

Cinsiyet Uyum Süreciyle İlgili Değerlendirmede Kromozom Analizi: Geriye Dönük Araştırma

Arda BAĞCAZ¹, O. Koray BODUROĞLU², Koray BAŞAR³

ÖZET

Amaç: Cinsiyetinden hoşnutsuzluk doğumda belirlenen cinsiyet ile cinsiyet kimliğinin uyuşmaması nedeniyle yaşanan sıkıntıdır. Bu klinik durumda güncel tedavi yaklaşımı olan cinsiyet uyum süreciyle ilgili uluslararası tıbbi kılavuzlarda rutin genetik değerlendirme önerilmemektedir. Ülkemizde sağlık güvencesi desteğinin sağlanabilmesi için genetik uzmanı değerlendirmesi kapsamında kromozom analizi (karyotipleme) yapılabilmektedir. Ancak seçkisiz olarak kromozom analizi yapılmasının değerlendirme sürecine katkısı bilinmemektedir. Bu çalışmada cinsiyet uyum sürecine yönelik değerlendirmede yapılan kromozom analizi sonuçları ve izleme etkisinin geriye dönük incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Psikiyatri polikliniğinde cinsiyet uyum süreci için değerlendirilen 281 kişinin kromozom analizi sonuçları geriye dönük olarak gözden geçirilmiştir. Genetik Bölümü değerlendirmesi tamamlanmış 217 kişinin kromozom analizi sonuçları ve izlem kayıtları incelenmiştir.

Bulgular: İki yüz on üç (%98,2) kişinin kromozom analizinin doğumda belirlenen cinsiyetle uyumlu olduğu, sadece doğduğunda belirlenen cinsiyeti kadın olan 4 kişinin karyotiplerinde varyasyonlara rastlandığı, bunlardan birine cinsiyet gelişim bozukluğu tanısı konulduğu görülmüştür. Diğer olgularda analiz tanı veya klinik müdahalede değişikliğe neden olmamıştır.

Sonuç: Cinsiyet uyum sürecine yönelik değerlendirmede kromozom analizi ile nadiren klinik tanı ve yaklaşıma etkisi olabilecek bulgu saptanması önceki araştırmaların sonuçları ile tutarlıdır. Bu bulgular cinsiyet uyum süreciyle ilgili değerlendirmede kromozom analizinin rutin uygulanmaması, yalnızca öykü, fizik muayene ve gerekli görüntüleme tetkiklerinde cinsiyet gelişim bozukluğuna dair bulgular saptandığında yapılması önerisini desteklemektedir.

Anahtar Sözcükler: Cinsiyet uyum süreci, cinsiyetinden hoşnutsuzluk, karyotipleme

SUMMARY

Chromosome Analysis in the Assessment for Gender Affirmation Process: A Retrospective Study

Objective: Gender dysphoria refers to the experienced discomfort related to the incongruence between gender identity and the sex assigned at birth. Current treatment approach for this clinical condition is gender affirmation procedures. International guidelines about gender affirmation do not recommend routine genetic evaluation. In Turkey, provision of health insurance for medical expenses incurred by these procedures requires genetic consultation which frequently involves chromosome analysis (karyotyping). However, the contribution of routine chromosome analysis to the assessment and management of gender dysphoria is not established. This study aims to assess the results of chromosome analysis and its effect on the management of gender dysphoria.

Method: The completed chromosome analysis results and observational records of 217 individuals among a total of 281 evaluated for gender affirmation in the psychiatry polyclinic were investigated retrospectively.

Results: The chromosome analysis results of 213 (98.2 %) of the 217 individuals investigated were congruent with the sex assigned at birth. Variations were found in the karyotypes of 4 individuals with female sex assigned at birth, only 1 of whom had been diagnosed with a disorder of sex development. In the other cases, however, chromosome analysis did not affect the diagnosis or the clinical intervention.

Conclusion: Finding that routine chromosome analysis during the assessment for gender affirmation process rarely affected the clinical diagnosis and the treatment was consistent with the reports of previous studies and supported the recommendation that chromosome analysis should be carried out only in cases where history, physical examination and the required imaging investigations suggested a disorder sex development.

Keywords: Gender reassignment procedures, gender dysphoria, karyotyping

Geliş Tarihi: 16.08.2018 – **Kabul Tarihi:** 07.12.2018

¹Uz., Ankara Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Bl., ²Prof., Hacettepe Üniv. Tıp Fak., Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD. Genetik BD., ³Doç., Hacettepe Üniv. Tıp Fak., Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD., Ankara.

Dr., Arda Bağcaz, e-posta: ardabagcaz@hotmail.com

<https://doi.org/10.5080/u23572>

GİRİŞ

Cinsiyet kimliği kişinin kendini bir cinsiyet içinde algılayışı, benimseyişidir. Doğum sonrasında, bedensel özelliklere dayanarak kişilerin hangi cinsiyetten oldukları belirlenmektedir. Bazı bireylerin cinsiyet kimlikleri doğumda belirlenen cinsiyetle uyumlu olmamaktadır. Cinsiyetin bedensel, ruhsal ve toplumsal yönleriyle sınırları belirgin şekilde çizilmiş ve bedensel cinsiyet özellikleriyle, özellikle de üreme organlarıyla, belirlenen kategoriler halinde var olduğunun savunulması, kişilerin erkek veya kadın ikiliği içinde tanımlanmasının beklenmesi ikili cinsiyet sistemi olarak adlandırılır (Drescher 2015). Bu düşünce biçiminin egemen olduğu toplumlarda bedensel özelliklerle belirlenenin dışında cinsiyet kimliği ve ifadesi olumsuz karşılanmaktadır. Kişinin doğumda belirlenen cinsiyeti ile cinsiyet kimliğinin örtüşmemesinin yarattığı sıkıntı cinsiyetinden hoşnutsuzluk olarak adlandırılmaktadır (Fisk 1974).

