

Çocuk ve adolesanlarda cinsiyet uyumsuzluğu

Zehra Aycan, Koray Başar, Ece Böber, Semra Çetinkaya, Şükran Darcan, Feyza Darendeliler, Hakan Döneray, Eren Er, Fatih Gürbüz, Nihal Hatipoğlu, Arzu İsmayilova, Gülay Karagüzel, Mehmet Keskin, Z. Alev Özön*, Doğa Türkkahraman

(Çocuk Endokrin ve Diyabet Derneği (ÇEDD) Cinsiyet Uyuşmazlığı Çalışma Grubu*)

*İletişim: azeypn@hacettepe.edu.tr

SUMMARY: Turkish Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes (TSPED) Gender Incongruence Workgroup. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Türkiye). Gender incongruence in children and adolescents. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2022; 65: 47-53.

Gender incongruence (CI) is a condition in which there is a marked discrepancy between one's experienced/expressed gender and sex assigned at birth for at least 6 months, accompanied by clinically significant distress. In adolescents whose diagnosis for gender incongruence is confirmed after psychiatric evaluations, medical treatments are provided in three stages. The first stage is suppression of puberty with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogue therapy, the second stage is the addition of sex steroids to the treatment, the third stage is surgical correction after the age of 18 and continued sex steroid therapy. The gender adjustment process in individuals with CI is quite long and difficult. However, as social awareness and experience of clinicians increase, it will be easier for these individuals to access necessary treatments.

Key words: gender incongruence, gender dysphoria, sex assigned at birth.

ÖZET: Cinsiyet uyumsuzluğu (CU), en az altı ay süreyle kişinin hissettiği/dışa vurduğu cinsiyetiyle doğumdaki cinsiyeti arasında belirgin uyumsuzluk olması ve buna klinik olarak anlamlı düzeyde sıkıntının eşlik etmesi durumudur. Psikiyatrik değerlendirmelerden sonra CU tanısı kesinleşen adolesanlarda tıbbi tedaviler üç aşamalıdır. Birinci aşama GnRH (gonadotropin-releasing hormon) analog tedavisiyle pubertenin baskılanması, ikinci aşama cinsiyet steroidlerinin tedaviye eklenmesi, üçüncü aşama ise 18 yaşından sonra cerrahi düzeltme yapılması ve cinsiyet steroidi tedavisine devam edilmesidir. CU olan bireylerde cinsiyet uyum süreci oldukça uzun ve zordur. Ancak toplumsal farkındalık ve klinisyenlerin deneyimleri arttıkça bu bireylerin gerekli tedavilere erişimi kolaylaşacaktır.

Anahtar kelimeler: cinsiyet uyumsuzluğu, cinsiyet hoşnutsuzluğu, doğumda atanan cinsiyet (DAC).

Cinsiyet uyumsuzluğu (CU) kişinin hissettiği/dışa vurduğu cinsel kimlik ile doğumdaki cinsiyet arasında belirgin uyumsuzluk olması; buna bağlı olarak toplumsal, kültürel ve diğer alanlarda işlevselliğin bozulması ve bu durumun en az altı ay

ya da daha uzun sürmesidir.¹ Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı DSM 5'te geçen cinsiyet hoşnutsuzluğu (gender dysphoria) tanımı ICD-11 kılavuzunda CU (gender incongruence) olarak güncellenmiştir. (Tablo I).

*ÇEDD Cinsiyet Uyuşmazlığı Çalışma Grubu: Prof. Dr. Zehra Aycan (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi BD); Doç. Dr. Koray Başar (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı); Prof. Dr. Ece Böber (Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi BD); Prof. Dr. Semra Çetinkaya (SBÜ Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi BD); Prof. Dr. Şükran Darcan (Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi BD); Prof. Dr. Feyza Darendeliler (İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi BD); Prof. Dr. Hakan Döneray (Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi BD); Uzm. Dr. Eren Er (Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi BD); Doç. Dr. Fatih Gürbüz (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi BD); Prof. Dr. Nihal Hatipoğlu (Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi BD); Uzm. Dr. Arzu İsmayilova (Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi BD); Prof. Dr. Gülay Karagüzel (Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi BD); Prof. Dr. Mehmet Keskin (Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi BD); Prof. Dr. Z. Alev Özön (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi BD); Prof. Dr. Doğa Türkkahraman (Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi BD)

