

Cinsel gelişim sorunları: Küçük hastalar, büyük kararlar

Hüseyin ÖZBEY

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı, İstanbul

Öz

Cinsel gelişim sorunlarının tanı ve tedavisi sıklıkla acil kararlar alınmasını gerektirir ve oldukça zorludur. Bununla beraber, onamı alınamayacak kadar küçük hastalar adına alınan kararlar ve uygulanacak cerrahi tedaviler doğru yapılmalı, gereksiz ve geri dönüşü olmayan cerrahi uygulamalardan kaçınılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Cinsel gelişim sorunları, cinsiyet, interseks

Abstract

Disorders of sexual development: Small patients, big decisions

Most of the time, diagnosis and treatment of the disorders of sexual development requires difficult and urgent decisions. However, those treatments must be accurate, appropriate and should not include irreversible surgical treatments, since the only person without consent is the patient himself or herself.

Key words: Disorders of sexual development, gender, intersex

Tanım

“Cinsiyet” çok yönlü bir tanımdır. Genetik yapı, iç ve dış cinsel organ yapısı ve psikososyal gelişim süreci ile belirlenen cinsiyeti (sex: biyolojik cinsiyet, gender: toplumsal/sosyal cinsiyet) yalnızca tek bir başlık altında incelemek yeterli değildir. Kişinin kendisini erkek ya da kadın olarak hissetmesi cinsel kimliği (gender identity), erkek ya da kadına özgü giysi, oyun, meslek tercihi kişinin cinsel rolünü (gender role/gender behavior), erkek ya da kadın olarak karşı cins tercihi ise kişinin cinsel tercihini (gender orientation) belirler. Cinsiyeti oluşturan bu üç özelliğin her birisi, oldukça karmaşık ve çok yönlü (anatomik, psikolojik, sosyokültürel) faktörlerin rol oynadığı, kendi aralarında da etkileşim gösteren gelişim süreçleridir ⁽¹⁾.

Cinsiyeti belirleyen başlıca faktörler: 1-genetik yapı özellikleri, 2-hormon ve reseptör fonksiyonları, 3-iç ve dış genital (cinsel organ) yapı özellikleri, ve 4-çevresel faktörlerdir. Dış genital yapının embri-

VI. Pediatrik Üroloji Kongresi'nde sunulmuştur; 6-9 Mayıs 2015, Diyarbakır

Alındığı tarih: 11 Şubat 2016

Kabul tarihi: 15 Mart 2016

Yazışma adresi: Dr. Hüseyin Özbey, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı, İstanbul

e-mail: hozbey@istanbul.edu.tr

yolojik gelişiminin anlaşılması, cinsel gelişimde rol alan moleküler yolların anlaşılması ile daha belirgin hâle gelmiştir .

Genetik yapı özellikleri: Cinsiyetin belirlenmesindeki ilk aşama, 23,X kromozom yapısındaki bir ovumun, bir sperm (23,X ya da 23,Y kromozom yapısındaki) ile birleşmesidir. Bu birleşme sonucunda, erkeklerde 46,XY kromozom yapısı, kadınlarda ise 46,XX kromozom yapısı oluşur. Erkeklerde testisin oluşmasını sağlayan SRY geninin belirlenmesinden sonra, çeşitli gen ve transkripsiyon faktörlerinin de (DAX-1, SF-1, WT-1, SOX-9, DMRT1/DMRT2, SHH, ATF3) testis ya da over dokusunun oluşumunda rol aldığı belirlenmiştir ⁽²⁾. Genom araştırmaları ile moleküler tanı yönünde çalışmalara ağırlık verilmektedir ⁽³⁾.

Hormon ve reseptör fonksiyonları: Testislerde üç çeşit hücre bulunur: Sertoli hücreleri, Leydig hücreleri ve spermatogonyum. Sertoli hücreleri Müller kanalının (dişi iç cinsel organlar) gerilemesini sağlayan MIF (Müllerian Inhibiting Factor) hormonu, Leydig hücreleri ise testosteron sentezler. Overlerde ise folikül hücreleri, steroid sentezleyen hücreler ve oositler bulunur. Testis ile kıyaslandığında overlerin steroid sentezleme fonksiyonu puberteden önce başlamaz. Dış genital yapının erkek yönünde oluşması için androjen (testosteron) etkisine, androjen etkisinin görül-

mesi için de hedef hücrelerde androjen reseptörlerine gereksinim vardır.