Ruhsal bozuklukların sınıflandırma sistemlerinde cinsiyetinden hoşnutsuzluk ilk kez DSM III'te (1980) "Transseksüalizm" ve "Çocuklukta Cinsel Kimlik Bozukluğu" kategorilerinde tarif edilmiştir (Drescher ve ark. 2012). DSM IV-TR ile "Cinsel Kimlik Bozukluğu", ICD-10 ile 'Transseksüalizm' (F64.0) tanısı uzun süre bu durumu tanımlamak için kullanılmışsa da damgalanmaya katkıda bulunuyor olmaları, ikili cinsiyet görüşünün izlerini taşımaları nedeniyle eleştirilmiştir (Drescher 2015). Eleştiriler dikkate alınarak DSM 5'te cinsiyet kimliğiyle ilgili değişkenlik dikkate alınarak cinsiyet kimliğinin doğumda belirlenen cinsiyet ile örtüşmemesinin farklı derecelerini içeren "Cinsiyetinden Hoşnutsuzluk" tanı kategorisi tanımlanmıştır (American Psychiatric Association 2013). Yakın zamanda yayımlanan ICD-11'de ise "Cinsiyet Uyumsuzluğu" (Gender Incongruence) tanı kategorisi oluşturulmuş ve bu tanı ruhsal bozukluklar grubundan çıkarılmış, cinsel sağlık ile ilgili durumlar arasına alınmıştır (World Health Organization 2018).

Cinsiyetinden hoşnutsuzluk ile ilgili belirtiler erken çocukluk döneminden itibaren benimsenen cinsiyet kimliğine uygun giyinmek, görünmek ve davranmak isteği ile ortaya çıkabilmektedir (Ristori ve Steensma 2016). Ergenlik döneminde yaşanan fiziksel, sosyal ve duygusal değişimler sırasında bu bireyler sıklıkla hem doğumda belirlenen cinsiyete ait üreme organlarından hem de sakalların çıkması, kullanma, meme gelişimi gibi ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişiminden huzursuz olabilmekte ve bunlardan kurtulma veya değişim arzusu duyabilmektedirler (Leibowitz ve de Vries 2016). Bu dönemlerde eşlik eden ruhsal sorunlar da artış göstermektedir. Erişkin dönemde ise bireysel gelişim özellikleri, çevrenin tepkisi ve imkanları doğrultusunda bazı bireyler cinsiyet kimliklerini kısmen de olsa giyim ve davranışları ile dışa vurabilmektedir (Byne ve ark. 2018). Sıklıkla ailede, okulda ve iş yaşamında bu nedenle çatışmalar yaşanabilmektedir (Başar

ve ark. 2016). Bazen cinsiyet kimliğinin ifade edilmesi uzun sürelerle ertelenmektedir. Bazı bireylerin de geleneksel cinsiyet rollerinden sıyrılıp, cinsiyetlerine uygun cinsiyet ifadesini farklı derecelerde sergileyerek yaşamlarını sürdürmeye çalıştıkları görülmektedir (Devor 2004, Başar ve Yüksel 2014).

Cinsiyetinden hoşnutsuzluk için güncel tıbbi yaklaşım ayrıntılı ruhsal, bedensel ve sosyal değerlendirmeyi içeren çok disiplinli bir süreçle, bedensel cinsiyet özelliklerinin kademeli olarak bireyin cinsiyet kimliğine uygun hale getirilmesidir (Coleman ve ark. 2012). Bu uyum sürecinde uzun süreli hormon tedavileri ve cerrahi tedaviler bireyin talebi, tıbbi koşullar, yasal süreç, bireysel ve çevresel imkân ve sınırlılıklar değerlendirilerek, bireye en uygun şekilde uzun vadeli bir geçiş planı içinde yapılmakta ve ruh sağlığı uzmanı sürecin her basamağında önemli rol oynamaktadır (Başar ve Yüksel 2014). Cinsiyet uyum sürecinde sağlık çalışanlarının uygulamaları uluslararası kılavuzlarla düzenlenmektedir. En yaygın kullanılan kılavuz, birçok farklı disiplinden uzmanın bir araya geldiği Dünya Transgender Sağlığı İçin Profesyoneller Birliği'nin (WPATH, World Professional Association for Transgender Health) aralıklarla güncelleyerek yayınladığı 'Bakım Standartları'dır (Coleman ve ark. 2012). Bakım Standartları cinsiyetinden hoşnutsuzluğun belirli nitelikleri taşıyan ruh sağlığı çalışanı ya da bir ekip içinde çalışıyorsa ruhsal hastalıklarla da ilgili eğitimi olan başka bir sağlık çalışanı tarafından ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesini önermektedir. Cinsiyetinden hoşnutsuzluk klinik bir tanı olup yapılan değerlendirmede önerilen bir laboratuvar tetkiki veya genetik analiz bulunmamaktadır (Coleman ve ark. 2012). Değerlendirme aşaması tanıya yönelik görüşmelerin dışında kişinin cinsiyet kimliğini keşfetmesini, cinsiyetinden hoşnutsuzluğun ve damgalamanın olumsuz ruhsal etkilerini azaltmayı, içselleştirilmiş transfobiyi fark etmeyi, sosyal desteği arttırmayı, beden imgesini ve kişinin dayanıklılığını geliştirmeyi hedefleyen psikolojik uygulamaları içermektedir. Bu değerlendirme ve geçiş planına dayanarak bedensel görünümünü değiştirecek hormon tedavileri, birincil ve ikincil cinsiyet özelliklerinin değişimine yönelik cerrahiler (meme, iç ve dış üreme organları, yüz özellikleri ve beden hatlarına yönelik) uygulanmaktadır (Coleman ve ark. 2012). Geçiş sürecine endokrinolojik yaklaşım ile ilgili en güncel kılavuz Amerikan Endokrin Cemiyeti tarafından hazırlanmıştır (Hembree ve ark. 2017). Bu kılavuzda da değerlendirmede belirli bir laboratuvar değerlendirmesine işaret edilmemektedir.

