

Cinsiyet Disforisinde Genetik Faktörlerin Rolü

The Role of Genetic Factors in Gender Dysphoria

Duygu Onur Cura¹ ORCID No: 0000-0001-7605-8047, **Tufan Çankaya²** ORCID No:0000-0002-5189-6420, **Ayfer Ülgenalp²** ORCID No: 0000-0002-9969-203X

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye.

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye.

Geliş Tarihi/Received: 13.02.2020

Kabul Tarihi/Accepted: 29.05.2020

Yazışma Adresi/Address for

Correspondence:

Duygu Onur Cura,
Dokuz Eylül Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü,
Moleküler Tıp Anabilim Dalı,
İnciraltı, 35330 Balçova, İzmir/Türkiye.
e-posta: duyguonur_05@hotmail.com

Anahtar Sözcükler:

Cinsiyet disforisi
Epigenetik çalışmalar
Moleküler genetik çalışmalar
Sitogenetik çalışmalar

Key Words:

Cytogenetic studies
Epigenetic studies
Gender dysphoria
Molecular genetic studies

ÖZ

Bireylerin mevcut biyolojik cinsiyetlerinden hoşnutsuzlukları ve karşıt cinsiyete ait hissetme durumu cinsiyet disforisi olarak tanımlanır. Bu davranış özelliğinin oluşmasında çevresel birçok faktörün yanı sıra kişilerin kendine has genetik özellikleri de etkilidir. Kişilerin yaşamında köklü değişikliklere neden olan bu durumun genetik temelini araştıran çalışmalar nispeten yenidir. Bu derlemede, cinsiyet disforisi olan bireylerde bu davranış paterninin genetik temelini araştıran çalışmalar irdelenmiş ve gelecek araştırmalar için yol gösterici olacak bilgilere yer verilmiştir.

ABSTRACT

The dissatisfaction of individuals with their existing biological sex and feeling of belonging to the opposite sex is defined as gender dysphoria. Many environmental factors and genetic features are effective in the emergence of this behavior. Studies investigating the genetic basis of this condition, which leads to serious changes in people's lives, are relatively new. In this review, the studies investigating the genetic basis of this behavioral pattern in individuals with gender dysphoria are examined and information that will guide for future researches is presented.

Giriş

Cinsiyet farklılaşması, cinsel olarak farklılaşmamış embriyonun gonadlarında, iç ve dış genital bölgesinde, erkek ya da dişi yönünde gelişimle sonuçlanan bir dizi olaydan oluşur. Embriyo, yedinci gestasyonel haftaya kadar her iki cinsiyet yönünde farklılaşabilme potansiyeli olan gonadlara sahiptir (1). Bir bebeğin cinsiyeti, sperm hücrelerinin taşıdığı X yada Y kromozomuna göre konsepsiyon sırasında belirlenir. Farklılaşmamış gonad, mevcut olan kromozomun tetiklediği moleküler süreçler sonucunda testis ya da over yönünde gelişimini sürdürür (2). Cinsiyet farklılaşmasına spesifik moleküllerin yanı sıra hormonlar, hormon reseptörleri, hormonların sentez ve salınımında görevli enzimler ve birçok büyüme faktörü bu süreçte rol oynar (1).

Beynin seksüel farklılaşması ise gebeliğin ikinci yarısında gerçekleşir. Beynin anatomik yapısı incelendiğinde kadın ve erkek arasında yapısal farklılıklar olduğu

bilinmektedir. Hatta cinsiyet kimliği için spesifik bir beyin bölgesinin varlığı bildirilmiş olmakla birlikte yaşam deneyimleri ve hormon tedavisiyle bu bölgenin değişim gösterebileceği saptanmıştır (3). Çalışmalardan sınırlı veriler elde edilmiş olsa da temel cinsiyet kimliğinin oluşumunda beynin doğum öncesi organizasyonunun önemli olduğunu ve cinsiyetle ilişkili hormonların bu sürece katkı sağladığını söylemek mümkündür (3). Yapısal ve fonksiyonel beyin çalışmaları ile transseksüel bireylerin beyinde biyolojik cinsiyeti ve cinsel kimliği arasındaki uyumsuzlukla ilintili değişiklikler olduğu gösterilmiştir (4). Ancak bu konuda yeterli kanıt bulunmamaktadır. Kapsamlı olarak değerlendirildiğinde beyin hücrelerine etki eden sinyaller sadece gonadal hormonlardan değil cinsiyet kromozomları tarafından kodlanan non-gonadal gen ürünlerinden de etkilenir. Bu süreçte çevresel etkilerin rol aldığı ve yaşam boyunca beyindeki çevresel etkilere aracılık edebilecek epigenetik mekanizmaların etkisi de göz önünde bulundurulmalıdır (5).

