

Cinsel Kimlik Gelişiminin Nörobiyolojik Yapıtaşları ve Çevresel Stresörlerin Epigenetik Etkileri

Neurobiological Components of Sexual Identity Development and Epigenetic Effects of Environmental Stressors

✉ Mesut Sari¹, ✉ Uğur Savcı², ✉ Büşra Balta³, ✉ Yusuf Öztürk⁴,
✉ Ali Evren Tufan⁴

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Diyarbakır

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul

³Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanesi, Eskişehir

⁴Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu

ÖZ

Bu gözden geçirmede cinsel kimlik gelişimini bu konuda yapılan genetik, endokrinolojik, nöroanatomik, nörofizyolojik çalışmaların ışığında açıklanması hedeflenmiştir. Cinsel kimlik bireyin kendisini özne olarak kadın ya da erkek olarak algılamasını ifade eder. Cinsel kimlik gelişiminin erken yaşlarda başladığı, uzun yıllar süren aşamalı bir süreç olduğu ve çeşitli aşamalardan geçtiği belirtilmektedir. Cinsiyet uygunsuzluğu kültürel olarak tanımlanan normlara uymayan cinsiyet rol davranışını belirtir. Cinsiyet hoşnutsuzluğu ise, cinsiyet uyumsuzluğu olan bazı bireylerin yaşayabileceği duygusal karmaşa veya sıkıntıyı ifade etmektedir. İnsanlarda cinsiyet farklılaşması bazı genlerin basımlanması ya da inaktivasyonu ile meydana gelmektedir. Cinsiyet hoşnutsuzluk örneklemelerindeki genetik araştırmalar rutin moleküler karyotiplerde değişiklik oranlarının genel popülasyona benzer olduğunu göstermiştir. Ancak yapılan ikiz çalışmalarında aile üyeleri arasında artan transseksüelite riski paylaşılmış çevrenin de etken olabileceğini düşündürmüştür. İnsanlarda beyin cinsel yönden farklılaşması gonadal hormonlar etkisi ile gebeliğin ortası/sonlarında olmaktadır. Eldeki veriler değerlendirildiğinde beyin dışı özelliklerinin kaybolması ve erkeksileşmesi için olasılıkla birden fazla mekanizmanın rol oynayabileceği düşünülebilir. Yapılan çalışmalar insanlarda cinsel davranışın tek bir gen tarafından belirlenmediğini, tüm genomu yayılmış çoklu genlerce belirlendiğini düşündürmektedir. Erkek ve kadın beyin yapı ve işlevlerin farklı olması, endokrinolojik ve serotonin- dopamin düzeyinde ki farklılıklar cinsiyetler arasında CH etiolojisinde etkili olabilir.

Anahtar sözcükler: Cinsel kimlik, çevresel stres, nörobiyoloji, epigenetik

ABSTRACT

In this review, we explore the intricate development of sexual identity, drawing insights from genetic, endocrinological, neuroanatomical, and neurophysiological studies. Gender identity, encapsulating an individual's internal perception as male or female, undergoes a nuanced and gradual formation, commencing early in life and progressing through distinct stages. Gender nonconformity delineates behaviors that diverge from culturally prescribed norms, while gender dysphoria encompasses the emotional distress experienced by some individuals due to a mismatch between their gender identity and assigned sex at birth. The genesis of sexual identity involves multifaceted processes spanning numerous years. Human sex differentiation involves the suppression or inactivation of specific genes, a phenomenon illuminated by genetic investigations into gender dysphoria, which have shown comparable rates of genetic variations to the general population. Nevertheless, twin studies suggest an augmented likelihood of transsexuality among family members, hinting at potential environmental influences. Brain sexual differentiation occurs during mid-to-late pregnancy due to the impact of gonadal hormones. The mechanisms underpinning the loss of feminine brain characteristics and subsequent masculinization likely involve a combination of factors, indicating a complex interplay rather than a singular cause. Studies propose that human sexual behavior is not governed by a solitary gene but rather by a network of genes dispersed across the genome. Notably, disparities in brain structures, functionalities between genders, as well as variations in endocrine and serotonin-dopamine levels, are implicated in the etiology of gender dysphoria, contributing to the understanding of this complex phenomenon situated between genders.

Keywords: Sexual identity, environmental stress, neurobiology, epigenetics

Giriş

Cins (gender) ve cinsiyet (sex) farklı ancak birbiriyle bağlantılı iki terimdir ve karıştırılmamalıdır (Reale ve ark. 2021). Bir bireyin cinsi, üreme kanallarını (örn., vas deferens, fallop tüpleri, uterus), gonadları (örn., testisler, overler) ve dış genital organları (ör., penis, vajinal labia) içeren üreme ile ilgili anatomik boyutları ifade eder (Leibowitz ve DeVries 2016). Cinsiyet ise birlikte ve genellikle birbirleri ile uyum içerisinde, biyolojik olarak erkek veya kadın olmayı belirleyen tüm niteliklere gönderme yapmaktadır (Wallien ve ark. 2009). Cins, kadınların ve erkeklerin sosyal olarak inşa edilen özelliklerini tanımlamak için kullanılırken, cinsiyet ise biyolojik olarak belirlenenleri ifade etmektedir. Cinsellik ise üreme ve zevkle ilgili insan hayatının temel bir bileşenidir. Cinsiyetin tersine, /cins kimliği/ cinsel kimlik (gender identity; yazının bundan sonraki bölümünde cinsel kimlik olarak adlandırılacaktır.) bireyin kendisini öznel olarak kadın ya da erkek olarak algılamasını ifade eder. Bu algı, başkası tarafından atanmamıştır, psikolojik kökenlidir (Leibowitz ve DeVries 2016) ve kendisini bireyin görünümünü, davranışları ve yaşamının diğer alanlarında gösterir (Zucker 2017).

Cinsel kimlik gelişiminin nörobiyolojik yapıtaşları ve çevresel stresörlerin epigenetik etkileri üzerine gözden geçirmemizde cinsel kimlik gelişiminin nörobiyolojisini, bu konuda yapılan genetik, endokrinolojik, nöroanatomik, nörofizyolojik çalışmaların ışığında açıklamaya çalıştık. Makalenin ilerleyen bölümlerinde çevresel stresörlerin cinsel kimlik gelişiminin nörobiyolojik yapıtaşları üzerine epigenetik etkileri olup olmadığını irdelemeyi amaçladık.