DSM IV-TR'ye göre "Cinsel Kimlik Bozukluğu", ICD-10'a göre 'Transseksüalizm' (F64.0) tanısı konulması için cinsiyet uyumsuzluğunun genetik ya da cinsiyet kromozomlarıyla ilgili anormalliğe veya başka bir cinsiyet gelişimi bozukluğuna bağlı olmaması gerekli görülmektedir (Amerikan Psikiyatri Birliği 2000, Dünya Sağlık Örgütü 1992). DSM 5 ise 'Cinsiyetinden Hoşnutsuzluk' tanı kategorisinde eşlik eden cinsiyet gelişim bozukluklarını tanıyı dışlayıcı olmaktan

Tablo 1. Cinsiyet Gelişim Bozuklukları Sınıflandırması

Cinsiyet Kromozomu Bozuklukları	46,XY Cinsiyet Gelişimi Bozuklukları	46,XX Cinsiyet Gelişimi Bozuklukları
47,XXY (Klinefelter Sendromu ve varyantları)	Testiküler Gelişim Bozuklukları (Gonadal disjenezi)	Ovaryen Gelişim Bozuklukları (Gonadal disjenezi)
45,X (Turner Sendromu ve varyantları)	Androjen Sentezi veya Etkinliğindeki Bozukluklar (Ör: Androjene Duyarsızlık Sendromu)	Androjen Fazlalığı (Ör: (Konjenital Adrenal Hiperplazi)
45,X/46,XY (Mikst gonadal disjenezi)	Diğerleri (Sendromik asosiasyonlar, anatomik veya endokrin anomaliler)	Diğerleri (Sendromik asosiasyonlar, anatomik veya endokrin anomaliler)
46,XX/46,XY (Kimerizm)		

(Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Derneği ve Lawson Wilkins Pediatrik Endokrin Derneği'nin katılımıyla 2005'te yapılan Chicago konsensüsünde önerilen sınıflandırma olup tablo Hughes 2008'den uyarlanmıştır.)

çıkartmış ve mevcutsa belirtilmesini önermiştir (American Psychiatric Association 2013).

Cinsiyet gelişim bozuklukları doğuştan gelen kromozomal, gonadal veya anatomik olarak cinsiyetle ilgili bedensel özelliklerin atipik olduğu durumları kapsamaktadır (Hughes 2008). Cinsiyet gelişim bozuklukları için önerilen sınıflandırma Tablo 1'de gösterilmiştir. Kromozom analizi ile tanı konulabilecek cinsiyet gelişim bozukluklarının toplum içinde yaygınlığı konusunda kısıtlı veri olmakla birlikte sıklıkları 46,XY cinsiyet gelişim bozuklukları için 1:20.000, 46,XX cinsiyet gelişim bozuklukları için 1:14.000-15.000, testiküler ve karma gonadal disjeneziler için 1:10.000, Turner Sendromu için yaklaşık 1:2500, Klinefelter Sendromu için 1:5000 ile 1:10.000 canlı doğum aralığında bildirilmektedir (Lee ve ark. 2016). Tüm cinsiyet gelişim bozuklukları dâhil edildiğinde yaygınlığın %1,7'ye ulaşabileceği tahmin edilmektedir (Fausto-Sterling 2000).

Cinsiyet gelişim bozukluklarının önemli bir kısmı dış üreme organlarının gelişiminin iki cinsiyet için beklenenden farklı olması nedeniyle doğumdan hemen sonra veya gebelik döneminde yapılan ultrasonografi neticesinde doğum öncesi dönemde tanınabilmektedir. Diğer bir bölümü ise sıklıkla ergenlik döneminde ikincil cinsiyet özellikleri gelişiminin beklenen seyrini sürdürmemesi neticesinde saptanmaktadır. Bu tanının sıklıkla erişkin döneme gelene kadar konulabildiği bilinmektedir (Lee ve ark. 2016).