Yazışma: Prof. Dr. Z. Alev Özön Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi BD, Altındağ 06100 Ankara, e-posta: azeypn@hacettepe.edu.tr

Tablo I. Ergenlerde cinsiyet hoşnutsuzluğu tanı ölçütleri (DSM-5).¹

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:
	<ul style="list-style-type: none"> • Doğumdaki (natal) cinsiyetten farklı birincil ve /veya ikincil cinsel özelliklerini çok isteme/ısrar etme. • Kişinin yaşadığı /dışa vurduğu cinsel kimlikle, birincil ve/veya ikincil cinsel özellikleri arasında belirgin bir uyumsuzluk olması. • Kişinin yaşadığı /dışa vurduğu cinsel kimlikle arasında belirgin uyumsuzluk olduğu için birincil ve/veya ikincil cinsel özelliklerden kurtulmayı çok isteme (ya da genç ergenlerde, beklenen ikincil cinsel özelliklerin gelişmesini önlemeyi isteme). • Diğer cinsin birincil ve/veya ikincil cinsel özelliklerini çok isteme. • Diğer cinsten (ya da onun için belirlenen cinsel kimlikten değişik bir seçenekten) olmayı çok isteme • Diğer cinsten (ya da onun için belirlenen cinsel kimlikten değişik bir seçenekten) gibiymiş gibi davranılmayı çok isteme. • Diğer cinsten (ya da onun için belirlenen cinsel kimlikten değişik bir seçeneğe özgü) duygularının ve tepkilerinin olduğuna çok inanma.
B.	Bu duruma klinik açıdan belirgin bir sıkıntının eşlik etmesi veya toplumsal işlevsellikte, okulda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olması.

Sıklık ve Etiyoloji

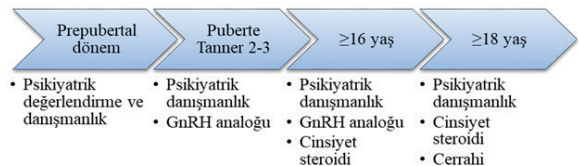
On beş yaş altındaki çocuk ve ergenlerde CU'ya ilişkin epidemiyolojik çalışma olmadığı için prevelans tahminleri ilgili kliniklere cinsiyetinden hoşnutsuzluk şikayeti ile başvuran 15 yaş üstü ergen ve erişkinlerin verilerine göre yapılmaktadır.² 15 yaş üstü bireylerde, sıklık Hollanda verilerine göre trans-kadın (erkekten kadına) bireyler için 1:11.900, trans-erkek (kadından erkeğe) bireyler için 1:30.400 olarak bildirilmiştir.³ Prevelans Belçika verilerinde de benzerdir.⁴ Klinik deneyimler, prepubertal çocukların bir bölümünde CU'nun puberte başlamadan hemen önce veya puberte döneminde kaybolduğunu, %15 kadarının puberteden sonra devam ettiğini göstermektedir.⁵ Etiyolojide prenatal ve postnatal androjen maruziyetinin potansiyel etkileri öne sürülmüştür. Örneğin 21-hidroksilaz enzim eksikliği olan 46,XX karyotipli 250 hastanın dahil olduğu bir meta-analizde CU oranı %5.2 olarak bildirilmiştir.⁶ Kız olarak yetiştirilen 46,XY/5- α redüktaz-2 enzim eksikliği olan bireylerin %56-63'ünün, 17- β -hidroksisteroid dehidrojenaz-3 enzim eksikliği olanların ise %39-64'ünün puberteden sonra erkek cinsiyet kimliği geliştirdiği bildirilmiştir.⁷ Diğer taraftan genetik faktörlerin de CU'da etkili olabileceği düşünülmektedir. Monozigot ikizlerde yürütülen bir çalışmada CU %39.1 oranında saptanmış, ancak aynı cinsiyette dizigotik ikizlerde veya karşı cinsiyetteki ikizlerde CU saptanmamıştır.⁸