Kişinin kendi gördüğü cinsel kimliği, sahip olduğu cinsiyet kromozomlarının sonucu olarak genetik cinsiyeti ve doğumda atanan biyolojik cinsiyeti (ve biyolojik cinsiyetin getirdiği toplumsal cinsiyet kimliği) o bireyin cinsel kimlik gelişimini şekillendiren kavramlardır. Bu gelişim süreci, birçok iç/dış faktörün ve çok sayıda molekülün içeren karmaşık yolların etkileşimiyle son şeklini almaktadır.

Tanım, Epidemiyoloji

Cinsiyet disforisi, bir bireyin kendini mevcut cinsiyetine ait hissetmemesi olarak tanımlanabilir. DSM-5 (Diagnostic and statistical manual of mental disorders-5) kriterlerine göre, kişinin biyolojik cinsiyeti ile hissettiği/deneyimlediği cinsiyeti arasında en az 6 aydır mevcut olan uyumsuzluğun yanı sıra primer ve sekonder seks karakterleri ile hissettiği/deneyimlediği cinsiyeti arasında uyumsuzluk, mevcut seks karakterlerinden kurtulma isteği, karşı cinsiyetin seks karakterlerine sahip olmak, karşı cinsiyette olmak ve karşı cinsiyet olabilmek için tıbbi yardım almaya yönelik güçlü bir istek, diğer cinsiyet olarak muamele edilmeye yönelik güçlü bir arzu, bir diğer cinsiyetin tipik hislerine ve tepkilerine sahip olduğuna dair güçlü bir inanca sahip olma özelliklerinden en az ikisini göstermesi gerekmektedir (6). Dünya Sağlık Örgütü tarafından oluşturulan ICD (International Classification of Diseases) sınıflamasında daha önce “cinsel kimlik bozukluğu” (gender identity disorder) olarak, “zihinsel bozukluklar” (mental disorders) başlığı altında iken ICD-11'de “cinsiyet uyumsuzluğu” (gender incongruence) olarak “cinsel sağlık durumları” (sexual health conditions) başlığı altına taşınmıştır (7). Böylece, bireylerin damgalanmaktan korunması ve sağlık hizmeti ihtiyaçlarının sorunsuzca karşılanabilmesi amaçlanmaktadır.

DSM-5'e göre prevalansı doğuştan erkek bireylerde 5/100.000 ila 14/100.000, doğuştan kadın bireylerde ise 2/100.000 ila 3/100.000 olarak bildirilmiştir (6). Ancak bu veriler, ülkelere ve çalışmanın yapıldığı popülasyona göre değişkenlik göstermektedir. Yirmi bir çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde genel prevalansı 4,6/100.000 olarak bildirilmiştir. Cinsiyete göre sıklıkları DSM-5 verileriyle benzer olmakla birlikte doğuştan erkek/doğuştan kadın oranı ise 2,6 olarak bildirilmiştir ancak bu veri kliniğe başvuran bireyler üzerinden verilmiş olup gerçek popülasyon sıklığının çok daha fazla olduğu tahmin edilmektedir (8).

Biyolojik cinsiyet ile uyumsuz cinsel kimlik durumu, davranışsal bir özelliktir. Tüm davranış özelliklerinde olduğu gibi bu durum için çevresel ve genetik faktörlerin birlikteliği söz konusudur. Cinsiyet disforisinin kalıtılabilirlik durumunun araştırıldığı çok sayıda ikiz ve aile çalışmaları mev-

cuttur. Bireylerin yaşı, monozygotik/dizigotik ikizlik durumu ve paylaşılmış/paylaşılmamış çevre gibi birçok faktörle birlikte değerlendirildiğinde kalıtılabilirliği oldukça değişken saptanmıştır (9). Kalıtılabilirliğin diğer davranış ve kişilik özellikleriyle benzer şekilde %30-60 düzeyinde olduğu tahmin edilmektedir (10).

