

CİNSİYET HOŞNUTSUZLUĞU OLAN ADOLESANLARDA ENDOKRİNOLOJİK YAKLAŞIM

ENDOCRINOLOGICAL APPROACH IN ADOLESCENTS WITH GENDER DYSPHORIA

Esin KARAKILIÇ ÖZTURAN¹ , Feyza DARENDELİLER¹ 

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID IDs of the authors: E.K.Ö. 0000-0002-8842-1752, F.D. 0000-0003-4786-0780

Cite this article as: Karakilic Ozturan E, Darendeliler F. Endocrinological approach in adolescents with gender dysphoria. J Ist Faculty Med 2021;84(Suppl.1):S11-S6. doi: 10.26650/IUITFD.2021.0203

ÖZET

Cinsiyet hoşnutsuzluğu (CH), en az 6 ay süreyle kişinin hissettiği/dışa vurduğu cinsiyetiyle doğumdaki cinsiyeti arasında belirgin uyumsuzluk olması ve bu duruma işlevsellikte bozulmanın eşlik etmesi durumudur. Psikiyatrik değerlendirmeler sonrasında CH tanısı kesinleşen adolesanlarda medikal tedaviler üç aşamalıdır. Birinci aşama GnRH analog tedavisiyle puberte baskılanması, 2. aşama tedaviye cins steroidlerin eklenmesi, 3. aşamaysa 18 yaş sonrasında cerrahi düzeltme, cins steroid tedavisinin devamı ve hormon düzeylerinin normal aralıkta tutulmasıdır. Trans bireylerde cinsiyet dönüşümü uzun ve zorlu bir süreçtir. Ancak toplumsal farkındalık arttıkça ve kliniklerin artan deneyimleri ile bu bireylerin gerekli tedavilere erişimi kolaylaşacaktır.

Anahtar Kelimeler: Cinsiyet hoşnutsuzluğu, adolesan, medikal tedavi, cinsiyet dönüşüm

ABSTRACT

Gender Dysphoria (GD) is a condition which is characterized by incongruence between the experienced gender and the natal sex at least for 6-months, which also causes deterioration of functionality. After psychiatric evaluations, medical treatment for adolescents with GD consists of 3-phases. The first phase is the suppression of puberty with GnRH analogues. In the second phase, cross-sex steroid hormones are added to the GnRH analogue treatment. The final phase is surgical procedures after the age of 18-years and keeping sex hormone levels in normal ranges. Sex reassignment of the individuals with GD is a long and challenging process. However, with an increased social awareness and increased experience at medical clinics, these individuals will have easier access to the necessary treatments.

Keywords: Gender dysphoria, adolescents, medical treatment, sex reassignment

GİRİŞ

Cinsiyet hoşnutsuzluğu (CH), kişinin hissettiği/dışa vurduğu cinsiyet ile doğumdaki (*nata*) cinsiyeti arasında belirgin uyumsuzluk olması ve bu durumdan kaynaklı toplumsal, kültürel ve diğer önemli alanlardaki işlevsellikte önemli bozulmaların eşlik etmesi ve en az 6 ay süreyle devam etmesi durumudur. DSM V'te CH tanımı güncellenerek "Çocuklarda Cinsiyet hoşnutsuzluğu" ve "Ergenler ve Yetişkinlerde Cinsiyet hoşnutsuzluğu" olarak iki başlıkta sınıflandırılmıştır (1). Ergenlerdeki tanı kriterleri Tablo 1'de verilmiştir.

SIKLIK VE ETİYOLOJİ

Prevelans tahminleri, 15 yaş altındaki çocuk ve ergenlerde epidemiyolojik çalışmalar olmadığı için cinsel kimlik kliniklerine başvuran 15 yaş üstü ergen ve erişkinlerin verilerine göre yapılmaktadır (2). 15 yaş üstü bireylerde, sıklık Hollanda verilerine göre transkadın bireyler (*Male to Female - MTF*) için 1/11.900, transerkek bireyler (*Female to Male - FTM*) için 1/30.400 olarak bildirilmiştir (3). Prevelans, Belçika verilerinde de benzerdir (4). Klinik deneyimler, prepubertal çocuklardaki CH'nin puberte başlamadan hemen önce veya puberte döneminde kaybolduğunu göstermiştir. Ancak prepubertal