Ayrıca birçok çalışmada CU'nun spesifik genlerle ilişkisi araştırılmış, fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.⁸⁻¹² Cinsiyet uyumsuzluğu olan bireylerde genellikle cinsiyet gelişim bozukluğuna yol açan genetik veya hormonal bir hastalık saptanmamaktadır.¹³ Bu nedenle endokrinoloji polikliniklerine yönlendirilen çocuk ve ergenlerde endokrin tetkikler, öykü ve fizik muayene bulgularına göre gerekirse yapılmalıdır.

Tedavi

Psikiyatrik değerlendirmelerden sonra CU tanısı kesinleşen ve cinsiyet uyumuna yönelik tıbbi işlemlerle ilgili psikososyal değerlendirmesi tamamlanan bireylerde hormon tedavileri üç aşamalıdır (Şekil 1). Birinci aşama pubertenin durdurulmasıdır; CU tanısı kesin ve pubertenin durdurulması kararı alınmasını güçleştirecek ve uygulamasını karmaşıklaştıracak gelişimsel, ruhsal, bedensel, sosyal etkenler değerlendirilerek dışlandıysa Tanner evre 2'den sonra puberte bulgularını baskılamak

Şekil 1. Cinsiyet uyumsuzluğunda tedavi basamakları.



Tablo II. GnRHa tedavisi başlama kriterleri (Hembree WC, ve ark.)¹⁶

<p>Psikiyatrist açısından</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergenin cinsiyet uyumsuzluğunun yoğun ve ergenlikten önce başlamış olması • Ergenlik başlaması ile hoşnutsuzluğun/uyumsuzluğun şiddetlenmesi • Ergenin eşlik edebilecek sorunlarının tanısız değerlendirilmeyi ve tedavi uygulanmasını güçleştirmeyecek düzeyde kontrol altında olması (uyum, <i>psikiyatrik sorunlar</i> vb.)
<p>Adolesan açısından</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergen ve ailesinin tedaviye onam vermesi • Ergenin tedavi yan etkilerini bilmesi (bireyin sonradan cinsiyet steroidi tedavisi ile devam etmesi halinde fertilitite kaybı ve fertilititeyi koruma konusunda bilgilendirilmesi)
<p>Endokrinolog açısından</p> <ul style="list-style-type: none"> • GnRHa tedavisi endikasyonunun onaylanması • Pubertenin başladığının doğrulanması (Tanner evresi ≥ 2) • GnRHa tıbbi kontrendikasyon* olmaması

* Nedeni bilinmeyen kanamalar, gebelik, GnRH agonistlerine ya da koruyucuya allerjisi olanlar; osteoporoz riski yüksek olanlar (kronik anovulasyon, ciddi kilo kaybı, egzersiz vb bağlı hipotalamik amenore, glukokortikoid kullanımı, ciddi ailevi osteoporoz riski)

için “gonadotropin-releasing hormone analog”(GnRHa) tedavisi başlanabilir.¹⁴ Tablo II’de GnRHa tedavisi başlama kriterleri verilmiştir. GnRHa tedavisinin spermatogenez ve oosit matürasyonu üzerine etkileri geri dönüşümlüdür. Böylelikle CU’lu ergenlerin puberte ile meydana gelen ve istenmeyen sekonder cinsiyet karakterlerindeki değişiklikler konusunda endişe duymadan, hissettiği ve dışı vurduğu cinsel kimliği keşfetmeleri için zaman kazanılmaktadır.^{15,16} İkinci aşama 16 yaşından sonra GnRHa tedavisi devam ederken cinsiyet steroidlerinin eklenmesi (Tablo III), üçüncü aşama ise 18 yaşından sonra cerrahi düzeltme ve cinsiyet steroid tedavisinin devamıdır.¹⁶