Genetik çalışmalar

Biyolojik cinsiyeti belirlemek ve cinsiyet kromozom anormalliklerini değerlendirmek amacıyla cinsiyet değişimi operasyonu öncesi kromozomal inceleme birçok ülkede yasal sürecin zorunlu bir parçasıdır. Literatürde cinsiyet disforisi olan bireylerde kromozomal anomali sıklığının araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Biyolojik kimliği erkek olan 30, kadın olan 31 bireyle yapılan bir çalışmada yalnızca bir bireyde otozomal translokasyon saptanmıştır (11). Cinsiyet disforisi olan 400 birey ile yapılan başka bir çalışmada kromozomal anomali sıklığı %2,5 olarak belirtilmiştir (12). Kırkaltı doğuştan erkek ve 6 doğuştan kadın bireyin dahil edildiği bir çalışmada ise yalnızca bir bireyde mozaik cinsiyet kromozom anomalisi saptanmıştır (13). Bu çalışmalardan farklı olarak 71 biyolojik kimliği erkek, 76 biyolojik kimliği kadın birey olmak üzere toplam 147 bireyle yapılan bir çalışmada ise hiçbir kromozomal anomali saptanmamıştır (14). Üçyüz altmış sekiz bireyin değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada 3 bireyde Klinefelter Sendromu, 6 bireyde otozomal anormallikler olduğu belirtilmiştir (15). Başka bir çalışmada ise toplam 139 transseksüel bireyden 83 doğuştan erkek bireyin birinde Klinefelter Sendromu saptanırken 56 doğuştan kadın bireyden ikisinde otozomal translokasyon, birinde de mozaik Turner Sendromu olduğu bildirilmiştir (16). En büyük vaka popülasyonuna sahip başka bir çalışmada ise 717 cinsiyet disforili bireyde kromozom anomali sıklığı %2,65 olarak belirtilmiştir (17). Bu bireylere ait literatürdeki kromozom analizi verileri değerlendirildiğinde otozomal anomali saptanan vakaların yanı sıra Klinefelter sendromu sıklığının toplum sıklığına göre artmış olduğu görülmektedir (17). Ancak Klinefelter sendromuna sahip vakaların çok az bir kısmında cinsiyet disforisi mevcuttur.

Literatürde, cinsiyet hormonları, reseptörleri ve ilişkili yollardaki molekülleri kodlayan genlerde, daha çok genin ekspresyonu üzerinde etkili olduğu bilinen değişimlerin araştırıldığı moleküler çalışmalar Tablo 1'de verilmiştir. Adrenal steroid sentezinde rol alan CYP17A1 enzimini kodlayan genin promotor bölgesinde bulunan T-34C varyantının daha yüksek serum östradiol ve progesteron düzeyleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (18).

Yüz elli bir transseksüel bireyle yapılan bir çalışmada ise doğuştan kadın bireylerdeki transseksüalizmin bu varyantla ilişkili olduğu saptanmıştır (19). Bir başka çalışmada transseksüel bireylerde cinsiyete özgü allel değişiminin saptandığı ve transseksüalizmin A2 allelinin varlığı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (20). Ancak en yüksek katılımcı sayısı ile yapılan bir başka çalışmada ise bu varyantın cinsiyet disforisi ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (21). Doğuştan erkek bireylerde cinsiyet farklılaşmasıyla ilişkili ana yollarda görevli genlere yönelik yapılan bir çalışmada incelenen varyantların cinsiyet disforisi ile ilişkisi saptanamamıştır (22).