Cinsel Kimliğin Gelişimi

Cinsel kimlik gelişiminin erken yaşlarda başladığı, uzun yıllar süren aşamalı bir süreç olduğu ve çeşitli aşamalardan geçtiği belirtilmektedir. Çoğu çocuk, 18 ila 24 ay arasında kendilerinin ve başkalarının cinsiyetini öğrenebilmektedir (Steensma ve ark. 2013). Bu gelişim, kalıplaşmış oyuncakları tercih etme (örn. erkeklerin kamyonları; kızların oyuncak bebekleri tercih etmesi), belirli oyun davranışlarını tercih etme (örn. erkeklerde boğuşma/ güreşme oyunları, kızlarda işbirlikçi oyun) ve aynı cinsiyetten oyun arkadaşları tercihindeki kademeli artış şeklinde kendini göstermektedir (Serbin ve ark. 2001, Zosuls ve ark. 2009, Steensma ve ark. 2013). Erkek çocuklar, çocukluk döneminin sonlarında kız çocuklara göre cinsiyetlerinden memnuniyetlerini daha fazla dile getirebilir, kişiler arası iletişimlerinde daha girişken ve baskın olabilir ancak bu farkların cinsiyete mi, toplumsal-kültürel etkenlere mi bağlı olarak ortaya çıktığı tartışmalıdır (Egan ve Perry 2001). Cinsel kimliğin biyolojik cinsiyete bağlı olduğu ancak tamamıyla onun tarafından belirlenmediği bildirilmiştir (Pagnotta ve Maiera 2022). Bazı çalışmalarda ergenlik döneminde cinsel kimlik farklarının daha da yoğunlaştığı öne sürülmüştür (Pagnotta ve Maiera 2022). Dolayısıyla ergenlik kültürel olarak onaylanmış toplumsal cinsiyet rollerine uymaya yönelik artan baskı ve cinsiyetler arası rollerde belirgin farklılaşma ile birliktelik gösterebilir (Hill ve Lynch 1983). Bu fikri test eden çalışmalar karışık sonuçlar göstermiştir. Örneğin, Galambos ve ark. (1990), eril kişilik niteliklerindeki (bağımsızlık ve liderlik gibi araçsal nitelikler) cinsiyet farklılıklarının erken ergenlik döneminde arttığını, ancak kadınsı kişilik niteliklerindeki (duyarlılık ve nezaket gibi dışavurumcu nitelikler) cinsiyet farklılıklarının artmadığını belirtmiştir (Galambos ve ark. 1990). Cinsiyete dayalı kişilik niteliklerinin ve ilgi alanlarının ergenlik döneminde değişme eğiliminde olduğuna dair göstergeler olsa da, ergenlerin çoğunluğu için cinsel kimliğin doğuştan var olan cinsiyet ile uyumlu olduğu ve erken çocukluktan itibaren görece sabit görüldüğü belirtilmektedir (Diamond ve Butterworth 2008).

Cinsiyet ile İlgili Tanımlar

Cinsiyet uygunsuzluğu (gender nonconformity, veya bazen gender variance ile eşanlamlı olarak kullanılır), kültürel olarak tanımlanan normlara uymayan ve her zaman hoşnutsuzlukla birlikte görülmeyen cinsiyet rol davranışını belirtir. Bazı bireyler bu anatomik cinsiyetleri ve cinsel kimlikleri arasındaki farklılığı sözel olarak ifade edebilir ancak bu her olgu için geçerli değildir. Dolayısıyla cinsiyet uyumsuzluğu (gender discordance, anatomik cins ile cinsel kimlik arasındaki uyumsuzluk) sergilenmeden cinsiyet uygunsuzluğu bildirilebilir (Diamond ve Butterworth 2008, Agana ve ark. 2019). Cinsiyet hoşnutsuzluğu (CH, gender dysphoria,) terimi, cinsiyet uyumsuzluğu olan bazı bireylerin yaşayabileceği duygusal karmaşa veya sıkıntıya atıfta bulunmaktadır (Shumer ve ark. 2016). CH, psikiyatrik bir tanı olarak DSM-5'e de dâhil edilmiştir (APA 2013). DSM-5 içerisindeki tanı ölçütleri değerlendirilirken cinsiyet uyumsuzluğu olan tüm bireylerin CH olarak tanımlanan duygusal sıkıntıyı deneyimlemeyebileceği ve uyumsuzluğun işlevi bozmayabileceği göz önüne alınmalıdır (Leibowitz ve ark. 2016).

Transseksüel terimi ise, kendisini 'karşıt' cinsiyet olarak belirten, cinsiyet uygunsuzluğunu hoşnutsuzluk ile birlikte yaşayan ve cinsiyet hoşnutsuzluğunu azaltmak için bazı sosyal, tıbbi ve/ veya cerrahi cinsiyet değiştirme yollarını arayan bireyleri tanımlar (Zucker 2017). Tüm değişken cinsiyetli (gender-variant) bireylerin kendilerini erkek ya da kadın olarak tanımlamadıkları, cinsiyetlerini erkeksi ya da kadınsı olarak göstermeyebilecekleri veya cinsiyet uyumsuzluğu/ cinsiyet hoşnutsuzluğu yaşamayabileceklerine dikkat edilmelidir (Leibowitz ve ark. 2016). Trans-gender terimi, cinsiyet uygunsuzluğu, cinsiyet uyumsuzluğu ve/ veya CH'nun herhangi bir kombinasyonunu gösteren bireyler için özellikle kapsayıcı bir tanım olmuştur ve önceden transseksüel olarak tanımlanan bireyleri de kapsamaktadır (Shumer ve ark. 2016).

Cinsel yönelim (sexual orientation) ise bireyin cinsel olarak çekici bulduğu cinsi ifade eder ve cinsel fantezi, fizyolojik uyarılma örüntüleri, cinsel davranış, cinsel kimlik ve sosyal rolü içeren çeşitli bileşenleri kapsar. Heteroseksüel (karşıt cinse yönelim), lezbiyen (kadınlarda aynı cinse yönelim), gey (erkeklerde aynı cinse yönelim) ve biseksüel (aynı ve karşı cinsin her ikisine de cinsel yönelim) kavramları cinsel yönelimle ilgili tercihlerin bazı örnekleridir. LGBT (lezbiyen, gey, biseksüel, transgender) kısaltması, bu cinsel yönelim kategorilerine (LGB) ve cinsel kimlik ifadesine (T) uyan bireyleri tanımlamak için geniş anlamda kullanılmaktadır (Leibowitz ve ark. 2016, Shumer ve ark. 2016, Agana ve ark. 2019). Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda özellikle ergenlikte ikili cinsiyet kimliklerinin, cinsiyet söz konusu olduğunda ergenlerin farklılıklarını ve benzerliklerini tam olarak göstermek için fazlasıyla basit olduğu ve bu durumu aşabilmek için daha kapsayıcı sınıflandırmaların uygun olabileceği belirtilmektedir (Kassis ve ark. 2021).

Cinsel Gelişimin Genetiği

İnsan ve diğer hayvanlarda cinsel farklılaşma dış genital organlar ve beyin için farklı olabilir. İnsanlarda Y kromozomu üzerindeki SRY geninin ifadesi (Sex determining region Y) erkek bireylerde testislerin gelişimi ve cinsiyet hormonlarının üretilmesine yol açar ve bu gen bazı beyin hücrelerinde de etkindir. R-Spondin 1 geni ise testis gelişimini engeller ve SRY yokluğunda cinsiyet gelişimini etkiler. Testis gelişiminde son basamakta etkide bulunan genin SRY-Box-9 (SOX-9) olduğu düşünülmektedir. X Kromozomu üzerindeki WNT-4 geni (wingless-type MMTV integration site family, member 4) ise hem over hem de testis gelişimi için gerekli olabilir. Bu genin ifadesi ile X kromozomu üzerinde kodlanan DAX-1 (dosage-sensitive sex reversal, adrenal hypoplasia critical region, on chromosome X, gene 1) etkinleşmekte ve iç genital organların farklılaşmasını overler lehinde desteklemektedir. DAX-1 ayrıca SRY genini de engellediğinden aşırı ifadesi testiküler gelişimi geciktirip, cinsiyet değişimine yol açabilir. Over gelişiminde son basamakta FOXL-2 (Forkhead Box- L2) geninin rol oynadığı düşünülmektedir İnsanlarda DAX-1 gen mutasyonlarının KAH gelişiminde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Cinsiyet Hormonu Bağlayıcı Globulin (Sex Hormone Binding Globulin, SHBG) seviyesini belirleyen DMRT gen ailesi de olasılıkla mRNA'ların cinsiyete özgü düzenlenmesi yoluyla cinsel farklılaşmayı etkileyebilir (Wick ve Zanni 2008, Ristori ve ark. 2020).

