya değer olurdu.					
9. Çişimi ayakta yapmaktan hoşlanmam.					
10. Daha fazla erkek gibi görünmeme neden olduğu için <u>sakallarımın uzamasından</u> memnun değilim.					
11. Cinsel <u>organımda</u> sertleşme olması hoşuma gitmiyor.					
12. Bir delikanlı/erkek olarak yaşamaktansa yaşamamak daha iyi olurdu.					

Ek 5: YAB-7 Testi

Yaygın Anksiyete Bozukluğu - 7 Testi

Yaygın Anksiyete Bozukluğu 7 Maddeli (YAB-7)testi

Adı Soyadı:

Tarih:

Lütfen geçmiş olduğunuz son 15 gününüzü dikkatlice düşününüz. Aşağıdaki testte sıralanan sorunlar bu 15 gün içerisinde ne kadar rahatsız etti, belirlemeye çalışınız. Seçeneklerden hangisi size daha uygun geliyorsa işaretleyiniz.

YAB-7

Son 2 hafta içerisinde aşağıdaki problemler ne sıklıkta sizi rahatsız etti?	Hiç	Sadece birkaç gün	Günlerin yarısından fazlasında	Hemen hemen hergün
1. Sinirli, kaygılı, uçurumun kenarındaymış gibi hissetme				
2. Endişelenmeyi kontrol edememe ya da durduramama				
3. Farklı farklı konularda çok fazla endişelenme				
4. Gevşeyip rahatlayamama				
5. Yerinizde duramayacak kadar kıpır kıpır ve huzursuz olma				
6. Kolayca kızma ya da rahatsız olma				
7. Her an çok kötü bir şey olabileceği korkusu yaşama				
Sütunlar Toplamı				
Test Toplamı				

Ek 6: PHQ-9 Depresyon Ölçeği

HASTA SAĞLIK ANKETİ-9 (PHQ-9)				
Son 2 hafta içerisinde, aşağıdaki sorunlardan herhangi biri sizi ne sıklıkla rahatsız etti? (Cevabınızı "✓" işaretiyle gösteriniz)	Hiçbir zaman	Bazı günler	Günlerin yarıdan fazlasında	Hemen hemen her gün
1. Bir şeyleri yapmaya az ilgi veya zevk duymak	0	1	2	3
2. Üzgün, depresif veya umutsuz hissetmek	0	1	2	3
3. Uykuya dalmada veya uyumaya devam etmekte zorluk, veya çok fazla uyumak	0	1	2	3
4. Yorgun hissetmek veya enerjinizin az olması	0	1	2	3
5. İştahsızlık veya çok fazla yemek	0	1	2	3
6. Kendinizi kötü hissetmeniz — veya kendinizi başarısız ya da kendinizi veya ailenizi hayal kırıklığına uğrattığınızı düşünmeniz	0	1	2	3
7. Gazete okumak veya televizyon seyretmek gibi faaliyetlerde dikkatinizi toplamakta güçlük çekmeniz	0	1	2	3
8. Başkalarının fark edebileceği kadar yavaş hareket etmeniz veya konuşmanız? Veya tam aksine— normalden çok daha fazla hareket edecek kadar kıpır kıpır veya huzursuz olmanız	0	1	2	3
9. Ölmüş olsanız daha iyi olacağınız veya bir şekilde kendinize zarar verme düşünceleri	0	1	2	3

FOR OFFICE CODING 0 + _____ + _____ + _____
=Total Score: _____

Bu sorunlardan herhangi birini işaretlediyseniz, bu sorunlar işinizi yapmanızda, evinizle ilgili işleri halletmenizde veya diğer insanlarla olan ilişkilerinizde ne kadar zorluk yarattı?

Hiç zorluk yaratmadı	Oldukça zorluk yarattı	Çok zorluk yarattı	Aşırı derecede zorluk yarattı
☐	☐	☐	☐

Ek 7: Ebeveyn Stres İndeksi

Ek-3 Ebeveyn Stres İndeksi

Lütfen aşağıdaki soruları bir çocuğunuzla ilgili olarak cevaplayın.