Yine sadece doğuştan erkek bireylerde androjen reseptörü (AR), östrojen reseptörü β (ER) ve aromataz (CYP19) genlerindeki tekrar uzunluk polimorfizmlerinin transseksüalizmle ilişkisi araştırılmıştır. Erkekten kadına cinsiyet değişimi olan bireylerde ER β geni uzun alleleline sahip olmanın transseksüalizme yakınlığı artırabileceği bildirilmiştir (23). Aynı uzunluk polimorfizmlerinin incelendiği bir diğer çalışmada ise AR tekrar polimorfizminin uzunluğuyla erkekten kadına transseksüalizm arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (24). Dokuz yüz on beş bireyin değerlendirildiği bir başka çalışmada ise bildirilen bu varyantların erkekten kadına transseksüalizm ile ilişkili olmadığı saptanmıştır (25). Aynı uzunluk tekrar polimorfizmlerinin kadından erkeğe cinsiyet değişimi olan bireylerde değerlendirildiği bir çalışmada ise ER β tekrar sayısının kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (26). Hem erkekten kadına hem de kadından erkeğe cinsiyet değişimi olan bireylerin dahil edildiği, yukarıda belirtilen tekrar uzunluk polimorfizmleri yanı sıra ER α tekrarının ve 6 progesteron varyantının değerlendirildiği bir başka çalışmada kontrollerle kıyaslandığında her iki grupta da transseksüel bireylerde incelenen varyantlar açısından anlamlı farklılık saptanamamıştır (27). Üç ER α varyantının değerlendirildiği bir çalışmada ise Xbalrs9340799 varyantının kadından erkeğe transseksüalizm ile ilişkili olduğu ayrıca biyolojik cinsiyeti kadın olan bireylerde L-C-A haplotipinin varlığının cinsiyet disforisine artmış düzeyde yakınlığa neden olduğu bildirilmiştir (28).

Yine daha önce taranan varyantların geniş çalışma popülasyonu ile araştırıldığı güncel bir çalışmada ER β , CYP19 ve AR tekrar uzunluk polimorfizmleri ve ER α Xbalrs9340799 varyantının birlikteliği de değerlendirilmiştir (29). Bu çalışmada XY bireylerde ER β ve AR kısa tekrarının yanı sıra ER α varyantında G alleleline sahip olmanın transseksüalizme için en yüksek risk olduğu bildirilmiştir. ER α ve ER β 'nin beyin tipik cinsel farklılaşmasındaki önemi de vurgulanmıştır.

Seks hormon sinyal yollarında görevli 12 varyantın incelendiği bir çalışmada 5 varyant ile cinsiyet disforisi ilişkili bulunmuştur. Ayrıca transseksüel kadınlarda AR ile bazı varyantların birlikteliğinin anlamlı olduğu bildirilmiştir (30). Tüm bu çalışmalar incelendiğinde herhangi bir gene ait spesifik bir değişim yerine birden çok gene ait varyantın birlikteliğinin transseksüalizmle ilişkilendirilmesi daha olasıdır.

Son teknolojik gelişmeler ışığında daha fazla verinin daha kolay yorumlanabilmesi genetik çalışmalara hız kazandırmıştır. Cinsiyet disforisine sahip bireylerde mikroarray analizi ile toplam 23 bireyin değerlendirildiği bir çalışmada bireylerden 7'sinde 17q21.31 bölgesinde kopya sayısı değişikliği saptanmıştır (17). Bilinmeyen biyolojik öneme sahip patojenik olmayan bir kopya sayısı polimorfik bölgesi olduğu bilinen bu bölgede KANSL1 geni bulunmaktadır.

KANSL1 proteini, histon H4 lizin 16 (H4K16) asetilasyonu yoluyla gen ekspresyonunu etkileyen kromatin modifiye edici KAT8'in evrimsel olarak korunan bir regülatör olarak epigenetik yollarda görevlidir. RNA dizileme çalışmaları ve Drosophila ile yapılan çalışmalar, bu genin karmaşık beyin fonksiyonunun düzenlenmesinde önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir (17,31). Literatürde aynı değişimi taşıyan bireylerde oldukça geniş fenotipik spektrum olmakla birlikte vakalarda davranışsal problemlerin varlığı dikkat çekmektedir (32).