Erken dönemde tanısı konan cinsiyet gelişim bozuklukları izlendiğinde, cinsiyet kimliği gelişimi açısından farklılıklar gösterebildikleri saptanmaktadır. Örneğin, 46,XX cinsiyet gelişim bozukluklarında %95 kadın cinsiyet kimliği gelişmesi, androjene duyarsızlık sendromu ve 46,XY luteinize edici hormon (LH) eksikliğinde de kadın cinsiyet kimliği gelişmesi beklenmektedir (Lee ve ark. 2016). 5 α -redüktaz eksikliğinde %60 erkek, %40 kadın cinsiyet kimliği geliştiği, 17 β -hidroksisteroiddehidrogenaz 3 (17 β -HSD3) eksikliklerinin yarısından fazlasında ise erkek cinsiyet kimliği geliştiği görülmektedir (Lee ve ark. 2016). Bu grupta cinsiyet kimliği gelişiminde farklılıklar olması nedeniyle çocukluk çağında saptanan cinsiyet gelişim bozukluklarında erken

dönemde yapılan cerrahiler ve belli bir cinsiyete dönük yetiştirme biçimleri sonrasında da cinsiyetinden hoşnutsuzluk yaşanabildiği bildirilmiştir (Meyer-Bahlburg ve ark. 2004). Cinsiyet gelişim bozuklukları tanısı konulan kişilerde cinsiyetinden hoşnutsuzluğun %5 oranında eşlik ettiği bildirilmiştir (Kreukels ve ark. 2018). Çocukluk ve ergenlik döneminde belirgin anatomik değişikliklere yol açmaları nedeniyle tanı konulması beklenen konjenital adrenal hiperplazilerde virilizasyonun belirgin olduğu durumlarda cinsiyet kimliği sorunları çok nadir görülürken, 5 α -redüktaz ve 17 β -HSD3 enzim eksikliklerinde ise %63'e varan oranlarda cinsiyetinden hoşnutsuzluk gelişebilmektedir (Furtado ve ark. 2012). Karma gonadal disjenezide cinsiyet kimliği ile ilişkili sonuçlar hastalığın çok nadir görülmesi nedeniyle tam olarak tahmin edilememektedir.

Erken dönemde tanısı konulabilenlerin aksine, erişkin döneme kadar tanısı konulamayabilen durumlarda cinsiyetinden hoşnutsuzluk sık görülmemektedir. Androjene duyarsızlık sendromunda ve Turner sendromu, Klinefelter sendromu gibi cinsiyet kromozomu anomalilerinde cinsiyetinden hoşnutsuzluk olgu düzeyinde bildirilmiştir (James ve ark. 1972, T'Sjoen ve ark. 2011). Bildirilen olgular incelendiğinde; çocukluk ve ergenlik çağında tanı konulamayanların öykü, fizik muayene ve hormon düzeylerinde belirgin belirteçler olduğu görülmektedir. Örneğin; doğumda belirlenen cinsiyeti erkek olan Klinefelter sendromunda çocukluk çağında kriptorşidizm veya mikro penis görülebileceği gibi, anatomik olarak fark edilen bir farklılık olmayabilir. Bu olguları tanımak için erişkin dönemde alınan öykü ve fizik muayene ile erken çocukluk döneminden itibaren nöral/motor gelişim bozukluklarının varlığı, sakalların çıkması ve kıllanma gibi ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişiminin az ve geç olması, hatta bazen hiç sakal olmaması, jinekomasti, atrofik testisler, laboratuvar tetkiklerinde ise hipergonadotropik hipogonadizm saptanması ipuçlarını oluşturabilir (Groth ve ark. 2013). Doğumda belirlenen cinsiyeti kadın olan Turner sendromunda ise ergenliğin gecikmesi, birincil veya ikincil amenore, kısa boy, yele boyun gibi fiziksel özellikler, kardiyovasküler sistemle ilgili olanlar başta olmak üzere başka hastalıkların eşlik etmesi, laboratuvar tetkiklerinde hipergonadotropik hipogonadizm saptanması

ile yaşamın daha erken döneminde şüphelenilebilir (Saenger ve ark. 2001).

Cinsiyet gelişim bozukluklarının tanısı için kromozom analizi gerekmektedir (Hughes 2008). Cinsiyet kimliği ise kişinin cinsiyetiyle ilgili öznel deneyimdir ve kişinin beyanı cinsiyetinden hoşnutsuzluk tanısı için yeterli olmaktadır. Bu noktada, cinsiyet kimliği ile ilgili sorunlarda anahtar rolü oynayan ruh sağlığı uzmanının aldığı öykü ayırıcı tanı açısından da çok büyük önem teşkil etmektedir. Özellikle çocukluk ve ergenlik döneminde saptanamamış cinsiyet gelişim bozukluğu olan kişiler erişkin dönemde cinsiyet kimliği ile ilgili sorunlarla ruh sağlığı uzmanına başvurabilmektedir (James ve ark. 1972, Buhrich ve ark. 1978). Ruh sağlığı uzmanı tarafından kişinin cinsiyet kimliğinin yanı sıra cinsel gelişim ve cinsel işlev öyküsü de alınmalıdır. Cinsiyet gelişiminin beklenenden farklı olduğu saptanan şüpheli olgularda, endokrinoloji uzmanı ile iş birliği yapılarak gerekli görülen laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri, gerektiğinde kromozom analizi cinsiyet gelişim bozukluklarının ayırt edilmesini sağlayabilecektir.