İfadeleri okuyun ve sizin duygularınızı en iyi yansıtan cevabı işaretleyiniz, bazı cevap şıkları sizin duygularınızı tam olarak yansıtmayacaktır, bu durumda lütfen sizin hislerinizi en iyi yansıtan ikinci şıkkı işaretleyiniz

Sorulara, üzerinde uzun süre düşünmeden, sizde uyandırdığı ilk tepki ile cevap verin. Lütfen verilecek olan ifadelere ne derecede katılıp, katılmadığınız hakkındaki duygularınızı en çok yansıtan numarayı yuvarlak bir çembere alınız, eğer cevabınızdan emin değilseniz üç numarayı işaretleyin.

1	2	3	4	5
Hiç bir şekilde katılmıyorum	Katılmıyorum	Emin değilim	Katılıyorum	Tamamen katılıyorum

Örnek: Sinemaya gitmeyi seviyorum (Eğer sinemaya gitmeyi bazen seviyorsanız iki numarayı yuvarlak bir çembere alınız)

1 2 3 4 5

- Genellikle çoğu şeyi beceremediğimi hissediyorum 1 2 3 4 5
- Çoğu zaman çocuklarımın ihtiyaçlarını karşılamak için kendi hayatımdan düşündüğümde çok daha fazla ödün verdiğimi hissediyorum. 1 2 3 4 5
- Bir ebeveyn olarak sorumluluklarım arasında sıkışıp kaldığımı Hissediyorum 1 2 3 4 5
- Çocuğum olduktan sonra yeni ve değişik şeyler yapamadım 1 2 3 4 5
- Çocuğum olduktan sonra yapmayı sevdiğim hiç bir şeyi yapamadığımı Hissediyorum 1 2 3 4 5
- Kendime en son aldığım kıyafetten memnun değilim 1 2 3 4 5
- Hayatımla ilgili bir bazı şeyler beni rahatsız ediyor 1 2 3 4 5
- Bir çocuk sahibi olmak eşimle aramda tahminimden fazla sorun yarattı 1 2 3 4 5
- Kendimi yalnız ve arkadaşsız hissediyorum 1 2 3 4 5
- Bir davete gittiğimde genellikle eğlenemeyeceğimi düşünürüm 1 2 3 4 5
- Başka insanlar eskiden olduğu kadar ilgimi çekmiyor 1 2 3 4 5

- | | |
|--|-----------|
| 12. Eskiden eğlendiğim şeylerle artık eğlenmiyorum | 1 2 3 4 5 |
| 13. Çocuğum çok nadiren beni sevindirecek şeyler yapar | 1 2 3 4 5 |
| 14. Çoğu zaman evladımın beni sevmediğini ve bana yakın olmak istemediğini hissediyorum | 1 2 3 4 5 |
| 15. Çocuğum bana beklediğimden az gülümsüyor | 1 2 3 4 5 |
| 16. Çocuğum için yaptığım şeylerin, sarf ettiğim çabaların çoğu zaman takdir edilmediğini hissediyorum | 1 2 3 4 5 |
| 17. Oyun oynarken genellikle çocuğum kıkırdayıp kahkaha atmıyor | 1 2 3 4 5 |
| 18. Çocuğum başka çocuklar kadar hızlı öğrenemiyor | 1 2 3 4 5 |
| 19. Çocuğum başka çocuklar kadar gülümsemiyor | 1 2 3 4 5 |
| 20. Çocuğum benim beklentilerimi karşılamıyor | 1 2 3 4 5 |
| 21. Çocuğumun yeni şeylere alışması zordur ve uzun zaman alır | 1 2 3 4 5 |
| 22. Kendimi iyi bir anne baba gibi hissetmiyorum | 1 2 3 4 5 |
| 23. Çocuğuma daha yakın ve sıcak hisler beslemeyi beklerdim ve bunu bilmek benim canımı sıkıyor | 1 2 3 4 5 |
| 24. Bazen çocuğumun beni sıkan şeyleri sırf bana kötülük olsun diye yaptığını hissediyorum | 1 2 3 4 5 |
| 25. Çocuğum başka çocuklardan daha çok ağlar ve sorun çıkarır | 1 2 3 4 5 |
| 26. Çocuğum genellikle sabahları ters tarafından kalkar | 1 2 3 4 5 |
| 27. Çocuğumu çok huysuz ve kolayca üzülebilen biri gibi hissediyorum | 1 2 3 4 5 |
| 28. Evladım canımı sıkacak şeyler yapar | 1 2 3 4 5 |
| 29. Hoşlanmadığı bir şey olduğunda çocuğum çok tepki gösterir | 1 2 3 4 5 |
| 30. Çocuğum küçük şeyler yüzünden çok çabuk üzülür | 1 2 3 4 5 |
| 31. Çocuğumun uyku ve yemek yeme alışkanlığı tahminimden daha zor düzene girdi | 1 2 3 4 5 |
| 32. Çocuğumun benim istediğim bir şeyi yapması çok zordur. | 1 2 3 4 5 |
| 33. ,İyi düşün ve çocuğunuzun sizin canınızı sıkacak kaç şey yaptığını sayın | 1 2 3 4 5 |
| 34. Çocuğum beni sinirlendirecek çok şey yapar | 1 2 3 4 5 |
| 35. Çocuğum beklediğimden daha çok sorun yaratıyor | 1 2 3 4 5 |
| 36. Başka çocuklara kıyasla, çocuğumun benden beklentileri daha çok | |