İç ve dış genital (cinsel organ) yapı özellikleri: Testislerin varlığında, Sertoli hücrelerinin sentezlediği MIF hormonu etkisiyle erkeklerde bulunmaması gereken Müller kanalları geriler ve kaybolur. Leydig hücrelerinin sentezlediği testosteron etkisi ile erkek tipinde iç ve dış cinsel organ yapıları oluşur. Dış genital yapının erkek yönünde farklılaşması dihidrotestosteron (oluşması için 5-alfa redüktaz enzimine gereksinim vardır) etkisiyledir. Over varlığında ise, MIF hormonunun sentezlenmemesi ve testosteron etkisinin olmaması nedeniyle iç genital organları dışı yönde gelişir. Testosteron (özellikle dihidrotestosteron) etkisinin olmaması da, dış cinsel organ yapısının dışı yönde farklılaşmasına neden olur.

Yukarıdaki gelişim sürecinin herhangi bir aşamasında oluşabilecek, 1-normalden farklı kromozom/genetik yapısı, 2-testis/over fonksiyon kusuru, 3-hormon sentezi ve etkileşim kusurları, iç ve dış genital yapıların gelişiminde sorunlara yol açar. Cinsel gelişim sorunları, dış genital yapıda gözle görülebilecek farklılıklar şeklinde olabileceği gibi, bazan dışarıdan fark edilemez. Gonad yapısının sıklıkla göz ardı edilerek, dış genital yapıya göre cinsiyetin belirlenmesi oldukça yanlıştır. Diğer taraftan, özellikle erkek çocuklarda penis boyunun objektif ölçümlerle değerlendirilmesi, gereksiz androjen kullanımının engellenmesi amacıyla oldukça önemlidir⁽⁴⁾.

Çevresel faktörler: İnsan vücudunun, cinsiyete özgü en belirgin farklılığı dış genital organ yapısıdır. Ancak, sağlıklı cinsel gelişim dış genital yapı özelliklerine oldukça bağlı olmakla beraber, kişinin yetiştirildiği ortam ve çevresel faktörler ile de yakın ilişkilidir.

Buna göre, cinsel organ yapısal sorunu bulunmayan bir kişi, normalden farklı cinsel kimlik ve cinsel tercihlerde bulunabileceği gibi, cinsel gelişim sorunu bulunan birçok birey, erken tanı, psikolojik destek ve uygun koşullarda bilgilendirme ile sağlıklı bir cinsel yaşam sürdürebilir.

“Cinsel gelişim sorunu/kusuru/bozukluğu” (disorders of sex development, intersexuality) açıklamaları, “kişinin her iki cinsiyet özelliklerini göstermesi” olarak bilinir (Stedman’s Medical Dictionary ve Compact Oxford English Dictionary). Ancak, sözlük içeriğinde “her iki cinsiyetin özellikleri” tam olarak tanımlanmamıştır. Bu özellikler, genetik, fiziksel, mental, kimlik özellikleri veya daha başka şekillerde olabilir.