Fransa ve Almanya gibi ülkelerde cinsiyetinden hoşnutsuzluğu olan bireylerin değerlendirilmesinde fizik muayene, endokrinolojik tetkikler ve görüntüleme yöntemlerinin yanı sıra kromozom analizi yapıldığı bilinmektedir (Inoubli ve ark. 2014, Weyers ve ark. 2009). Bu ülkelerde kromozom analizinin cinsiyet gelişim bozukluklarının dışlanması amacıyla sıklıkla seçkisiz olarak yapıldığı ancak bu yaklaşımın sürece ne derece katkısı olduğunun bilinmediği bildirilmiştir (Auer ve ark. 2013). Ülkemizde de cinsiyet uyum süreciyle ilgili değerlendirme kapsamında genetik değerlendirme ve kromozom analizi yapılmaktadır. Uyum süreci kapsamında gerçekleştirilen birçok cerrahi işlem sağlık sigortası tarafından karşılanabilmektedir. Sağlık sigortası genetik uzmanının görüşünün ilgili sağlık kurulu kararına eklenmesini gerektirmekte ve genetik değerlendirme sırasında kromozom analizi rutin olarak uygulanmaktadır. Öte yandan tüm başvurulara kromozom analizi yapılmasının sürece faydası ve maliyet etkinliği bilinmemektedir.

Bu çalışmada cinsiyet uyum süreciyle ilgili değerlendirme kapsamında yapılan kromozom analizi sonuçları ve sürece etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda cinsiyet uyum sürecindeki erişkinlerde rutin olarak yapılan kromozom analizi sonuçları geriye dönük taranmış, bu sonuçların klinik değerlendirmeye ve izlem sürecine etkileri araştırılmıştır.

YÖNTEM

Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Psikiyatri Polikliniğine cinsiyet geçiş süreci için Ocak 2008- Ağustos 2017 tarihleri arasında başvuran 281 kişinin hastane bilgi sistemindeki kayıtları geriye dönük olarak incelenmiştir. Cinsiyet geçiş

sürecine başvuran kişilerin Genetik Bölümü tarafından yapılan değerlendirmesi sonucunda alınan periferik kan örneğinde, otozomal ve cinsiyet kromozomlarındaki sayısal ve yapısal anomalileri saptamak üzere 400 bant çözünürlüğünde GTG boyama yöntemiyle kromozom analizi yapılmıştır. İncelenen 281 kişiden 64'ünün Genetik Bölümü değerlendirmesini tamamlamadığı saptanmış, doğduğunda belirlenen cinsiyeti kadın olan 154 ve erkek olan 63 kişi olmak üzere toplam 217 kişinin kromozom analizi sonuçlarına ulaşılmıştır.

Kromozom analizi raporunda doğumda belirlenen cinsiyetle uyumsuz sonuç bildirilen ya da ek kromozom özellikleri saptanmış olguların dosya ve kayıtları değerlendirilmiştir. Bu olgularda kromozom analizi sonucunun klinik tanı ve uyum sürecine etkileri, kromozom analizi yapılmadan alınan öykü, yapılan fizik muayene, laboratuvar ve gerekli görüntüleme tetkikleri sonucunda cinsiyet gelişim bozukluğu tanısı konulup konulamayacağı incelenmiştir.

BULGULAR

Genetik değerlendirmesi tamamlanan grubun (n = 217) ortalanca yaşı 24 (min-maks:17-53), tamamlanmayan grubun (n = 64) ortalanca yaşı 23 (min-maks:17-46)'tür. İki grup arasında yaş açısından anlamlı fark yoktur (U:6040,5; p=0,113). Cinsiyet dağılımları açısından da iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı saptanmıştır ($\chi^2=0,010$; p=0,919).

Doğduğunda belirlenen cinsiyet kadın olanların %97,4'ü (n = 150) 46,XX ve erkek olanların %100'ü (n=63) 46,XY olmak üzere toplamda 213 (%98,2) kişinin kromozom analizi doğumda belirlenen cinsiyetiyle uyumlu olarak sonuçlanmıştır. Sadece doğduğunda belirlenen cinsiyeti kadın olan 4 kişinin karyotiplerinde varyasyonlara rastlanmıştır (Tablo 2). İki kişide ilave kromozom segmentlerinin bulunduğu, bir kişide karyotipin doğumda belirlenen cinsiyeti ile uyumsuz (46,XY) olduğu ve ileri tetkikle SRY gen delesyonunun saptanmadığı, bir kişide otozomal translokasyon saptandığı görülmüştür.

Bu olguların kayıtları incelenmiştir. Üç olguda saptanan özelliklerin cinsiyet uyum sürecine bir etkisi olmamış, kromozom analizi bulgusunun herhangi bir klinik girişim gerektirecek önemi olmadığı sonucuna varılmıştır. Sonuç olarak, cinsiyet geçiş süreci için başvuran 217 kişiden sadece birinde (%0,5) doğumda belirlenen bedensel cinsiyetinden farklı cinsiyet kromozom yapısı saptanmış ve cinsiyet gelişim bozukluğu tanısı konulmuştur. Bu kişinin değerlendirmesinde ek klinik ve laboratuvar bulguları olduğu görülmüştür (Tablo 2). Bu olgunun cinsiyetinden hoşnutsuzluk nedeniyle 21 yaşında psikiyatri polikliniğine başvurduğu öğrenilmiştir. Cinsiyet gelişim öyküsünden daha önce hiç adet görmediği öğrenilmiştir. Endokrinoloji bölümü tarafından yapılan değerlendirmesinde testosteron düzeyinin kadınlar için belirlenmiş