Ek 8: Güçler Güçlükler Anketi- Ebeveyn

	T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI Göztepe Prof.Dr.Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi GÜÇLER VE GÜÇLÜKLER ANKETİ (SDQ-Tur) - EBEVEYN			
	Dok.Kodu: PS.FR.97	Yayın Tarihi: 21.12.2022	Revizyon Tarihi:--	Revizyon No:00

Her cümle için, Doğru Değil, Kısım Doğru, Tamamen Doğru kutularından birini işaretleyiniz. Kesinlikle emin olmasanız ya da size anlamsız görünse de elinizden geldiğince tüm cümleleri yanıtlamanız bize yardımcı olacaktır. Lütfen yanıtlarınızı çocuğunuzun son 6 ay içindeki davranışlarını göz önüne alarak veriniz.

ÇOCUĞUNUZUN ADI - SOYADI: DOĞUM TARİHİ: CİNSİYET:	DOĞRU DEĞİL	KİSMEN DOĞRU	KESİNLİKLE DOĞRU
Diğer insanların duygularını önemser.			
Huzursuz ve aşırı hareketlidir, uzun süre kıpırdamadan duramaz.			
Sıkça baş ağrısı, karın ağrısı ve bulantı şikayetleri olur.			
Diğer çocuklarla kolayca paylaşır. (yiyeceğini, oyuncaklarını, kalemını vs.)			
Sıkça öfke nöbetleri olur ya da aşırı sinirlidir.			
Daha çok tek başınadır, yalnız oynama eğilimindedir.			
Genellikle söz dinler, büyüklerin isteklerini yapar.			
Birçok kaygısı vardır. Sıkça endişeli görünür.			
Eğer birisi incinmiş, morali bozulmuş ya da kendini kötü hissediyor ise ona yardımcı olur.			
Sürekli elleri ayakları kıpır kıpırdır ya da oturduğu yerde kıpırdanıp durur.			
En az bir yakın arkadaşı vardır.			
Sıkça diğer çocuklarla kavga eder ya da onlarla alay eder.			
Sıkça mutsuz, kederli ya da ağlamaklıdır.			
Genellikle diğer çocuklar tarafından sevilir.			
Dikkati kolayca dağılır. Dikkatini toplamakta güçlük çeker.			
Yeni ortamlarda gergin ya da huysuzdur. Kendine güvenini kolayca kaybeder.			
Kendinden küçüklere iyi davranır.			
Sıkça yalan söyler ya da hile yapar.			
Diğer çocuklar ona takarlar ya da onunla alay ederler.			
Sıkça başkalarına (anne baba, öğretmen, diğer çocuklar) yardım etmeye istekli olur.			
Bir şeyi yapmadan önce düşünür.			
Ev, okul ya da başka yerlerden çalar,			
Büyüklerle çocuklardan daha iyi geçinir.			
Pek çok korkusu var. Kolayca ürker.			
Başladığı işi bitirir, dikkat süresi iyidir.			