Cinsel gelişim sorunlarının (CGS) ya da cinsel organlara ait doğumsal bir yapısal sorunun görülme sıklığı 250 ile 4500 doğumda bir ya da daha enderdir. Bu yapısal, hormonal, genetik ve psikososyal sorunların tanımlanması için, hermafroditizm, (gerçek/yalancı hermafroditizm), kuşkulu genital yapı, interseks, cinsel gelişim kusuru/bozukluğu/sorunu/farklılığı terimleri kullanılmıştır. Cinsel gelişim sorunlarının sınıflanması hâlen tartışılmakta olup, en son kabul edilen sınıflama Tablo 1’de gösterilmiştir⁽⁵⁻⁷⁾. Tanım ve sınıflamada tartışılan en önemli konu, “kusur, bozukluk” (disorder) ve “interseks” (intersex) sözcüklerinin kullanılmaması, genetik yapı özelliklerinin ön plana çıkartılmasıdır. Diğer yandan, günümüzde, cinsel gelişim sorunlarının ancak yarısı genetik bir neden tespit edilerek açıklanabilmektedir. Tespit edilmiş bir cinsel gelişim sorunu, tıbbi veya cerrahi tedavi gerektirmiyor ise, “farklılık” olarak nitelendirilebilir. Farklılık sözcüğü, mevcut sorunun yalnızca istatistiksel olarak normal kabul edilen sınırdan dışında olması

Tablo 1. Cinsel gelişim kusurlarının sınıflaması (2005)⁽³⁾.

Eski	Tavsiye edilen
Intersex	Disorders of Sex Development (DSD)
Male pseudohermaphrodite	46,XY DSD
Undervirilization of an XY male	
Undermasculinization of an XY male	
Female pseudohermaphrodite	46,XX DSD
Overvirilization of an XX female	
Masculinization of an XX female	
True hermaphrodite	Ovotesticular DSD
XX male or XX sex reversal	46,XX testicular DSD
XY sex reversal	46,XY complete gonadal dysgenesis

nedeniyle kullanılabilir ve bireyi/aileyi en az rahatsız edecek açıklama şeklidir. Diğer taraftan, tıbbi ve/veya cerrahi tedavi gerektiren bir cinsel gelişim kusuru/bozukluğunun “sorun” olarak nitelendirilmesi, bireyi/aileyi en az rahatsız edecek açıklama şeklidir. Bu makalede en sık kullanılan ve kullanılması önerilen terimler seçilmiş olmakla beraber, bu terimlerin hâlen tartışılmakta olduğunun bilinmesinde yarar vardır.

Cinsel gelişim sorunlarında sorunlar

Yetiştirilecek cinsiyet: Cinsel gelişim sorunu ile doğan bir bebek için ilk sorun, hangi cinsiyet yönünde yetiştirileceğidir. Bebeğe verilecek isim, giydirilecek giysiler, nüfus cüzdanının kız ya da erkek olarak belirlenmesi gibi sorunlar aile üzerinde oldukça ağır, olumsuz psikolojik etkilere neden olur. Bebeğe/çocuğa ait anatomik, genetik, gonadal, hormonal, sosyal ve psikolojik özelliklerin bir an önce, multidisipliner (çocuk cerrahisi/ürolojisi, genetik, endokrinoloji, psikiyatri, radyoloji) bir yaklaşım ile ele alınarak değerlendirilmesi gerekir. Ancak, bu değerlendirme sürecinin olabildiğince kısa ve aileye güven verici olması sağlanmalıdır ^(8,9).

Metabolik sorunlar: Özellikle tuz kaybettirici tipteki konjenital adrenal hiperplazi (KAH) olguları, yenidoğan döneminde kusma, dehidratasyon ile kendisini gösterebilir, cerrahi hastalıklarla (pilor stenozu, malrotasyon vb.) karıştırılabilir.

Cinsel fonksiyon, fertilité ve tümör riski: Penis, vajen, uterus yapıları ile birlikte gonad (testis/over) yapısının belirlenmesi oldukça önemlidir. Cerrahi rekonstrüksiyon gerektirecek sorunlar arasında, erkek çocuklarında hipospadiyas, penis eğriliği (chordee), inmemiş testis, kız çocuklarında ürogenital sinüs ve ileri derecede klitoromegali yer alır. Erkek çocuklarda mikropenis ve ağır hipospadiyas bulunması, hiçbir zaman cinsiyetin kız yönünde belirlenme nedeni değildir. Ancak, tam androjen duyarsızlığı sendromu olgularında, testis bulunmasına rağmen, dış genital yapının tümüyle dişi yönde gelişmesi, özellikle geç saptanan olguların kız çocuğu yönünde yetiştirilmesini gerektirir. Kız çocuklarında, sık üriner enfeksiyon, hidrokolpos/hematokolpos oluşmasını engellemek için üretra ve vajen açıklıklarının ayrı olması sağlanmalıdır. Bazı olgularda, etkin cinsel fonksiyonun önemi, bireyin fertil olup olmayacağı sorununun önü-

ne geçebilir. Bu durum, sıklıkla gonad histolojisi ile ilgili olup, tümör riski nedeniyle gonadın alınmasını gerektiren olgularda ortaya çıkar ⁽¹⁰⁾.