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: karakilic.esin@gmail.com

Başvuru/Submitted: 24.06.2020 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 28.08.2020 •

Son Revizyon/Last Revision Received: 03.01.2021 • **Kabul/Accepted:** 15.01.2021 • **Online Yayın/Published Online:** 00.00.0000



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

Tablo 1: Ergenlerde cinsiyet hoşnutsuzluğu tanı ölçütleri (DSM-V)

A- Kişinin hissettiği/dışa vurduğu cinsiyet ile doğumsal cinsiyet (natal) arasında belirgin uyumsuzluk tanısı için aşağıdaki kriterlerden en az 2'sinin **en az 6 ay süreyle** devam etmesi

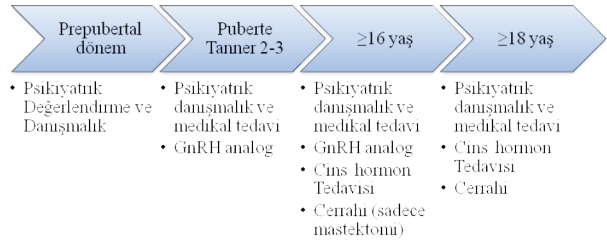
1. Doğumdaki (natal) cinsiyetten farklı birincil ve/veya ikincil cins özelliklerini çok isteme/ısrar etme
2. Bu nedenle kendi ikincil cins özelliklerinden kurtulma isteği veya oluşmasını istememe (Cinsel anatomisinden güçlü bir şekilde hoşlanmama)
3. Karşı cinsle ait birincil ve/veya ikincil cins özelliklerine istek duyma
4. Karşı cinsten olma isteği
5. Karşı cins gibi davranılmasını arzulama
6. Karşı cinsle ait duygu ve tepkileri gösterme

B- Klinik açıdan belirgin bir sıkıntı, toplumsal, kültürel ve diğer önemli alanlarda işlevsellikte bozulmanın eşlik etmesi

dönemde başlayan CH'nin %15 kadarının puberte ve sonrasında devam ettiği bildirilmiştir (5). Etiyolojide prenatal ve postnatal androjen maruziyetinin potansiyel etkileri suçlanmıştır. Örneğin 21-hidroksilaz eksikliği olan 46,XX karyotipli 250 hastanın dahil olduğu bir metaanaliz çalışmasında %94,8'inde CH görülmezken %5,2 oranında CH bildirilmiştir (6). Puberte sonrasında dışı olarak büyütülen 46,XY 5- α reduktaz-2 eksikliği olan bireylerde %56-63, 17- β -hidroksisteroid dehidrojenaz-3 eksikliği olanlarda ise %39-64 oranında erkek kimliğe dönüş bildirilmiştir (7). Genetik faktörlerin de CH'de etkili olabileceği düşünülmüş özellikle monozigot ikizlerde yapılan bir çalışmada CH, %39,1 oranında saptanmış, ancak aynı cinsiyette dizigotik ikizlerde veya karşı cinsiyetteki ikizlerde CH saptanmamıştır (8). Ayrıca CH'nin spesifik genlerle ilişkisi araştırılmış ancak yapılan çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır (8-12). Transbireylerin çoğunda cinsiyet gelişim bozukluğu (CGB) saptanmamıştır (13); bu nedenle cinsiyet değişimi talebi ile endokrinoloji polikliniklerine başvuran çocuk ve ergenlerde endokrin tetkikler öykü ve ayrıntılı fizik muayeneye göre gerekirse istenmelidir.

TEDAVİ

Psikiyatrik değerlendirmeler sonrasında CH tanısı kesinleşen bireylerdeki medikal tedaviler üç aşamalıdır (Şekil 1).



Şekil 1: Cinsiyet hoşnutsuzluğunda tedavi basamakları

Prepubertal başlayan CH'de tedaviye gerek yoktur. Birinci evre puberteye ulaşan (Tanner 2-3) ergenlerde puberteye baskılamak için *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH) analog (a) tedavisi tanı kesinleşince başlanır (14). GnRHa tedavisi pediatrik endokrinoloji alanında esas olarak erken pubertede, puberte bulgularını baskılamak için kullanılmaktadır. GnRHa tedavisinin spermatogenez ve oosit maturasyonu üzerine etkileri geri dönüşümlüdür. Böylelikle CH'li ergenlerin puberte ile meydana gelen ve istenmeyen sekonder cinsiyet karakterlerindeki değişiklikler konusunda endişe duymadan, hissettiği ve dışa vurduğu cinsel kimliklerini keşfetmeleri için ek zaman kazanılmaktadır (15). Tablo 2'de GnRHa tedavisi başlama kriterleri verilmiştir (16). İkinci aşama 16 yaş sonrasında GnRHa tedavisi devam ederken tedaviye cins steroidlerinin eklenmesi, 3. aşama ise 18 yaş sonrasında

Tablo 2: GnRHa tedavisi başlama kriterleri

A- Psikiyatrist açısından

- Ergenin cinsiyet kimlik hoşnutsuzluğunun yoğun ve uzun süreli olması
- Ergenlik başlaması ile bu duyguların şiddetlenmesi
- Ergenin eşlik edebilecek sorunlarının stabil olması (uyum vb.)
- Mental kapasitesinin onam vermeye uygun olması

B- Adolesan açısından

- Ergenin ve ailesinin tedaviye onam vermesi
- Ergenin tedavi yan etkilerini bilmesi (bireyin sonradan cins steroid hormon tedavisi ile devam etmesi halinde fertilitte kaybı ve fertilitte koruma konusunda bilgilendirilmesi)

C- Endokrinolog açısından

- GnRHa tedavisi endikasyonunun onaylanması
- Pubertenin başladığının doğrulanması (Tanner evresi ≥ 2)
- Tedaviye kontrendikasyon olmaması

cerrahi düzeltme ve cins steroid tedavisinin devamıdır (14). Tablo 3'de cins steroidi başlama kriterleri verilmiştir (16).

GnRHa tedavisi ile puberte baskılanması

GnRHa tedavisi, leuprolide asetat/triptorelin asetat (3,75 mg/ay veya 11,25 mg/3 ay) intramusküler veya subkutan olarak başlanabilir. GnRHa tedavisine ulaşılmıyorsa, tran-serkek (FTM) ve transkadınlarda (MTF) medroksipogesteron asetat oral (en fazla 40 mg/gün) veya intramusküler (150 mg/3 ay); transkadınlarda (MTF), testosteron sentez ve etkisinin inhibisyonu için oral spironolakton (100-300 mg/gün), oral siproteron asetat (25-50 mg/gün) veya testosteronun dihidrotestosterona dönüşümü bloke eden oral finasterid (2.5-5 mg/gün) tedavileri düşünülebilir (16). Puberte baskılanması ile kızlarda meme dokusunda gerileme, adetlerin kesilmesi, erkeklerde ise testis volümlerinde azalma gözlenir (17). Tedavi sırasında, puberte baskılanması ile ortaya çıkabilecek olumsuz etkiler nedeniyle yakın izlem yapılmalıdır. Her 3-6 ayda bir antropometrik ölçümler (tartı, boy, oturma yüksekliği), kan basıncı ve puberte evrelemesi, 6-12 ayda bir lüteinizan hormon (LH), folikül stimulan hormon (FSH), estradiol (E2)/testosteron (T), 25-OH D vitamin düzeyi ve 1-2 senede bir kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümü ve gerekli durumlarda kemik yaşı tayini yapılmalıdır (16) (Tablo 4). Özellikle kemik mineralizasyonu üzerine etkileri sebebiyle yeterli kalsiyum ve D vitamini alımı önemlidir (13). GnRHa tedavisinin, KMY üzerine olumsuz etkileri ise cins hormon tedavisi ile düzelmektedir. Ancak östrojen tedavisinin KMY üzerine etkisi testosterondan daha fazladır (18). GnRHa tedavisinin genellikle gonadektomiye kadar devam edilmesi önerilmektedir. Tran-serkeklerde, erişkin doz testos-

teron tedavisi ile virilizasyon sağlandıktan sonra GnRHa kesilebilir. Eğer kanama olursa progesteron eklenebilir. Transkadınlarda GnRHa tedavisi kesilecekse antiandrojen tedavi verilebilir (16). Geç gelen olgularda, testosteron tedavisi (FTM) veya antiandrojen ve östrojen tedavisi (MTF) hemen başlanabilir. Ancak GnRHa tedavisi, kullanılan cins steroid tedavisinin dozunu ve potansiyel yan etkilerini azalttığı için geç gelen olgularda da önerilmektedir (16).

Cins hormon tedavisi ile puberte indüksiyonu

Gerekli kriterler sağlandıktan sonra 16 yaş civarında cins hormon tedavisinin başlanması önerilmektedir. Tablo 5'de cins steroid tedavi ayrıntıları görülmektedir. Puberte indüksiyonu yapılan bireyler, antropometrik ölçümler (tartı, boy, oturma yüksekliği), kan basıncı ile feminizasyon ve maskülinizasyon bulguları açısından ilk yıl 3 ayda bir, daha sonraki yıllarda ise yılda 1 veya 2 kez değerlendirilmelidir (16) (Tablo 6). Bu bireylerin 18 yaş sonrasında erişkin endokrinologlar tarafından da izlemine devam edilmelidir.

Kadın yönünde (MTF) cins hormon tedavisi ile puberte indüksiyonu

Kadın yönünde puberte indüksiyonu (MTF) için konjuge veya sentetik östrojenlerin monitorizasyonu yapılmadığı için 17- β -estradiol (oral, transdermal veya parenteral) tercih edilmektedir. Ayrıca sentetik östrojenlerin kardiyovasküler ve venöz tromboembolik komplikasyonları 17- β -estradiol'e göre daha fazladır (19, 20). Ayrıca oral östrojenin karaciğerde ilk geçiş etkisine uğradığı için daha fazla hepatik ve trombojenik yan etkileri olduğu düşünülmektedir. Bu etkiler ise doza bağımlıdır (13, 15). Tromboza yatkınlık açısından tarama ise ailede venöz tromboemboli öyküsü

Tablo 3: Cins hormon tedavisi başlama kriterleri

- CH tanısının devam ediyor olması (Psikiyatri tanısı)
- Adolesanın yeterli mental kapasitesinin olması ve araya giren başka hastalık vb durumunun olmaması
- Adolesanın (genellikle 16 yaş üstü) ve ebeveyn/bakımı üstlenen kişinin onam verebilmesi
- Adolesana geri dönüşümsüz yan etkiler ve komplikasyonlar (fertilite kaybı gibi) hakkında bilgi verilmiş olması
- Cins steroid hormon tedavisinin başlama endikasyonunun onaylanması ve tedavi için kontrendikasyon olmaması

Tablo 4: GnRHa ile puberte supresyonunda takip edilmesi gerekenler

Her 3-6 ayda bir

- Antropometri: Boy, tartı, oturma yüksekliği
- Fizik Muayene: Kan basıncı, puberte evrelemesi

Her 6-12 ayda bir

- Laboratuvar: LH, FSH, E2/T, 25-OH vitamin D

Her 1-2 yılda bir

- KMY
- Kemik yaşı*

LH: Lüteinizan Hormon, FSH: Folikül Stimulan Hormon, E2: Estradiol, T: Testosteron, KMY: Kemik mineral yoğunluğu

*: Kemik yaşı epifiz hatları henüz açık olanlarda istenmelidir.

Tablo 5: Puberte indüksiyon protokolü.

Transkadın- (MTF)

Oral 17 β -estradiol (Her 6 ayda bir doz artırım ile)

- 5 μ g/kg/gün
- 10 μ g/kg/gün
- 15 μ g/kg/gün
- 20 μ g/kg/gün
- Erişkin doz 2-6 mg/24 sa
- Pubertesini tamamlamış transkadınlarda doz artırım daha hızlı yapılabilir (ilk 6 ay 1 mg/gün, sonraki 6 ayda 2 mg/gün)

Transdermal 17 β -estradiol (Her 6 ayda bir doz artırım ile) *

- 6,25- 12,5 μ g/24 sa
- 25 μ g/ 24 sa
- 37,5 μ g/24 sa
- Erişkin doz 50-200 μ g/24 sa

Transterkek (FTM) Testosteron esterleri (IM/SK) (Her 6 ayda bir doz artırım ile)

- 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
- Pubertesini tamamlamış transterkeklerde doz artırım daha hızlı yapılabilir (ilk 6 ay 75 mg/m²/2 hafta, sonraki 6 ayda 100 mg/m²/2 hafta)

FTM: Female to male (Transterkek), MTF: Male to female (Transkadın), IM: Intramüsküler, SK: Subkutan

* : 3-5 günde bir yeni yama ile değiştirilmeli

Tablo 6: Cins hormon tedavisi ile puberte indüksiyonunda takip edilmesi gerekenler

Her 3-6 ayda bir

- Antropometri: Boy, tartı, oturma yüksekliği
- Fizik muayene: Kan basıncı, puberte evrelemesi

Her 6-12 ayda bir

- MTF: PRL, E2, 25-OH vitamin D
- FTM: HGB/HCT, serum lipidleri, T, 25-OH vitamin D

Her 1-2 yılda bir

- KMY
- Kemik yaşı*

FTM: Female to male (Transterkek), MTF: Male to female (Transkadın), PRL: Prolaktin, E2: Estradiol, T: Testosteron, HGB: Hemoglobin, HCT: Hemotokrit, KMY: Kemik mineral yoğunluğu

*: Kemik yaşı epifiz hatları henüz açık olanlarda istenmelidir.

olanlarda sınırlandırılmalıdır (21). 17- β -estradiol, oral olarak 5 μ g/kg/gün dozunda başlanıp, 2-6 mg/gün'e, transdermal patch (yama) olarak ise 6,25-12,5 μ g/gün olarak başlanıp 50-200 μ g/gün 6 ayda bir doz artırım kademeli olarak arttırılır. Parenteral ise estradiol valerat (5-20 mg olarak başlanıp 30-40 mg/2 haftaya çıkılır) veya östradiol cypionate (2-10 mg/hafta) kullanılmaktadır. Ancak pubertesini tamamlamış bireylerde daha hızlı doz artırım yapılabilir (16). GnRHa tedavisi ile androjen etkisinde azalmasına ek olarak östrojen tedavisi ile sekonder cinsiyet karakterlerinde gelişme gözlenir (15). İlk 3 ayda spontan

ereksiyon ve libidoda azalma görülür, sonraki 3 ayda ise meme dokusunda artış, testis volümlerinde azalma, yağ dağılımında değişiklik, kas kitlesinde ciltteki yağlanmada azalma ve sonrasında da yüz ve vücut kıllarında azalma gözlenir (22-24). Östrojen tedavisi ile serum testosteron düzeyi 50 ng/dl altında, serum E2 düzeyleri ise 100-200 pg/ml aralığında tutulmalı, ilk yıl 3 ayda bir, sonraki dönemlerde yılda 1 veya 2 kez E2 ve T düzeyleri ölçümü yapılmalıdır (16). Östrojen tedavisi ile hipofizde laktotrop hücrelerde artışa bağlı serum prolaktin düzeylerinde artış görülebilmektedir (25). Bu yüzden periyodik olarak serum

prolaktin ölçümü önerilmektedir, serum lipidleri, karaciğer enzimleri, 25-OH D vitamini ve spironolakton kullanımı mevcut ise serum elektrolitlerinin de takibi önemlidir. Ayrıca doruk kemik kütleline ulaşılan kadar (25-30 yaş) 1-2 senede bir KMY ölçümü ile gerekirse kemik yaşı ölçümü yapılmalıdır. Meme kanseri riski bilinmese de trans olmayan kadınlardaki gibi taramalarının yapılması önerilmektedir (16).

Erkek yönünde (FTM) cins hormon tedavisi ile puberte indüksiyonu

Erkek yönünde puberte indüksiyonu (FTM) için intramüsküler veya subkutan testosteron cypionate, enantat veya undekanoat gibi testosteron esterleri kullanılmaktadır. Testosteron enantat veya cypionate 6 ayda bir doz artırımı yapılarak, 100-200 mg/2 hafta veya testosteron undekanoat 4 ayda bir 1000 mg dozları önerilmiştir. Pubertesini tamamlamış bireylerde doz artırımı daha hızlı yapılabilmektedir (16). İlk 6 ayda cilt yağlanmasında artış, akne, yağ dağılımında değişiklik, vajinal atrofi ve klitoriste büyüme gibi fiziksel değişiklikler görülür, sonraki 6 ayda ise yüz ve vücut tüylerinde artış, kas kitlesinde artış ve ses-te kalınlaşma gözlenir (22-27). Hedef serum testosteron düzeyi 400-700 ng/dL'dir, ilk yıl 3 ayda bir sonraki yıllarda yılda 1 veya 2 kez ölçülmelidir (16). Testosteron tedavisi ile eritrositöz, hipertansiyon, tuz retansiyonu, insülin duyarlılığında azalma ve lipid profilinde değişiklikler görülmektedir (28). Hemotokrit/hemoglobin, kan şekeri, karaciğer enzimleri, lipid düzeylerinin ilk yıl 3 ayda bir sonraki yıllarda yılda 1-2 kez değerlendirilmelidir (16). Kemik kitlesi üzerine koruyucu etki uygun dozda testosteron tedavisi ile sağlanabilmektedir. Testosteronun koruyucu etkisi periferal yolla östradiol dönüşüm ile ortaya çıkmaktadır. Transkadınlarda olduğu gibi pik kemik kütleline ulaşılan kadar (25-30 yaş) 1-2 senede bir KMY ölçümü ile gerekirse kemik yaşı ölçümü yapılmalıdır (16). Literatürde, transerkeklerde mastektomi sonrasında bile subareolar dokuda kanser geliştiği bildirilmiştir (29, 30). Serviks ve uterus olan bireylerde kanser izlemi yapılmalıdır (16). Feminizan ve maskulinizan etkilerin tedavi altında görülme zamanı erişkin bireylerin bölümünde bahsedilmektedir.

Cerrahi tedavi

Cerrahi tedaviler için bireyler 18 yaş üzerinde, CH'si devam eden, yeni cinsiyeti ile 12 ay boyunca yaşamış ve cins hormon tedavisi almış olmalıdır. Mastektomi dışındaki diğer cerrahi tedaviler, fertilitiyi geri dönüşümsüz etkilemektedir (16). Bu yüzden sosyal geçişi olmayan, cins hormon tedavisinin etkilerinden tatmin olmayan kişilerde ameliyat düşünülmemelidir (31, 32). Ayrıca CH'li erişkinlerde, CH'li gençlere göre çocuk sahibi olma isteğinin daha fazla olduğuna dikkat çekilmektedir (33). Bu sebeple, bireylere ve ailelerine fertilitate kaybı hakkında hayal kırıklıklarının ve yasal sorunların önlenmesi için mutlaka bilgilendirme yapılmalıdır. Fertilitate korunması konusunda transkadınlarda sperm saklanması GnRHa tedavisi kesilerek yapılabilir.

Transerkeklerde GnRHa tedavi sonrası ovulasyon olabilir ancak bu adolesan grubunda uzun süreli veri yoktur. Geç başvuran erkek adolesanlarda spermatogenez yeterlidir ve sperm saklanması hemen yapılabilir. Transerkeklerde uzun süreli testosteronun over fonksiyonlarına etkisi ise net değildir (16).

SONUÇ

Toplumsal farkındalık ve bilincin artması ayrıca cinsiyet dönüşüm sürecinde yardımcı medikal tedavilerde deneyim kazanılması ile bu bireylerin gerekli tedavilere erişimi kolaylaşacaktır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- E.K.Ö., F.D.; Veri Toplama- E.K.Ö., F.D.; Veri Analizi/Yorumlama- E.K.Ö., F.D.; Yazı Taslağı- E.K.Ö., F.D.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- E.K.Ö., F.D.; Son Onay ve Sorumluluk- E.K.Ö., F.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- E.K.Ö., F.D.; Data Acquisition- E.K.Ö., F.D.; Data Analysis/Interpretation- E.K.Ö., F.D.; Drafting Manuscript- E.K.Ö., F.D.; Critical Revision of Manuscript- E.K.Ö., F.D.; Final Approval and Accountability- E.K.Ö., F.D.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, DC: APA; 2013. [CrossRef]
2. Cohen-Kettenis PT, Klink D. Adolescents with Gender Dysphoria, Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism (2015). [CrossRef]
3. Bakker A., Van Kesteren PJ, Gooren LJ, et al. The prevalence of transsexualism in The Netherlands. Acta Psychiatr Scand 1993;87(4):237-8. [CrossRef]
4. De Cuypere G, Van Hemelrijck M, Michel A, et al. Prevalence and demography of transsexualism in Belgium. Eur Psychiatry 2007;22(3):137-41. [CrossRef]
5. Steensma TD, Biemond R, de Boer F, et al. Desisting and persisting gender dysphoria after childhood: A qualitative follow-up study. Clin Child Psychol Psychiatry 2011;16:499-516. [CrossRef]
6. Dessens AB, Slijper FM, Drop SL. Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia. Arch Sex Behav 2005;34:389-97. [CrossRef]

7. Cohen-Kettenis PT. Gender change in 46,XY persons with 5 α -reductase-2 deficiency and 17 α -hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency. *Arch Sex Behav* 2005;34:399-410. [\[CrossRef\]](#)
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: 751-7. [\[CrossRef\]](#)
9. Henningsson S, Westberg L, Nilsson S, et al. Sex steroid-related genes and male-to-female transsexualism. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:657-64. [\[CrossRef\]](#)
10. Hare L, Bernard P, Sánchez FJ, et al. Androgen receptor repeat length polymorphism associated with male-to-female transsexualism. *Biol Psychiatry* 2009;65:93-6. [\[CrossRef\]](#)
11. Lombardo F, Toselli L, Grassetto D, et al. Hormone and genetic study in male to female transsexual patients. *J Endocrinol Invest* 2013; 36(8):550-7.
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;33:1241-4. [\[CrossRef\]](#)
13. Rosenthal SM. Approach to the patient: transgender youth: endocrine considerations. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(12):4379-89. [\[CrossRef\]](#)
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;155:131-7. [\[CrossRef\]](#)
15. Bonifacio HJ, Rosenthal SM. Gender Variance and Dysphoria in Children and Adolescents. *Pediatr Clin North Am* 2015;62(4):1001-16. [\[CrossRef\]](#)
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(11):3869-903. [\[CrossRef\]](#)
17. Schagen SE, Cohen-Kettenis PT, Delemarre-van de Waal HA, et al. Efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment to suppress puberty in gender dysphoric adolescents. *J Sex Med* 2016;13(7):1125-32. [\[CrossRef\]](#)
18. Gennari L, Khosla S, Bilezikian JP. Estrogen and fracture risk in men. *J Bone Miner Res* 2008;23(10):1548-51. [\[CrossRef\]](#)
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;88:5723-9. [\[CrossRef\]](#)
20. Asscheman H, Giltay EJ, Megens JA, et al. A long-term follow-up study of mortality in transsexuals receiving treatment with cross-sex hormones. *Eur J Endocrinol* 2011;164:635-42. [\[CrossRef\]](#)
21. Ott J, Kaufmann U, Bentz EK, et al. Incidence of thrombophilia and venous thrombosis in transsexuals under cross-sex hormone therapy. *Fertil Steril* 2010;93(4):1267-72. [\[CrossRef\]](#)
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(8):3467-73. [\[CrossRef\]](#)
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(1):19-25. [\[CrossRef\]](#)
24. Meyer III WJ, Webb A, Stuart CA, et al. Physical and hormonal evaluation of transsexual patients: a longitudinal study. *Arch Sex Behav* 1986;15(2):121-38. [\[CrossRef\]](#)
25. Asscheman H, Gooren LJ, Assies J, et al. Prolactin levels and pituitary enlargement in hormone-treated male-to-female transsexuals. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988;28(6):583-8. [\[CrossRef\]](#)
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(6):1409-14. [\[CrossRef\]](#)
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(4):959-65. [\[CrossRef\]](#)
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(6):1995-2010. [\[CrossRef\]](#)
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(6):417-9. [\[CrossRef\]](#)
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. [\[CrossRef\]](#)
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(5):200-9. [\[CrossRef\]](#)
33. Nahata L, Tishelman AC, Caltabellotta NM, et al. Low fertility preservation utilization among transgender youth. *J Adolesc Health* 2017;61:40-4. [\[CrossRef\]](#)