Belirtmek istediğiniz başka düşünce ya da duygunuz var mı?

LÜTFEN SAYFAYI ÇEVİRİNİZ - ARKA SAYFADA BİR KAÇ SORU DAHA VAR.

	T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI Göztepe Prof.Dr.Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi GÜÇLER VE GÜÇLÜKLER ANKETİ (SDQ-Tur) - EBEVEYN			
	Dok.Kodu: PS.FR.97	Yayın Tarihi: 21.12.2022	Revizyon Tarihi:--	Revizyon No:00 Sayfa No:2/2

Genel olarak, çocuğunuzun aşağıdaki alanların birinde ya da daha fazlasında güçlükleri olduğunu düşünüyor musunuz: Duygular, dikkati toplama, davranışlar, başkaları ile geçinebilme?

HAYIR	EVET - BİRAZ	EVET - OLDUKÇA ÇOK	EVET ÇOK ÇOK

Eğer yanıtınız "evet" ise, lütfen aşağıdaki bu güçlüklerle ilişkin soruları yanıtlayınız.

Bir önceki soruda bahsettiğiniz bu güçlükler ne zamandır var?

1 aydan az	1 - 5 ay	6 - 12 ay	1 yıldan fazla

Bu güçlükler çocuğunuzu sıkıntıya sokuyor ya da moralini bozuyor mu?

Kesinlikle Hayır	Biraz	Oldukça Fazla	Çok Fazla

Bu güçlükler aşağıdaki alanlarda, çocuğunuzun günlük yaşamını etkiliyor mu?

Kesinlikle Hayır	Biraz	Oldukça Fazla	Çok Fazla
------------------	-------	---------------	-----------

Ev Yaşamı				
Arkadaş İlişkileri				
Sınıf İçi Öğrenme				
Boş Zaman Etkinlikleri				

Bu güçlükler size ya da ailenize zorluk yaşıyor mu?

Kesinlikle Hayır	Biraz	Oldukça Fazla	Çok Fazla

Ek 9: Benzerlik Raporu

Dr. Fatıma Zehra EKŞİOĞLU- 10.08.2023.docx

As of: Aug 11, 2023 12:21:48 AM
21,188 words - 316 matches - 113 sources

Similarity Index

17%

Mode: Similarity Report

paper text:

T.C. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI ADOLESANLARDA CİNSİYET DİSFORİSİ 1

VE İLİŞKİLİ PSİKOSOSYAL FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ Dr. Fatıma Zehra EKŞİOĞLU TIPTA UZMANLIK TEZİ Ağustos, 2023 İSTANBUL

T.C. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI ADOLESANLARDA CİNSİYET DİSFORİSİ 1

VE İLİŞKİLİ PSİKOSOSYAL FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ Dr. Fatıma Zehra EKŞİOĞLU TIPTA UZMANLIK TEZİ TEZ DANIŞMANI Doç. Dr. Hamdi Cihan EMEKSİZ YARDIMCI TEZ DANIŞMANI Doç. Dr. Alperen BIKMAZER Ağustos, 2023 İSTANBUL

ONAY İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde asistan hekim olan Dr

11

. Fatıma Zehra EKŞİOĞLU'nun hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "ADOLESANLARDA CİNSİYET DİSFORİSİ VE İLİŞKİLİ PSİKOSOSYAL FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ" başlıklı uzmanlık tezi başarılı kabul edilmiştir.

sources:

- 1 470 words / 2% - Internet from 01-Oct-2022 12:00AM
acikbilim.yok.gov.tr
- 2 499 words / 2% - Internet from 28-Jan-2023 12:00AM
openaccess.bezmialem.edu.tr
- 3 160 words / 1% - Internet from 28-Jan-2023 12:00AM
openaccess.bezmialem.edu.tr
- 4 180 words / 1% - Internet from 11-Dec-2021 12:00AM
docplayer.biz.tr
- 5 90 words / < 1% match - Internet from 02-Oct-2022 12:00AM
acikbilim.yok.gov.tr
- 6 84 words / < 1% match - Internet from 01-Oct-2022 12:00AM
acikbilim.yok.gov.tr
- 7 73 words / < 1% match - Internet from 09-Nov-2022 12:00AM
acikbilim.yok.gov.tr
- 8 49 words / < 1% match - Internet from 04-Oct-2022 12:00AM
acikbilim.yok.gov.tr
- 9 35 words / < 1% match - Internet from 24-Sep-2022 12:00AM
acikbilim.yok.gov.tr
- 10 33 words / < 1% match - Internet from 03-Oct-2022 12:00AM
acikbilim.yok.gov.tr

- 
- 11 33 words / < 1% match - Internet from 25-Sep-2022 12:00AM
acikbilim.yok.gov.tr
- 12 23 words / < 1% match - Internet from 31-May-2022 12:00AM
acikbilim.yok.gov.tr
- 13 22 words / < 1% match - Internet from 03-Oct-2022 12:00AM
acikbilim.yok.gov.tr
- 14 20 words / < 1% match - Internet from 09-Nov-2022 12:00AM
acikbilim.yok.gov.tr
- 15 20 words / < 1% match - Internet from 14-Oct-2022 12:00AM
acikbilim.yok.gov.tr
- 16 19 words / < 1% match - Internet from 24-Feb-2023 12:00AM
acikbilim.yok.gov.tr
- 17 17 words / < 1% match - Internet from 03-Oct-2022 12:00AM
acikbilim.yok.gov.tr
- 18 15 words / < 1% match - Internet from 12-Oct-2022 12:00AM
acikbilim.yok.gov.tr
- 19 13 words / < 1% match - Internet from 24-Feb-2023 12:00AM
acikbilim.yok.gov.tr
- 20 13 words / < 1% match - Internet from 09-Nov-2022 12:00AM
acikbilim.yok.gov.tr

- 21 12 words / < 1% match - Internet from 25-Sep-2022 12:00AM
acikbilim.yok.gov.tr
- 22 12 words / < 1% match - Internet from 05-Oct-2022 12:00AM
acikbilim.yok.gov.tr
- 23 12 words / < 1% match - Internet from 25-Sep-2022 12:00AM
acikbilim.yok.gov.tr
- 24 11 words / < 1% match - Internet from 03-Oct-2022 12:00AM
acikbilim.yok.gov.tr
- 25 10 words / < 1% match - Internet from 04-Oct-2022 12:00AM
acikbilim.yok.gov.tr
- 26 9 words / < 1% match - Internet from 14-Oct-2022 12:00AM
acikbilim.yok.gov.tr
- 27 9 words / < 1% match - Internet from 13-Oct-2022 12:00AM
acikbilim.yok.gov.tr
- 28 8 words / < 1% match - Internet from 28-Mar-2022 12:00AM
acikbilim.yok.gov.tr
- 29 70 words / < 1% match - Internet from 28-Jan-2023 12:00AM
ogrenciaccess.bezmialem.edu.tr
- 30 56 words / < 1% match - Internet from 21-Sep-2021 12:00AM
docplayer.biz.tr