Tüm genom dizi analiziyle 9 doğuştan kadın cinsiyete sahip bireyin, tüm ekzom dizi analiziyle (WES) 4 doğuştan erkek cinsiyete sahip bireyin değerlendirildiği bir çalışmada 3 kişide iyon transport kanal proteini olan ryanodin reseptör 3 proteinini kodlayan RYR3 geninde heterozigot mutasyonlar saptanmış olup bu değişimlerin nöronal fonksiyonlara etkisiyle cinsiyet disforisine yakınlığa neden olabileceği belirtilmiştir (33). Theisen ve arkadaşları tarafından 13 doğuştan kadın ve 17 doğuştan erkek transseksüel birey ile beyin cinsel farklılaşma yollarında görevli genlerdeki varyantların aydınlatılmasına yönelik yapılan bir diğer WES analizi sonucunda 120582 varyant bulunmuş filtreleme sonucu elde edilen 441 varyanttan 21'inin cinsel olarak dimorfik beyin gelişimi ile ilişkili genlerdeki varyantlara ait olduğu bildirilmiştir (34). Bu çalışma ile östrojen sinyal yolları ve seksüel dimorfik beyin gelişiminin cinsiyet disforisi ile ilişkisine vurgu yapılmak istenmiştir.

Sonuç

Cinsiyet disforisi, kompleks bir durumdur ve çok sayıda faktörden etkilenerek oluşur. Bireylerin hayatında köklü değişimlere neden olan bu davranışsal özelliğin oluşumunda tek bir geni veya cinsiyet kimliğindeki görevli moleküllerden birini sorumlu tutmak mümkün değildir. Bu süreçte birçok gendeki değişikliklerin etkisinin önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir. Bu değişikliklerin saptanabilmesi için diğer davranış özelliklerine yönelik yapılan çalışmalara benzer şekilde çoklu katılımcıyla yapılacak genom boyu ilişkilendirme analizleri (GWAS) gibi kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu davranış paterninin, çoklu genlerdeki gen dizisi değişikliklerinin cinsiyet disforisine yakınlık oluşturmalarının yanı sıra genlerin ekspresyonunu şekillendiren epigenetik değişikliklerin de etkisiyle ortaya çıktığından

bahsedilebilir. Literatürde transseksüalizmin genetiğine yönelik sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Ancak bu bireylerdeki epigenetik değişikliklere yönelik bir çalışma bulunmamaktadır. Epigenetik çalışmalar, DNA metilasyonu, histon modifikasyonları gibi farklı mekanizmaların incelendiği çalışmalar olabileceği gibi bu mekanizmalarda görevli proteinleri kodlayan genlerin araştırıldığı çalışmalar şeklinde de tasarlanabilir. Burada örneğin hangi doku tipine ait olduğu ve cinsiyet disforisinin hangi aşamasında elde edildiği gibi sorunların üstesinden gelmek gerekecektir. Epigenetik çalışmaların yanı sıra yakın gelecekte RNA dizileme gibi tüm transkriptomik verilerin incelenebileceği çalışmalarla buz dağının görünmeyen kısımlarının gün yüzüne çıkarılması sağlanabilir. Böylece genomik bilginin cinsiyet disforisinin oluşumunda nasıl rol oynadığının anlaşılabilmesi için önemli bir adım daha atılmış olacaktır.

Tablo 1. Cinsiyet disforisi olan bireylerde yapılan polimorfizm çalışmaları.