Cinsiyet Gelişimi Bozuklukları (CGB)

CGB kişinin genetik cinsiyetiyle dış veya iç genital yapıları arasında uyumun olmadığı doğumsal tıbbi durumları içermektedir. CGB'ler konjenital adrenal hiperplazi (KAH), 46 XY CGB veya hipospadias gibi durumları içerebilir. Uygun cinsiyet (cisgender) terimi ise bireylerin onayladıkları cinsiyetleriyle doğumsal cinsiyetlerinin örtüşmesini ifade eder. Akışkan cinsiyet (kuir, gender queer); kültürel olarak tanımlanan tüm cinsiyet kategorilerini reddeden ve kendi kimliğini cinsiyetten bağımsız (gender-free), nötr cinsiyetli (gender-neutral) veya tamamen cinsiyet dışında olarak tanımlamayı tercih eden bireyleri ifade eder. Bu durumlar genelde ergenlerde görülür. Panseksüel; cinsiyet spektrumunun tüm çizgilerinde bulunan bireylere ilgisi olan gençler tarafından kullanılan konuşma dilinde bir terimdir ve erkek- kadın cinsiyet şeklinde ayırma gerek olmadığı görüşünü yansıtmaktadır (Leibowitz ve ark. 2016; Leibowitz ve DeVries 2016).

Cinsel Hoşnutsuzluk

Yaygınlığı

Çocuk ve ergenlerde Cinsel Kimlik Bozukluğu (CKB) yaygınlığı üzerine elde edilen veriler yalnız ülkemizde değil, tüm dünyada da sınırlıdır (Wallien ve ark. 2008). Bu sınırlılığı aşmak için erişkin verilerinden çıkarsama yapılması önerilmişse de bu önerilerden yapılan çıkarsamaların da sorunlu olacağı söylenebilir.

DSM-5'te işlendiği gibi, CH'nun yaygınlığı nispeten 'nadir' veya 'yaygın olmayan' bir tanı olmaya devam etse de, bu yaygınlığın da arttığına dair kanıtlar vardır. Son çalışmalar, çocuklarda, ergenlerde ve yetişkinlerde özel

olarak bildirilen transseksüel kimliğin yaygınlığının, klinik örneklerdeki yetişkin örneklerine dayanan yaygınlık oranlarından belirgin şekilde daha yüksek olabileceğini ve %0,5 ila 1,3 arasında değişebileceğini göstermektedir (Zucker 2017). Transgender popülasyon oranları ile ilgili küresel verilerin kısıtlılığına ve toplum oranları ile ilgili veriler yardım arayışındaki vaka tanımına bağlı olmasına rağmen, olası transgender kimlik yaygınlığının %0,3-%0,5 civarında olduğu düşünülmektedir (Reisner ve ark. 2016). Okul öncesi çocuklarda karşı cinse özgü davranışları, orta veya daha yüksek şiddette sergileme erkeklerde %6,6, kızlarda %4,9 oranında görülmektedir. Dört- 11 yaş arası erkek çocukların %3,8'inin karşı cinsten biri gibi davrandığı, %1,0'inin karşı cinsten biri olmayı istediği ve bu oranın kızlarda sırasıyla %8,3 ve 2,5 olduğu belirtilmiştir (Fagot 1977, Zucker ve ark. 1997). Bu veriler çocukluk döneminde karşı cinse özgü eşik altı davranışların yaygın olabileceği lehine yorumlanmıştır. Kliniğe dayalı olmayan örneklerde öznel olarak bildirilen transseksüel kimliğin veya cinsiyet kimliğinin yaygınlığı bilinmemektedir ve bu konuda daha fazla çalışma gerekmektedir (Zucker 2017).

Cinsiyet Oranı ve Başvuru Yaşları

CH için klinik örneklerde erkek: kız oranları araştırma merkezleri ve zaman aralıklarına göre 1,5- 6,6 arasında değişmektedir. Dolayısıyla cinsiyet hoşnutsuzluğu olan erkek çocukların kliniğe daha çok getirildikleri söylenebilir. Toplum örneklerinde cinsiyet hoşnutsuzluğu için erkek/kız oranı 1/2-1/3 arasında değişebilir ve genel toplumda karşı cinse özgü davranışlar kızlarda daha sık olabilir. CH için ortalama başvuru yaşlarının erkeklerde 7,3, kızlarda ise 8,1 yıl olduğu saptanmıştır (Zucker ve ark. 1997, Cohen-Kettenis ve ark. 2003).

Genetik Araştırmalar

Erken dönem araştırmalarda CH olan olgularda cinsiyet kromozomlarında bir anormallik saptanamamıştır (Green 1976; Rekers ve ark. 1979). Erişkin yazımında kromozom anormallikleri olan Transseksüel (TS) olgular bildirilmiştir (Turan ve ark. 2000, Hengstschläger ve ark. 2003). Yakın zamanda yapılan çalışmalar CH örneklerindeki rutin moleküler karyotiplemede değişiklik oranlarının genel popülasyonunkine benzer olduğunu göstermiştir. Dolayısıyla CH olan çocuk ve ergenlerin rutin yönetiminde moleküler karyotiplemenin klinik faydasının minimal olacağı belirtilmektedir (Pang ve ark. 2018).

Erişkin TS üçüz (iki erkek), mono ve dizigot ikiz ve ikiz olmayan erkek kardeşlerin yanı sıra benzer erkek ve kız kardeş, baba- oğul ve baba- kız çiftleri bildirilmiştir (McKee 1976, Green 2000). Ülkemizde şimdiye kadar bildirilen 43 çocuk ve ergen CH olgusu içerisinde iki ikiz çifti (%4,7) bildirilmiştir (Güneş 2010). Geniş bir erişkin TS örneğinde (n=995) yapılan bir çalışmada ikiz olmayan kardeş çifti oranı %2,4 olarak saptanmıştır. Erkek TS bireylerin kardeşlerinde, kadın TS bireylerin kardeşlerine göre TS olma riski 4,5 kat artmış olabilir ve bu risk erkek kardeşlerde daha fazla olabilir (Gómez-Gil ve ark. 2009).

TS erişkin bireylerin kardeşlerinde TS yaygınlığı %0,4 olarak saptanmıştır. TS için genel toplum yaygınlığı ise erkeklerde 1/ 3000- 30700, kadınlarda ise 1/ 8000- 150.000 olarak bildirilmektedir. Aile üyeleri arasındaki bu artışın kalıtsal etkenlere mi paylaşılmış çevreye mi bağlı olduğu tartışmalıdır. Bailey ve ark. (2000) erişkin erkek ve kız ikizlerde çocukluk çağı için bildirilen biyolojik cinsiyetle uyumsuz davranışların anlamlı eş kalıtım gösterdiğini ve bu etkinin erkeklerde daha belirgin olduğunu bildirmiştir (Bailey ve ark. 2000). Coolidge ve ark. (2002) klinik olarak CH oranı %2,3 olan 4-17 yaş arası 314 ikizde cinsiyetle uyumsuz davranışların ortaya çıkışında kalıtsal etkenlerin %62,0, paylaşılmayan çevresel etkenlerin ise %38,0 oranında rol aldığını belirtmiştir (Coolidge ve ark. 2002). Diğer bir çalışmada atipik cins rolü için kızlarda kalıtsal etkenlerin daha çok, paylaşılmış çevrenin daha az etki gösterdiği; erkeklerde ise özellikle paylaşılmış çevrenin etkili olduğu, kalıtsal etkenlerin ise orta derecede etkili olduğu belirtilmiştir (Knafo ve Spinath 2011). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada CH ve atipik cins rolü için çevresel etkilerin sadece yakın çevreden (özellikle aile ve okul) değil, aynı zamanda medya veya kültürel değerler gibi daha uzak sistemlerden de geldiği belirtilmiştir. Çocuklar bu normlar ve değerler içinde sosyalleştikçe, cinsiyetle ilgili şemaları giderek daha fazla içselleştirmekte ve başkalarını yargılamak, arkadaş ve oyun arkadaşı seçmek ve onlardan beklentiler oluşturmak için kullanmaktadır (Solbes-Canales ve ark. 2020).