Cinsiyet tercih paniği (gender panic): Cinsel gelişim sorunu bulunan çocukların ailelerinde sıklıkla görülen bu korku durumu, çocukların ileri yaşantılarında homoseksüel eğilim gösterebileceği düşüncesi ile ortaya çıkar. Özellikle, pre- ve postnatal dönemde aşırı androjen (testosteron) etkisi altında kalan kız çocuklarında bu eğilimin ortaya çıktığı belirlenmiş olmasına rağmen, diğer olgularda anlamlı bir birliklilik tespit edilmemiştir ⁽¹¹⁾.

Gecikmiş ve açıklanamayan tanı: Cinsel gelişim sorunlarının tanısının oldukça zor olması, hastanın her muayene veya kontrolünde farklı bir doktor tarafından ele alınarak değerlendirilmesi, ilave ve/veya gereksiz laboratuvar tetkiklerinin istenmesi, belirsizliğin ve tanı sürecinin uzaması ailede endişeye neden olur. Ailenin eğitim düzeyi ve psikososyal durumu yetersiz bilgilendirmeye neden olabilir, karar ve tedavi için gerekli olan onamın alınmasını güçleştirebilir. Ailelerin bir kısmına yeterli ve uygun bilgi verilebilirken, bir kısım aileler ise karar ve sorumluluğu tümüyle doktorların üzerine bırakabilir.

Cinsel gelişim sorunlarında cerrahi tedavi

Cinsel gelişim sorunlarında cerrahi tedavinin amaçları üç ana başlık altında özetlenebilir: 1-cinse özgü anatomik ve estetik görünümün sağlanması, 2-enkontinans, enfeksiyon ve obstrüksiyonu olmayan genital ve üriner sistemin oluşturulması, 3-erişkin dönemde iyi ve yeterli cinsel ve üreme fonksiyonlarının sağlanması. Cinse özgü cerrahi rekonstrüksiyonlar arasında, erkek çocuklarında sıklıkla orşiopeksi, üretroplasti ve testis protezi konulması ameliyatları bulunur. Ender olarak, obstrüksiyon ve üriner enfeksiyon nedeniyle Müller kanalı artıklarının çıkarılması gerekebilir. Kız çocuklarında ise, klitoroplasti, vajinoplasti, labioplasti ve gonadektomi ameliyatları bulunur ^(10,12). Günümüzde, cinsel gelişim sorunlarında uygulanan cerrahi tedavileri, majör (sakrifiye edici) ve minör (normalize edici) ameliyatlar olarak sınıflamak olasıdır. Bir başka deyişle, cinsel gelişim sorunlarında cerrahi tedavi komplikasyonlarını iki başlık altında sınıflamak da olasıdır: 1-yanlış tanı-yanlış cerrahi, 2-doğru tanı-yanlış cerrahi. Ma-

zor ameliyatların birçoğunda doku veya organ kaybı söz konusudur ve geri dönüş olası değildir, cinsiyetin yine değiştirilmesi ve endokrin gelişim kısıtlanır. Bu nedenle, cinsiyetin belirlendiği (gender assignment) veya yeniden belirlendiği (gender re-assignment) durumlarda, majör ameliyat kararlarının multidisipliner bir yaklaşım ile yapılması zorunludur. Minör ameliyatların tecrübesiz ellerde yapılması da büyük sorunlara neden olabilir. Bu sorunlar arasında genital yapı bütünlüğünün bozulması, duysal ve duygusal travma, ego kaybı ve infertilite bulunmaktadır. Diğer taraftan, çocuğun onamı alınmadan yapılan minör (normalize edici) ameliyatlar insan/çocuk haklarına müdahale olarak nitelendirilmiştir ⁽¹³⁾.