Pubertenin baskılanmasında kullanılan tedaviler

GnRHa tedavisi, triptorelin asetat veya leuprolide asetat (3.75 mg/ay veya 11.25 mg/3 ay) ile intramusküler veya subkutan olarak başlanabilir. GnRHa tedavisine ulaşılmıyorsa, doğumda atanan cinsiyeti (DAC) erkek/kadın olanlar medroksiprogesteron asetat oral (en fazla 40 mg/gün) veya intramusküler (150 mg/3

ay); DAC erkek olanlarda testosteron sentez ve etkisini azaltmak için oral spironolakton (100-300 mg/gün), oral siproteron asetat (25-50 mg/gün) veya finasterid (2.5-5 mg/gün) tedavileri düşünülebilir.¹⁶ Puberte baskılaması ile DAC kadın olanlarda meme dokusunda gerileme, menstrüasyonun kesilmesi, DAC erkek olanlarda ise testis hacimlerinde küçülme gözlenir.¹⁷ Tedavi sırasında, puberte baskılaması ile ortaya çıkabilecek olumsuz etkiler nedeniyle yakın izlem yapılmalıdır. GnRHa tedavisi DAC erkek olanlarda meme gelişimine yol açabilmektedir, aileler bu konuda önceden bilgilendirilmelidir. Her 3-6 ayda bir antropometrik değerlendirme (ağırlık, boy ve oturma yüksekliği), kan basıncı ve puberte evrelemesi, 6-12 ayda bir lüteinizan hormon (LH), folikül stimulan hormon (FSH), estradiol (E2)/total testosteron (T), 25-OH D vitamin düzeyi, 1-2 senede bir kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümü ve gerekli durumlarda kemik yaşı tayini yapılmalıdır. (Tablo IV).¹⁶ Ayrıca kemik mineralizasyonu üzerine etkileri nedeniyle yeterli kalsiyum ve D vitamini alımı önerilir.¹³ GnRHa tedavisinin KMY üzerine olumsuz etkileri cinsiyet hormon

Tablo III. Cinsiyet hormon tedavisi başlama kriterleri.^{14,16}

<ul style="list-style-type: none"> • Cinsiyet uyumsuzluğu tanısı ve tedavi önerisinin devam ediyor olması (psikiyatrik değerlendirme) • Adolesanın yeterli mental kapasitesinin olması ve araya giren başka hastalık durumunun olmaması • Adolesanın (genellikle 16 yaş üstü) ve anne-baba/bakımı üstlenen kişinin onam verebilmesi • Adolesana geri dönüşümsüz yan etkiler ve komplikasyonlar (fertilitite kaybı vb) hakkında bilgi verilmiş olması • Cinsiyet steroidi tedavisinin başlama endikasyonunun onaylanması ve tedavi için kontrendikasyon olmaması
--

Tablo IV. GnRHa ile puberte baskılanmasında takip edilmesi gerekenler.^{14,16}

Her 3-6 ayda bir <ul style="list-style-type: none"> • Boy, vücut ağırlığı, oturma yüksekliği • Kan basıncı, puberte evrelemesi
Her 6-12 ayda bir <ul style="list-style-type: none"> • LH, FSH, E2/T, 25-OH vitamin D
Her 1-2 yılda bir <ul style="list-style-type: none"> • KMY • Kemik yaşı*
LH: Lüteinizan Hormon, FSH: Folikül Stimulan Hormon, E2: Estradiol, T: Testosteron, *Kemik yaşı epifiz hatları henüz açık olanlarda istenmelidir.

tedavisi başlandıktan sonra düzelebilmektedir.¹⁸ GnRHa tedavisinin genellikle gonadektomiye kadar devam edilmesi önerilmektedir. DAC kadın olanlarda, erişkin doz testosteron tedavisi ile virilizasyon sağlandıktan sonra GnRHa kesilebilir. Eğer menstrüasyon olursa progesteron başlanabilir. DAC erkek olanlarda cinsiyet steroidi başlandıktan sonra GnRHa tedavisi kesilecekse gonadektomiye kadar anti-androjen tedavi verilebilir.¹⁶

Geç gelen olgularda, testosteron tedavisi

(DAC kadın olanlar için) veya anti-androjen ve östrojen tedavisi (DAC erkek olanlar için) hemen başlanabilir. Ancak GnRHa tedavisi, cinsiyet steroid tedavisinin dozunu ve potansiyel yan etkilerini azalttığı için geç gelen olgularda da önerilmektedir.¹⁶ DAC kadın olanların bir kısmında özellikle menstrüasyon ile ilgili yoğun hoşnutsuzluk söz konusuysa ve GnRHa hemen başlanamıyorsa menstrüasyon baskılama tedavisi de uygulanabilir.

