

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

BİRİNCİ TRİMESTERDA ULTRASONOGRAFİK OLARAK
ANOGENİTAL UZUNLUK VE GENİTAL TÜBERKÜL
UZUNLUKLARININ FETAL CİNSİYETİN BELİRLENMESİNDEKİ
YERİ VE MATERNAL ANDROJEN PROFİLİNDEKİ
DEĞİŞİMLERİN BU ÖLÇÜMLER ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. EZGİ BAŞARAN

ANKARA

TEMMUZ 2017

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**BİRİNCİ TRİMESTERDA ULTRASONOGRAFİK OLARAK
ANOGENİTAL UZUNLUK VE GENİTAL TÜBERKÜL
UZUNLUKLARININ FETAL CİNSİYETİN BELİRLENMESİNDEKİ
YERİ VE MATERNAL ANDROJEN PROFİLİNDEKİ
DEĞİŞİMLERİN BU ÖLÇÜMLER ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. EZGİ BAŞARAN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. DENİZ KARÇAALTINCABA

ANKARA

TEMMUZ 2017

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜRLER	iii
KISALTMALAR	iv
TABLolar	vi
ŞEKİLLER ve GRAFİKLER	vii
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Seks Steroidlerinin Biyosentezi	3
2.1.1.Maternal Seks Steroid Biyosentezi.....	3
2.1.2.Gebelikte Seks Steroid Biyosentezi.....	7
2.2.Fetal Genital Sistem	9
2.2.1.Genital Sistem Embriyolojisi	9
2.2.2.Cinsiyet Farklılaşmasının Genetiği	11
2.2.3.Dış Genital Organların Gelişimi.....	12
2.3.Fetal Cinsiyetin Belirlenmesinde Kullanılan Yöntemler	14
2.3.1.Preimplantasyon Genetik Tanı (PGT)	14
2.3.2.Maternal Kanda Serbest Fetal DNA (cell free fetal DNA, cffDNA)	15
2.3.3. Koryon Villüs Örnekleme (CVS)	16
2.3.4.Amniyosentez.....	18
2.4.Fetal Cinsiyet Tayini Endikasyonları.....	21
2.4.1.X'e Bağlı Hastalıklar	21
2.4.2. Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH)	22
2.4.3.Diğer	24
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	25

3.1. Kullanılan Yöntemler	25
3.2. İstatistiksel Analiz	27
4.BULGULAR.....	28
4.1. Demografik Özellikler.....	28
4.2. İstatistiksel Bulgular	28
4.2.1.AGU ve GTU’nun cinsiyete göre farkı	28
4.2.2.Kesin Cinsiyeti Belirlemede AGU ve GTU Değerlerinin Etkisi	29
4.2.3.Kesme noktası 4,8 mm ye göre tahmini cinsiyet bulguları.....	30
4.2.4. 11.hafta dışlandıktan sonra kesin cinsiyeti belirlemede AGU ve GTU Değerlerinin Etkisi	32
4.2.5.Kesme noktası 5,02 mm olarak alındıktan sonra tahmini cinsiyet bulguları ..	33
4.2.6. Gebelik haftalarına göre AGU için sınır değeri belirlenmesi	34
4.2.7.Genital tüberküle açısına göre cinsiyet tahmini.....	38
4.2.8.Cinsiyete göre hormon seviyeleri	40
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ.....	49
7. KAYNAKLAR	50
8. ÖZET	62
9. SUMMARY	64
10. EKLER.....	66
10.1. Etik Kurul Onayı.....	66
11.ÖZGEÇMİŞ	70

TEŞEKKÜRLER

Bu çalışmanın gerçekleşmesinde çok büyük desteği olan, her türlü zorlukta yanımda olduğunu hissettiren tez danışmanım sayın Doç. Dr. Deniz Karçaaltıncaba'ya; gerek teorik ve pratik bilgileriyle, gerek iyi ve kötü tecrübeleriyle eğitimimde katkısı olan ve bana her zaman yol gösteren tüm değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Başım sıkıştığında yardıma koşan, varlığı güven veren, benim için birer abi ve abla gibi olan tüm uzmanlarımıza ve zor asistanlık döneminde ailemden çok vakit geçirdiğim, artık ikinci bir aile gibi gördüğüm, kimi zaman beraber gülüp kimi zaman beraber ağladığım asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Uzaktan da olsa desteklerini hep hissettiğim, her türlü kararında yanımda olan ve beni benden çok düşünen, bugünlere gelmemde en çok emeği olan çok sevgili aileme teşekkür ederim.

KISALTMALAR

CVS: Koryon Villüs Örneklemesi

cffDNA: Hücre dışı serbest fetal DNA

PGT: Preimplantasyon genetik tanı

IVF: İn vitro fertilizasyon

DHT: Dihidro testosteron

AGU: Anogenital uzunluk

GTU: Genital tüberkül uzunluğu

ST: Serbest testosteron

TT: Total testosteron

DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat

AD: Androstenedion

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

StAR: Steroidojenik akut regülatör protein

FSH: Folikül stimüle edici hormon

LH: Luteinize edici hormon

DHEA: Dehidroepiandrosteron

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

hCG: İnsan koryonik gonadotropini

SRY: Y kromozomu cinsiyet belirleyici bölgesi

TDF: Testiküler belirleyici faktör

AMH: Anti müllerian hormon

ICSI:  ntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu

TSPY1: . Y bağımlı testise spesifik protein 1

KAH: Konjenital adrenal hiperplazi

CRL: Baş-popo mesafesi

NT: Nukal translusensi

 T:  ntrakranial translusensi

TTTS:  kizden ikize transfüzyon sendromu

PPV: Pozitif  ng r  değeri

NPV: Negatif  ng r  değeri

TABLÖLAR

Tablo 1. Cinsiyete göre AGU ve GTU ölçümleri	29
Tablo 2. AGU için 4,8 mm sınır değere göre fetal cinsiyet tahmini verileri	31
Tablo 3. AGU 4,8 mm sınır değeri için yöntemin cinsiyet tahminindeki başarısı	31
Tablo 4. AGU için 5,02 mm sınır değere göre fetal cinsiyet tahmini verileri	33
Tablo 5. AGU 5,02 mm sınır değeri için yöntemin cinsiyet tahminindeki başarısı	34
Tablo 6. Tüm çalışma grubunda 4,8 mm ve 5,02 mm sınır değerlerinin karşılaştırması	34
Tablo 7. 12 hafta ve üstü fetüslerde 4,8 mm ve 5,02 mm sınır değerlerinin karşılaştırması	34
Tablo 8. 12. haftada AGU için 4,88 mm sınır değere göre bulgular	36
Tablo 9. 12.haftada AGU için 4,88 mm sınır değerine göre yöntemin başarısı	36
Tablo 10. 13.haftada AGU 5,88 mm sınır değere göre bulgular	37
Tablo 11. 13. haftada AGU 5,88 mm sınır değerini için yöntemin başarısı	37
Tablo 12. 12 hafta ve üstü AGU-GTU toplamı için 7,89 mm sınır değere göre bulgular	38
Tablo 13. 12 hafta ve üstü AGU-GTU toplamı için 7,89 mm sınır değere göre yöntemin başarısı	38
Tablo 14. Genital tüberkül açısına göre fetal cinsiyet tahmini verileri	39
Tablo 15. Genital tüberkül açısına göre cinsiyet tahmininin başarısı	40
Tablo 16. Fetal cinsiyete göre maternal hormon seviyeleri	40

ŞEKİLLER ve GRAFİKLER

Şekil 1. İki hücre sisteminde andojen ve östrojenlerin sentezi ((6) nolu kaynaktan alınmıştır).....	5	
Şekil 2. Adrenal bezde steroid hormon sentez basamakları	6	
Şekil 3. Plasentada seks steroidlerinin sentez basamakları (6 no’lu kaynaktan alınmıştır).....	8	
Şekil 4. Embriyolojik olarak dişi ve erkek genital sisteminin farklılaşması	11	
Şekil 5. Dişi ve erkek fetüslerde dış genital organların farklılaşması	13	
Şekil 6. Sagital sign (57 no’lu kaynaktan alınmıştır)	19	
Şekil 7a. Erkek fetüs	Şekil 7b: Dişi fetüs.....	20
Şekil 8. AGU ölçümü (62 no’lu kaynaktan alınmıştır)	21	
Şekil 9. AGU ve GTU ölçümü.....	26	
Grafik 1. 12 hafta ve üstü fetüslerde AGU ve GTU değerleri için ROC analizi	33	
Grafik 2. 12. Haftada AGU ve GTU için ROC analizi	35	
Grafik 3. 13. Haftada AGU için ROC analizi	37	

1. GİRİŞ

Gebelik sırasında fetüsün cinsiyetinin erken tahmini cinsiyet bağımlı genetik hastalık riski olan gebeliklerde hem doktor hem aileler için çok önemlidir. Bunun için yapılan genetik testler fetal cinsiyeti belirlemede yüksek doğruluk oranına sahiptir. Koryon villus örnekleme (CVS) erken dönemde ultrasonografi eşliğinde yapılan ve gebelik kaybı riski taşıyan invaziv bir işlemdir. Maternal kanda serbest fetal DNA (cell free fetal DNA, cffDNA) incelemesi ise invaziv olmayan ancak pahalı ve her zaman ulaşımı kolay olmayan bir tekniktir. Preimplantasyon genetik tanı (PGT) ise in vitro fertilizasyon (IVF) sonrası embriyoların genetik incelemesi ile fetal cinsiyetin belirlenebileceği bir yöntemdir. Ancak bu yöntem de pahalı, zahmetli ve çeşitli zorlukları olan bir yöntemdir. Amniosentez, CVS gibi invaziv bir işlem olup gebeliğin ikinci trimesterında, yani daha geç bir dönemde tanı imkanı sunmaktadır. Ayrıca aileler herhangi bir sorun olmadan da erken dönemde fetal cinsiyetin belirlenmesini talep edebilmekteler. Erken dönemde çeşitli ultrasonografik ölçümlerle fetal cinsiyetin belirlenmesine yönelik çalışmalar ulaşım kolaylığı, invaziv olmaması ve ucuz olması nedeniyle tercih edilmektedir. Klasik olarak, cinsiyet anormallliği olmayan durumlarda, ultrasonografi (USG) ile ikinci trimesterde fetal cinsiyet kolaylıkla belirlenebilmektedir.

Seksüel gelişim, altıncı gestasyonel haftadan sonra hormon bağımlı ve dinamik bir süreç olarak ilerlemektedir. Bu haftadan itibaren genital tüberkül gittikçe uzar ve erkekte fallusu, dişide ise klitorisi oluşturur. Embriyonik anogenital uzunluk da cinsiyet ve testosteron bağımlıdır. Embriyolojik olarak dış genital sistemde, on ikinci gestasyonel haftaya kadar erkek ya da dişi ayrımı yapmak oldukça zordur. Erkeklerde seksüel farklılaşmada testosteron gereklidir. Farklılaşma erkek fetüslerde dihidro

testosteronun (DHT) etkisiyle, lokal olarak testosteronun 5 alfa redüksiyonu ile oluşur. Anogenital uzunluk (AGU) ve genital tüberkül uzunluğu (GTU) artar, fallus büyür. Dişi fetüslerde ise DHT yokluğunda, AGU ve GTU’da belirgin bir değişiklik olmaz.

Maternal androjenler plasenta yolu ile fetüse, fetal androjenler ise aynı şekilde maternal dolaşıma geçmektedir. Fetüsün dış genitalyasının şekillenmesinde androjenlerin etkisi düşünüldüğünde, maternal dolaşımdaki androjen düzeylerinin fetüsün AGU ve GTU’su ile ilişkili olabileceği öngörülmektedir.

Bizim bu çalışmadaki amacımız; fetal AGU ve GTU’nun birinci trimesterde cinsiyetler arası farkını göstermek, cinsiyeti belirlemedeki etkisi ve doğruluğunu değerlendirmek, ayrıca maternal androjen düzeyleri (serbest testosteron (ST), total testosteron (TT), dehidroepiandrosteron (DHEAS), androstenedion (AD)) ile bu ölçümler arasında ilişki olup olmadığını göstermektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Seks Steroidlerinin Biyosentezi

2.1.1.Maternal Seks Steroid Biyosentezi

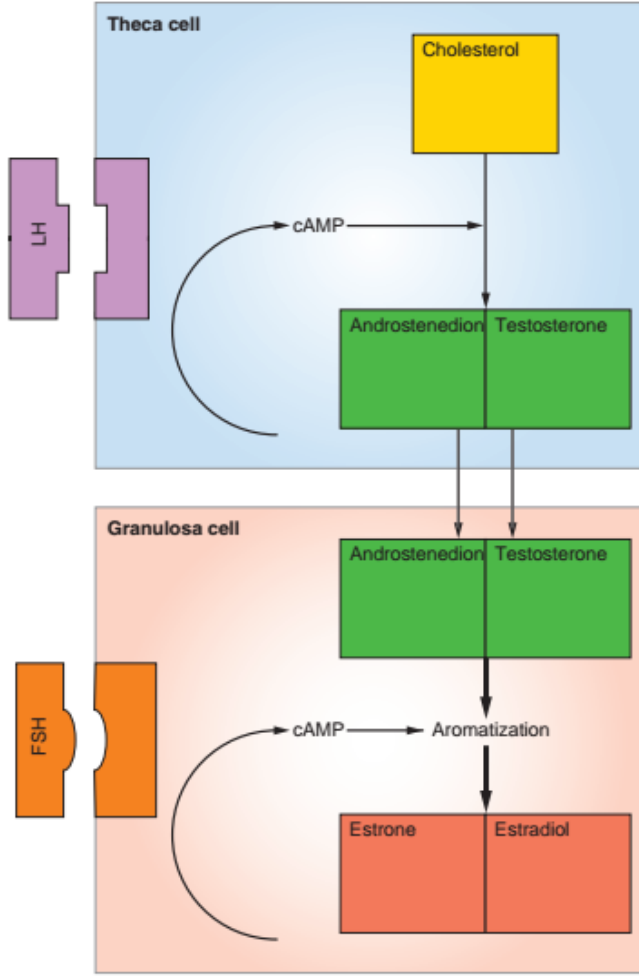
Steroid hormonlar; kolesterolden elde edilen, çok büyük bir kısmı gonadlar ve adrenal bezlerden olmakla birlikte pek çok dokuda sentezlenebilen hormonlardır (1). Kolesterol, tüm steroid hormonlarının sentezi için bir substrattır. Steroid sentezi, kolesterolün hücreye alımı, taşınması ve kullanımının koordineli regülasyonunu ve ardından pek çok basamağı gerektirir (2).

Normal overler; östrojenler, progestinler ve androjenleri içeren üç grup seks steroidini de üretebilmektedirler. Overler, 21 hidroksilaz ve 11 beta hidroksilaz reaksiyonlarının defektif olması nedeniyle adrenal bezden farklıdır. Glukokortikoidler ve mineralokortikoidler normal over dokusunda üretilemezler.

Dolaşımdaki düşük dansiteli lipoprotein (low density lipoprotein; LDL)'den üretilen kolesterol genellikle tüm seks steroidlerinin sentezindeki ilk basamaktır (3). Steroid yapımında hız kısıtlayıcı basamak kolesterolün dış mitokondri membranından iç mitokondri membranına taşındığı basamaktır. Bu taşıma işleminde birkaç protein tanımlanmış olmakla birlikte en bilineni steroidojenik akut regülatör proteindir (StAR) (4). Konjenital lipoid adrenal hiperplazide bu proteindeki mutasyona bağlı olarak adrenal bez ve overdeki steroid yapımı bozulur. (Normal erkek seksüel farklılaşması gerçekleşemez. Plasenta ve beyinde StAR proteini bulunmamaktadır, kolesterol taşınması başka mekanizmalar ile gerçekleşmektedir.). Mitokondride ilk olarak, tek bir enzim ile kolesterolden pregnonolan sentezlenir (5). Ardından, 3 beta hidroksi steroid dehidrogenaz enzimi ile pregnonolondan progesteron sentezlenir.

İki hücre sistemi; over foliküllerindeki steroid yapımının mantıksal açıklamasıdır. Granüloza hücrelerinde bulunan folikül stimulan hormon (FSH) resptörleri FSH ile uyarılır. Luteinizan hormon (LH) reseptörleri başlangıçta yalnızca teka hücrelerinde bulunur, fakat folikül geliştiğinde FSH uyarısı ile granüloza hücrelerinde de görünür. FSH ayrıca granüloza hücrelerinde aromataz enzimini de aktive eder (6).