ÇALIŞMA	VARYANT	TRANSSEKSÜEL BİREY	KONTROL GRUBU	SONUÇ
Bentz vd., 2008 ¹⁹	CYP17 rs743572 (T-34C ya da MspA1)	102 MtF / 49 FtM C allel sıklığı: 0,38 / 0,44	756 M / 915 F C allel sıklığı: 0,40 / 0,31	Dişi spesifik bir CYP17 T34C alel dağılım paterni FtM transseksüalizmiyle ilişkili
Fernandez vd., 2015 ²⁰	CYP17 rs743572 (T-34C ya da MspA1)	151 MtF / 142 FtM C allel sıklığı: 0,36 / 0,45	167 M / 168 F C allel sıklığı: 0,39 / 0,38	Allel sıklıklarının cinsiyetler arası değişmesi beklenmezken transseksüel gruplarda cinsiyete özgüdür: FtM> MtF. Transseksüalizm A2 allelinin varlığı ile ilişkili olabilir
Fernandez vd., 2016 ²¹	CYP17 rs743572 (T-34C ya da MspA1)	317MtF / 223 FtM C allel sıklığı: 0,39 / 0,43	358 M / 264 F C allel sıklığı: 0,40 / 0,41	Bu polimorfizm cinsiyet disforisi ile ilişkili değildir
Lombardo vd., 2013 ²²	-SOX9 -DAX1 rs6150 -AR CAG tekrarı -SRY ve AZF bölgeleri	30 MtF Normal 3 (%10) ortalama uzunluk 21,7 ±3,4 (14-27) Normal	40 M Normal 1 (%2,5) ortalama uzunluk 21,9 ± 2,84 (17-30) Normal	Cinsiyet disforisi, cinsel farklılaşmayla ilişkili bazı ana genlerin herhangi bir moleküler mutasyonu ile ilişkili görünmemektedir
Henningsson vd., 2005 ²³	-AR CAG tekrarı -Erβ CA tekrarı -CYP19 TTTA tekrarı	29 MtF Uzun allel sıklığı %61,8 %67,1 %43,4	229 M Uzun allel sıklığı %50,2 %51,8 %37,3	Transseksüeller ERβ tekrar polimorfizmi ortalama uzunluğuna göre kontrollerden farklı bulunmuştur
Hare vd., 2009 ²⁴	-AR CAG tekrarı -Erβ CA tekrarı -CYP19 TTTA tekrarı	112 MtF Uzun allel sıklığı %55,4 %52,3 %45,7	258 M Uzun allel sıklığı %47,6 %55,3 %44,8	Transseksüel bireylerde istatistiksel olarak anlamlı daha uzun CAG tekrarı saptanmıştır
Fernandez vd., 2014a ²⁵	-AR CAG tekrarı -Erβ CA tekrarı -CYP19 TTTA tekrarı	442 MtF Uzun allel sıklığı %53,81 %62,44 %41,12	473 M Uzun allel sıklığı %50,75 %61,88 %45,23	İncelenen genlerin allelik veya genotipik dağılımında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ayrıca, bu genler ve MtF transseksüalizmi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır

Fernandez vd., 2014b ²⁶	273 FtM	371 F	ERβ ve FtM transseksüalizmi arasında ilişki saptanmıştır. Genotipi homozigot uzun olan bireylerde transseksüelliğe yatkınlığın daha fazla olduğu gösterilmiştir.	