Tablo V. Puberte indüksiyon protokolü.^{14,16,22,23}

DAC erkek olanlarda Oral 17 β -estradiol (Her 6 ayda bir doz artırımı ile) <ul style="list-style-type: none"> • 5 μg/kg/gün • 10 μg/kg/gün • 15 μg/kg/gün • 20 μg/kg/gün • Erişkin doz 2-6 mg/gün • Puberteyi tamamlamış kişilerde doz artırımı daha hızlı yapılabilir (ilk 6 ay 1 mg/gün, sonraki 6 ayda 2 mg/gün) Transdermal 17 β -estradiol (Her 6 ayda bir doz artırımı ile)* <ul style="list-style-type: none"> • 6,25-12,5 μg/24 sa • 25 μg/24 sa • 37,5 μg/24 sa • Erişkin doz 50-200 μg/24 sa
DAC kadın olanlarda Testosteron esterleri(im/sc) (Her 6 ayda bir doz artırımı ile) <ul style="list-style-type: none"> • 25 mg/m²/2 hafta • 50 mg/m²/2 hafta • 75 mg/m²/2 hafta • 100 mg/m²/2 hafta • Erişkin doz 100-200 mg /2 hafta • Puberteyi tamamlamış kişilerde doz artırımı daha hızlı yapılabilir (ilk 6 ay 75 mg/m²/2 hafta, sonraki 6 ayda 100 mg/m²/2 hafta)
im: Intramüsküler, sc: subkutan *3-5 günde bir yeni yama ile değiştirilmeli

Tablo VI. Cinsiyet hormon tedavisi ile puberte indüksiyonunda takip edilmesi gerekenler.¹⁶

Her 3-6 ayda bir <ul style="list-style-type: none"> • Boy, vücut ağırlığı, oturma yüksekliği • Kan basıncı, puberte evresi
Her 6-12 ayda bir <ul style="list-style-type: none"> • DAC erkek olanlarda: PRL, E2, 25-OH vitamin D • DAC kadın olanlarda: HGB/HCT, serum lipidleri, T, 25-OH vitamin D
Her 1-2 yılda bir <ul style="list-style-type: none"> • KMY: Kemik mineral yoğunluğu • Kemik yaşı* <p>PRL: Prolaktin, E2: Estradiol, T: Testosteron, HGB: Hemogloblin, HCT: Hemotokrit, *: Kemik yaşı epifiz hatları henüz açık olanlarda istenmelidir.</p>

Cinsiyet hormon tedavisi ile puberte indüksiyonu

Gerekli kriterler sağlandıktan sonra ailenin onayı ve çocuk ruh sağlığı /psikiyatrinin CU olan bireye ilişkin değerlendirme raporuyla 16 yaşından itibaren cinsiyet hormon tedavisi başlanabilir. Tablo V'de cinsiyet steroidi tedavisinin ayrıntıları verilmiştir. Puberte indüksiyonu yapılan bireyler, antropometrik ölçümler (ağırlık, boy ve oturma yüksekliği), kan basıncı ile feminizasyon ve maskülinizasyon bulguları açısından ilk yıl üç ayda bir, daha sonra yılda 1-2 kez değerlendirilmelidir (Tablo VI).¹⁶ Bu bireylerin izlemi 18 yaşından sonra erişkin endokrinoloji uzmanları tarafından devam ettirilmelidir.