Cinsel gelişim sorunlarının cerrahi tedavisinde etik ve yasal sorunlar

Tüm cerrahi girişimlerde hastadan ve/veya hasta ebeveyni/yakınından alınması gereken “bilgilendirilmiş onam”, cinsel gelişim sorunlarında ayrı bir önem kazanır. Cinsiyeti ve cinsel kimliği belirleyecek, ancak çocuk üzerinde kalıcı değişikliklere neden olacak bu tür ameliyatlar için ailelerin onam vermesi, özellikle gelişmiş ülkelerde tartışma konusudur ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Günümüzde, bu tür ameliyatlar için erken cerrahi yerine, çocuğun onam verebilecek yaşa kadar beklenmesini öneren görüşler giderek kabul görmektedir ⁽¹⁷⁾. Ancak, aynı grup cinsel gelişim sorununa sahip olsa dahi, her olgu, tanı zamanı, anatomik yapısı ve (ailenin) sosyo-kültürel özellikleri nedeniyle kendi başına değerlendirilmelidir. Çocukların ve ailelerinin tıbbi, cerrahi, psikolojik destek ve tedavilerinin standart bir yöntemi yoktur, uygulanacak tedavi yöntemleri etik ve kültürel sorgulamaya her zaman açıktır ⁽¹⁸⁾. Tıbbi, cerrahi ve psikolojik desteğin sonuçları baskın olan sosyal, kültürel yapı ve dini özellikler ile yakın ilişkilidir ve gecikmiş olgularda bu özellikler ailenin kararını daha fazla etkilemektedir ⁽¹⁹⁾. Bu tür hastalar için en tipik örnek, konjenital adrenal hiperplazi (KAH) nedeniyle tedavi edilen hastalardır. Erkek olarak yetiştirilen ve ancak 2,5 yaşından sonra tanı konulan KAH olgularında cinsiyetin yeniden kız yönünde belirlenmesinin (gender re-assignment) oldukça zor olduğu, olguların erkek olarak yetiştirilmesinin kültür, gelenek ve ekonomik faktörlere bağlı sosyal baskı nedeniyle olabileceği belirtilmiştir ⁽²⁰⁾.

Ülkemizde akraba evliliklerinin sık olması nedeniyle,

birer referans kurum niteliğindeki üniversite ve araştırma hastanelerinde bulunan ve cinsel gelişim sorunları ile ilgilenen, ileri referans kurullarının (“cinsiyet araştırma kurul/komisyonları”) etkin çalışması gerekmektedir. Bilgi birikimi ve paylaşımının yeterli olması, karar verme sürecinin kısılmasına, alınmış olası yanlış kararların hızla düzeltilmesine yardımcı olacaktır. Yukarıda belirtilen nedenlerle, cinsel gelişim sorunları için, sağlık kurumlarında acil yaklaşım planı (kod) bulunmalıdır. Bu tür olgular için, özellikle hastane personeli tarafından “çift cinsiyet” açıklaması kesinlikle kullanılmamalı, aileye bu mesaj hiçbir zaman verilmemelidir. Yenidoğan ile ilgili ilk açıklama bir uzman tarafından yapılmalıdır. Referans sağlık kurumlarındaki cinsiyet araştırma kurulları cinsel gelişim sorunu yaşamış olan (reşit) bireylerin bilgi ve deneyiminden yararlanmaya açık olmalıdır. Cinsel gelişim sorunlarında ileri seviyede (moleküler, sitogenetik) çalışmalar yapan çalışma grupları (network) ile bağlantı kurulmalı, ulusal ve uluslararası (I-DSD registry; www.i-dsd.org) kayıt ağı ve üyelik oluşturulmalıdır ⁽²¹⁾. Bu amaçla, “I-DSD registry” üyeliği bulunan üniversite araştırma kurulları ve derneklerden yararlanılmalıdır.