31	16 words / < 1% match - Internet from 28-Sep-2021 12:00AM docplayer.biz.tr
32	8 words / < 1% match - Internet from 06-Mar-2022 12:00AM docplayer.biz.tr
33	8 words / < 1% match - Internet from 28-Jul-2021 12:00AM docplayer.biz.tr
34	99 words / < 1% match - from 10-Aug-2023 12:00AM nek.istanbul.edu.tr
35	80 words / < 1% match - Internet from 16-Jun-2021 12:00AM nek.istanbul.edu.tr
36	60 words / < 1% match - Internet from 09-Jan-2023 12:00AM nek.istanbul.edu.tr
37	86 words / < 1% match - Internet from 17-May-2022 12:00AM dergipark.org.tr
38	27 words / < 1% match - Internet from 11-May-2022 12:00AM dergipark.org.tr
39	27 words / < 1% match - Internet from 11-Jun-2019 12:00AM dergipark.org.tr
40	12 words / < 1% match - from 21-Mar-2023 12:00AM dergipark.org.tr
41	10 words / < 1% match - Internet from 21-Jan-2023 12:00AM dergipark.org.tr
42	10 words / < 1% match - Internet from 26-Dec-2022 12:00AM dergipark.org.tr
43	63 words / < 1% match - from 23-May-2023 12:00AM www.researchgate.net
44	26 words / < 1% match - from 17-Apr-2023 12:00AM www.researchgate.net
45	24 words / < 1% match - Internet from 14-Dec-2020 12:00AM www.researchgate.net
46	13 words / < 1% match - Internet from 21-Sep-2022 12:00AM www.researchgate.net
47	10 words / < 1% match - Internet from 30-Dec-2022 12:00AM www.researchgate.net
48	9 words / < 1% match - from 02-Apr-2023 12:00AM www.researchgate.net
49	8 words / < 1% match - Internet from 16-Aug-2022 12:00AM www.researchgate.net
50	118 words / < 1% match - from 28-Mar-2023 12:00AM dspace.kocaeli.edu.tr

51	99 words / < 1% match - Internet from 21-Jul-2015 12:00AM dergipark.ulakbim.gov.tr
52	80 words / < 1% match - Internet from 27-Nov-2022 12:00AM kongre.akademikiletisim.com
53	55 words / < 1% match - Internet from 27-Nov-2022 12:00AM acikerisim.gelisim.edu.tr
54	12 words / < 1% match - from 09-Jul-2023 12:00AM acikerisim.gelisim.edu.tr
55	64 words / < 1% match - Internet from 22-Sep-2022 12:00AM turkarchpediatr.org
56	51 words / < 1% match - Internet from 20-Oct-2022 12:00AM ihslc.mehmetakif.edu.tr
57	50 words / < 1% match - Crossref Orhan Ahmet ŞENER, "SPOR EĞİTİMİ ALAN BİREYLERDE VÜCUT İMAJİ, BENLİK TASARIMI VE STRES DÜZEYİ", <i>Journal of International Social Research</i> , 2018
58	46 words / < 1% match - Crossref Lakshmi P Menon, Dinesh Edem, "A case of giant prolactinoma and pituitary hemorrhage with the late recovery of pituitary function: A case report", <i>SAGE Open Medical Case Reports</i> , 2023
59	43 words / < 1% match - Internet from 03-Feb-2023 12:00AM abone.turkiyeklinikleri.com
60	42 words / < 1% match - Crossref B. Ren, S. Wang, L. Liu, M. Qiu, H. Wu, H. Shen, "Distributions of serum thyroid-stimulating hormone in 2020 thyroid disease-free adults from areas with different iodine levels: a cross-sectional survey in China", <i>Journal of Endocrinological Investigation</i> , 2020
61	40 words / < 1% match - Internet from 24-Jun-2019 12:00AM openaccess.ggu.edu.tr
62	25 words / < 1% match - Internet from 22-Feb-2022 12:00AM www.acarindex.com
63	11 words / < 1% match - Internet from 31-Aug-2021 12:00AM www.acarindex.com
64	27 words / < 1% match - Internet from 21-Jun-2020 12:00AM toad.halileksi.net
65	8 words / < 1% match - from 13-Jun-2023 12:00AM toad.halileksi.net
66	35 words / < 1% match - from 16-Mar-2023 12:00AM turkpediatri.org.tr
67	35 words / < 1% match - Internet from 09-Apr-2019 12:00AM www.cocukuroloji.org.tr
68	33 words / < 1% match - Internet from 16-Nov-2019 12:00AM burkonturizm.com
69	31 words / < 1% match - from 20-Jul-2023 12:00AM doczz.biz.tr