Tablo 2. Kromozom Analizinde Pozitif Bulgular Saptanan Olgular

Doğduğunda Belirlenen Cinsiyet	Yaşı	Karyotip	Ek Genetik Tetkik	Ek Klinik Özellikler
Kadın	22	47,XX, +mar	FISH: Marker kromozomun X kromozomuna ait olduğu saptanmıştır.	Yok
Kadın	32	47,XX,+ idic(15)(q12) İlave izodisentrik 15. kromozom	FISH: İlave izodisentrik kromozom Prader Willi/AS bölgesini içermemektedir.	Yok
Kadın	31	46,XX, t(3;5;6)(q11;q11.1;p11.1)	Yok	Yok
Kadın*	21	46,XY	PCR: SRY (+)	Primer amenore, artmış serbest testosteron düzeyi, ultrasonografide uterus ve over yok, mons pubis düzeyinde bilateral testis parankimi ile uyumlu doku mevcut.

*Cinsiyet Gelişim Bozukluğu (Androjene Duyarsızlık Sendromu).
FISH: Floresan in situ hibridizasyon, PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

aralığa göre yüksek olduğu saptanmıştır. Ardından yapılan ultrasonografide uterus ve overler izlenmemiş, mons pubis düzeyinde bilateral testis parankimi ile uyumlu doku olduğu görülmüştür. Bu olgu kromozom analizi öncesinde androjene duyarsızlık sendromu ön tanısı ile izlenmiş ve kesin tanı için genetik değerlendirme yapılmıştır. Kromozom analizinde karyotip 46,XY olarak belirlenmiş, PCR yapılarak SRY geninin de bulunduğu saptanmış ve tanısı androjene duyarsızlık sendromu olarak kesinleştirilmiştir. Bu olgu dışında çalışmaya dâhil edilen başka hiçbir olguda kromozom analizinin sürece etkisi olmamıştır.

TARTIŞMA

Araştırmanın kapsadığı tarih aralığında, cinsiyet uyum süreci için psikiyatri polikliniğine başvuranlar arasında cinsiyet gelişim bozukluğu tanısı konulan tek olgu dışında kromozom analizi tanı veya klinik müdahalede değişikliğe neden olmamıştır. Cinsiyet gelişim bozukluğu olanlarda erişkin dönemde, başta ergenlikle ilgili değişiklikler olmak üzere gelişimsel öykü, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri tanı için yol gösterici olabilmektedir. Dolayısıyla, ileri genetik inceleme klinik değerlendirme sonucunda seçim yapılarak uygulandığında, bu ve benzeri olgularda tanı konulmasının mümkün olacağı düşünülmüştür.

Yazın incelendiğinde çalışmamıza benzer en geniş örneklemler çalışmanın Belçika'da yapıldığı görülmektedir (Inoubli ve ark. 2011). Bu çalışmada da kromozom analizinin sürece etkisinin kısıtlı olduğu yönündeki gözlemler nedeniyle erişkin dönemde cinsiyet geçişi başvuruları geriye dönük değerlendirilmiş olup bizim çalışmamızın örnekleminde farklı olarak örneklemin üçte ikisini doğduğunda belirlenen cinsiyet erkek olanlar oluşturmuştur. Cinsiyetinden hoşnutsuzluğu olan 368 erişkin katılımcının %97,55'inde karyotiplemin normal olduğu, kromozom analizlerinde sadece 9 kişide tipik olmayan bulgu saptandığı, bu olguların 3'ünde Klinefelter

Sendromu olduğu ve 2 olguya psikiyatri başvurusundan önce Klinefelter Sendromu tanısının konulmuş olduğu, diğerinde ise kromozom analizi öncesi hipogonadizm nedeniyle cinsiyet gelişim bozukluğu ön tanısının bulunduğu görülmektedir. Diğer 6 kişinin ise kromozom varyasyonları cinsiyet gelişimi bozukluğu ile ilişkili bulunmamıştır.

Benzer bir diğer çalışmada doğduğunda belirlenen cinsiyeti erkek olan 165 ve kadın olan 105 olmak üzere toplam 270 kişinin kromozom analizi değerlendirmeye alınmış, %2,45 oranında kromozomal bulgu saptanmış, sadece biri Klinefelter sendromu, diğeri mozaik kromozom yapısında Turner sendromu olmak üzere iki kişiye cinsiyet kromozomu bozukluğu tanısı konulmuştur (Auer ve ark. 2013). Bu çalışmada da kromozom analizinin cinsiyet geçiş süreciyle ilgili değerlendirmeye katkısının sınırlı olduğu, klinik ve hormonal değerlendirmenin kromozom analizi gereken hastalar konusunda yol gösterici olduğu tartışılmıştır. Yazında daha küçük sayılı örneklerle yapılan çalışmalarda da sonuçlar benzerlik göstermektedir. 147 katılımcının olduğu bir çalışmada kromozom analizi sonuçlarında hiçbir kromozom bozukluğuna rastlanmadığı (Vujovic ve ark. 2009), başka bir çalışmada ise 52 kişinin kromozom analizinde sadece birine cinsiyet gelişim bozukluğu tanısı konulduğu bildirilmiştir (Hengstschlager ve ark. 2003). Çalışmamızın sonuçları bu bulgularla uyumludur.