Kadın yönünde cinsiyet hormon tedavisi ile puberte indüksiyonu

Kadın yönünde puberte indüksiyonunda konjuge veya sentetik östrojenlerin serum düzeyi monitörizasyonu yapılamadığı ve kardiyovasküler/venöz tromboembolik komplikasyonları daha fazla olduğu için 17 β-estradiol tercih edilmelidir.^{19,20} Diğer taraftan oral östrojenler karaciğerde ilk geçiş etkisine uğradığı için hepatik ve trombojenik yan etkilerinin daha fazla olduğu düşünülmektedir.^{13,15} Tedavi başlanacak hastalarda tromboza yatkınlık taraması ailede venöz tromboemboli öyküsü varsa gereklidir.²¹ 17 β-estradiol 5 µg/kg/gün dozunda oral başlanıp 2-6 mg/güne, transdermal patch (yama) ise 6,25–12,5 µg/gün olarak başlanıp kademeli olarak altı ayda bir doz artırımını yapılarak 50–200 µg/güne kadar çıkılabilir. Parenteral uygulamada ise östrodiol valerat (5-20 mg olarak başlanıp, 30-40 mg/2 haftaya çıkılabilir) veya östrodiol sipionat (2-10 mg/

hafta) kullanılmaktadır. Ancak puberteyi tamamlamış bireylerde doz artırımını daha hızlı yapılabilir.¹⁶ GnRHa tedavisi ile androjen etkisi azaltılır; östrojen tedavisi ile sekonder cinsiyet karakterlerinde gelişme gözlenir.¹⁵ İlk üç ayda spontan ereksiyon ve libidoda azalma, sonraki üç ayda ise meme dokusunda artış, testis hacminde azalma, vücut yağ dağılımında değişiklik, kas kitlesi ve derideki yağlanmada azalma, daha sonra yüz ve vücut kıllarında azalma gözlenir.²²⁻²⁴ Östrojen tedavisi ile serum total testosteron düzeyi 50 ng/dl altında, serum E2 düzeyleri ise 100-200 pg/ml aralığında tutulmalı, ilk yıl üç ayda bir, sonraki dönemde yılda 1-2 kez E2 ve T düzeyi ölçülmelidir.¹⁶ Östrojen tedavisi hipofizde laktotrop hücreleri artırarak serum prolaktin düzeyinde yükselmeye yol açabilmektedir.²⁵ Bu nedenle belirli aralıklarla prolaktin ölçümü önerilmektedir. Serum lipidleri, karaciğer enzimleri, 25-OH D vitamini ve spironolakton kullanılıyorsa serum elektrolitlerinin takibi önemlidir. Ayrıca doruk kemik kütesine ulaşılan kadar (25-30 yaş) 1-2 senede bir KMY ölçümü yapılmalıdır. Meme kanseri riski tam olarak bilinmese de trans olmayan kadınlardaki gibi tarama yapılması önerilmektedir.¹⁶

Erkek yönünde cinsiyet hormon tedavisi ile puberte indüksiyonu

Erkek yönünde puberte indüksiyonu için parenteral testosteron esterleri (sipionat, enantat veya undekanoat) kullanılmaktadır. Testosteron enantat veya sipionat altı ayda bir doz artırımını yapılarak, 100–200 mg/2 hafta veya testosteron undekanoat 3-4 ayda bir 1000 mg im/sc önerilmektedir. Puberteyi

tamamlanmış bireylerde doz artırımı daha hızlı yapılabilir.¹⁶ İlk altı ayda deri yağlanması artışı, akne, vücut yağ dağılımında değişiklik, vajinal atrofi ve klitoriste büyüme gibi fiziksel değişiklikler görülür, sonraki altı ayda ise yüz/vücut kıllanmasında ve kas kitlesinde artış ile seste kalınlaşma gözlenir.²²⁻²⁷ Hedef serum total testosteron düzeyi 400-700 ng/dl'dir; ilk yıl üç ayda bir sonra yılda 1-2 kez ölçüm yapılmalıdır.¹⁶ Testosteron tedavisi ile eritrositoz, hipertansiyon, tuz retansiyonu, insülin duyarlılığında azalma ve lipid profilinde değişiklikler görülmektedir.²⁸ Hemotokrit/hemoglobin, kan şekeri, karaciğer enzimleri ve lipid düzeyleri ilk yıl üç ayda bir, sonra yılda 1-2 kez değerlendirilmelidir.¹⁶ Uygun dozda testosteron tedavisi ile kemik kütlesi üzerine koruyucu etki sağlanabilmektedir. DAC erkek olanlardaki gibi doruk kemik kütlesine ulaşılan kadar 1-2 yılda bir KMY ölçümü yapılmalıdır.¹⁶ Literatürde, DAC kadın olanlarda mastektomi yapılsa bile subareolar dokuda kanser geliştiği bildirilmiştir.^{29,30} Ayrıca, DAC kadın olanlarda serviks ve uterus bulunduğu sürece kanser izlemi yapılmalıdır.¹⁶

Cerrahi tedavi

On sekiz yaşından sonra CU tanısı devam eden bireyler (en az 12 ay ve cinsiyet hormon tedavisi almış olmak koşuluyla) psikiyatri değerlendirmesinden sonra cerrahi tedaviye yönlendirilebilirler.^{31,32} Mastektomi dışındaki diğer cerrahi tedaviler fertilitiyi geri dönüşümsüz olarak etkilemektedir.¹⁶ CU'lu erişkinlerde, CU'lu gençlere göre çocuk sahibi olma isteğinin daha fazla olduğu vurgulanmaktadır.³³ Bu nedenle, bireylere ve ailelerine fertilitiyi kaybı hakkında hayal kırıklıklarının ve yasal sorunların önlenmesi açısından mutlaka bilgilendirme yapılmalıdır. Cerrahiden önce fertilitenin korunması için DAC erkek olanlarda sperm saklanması GnRHa tedavisi kesildikten bir süre sonra yapılabilir. Fakat, GnRHa tedavisi erken pubertede başlamış bireylerde pubertenin ilerlemesi için uzun bir süre beklenmesi gerekebilir. Geç başvuran erkek adolesanlarda spermatogenez yeterlidir ve sperm saklanması hemen yapılabilir. DAC kadın olanlarda ise GnRHa tedavisi kesildikten sonra ovulasyon olabilir, ancak bu vakalarda uzun süreli veri

yoktur. Benzer şekilde, DAC kadın olanlarda uzun süre testosteron tedavisi aldıktan sonra over fonksiyonlarının durumu tam olarak araştırılmamıştır.¹⁶

Fertilitiyi olanakları, yukarıda belirtilen tüm aşamalarda CU olan bireyler ve 18 yaşından küçükse aileleriyle tartışılmalı, bilgi verilmelidir. Ayrıca bilgilendirme yapıldığı onamlarda belirtilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Amerikan Psikiyatri Birliği. Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-5-TR). Köroğlu E (Çeviren), Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2013.
2. Cohen-Kettenis PT, Klink D. Adolescents with gender dysphoria. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015; 29: 485-495.
3. Bakker A, van Kesteren PJ, Gooren LJ, Bezemer PD. The prevalence of transsexualism in The Netherlands. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 87: 237-238.
4. De Cuypere G, Van Hemelrijck M, Michel A, et al. Prevalence and demography of transsexualism in Belgium. *Eur Psychiatry* 2007; 22: 137-141.
5. 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; 16: 499-516.
6. Dessens AB, Slijper FM, Drop SL. Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Sex Behav* 2005; 34: 389-397.
7. Cohen-Kettenis PT. Gender change in 46,XY persons with 5alpha-reductase-2 deficiency and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency. *Arch Sex Behav* 2005; 34: 399-410.
8. Heylens G, De Cuypere G, Zucker KJ, et al. Gender identity disorder in twins: a review of the case report literature. *J Sex Med* 2012; 9: 751-757.
9. Henningsson S, Westberg L, Nilsson S, et al. Sex steroid-related genes and male-to-female transsexualism. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30: 657-664.
10. Hare L, Bernard P, Sánchez FJ, et al. Androgen receptor repeat length polymorphism associated with male-to-female transsexualism. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 93-96.
11. Lombardo F, Toselli L, Grassetti D, et al. Hormone and genetic study in male to female transsexual patients. *J Endocrinol Invest* 2013; 36: 550-557.
12. Ujike H, Otani K, Nakatsuka M, et al. Association study of gender identity disorder and sex hormone-related genes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33: 1241-1244.
13. Rosenthal SM. Approach to the patient: transgender youth: endocrine considerations. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 4379-4389.