Aile Öyküleri

CH/CKB tanılı erkek çocuk annelerinde psikopatoloji oranının %53,3 olduğu ve bu annelerde özellikle obsesif-kompulsif bozukluk semptomlarının toplum ortalamasına göre daha yaygın görüldüğü belirtilmiştir (Zucker ve ark. 1997). CH/ CKB tanılı kız çocukların annelerinde psikopatoloji oranının ise %76,9 olduğu ve bu annelerin %23,1'inde ayrıca çocukluk döneminde istismar öyküsü de olduğu bildirilmiştir. Prenatal dönemde yoğun strese maruz kalmanın doğum sonrası çocuklarda CH/ CKB semptomlarını artırabileceğini belirtilmektedir (Ellis ve

Cole-Harding 2001). Diğer bir çalışmada ise CH/ CKB tanılı çocukların annelerinde Borderline Kişilik Bozukluğu oranı %25,0 olarak bildirilmiştir (Marantz ve Coates 1991). CH/ CKB tanısı alan çocukların babalarında ise psikopatoloji oranları %30,0- 100,0 arasında değişebilmektedir (Rekers ve ark. 1983, Wolfe ve Marie. 1990). CH/ CKB/ eşik altı CH belirtileri olan erkek çocukların erkek kardeşlerinin daha fazla olduğu, doğum sıralarının daha geç olduğu, doğum ağırlıklarının da daha düşük olabileceği bildirilmektedir (Blanchard ve ark. 1995, Zucker ve ark. 1997). Sayılan bulgular CH/ CKB oluşumunda otoimmünitenin rol alabileceği yönünde yorumlanmıştır (Sabuncuoğlu 2017, Beatrice ve ark. 2019).

Moleküler Genetik Araştırmalar

Androjen Reseptörü (AR), Aromataz geni (CYP 19) ve Östrojen Reseptör- Beta (ER-β) genleri, özellikle de ER-β erkek TS ile ilişkili olabilir (Henningson ve ark. 2005). CYP 17 polimorfizmi kadınlarda TS ile ilişkili olabilir (Bentz ve ark. 2008). SRD5A2 (5-Alfa-Redüktaz) polimorfizminin ise CH ile ilişki göstermediği bildirilmiştir (Henningson ve ark. 2005).

Endokrinolojik Araştırmalar

Imperato-Mcginley ve arkadaşları (1974) doğumdan itibaren kız olarak yetiştirilen 18 5- α Redüktaz eksikliği olgusunun puberte ile kendilerini erkek olarak tanımladığını belirtmiştir (Imperato-McGinley ve ark. 1974). Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), adrenal korteksteki steroidojenik enzimlerin işlevindeki değişimlerle birlikte değişken derecelerde kortizol ve aldosteron eksikliğine ve androjen fazlalığına yol açan genetik bir durumdur. Androjenlere doğum öncesi maruz kalma, belirsiz cinsel organlara yol açabilir. Fetal beyin, androjenlerin gelişen sinir hücreleri üzerindeki doğrudan etkisiyle geleneksel olarak erkek yönünde veya androjenlerin yokluğunda geleneksel olarak kadın yönünde gelişir. Bu, cinsel yönelim de dahil olmak üzere cinsel gelişimin doğum öncesi beyin yapılarımıza programlandığını gösterebilir (Daae ve ark. 2020). Meyer-Bahlburg (1996) KAH olan kız bebeklerde cinsiyet disforisi ve karşı cinsle özgü davranışların arttığını ancak tanı ölçütleri gereği bu gruba CKB tanısının konulmadığını aktarmaktadır (Meyer-Bahlburg ve ark. 1996). Ayrıca ülkemizde de Avcı ve arkadaşları (1996) 11 yaş 9 aylık bir KAH olgusundaki cinsiyet disforisi belirtilerinin antidepresan tedaviye olumlu yanıt verdiğini bildirmiştir (Avcı ve ark. 1996). Bazı çalışmalarda hormon tedavisi başlanmadığında bile biyolojik olarak kadın erişkin TS'lerde androjen sentezinin, ACTH yanıtının ve PKOS'nin arttığı (Baba ve ark. 2007) belirtilmişse de diğer çalışmalar bu bulguları desteklenmemiştir (Gooren 1990). Hines ve arkadaşları (2003) ve Wisniewski ve arkadaşları (2000) tam androjen duyarsızlığı olan bireylerin genetik olarak erkek olsalar bile cinsel kimlik ve yönelimlerinin kadın olduğunu vurgulamıştır (Wisniewski ve ark. 2000, Hines ve ark. 2003). Ancak ülkemizden bildirilen bir olguda 24 yaşındayken kendi isteği ile cinsiyet değişikliği yaptıran ve başlangıçtan itibaren kadınlara ilgi duyan bir olgu da bildirilmiştir (Akdemir ve ark. 2006).

Endokrin Sistemin Dış Belirteçleri

İşaret ve yüzük parmaklarının birbirine oranı (2D: 4D) genel olarak erkeklerde azalmıştır ve bu oranın anne karnında maruz kalınan testesteron seviyesi ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (Manning ve ark. 1998). Schneider ve arkadaşlarına (2006) göre biyolojik olarak erkek TS'lerde parmak oranı cinsiyeti ile uyumlu (cis-gender) erkeklere göre yüksektir ancak Kramer ve arkadaşları (2009) bu bulguyu desteklememişlerdir (Schneider ve ark. 2006, Kraemer ve ark. 2009). Wallien ve arkadaşları (2008) ise erişkin kadın CH/ CKB tanılı bireylerin parmak oranları bakımından cinsiyeti ile uyumlu erkeklere benzediğini bildirmektedir (Wallien ve ark. 2008). CH olgularında dermatogliflik özellikler açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (Slabbekoorn ve ark. 2000). İşaret parmağı/ yüzük parmağı oranı eşcinsel kadınlarda heteroseksüel kadınlara oranla daha düşük olabilir (Holmes ve ark. 2021).

Cinsiyet Farklarının Nöroanatomisi ve Nörofizyolojisi

İnsanın da içinde olduğu primatlarda beynin cinsel yönden farklılaşması gonadal hormonlar etkisi ile gebeliğin ortası/ sonlarında, kemirgenlerde ise bu farklılaşma doğumun hemen öncesi/ sonrasında olmaktadır. Kemirgenlerde cinsel olarak farklılaşan temel beyin yapısı hipotalamustur. Doğum sonrası kemirgenlerin merkezi sinir sistemine (MSS) testosteron ve E2 verilmesi ile beyin yapıları eril görünüme bürünebilmektedir. Estradiol (E2) MSS'de hem transkripsiyon faktörü olarak görev yapmakta hem de hücre zarlarındaki alıcılara bağlanarak sinyal üretiminde rol almaktadır. E2 etkinliğinin düzey ve sonuçları beyin bölgeleri arasında farklılaşmaktadır. Dişi farelerde ER-α (Estrogene receptor alpha) geni işlevsizleştirildiğinde beyin yapıları erkeksileşmekte ve tipik olarak erkek fare davranışları gösterilmektedir. Aynı farelerde ER-β (Estrogene receptor

beta) geni etkisizleştirildiğinde dış görünüşteki dişil özellikler gerilemekte ve tipik olarak dişilere özgü davranışlar gerçekleştirilememektedir (Mello ve Worrell 2008). ER β ve α genlerinin etkinlikleri birbirleriyle ters orantılı gibi gözükmemektedir. ER alt tipleri özellikle medial preoptik alandaki (MPOA) cinsel farklılaşma için kritik dönemlerde etkinleşmekte ve α reseptörü MPOA nöronlarında dendritik dikenleri artırmaktadır. Bu etkinin siklooksijenaz (COX-1 ve 2) enzimleri ve prostaglandin E2 (PGE2) aracılığı ile gerçekleşebileceği bildirilmiştir. Yeni doğan dişi sıçanların MSS'ne PGE2 enjeksiyonu ile MPOA dendritik dikenleri eril görünüme dönüşmekte ve erişkin erkek sıçanlara özgü cinsel davranışlar oluşmaktadır (Wright ve ark. 2008). Kemirgenlerde hipotalamus ventromedial çekirdeği (VMN) özellikle ER- β reseptörlerince zengin olması nedeniyle defeminizasyon için önemli olabilir. Dişi farelere ER- β agonistleri verilmesi ile lordoz (dişilere özgü cinsel davranış) azalır, ER- β geni işlevsizleştirilen erkek farelerde ise normal erkeksileşme görülmeyle birlikte bazı dişil özellikler de devam eder (Kudwa ve ark. 2006). Erkek farelerde VMN, dişi farelerde ise MPOA dendritik dikenleri artmıştır; glutamat uygulaması defeminizasyonu artırır, glutamaterjik iletinin engellenmesi defeminizasyonu azaltır. Bu değişikliklerin ER-Beta yolaklarında görev alan NMDA ve AMPA reseptörlerine bağlı olabileceği bildirilmektedir (Schwarz ve McCarthy 2008). Steroid Reseptör Koaktivatörleri (SRK) de cinsel farklılaşmada rol oynayabilir. Sıçan hipokampusunda SRK-1 ER- α ve β ile eşit, hipotalamusta ise özellikle ER- α ile etkileşim göstermektedir. Farklı beyin alanlarında SRK-1 değişken post-translasyonel modifikasyon gösterebilir ve etkinliği de cinsiyete göre değişebilir (Tetel ve ark. 2009).

Küçük bir sinek türü olan drosophila dişi germ hücrelerinde, testise özgü PHD parmak proteini 7'nin (PHF7) zorla ekspresyonunun, oogenezi bozarak agametik veya germ hücreli tümör fenotipine yol açtığı; tümörjenik kapasitenin PHF7 dozajına bağlı olduğu; dişi germ hücrelerinde ektopik PHF7'nin cinsel kimlik kaybına ve tümörün başlaması ve ilerlemesi için gerekli olan düzenleyici bir devrenin desteklenmesine yol açtığı belirtilmiştir (Smolko ve ark. 2020). Eldeki veriler değerlendirildiğinde beyin dişil özelliklerinin kaybolması ve erkeksileşmesi için olasılıkla birden fazla mekanizmanın rol oynayabileceği düşünülebilir. Kemirgenlerde beyin erkeksileşmesi büyük ölçüde ER etkinliğine bağlıyken, insanlarda testosteronun doğrudan etkisi daha önemli gibi gözükmemektedir.

İnsanlardan Elde Edilen Veriler

Davranıştaki cinsiyet farklılıklarının beyin yapısındaki farklılıklara atfedilebileceğini göstermek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır (Reale ve ark. 2021). Ortalama erkek beyni ortalama kadın beyninden yaklaşık %11,0 daha büyüktür; ancak bu farkın cinsiyetler arası beden büyüklük farkı ile açıklanabileceği bildirilmektedir (Ruigrok ve ark. 2014, Reale ve ark. 2021). Genel olarak hem erkeklerde hem de kadınlarda beyin bölgelerinin çoğunun boyut olarak benzer olduğu ve cinsiyetler arası bölgesel farkların ya bulunmadığı ya da çok küçük olduğu bildirilmiştir (Hines 2020). İnsanlarda da beyin cinsel farklılaşması, seks steroidlerinin gelişmekte olan beyin üzerindeki etkilerinden kaynaklanır. Beyin maskülinizasyonu için olasılıkla α ve β östrojen reseptörleri ve androjen reseptörü, ligandlara ve koaktivatörlere bağlanarak etkinleşmekte, gen ekspresyonu doğrudan indüklenmekte ve bu da kademeli olarak çoklu genlerin transkripsiyonunu düzenlemektedir (Ramírez ve ark. 2021). Öğrenme ve bellekle ilgili hipokampus kadınlarda daha büyüktür. Adrenerjik, steroid, serotonerjik sistemler, uzun dönem potansiyasyon (LTP) ve enzimatik reaksiyonlar cinsiyetler arası fark gösterebilir (Romeo ve ark. 2005, Mello ve Worrell 2008). Yapılan çalışmalar insanlarda cinsel davranışın tek bir gen tarafından belirlenmediğini; bu davranışların altında yatan genetik mimarinin oldukça karmaşık olduğunu ve her biri ancak kısıtlı etki gösteren, tüm genoma yayılmış çoklu genlerce belirlendiğini düşündürmektedir. Dolayısıyla insanlarda cinsellik ve CH ile ilgili genetik faktörler popülasyon düzeyinde kalıtımın yalnızca bir kısmını açıklayabilir ve bireyin cinsel tercihi genetik etkenlerce anlamlı bir şekilde yordanamayabilir (Ganna ve ark. 2019).

Romeo ve arkadaşları cinsiyet hormonlarının hipokampus hücrelerinin uyarılabilirliğini, dendritik yapıyı ve NMDA reseptörlerine bağlanmayı etkilediğini bildirmiştir (Romeo ve ark. 2005). Emosyonel tepkiler ve emosyonel bellekte önemli rol oynayan amigdala da insanlarda cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Kadınlarda sol amigdala hacmi beyin geri kalanı hacmiyle anlamlı ilişki gösterirken sağ amigdala ters ilişki göstermektedir. Ayrıca kadınlarda iki hemisfer arası bağlantılar daha fazladır (Swaab ve Garcia-Falgueras 2009). İnsan hipotalamusunda seksüel dimorfik çekirdek (SDN), preoptik alan(POA) ve anterior hipotalamusun interstisyel çekirdekleri (INAH 2 ve 3) erkeklerde daha büyüktür ve bu fark yaşam boyunca gözlenmektedir. Stria terminalisin yataksı çekirdeğinin merkezi bölümü (BNST-c) yine erkeklerde daha büyüktür ve somatostatin nöronları daha fazladır. Suprakiazmatik çekirdekte de cinsiyet farklılığı vardır. Erişkin genç erkeklerde supraoptik çekirdek (SON), paraventriküler çekirdek (PVN), SDN-POA'da, kadınlarda ise suprakiazmatik çekirdek (SCN) ve mamiler cisimciklerde ER- α özellikle belirgindir. Erkeklerde ayrıca BNST-c ve SDN-POA'da ER- β artmıştır. Kadınlarda ER- β boyanması özellikle SCN, SON, PVN'da artmış gözükmemektedir. İnsanlarda AR ve ER-

β dağılımı dolaşımdaki östrojenlerle ilişkili olabilir. Erkek ve kadın beyinde yapı ve işlevler farklı olduğundan cinsiyetler arasında TS CKB/CH etiyojisi de farklı olabilir İnsanlarda genital organların cinsiyete göre farklılaşması hamileliğin ikinci ayında gerçekleşirken, insan beyindeki cinsel farklılıklar ise hamileliğin ikinci yarısında ortaya çıkıyor gibi görünmektedir. Bu gözlem nedeniyle beyin ve dış genital organların cinsel farklılaşması farklı yollar aracılığı ile olabilir ve beyin cinsiyeti ile genital cinsiyet farklı olabilir (Mello ve Worrell 2008). Zhou ve arkadaşları(1995) biyolojik olarak erkek TS bireylerin beyinlerindeki BNST-c kontrol grubundaki kadınlarla aynı boyutta olduğunu belirtmişlerdir (Zhou ve ark. 1995). Kruijver ve arkadaşları (2000)'na göre biyolojik olarak erkek TS'ler BNST-c somatostatin nöronları açısından kadınlara, biyolojik olarak kadın TS'ler ise erkeklere yakındır (Kruijver ve ark. 2000). BNST-c için bildirilen farklar CH/ CKB olgularının çocukluk ve ergenliklerinde görülmemektedir (Mello ve Worrell 2008). Mamiller cisimcikler üzerindeki AR'lerin ise cinsel kimlik ile ilişkisiz olduğu belirtilmiştir (Kruijver ve ark. 2001). TS erişkin bireylerde hipotalamik çekirdeklerden INAH-3'te biyolojik cinsiyetten çok psikolojik cinsiyet ile uyumlu gibi gözükmektedir (Mello ve Worrell 2008).

CH/CKB/TS için Olası Etkenler

Cinsiyet farklarının nörobiyolojik yapıtaşları üzerine elde edilen veriler değerlendirildiğinde CH/ CKB/ Eşik Altı CKB/ TS için olası etkenlerin nadir görülen kromozom bozukluklarını (örn. Kendisini kadın cinsiyetinden hissederek erkekler için 47, XY veya Klinefelter sendromunu, kendisini erkek cinsiyetinden hissederek kadınlar için 47, XXX' yi); genomik basımlanma ve prenatal stres gibi epigenetik etkenleri, annenin hamileliği sırasında fenobarbital/difenilhidantoin kullanımını, kloakal ekstrofi, 5-Alfa-Redüktaz/ 17-Betahidroksisiteroid dehidrojenaz eksikliği gibi doğumsal farkları, KAH tanılı kızları, androjen duyarlılığını ve son olarak annenin hamileliği sırasında dietilstilbestrol (DES) kullanımını içerebileceği söylenebilir (Swaab 2004).

Epigenetik Yollarla Etkide Bulunabilecek Çevresel Stresörler

Epigenetik mekanizmalar altta yatan DNA değişikliklerinin dışında süreçlerle fenotipte gerçekleşen değişimlerdir. Bunlar arasında: DNA metilasyonu, histon değişimleri, nükleozomun yeniden konumlanması, üst düzey kromatin yapısındaki değişimler (gevşek veya gergin olarak), kodlamaya katılmayan DNA'yı içeren süreçler, DNA ve RNA düzenlenmesi sayılabilir. Transkripsiyonu artıran ve X ve Y kromozomları üzerinde yer alan histon demetilazlar bu açıdan önem taşıyabilir. Zechner ve arkadaşları (2001) beyin işlevi için önemli olan genlerin X kromozomu üzerinde 3 kat daha fazla olduğunu, dolayısıyla kadınlarda bu genlerin daha çok ifade edilebileceğini belirtmektedir (Zechner ve ark. 2001). Kısmi X inaktivasyonu ise cinsiyetler arası bu farkı azaltabilir (Davies ve ark. 2006). Basımlanma (Imprinting, anne veya babadan gelen genlerin seçici biçimde aktarılması/ ifade edilmesi) ve inaktivasyon beyin işlevlerinin cinsiyete göre farklılaşmasında rol oynayabilir (Mello ve Worrell 2008). Hem erkek hem de kadın beyin hücrelerindeki gen ifadesi dışsal etkenlerce olasılıkla kısmen etkilenmektedir Çevresel stresörler bu yol üzerinden cinsel kimlikle ilgili genleri etkileyebilir (Carrel ve Willard 2005). TS bireylerde dayı/ teyze oranlarındaki farklar imprinting ve XIST (X inactive specific transcript) genindeki mutasyonları yansıtabilir. Kendi babalarından gelen X kromozomunun özellikle imprinted edildiği, XpXp annelerden olan XpY oğullarda TS oranı ve karşı cinse özgü davranış artabilir (Green ve Keverne 2000). Wu ve arkadaşları (2009) SRY ayrıca MAO-A etkinliğini de düzenlediğinden cinsiyetler arası serotonin ve dopamin düzeylerinde farklarına yol açabileceğini ve bu farkın da cinsel kimlik açısından önemli olabileceğini bildirmektedir (Wu ve ark. 2009).

Sonuç

İnsan cinselliği ve cinsiyetle ilgili varyasyonlar genetik ve nörobiyolojik etkenlerin yanı sıra pek çok faktörün etkileşimi ile ortaya çıkan karmaşık görünümleri içermektedir (Hammack-Aviran ve ark. 2022, Thomsen ve ark. 2022). İnsanlarda cinsellik ve cinsel kimliğin farklı görünüşleri ile ilgili genetik çalışmalar bir yandan bu varyasyonların biyolojik alt yapısını aydınlatıp, toplumca kabullenilmelerini kolaylaştırabilirken, diğer yandan bu insani deneyimleri patolojikleştirme veya hastalık olarak tanımlama, öjenik amaçlarla genetik test sonuçlarının kötüye kullanılması gibi riskler taşıyabilmektedir (Hammack-Aviran ve ark. 2022). Sayılan toplumsal faydaların elde edilebilmesi, risklerden ise kaçınılabilmesi için CH/ CKB ve insanlarda cinsiyete bağlı nörobiyolojik farkların genetik kökenleri üzerine çalışmaların tüm paydaşların görüşleri doğrultusunda ve etik ilkelere uygun olarak yürütülmesi gerektiği söylenebilir (Huser ve ark. 2022). Bu açıdan çocuk ve ergen psikiyatristleri ve erişkin psikiyatristlerinin güncel yazınla ilgili farkındalıkları yaşamsal önem taşımaktadır (Arnoldussen ve ark. 2022).

Kaynaklar

- Agana M, Greydanus D, Indyk J, Calles J, Kushner J, Leibowitz S et al. (2019) Caring for the transgender adolescent and young adult: Current concepts of an evolving process in the 21st century. *Dis Mon*, 65:303-356.
- Akdemir A, Güriz O, Örsel S, Karaoğlan A (2006) Erkek pseudohermafroditizmi: Bir olgu sunumu. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 9:49-52.
- APA (2013) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (DSM-5)*. Washington DC, American Psychiatric Association.
- Arnoldussen M, Rooy FB, DeVries AL, Miesen AI, Popma A, Steensma TD(2022) Demographics and gender-related measures in younger and older adolescents presenting to a gender service. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, doi: 10.1007/s00787-022-02082-8.
- Avcı A, Önder Z, Sezgin F, Yüksel B (1996) Konjenital adrenal hiperplaziye cinsel kimlik karmaşası: bir olgu sunumu. *PsychoMed*, 2:152-154.
- Baba T, Endo T, Honnma H, Kitajima Y, Hayashi T, Ikeda H et al. (2007) Association between polycystic ovary syndrome and female-to-male transsexuality. *Hum Reprod*, 22:1011-1016.
- Bailey JM, Dunne MP, Martin NG (2000) Genetic and environmental influences on sexual orientation and its correlates in an Australian twin sample. *J Pers Soc Psychol*, 78:524-536.
- Beatrice A, Sumana K, Mengade MG (2019) Juvenile autoimmune hypothyroidism and gender dysphoria: a causal relationship or a casual coincidence?. *Indian J Endocrinol Metab*, 23:166-167.
- Bentz EK, Hefler AL, Kaufmann U, Huber JC, Kolbus A, Tempfer CB (2008) A Polymorphism of the cyp17 gene related to sex steroid metabolism is associated with female-to-male but not male-to-female transsexualism. *Fertil Steril*, 90:56-59.
- Blanchard R, Zucker KJ, Bradley SJ, Hume CS (1995) Birth order and sibling sex ratio in homosexual male adolescents and probably prehomosexual feminine boys. *Dev Psychol*, 31:22-30.
- Carrel L, Willard HF (2005) X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females. *Nature*, 434:400-404.
- Cohen-Kettenis PT, Owen A, Kaijser VG, Bradley SJ, Zucker KJ (2003) Demographic characteristics, social competence, and behavior problems in children with gender identity disorder: a cross-national, cross-clinic comparative analysis. *J Abnorm Child Psychol*, 31:41-53.
- Coolidge FL, Thede LL, Young SE (2002) The heritability of gender identity disorder in a child and adolescent twin sample. *Behav Genet*, 32:251-257.
- Daae E, Feragen KB, Waehre A, Neramo I, Falhammar H (2020) Sexual orientation in individuals with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review. *Front Behav*, 14:38.
- Davies W, Isles AR, Burgoyne PS, Wilkinson LS (2006) X-linked imprinting: Effects on brain and behaviour. *Bioessays*, 28:35-44.
- Diamond LM, and Butterworth M (2008) Questioning gender and sexual identity: Dynamic links over time. *Sex Roles*, 59:365-376.
- Egan SK, Perry DG (2001) Gender identity: A multidimensional analysis with implications for psychosocial adjustment. *Dev Psychol*, 37:451-463.
- Ellis L, Cole-Harding S (2001) The effects of prenatal stress, and of prenatal alcohol and nicotine exposure, on human sexual orientation. *Physiol Behav*, 74:213-226.
- Fagot BI (1977) Teachers' reinforcement of sex-preferred behaviors in Dutch preschools. *Psychol Rep*, 41:1249-1250.
- Galambos NL, Almeida DM, Petersen AC (1990) Masculinity, femininity, and sex role attitudes in early adolescence: exploring gender intensification. *Child Dev*, 61:1905-1914.
- Ganna A, Verweij KJ, Nivard MG, Maier R, Wedow R, Busch AS et al. (2019) Large-scale GWAS reveals insights into the genetic architecture of same-sex sexual behavior. *Science*, 365:112-114.
- Gómez-Gil E, Esteva I, Almaraz MC, Pasaro E, Segovia S, Guillamon A (2009) Familiality of gender identity disorder in non-twin siblings. *Arch Sex Behav*, 39:546-552.
- Gooren L (1990) The endocrinology of transsexualism: a review and commentary. *Psychoneuroendocrinology*, 15:3-14.
- Green R (1976) One-hundred ten feminine and masculine boys: behavioral contrasts and demographic similarities. *Arch Sex Behav*, 5:425-446.
- Green R, Keverne EB (2000) The disparate maternal aunt-uncle ratio in male transsexuals: an explanation invoking genomic imprinting. *J Theor Biol*, 202:55-63.
- Green R (2000) Family cooccurrence of 'gender dysphoria': ten sibling or parent-child pairs. *Arch Sex Behav*, 29:499-507.
- Güneş H (2010) Demographic characteristics and behavior problems of children with gender identity problems and child rearing practices, marital and sexual adjustment and gender roles of their parents [Postgraduate thesis]. Istanbul, Istanbul University.
- Hammack-Aviran C, Eilmus A, Diehl C, Gottlieb KG, Gonzales G, Davis LK et al. (2022) LGBTQ+ Perspectives on conducting genomic research on sexual orientation and gender identity. *Behav Genet*, 52:246-267.

- Hengstschläger M, Trotsenburg MV, Repa C, Marton E, Huber JC, Bernaschek G (2003) Sex chromosome aberrations and transsexualism. *Fertil Steril*, 79:639-640.
- Henningsson S, Westberg L, Nilsson S, Lundström B, Ekselius L, Bodlund O et al. (2005) Sex steroid-related genes and male-to-female transsexualism. *Psychoneuroendocrinology*, 30:657-664.
- Hill JP, Lynch ME (1983) The intensification of gender-related role expectations during early adolescence. In *Girls at Puberty* (Ed JB Gunn, AC Petersen):201-228. Boston, MA, Springer.
- Hines M (2020) Neuroscience and sex/gender: looking back and forward. *J Neurosci*, 40:37-43.
- Hines M, Ahmed SF, Hughes IA (2003) Psychological outcomes and gender-related development in complete androgen insensitivity syndrome. *Arch Sex Behav*, 32:93-101.
- Holmes L, Watts-Overall TM, Slettevold E, Gruia DC, Raines J, Rieger G (2021) Sexual orientation, sexual arousal, and finger length ratios in women. *Arch Sex Behav*, 23:14-16.
- Huser N, Hulswit BB, Koeller DR, Yashar BM (2022) Improving gender-affirming care in genetic counseling: Using educational tools that amplify transgender and/or gender non-binary community voices. *J Genet Couns*, 31:1102-1112.
- Imperato-McGinley J, Guerrero L, Gautier T, Peterson RE (1974) Steroid 5 α -reductase deficiency in man: An inherited form of male pseudohermaphroditism. *Science*, 186:1213-1215.
- Kassis W, Aksoy D, Favre AC, Artz ST (2021) Multidimensional and intersectional gender identity and sexual attraction patterns of adolescents for quantitative research. *Front Psychol*, 12:112-114.
- Knafo A, Spinath FM (2011) Genetic and environmental influences on girls' and boys' gender-typed and gender-neutral values. *Dev Psychol*, 47:726-731.
- Kraemer B, Noll T, Delsignore A, Milos G, Schnyder U, Hepp U (2009) Finger length ratio (2D:4D) in adults with gender identity disorder. *Arch Sex Behav*, 38:359-363.
- Kruijver FP, Zhou JN, Pool CW, Hofman MA, Gooren LJ, Swaab DF (2000) Male-to-female transsexuals have female neuron numbers in a limbic nucleus. *J Clin Endocrinol Metab*, 85:2034-2041.
- Kruijver FP, Fernández-Guasti A, Fodor M, Kraan EM, Swaab DF (2001) Sex differences in androgen receptors of the human mamillary bodies are related to endocrine status rather than to sexual orientation or transsexuality. *J Clin Endocrinol Metab*, 86:818-827.
- Kudwa AE, Michopoulos V, Gatewood JF, Rissman EF (2006) Roles of estrogen receptors alpha and beta in differentiation of mouse sexual behavior. *Neuroscience*, 138:921-928.
- Leibowitz S, Chen D, Hidalgo MA (2016) Gender dysphoria and nonconformity. In *Dulcan's Textbook of Child and Adolescent Psychiatry*: (Ed MK Dulcan): 585-602. Washington DC, American Psychiatric Publishing.
- Leibowitz S, DeVries AL (2016) Gender dysphoria in adolescence. *Int Rev Psychiatry*, 28:21-35.
- Manning JT, Scutt D, Wilson J, Lewis-Jones DI (1998) The ratio of 2nd to 4th digit length: a predictor of sperm numbers and concentrations of testosterone, luteinizing hormone and oestrogen. *Hum Reprod*, 13:3000-3004.
- Marantz S, Coates S (1991) Mothers of boys with gender identity disorder: a comparison of matched controls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 30:310-315.
- McKee EA (1976) Transsexualism: a selective review. *South Med J*, 69:185-187.
- Mello Z, Worrell FC (2008) Gender variation in extracurricular activity participation and perceived life chances in Trinidad and Tobago adolescents. *Psykhé (Santiago)*, 17:91-102.
- Meyer-Bahlburg HF, Gruen RS, New MI, Bell JJ, Morishima A, Shimshi M, et al. (1996) Gender change from female to male in classical congenital adrenal hyperplasia. *Horm Behav*, 30:319-32.
- Pagnotta FP (2022) Gender identity in the contemporary age: it is often a suffered conquest. *Psychiatr Danub*, 34:112-114.
- Pang KC, Feldman D, Oertel R, Telfer M (2018) Molecular karyotyping in children and adolescents with gender dysphoria. *Transgender Health*, 3:147-153.
- Ramírez KD, Fernández R, Delgado-Zayas E, Gómez-Gil E, Esteva I, Guillamon A, et al. (2021) Implications of the estrogen receptor coactivators SRC1 and SRC2 in the biological basis of gender incongruence. *Sex Med*, 9:100368.
- Reale C, Invernizzi F, Panteghini C, Garavaglia B (2021) Genetics, sex, and gender. *J Neurosci Res*, 34:112-114.
- Reisner SL, Poteat T, Keatley JA, Cabral M, Mothopeng T, Dunham E et al. (2016) Global health burden and needs of transgender populations: A review. *Lancet*, 388:412-436.
- Rekers GA, Mead SL, Rosen AC, Brigham SL (1983) Family correlates of male childhood gender disturbance. *J Genet Psychol*, 142:31-42.
- Rekers GA, Crandall BF, Rosen AC, Bentler PM (1979) Genetic and physical studies of male children with psychological gender disturbances. *Psychol Med*, 9:373-375.
- Ristori J, Cocchetti C, Romani A, Mazzoli F, Vignozzi L, Maggi M et al. (2020) Brain sex differences related to gender identity development: genes or hormones? *Int J Mol Sci*, 21:112-114.
- Romeo RD, McCarthy JM, Wang A, Milner TA, McEwen BS (2005) Sex differences in hippocampal estradiol-induced N-methyl-D-aspartic acid binding and ultrastructural localization of estrogen receptor-alpha. *Neuroendocrinology*, 81:391-399.
- Ruigrok AN, Salimi-Khorshidi G, Lai MG, Baron-Cohen S, Lombardo MV, Tait RJ et al. (2014) A meta-analysis of sex differences in human brain structure. *Neurosci Biobehav Rev*, 39:34-50.