Yazında erişkin dönemde cinsiyet gelişim bozuklukları ve cinsiyetinden hoşnutsuzluğun birliktelikleri ile ilgili olgu bildirimleri mevcuttur (T'Sjoen ve ark. 2011). Ancak tüm bu olguların öykülerinde, fizik muayenelerinde, hormon düzeylerinde veya ultrasonografide ek belirti ve bulgular bulunmamaktadır.

Cinsiyetinden hoşnut olmayan kişilerde cinsiyet gelişim bozukluklarının tanı değerlendirilmesi ve ayırımının sağlanması amacıyla kromozom analizi gerekli olabilmektedir (Hughes 2008). Cinsiyet uyum süreciyle ilgili tıbbi uygulamalar üzerine uluslararası kılavuzlarda ise bu değerlendirme sürecinde

rutin genetik değerlendirme önerilmemektedir (Coleman ve ark. 2012, Hembree ve ark. 2017). Cinsiyetinden hoşnutsuz bireylerde yapılan çalışmalar çoğunlukla bu grupta kromozom anomalisi saptanmadığını göstermektedir (Futterweit ve ark. 1986). Diğer yandan da cinsiyet gelişim bozukluklarının sıklıkla ergenlik çağı ve öncesinde saptanabilmesi, erişkinlik döneminde cinsiyet uyum süreci başvurularında ruh sağlığı uzmanı tarafından alınan ayrıntılı öykü, gerek hormon tedavisi gerek cerrahi tedavi öncesi yapılması gereken laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri sonucunda saptanabilecek olması rutin genetik değerlendirmenin gerekli olmadığını düşündürmektedir.

Türkiye’de cinsiyet uyum süreci kapsamında gerçekleştirilen birçok cerrahi işlemin sağlık sigortası sistemi tarafından desteklenmesi için genetik uzmanı görüşünün ilgili sağlık kurulu kararına eklenmesi gerekmektedir. Bu gerekliliğe dayanarak genetik değerlendirmede rutin kromozom analizi uygulanmaktadır. Klinik öykü, muayene ve tetkik sonuçlarından bağımsız olarak rutin kromozom analizinin sürece etkisinin sınırlılığının yanı sıra rutin uygulanmasının başka olumsuz sonuçları da olmaktadır. Bu uygulama cinsiyet uyum süreci için başvuruların gerekli olmayabilecek bir tıbbi değerlendirmeye maruz kalmalarına, bu değerlendirmeye zaman ve maddi kayıplar yaşamalarının yanı sıra, Türkiye’de sınırlı laboratuvar imkanlarının gereksiz kullanımına, sigorta kapsamında yapıldığında gereksiz kamu harcamasına yol açmaktadır. Son olarak, cinsiyetinden hoşnutsuzluğuyla kromozom analizi ile saptanabilecek genetik bir yönü olmamasına rağmen bu tetkikin yapılması, başvuruların bir kısmını ve özellikle de cinsiyet uyum süreciyle ilgili işlemleri kabullenmekte zorluk yaşayan ailelerini hatalı beklentiler içine sokabilmektedir. Örneğin; yapılan tetkikler sonucunda mevcut durumu başka bir hastalığa, genetik soruna bağlama beklentisi oluşabilmektedir. Bu durumda tetkikler ile somut bir “hastalık” veya “genetik bir sorun” saptanmadığında cinsiyet uyum sürecinden vazgeçilmesi gerektiği düşüncesine klinikte sık sık rastlanılmaktadır.

Yarar-zarar dengesi göz önüne alındığında, klinik olarak fayda sağlamaması ve tüm olası olumsuz sonuçları nedeniyle seçkisiz yapılan kromozom analizine neden olan düzenlemelerin gözden geçirilmesi gereklidir. Öte yandan mevcut düzenlemelere dayanarak yapılan genetik değerlendirme kendi başına kromozom analizi zorunluluğunu dayatmamaktadır. Bu nedenle, kromozom analiziyle ilgili yeni düzenlemeler yapılmadan da klinik değerlendirme sonucunda gerekli görülmediğinde kromozom analizi yapılmaksızın genetik uzman görüşü alınması yeterli ve maliyet etkin bir yaklaşım olarak görünmektedir.

SONUÇ

Bu çalışmanın bulguları, daha önceki çalışmalara benzer şekilde cinsiyet uyum süreci için başvuran erişkinlerde yapılan

kromozom analizi ile nadiren klinik tanı ve yaklaşıma etkisi olabilecek bulgu saptandığını göstermektedir. Erişkin dönemde cinsiyetinden hoşnutsuzluk nedeniyle yapılan cinsiyet uyum sürecine yönelik değerlendirmede rutin kromozom analizinin yapılmaması, yalnızca öykü, fizik muayene ve gerekli görüntüleme tetkiklerinde cinsiyet gelişim bozukluğuna işaret eden bulgular saptandığında uygulanması daha uygun bir yaklaşım olarak görünmektedir.