70	30 words / < 1% match - Internet from 07-May-2019 12:00AM www.openaccess.hacettepe.edu.tr
71	29 words / < 1% match - Internet from 18-Jan-2019 12:00AM ekvad.com
72	27 words / < 1% match - ProQuest Eitan, Tom. "The relationship between disturbances in the basic self-experience and difficulties in thinking and perception measured by the Rorschach test". University of Haifa (Israel). 2021
73	27 words / < 1% match - Internet from 16-Dec-2017 12:00AM cocukergenkongre.com
74	11 words / < 1% match - Internet from 02-Feb-2019 12:00AM www.cocukdostlari.org
75	10 words / < 1% match - Internet from 31-Oct-2019 12:00AM www.cocukdostlari.org
76	20 words / < 1% match - ProQuest Kocaeli, Fatma. "Tipe 1 diyabetes mellituslu hastalarda tanı gecikmesinin değerlendirilmesi". Bursa Uludağ University (Turkey). 2021
77	18 words / < 1% match - Internet from 30-Nov-2020 12:00AM www.selcukmeci.org
78	17 words / < 1% match - Internet from 30-Aug-2022 12:00AM uhsk.org
79	16 words / < 1% match - ProQuest Sahin, Volkan. "Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuk ve Ergenlerde Esik Altı Bilişsel Semptomatolojisinin Nöropsikolojik Profillere Etkisi". Bursa Uludağ University (Turkey). 2023
80	15 words / < 1% match - ProQuest Eray, Safak. "Ergenlerde Algılanan Duygu Disavurumunun Benlik Saygısı ve Duygusal Davranışsal Sorunlarla İlişkisinin Değerlendirilmesi". Bursa Uludağ University (Turkey). 2021
81	15 words / < 1% match - Internet from 08-Sep-2017 12:00AM eprints.ucm.es
82	15 words / < 1% match - Internet from 19-Dec-2022 12:00AM www.motto.tc
83	13 words / < 1% match - Internet from 19-Nov-2015 12:00AM easiv.arel.edu.tr
84	13 words / < 1% match - Internet from 24-Oct-2022 12:00AM openaccess.amasya.edu.tr
85	13 words / < 1% match - Internet from 19-Oct-2022 12:00AM www.hiwellapp.com
86	13 words / < 1% match - Internet from 11-Jan-2022 12:00AM xyzjournal.cn
87	12 words / < 1% match - Crossref Fady Hannah-Shmouni, Wuyuan Chen, Deborah P. Merke. "Genetics of Congenital Adrenal Hyperplasia". Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2017
88	12 words / < 1% match - Internet from 05-Aug-2021 12:00AM vs1.doczz.cz

89	11 words / < 1% match - Internet from 09-Oct-2021 12:00AM www.lvij.ir
90	10 words / < 1% match - Internet from 28-Apr-2020 12:00AM avesis.ege.edu.tr
91	10 words / < 1% match - Internet from 15-Nov-2022 12:00AM riss.kr
92	10 words / < 1% match - from 05-Aug-2023 12:00AM www.scilit.net
93	9 words / < 1% match - Crossref Murat Kaya, Mustafa Doğan, "A case with Turner syndrome and alopecia areata", Ortadoğu Tıp Dergisi, 2019
94	9 words / < 1% match - Internet from 29-Sep-2022 12:00AM avasyauroonkoloji.org
95	9 words / < 1% match - Internet from 12-Oct-2021 12:00AM resopabats.blogspot.com
96	9 words / < 1% match - Internet from 25-Sep-2022 12:00AM www.authorstream.com
97	9 words / < 1% match - Internet from 08-Jul-2010 12:00AM www.guncelpediyatri.com
98	9 words / < 1% match - Internet Hamdi Cihan Emeksiz, Merve Nur Hepokur, Sibel Ergin Sahin, Banu Nursoy Sirvan et al, "Immunogenicity, safety and clinical outcomes of the SARS-CoV-2 RNT162b2 vaccine in adolescents with type 1 diabetes", Frontiers in Pediatrics
99	8 words / < 1% match - from 02-Aug-2023 12:00AM dogaj.org
100	8 words / < 1% match - Internet from 24-May-2019 12:00AM dspace.baskent.edu.tr
101	8 words / < 1% match - Internet from 26-Jun-2020 12:00AM tjoderojsi.bozok.edu.tr
102	8 words / < 1% match - Internet from 05-Apr-2021 12:00AM www.onderkoc.com
103	8 words / < 1% match - Internet from 11-Nov-2020 12:00AM www.slideshare.net
104	7 words / < 1% match - Crossref "The Endocrine Society's 94th Annual Meeting and Expo, June 23–26, 2012 – Houston, TX", Endocrine Reviews, 2012
105	7 words / < 1% match - ProQuest Bulut, Gresa Çarkaxlıu, "Ergen Cinsel İstismar olgularında Psikopatoloji gelişiminde Rol Oynayan faktörlerin Ve Serotonin Gen Polimorfizminin", Marmara Üniversitesi (Turkey)
106	7 words / < 1% match - Crossref Emre KIRAT, Ayşel KALAYCI YİĞİN, Filiz ÖZDEMİR, Mehmet SEVEN, "Investigation of Methylation Alterations on SRD5A2 Gene in Patients with 5 Alpha Reductase Type 2 Enzyme Deficiency", Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences, 2020
107	7 words / < 1% match - Publications KONKAN, Ramazan, SENORMANCI, Ömer, GÜÇLÜ, Oya, AYDIN, Erkan and SUNGUR, Mehmet Z., "Yaygın Anksiyete Bozukluğu-7 (YAB-7) testi Türkçe uyarlaması, geçerlik ve güvenirliği", Türk Nöropsikiyatri Derneği/Turkish Neuropsychiatric Society, 2013
108	7 words / < 1% match - Internet from 30-Nov-2020 12:00AM tez.sdu.edu.tr