- Sabuncuoğlu O (2017) Towards a further understanding of prenatal thyroid theory of homosexuality:autoimmune thyroiditis, polycystic ovary syndrome, autism and low birth weight. *Ment Illn*, 9:7325.
- Schwarz JM, McCarthy MM (2008) The role of neonatal nmda receptor activation in defeminization and masculinization of sex behavior in the rat. *Horm Behav*, 54:662-668.
- Serbin LA, Poulin-Dubois D, Colburne KA, Sen MG, Eichstedt JA (2001) Gender stereotyping in infancy:Visual preferences for and knowledge of gender-stereotyped toys in the second year. *Int J Behav*, 25:7-15.
- Shumer DE, Nokoff NJ, Spack NP (2016) Advances in the care of transgender children and adolescents. *Adv Pediatr*, 63:79-102.
- Slabbekoorn D, VanGoozen SH, Sanders G, Gooren LJ, Cohen-Kettenis PT (2000) The dermatoglyphic characteristics of transsexuals:is there evidence for an organizing effect of sex hormones. *Psychoneuroendocrinology*, 25:365-375.
- Smolko AE, Shapiro-Kulnane L, Salz HK (2020) An autoregulatory switch in sex-specific phf7 transcription causes loss of sexual identity and tumors in the Drosophila female germline. *Development*, 147: dev192856.
- Solbes-Canales I, Valverde-Montesino S, Herranz-Hernández P (2020) Socialization of gender stereotypes related to attributes and professions among young Spanish school-aged children. *Front Psychol*, 11:609.
- Steensma TD, Kreukels BP, DeVries AL, Cohen-Kettenis PT (2013) Gender identity development in adolescence. *Horm Behav*, 64:288-297.
- Swaab DF, Garcia-Falgueras A (2009) Sexual differentiation of the human brain in relation to gender identity and sexual orientation. *Funct Neurol*, 24:17-28.
- Tetel MJ, Auger AP, Charlier TD (2009) Who's in charge? Nuclear receptor coactivator and corepressor function in brain and behavior. *Front Neuroendocrinol*, 30:328-342.
- Thomsen AH, Gaml-Sørensen A, Brix N, Ernst A, Lunddorf LL, Strandberg-Larsen K et al. (2022) Gender incongruence and timing of puberty:A population-based cohort study. *Fertil Steril*, 118:938-945.
- Turan MT, Eşel E, Dündar M, Candemir Z, Baştürk M, Sofuoğlu S et al. (2000) Female-to-male transsexual with 47,XXX karyotype. *Biol Psychiatry*, 48:1116-1117.
- Wallien MS, Quilty LC, Steensma TD, Singh D, Lambert SL, Leroux A et al. (2009) Cross-national replication of the gender identity interview for children. *J Pers Assess*, 91:545-552.
- Wallien MS, Zucker KJ, Steensma TD, Cohen-Kettenis PT (2008) 2D:4D finger-length ratios in children and adults with gender identity disorder. *Horm Behav*, 54:450-454.
- Wick JY, Zanni GR (2008) Hypochondria: the worried well. *Consult Pharm*, 23:192-208.
- Wisniewski AB, Migeon CJ, Meyer-Bahlburg HF, Gearhart JP, Berkovitz GD, Brown TR et al. (2000) Complete androgen insensitivity syndrome:long-term medical, surgical, and psychosexual outcome. *J Clin Endocrinol Metab*, 85:2664-2669.
- Wolfe SM (1990) Psychopathology and psychodynamics of parents of boys with a gender identity disorder of childhood (Doctoral thesis). New York, City University of New York.
- Wright CL, Burks SR, McCarthy MM (2008) Identification of prostaglandin E2 receptors mediating perinatal masculinization of adult sex behavior and neuroanatomical correlates. *Dev Neurobiol*, 68:1406-1419.
- Wu JB, Chen K, Li Y, Lau YC, Shih JC (2009) Regulation of monoamine oxidase A by the SRY gene on the Y chromosome. *FASEB J*, 23:4029-4038.
- Zechner U, Wilda M, Kehrer-Sawatzki H, Vogel W, Fundele R, Hameister H (2001) A high density of X-linked genes for general cognitive ability: A run-away process shaping human evolution? *Trends Genet*, 17:697-701.
- Zhou, JN, Hofman MA, Gooren LJ, Swaab DF (1995) A Sex difference in the human brain and its relation to transsexuality. *Nature*, 378:68-70.
- Zosuls KM, Ruble DN, Tamis-Lemonda CS, Shrout PE, Bornstein MH, Greulich FK (2009) The acquisition of gender labels in infancy: Implications for gender-typed play. *Dev Psychol*, 45:688-701.
- Zucker KJ, Green R, Coates S, Zuger B, Cohen-Kettenis PT, Zecca G et al. (1997) Sibling sex ratio of boys with gender identity disorder. *J Child Psychol Psychiatry*, 38:543-551.
- Zucker KJ (2017) Epidemiology of gender dysphoria and transgender identity. *Sex Health*, 14:404-411.

Yazarların Katkıları: Çalışmaya önemli bir bilimsel katkı sağlandığı ve makalenin hazırlanmasında veya gözden geçirilmesinde yardımcı olunduğu tüm yazar(lar) tarafından beyan edilmiştir.

Danışman Değerlendirmesi: Dış bağımsız

Çıkar Çatışması: Çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Bu çalışma için finansal destek alındığı beyan edilmemiştir.

Authors Contributions: The author(s) have declared that they have made a significant scientific contribution to the study and have assisted in the preparation or revision of the manuscript

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared.

Financial Disclosure: No financial support was declared for this study.