KAYNAKLAR

- Auer MK, Fuss J, Stalla GK ve ark. (2013) Twenty years of endocrinologic treatment in transsexualism: analyzing the role of chromosomal analysis and hormonal profiling in the diagnostic work-up. *Fertil Steril* 100:1103-10.
- American Psychiatric Association (2013) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.) Washington, DC, American Psychiatric Publishing.
- Amerikan Psikiyatri Birliği (2000) *Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması Elkitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş 4. Baskı (DSM-IV-TR)*. (Çev. ed. Köroğlu E). Ankara, Hekimler Yayın Birliği.
- Başar K, Öz G, Karakaya J (2016) Perceived discrimination, social support, and quality of life in gender dysphoria. *J Sex Med* 13:1133-41.
- Başar K, Yüksel Ş (2014) Çocukluktan yetişkinliğe cinsiyet kimliği ile ilgili sorunlar: uygun değerlendirme ve izlem. *Psikiyatride Güncel* 4:389-404.
- Buhrich N, Barr R, Lam-Po-Tang PRLC (1978) Two transsexuals with 47 XYY karyotype. *Br J Psychiatry* 133:77-81.
- Byne W, Karasic DH, Coleman E ve ark. (2018) Gender Dysphoria in Adults: An Overview and Primer for Psychiatrists. *Transgend Health* 3:57-70.
- Coleman E, Bockting W, Botzer M ve ark. (2012) Standards of care for the health of transsexual, transgender, and gender-nonconforming people. *Int J Transgend* 13:165-232.
- Devor A (2004) Witnessing and mirroring: a fourteen stage model of transsexual identity formation. *Journal of Gay and Lesbian Psychotherapy* 8:41-67.
- Drescher J (2015) Out of DSM: Depathologizing homosexuality. *Behav Sci* 5:565-75.
- Drescher J, Cohen-Kettenis P, Winter S (2012) Minding the body: situating gender identity diagnoses in the ICD-11. *Int Rev Psychiatry* 24:568-77.
- Dünya Sağlık Örgütü (1992) *ICD-10 Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırılması* (Çev. ed.: MO Öztürk, B Uluğ, Çev.: F Çuhadaroğlu, İ Kaplan, G Özgen, MO Öztürk, M Rezaki, B Uluğ). Ankara, Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği Yayını, 1993.
- Fausto-Sterling A (2000) *Sexing the Body: Gender Politics and the Construction of Sexuality*. Basic Books.
- Fernández R, Guillamón A, Gómez-Gil E ve ark. (2018) Analyses of karyotype by G-banding and high-resolution microarrays in a gender dysphoria population. *Genes Genomics* 40:465-73
- Fisk NM (1974) Gender dysphoria syndrome- the conceptualization that liberalizes indications for total gender reorientation and implies a broadly based multi-dimensional rehabilitative regimen. *West J Med*. 120:386-91.
- Furtado PS, Moraes F, Lago R ve ark. (2012) Gender dysphoria associated with disorders of sex development. *Nat Rev Urol*9:620-7.
- Futterweit W, Weiss RA, Fagerstrom RM (1986) Endocrine evaluation of forty female-to-male transsexuals: Increased frequency of polycysticovarian disease in female transsexualism. *Arch Sex Behav*15:69-78.
- Groth KA, Skakkebaek A, Host C ve ark. (2013) Clinical review: Klinefelter syndrome--a clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 98:20-30.
- Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L ve ark. (2017) Endocrine treatment of gender-dysphoric/gender-incongruent persons: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 102:3869-903.
- Hengstschläger M, Van Trotsenburg M, Repa C ve ark. (2003) Sex chromosome aberrations and transsexualism. *Fertil Steril* 79:639-40.

- Hughes IA (2008) Disorders of sex development: A new definition and classification. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 22:119–34.
- Inoubli A, De Guypere G, Rubens R ve ark. (2011) Karyotyping, Is it worthwhile in transsexualism? *J Sex Med* 8:475–8.
- James S, Orwin A, Wynne Davis D (1972) Sex chromosome abnormality in a patient with transsexualism. *BMJ* 3:29
- Kreukels BPC, Köhler B, Nordenström A ve ark. (2018) Gender dysphoria and gender change in disorders of sex development/intersex conditions: Results from the dsd-LIFE Study. *J Sex Med* 15:777–85
- Lee B, Nordenström A, Houk CP ve ark. (2016) Global disorders of sex development update since 2006: Perceptions, approach and care. *Horm Res Paediatr* 85:158–80.
- Leibowitz S, de Vries AL (2016) Gender dysphoria in adolescence. *Int Rev Psychiatry* 28:21-35.
- Meyer-Bahlburg HFL, Dolezal C, Baker SW ve ark. (2004) Prenatal androgenization affects gender-related behavior but not gender identity in 5–12-year-old girls with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Sex Behav* 33:97-104.
- Ristori J, Steensma TD (2016) Gender dysphoria in childhood. *Int Rev Psychiatry* 28:13-20.
- Saenger P, Wikland KA, Conway GS ve ark. (2001) Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 3061-9.
- T'Sjoen G, De Cuypere G, Monstrey S ve ark. (2011) Male gender identity in complete androgen insensitivity syndrome. *Arch Sex Behav* 40:635-8.
- Vujovic S, Popovic S, Sbutega-Milosevic G ve ark. (2009) Transsexualism in Serbia: A twenty-year follow-up study. *J Sex Med* 6:1018–23.
- Weyers S, Elaut E, De Sutter P ve ark. (2009) Long-term assessment of the physical, mental, and sexual health among transsexual women. *J Sex Med* 6:752–60.
- World Health Organization (2018) International Classification of Diseases (11th version) <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/90875286> sitesinden 28.07.2018 tarihinde indirilmiştir.