	Uzun allel sıklığı	Uzun allel sıklığı		
	-AR CAG tekrarı	%46,4		%55,62
	-ERβ CA tekrarı	%68,49		%59,16
	-CYP19 TTTA tekrarı	%41,8	%43,94	
Ujike vd., 2009 ²⁷	74 MtF/168 FtM	106 M/169 F	İncelenen genlerin allelik veya genotipik dağılımında, transseksüel ve kontrol bireyler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır	
	Uzun allel sıklığı	Uzun allel sıklığı		
	-AR CAG tekrarı	%51,2/%58		%55,8/%52,3
	-ERα TA tekrarı	%40,2/49,1		%45,2/%48,6
	-Erβ CA tekrarı	%54,9/56,6		%52,9/%56,9
	-CYP19 TTTA tekrarı	%40,2/39,5		%30,5/%35,6
	Genotip dağılımı (Minör allel:m)			
	-PGR rs2008112	%0Mm/ %0,9Mm		%0 Mm /%0 Mm
	-PGR rs508653	Monomorfik		Monomorfik
	-PGR V660L	%2,1Mm/%2,7Mm		%2,8Mm/%1Mm
	-PGR H770H	%2,1Mm/%2,7Mm		%1,9Mm/%2Mm
	-PGR rs572698	%33,3Mm %8,3mm/%29,4Mm %4,6mm		%35,8Mm %3,8mm/%31,4Mm %2,9mm
	-PGR PROGINS	%2,1Mm/%2,2Mm		%1,9Mm/%2,1Mm
	Fernandez vd., 2018 ²⁹	549 MtF/425 FtM		728 M/599 F
-AR CAG tekrarı		Uzun allel sıklığı belirtilmemiş	Uzun allel sıklığı belirtilmemiş	
-ERβ CA tekrarı				
-CYP19 TTTA tekrarı				
-ERα rs9340799 (Xbal)		Minör allel sıklığı %40,1/%32,5	Minör allel sıklığı %32,8/%41,6	
Cortés-Cortés vd., 2017 ²⁸	184MtF / 183FtM	202 M /192 F	rs9340799 allel ve genotip dağılımı açısından FtM transseksüalizmi ile ilişkili bulunmuştur. L-C-A haplotipi olan XX bireylerde cinsiyet disforisine yatkınlık saptanmıştır	
	-ERα TA tekrarı	Gruplandırılmamış		Gruplandırılmamış
	-ERα rs2234693 (PvuII)			
	-ERα rs9340799 (Xbal)			
Foreman vd., 2019 ³⁰	380 MtF	344 M	Cinsiyet disforisi ERα, SRD5A2, STS allelleri ve ERα, SULT2A1 genotipleri ile ilişkili bulunmuştur. Bazı allel kombinasyonlarının (AR-Erb, AR-PGR, AR-COMT, CYP17-SRD5A2) MtF bireylerde daha fazla temsil edildiği bildirilmiştir.	
	Uzun allel sıklığı	Uzun allel sıklığı		
	-AR CAG tekrarı	Belirtilmemiş		Belirtilmemiş
	-ERα TA tekrarı	%42,35		%48,2
	-ERβ CA tekrarı	%19,9		%19,2
	-CYP11A1 TTTTA tekrarı	%39,7		%41,25
	-CYP19 TTTA tekrarı	%48,35		%44,5
	-PGR CA tekrarı	%43,6		%46,15
	-SRD5A2 TA tekrarı	%12,25		%8,5
	Minör allel sıklığı			
	COMT (ekzon 3 G/A)	%45,9		%41,3
	CYP17 (5'UTR T/C)	%41,1		%36,3
	HSD17B6 (intron 1 T/C)	%39,8		%34,3
	STS (intron 2 A/G)	%7,9		%14,1
SULT2A1 (3'UTR T/C)	%22,5	%19,1		