-
- 109 6 words / < 1% match - Crossref
["53rd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology \(ESPE\), Dublin, Ireland, September 18-20, 2014: Abstracts", Hormone Research in Paediatrics, 2014](#)
-
- 110 6 words / < 1% match - Publications
[EKİNCİ, Suat, ÖNCÜ, Bedriye and CANAT, Saynur. "Erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu: eş tanı ve işlevsellik", TÜBİTAK, 2011.](#)
-
- 111 6 words / < 1% match - Publications
[KOÇKAYA, Selda and SİYEZ, Dilem Müge. "ARASTIRMA/RESEARCH Okul Öncesi Çocukların Çekingenlik Davranışları Üzerine Oyun Terapisi Uygulamalarının Etkisi", Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar, 2017.](#)
-
- 112 6 words / < 1% match - ProQuest
[Ulusan, Semra. "Yaygın gelişimsel bozukluğu olan çocukların kardeşlerinde Psikopatoloji", Marmara Üniversitesi \(Turkey\), 2021](#)
-
- 113 6 words / < 1% match - Publications
[YILMAZ, Eyyüp Murat, ÇELİK, Sebahattin, ARSLAN, Harun and DEĞER, Deniz. "Relation between Mastalgia and Anxiety in a Region with High Frequency of Posttraumatic Stress Disorder", AVES, 2015.](#)
-



Ek 10: Etik Kurul

Çalışma için İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı
08/02/2023 tarihinde 2023/0087 karar no ile alındı.

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 08.02.2023

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Cinsiyet Gelişim Bozukluğu Tanılı Adolesanlarda Cinsiyet Disforisi Ve İlişkili Psikososyal Faktörlerin İncelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Hamdi Cihan Emeksiz- Dr. Fatıma Zehra Ekşioğlu- Dr. Öğretim Üyesi Alperen Bıkmazer- Doç. Dr. Vahdet Gormez			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Endokrinoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlensel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐				
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐				
İlaç dışı klinik araştırma	☒				
Retrospektif	☐				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	SİGORTA	☐
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐
	İLAN	☐
	YILLIK BİLDİRİM	☐
	SONUÇ RAPORU	☐
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐
DİĞER:	☐	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2023/0087	Tarih: 08.02.2023
-----------------	---------------------	-------------------

Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 08.02.2023

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Cinsiyet Gelişim Bozukluğu Tanılı Adölesanlarda Cinsiyet Disforisi Ve İlişkili Psikososyal Faktörlerin İncelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi