



A Review of the Genetics Role in Gender Dysphoria



Amin Bakhtiyari^{1*} PhD, Jaber Gharehdaghi¹ MD, Hanie Bakhtiyari¹ MD

¹ Legal Medicine Research Center, Iranian Legal Medicine Organization, Tehran, Iran

*Correspondence to: Amin Bakhtiyari, Email: aminbkht@gmail.com

ARTICLE INFO

Article history:

Received: November 12, 2023

Accepted: May 14, 2024

Online Published: July 21, 2024

Keywords:

Gender dysphoria
Gender identity disorder
Genetics
Hormones

HIGHLIGHTS

1. Genetic androgenic alterations cause Gender dysphoria.
2. Metabolic disorders influences the occurrence of Gender dysphoria.

ABSTRACT

Gender dysphoria is a general description that refers to a person's dissatisfaction with their assigned gender. People suffering from gender dysphoria always suffer psychologically and emotionally, so that they have a higher suicide rate. These cases can emphasize the need for more research in this regard. The mechanisms of this disease are not well known so far, but several factors such as biological, psychological, environmental and social can be effective in it. The aim of this study is to investigate the role of genetic factors in the development of this disease. This study was a Narrative review. Twin and heritability studies have shown the influence of genetic factors on the development of gender dysphoria. Metabolic disorders such as congenital adrenal hyperplasia and adrenogenital syndrome and any genetic changes in the genes that control the secretion of androgens can be related to this disorder. According to the study, although the cause and mechanism of gender dysphoria remain unknown, the role of genetic factors in causing this disorder cannot be ignored. The creation of gender dysphoria is associated with the neurodevelopmental processes of the brain, as a result of genetic changes in the CYP21A2, CYP17 genes, as well as other genes involved in the secretion of androgens, can be one of the causes of this disorder. This study emphasizes the importance of genetic studies regarding the investigation of the cause and mechanism of gender dysphoria in future studies.

How to cite: Bakhtiyari A, Gharehdaghi J, Bakhtiyari H. A review of the genetics role in gender dysphoria. Iran J Forensic Med. 2024;30(2):75-82.



مروری بر نقش ژنتیک در ابتلا به ملال جنسیتی

امین بختیاری^{۱*} PhD، جابر قره داغی^۱ MD، هانیه بختیاری^۱ MD

^۱ مرکز تحقیقات پزشکی قانونی، سازمان پزشکی قانونی کشور، تهران، ایران

* نویسنده مسئول: امین بختیاری، پست الکترونیک: aminbkht@gmail.com

اطلاعات مقاله

تاریخچه مقاله:

دریافت:

۱۴۰۲/۰۸/۲۱

پذیرش:

۱۴۰۳/۰۲/۲۵

انتشار بر خط:

۱۴۰۳/۰۴/۳۱

واژگان کلیدی:

ملال جنسیتی

اختلال هویت جنسی

ژنتیک

هورمون

نکات ویژه

- ۱- تغییرات ژنتیکی آندروژن‌ها باعث ابتلا به ملال جنسیتی می‌شود.
- ۲- اختلالات متابولیک بر بروز ملال جنسیتی موثر است.

ملال جنسیتی یک توصیف کلی است که به نارضایتی یک فرد از جنسیت اختصاص داده شده خود اشاره دارد. افراد مبتلای به ملال جنسیتی همواره از نظر روانی و عاطفی رنج می‌برند به طوری که میانگین خودکشی بالاتری دارند. این موارد می‌تواند بر ضرورت تحقیقات بیشتر در این خصوص تاکید داشته باشد. مکانیسم‌های ایجاد این بیماری تاکنون به خوبی شناخته نشده اما عوامل متعددی همچون بیولوژیکی، روانی، محیطی و اجتماعی می‌توانند در آن موثر باشند. هدف از این مطالعه بررسی نقش عوامل ژنتیکی در ایجاد این بیماری است. این مطالعه از نوع مروری روایتی است. مطالعات دوقلویی و وراثت‌پذیری انجام گرفته نشان‌دهنده تاثیر فاکتورهای ژنتیکی بر ایجاد ملال جنسیتی هستند. اختلالات متابولیک مانند هیپرپلازی مادرزادی آدرنال، سندرم آدرنوژنیال و هرگونه تغییر ژنتیکی در ژن‌های کنترل‌کننده ترشح آندروژن‌ها می‌توانند با ابتلا به این اختلال در ارتباط باشند. مطابق مطالعه انجام گرفته با اینکه علت و مکانیسم ایجاد ملال جنسیتی همچنان ناشناخته باقی مانده، اما از نقش عوامل ژنتیکی در ایجاد این اختلال نمی‌توان چشمپوشی کرد. ایجاد ملال جنسیتی با فرآیندهای رشد عصبی مغز همراه است. در نتیجه تغییرات ژنتیکی در ژن‌های CYP17، CYP21A2 و همچنین دیگر ژن‌های دخیل در ترشح آندروژن‌ها می‌توانند از عوامل ایجادکننده این اختلال باشند. این مطالعه بر اهمیت مطالعات ژنتیکی در خصوص بررسی علت و مکانیسم ایجاد ملال جنسیتی در مطالعات آینده تاکید دارد.

مقدمه

هویت از مهم‌ترین و تعیین‌کننده‌ترین مسائل زندگی است [۱]. شکل‌گیری آن و دستیابی به تعریفی منسجم از خود، مهم‌ترین جنبه رشد روانی اجتماعی انسان است [۲] و به صورت داشتن یک احساس پایدار و منسجم از اینکه من که هستم و که باید باشم، تعریف شده [۳] که نقش مهمی در رفتار، افکار و احساسات فرد در مقاطع مختلف زندگی دارد [۴]. اولین جنبه شکل‌گیری هویت، مربوط به هویت جنسیتی است. هویت جنسیتی مجموعه‌ای از نگرش‌ها،

الگوهای رفتاری و صفات جسمی تعیین شده توسط فرهنگ است که معمولاً تداعی‌کننده مردانگی و زنانگی است [۵]. در اکثر افراد، این نوع هویت در ۲ تا ۳ سالگی ایجاد می‌شود [۶] و به جنسیت کالبدی فرد وابسته است [۷]. همچنین ناشی از سرمشق‌های بی‌شماری است که از اعضای خانواده، معلمان، دوستان و همکاران حاصل می‌شود [۸]. هویت جنسیتی در تکامل، رشد و عملکرد فرد تأثیر می‌گذارد. از دید فروید بررسی هویت جنسیتی صرفاً مطالعه دستگاه تناسلی و رفتار اجباری نیست، بلکه نوع تفکرات و عملکرد افراد را نیز تعیین می‌کند

یکسان، هر دو فرد دوقلو در طول تربیت به یک اندازه در معرض عوامل محیطی قرار دارند. بنابراین، مطالعات دوقلویی که دوقلوهای MZ را با دوقلوهای DZ مقایسه می‌کنند، می‌توانند تخمین‌هایی از وراثت‌پذیری در سبب‌شناسی یک فنوتیپ ارائه دهند [۱۷]. نقش عوامل ژنتیکی در ایجاد ملال جنسیتی با وجود مطالعات دوقلویی که در آنها نشان داده هویت جنسی در این افراد بیشتر تحت تاثیر ژنتیک قرار دارد و محیط [۲۰-۱۸] همچنان ناشناخته باقی مانده است. همچنین مطالعات دوقلویی میزان متفاوتی را از وراثت‌پذیری این اختلال گزارش کرده‌اند [۲۱، ۲۲]. کولیچ و همکاران وراثت‌پذیری در ملال جنسیتی را ۶۲ درصد تخمین زدند و عنوان کردند هویت جنسی ممکن است کمتر یک موضوع انتخابی و بیشتر یک موضوع بیولوژیکی باشد [۲۱]. هیلنز و همکاران در مطالعه خود گزارش کردند از ۲۳ مورد دوقلوی MZ بررسی شده ۳۹/۱ درصد با GD تطابق داشتند، اما در ۲۱ مورد دوقلوی DZ هیچ‌کدام با GD تطابق نداشتند. آنها بر اساس این یافته‌ها بر نقش عوامل ژنتیکی در ملال جنسیتی تاکید کردند [۲۳]. کارامانیس و همکاران در مطالعه خود بر روی دوقلوها که در سوئد انجام می‌شد، گزارش کردند تعامل پیچیده میان ژنتیک، محیط و تاثیرات محیطی طی دوره داخل رحمی می‌تواند بر توسعه GD تأثیرگذار باشد [۲۴]. علاوه بر این از محدودیت‌های مطالعات انجام شده می‌توان حجم کوچک نمونه و جمعیت ناهمگون را نام برد.

اختلالات متابولیک

به نظر می‌رسد منشاء اختلال هویت جنسی چندعاملی باشد که ممکن است با فرآیندهای رشد عصبی مغز در ارتباط باشد [۲۵، ۲۶] که احتمالاً در نتیجه آسیب‌پذیری ژنتیکی است و ایجاد تغییر در حساسیت گیرنده‌های هسته‌ای برای اتصال به لیگاند، فرآیندهای رشد عصبی مغز را تحت تاثیر قرار می‌دهد [۲۷-۳۷]. آندروژن نقش کلیدی در رشد فنوتیپ جنسی مردانه، رفتار، گرایش جنسی و هویت جنسی دارد [۳۸]. اصطلاح «آندروژن»

[۹]. بنابراین هرگونه انحراف از مسیر معمول شکل‌گیری هویت جنسیتی پایه گذار نوعی ناسازگاری می‌شود که شکل مشخص و شدید آن اختلال هویت جنسی است [۱۰] از اصطلاح ملال جنسیتی (Gender Dysphoria) یا نارضایتی جنسیتی برای توصیف افرادی که خواهان تغییر جنسیت خود هستند استفاده شده است. ملال جنسیتی یا GD به نوعی اختلال اطلاق می‌شود که با ناهمخوانی میان جنسیت ابراز شده فرد و جنسیت تخصیص یافته او همراه باشد [۱۱]. این افراد تمایل دارند خصوصیات جنس مخالف را کسب کنند و تصویری که این افراد از جنسیت خود دارند با اندام جنسی آنها متفاوت است. اکثر این افراد از دوران کودکی احساس می‌کنند با سایر کودکان همجنس خود تفاوت دارند [۱۲]. این اختلال به عملکردهای شغلی، تحصیلی، اجتماعی و روابط فرد آسیب جدی وارد می‌کند [۱۳]. در سال‌های اخیر تعداد افراد مبتلا به ملال جنسیتی به سرعت در حال افزایش است. با این حال، این افراد همچنان در معرض خطر حوادث منفی زندگی هستند که بر سلامت و رفاه آنها تاثیر می‌گذارد؛ مانند خودکشی [۱۴، ۱۵] نادیده گرفته شدن، انزوا و خشونت اجتماعی [۱۶]. تاکنون مکانیسم ایجاد این اختلال به خوبی شناخته نشده است. به نظر می‌رسد علت ملال جنسیتی چندعاملی باشد و فاکتورهای ژنتیکی فقط یکی از علل مطرح شده هستند. هدف از این مطالعه بررسی مروری از نوع روایتی نقش عوامل ژنتیکی در ایجاد این بیماری است.

مطالعات دوقلویی (Twin Studies)

یکی از ابزارهای ارزشمند برای بررسی نقش ژنتیک بر صفات پیچیده مطالعات دوقلویی است. مطالعات دوقلویی بر این اصل استوار است که دوقلوهای تک‌تخمکی (Monozygotic Twins) دارای ژنوتیپ کاملاً مشابه و دوقلوهای دوتخمکی (Dizygotic Twins) به طور متوسط ۵۰ درصد ژنوتیپ مشابه دارند که از نظر ژنتیکی همانند خواهران و برادران غیردوقلو هستند. با فرض محیط‌های