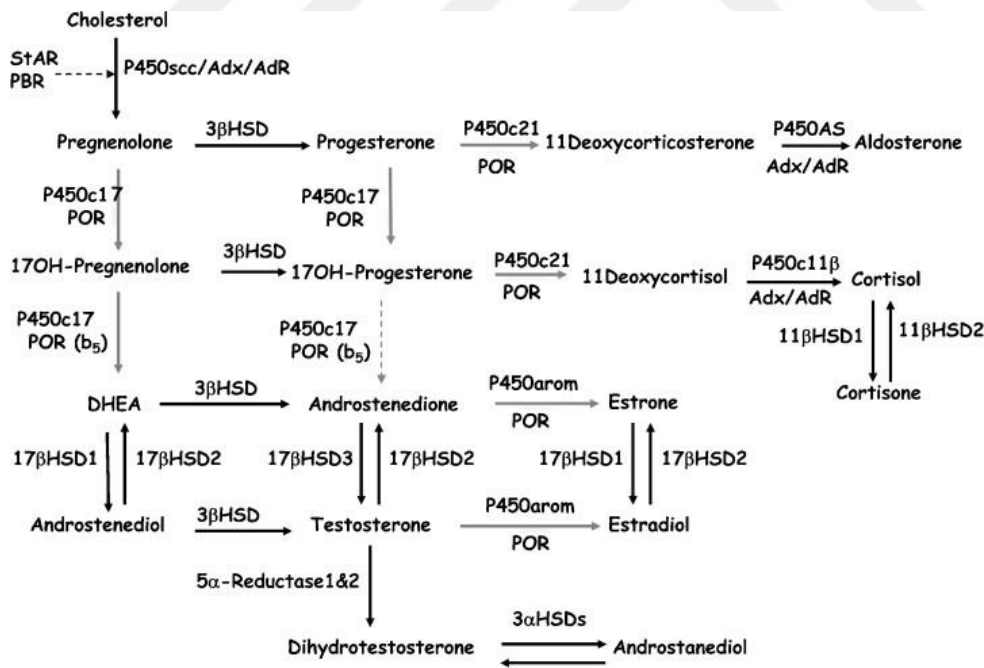
Primordial folikülден preantral foliküle değişim hormon bağımsızdır. Bundan sonraki gelişim ise FSH uyarısı ile olur. Teka hücrelerinde androjen sentezi ile sonuçlanan steroid yapımı LH uyarısı ile başlar. Androjenlerin östrojenlere aromatisasyonu ise granüloza hücrelerinde FSH uyarısı ile olan bir süreçtir (Şekil 1). Aynı zamanda bu uyarıları düzenleyen çok sayıda otokrin ve parakrin peptid bulunmaktadır.



Şekil 1. İki hücre sisteminde andojen ve östrojenlerin sentezi ((6) nolu kaynaktan alınmıştır)

Kadınlarda dolaşımda bulunan androjenlerin ana kaynağı adrenal bezdir. Bu androjenlerin büyük kısmı periferik dokularda (cilt ve yağ doku) östrojenlere çevrilir. Overlerin ana androjenleri ise stromal dokudaki teka hücrelerinden sentezlenen dehidroepiandrosteron (DHEA) ve androstenediondur. Çok az miktarda testosteron da overlerden salgılanır. Stromal doku proliferasyonunda ya da androjen salgılayan tümör varlığında testosteron en önemli androjen haline gelir.

Adrenal korteks glukokortikoid, mineralokortikoid ve seks steroidleri olmak üzere üç grup steroid hormonu da üretebilmektedir. Adrenal seks steroidleri glukokortikoid ve mineralokortikoid sentezindeki ara ürünlerdir ve sadece neoplastik hücreler varlığında ya da enzim eksikliklerinde aşırı salgılanır. 17 alfa hidroksilaz ve 17-20 liyaz aktiviteleri ise öncülleri androjen ve östrojen sentezine yönlendirir. Adrenal bezlerin en bol ürünleri DHEA ve DHEAS'tır (7). Adrenal bez seks steroidleri, gonadal androjen ve östrojen üretiminden daha az önemlidir. DHEA ve androstenedion üretiminin yarısı adrenal bezden olurken, androstenedionun diğer yarısı overden, DHEA'nın ise over ve periferik dokulardan gelmektedir. Normal kadınlarda testosteronun %25 i overden, %25 i adrenal bezden salgılanırken, %50 si periferik dokularda androstenediondan dönüştürülür (6).



Şekil 2. Adrenal bezde steroid hormon sentez basamakları

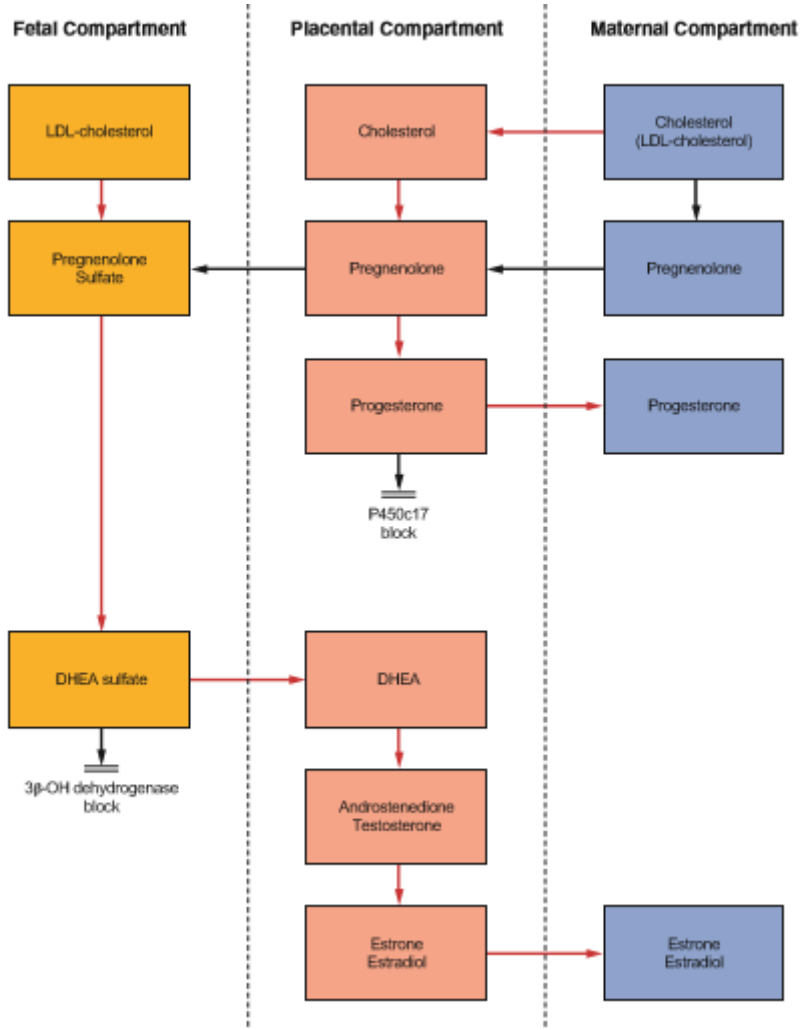
2.1.2.Gebelikte Seks Steroid Biyosentezi

Fetoplasental ünite de steroid yapımı, tek bir organda hormon üretiminden farklı mekanizmalarla gerçekleşir. Önemli enzim aktivitelerine tek başına sahip olmayan farklı organ sistemlerinin (fetal kompartıman, plasental kompartıman ve maternal kompartıman) karşılıklı etkileşimleri sonucunda son ürünler sentezlenmektedir. Placenta 12. haftanın sonuna kadar steroid hormon üretiminde tamamen işlevsel hale gelmez ve bundan sonra bile maternal ve fetal öncüllere ihtiyacı vardır (8). Erken gebelikteki seks steroidlerinin konsantrasyonu fetoplasental-maternal ünitenin tamamının fonksiyonunu yansıttığından; maternal dolaşımdaki seks steroidleri fetal dolaşımı ve fetal dolaşımdaki seks steroidleri de maternal dolaşımı yansıtabilir (6).

Progesteron 10.haftadan itibaren büyük oranda plasentadan ve öncül maddelerin çoğu maternal dolaşımdaki kolesterolden elde edilerek salgılanır. Fetüs önemli kortikosteroidleri üretmek için plasentadan progesteronu almak zorundadır

Placenta da 17 alfa hidroksilaz ve 17-20 desmolaz aktivitesi olmadığından östrojen öncülü androjenler sentezlenemez. Gebeliğin ilk aylarında östrojen sentezi için gerekli androjenler maternal dolaşımdan elde edilir. Gebeliğin 20.haftasına ulaşıldığında ise östrojen sentezinin büyük kısmının fetal androjenlerden sağlandığı bilinmektedir. Placenta; dolaşımdan fetal ve maternal adrenal bezden salgılanan DHEAS'ı androjen öncülü olarak alıp, sülfataz aktivitesi ile DHEA'a ve ardından da androstenedion ve testosterona dönüştürür. Bu androjenler de plasental aromataz ile östadiol ve östrona dönüştürülür (9). Özellikle gebeliğin 20 haftasından itibaren maternal dolaşımdaki östrojenlerin ana kaynağı fetal androjenlerdir (fetal adrenal bezde sentezlenen DHEAS) . Fetal adrenal bezin normal olmadığı durumlarda maternal östrojen çok düşük düzeylerde kalır.

Fetal adrenal bez gebeliğin ilk aylarında adrenokortikotropik hormondan (ACTH) bağımsız işlev görürken (muhtemelen human koryonik gonadotropin (hCG) etkisi), gebeliğin 15-20. Haftalarından itibaren ACTH uyarısı ile hormon sentezi yapar. Ana hormonları DHEA ve DHEAS tır.



Şekil 3. Plasentada seks steroidlerinin sentez basamakları (6 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Fetal gonadal seks steroidlerinin üretimi 8. Gebelik haftasından sonra başlar. Erkek fetüste testiste Leydig hücrelerinden testosteron sentezi başlar, yaklaşık 15-18. haftalarda en yüksek düzeye ulaşır ve ardından düşüşe geçer (10).

Östrojen üretimi erken gebelikte maternal orjinlidir. 8.haftadan itibaren plasentanın direk kontrolünde adrenal androjenlerin aromatisasyonu ile sentezlenir ve gebelik boyunca düzeyleri giderek artar (11).

2.2.Fetal Genital Sistem

2.2.1.Genital Sistem Embriyolojisi

Genital sistem primitif mezoderm ve endodermden oluşur. Genetik cinsiyet fertilizasyon sırasında belirlenir. İlk gonadlar, altıncı haftada yolk kesesinden göç eden germ hücrelerinin proliferasyonu ile oluşur. Gonadlar, gelişimin yedinci haftasına kadar erkek veya dişi morfolojik özelliklere sahip değildir, bu döneme farklılaşmamış evre denmektedir (12). Mezonefrik (Wollf kanalı) ve paramezonefrik (Mülleryan kanalı) kanalların yanında bulunmaktadırlar (13).

Cinsiyetin belirlenmesi dört komponentten oluşur.

- 1- Genetik cinsiyet(46XX, 46XY)
- 2- Gonadal cinsiyet(over, testis)
- 3- İç genital organlar
- 4- Dış genital organlar

Genetik yapı fertilizasyonda belirlenir ve bu doğrultuda farklılaşmamış gonadlar over ve ya testis yönünde farklılaşır. Gonadal cinsiyete göre testis gelişimi olursa ürogenital trakt erkek yönünde şekillenirken; over gelişiminde ya da fonksiyon göstermeyen gonad varlığında dişi yönünde şekillenir (14). Testiküler hormonların

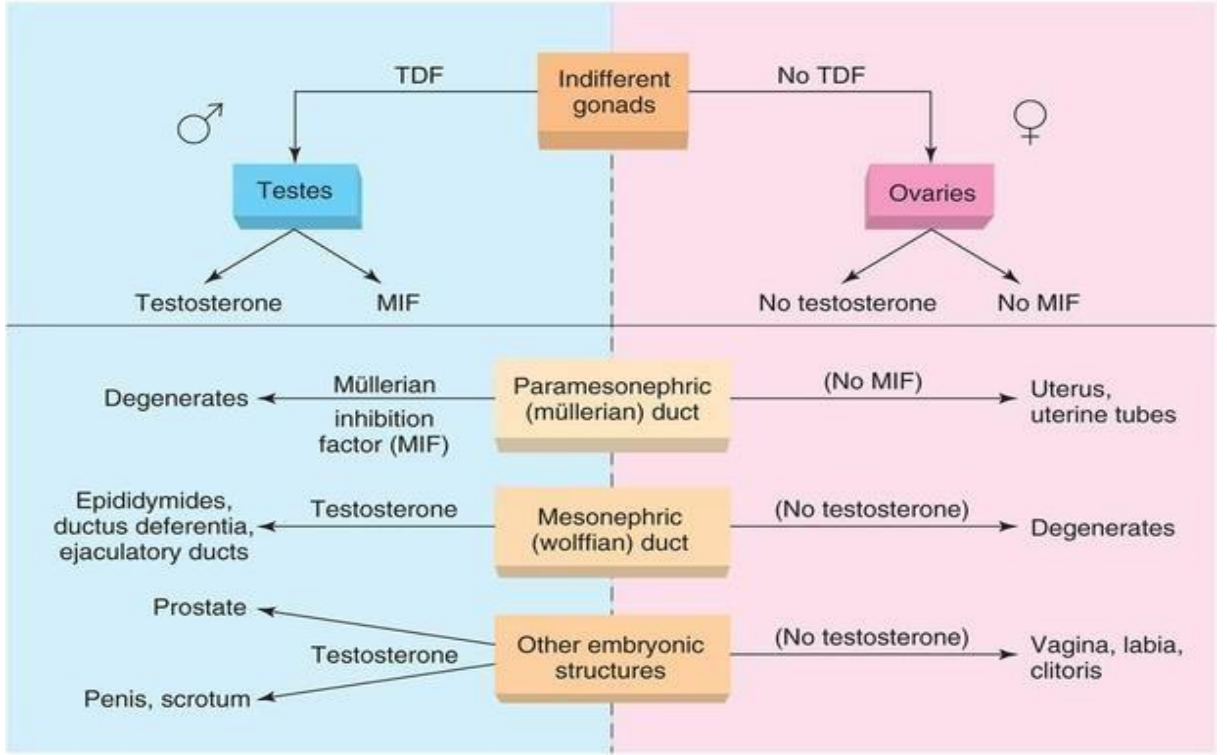
varlığında iç genital organlar belirlenirken, dış genital organlar için de mutlak androjenizasyon gereklidir.

Embriyonel hayatın dördüncü haftasında primordial germ hücreleri yapılmaya başlanır. Altıncı haftada mezenkimin arka duvarına ulaşarak mezonefrozun hemen medialinde bir çift genital çıkıntı oluşturular. Bu zamana kadar genital çıkıntı bipotanttır (6).

Y kromozomu kısa kolu üzerinde bulunan cinsiyet belirleyici bölge (sex-determining region on the Y chromosome; SRY) tarafından kodlanan testiküler belirleyici faktör (testicular-determining factor; TDF), normalde overe farklılaşacak olan primitif gonadı testis yönüne farklılaştırır (15). SRY'nin; Sertoli ve Leydig hücrelerinin gelişimini sağlayan bir dizi geni aktive ettiği düşünülmektedir (16). XX kromozomlu ancak SRY taşıyan transgenik hayvan çalışmalarında, normal erkek iç ve dış genital organlarının gelişimi, memelilerde erkek yönünde farklılaşma için SRY geninin gerekliliği gösterilmiştir (17). Testis farklılaşması gerçekleştikten sonra, Sertoli hücreleri anti müllerian hormon (AMH) salgılamaya başlar (6-8. hafta). AMH erkek embriyoda paramezonefrik kanalın regresyonunu sağlar (18). AMH bir yandan da Leydig hücrelerinin farklılaşmasını uyarır ve Leydig hücrelerinden testosteron salgılanmaya başlar (7-9. hafta) (19). Testosteron mezonefrik kanalı uyararak erkek iç genital organların oluşmasını sağlar.

TDF yokluğunda primitif gonadın medullası geriler ve primitif seks kordlarından primordial foliküller oluşur. Böylece primitif gonad overe farklılaşmış olur(8. hafta). Overden AMH salgılanmadığı için paramezonefrik kanal regrese olmaz ve herhangi bir

uyarıya ihtiyaç duymadan dişi iç genital organlar oluşur. Overden testosteron da salgılanmadığından mezonefrik kanal regrese olur.



Şekil 4. Embriyolojik olarak dişi ve erkek genital sisteminin farklılaşması

2.2.2.Cinsiyet Farklılaşmasının Genetiği

Cinsiyetin belirlenmesi öncelikle Y kromozu varlığı ve ya yokluğuna bağlıdır. SRY; testis farklılaşması için en kiritik genin tek kopyası, Y kromozomunun kısa kolunda yer alır. SRY genel olarak memelilerde, gonadal farklılaşmanın yönünü belirleyen temel genetik sinyal olarak kabul edilir. Fakat SRY dışında cinsiyetin belirlenmesinden sorumlu başka genler de vardır.

Steroidojenik Faktör 1 (SF1) SRY nin önemli bir aktivatörüdür. Benzer şekilde Wilms Tümör 1 (WT1) ve GATA4 (GATA bağlayan protein 4) SRY ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynamaktadır (20).

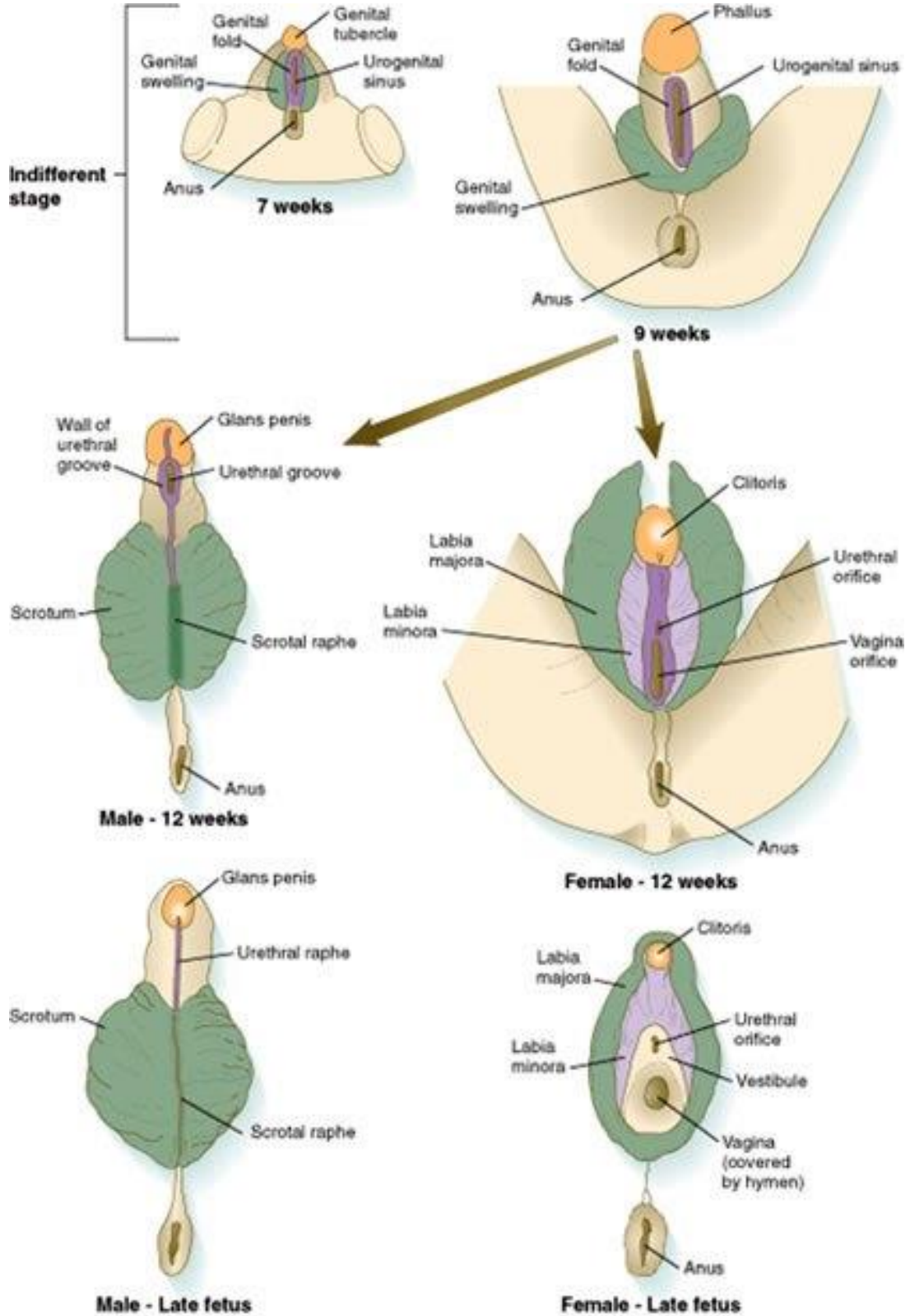
SRY, testis gelişimini kolaylaştıran diğer genleri aktif hale getiriyormuş gibi de görünmektedir. SRY hedef geninin SOX9 olduğuna dair ciddi kanıtlar mevcuttur (21). XY genotipli fare embriyolarında SOX9 delesyonu durumunda overler gelişir, XX genotipli embriyolarda ise SOX9 ekspresyonu sağlanması durumunda erkek yönünde gelişim olur (22).

Over gelişiminin; tamamen pasif bir yoldan ziyade, testis gelişiminde görevli bir ve ya birkaç genin baskılanmasıyla oluştuğu yönündeki kanıtlar artmıştır (23).

2.2.3.Dış Genital Organların Gelişimi

Embriyolojik olarak dış genital organlar her iki cinsten de ürogenital sinüs ve genital tüberkülden gelişirler. Gestasyonel beşinci haftada genital tüberkül meydana gelir ve daha sonra uzayarak fallusu oluşturur. Yedinci haftada, ürorektal septum kloakayı önde ürogenital sinusa arkada ise anorektal kanala ayırır. 11. gestasyonel haftaya kadar embriyolojik dış genital organlar cinsiyetler arası fark göstermez (24). Penis ve klitoris boyutları arasında anlamlı fark 14. gestasyonel haftadan sonra görülür (25).

Erkek dış genital organlarının gelişimi testosteron ve diğer androjenlerin etkisiyle olur (26). Maskülinizasyon; 11-12.haftalarda, 5 alfa redüktaz enzimi ile testosteronun hedef dokularda DHT a dönüştürülmesi ile olmaktadır (27). DHT varlığında skrotum, prepişium, prostat ve penis gelişirken, DHT yokluğunda labium majus ve minus, vajen alt kısmı, klitoris ve diğer vulvar oluşumlar gelişir (28).



Carlson: Human Embryology and Developmental Biology, 4th Edition.

Şekil 5. Dişi ve erkek fetüslerde dış genital organların farklılaşması

2.3.Fetal Cinsiyetin Belirlenmesinde Kullanılan Yöntemler

2.3.1.Preimplantasyon Genetik Tanı (PGT)

Tek gen hastalıkları, X e bağlı hastalıklar, kromozomal yapısal anormalliklerin değerlendirilmesi, etkilenmiş ailelerde kanser predispozan genlerin araştırılması, kardeşler arası insan lökosit antijeni (human leukocyte antigen; HLA) uyumunun incelenmesi gibi sebeplerle; IVF uygulanan çiftlerde oositlerin ve embriyoların implantasyon öncesi genetik olarak incelenmesi işlemidir (29). Üç teknik vardır;

1. Polar cisim analizi; maternal kalıtılan hastalıklar varlığında kullanılır
2. Blastomer biyopsisi; 3 günlük embriyoda yapılır ve en sık kullanılan yöntemdir. Mozaisizm olabilir.
3. Trofektoderm biyopsisi; 5-6 günlük blastokistten 5-7 hücre alınır.

1990 yılında, X e bağlı hastalık riski nedeniyle PGT ile cinsiyet belirlenen ve sağlıklı olarak doğan ilk bebek bildirilmiştir (30).

Prenatal testten sonra olası gebelik sonlandırılmasında etik, ahlaki, duygusal ve tıbbi açıdan endişe edebilecek hastalar için uygun bir üreme seçeneği sunmaktadır (31).

PGT amacıyla embriyolara uygulanan girişimsel işlemlerin gebelik komplikasyonları ve yeni doğan sonuçlarını etkileyip etkilemediğine dair endişeler bulunmaktadır. Ancak intra sitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) ve PGT uygulanmış gebeliklerde gebelik ve yeni doğan komplikasyonları açısından fark saptanmamıştır (31).

PGT yapılan hastalarda cinsiyet uyumsuzlukları izlenebilmektedir. Bunların çok büyük bir kısmı yanlış teşhis değildir. Yanlış teşhisten kaynaklanmayan uyumsuzluklar in-vivo konsepsiyon, numune taşıma ve işleme hataları ve kontaminasyondan kaynaklanmıştır. %0,3'lük bir oranda cinsiyet kromozom mozaisizmi görülebilmektedir (32).

Nadiren etkilenmiş embriyolar normal değerlendirilerek implante edilebilir, bu sebeple ek olarak prenatal tanı testleri önerilmektedir.

2.3.2. Maternal Kanda Serbest Fetal DNA (cell free fetal DNA, cffDNA)

İlk olarak 1997 yılında Lo ve arkadaşları tarafından tanımlanan metotta, maternal kanda dolaşan fetal hücreler ayrıştırılarak genetik inceleme yapılmış, erken dönemde ve minimal invaziv olarak fetal cinsiyetin belirlenebileceği gösterilmiştir (33).

cffDNA çok erken haftalarda anne kanında saptanabilmekte ve konsantrasyonu gebelik haftasıyla beraber artmaktadır. Bu yöntem; cinsiyet belirlenmesi, fetal Rh D tayini, tek gen hastalıkları ve anöploidi gibi durumların prenatal tanısında kullanılmaktadır (34).

Y kromozomu ile ilişkili sekansların tespiti fetüsün erkek olduğunu gösterir. Fetal cinsiyetin belirlenmesi için ilk olarak SRY geni kullanılmıştır (35). SRY geninin yalnızca bir kopyası bulunmaktadır. Y bağımlı testise spesifik protein (testis specific protein, y linked-1; TSPY1. DYS14 olarak da biliniyor) sekansının ise birkaç kopyası bulunmaktadır ve anne kanında tespiti çok daha kolaydır, tespit edilme eşiği SRY den on kat daha düşüktür (36).

SRY en erken 5.gestasyonel haftada tespit edilebilmektedir. Erkek fetüs taşıyan kadınların 5.haftada %50 sinde, 7.haftada %80 inde ve 9.haftada %100 ünde PCR ile SRY saptanmıştır (37).

5.haftada total DNA içinde fetal DNA oranı %1 civarındayken 6.haftada bu oran %6'lara kadar yükselmektedir.TSYP1'in duyarlılığı 5.haftada %87 iken 6.haftada yaklaşık olarak %92 bulunmuştur. Cinsiyet uyumsuzluğu olanların çok erken örneklerden yanlış negatif sonuçlar olduğu görülmüştür (38).

Sonuç olarak 8 hafta öncesinde yapılan testlerde yanlış negatiflik riski yüksek olacağı için önerilmemektedir (34).

Y kromozomuna ait DNA tespit edilemezse fetüs dişi olarak belirlenir.

2.3.3. Koryon Villüs Örnekleme (CVS)

Fetal doku elde edilerek genetik tanı koymayı sağlayan invaziv bir işlemdir. Aseptik şartlarda, transservikal ve ya transabdominal yolla, özel olarak tasarlanmış bir kateter ve ya spinal iğne ile, sonografi eşliğinde yapılır (39). X'e bağlı geçen hastalık ve ya konjenital adrenal hiperplazi (KAH) gibi hastalık riski olan fetüslerde cinsiyet belirlenmesini de içeren çok sayıda endikasyonla yapılabilir. Diğer girişimsel prenatal tanı yöntemi olan amniosenteze göre avantajı daha erken tanı konulabilmesidir(34).

CVS genellikle iyi tolere edilen bir girişimsel işlem olmasına rağmen çoğu hastada anksiyete oluşturmaktadır. Girişimsel işlem yapılan hastaların çoğu anksiyete ve ağrı tariflemektedir ancak ağrı genellikle beklenenden az olmaktadır. Hastanın abdominal

duvar kalınlığı, iğne çapı, işlemin kolay ve ya zor uygulanmış olması gibi faktörler ağrı düzeyini etkilemektedir (39).

11-14 gestasyonel haftalar arasında yapılan CVS işlemi sonrasında, 24. hafta öncesi toplam fetal kayıp oranı %1 in altındadır. Bu oran girişimsel işlem uygulanmayan gebelerle benzerdir (40).

CVS ekstremite defekti riski nedeniyle 11.gestasyonel haftadan önce yapılmamalıdır (41).

CVS in en önemli kısıtlılığı yaklaşık %2 oranında görülen kromozomal mozaizmdir. Çoğu olguda mozaizizm, gerçek fetal mozaizizmden çok sınırlı plasental mozaizizmi göstermektedir(42). Bu durumda mutlaka amniosentez önerilmelidir.

İnsanlarda mozaizizm genellikle implantasyon öncesi dönemde ortaya çıkar. Çok sayıda sayısal ve yapısal anormallikler içerebilir. Normal konsepsiyon ürünü somatik hatalar sonucunda anormal hücre grupları içerebileceği gibi anormal konsepsiyon ürünü düzeltici olaylar sonucunda normal hücre grupları içerebilir (43).

Normal ve anormal hücre grupları, gelişimin ilerleyen aşamalarında embriyonik ve eksta embriyonik dokular arasında genellikle düzensiz olarak dağılırlar. Dışlama, seçici hücre kaybı ve ya farklı büyüme oranları, normal ve anormal hücre gruplarına yönelik ve ya karşı spesifik seçimin olduğunu gösterir(44).

Fetal cinsiyetin tespiti amacıyla cffDNA ile CVS karşılaştırıldığında her iki prosedürün eşit maliyette olduğu görülmüştür. cffDNA'nın avantajı fetal kayıp riski olmaması ve gebeliğin daha erken haftalarında yapılabilen olmasıdır (45).

2.3.4.Amniyosentez

Amniyosentez; transabdominal yolla, aseptik şartlarda, sonografi eşliğinde, spinal iğne kullanılarak, amniyotik sıvının elde edilmesi amacıyla uygulanan bir yöntemdir (42). Fetal kromozomal anomali tespitinde halen en çok kullanılan yöntemdir (46). Genellikle 15-20 gestasyonel haftalar arasında yapılmaktadır. Daha erken yapılan işlemlerde başarısız hücre kültürü ihtimali ve fetal komplikasyonlar artmaktadır (47). İşleme bağlı komplikasyon riski; kullanılan teknik ve aletlere, olası teknik zorluklara ve işlemi yapanın deneyimine göre değişmektedir (48). Bununla birlikte işleme bağlı fetal kayıp oranı %1'in altındadır (49). Amnion 12-16.haftalar arasında koryonik kaviteyi tamamen kaplar (50). Aslında 14.haftadan sonra amnion-koryon füzyonunun olmaması anormal kabul edilmektedir (51). Bu yüzden de amniosentezin 15 hafta altında yapılması önerilmemektedir. Erken dönemde genetik inceleme ve dolayısıyla fetal cinsiyet tayini amacıyla kullanımı bu sebeple kısıtlanmaktadır.

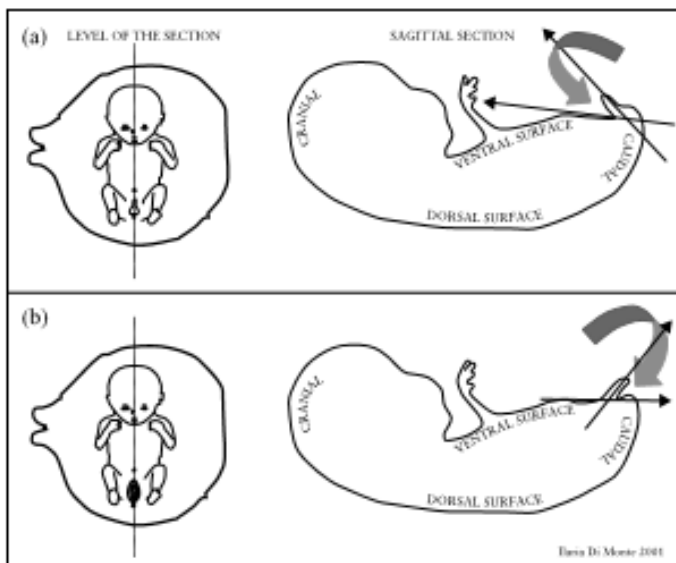
2.3.5.Ultrasonografi (USG)

USG ile fetal cinsiyetin belirlenmesi ve bunun medikal ve etik etkileri ağırlıklı olarak gebeliğin orta ve geç dönemlerinde tartışılmaktadır (52). Gebeliğin ikinci trimesterında fetal cinsiyet tayini, erkek fetüslerde penis ve skrotumun, dişi fetüslerde ise labial katlantıların görülmesine dayanır ve klasik olarak kullanılan yöntemdir (53). Günümüzde yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi (USG) cihazlarının gelişmesi ile daha erken dönemlerde fetusa ait detayların incelenebilmesi mümkün olmaktadır (54).

İnsan fetuslarında dış genital organların gelişimi baş-popo mesafesi (crown-rump lenght; CRL) 50 mm oluncaya kadar (gestasyonun 11. haftası) her iki cinsiyette aynı seyretmektedir. Bu aşamadan sonra dış genitalyada hızlı bir farklılaşma gerçekleşmektedir (55).

Birinci trimesterde fetüsün cinsiyetini belirlemeye yönelik çalışmalar çoğunlukla fetüsün mid-sagittal görüntüsünde yapılmıştır. Bu kesit, birinci trimester rutin ultrasonografide oldukça önemlidir. Fetüsün gestasyonel yaşının belirlenmesini sağlayan CRL, kromozomal ve yapısal anomalilerin değerlendirilmesini sağlayan nukal translusensi (NT) ve nöral tüp defektinin erken dönem değerlendirilmesini sağlayan intrakranial translusensi (İT) ölçümleri bu kesitte yapılmaktadır. İT; dördüncü ventriküle karşılık gelmektedir ve daralması ya da izlenememesi açık nöral tüp defektinin erken dönem indirek bulgusudur (56).

Yapılan çalışmalarda fetal cinsiyet tahmininde farklı yöntemlerin kullanılabileceği gösterilmiştir. ‘Sagittal sign’ olarak adlandırılan yöntemde, mid-sagittal planda CRL ölçümündeki popo noktasından karın cildine çizilen hatla, penis ya da klitorisi gösteren genital tüberkülün uzun aksı doğrultusunda bir hat çizildiğinde bu iki çizgi karın ön duvarı tarafında kesişir. Bu kesişimde küçük açı tarafı fetüsün popo kısmına yönelikse dişi, baş kısmına yönelikse erkek olarak tanımlanır (57). (Şekil 5)



Şekil 6. Sagittal sign (57 no’lu kaynaktan alınmıştır)

Benzer başka bir yöntem Efrat ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Mid-sagittal planda, genital tüberkülden lumbosakral cilt düzlemine çizilen çizgi arasındaki açı 30 dereceden büyükse fetüs erkek, 30 dereceden küçük ya da paralel ise fetüs dişi olarak tanımlanmıştır (58). (Şekil 6). Efrat ve arkadaşları tarafından daha sonra yapılan bir çalışmada ise aynı yöntem kullanılmış ancak açı 10 dereceden küçük ya da paralelse fetüsler dişi olarak tanımlanırken, 30-10 derece arası tanımlanamayan olarak sınıflanmıştır (59).



Şekil 7a. Erkek fetüs

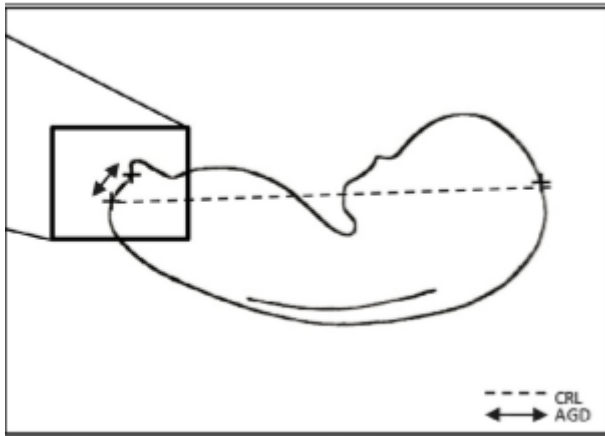
Şekil 7b: Dişi fetüs

(58 no'lu kaynaktan alınmıştır)

2000 yılında Pedreira tarafından tanımlanan yöntemde, fetüs transvers kesitte incelenmiş ve erkek fetüslerde dişi fetüslerden farklı olarak, üç ekojenik odak izlendiği bildirilmiştir. Bu çalışmada; dişi fetüste izlenen iki ekojenik çizginin labialara değil muhtemelen fallusa, erkek fetüsteki iki ekojenik çizginin gelişmekte olan skrotuma ve üçüncü ekojenik odağın ise fallusa karşılık geldiği kabul edilmiştir. Erkek fetüste üçüncü ekojenik odağı daha iyi yakalayabilmek için, iki ekojenik çizgi

görüldükten sonra, aynı açıyla fetüsün baş tarafına doğru transdüserin hareket ettirilmesi gerekmektedir (60).

Daha yeni çalışmalarda erkek ve dişi fetüslerin anogenital uzunlukları arasındaki farktan yararlanarak cinsiyet tahmini yapılabileceği gösterilmiştir. Anogenital uzunluk, fetüsün kaudal ekstremitesi ile genital tüberkül tabanı arasındaki mesafe olarak tanımlanmaktadır ve bu mesafe cinsiyet ve testosteron bağımlıdır (61). Bu yöntem; birinci trimesterda fetal cinsiyet tayini amacıyla ilk kez Arfi ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Mid-sagittal planda fetüs nötral pozisyonda yatarken ölçüm yapılmıştır. (62). (Şekil-7)



Şekil 8. AGU ölçümü (62 no’lu kaynaktan alınmıştır)

2.4.Fetal Cinsiyet Tayini Endikasyonları

2.4.1.X’e Bağlı Hastalıklar

Ebeveynlerden biri ya da her ikisini ilgilendiren tek gen hastalıkları fetüse kalıtım açısından önemlidir. Tek gen hastalıkları; otozomal dominant, otozomal resesif, X’e ya da Y’ye bağlı tek gen hastalıklarını içermektedir. X’e bağlı hastalıkların büyük bir

grubu resesiftir. X'e bağı resesif hastalık taşıyıcısı olan bir kadının erkek çocuklarının %50 si hasta olarak doğacakken, kız çocuklarının %50 si taşıyıcı olacaktır. X'e bağı resesif hastalık geni taşıyan erkeklerin büyük çoğunluğu hastadır. Bu erkeklerin erkek çocukları hastalıktan etkilenmezler. X'e bağı dominant hastalıklar (vitamin d dirençli rikets, inkontinentia pigmenti gibi) genellikle kadınları etkilemektedir çünkü erkeklerde ölümcül seyretme eğilimindedir. Bunun tek istisnası Frajil X sendromudur. Y'ye bağı hastalıklar oldukça nadirdir ve kemik gelişimi ve spermatogenezi etkiler (42). Bu bilgiler ışığında X'e bağı hastalık riski taşıyan fetüslerde cinsiyet tayini önem kazanmaktadır.

En yaygın görülen X e bağı resesif hastalıklar Hemofili A ve B, Duchenne ve Becker muskuler distrofiler ve renk körlüğüdür.

2.4.2. Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH)

Adrenal kortizol biyosentezindeki enzim defektlerinden kaynaklanan, otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır. Vakaların %90'ından fazlasında 21-hidroksilaz enzimi eksiktir. Daha az görülen nedenleri 11-beta-hidroksilaz ve 3-beta-hidroksisteroiddehidrogenaz enzim eksiklikleridir. Enzim eksiklikleri nedeniyle kortizol düzeyi düşüktür ve bu durum ACTH salınımını uyarak adrenal hiperplaziye sebep olmaktadır. Enzim bloklarına yakın olan steroid hormonlar alternatif metabolik yollara yönelir ve bunun sonucunda da androjen artışı izlenmektedir (6).

KAH; klasik(şiddetli) ve klasik olmayan(hafif ve ya geç başlangıçlı) form olarak ikiye ayrılır. Klasik form ise tuz kaybettiren ve basit virilizan olarak, aldosteron eksikliğinin derecesine göre belirlenen iki alt gruba ayrılır (63).

KAH, 46-XX genotipli dişi fetüslerde belirsiz dış genitalyanın en sık sebebidir. Karakteristik bulgular; büyümüş klitoris, kısmen birleşmiş labia majoralar ve ayrılmış üretra ve vajen yerine ortak bir ürogenital sinüs varlığıdır (63). İç genital organlar normaldir.

Klasik KAH tanısı çok yüksek serum 17-OH-progesteron seviyeleri ile koyulur. Beklendiğı gibi tuz kaybettiren formda 17-OH-progesteron seviyeleri daha yüksektir(64). Daha hafif vakalarda ve klasik olmayan KAH da serum 17-OH-progesteron seviyeleri normal olabilir, bu durumda ACTH stimölasyon testi ile tanı koyulur. Genetik inceleme ile tanı doğrulanabilir (65).

Her iki ebeveynin de taşıyıcı olması durumunda her 8 fetüsten yalnızca 1 tane dişi fetüs etkilenmektedir. Fetüsün KAH açısından risk altında olduğı tüm kadınlara, erken birinci trimesterde fetal genital virilizasyonu önlemek amacıyla medikal tedavi verilmelidir(66). Bu noktada etkilememiş 7 fetüsün gereksiz yere steroide maruziyeti bazı etik problemleri beraberinde getirmektedir çünkü prenatal tedavinin uzun dönem güvenilirliğı konusunda veriler yeterli değildir(67). Hayvan çalışmaları, prenatal deksametozan maruziyetinin somatik büyümeyi, kan basıncı düzenlenmesini ve beyin gelişimini bozabildiğini göstermiştir (68).

KAH riski taşıyan fetüslerde deksametazon ile prenatal tedavi 1980'lerin ortalarında beri uygulanmaktadır ve etkilenmiş dişi fetüsün virilizasyonu başarılı bir şekilde engellenmektedir. Tedavi gebelik tanısı koyulduğı anda başlamalı, prenatal tanı testleri ile erkek cinsiyet ya da etkilenmemiş dişi fetüs belirlendiğinde kesilmeli, etkilenmiş dişi fetüs varlığında ise doğuma kadar devam etmelidir (69).

2.4.3.Diğer

İkiz gebeliklerde sonografik olarak farklı cinsiyetlerin belirlenmesi dizogositeyi gösterir. Bunun bilinmesi monozigotik ikiz gebeliklerin ciddi bir komplikasyonu olan ikizden ikize transfüzyon sendromunun (twin to twin transfusion syndrom; TTTS) dışlanması açısından oldukça önemlidir (70)



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız prospektif tasarlanmış olup, çalışma için Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmış ve etik kurul onay belgesi ekte sunulmuştur. Çalışmaya; Şubat 2017 – Haziran 2017 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Perinatoloji Bilim Dalı'na birinci trimester tarama testi amacıyla başvuran hastalardan, 18-49 yaş arası, gönüllü, tekil gebeliği olan, sigara kullanmayan, ek hastalığı olan ve olmayan 217 gebe dahil edilmiştir. Sigara kullanan gebeler, çoğul gebelikler ve tespit edilen fetal anomali varlığında hasta çalışmaya dahil edilmemiş, ilerleyen haftalarda fetal anomali tespit edilmesi halinde ise çalışmadan çıkarılmıştır.

3.1. Kullanılan Yöntemler

Birinci trimesterda fetüsün değerlendirilmesinde midsagital görüntü oldukça önemlidir. Doğru CRL, NT, İT ölçümü gibi tüm değerli ölçümler bu planda yapılmaktadır. Fetal pozisyonun uygun olduğu durumlarda bu planda yapılan ölçümlerle doğru bir anomali taraması ve erken saptanan anomalilerin belirlenmesi mümkündür. Bizim çalışmamızda değerlendirdiğimiz AGU ve GTU da midsagital planda kolayca değerlendirilebilmektedir. Tüm bu ölçümlerin doğruluğu için midsagital planda ölçüm yapıldığından emin olunması gerekmektedir. Transabdominal USG sırasında uygun fetal pozisyonun elde edilememesi durumunda transvajinal USG de uygulanabilmektedir, ancak biz çalışmamızı transabdominal yol ile sınırlandırdık ve uygun fetal pozisyonun elde edilemediği durumlarda ölçümler birkaç saat ya da birkaç gün içinde tekrarladık.

Çalışmamızda; 11 ile 13 hafta 6 gün arası gebeliği olan ve birinci trimester tarama testi yapılan 217 gebede, transabdominal USG’de fetüsün midsagital görüntüsü elde edilerek AGU ve GTU ölçüldü. Daha önce yapılmış çalışmalarda belirlenen sınır değere göre (AGU 4,8 mm den küçük ölçülenler kız, eşit ve ya büyük ölçülenler ise erkek) cinsiyet tahmininde bulunuldu.

AGU; fetüs doğal pozisyonunda yatarken (hiperfleksiyon ya da hiperakstansiyonda değil), midsagital planda, kaudal kaliper CRL ölçümündeki gibi, genital kaliper ise genital tüberkül tabanına yerleştirilerek ölçüldü. GTU ise aynı planda, genital tüberkül tabanı ile ucu arasına kaliperler yerleştirilerek ölçüldü. Ölçümler tek operatör tarafından yapıldı ve Voluson P8 cihazı kullanıldı.



Şekil 9. AGU ve GTU ölçümü

Tarama testi kanıyla beraber ek olarak; maternal androjen düzeylerinin bahsedilen ölçümlere etkisini değerlendirmek amacıyla; serum ST, TT, DHEAS ve AD düzeyleri bakıldı. Hastaya çalışma nedeniyle ek invaziv girişim (kan alma) uygulanmadı.

Fetüsün kesin cinsiyeti ikinci trimester USG ile belirlendi. Çalışma sonucunda başlangıçta yapılan cinsiyet tahminleri ile kesin cinsiyetler karşılaştırıldı. Daha sonra ise çalışmamızın sonuçlarına göre yeni bir sınır değeri belirlendi (5,02 mm ve altı dişi) ve bu değere göre cinsiyet tahminleri yeniden belirlenerek doğruluğu analiz edildi.

Çalışmada α değeri 0,05 alınarak; literatürde AGU için belirlenen sınır değeri (4,8 mm) ile bizim çalışmamızın sınır değeri (5,02 mm) karşılaştırıldı. Toplamda ulaşılan 217 gebe üzerinden çalışmanın ‘power analizi’ yapıldığında sonuç %90,3 bulundu.

3.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesi, SPSS for Windows 20.0, (Statistical Package of Social Science) paket programı kullanılarak istatistiksel olarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler için, sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma kullanıldı. Örnekleme alacağımız verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Elde edilen sonuçlara göre verilerin istatistiksel olarak normal dağılım gösterdiği belirlendi ($p < 0,05$). Cinsiyete göre karşılaştırma için Independent t testi, varyansların eşit olup olmadığı Levene testi ile değerlendirildi. Parametrik analizlerde Pearson korelasyon, regresyon ve ROC analizleri yapıldı. Haftalara göre yapılan analizlerde nonparametrik analizler için Mann Whitney U, Kruskal-Wallis, ki-kare, Spearman korelasyon analizleri yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Araştırmaya katılan bayanların yaş ortalaması $28,37 \pm 5,19$ (min 18-max43 yaş)'dur. Kilo $62,69 \pm 11,38$ (min 46- max 99)'dır. Boy uzunluğu $162,08 \pm 5,84$ (min 148-max 177cm)'tür.

Kadınların %67'sinin (144 kadın) herhangi bir hastalığı bulunmamaktadır.

Fetüslerin 120'sinin kesin cinsiyeti dişi olup, bunların 11. haftada olanlar 13; 12. haftada olanlar 80; 13. haftada olanlar 27 tane dir.

Fetüslerin 97'sinin kesin cinsiyeti erkek olup, bunların 11. haftada olanlar 19; 12. haftada olanlar 62; 13. haftada olanlar 16 tane dir.

4.2. İstatistiksel Bulgular

4.2.1. AGU ve GTU'nun cinsiyete göre farkı

AGU ve GTU'na göre kız ve erkek arasında fark olup olmadığı 11-13 hafta 6 gün arası için independent sample t testi kullanılmıştır. Verilerin analizinde öncelikle varyansların eşit olup olmadığı Levene testi ile değerlendirilerek, AGU'da varyansların eşit olmadığı, GTU'da ise eşit olduğu görülmüştür. Yapılan analiz sonuçları Tablo 1 de yer almakta olup, elde edilen sonuçlara göre AGU ve GTU açısından kız ve erkek cinsiyet arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark olduğu belirlenmiştir ($p < 0,001$). Buna göre kızların AGU ve GTU değerleri istatistiksel olarak erkeklerin değerlerinden daha düşüktür.

11. haftada kız ve erkek cinsiyetine göre değişkenler AGU ve GTU açısından cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmemiştir ($p>0,05$).

12. haftada değişkenler arasında cinsiyete göre fark olup, AGU ve GTU'nun cinsiyete göre istatistiksel olarak ileri derecede farklı olduğu belirlenmiştir ($p<0,001$).

13. haftada AGU'nun cinsiyete göre istatistiksel olarak ileri derecede farklı olduğu ($p<0,001$), GTU'nun da cinsiyete göre istatistiksel olarak farklı olduğu ($p<0,05$) belirlenmiştir.

Tablo 1. Cinsiyete göre AGU ve GTU ölçümleri

	Kesin cinsiyet		P
	Kız Mean± SD (mm)	Erkek Mean± SD (mm)	
Tüm grup	N:120	N:97	
AGU	4,49±0,69	5,62±1,31	p=0,0001
GTU	2,62±0,62	3,08±0,80	p=0,0001
11. GH	N:13	N:19	
AGU	4,01±0,55	4,33±0,74	p=0,318
GTU	2,61±0,46	2,43±0,56	p=0,234
12. GH	N:80	N:62	
AGU	4,47±0,65	5,58±0,97	p=0,0001
GTU	2,59±0,63	3,11±0,59	p=0,0001
13. GH	N:27	N:16	
AGU	4,77±0,74	7,31±1,18	p=0,0001
GTU	2,72±0,69	3,79±1,11	p=0,002

4.2.2. Kesin Cinsiyeti Belirlemede AGU ve GTU Değerlerinin Etkisi

AGU'nun; standardize edilmiş Beta katsayısına göre cinsiyeti belirleme üzerine etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu (β : 0,61; $p<0,001$) görülmüştür. GTU'nun ise cinsiyeti belirleme üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi yoktur ($p>0,05$).

Cinsiyet tahmininde AGU ve GTU değerlerinin sınır değerlerini belirlemek amacıyla ROC analizi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre cinsiyeti öngörmede AGU'un sınır bir değeri bulunmadığı (AUC: 0,23; %95 GA: 0,16-0,30) görülmüştür. Benzer olarak cinsiyeti öngörmede GTU'nun da sınır bir değeri bulunmadığı (AUC: 0,33; %95 GA: 0,26-0,40) görülmüştür.

4.2.3. Kesme noktası 4,8 mm ye göre tahmini cinsiyet bulguları

4,8 mm'yi (4,8 mm ve üstü erkek olarak kabul edilmiş) sınır değer kabul ederek yapılan fetal cinsiyet tahminleri, ikinci trimester USG ile belirlenen kesin fetal cinsiyet ile karşılaştırıldı. Bu karşılaştırma sonucu elde edilen veriler Tablo 2'de verildi.

Yöntemin duyarlılığı erkeklerin ne kadarını doğru tahmin ettiğine, özgüllüğü kızların ne kadarını doğru tahmin ettiğine, pozitif prediktif değeri (PPV) erkek tahmin edilenlerin ne kadarının gerçekten erkek olduğuna, negatif prediktif değeri (NPV) ise dişi tahmin edilenlerin ne kadarının gerçekten dişi olduğuna göre hesaplandı.

Tüm çalışma grubunda tahmini cinsiyet ile kesin cinsiyet arasında anlamlı ilişki olup olmadığı ki kare testi ile analiz edildi. Elde edilen verilere göre kesin cinsiyet ile tahmini cinsiyet arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi (Ki kare =36,34; $p<0,001$).

11.haftada toplam 32 hasta bulunmaktaydı ve bu haftada kesin cinsiyet ile tahmini cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkili bulunmadı (Ki kare 2,57; $p>0,05$).

12. haftada toplam 142 hasta bulunmaktaydı ve kesin cinsiyet ile tahmini cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkili bulundu (Ki kare 30,94; $p<0,001$).

13. haftada toplam 43 hasta bulunmaktaydı ve kesin cinsiyet ile tahmini cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkili bulundu (Ki kare 13,65; $p<0,001$).

Tablo 2. AGU için 4,8 mm sınır değere göre fetal cinsiyet tahmini verileri

		Kesin cinsiyet		Toplam
		Kız	Erkek	
Tahmini cinsiyet Tüm grup	Kız	84	28	112
	Erkek	36	69	105
	Toplam	120	97	217
Tahmini cinsiyet 11. GH	Kız	12	13	25
	Erkek	1	6	7
	Toplam	13	19	32
Tahmini cinsiyet 12. GH	Kız	57	15	72
	Erkek	23	47	70
	Toplam	80	62	142
Tahmini cinsiyet 13. GH	Kız	15	0	15
	Erkek	12	16	28
	Toplam	27	16	43

Tablo 3. AGU 4,8 mm sınır değeri için yöntemin cinsiyet tahminindeki başarısı

	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk	PPV	NPV
Tüm grup	%69	%70	%71	%66	%75
11. GH	%32	%92	%56	%86	%48
12. GH	%76	%71	%73	%61	%79
13. GH	%100	%56	%72	%57	%100

4.2.4. 11.hafta dışlandıktan sonra kesin cinsiyeti belirlemede AGU ve GTU

Değerlerinin Etkisi

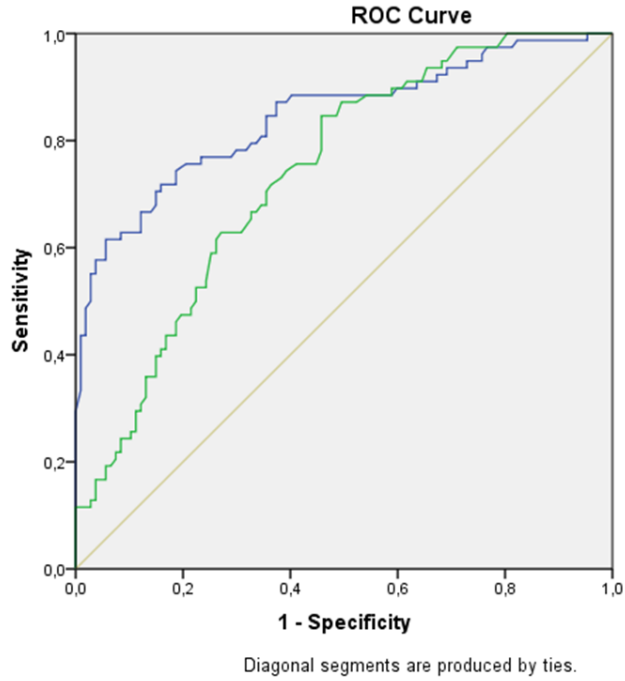
12. ve 13. Haftalarda yer alan verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Simirnov analizi ile analiz edilmiş olup 185 verinin normal dağıldığı belirlenmiştir ($p<0,05$).

Kesin cinsiyet üzerinde AGU ve GTU'nun etkisini belirlemek amacıyla regresyon analizi yapılmıştır. Buna göre AGU ve GTU değişkelerinin cinsiyet belirlemede etkisinin %59 olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($F:48,77$; $p<0,001$).

Standardize edilmiş Beta katsayısına göre AGU'un cinsiyeti belirleme üzerine anlamlı etkisi olduğu (β : 0,54; $p<0,001$). GTU'nun ise cinsiyet üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

12 hafta ve üstü fetüslerde cinsiyet tahmininde AGU ve GTU değerlerinin sınır değerlerini belirlemek amacıyla ROC analizi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre cinsiyeti öngörmeye AGU'un bir etkisi olduğu, tabloda eğri altında kalan alanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu (AUC: 0,85; %95 GA: 0,79-0,91) görülmüştür. ROC eğrisi analizinde erkek ve dişi fetüsleri ayırt etmede AGU için en iyi kesme noktasının; %77 duyarlılık ve %76 özgüllük ile 5,02 mm olduğu bulunmuştur.

Benzer olarak cinsiyeti öngörmeye GTU'nun da az da olsa bir etkisi olduğu, tabloda eğri altında kalan alanın istatistiksel olarak çok anlamlı bir etkisi olmadığı (AUC: 0,74; %95 GA: 0,67-0,81) görülmüştür.



Grafik 1. 12 hafta ve üstü fetüslerde AGU ve GTU değerleri için ROC analizi

4.2.5. Kesme noktası 5,02 mm olarak alındıktan sonra tahmini cinsiyet bulguları

AGU için yeni sınır değer olan 5,02 mm belirlendikten sonra, bu değere göre tahmini cinsiyet ile kesin cinsiyetler karşılaştırıldı. Bulgular tablo 4 ve 5'te verilmiştir.

Tablo 4. AGU için 5,02 mm sınır değere göre fetal cinsiyet tahmini verileri

		Kesin cinsiyet		
		Kız	Erkek	Toplam
Tahmini cinsiyet Tüm grup	Kız	95	33	128
	Erkek	25	64	89
	Toplam	120	97	217
Tahmini cinsiyet 11. GH	Kız	13	15	28
	Erkek	0	4	4
	Toplam	13	19	32
Tahmini cinsiyet 12. GH	Kız	64	18	82
	Erkek	16	44	60
	Toplam	80	62	142
Tahmini cinsiyet 13. GH	Kız	18	0	18
	Erkek	9	16	25
	Toplam	27	16	43

Tablo 5. AGU 5,02 mm sınır değeri için yöntemin cinsiyet tahminindeki başarısı

	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk	PPV	NPV
Tüm grup	%66	%79	%73	%72	%74
11. GH	%21	%100	%53	%100	%46
12. GH	%71	%80	%76	%73	%78
13. GH	%100	%67	%79	%64	%100

Tablo 6. Tüm çalışma grubunda 4,8 mm ve 5,02 mm sınır değerlerinin karşılaştırması

	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk	PPV	NPV
4,8 mm	%69	%70	%71	%66	%75
5,02 mm	%66	%79	%73	%72	%74

Tablo 7. 12 hafta ve üstü fetüslerde 4,8 mm ve 5,02 mm sınır değerlerinin karşılaştırması

	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk	PPV	NPV
4,8 mm	%81	%67	%73	%64	%83
5,02 mm	%77	%76	%76	%70	%82

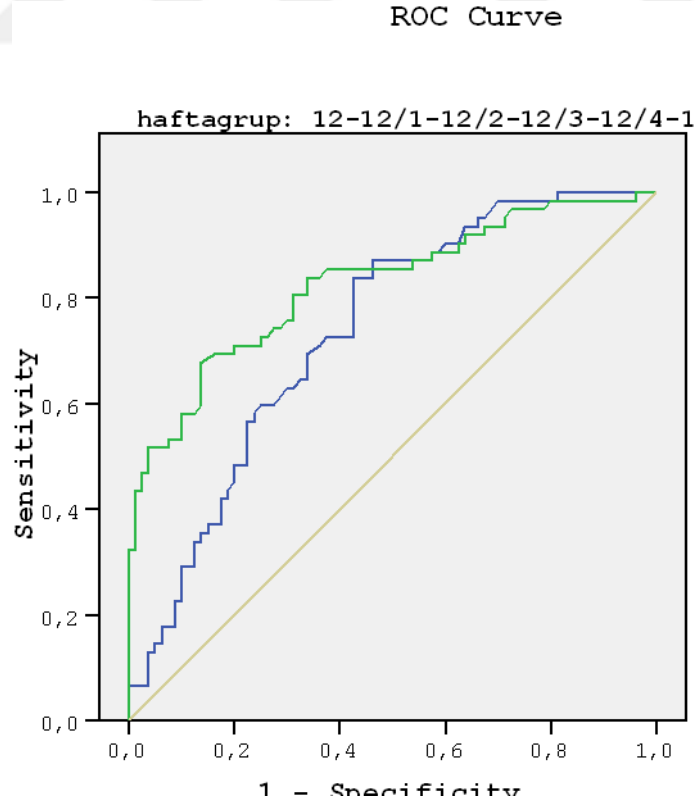
4.2.6. Gebelik haftalarına göre AGU için sınır değeri belirlenmesi

Çalışma grubu 11,12 ve 13.haftalar olarak gruplandırıldıktan sonra her haftada AGU için sınır değeri belirlenmesi planlandı. Bu amaçla gruplara kendi içinde ROC analizi yapıldı.

11. haftada cinsiyet tahmininde AGU değerinin sınır değerini belirlemek amacıyla ROC analizi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre cinsiyeti öngörmeye AGU'nun

(AUC: 0,65; %95 GA: 0,40-0,81) etkisinin olmadığı, tabloda eğri altında kalan alanın istatistiksel olarak çok anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür.

12. Haftada cinsiyet tahmininde AGU değerinin sınır değerini belirlemek amacıyla ROC analizi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre cinsiyeti öngörmede AGU'nun etkisinin olduğu, tabloda eğri altında kalan alanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu (AUC: 0,83; %95 GA: 0,76-0,90) görülmüştür.. Sınır değerin belirlenmesi için Coordinates of the Curve tablosundan verilerin Sensitivity ve 1-Specificity değerleri incelenerek, kesme noktası 4,88 mm bulunmuştur (duyarlılık:%79; özgülük:%74). GTU için ise eğri altında kalan alanın çok anlamlı bir etkisi olmadığı (AUC: 0,74; %95 GA: 0,66-0,82) görülmüştür (Grafik 2). 12.haftada bu sınır değere göre bulgular Tablo 8 ve 9'da verilmiştir.



Grafik 2. 12. Haftada AGU ve GTU için ROC analizi

Tablo 8. 12. haftada AGU için 4,88 mm sınır değere göre bulgular

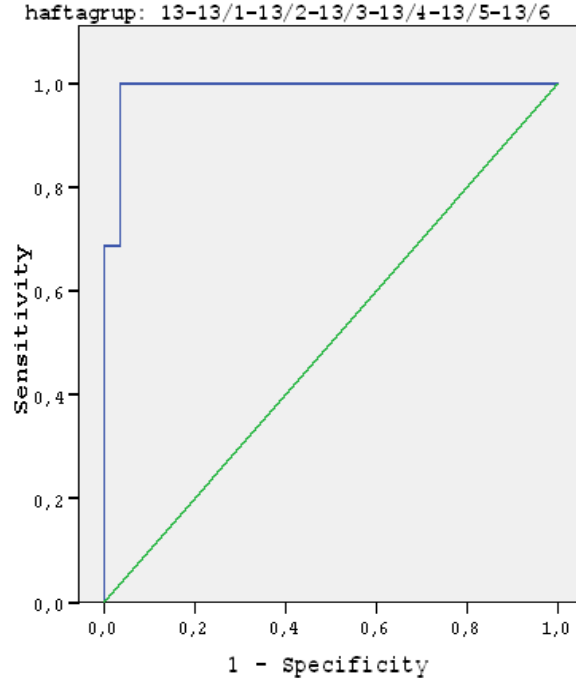
		Kesin cinsiyet		Toplam
		Kız	Erkek	
Tahmini cinsiyet	Kız	59	13	72
	Erkek	21	49	70
	Toplam	80	62	142

Tablo 9. 12.haftada AGU için 4,88 mm sınır değerine göre yöntemin başarısı

12. GH	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk	PPV	NPV
	%79	%74	%76	%70	%82

13.haftada cinsiyet tahmininde AGU ve GTU değerlerinin sınır değerlerini belirlemek amacıyla ROC analizi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre cinsiyeti öngörmekte AGU'nun bir etkisi olduğu, tabloda eğri altında kalan alanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu (AUC: 0,98; %95 GA: 0,90-0,96) görülmüştür. Sınır değerin belirlenmesi için Coordinates of the Curve tablosundan verilerin Sensitivity ve 1-Specificity değerleri incelenerek, kesme noktası 5,88 bulunmuştur .(duyarlılık: %100; özgüllük: %96) . GTU için ise tabloda eğri altında kalan alanın istatistiksel olarak çok anlamlı bir etkisi olmadığı (AUC: 0,79; %95 GA: 0,65-0,93) görülmüştür (Grafik 3). 13.haftada bu sınır değere göre bulgular Tablo 10 ve 11'de verilmiştir.

ROC Curve



Grafik 3. 13. Haftada AGU için ROC analizi

Tablo 10. 13.haftada AGU 5,88 mm sınır değere göre bulgular

		Kesin cinsiyet		
		Kız	Erkek	Toplam
Tahmini cinsiyet	Kız	26	0	26
	Erkek	1	16	17
Toplam		27	16	43

Tablo 11. 13. haftada AGU 5,88 mm sınır değerini için yöntemin başarısı

13. GH	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk	PPV	NPV
	%100	%96	%98	%94	%100

12. ve 13. haftalarda cinsiyet tahmininde AGU ile GTU değerlerinin toplamının sınır değerlerini belirlemek amacıyla ROC analizi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre cinsiyeti öngörmede AGU ve GTU toplamının bir etkisi olduğu, tabloda eğri altında kalan alanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu (AUC: 0,85; %95 GA: 0,79-0,90) görülmüştür. Sınır değerin belirlenmesi için Coordinates of the Curve tablosundan verilerin Sensitivity ve 1-Specificity değerleri incelenerek, kesme noktası 7,89 mm bulunmuştur.

Tablo 12. 12 hafta ve üstü AGU-GTU toplamı için 7,89 mm sınır değere göre bulgular

		Kesin cinsiyet		Toplam
		Kız	Erkek	
12 ve 13. GH Tahmini cinsiyet	Kız	82	18	100
	Erkek	25	60	85
	Toplam	107	78	185

Tablo 13. 12 hafta ve üstü AGU-GTU toplamı için 7,89 mm sınır değere göre yöntemin başarısı

12 ve 13. GH	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk	PPV	NPV
	%77	%77	%77	%71	%82

Bu bulgular sonucunda tek başına AGU için yapılan cinsiyet tahminleriyle, AGU-GTU toplamının çok yakın sonuçlar verdiği görüldü.

4.2.7. Genital tüberkül açısına göre cinsiyet tahmini

Mid-sagital planda AGU ve GTU ölçülürken genital tüberkül açısının da değerlendirilebilmesi sebebiyle; karşılaştırma amacıyla cinsiyet tahmininde ikinci yöntem olarak kullanılmıştır. Daha önce yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen

verilere göre açısı > 30 derece olanlar erkek, açısı < 30 derece ya da paralel olanlar ise dişi olarak sınıflanmıştır.

GT açısına göre tahmini cinsiyet ile kesin cinsiyet arasında anlamlı ilişki olup olmadığı ki kare testi ile analiz edilmiştir. Elde edilen verilere göre kesin cinsiyet ile açısıya göre cinsiyet arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($\chi^2=102,09$; $p<0,001$).

11.haftada Ki kare 3,50; $p>0,05$ istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkili bulunmamıştır.

12.haftada Ki kare 85,29; $p<0,001$ istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkili bulunmaktadır.

13.haftada Ki kare 21,81; $p<0,001$ istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkili bulunmaktadır.

Tablo 14. Genital tüberkül açısına göre fetal cinsiyet tahmini verileri

		Kesin cinsiyet		Toplam
		Kız	Erkek	
Tahmini cinsiyet Tüm grup	Kız	111	25	136
	Erkek	9	72	81
	Toplam	120	97	217
Tahmini cinsiyet 11. GH	Kız	11	10	21
	Erkek	2	9	11
	Toplam	13	19	32
Tahmini cinsiyet 12. GH	Kız	77	13	90
	Erkek	3	49	52
	Toplam	80	62	142
Tahmini cinsiyet 13. GH	Kız	23	2	25
	Erkek	4	14	18
	Toplam	27	16	43

Tablo 15. Genital tüberkül açısına göre cinsiyet tahmininin başarısı

	Toplam	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk	PPV	NPV
Tüm grup	217	%74	%92,5	%84	%89	%82
11. GH	32	%47	%85	%63	%82	%52
12. GH	142	%79	%96	%89	%94	%86
13. GH	43	%87	%85	%91	%78	%92

4.2.8.Cinsiyete göre hormon seviyeleri

Fetüslerin kesin cinsiyetlerine göre hormon seviyeleri arasındaki farkı analiz etmek için independent sample t testi kullanılmıştır. Verilerin analizinde öncelikle varyansların eşit olup olmadığı Levene testi ile değerlendirilerek, varyansların eşit olduğu görülmüştür. Yapılan analiz sonuçları Tablo 16’te yer almakta olup, elde edilen sonuçlara göre hormonlar açısından kız ve erkek cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 16. Fetal cinsiyete göre maternal hormon seviyeleri

	Fetal Cinsiyet		P
	Kız Mean± SD	Erkek Mean± SD	
ST (pg/ml)	1,24±0,54	1,23±0,50	p=0,955
TT (ng/ml)	0,50±0,29	0,49±0,26	p=0,686
DHEAS (mcg/dl)	157,17±92,23	156,08 ±76,14	p=0,926
AD (ng/ml)	0,94±,59	0,93±0,46	p=0,887

Kızların ve erkeklerin 11, 12, ve 13. gebelik haftalarına göre hormon seviyeleri arasında fark olup olmadığı Kruskal Wallis testi ile analiz edilmiştir. Yapılan analize göre kız ve erkek fetüsler için istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmemiştir ($p>0,05$).

ST, TT, DHEAS ve AD hormonlarının kesin cinsiyet ile ilişkili olup olmadığı Spearman korelasyon analizi ile analiz edilmiş olup, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$).

Hormonların AGU ve GTU ile ilişkili olup olmadığı pearson korelasyon analizi ile değerlendirilmiş olup; AGU ile GTU arasında istatistiksel olarak orta düzeyde anlamlı ilişki bulunduğu ($r: 0,60$; $p<0,001$), ancak hormonlarla ilişkisinin bulunmadığı belirlenmiştir.

11, 12 Ve 13 haftalara göre kız ve erkekler için hormonların AGU ve GTU ile ilişkili olup olmadığı spearman analizi ile ayrı ayrı analiz edilmiştir.

Elde edilen verilere göre, 11. Haftada kızlar için AGU ve GTU ile hormon düzeyleri arasında ilişki bulunmazken ($p>0,05$); 12. Haftada kızlar için AGU ile androstenedoinun ($r: 0,23$; $p<0,05$) düşük düzeyde ilişkili olduğu belirlenmiştir. Son hafta olan 13. Haftada ise kızların değişkenlerle herhangi bir ilişkisinin olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$).

Yapılan analize göre erkek çocukların 11. Ve 13. haftada AGU ve GTU ile hormon düzeyleri arasında ilişkisi bulunmazken ($p>0,05$); 12. Haftada AGU'nun AD ile ($r:-0,48$; $p<0,001$) orta düzeyde ilişkisi bulunmaktadır.

5. TARTIŞMA

Gebeliğin erken dönemlerinde dış genital organların görünümü fetüsün cinsiyetini ayırt etmede yardımcı değildir (71). Birinci trimesterde USG ile cinsiyet tayini amacıyla pek çok yöntem tanımlanmıştır. AGU ölçümü de fetal cinsiyet tayini amacıyla son yıllarda tanımlanmış bir yöntemdir. AGU ve GTU, gebeliğin ilerleyen haftalarıyla beraber belirgin olarak cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Fowler ve arkadaşlarının çalışmasında; erkeklerin AGU'yu dişilerinkinden, 11-13. haftalarda 1.4, 14-16. haftalarda 1.8 ve 17-20. haftalarda 2 kat daha uzun bulunmuştur (72). Ancak birinci trimesterde, dış genital organ farklılaşması yeni başladığında, bu uzunlukların cinsiyet tayinindeki yeri de kısıtlıdır.

İnsan fetüslerinde AGU ölçümlerinin kullanıldığı sadece birkaç çalışma bulunmaktadır. AGU ile ilgili daha çok hayvan çalışmaları ya da yenidoğan ve erişkin çağlardaki ölçümlerin değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur. Ayrıca bu uzunluklar fetal androjen aktivitesinin de dolaylı bir göstergesidir. Hayvan çalışmalarında, hormonal aktif ajanların etkilerinin ve fetal androjen aktivitesinin değerlendirilmesinde AGU rutin olarak kullanılmaktadır (73). AGU, antiandrojenik etkili ajanlara bağlı olarak da değişebilir ve diğer androjen duyarlı sonuçları öngörmede kullanılabilmektedir (74). Artmış androjen konsantrasyonları, artmış AGU'a ve bundan dolayı da erkeklerin dişilerden daha uzun AGU'a sahip olmasına neden olmaktadır (75). Hayvanlarda intrauterin ya da laktasyon döneminde antiandrojenlere maruziyetin kısalmış AGU ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (76,77). Hayvanlarda AGU, intrauterin androjen maruziyetinin hayat boyu ölçülebilen bir göstergesiyken, insanlarda bu hipotezi güçlendirebilmek için daha fazla insan çalışmasına ihtiyaç vardır (78). Maskülinizasyon penceresini (MPW) daha iyi tanımlayabilmek için bu konuda hayvan çalışmaları yapılmaya devam edilmektedir(79).

Maskülinizasyon penceresi; testis farklılaşmasından sonra hızla başlayan (8-14 gestasyonel haftalar), özellikle insanlarda bu dönemde direk olarak ölçümü çok zor olan fetal androjen aktivitesi ile erkek yönünde farklılaşmanın gerçekleştiği dönemdir. AGU, maskülinizasyon penceresindeki androjen aktivitesinin değerlendirilmesini sağlayan indirek ölçümdür (80). Dean ve arkadaşlarının çalışmasında; yüksek doz DHT'a maruz bırakılan dişi ratlarda Wolff kanallarının regrese olmadığı görülmüştür (81). Gene hayvan çalışmalarından elde edilen verilerde; bu dar maskülinizasyon penceresindeki androjen maruziyetinin doğum sonrası maruziyete göre, dış genital uzunluklar üzerinde daha önemli etkisi olduğu gösterilmiştir (82).

Bizim çalışmamızda AGU ve GTU'nun birinci trimesterde dişi ve erkek fetüsler arasında farklı olup olmadığı değerlendirildi. Tüm çalışma grubu göz önüne alındığında her iki ölçümünde cinsiyetler arası farklı olduğu görüldü. Ancak alt gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde, 11.haftada istatistiksel anlamlı bir fark belirlenmedi. Dış genital organ farklılaşmasının henüz yeni başladığı bu dönemde anlamlı bir fark saptanmaması beklenen bir durum olarak yorumlandı. Diğer iki grupta ise hem AGU hem de GTU'nun cinsiyetler arası istatistiksel anlamlı düzeyde farklı olduğu bulundu. Elde edilen verilerde; 11.haftada erkek ve dişi fetüslerde GTU'nun nerdeyse aynı olduğu, ilerleyen haftalarla birlikte bu uzunluğun dişilerde aynı boyutlarda kalırken erkeklerde belirgin olarak uzadığı izlendi. Her iki uzunluğun cinsiyeti belirleme üzerine etkisi olup olmadığına bakıldığında ise; AGU'nun cinsiyeti belirleme üzerinde anlamlı etkisi olduğu ($p<0,001$), GTU'nun ise cinsiyeti belirleme üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı ($p>0,05$) görüldü.

2016 yılında Arfi ve arkadaşları tarafından, birinci trimesterde fetal AGU ölçümü ile cinsiyet belirlenmesi üzerine ilk çalışma yapılmıştır. Arfi ve arkadaşlarının

çalışmasında; 310 adet, 11-13 hafta 6 gün arası, tekil gebelikler incelenmiş ve AGU ölçülmüştür. Arfi'nin çalışmasında doğum sonrası 300 yeni doğan bilgisine ulaşılabilmiş, cinsiyet teyit edildikten sonra erkek ve dişi fetüslerin ayrımı için bir sınır değeri belirlenmiştir. Sınır değeri AGU için 4,8 mm bulunmuştur. Bu sonuca göre; AGU 4,8 mm ve üstü olan fetüsler erkek, bu değerin altında olan fetüsler ise dişi olarak gruplandırılmış ve doğum sonrası teyit edilen cinsiyetle karşılaştırılarak yöntemin başarısı değerlendirilmiştir. Bu yöntemi kullanarak erkeklerin %87'si (duyarlılık), kızların %89'u (özgüllük) doğru tanımlanmıştır. Yöntemin pozitif prediktif değeri (erkek olarak tanımlanan fetüslerin ne kadarı gerçekten erkek) %91, negatif prediktif değeri (dişi olarak tanımlanan fetüslerin ne kadarı gerçekten dişi) ise %85 bulunmuştur (62).

Bu çalışmada, Arfi ve arkadaşlarının AGU için bulduğu sınır değeri kullanılarak cinsiyet tahmininde bulunuldu ve sonuçlar değerlendirildi. Tüm çalışma grubunda duyarlılık %69, özgüllük %70, PPV %66, NPV %75 bulundu ve Arfi'nin çalışmasının sonuçlarına göre başarı oranının düşük olduğu görüldü.

Arfi ve arkadaşlarının çalışmasında, çalışma grubu gestasyonel haftalara göre 3 alt gruba ayrılarak (12 hafta ve altı, 12 hafta 1 gün-13 hafta arası ve 13 hafta 1 gün ve üstü) alt gruplar kendi içinde tekrar değerlendirilmiştir. 12 hafta ve altı grupta duyarlılık %66, özgüllük %100, pozitif prediktif değeri %100, negatif prediktif değeri % 67; 12 hafta 1 gün 13 hafta arası grupta duyarlılık %91, özgüllük %91, pozitif prediktif değeri %92, negatif prediktif değeri %89.8; 13 hafta 1 gün ve üstü grupta ise duyarlılık %100, özgüllük %64, pozitif prediktif değeri %70, negatif prediktif değeri %100 bulunmuştur (62).

Bizim çalışmamızda da, çalışma grubu gestasyonel haftalara göre üç alt gruba bölünerek sonuçlar kendi içinde değerlendirildi.

11.haftada, 4,8 mm sınır değere göre tahmini cinsiyet ile kesin cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$). 11.haftada yöntemin başarısı çok düşük düzeyde kalmakta (doğruluk %56) olup, cinsiyet tahmini açısından güven vermediği görüldü. Bu haftada çok sayıda erkek fetüste AGU'nun 4,8 mm'nin altında olduğu görüldü. Bu yüzdende özgüllük yüksek olmasına rağmen duyarlılık düşük bulundu. Ancak bu haftada PPV %86 olması, 11.haftada AGU 4,8 mm'nin üzerinde olması halinde fetüsün %86 olasılıkla erkek olduğunu göstermesi açısından önemli bulundu.

12.haftada, 4,8 mm sınır değere göre tahmini cinsiyet ile kesin cinsiyet arasında ileri derecede anlamlı ilişki bulundu ($p<0,001$). 12.haftada yöntemin doğruluğu %73 olarak bulundu. Bu haftada erkeleri doğru tahmin etme oranı (duyarlılık: %76), kızları doğru tahmin etme oranından (özgüllük: %71) daha yüksekti.

13.haftada, 4,8 mm sınır değere göre tahmini cinsiyet ile kesin cinsiyet arasında ileri derecede anlamlı ilişki bulundu ($p<0,001$). 13.haftada yöntemin doğruluğu %72 bulundu ve beklenenin aksine 12.haftaya göre doğruluk oranında artış izlenmedi. Bunun sebebi 13.haftada AGU'nun çok sayıda dişi fetüste de 4,8 mm ve üstü ölçülmesiydi. Ancak bu haftada NPV'nin %100 olması, AGU 4,8 mm'den kısa ise fetüsün erkek olma ihtimali bulunmaması nedeniyle önemliydi.