14. Delemarre-van de Waal HA, Cohen-Kettenis PT. Clinical management of gender identity disorder in adolescents: a protocol on psychological and pediatric endocrinology aspects. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: S131-S137.
15. Bonifacio HJ, Rosenthal SM. Gender variance and dysphoria in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62: 1001-1016.
16. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, et al. Endocrine treatment of gender-dysphoric/gender-incongruent persons: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 3869-3903.
17. Schagen SE, Cohen-Kettenis PT, Delemarre-van de Waal HA, Hannema SE. Efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment to suppress puberty in gender dysphoric adolescents. *J Sex Med* 2016; 13: 1125-1132.
18. Gennari L, Khosla S, Bilezikian JP. Estrogen and fracture risk in men. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1548-1551.
19. Toorians AW, Thomassen MC, Zweegman S, et al. Venous thrombosis and changes of hemostatic variables during cross-sex hormone treatment in transsexual people. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5723-5729.
20. Asscheman H, Giltay EJ, Megens JA, de Ronde WP, van Trotsenburg MA, Gooren LJG. A long-term follow-up study of mortality in transsexuals receiving treatment with cross-sex hormones. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 635-642.
21. Ott J, Kaufmann U, Bentz EK, Huber JC, Tempfer CB. Incidence of thrombophilia and venous thrombosis in transsexuals under cross-sex hormone therapy. *Fertil Steril* 2010; 93: 1267-1272.
22. Moore E, Wisniewski A, Dobs A. Endocrine treatment of transsexual people: a review of treatment regimens, outcomes, and adverse effects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3467-3473.
23. Gooren LJ, Giltay EJ, Bunck MC. Long-term treatment of transsexuals with cross-sex hormones: extensive personal experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 19-25.
24. Meyer WJ 3rd, Webb A, Stuart CA, Finkelstein JW, Lawrence B, Walker PA. Physical and hormonal evaluation of transsexual patients: a longitudinal study. *Arch Sex Behav* 1986; 15: 121-138.
25. Asscheman H, Gooren LJ, Assies J, Smits JP, de Slegte R. Prolactin levels and pituitary enlargement in hormone-treated male-to female transsexuals. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988; 28: 583-588.
26. Cosyns M, Van Borsel J, Wierckx K, et al. Voice in female-to-male transsexual persons after long-term androgen therapy. *Laryngoscope* 2014; 124: 1409-1414.
27. Deuster D, Matulat P, Knief A, et al. Voice deepening under testosterone treatment in female-to-male gender dysphoric individuals. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016; 273: 959-965.
28. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1995-2010.
29. Shao T, Grossbard ML, Klein P. Breast cancer in female-to-male transsexuals: two cases with a review of physiology and management. *Clin Breast Cancer* 2011; 11: 417-419.
30. Nikolic DV, Djordjevic ML, Granic M, et al. Importance of revealing a rare case of breast cancer in a female to male transsexual after bilateral mastectomy. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 280.
31. Colebunders B, D'Arpa S, Weijers S, et al. Female-to-male gender reassignment surgery. In: Ettner R, Monstrey S, Coleman E (eds). *Principles of Transgender Medicine and Surgery* (2nd ed). New York, NY: Routledge Taylor & Francis Group 2016: 279-317.
32. Monstrey S, Hoebeke P, Dhont M, et al. Surgical therapy in transsexual patients: a multi-disciplinary approach. *Acta Chir Belg* 2001; 101: 200-209.
33. Nahata L, Tishelman AC, Caltabellotta NM, Quinn GP. Low fertility preservation utilization among transgender youth. *J Adolesc Health* 2017; 61: 40-44.