Kaynaklar

1. Diamond M. Sex and gender are different: sexual identity and gender identity are different. *Clin Child Psychol Psychiatry* 2002;7:320. <http://dx.doi.org/10.1177/1359104502007003002>
2. Blaschko SD, Cunha GR, Baskin LS. Molecular mechanisms of external genitalia development. *Differentiation* 2012;84:261. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diff.2012.06.003>
3. Tobiasi, ES, McElreavy K. Next generation sequencing for disorders of sex development. *Endocr Dev* 2014;27:53-62. <http://dx.doi.org/10.1159/000363615>
4. Özbey H, Temiz A, Salman T. A simple method for measuring penile length in newborns and infants. *BJU International* 1999;84:1093. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1464-410x.1999.00366.x>
5. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA. Consensus statement on management of intersex disorders. *Journal of Pediatric Urology* 2006;2:148. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpuro.2006.03.004>
6. Hughes IA. Disorders of sex development: a new definition and classification. *Best Practice&Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008;22:119. <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2007.11.001>
7. Erdoğan S, Kara C, Uçaktürk A, Aydın M. Etiological classification and clinical assessment of children and adolescents with disorders of sex development. *J Clin Res Ped Endo* 2011;312:77. <http://dx.doi.org/10.4274/jcrpe.v3i2.16>

8. Hang JY, Baskin LS, DiSandro M. Gender identity in disorders of sex development: Review article. *Urology* 2010;75:153.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2009.07.1286>
9. Reiner WG, Reiner DT. Thoughts on the nature of identity: Disorders of sex development and gender identity. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am* 2011;20:627.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.chc.2011.07.007>
10. Malone PS, Hall-Craggs MA, Mouriquand PDE, Caldamone AA. The anatomical assessment of disorders of sex development (DSD). *Journal of Pediatric Urology* 2012;8:585.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpuro.2012.08.009>
11. Meyer-Bahlburg HF, Dolezal C, Baker SW, New MI. Sexual orientation in women with classical or non-classical adrenal hyperplasia as a function of degree of prenatal androgen excess. *Arch Sex Behav* 2008;37:85-89.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10508-007-9265-1>
12. Hughes IA, Morel Y, McElreavey K, Rogol A. Biological assessment of abnormal genitalia. *Journal of Pediatric Urology* 2012;8:592.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpuro.2012.10.002>
13. Cohen-Kettenis PT. Psychosocial and psychosexual aspects of disorders of sex development. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010;24:325.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2009.11.005>
14. Kipnis K, Diamond M. Pediatric ethics and the surgical assignment of sex. *J Clin Ethics* 1998;9:398.
15. Wiesemann C, Ude-Koeller S, Sinnecker GGH, Thyen U. Ethical principles and recommendations for the medical management of differences of sex development (DSD)/intersex in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2009;169:671.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00431-009-1086-x>
16. Crissman HP, Warner L, Gardner M et al. Children with disorders of sex development: A qualitative study of early parental experience. *International Journal of Pediatric Endocrinology* 2011; 10:2011.
<http://dx.doi.org/10.1186/1687-9856-2011-10>
17. Diamond M, Garland J. Evidence regarding cosmetic and medically unnecessary surgery on infants. *Journal of Pediatric Urology* 2014;10:2.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpuro.2013.10.021>
18. Feder EK. Making sense of intersex: Changing ethical perspectives in biomedicine. Indiana University Press, Indiana, USA, 2014.
19. Özbey H, Etker Ş. Disorders of sexual development in a cultural context. *Arab Journal of Urology* 2013;11:33.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.aju.2012.12.003>
20. Özbey H, Darendeliler F, Kayserili H, et al. Gender assignment in female congenital adrenal hyperplasia: a difficult experience. *BJU International* 2004;94:388.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2004.04967.x>
21. Hiort O, Wunsch L, Cools M et al. Requirements for a multicentric multidisciplinary registry on patients with disorders of sex development. *Journal of Pediatric Urology* 2012;8:624.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpuro.2012.09.004>