Çalışmamızda; yeni bir sınır değeri belirleyebilmek adına, AGU için ROC analizi yapıldı. Ancak, tüm çalışma grubu göz önüne alındığında bir sınır değeri bulunmadığı görüldü. Bunun üzerine 11.hafta dışlandıktan sonra ROC analizi tekrar yapıldı. Bunun sonucunda AGU için sınır değeri 5,02 mm (5,02 mm'nin üstü erkek) bulundu. Bu sınır

değere göre cinsiyet tahminleri tekrar düzenlendi. Verilerin analizinde tüm çalışma grubunda yöntemin doğruluğu %73 bulundu. 11.haftada yöntemin başarısı çok düşük düzeydeydi. Ancak 11.haftada PPV'nin, 13.haftada ise NPV'nin %100 olması önemli bulgular olarak değerlendirildi.

4,8 mm ve 5,02 mm sınır değerleri karşılaştırıldığında; hem tüm çalışma grubunda hem de 12 hafta üstü fetüsler ayrı olarak değerlendirildiğinde, yöntemin başarısında artış olduğu izlendi. Tüm çalışma grubu için yöntemin doğruluğu 4,8 mm sınır alındığında %71 iken 5,02 mm sınır alındığında doğruluğun %73'e çıktığı görüldü. 12 hafta ve üstü fetüsler incelendiğinde de yöntemin doğruluğunun %73'ten %76'ya çıktığı izlendi. Sınır değer 4,8 mm'den 5,02 mm'ye çıkarıldığında; kızları tespit etme oranı (özgüllük) artarken, erkekleri tespit etme oranının (duyarlılık) azaldığı görüldü.

'Sagital sign' olarak adlandırılan yöntem ilk olarak 1989 da Emerson ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (83). 11-14. gestasyonel haftalarda genital tüberkül tüm fetüslerde aynı uzunluktadır ancak dişi ve erkek fetüslerde farklı yönlerde doğru gelişmektedir. Bu yöntemi kullanarak yapılan dört büyük çalışmada, genital tüberkül farklılaşmasının başladığı 11. haftada fetüsün cinsiyetini belirlemenin zorluğu gösterilmiştir (54, 58, 84, 85). 1999 yılında Efrat ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 11. gestasyonel haftada erkeklerin %44 ü, dişi fetüslerin ise %95 i tanımlanabilmiştir (58). Bazı küçük vaka sayılı çalışmalarda daha yüksek doğruluk oranları bulunmuştur (52,86). 12. haftada doğruluk oranı artmakla beraber, güvenilir görünmemektedir ve kızlarda doğruluk oranı erkeklere göre daha yüksektir. Çoğu çalışmada 13. gestasyonel haftada uyum %100 e yakın bulunmuştur (34).

Bu çalışmada öncelikli amaç AGU ve GTU'nun cinsiyet belirlenmesi üzerindeki başarısının değerlendirilmesi olmakla birlikte, ölçümlerin aynı kesitte yapılıyor olması ve bahsedilen ölçümler alınırken genital tüberkül açısı da değerlendirilebildiğinden her iki yöntemin karşılaştırması da yapıldı. Çalışma grubunun tamamı değerlendirildiğinde dişi fetüslerin % 92,5'i, erkek fetüslerin ise %74'ü doğru tespit edildi. 11. haftada daha önceki çalışmalarda da olduğu gibi oranlar daha düşüktü. Bu haftada dişi fetüslerin %85'i doğru tespit edilirken, erkek fetüslerin yalnızca %47'si tespit edilebildi. 12. haftada dişi fetüslerin % 96'sı, erkek fetüslerin % 79'u; 13. haftada ise dişi fetüslerin % 85'i, erkek fetüslerin % 87'si doğru tahmin edildi. Yöntemin başarısı 13. haftada en yüksektir. AGU ile karşılaştırıldığında; benzer çalışmalarda olduğu gibi, her iki yöntemin de 11.haftada başarısının düşük olduğu, 12 hafta ve üstünde ise genital tüberkül açısına göre tahminlerin daha başarılı olduğu görüldü.

AGU ve GTU'nun; erkek fetüslerde androjen uyarısıyla uzadığı, dişi fetüslerde ise androjen yokluğunda belirgin bir uzama izlenmediği bilinmektedir. Daha önce yapılan hayvan ve insan çalışmalarında; androjenik ve antiandrojenik etkili ajanların maternal uygulanmasının fetüste AGU'yu etkilediği gösterilmiştir. Aynı zamanda; insan vücudunda östrojen benzeri etki gösteren Bisphenol A (özellikle polikarbonat pldatiklerin üretiminde çokça kullanılan bir kimyasal) vb. maddelere fetal maruziyet durumunda AGU'da kısalma izlendiği de hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (87).

Bu çalışmada da AGU ve GTU'nun maternal serum androjen düzeyleriyle ilişkisi olup olmadığı araştırıldı. Kız ve erkek fetüsler arasında maternal androjen düzeyleri arasında fark saptanmadı. Kız fetüslerde yalnızca 12.haftada AGU ile androstenedion arasında düşük bir ilişki ($r:0,23$ $p<0,05$) bulundu. Erkek fetüslerde ise gene yalnızca 12.haftada AGU ile androstenedion arasında orta düzeyde negatif ($r:-0,48$ $p<0,001$) bir

ilişki bulundu. Dış genital organ farklılaşmasının henüz yeni başladığı 11.haftada, maternal hormon düzeylerinin AGU ve GTU üzerine henüz etkisinin görülmemesi beklenen bir bulgu olarak yorumlandı. 12.haftada maternal androstenedion düzeyleri arttıkça kızlarda AGU'nun orta derecede artması androjen etkisinin kız fetüslerdeki etkisini göstermesi açısından önemli bir bulguydu. 12.haftada androstenedionun erkek fetüslerin AGU'su üzerindeki negatif etkisinin mekanizması açıklanamamakla birlikte önemli bulgulardandı. 13.haftada maternal hormon düzeyleriyle bir ilişki bulunmaması; plasentanın steroid sentezinin ve aromatisasyon kapasitesinin artmasına, bunun sonucunda da maternal androjen düzeyleri patolojik boyutlara ulaşmadıkça fetal etkilerinin dengelenmesine bağlandı.

6. SONUÇ

Birinci trimesterda fetal cinsiyet tayini pek çok sebeple hem aileler hem de doktorlar için önemlidir. AGU da birinci trimesterda insan fetüslerinde cinsiyet tayini amacıyla yeni kullanılan ve umut vadeden bir yöntemdir. bu çalışma ile;

1. GTU'nun birinci trimesterda dişi ve erkek fetüsler arasında cinsiyet tayinine yardımcı olacak düzeyde farklı olmadığı,
2. AGU'nun literatürle uyumlu şekilde erkek fetüslerde dişi fetüslerden daha uzun olduğu,
3. AGU'nun 11. gebelik haftasında cinsiyetler arası anlamlı farklı olmadığı ve cinsiyet tahmininde başarısının düşük olduğu,
4. 12 hafta ve üstü fetüslerde AGU'nun cinsiyet tahmininde daha başarılı olduğu,
5. Daha eski yöntemler olan genital tüberkül açısına görecinsiyet tahmininin şu an için daha başarılı olduğu görülmüştür.
6. 11 hafta-13 hafta 6 gün arası tek bir sınır değer yerine, her hafta için ayrı ayrı sınır değerler belirlenmesinin yöntemin başarısını arttıracakı düşünülmektedir.
7. Maternal androjen düzeyleri ile fetüsün dişi ve ya erkek olmasının birinci trimesterda ilişkisi olmadığı
8. Dişi ve erkek fetüsler kendi içinde değerlendirildiğinde AGU'nun maternal androstenedion düzeylerinden etkilenebildiği görülmüştür.
9. AGU'nun birinci trimester cinsiyet tayininde rutin kullanılabilir bir yöntem haline gelmesi ve maternal androjen düzeylerinin AGU ve GTU üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Biason-Lauber A, Boscaro M, Mantero F, Balercia G. Defects of steroidogenesis. J. Endocrinol. Invest. 2010; 33: 756-766
2. Papadopoulos V, Miller WL . Role of mitochondria in steroidogenesis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2012; 26(6): 771-790
3. Faust JR, Goldstein JL, Brown MS. Receptor-mediated uptake of low density lipoprotein and utilization of its cholesterol for steroid synthesis in cultured mouse adrenal cells. J Biol Chem. 1977; 252: 4861-4871
4. Lin D, Sugawara T, Strauss JF, Clark BJ, Stocco DM, Saenger P, et al. Role of steroidogenic acute regulatory protein in adrenal and gonadal steroidogenesis. Science 1995; 267: 1828-1831
5. Chung BC, Matteson KJ, Voutilainen R, Mohandas TK, Miller WL. Human cholesterol side-chain cleavage enzyme, P450scc: cDNA cloning, assignment of the gene to chromosome 15, and expression in the placenta. Proc Natl Acad Sci U S A. 1986; 83(23):8962-8966
6. Fritz MA, Speroff L. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011
7. Endoh A, Kristiansen SB, Casson PR, Buster JE, Hornsby PJ. The zona reticularis is the site of biosynthesis of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in the adult human adrenal cortex resulting from its low expression of 3

- beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(10): 3558-3565
8. Strauss JF III, Barbieri RL. Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2009
 9. Levitz M, Young BK. Estrogens in pregnancy. *Vitam. Horm.* 1977; 35: 109–147
 10. Bammann BL, Coulam CB, Jiang NS. Total and free testosterone during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;137(3):293–298
 11. Siiteri PK, MacDonald PC. Placental estrogen biosynthesis during human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1966; 26(7): 751–761
 12. Sadler TW. "Langman's Medical Embryology." 12th ed. Baltimore: Lippincott Williams&Wilkins, 2012; 232-259.
 13. Moore KL, Persaud TVN, Chabner D-EB. The genital system. In: *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology.* Philadelphia: WB Saunders Co. 1999, 271– 297
 14. Arnold AP. The end of gonad-centric sex determination in mammals. *Trends Genet.* 2012;28(2):55-61
 15. Sinclair AH, Berta P, Palmer MS, Hawkins JR, Griffiths BL, Smith MJ, Foster JW, Frischauf AM, Lovell-Badge R, Goodfellow PN. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature.* 1990; 346: 240-244

16. Brennan J, Capel B. One tissue, two fates: molecular genetic events that underlie testis versus ovary development. *Nat Rev Genet.* 2004;5(7):509). (Brennan J, Capel B. One tissue, two fates: molecular genetic events that underlie testis versus ovary development. *Nat Rev Genet.* 2004; 5(7):509
18. Josso N, Rey R, Picard JY. Testicular anti-Müllerian hormone: clinical applications in DSD. *Semin Reprod Med.* 2012; 30(5):364-373
19. Jost A. A new look at the mechanisms controlling sex differentiation in mammals. *Johns Hopkins Med J* 1972; 130: 38–53.
20. Polanco, J.C. and Koopman, P. Sry and the hesitant beginnings of male development. *Dev. Biol.* 2007; 302: 13–24
21. Sekido R, Bar I, Narvaez V, Penny G, Lovell-Badge R. SOX9 is up-regulated by the transient expression of SRY specifically in Sertoli cell precursors. *Dev. Biol.* 2004; 274: 271–279
22. Barrionuevo F, Bagheri-Fam S, Klattig J, Kist R, Taketo MM, Englert C, et al. Homozygous inactivation of Sox9 causes complete XY sex reversal in mice. *Biol. Reprod.* 2006; 74: 195–201
23. Sekido R, Lovell-Badge R. Sex determination and SRY: down to a wink and a nudge. *Trends in Genetics* 2008; 25: 19-29
24. Infertility. New York: Williams & Wilkins 1994: 321–360
25. Feldman KW, Smith DW. Fetal phallic growth and penile standards for newborn male infants. *J Paediatr* 1975; 86: 395–398

26. Wilson JD, Leihy MW, Shaw G, Renfree MB. 2002. Androgen physiology: unsolved problems at the millennium. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 198: 1–5
27. Yamada G, Suzuki K, Haraguchi R, Miyagawa S, Satoh Y, Kamimura M, et al. Molecular genetic cascades for external genitalia formation: an emerging organogenesis program. *Dev Dyn* 2006; 235: 1738–1735
28. Marshall FF. Embryology of the lower genitourinary tract. *Urol Clin North Am* 1978; 5: 3–15
29. Daina G, Ramos L, Obradors A, Rius M, Martinez-Pasarell O, Polo A, et al. First successful double-factor PGD for Lynch syndrome: monogenic analysis and comprehensive aneuploidy screening. *Clin Genet* 2013; 84: 70-73
30. Handyside A. H., Kontogianni E. H., Hardy K. & Winston R. M. L. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature* 1990; 344: 768 – 770
31. Hasson J, Limoni D, Malcov M, Frumkin T, Amir H, Shavi T, et al. Obstetric and neonatal outcomes of pregnancies conceived after preimplantation genetic diagnosis: cohort study and meta-analysis. *Reproductive Biomedicine Online* 2017
32. Ravichandran K, Guzman L, Escudero T, Zheng X, Colls P, Jordan A, et al. Causes and estimated incidences of sex chromosome misdiagnosis in preimplantation genetic diagnosis of aneuploidy. *Reproductive Biomedicine Online* 2016; 33: 550-559

33. Lo Y. M., Corbetta N., Chamberlain F., Rai V., Sargent L., Redman C. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *The Lancet* 1997; 350:485-487
34. Colmant C, Morin-Surroca M, Fuchs F, Fernandez H, Senat MV. Non-invasive prenatal testing for fetal sex determination: is ultrasound still relevant? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2013; 171: 197–204
35. Lo YM, Patel P, Sampietro M, Gillmer MD, Fleming KA, Wainscoat JS. Detection of single-copy fetal DNA sequence from maternal blood. *The Lancet* 1990; 335: 1463-1464
36. Zimmermann BG, Holzgreve W, Avent N, Hahn S. Optimized Real-Time Quantitative PCR Measurement of Male Fetal DNA in Maternal Plasma. *ANNALS New York Academy of Sciences* 2006; 1075: 347-349
37. Rijnders RJP, Van Der Luit RB, Peters EDJ, Goeree JK, Van Der Schoot CE, Ploos Van Amstel JK, et al. Earliest gestational age for fetal sexing in cell-free maternal plasma. *Prenat Diagn* 2003; 23:1042-1044
38. Martinhago CD, de Oliveira RM, Tomita Canas MdoC, Vagnini LD, Oliveira JBA, Petersen CG, et al. Accuracy of fetal gender determination in maternal plasma at 5 and 6 weeks of pregnancy. *Prenat Diagn* 2006; 26: 1219-1223
39. Klages K, Kundu S, Erlenwein J, Elsaesser M, Hillemanns P, Scharf A, et al. Maternal anxiety and its correlation with pain experience during chorion villus sampling and amniocentesis. *Journal of Pain Research* 2017; 10: 591-600

40. Akolekar R, Bower S, Flack N, Bilardo CM, Nicolaides KH. Prediction of miscarriage and stillbirth at 11–13 weeks and contribution of chorionic villus sampling. *Prenat Diagn* 2011; 31: 38–45
41. Firth HV, Huson SM, Boyd PA, Chamberlain PF, MacKenzie Iz, Morriss-Kay GM. Analysis of limb reduction defects in babies exposed to chorionic villus sampling. *The Lancet* 1994; 343: 1069-1071
42. Cunningham FG, Leveno JK, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL. *Williams Obstetrics*, 24th ed. Mc Graw Hill Education; 2014
43. Clouston HJ, Herbert M, Fenwick J, Murdoch AP, Wolstenholme J. Cytogenetic analysis of human blastocysts. *Prenat Diagn* 2002; 22: 1143–1152.
44. Wolstenholme J. Confined placental mosaicism for trisomies 2, 3, 7, 8, 9, 16 and 22: their incidence, likely origins and mechanisms for cell lineage compartmentalisation. *Prenat Diagn* 1996; 16: 511–524
45. Hill M, Taffinder S, Chitty LS, Morris S. Incremental cost of non-invasive prenatal diagnosis versus invasive prenatal diagnosis of fetal sex in England. *Prenat Diagn* 2011; 31: 267-273
46. Rapp R. *Testing women, testing the fetus: The social impact of amniocentesis in America*: Routledge; 2004.
47. Enzensberger C, Pulvermacher C, Degenhardt J, Kawacki A, Germer U, Gembruch U, et al. Fetal loss rate and associated risk factors after amniocentesis, chorionic villus sampling and fetal blood sampling. *Ultraschall Med.* 2012; 33(7): 75-79.

48. Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther* 2010; 27: 1–7.
49. Tabor A, Vestergaard CH, Lidegaard O. Fetal loss rate after chorionic villus sampling and amniocentesis: an 11-year national registry study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 19–24.
50. Liang FC, Frates MC. Ultrasound evaluation during the first trimester. In: Callen PW, editor. *Ultrasonography in obstetrics and gynecology*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000
51. Moscoso G. Of flux in extraembryonic fluid. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 3: 389
52. Mielke G, Kiesel L, Backsch C, Erz W, Gonser M. Fetal sex determination by high resolution ultrasound in early pregnancy. *European Journal of Ultrasound* 1998; 7: 109–114
53. Elejalde BR, de Elejalde MM, Heitman T. Visualization of the fetal genitalia by ultrasonography: a review of the literature and analysis of its accuracy and ethical implications. *J Ultrasound Med* 1985; 4: 633–639
54. Benoit B. Early fetal gender determination. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 299–300
55. Ammini AC, Pandey J, Vijayaraghavan M, Sabherwal U. Human female phenotypic development: role of fetal ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 604–608

56. Meller C, Aiello H, Otano L. Sonographic detection of open spina bifida in the first trimester: review of the literature. *Childs Nerv Syst* 2017; 33: 1101–1106
57. Mazza V, Falcinelli C, Paganelli S, Contu G, Mantuano SM, Battafarano SD, et al. Sonographic early fetal gender assignment: a longitudinal study in pregnancies after in vitro fertilization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 513–516
58. Efrat Z, Akinfenwa OO, Nicolaides KH. First-trimester determination of fetal gender by ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 305–307
59. Efrat Z, Perri T, Ramati E, Tugendreich D, Meizner I. Fetal gender assignment by first-trimester ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 619–621
60. Pedreira DAL. In search for the 'third point'. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15: 262-267
61. Salazar-Martinez E, Romano-Riquer P, Yanez-Marquez E, Longnecker MP, Hernandez-Avila M. Anogenital distance in human male and female newborns: a descriptive, cross-sectional study. *Environmental Health: A Global Access Science Source* 2004, 3:8
62. Arfi A, Cohen J, Canlorbe G, Bendifallah S, Thomassin-Nagara I, Darai E, et al. First-trimester determination of fetal gender by ultrasound: measurement of the ano-genital distance. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2016; 203: 177–181
63. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *The Lancet* 2005; 365: 2125–2136

64. Nordenstrom A, Thilen A, Hagenfeldt L, Larsson A, Wedell A. Genotyping is a valuable diagnostic complement to neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1505–1509
65. New MI, Lorenzen F, Lerner AJ, Kohn B, Oberfield SB, Pollack MS, et al. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 320–326
66. Speiser PW, White PC. Congenital Adrenal Hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349:776-88
67. Newnham JP. Is prenatal glucocorticoid administration another origin of adult disease? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001; 28: 957-961
68. Raff H. Neonatal dexamethasone therapy: short- and long-term consequences. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15: 351–352
69. Kazmi D, Bailey J, Yau M, Abu-Amer W, Kumar A, Low M, Yuen T. New developments in prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2017; 165:121-123
70. Blickstein I. The twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 714–722
71. Feldman KW, Smith DW. Fetal phallic growth and penile standards for newborn male infants. *J Pediatr* 1975; 86: 395–398.
72. Fowler PA, Bhattacharya S, Flannigan S, Drake AJ, O'Shaughnessy PJ. Maternal Cigarette Smoking and Effects on Androgen Action in Male Offspring: Unexpected

- Effects on Second-Trimester Anogenital Distance. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(9): 1502–1506
73. Turner KJ, Barlow NJ, Struve MF, Wallace DG, Gaido KW, Dorman DC et.al. Effects of in utero exposure to the organophosphate insecticide fenitrothion on androgen-dependent reproductive development in the Crl:CD(SB)BR rat. *Toxicol Sci* 2002; 68: 174-183
74. Gray LE Jr, Ostby J, Monosson E, Kelce WR. Environmental antiandrogens: low doses of the fungicide vinclozolin alter sexual differentiation of the male rat. *Toxicol Ind Health* 1999; 15: 48-64
75. Baum MJ, Woutersen PJ, Slob AK. Sex difference in whole-body androgen content in rats on fetal days 18 and 19 without evidence that androgen passes from males to females. *Biology of Reproduction* 1991; 44: 747-751.
76. Jin MH, Ko HK, Hong CH, Han SW. In utero exposure to 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin affects the development of reproductive system in mouse. *Yonsei Medical Journal* 2008; 49: 843–850
77. Ohsako S, Miyabara Y, Sakaue M, Ishimura R, Takeyama M, Izumi H, et al. Developmental stage-specific effects of perinatal 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin exposure on reproductive organs of male rat offspring. *Toxicological Science* 2002; 66: 283–292
78. Papadopoulou E, Vafeiadi M, Agramunt S, Basagaña X, Mathianaki K, Karakosta P, et al. Anogenital Distances in Newborns and Children from Spain and Greece:

Predictors, Tracking and Reliability. Paediatric and Perinatal Epidemiology 2013; 27: 89–99

79. MacLeod DJ, Sharpe RM, Welsh M, Fiskens M, Scott HM, Hutchison GR, et al. Effect of disruption of androgen production or action in the masculinisation programming window on the development of male reproductive organs. Int J Androl 2010; 33: 279–287
80. Welsh M, Saunders PT, Fiskens M, Scott HM, Hutchison GR, Smith LB & Sharpe RM. Identification in rats of a programming window for reproductive tract masculinization, disruption of which leads to hypospadias and cryptorchidism. J Clin Invest 2008; 118: 1479– 1490
81. Dean A, Smith LB, Macpherson S, Sharpe RM. The effect of dihydrotestosterone exposure during or prior to the masculinization programming window on reproductive development in male and female rats. International Journal of Andrology 2012; 35: 330–339
82. van den Driesche S, Scott HM, MacLeod DJ, Fiskens M, Walker M & Sharpe RM. Relative importance of prenatal and postnatal androgen action in determining growth of the penis and anogenital distance in the rat before, during and after puberty. Int J Androl 2011; 34: e578–e586
83. Emerson DS, Felker RE, Brown DL. The sagittal sign. An early second trimester sonographic indicator of fetal gender. J Ultrasound Med 1989; 8: 293–297

84. Mazza V, Contu G, Falcinelli C, Battafarano S, Cagnacci A, Vito G, et al. Biochemical threshold of biparietal diameter for certain fetal sex assignment by ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 308–311
85. Whitlow BJ, Lazanakis MS, Economides DL. The sonographic identification of fetal gender from 11 to 14 weeks gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 301–304
86. Chi C, Hyett JA, Finning KM, Lee CA, Kadir RA. Non-invasive first trimester determination of fetal gender: a new approach for prenatal diagnosis of haemophilia. *BJOG* 2006; 113: 239-242
87. Christiansen S, Axelstad M, Boberg J, Vinggaard AM, Pedersen GA, Hass U. Low-dose effects of bisphenol A on early sexual development in male and female rats. *Reproduction* 2014; 147: 477–487

8. ÖZET

Fetal anogenital uzunluk (AGU) ve genital tüberkül uzunluğu (GTU), fetal cinsiyet ve fetal hormon düzeylerine bağlı olarak farklılık göstermektedir. Bu farktan yararlanarak AGU'nun birinci trimesterda fetal cinsiyet tahmininde kullanılabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmada amaç; AGU ve GTU'nun birinci trimesterda, fetüste cinsiyetler arası farkını göstermek, cinsiyet tahminindeki başarısını ve bu ölçümlerin maternal androjen düzeyleriyle ilişkisini değerlendirmektir.

Çalışmaya; 11 hafta ile 13 hafta 6 gün arası gebeliği olan, sigara içmeyen, 18-49 yaş arası 217 gebe dahil edildi. Birinci trimester USG sırasında, transabdominal olarak, fetüsün midsagital planında AGU ve GTU'su ölçüldü ve maternal serum androjen (serbest testosteron, total testosteron, dehidroepiandrosteron, androstenedion) düzeyleri bakıldı.

AGU ve GTU'nun cinsiyetler arası farklı olduğu (erkeklerde daha uzun); GTU cinsiyeti belirlemede etkisizken; AGU'nun cinsiyeti belirlemede etkisi olduğu bulundu. AGU için; erkek ve dişi fetüs ayrımı yapmada en iyi sınır değeri belirlemek için ROC analizi yapıldığında, sınır değerin 5,02 mm olduğu görüldü. 11.haftada PPV'nin %100 olması önemliydi. 12 hafta ve üstü fetüslerde AGU'nun cinsiyet tahminindeki başarısı daha iyiydi. Yöntem tüm çalışma grubunda, %66 duyarlılık, %79 özgüllük, %73 doğruluğa sahipken; 12 hafta üstünde duyarlılığın %77'ye, özgüllüğün %76'ya ve doğruluğun %76'ya yükseldiği görüldü.

Maternal serum androjen düzeylerinin, birinci trimesterda fetüsün cinsiyetine göre fark göstermediği görüldü. Ancak dişi ve erkek fetüsler kendi içinde değerlendirildiğinde; 12.haftada AGU ile maternal androstenedion düzeyleri arasında

orta derecede ilişki saptandı. Bu ilişki dışı fetüslerde pozitif yöndeyken erkeklerde negatif yöndeydi.

Bu yöntem 11. haftada güvenilir olmamakla birlikte, 12 hafta ve üstü fetüslerde cinsiyet tahmini amacıyla kullanılabilir. Yöntemin daha yaygın kullanımı ve maternal androjen düzeyleriyle ilişkiyi aydınlatabilmek için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.



9. SUMMARY

Measuring anogenital distance (AGD) and genital tubercle length (GTL) which differ depending on fetal sex and fetal hormone levels, is a new, non invasive method for determining fetal sex at first trimester. In the current study, by measuring AGD and GTL in the first trimester our aim is to show the difference between the genders in the fetus, to evaluate the success of gender prediction and the relation of these measurements with maternal androgen levels.

217 pregnant women aged between 18-49 years and pregnant between 11 weeks and 13 weeks and 6 days were included. AGD and GTL were measured transabdominally during the first trimester USG in the midsagittal plan of the fetus and at the moment maternal serum androgens (free testosterone, total testosterone, dehydroepiandrosterone, androstenedione) levels were measured.

AGD and GTL were found to be different between genders (longer in males). Although GTL was inefficient for determining gender ($p>0,05$); AGD was significantly different between genders ($p<0,001$). For AGD; the cut-off value was 5.02 mm by ROC (AUC:0,85; %95 GA: 0,79-0,91) analysis. Beyond 11th gestational week, if AGD was measured ≥ 5.02 mm all fetuses were male (PPV %100). Beyond 12th gestational week, there was an increase in prediction success of gender with AGD. Beyond 12th gestational week, the sensitivity increased to 77%, the specificity was 76% and the accuracy was 76%. Maternal serum androgen levels did not differ according to fetal sex in the first trimester. However, when female and male fetuses are evaluated in themselves; a moderate correlation was found between AGD and maternal androstenedione levels at 12th gestational week.

This technique could be a new method for determining fetal sex in first trimester. It may be useful to determine fetal gender at 12 and 13th gestational week where as it was not reliable at 11th gestational week. It requires larger series to make the method available.

10. EKLER

10.1. Etik Kurul Onayı

 T.C. Sağlık Bakanlığı	T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU Ankara İli Kamu Hastaneleri Birliği 2 Nolu Genel Sekreterliği Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Baştabipliği Klinik Araştırma Etik Kurulu
Sayı : 2012-KAEK-15/1346 Konu: Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Kararı	22.02.2017
KEÇİÖREN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMA ETİK KURULU	
“Birinci Trimesterde Ultrasonografik Olarak Anogenital Uzunluk (AGU) Ve Genital Tüberkül Uzunluklarının İnvaziv Olmadan Fetal Cinsiyetin Belirlenmesindeki Yeri Ve Androjen Profilindeki Değişimlerin Bu Ölçümler Üzerindeki Etkisinin Araştırılması” adlı klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından sağlık bakanlığına arzına gerek olmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	
Op.Dr. Ömer Faruk TANER Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı	
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Pınarbaşı Mahallesi Sanatoryum Cad. Ardahan Sokak No:25 Keçiören / ANKARA Web: www.akeah.gov.tr	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Birinci Trimesterde Ultrasonografik Olarak Anogenital Uzunluk (AGU) Ve Genital Tüberkül Uzunluklarının İnvaziv Olmadan Fetal Cinsiyetin Belirlenmesindeki Yeri Ve Androjen Profilindeki Değişimlerin Bu Ölçümler Üzerindeki Etkisinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2012-KAEK-15
	AÇIK ADRESİ:	Pınarbaşı Mah. Sanatoryum Cad. Ardahan Sok. No:25 06380 Keçiören / Ankara
	TELEFON	0312 356 90 00-1117
	FAKS	
	E-POSTA	etikkurulkeah@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Deniz KARÇAALTINCABA			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☒	Uzmanlık Tezi		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Diğer ise belirtiniz				
	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Op.Dr.Ömer Faruk TANER
İmza:

Op.Dr.Ömer Faruk TANER
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Birinci Trimesterde Ultrasonografik Olarak Anogenital Uzunluk (AGU) Ve Genital Tüberkül Uzunluklarının İnvaziv Olmadan Fetal Cinsiyetin Belirlenmesindeki Yeri Ve Androjen Profilindeki Değişimlerin Bu Ölçümler Üzerindeki Etkisinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SIGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:1346	Tarih: 22.02.2017		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Op.Dr.Ömer Faruk TANER

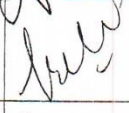
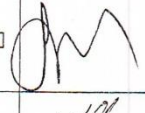
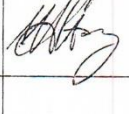
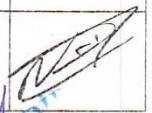
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Op.Dr.Ömer Faruk TANER Bşk.	Plastik Ve Rekonstrüktif Cerrahi	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Op. Dr. Selim Şakir Erkmen GÜLHAN Bşk.Yrd.	Göğüs Cerrahisi	Atatürk Göğüs Hst.Ve Göğüs Cer.E.A.H.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr. Handan GÜLEÇ Blg.Görevli üye	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr Ahmet ERGÜN	Fizyoloji	Ankara Ün.v. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN	Tıbbi Genetik	Gazi Ün.v. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Op.Dr.Ömer Faruk TANER
İmza:

Op.Dr. Ömer Faruk TANER
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI			Birinci Trimesterde Ultrasonografik Olarak Anogenital Uzunluk (AGU) Ve Genital Tüberkül Uzunluklarının İnvaziv Olmadan Fetal Cinsiyetin Belirlenmesindeki Yeri Ve Androjen Profilindeki Değişimlerin Bu Ölçümler Üzerindeki Etkisinin Araştırılması						
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU									
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Mustafa N. İLHAN	Halk Sağlığı, İş Ve Meslek Hst.	Gazi Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. İsmet Faruk ÖZGÜNER	Çocuk Cerrahisi	Dr.Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları E. A. H	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Yr.Doç. Dr. Işıl ÖZAKCA	Farmakoloji (PhD)	Ankara Üniv.Ecz.Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Selma UYSAL RAMADAN	Radyodiagnostik	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Mustafa ALTAY	Endokrinoloji ve Metabolizma Hst.	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Uzm. Dr. Osman KORUCU	Nöroloji	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Av. Abdullah Emin TEKİN	Avukat	Serbest	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Necmettin TEKİN	Din Görevlisi	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Op.Dr. Ömer Faruk TANER
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Ezgi

Soyadı: Başaran

Doğum Yeri ve Tarihi: Osmaniye/1988

Eğitimi: 2006 İskenderun Demir Çelik Anadolu Lisesi

2012 Gaziosman Paşa Üniversitesi Tıp Fakültesi (Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi)

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

Bilimsel Etkinlikler (burslar, ödüller, projeleri, yayınları):