MtF: Erkekten kadına cinsiyet değişimi (Male to Female); FtM: Kadından erkeğe cinsiyet değişimi (Female to Male); M: erkek (Male); F: Kadın (Female)

Yazarlık katkısı: Fikir/Hipotez: DOC, TÇ, AÜ Tasarım: DOC, TÇ, AÜ Veri toplama/Veri işleme: DOC, TÇ, AÜ Veri analizi/ Makalenin hazırlanması: DOC, TC Makalenin kontrolü: AÜ

Etik Kurul Onayı: Gerekli değildir.

Hasta Onayı: Gerekli değildir.

Kaynaklar

1. Rey R, Josso N, Racine C. Sexual Differentiation. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2016.
2. Arnold AP. A general theory of sexual differentiation. *J Neurosci Res.* 2017;95:291-300.
3. Fisher AD, Ristori J, Morelli G, Maggi M. The molecular mechanisms of sexual orientation and gender identity. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;467:3-13.
4. Zucker KJ, Lawrence AA, Kreukels BP. Gender Dysphoria in Adults. *Annu Rev Clin Psychol.* 2016;12:217-247.
5. McCarthy MM, Arnold AP. Reframing sexual differentiation of the brain. *Nat Neurosci.* 2011;14:677-683.
6. American Psychiatry Association. Gender Dysphoria. In: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). 5th ed. Washington, DC and London: American Psychiatric Publishing; 2013:451-460.
7. World Health Organization. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (04/2019 Version). <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>. Accessed 09.08.2019, 2019.
8. Arcelus J, Bouman WP, Van Den Noortgate W, Claes L, Witcomb G, Fernandez-Aranda F. Systematic review and meta-analysis of prevalence studies in transsexualism. *Eur Psychiatry.* 2015; 30:807-815.
9. Sasaki S, Ozaki K, Yamagata S, et al. Genetic and Environmental Influences on Traits of Gender Identity Disorder: A Study of Japanese Twins Across Developmental Stages. *Arch Sex Behav.* 2016;45:1681-1695.
10. Polderman TJC, Kreukels BPC, Irwig MS, et al. The Biological Contributions to Gender Identity and Gender Diversity: Bringing Data to the Table. *Behav Genet.* 2018;48:95-108.
11. Hengstschlager M, van Trotsenburg M, Repa C, Marton E, Huber JC, Bernaschek G. Sex chromosome aberrations and transsexualism. *Fertil Steril.* 2003;79:639-640.
12. Bearman G. Karyotyping and genetics in the transgendered population. In: Ettner R, Monstrey S, Eyler AE, eds. Principles of transgender medicine and surgery. Binghamton: The Haworth Press; 2007:223-232.
13. Wylie KR, Steward D. A consecutive series of 52 transsexual people presenting for assessment and chromosomal analysis at a gender identity clinic. *Int J Transgenderism* 2008;10:147-148.
14. Vujovic S, Popovic S, Sbutega-Milosevic G, Djordjevic M, Gooren L. Transsexualism in Serbia: a twenty-year follow-up study. *J Sex Med.* 2009;6:1018-1023.
15. Inoubli A, De Cuypere G, Rubens R, et al. Karyotyping, is it worthwhile in transsexualism? *J Sex Med.* 2011;8:475-478.
16. Auer MK, Fuss J, Stalla GK, Athanasoulia AP. Twenty years of endocrinologic treatment in transsexualism: analyzing the role of chromosomal analysis and hormonal profiling in the diagnostic work-up. *Fertil Steril.* 2013;100:1103-1110.
17. Fernandez R, Guillamon A, Gomez-Gil E, et al. Analyses of karyotype by G-banding and high-resolution microarrays in a gender dysphoria population. *Genes Genomics.* 2018;40:465-473.
18. Feigelson HS, Shames LS, Pike MC, Coetzee GA, Stanczyk FZ, Henderson BE. Cytochrome P450c17alpha gene (CYP17) polymorphism is associated with serum estrogen and progesterone concentrations. *Cancer research.* 1998;58:585-587.
19. Bentz EK, Hefler LA, Kaufmann U, Huber JC, Kolbus A, Tempfer CB. A polymorphism of the CYP17 gene related to sex steroid metabolism is associated with female-to-male but not male-to-female transsexualism. *Fertil Steril.* 2008;90:56-59.
20. Fernandez R, Cortes-Cortes J, Esteva I, et al. The CYP17 MspA1 Polymorphism and the Gender Dysphoria. *J Sex Med.* 2015;12:1329-1333.
21. Fernández R, Cortés-Cortés J, Gómez-Gil E, et al. The CYP17-MspA1 rs743572 polymorphism is not associated with gender dysphoria. *Genes Genomics.* 2016;38:1145-1150.
22. 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.
23. Henningsson S, Westberg L, Nilsson S, et al. Sex steroid-related genes and male-to-female transsexualism. *Psychoneuroendocrinology.* 2005;30:657-664.
24. Hare L, Bernard P, Sanchez FJ, et al. Androgen receptor repeat length polymorphism associated with male-to-female transsexualism. *Biol Psychiatry.* 2009;65:93-96.
25. Fernandez R, Esteva I, Gomez-Gil E, et al. Association study of ERbeta, AR, and CYP19A1 genes and MtF transsexualism. *J Sex Med.* 2014;11:2986-2994.
26. Fernandez R, Esteva I, Gomez-Gil E, et al. The (CA)_n polymorphism of ERbeta gene is associated with FtM transsexualism. *J Sex Med.* 2014;11:720-728.
27. 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.
28. Cortes-Cortes J, Fernandez R, Teijeiro N, et al. Genotypes and Haplotypes of the Estrogen Receptor alpha Gene (ESR1) Are Associated With Female-to-Male Gender Dysphoria. *J Sex Med.* 2017;14:464-472.

29. Fernandez R, Guillamon A, Cortes-Cortes J, et al. Molecular basis of Gender Dysphoria: androgen and estrogen receptor interaction. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;98:161-167.
30. Foreman M, Hare L, York K, et al. Genetic Link Between Gender Dysphoria and Sex Hormone Signaling. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2019;104:390-396.
31. Koolen DA, Kramer JM, Neveling K, et al. Mutations in the chromatin modifier gene *KANSL1* cause the 17q21.31 microdeletion syndrome. *Nat Genet*. 2012;44:639-641.
32. Natacci F, Alfei E, Tarara L, et al. Chromosome 17q21.31 duplication syndrome: Description of a new familiar case and further delineation of the clinical spectrum. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016;20:183-187.
33. Yang F, Zhu XH, Zhang Q, et al. Genomic Characteristics of Gender Dysphoria Patients and Identification of Rare Mutations in *RYR3* Gene. *Scientific reports*. 2017;7:8339.
34. Theisen JG, Sundaram V, Filchak MS, et al. The Use of Whole Exome Sequencing in a Cohort of Transgender Individuals to Identify Rare Genetic Variants. *Scientific reports*. 2019;9:20099.