خارجی دیده می‌شود. بنابراین دور از ذهن نیست تمامی فاکتورهای ژنتیکی در مسیر آندروژن‌ها بتوانند در ابتلا به ملال جنسیتی تأثیرگذار باشند. کمبود استروئید ۲۱ هیدروکسیلاز (21-OHD) بیش از ۹۰ درصد موارد CAH را تشکیل می‌دهد [۵۲]. تمام اشکال CAH در یک الگوی تک ژنی و اتوزومال مغلوب به ارث می‌رسند. هیدروکسیلاز انسانی توسط ژن CYP21A2، روی کروموزوم 6p، ۲۱،۳ در کمپلکس اصلی سازگاری بافتی HLA و در مجاورت ژن‌های چهارمین جزء مکمل کدگذاری می‌شود [۵۳-۵۴]. تنها در فاصله 30kb، یک ژن کاذب غیرعملکردی به نام CYP21A1P وجود دارد که یک آنزیم کوتاه و غیرفعال را کد می‌کند. هر دو CYP21A2 و CYP21A1P حاوی ۱۰ اگزون هستند و ۹۸ درصد همسانی دارند. اکثر آلل‌های جهش یافته 21-OHD ناشی از نوترکیبی بین ژنی و رویدادهای تبدیلی بین دو ژن CYP21A هستند. حذف کامل، تبدیل‌های بزرگ و جهش‌های بی‌معنی یا تغییر چارچوب که به طور کامل فعالیت ۲۱-هیدروکسیلاز را از بین می‌برند، معمولاً منجر به اشکال Salt Wasting این بیماری می‌شوند. جهش‌هایی که منجر به فعالیت آنزیم‌های باقی‌مانده، حتی ۱ تا ۲ درصد می‌شوند، امکان تولید کافی آلدوسترون را فراهم می‌کنند و به اشکال ساده ویریل‌کننده CAH منجر می‌شوند [۵۲]. همچنین این ژن با سندرم آدرنوژنیتال مرتبط است [۵۵]. با توجه به مطالب ذکر شده به نظر می‌رسد این ژن نقش مهمی در ابتلا به ملال جنسیتی داشته باشد.

بحث

تمایز جنسی را می‌توان به عنوان رویداد یا فرآیندی که منجر به رشد بیضه‌ها یا تخمدان‌ها از پیش‌سازهای تناسلی دویپتانسیل می‌شود تعریف کرد. تمایز جنسی یک فرآیند چند عاملی است که ژن‌های زیادی، از جمله آنهایی که بر روی کروموزوم‌های اتوزومال و هم آنهایی که بر روی کروموزوم‌های جنسی قرار گرفته‌اند، در آن دخیل هستند [۵۹]. ملال جنسیتی یک توصیف کلی

به هر هورمون استروئیدی اطلاق می‌شود که دارای اثرات مردانگی باشد [۳۹]. آندروژن‌ها (عمدتاً تستوسترون و دی‌هیدروتستوسترون) هورمون‌های جنسی مردانه هستند که برای رشد دستگاه تناسلی مردانه و ویژگی‌های جنسی ثانویه مورد نیاز هستند. در شرایط فیزیولوژیکی تستوسترون نه تنها رفتار روانی-جنسی، بلکه ویژگی‌های فیزیکی و عملکردی را نیز تحریک می‌کند. آنها شامل اسپرماتوژنز، تشکیل Wolffian duct، ایجاد صدای عمیق‌تر، توده استخوانی، ساختار عضلانی، موهای ناحیه تناسلی و اگزیلاری هستند [۴۰]. هر تغییری در ژن‌های کدکننده آندروژن‌ها می‌تواند در ملال جنسیتی تأثیرگذار باشد. هیپرپلازی مادرزادی آدرنال (CAH) گروهی از بیماری‌های ژنتیکی است که به صورت اتوزومال مغلوب به ارث می‌رسد و در نتیجه کمبود آنزیم‌ها یا پروتئین‌های کوفاکتور مورد نیاز برای بیوسنتز کورتیزول و آلدسترون ایجاد می‌شود [۴۳، ۴۱]. این بیماری منجر به افزایش سطح سرمی ACTH و هیپرپلازی قشر آدرنال می‌شود [۴۴]. افزایش سطح آندروژن پایه اصلی علائم بالینی در این بیماری است [۴۵]. این شرایط شامل تولید بیش از حد یا کمبود استروئیدهای جنسی است و بنابراین گاهی اوقات ویژگی‌های جنسی در حال رشد در جنین مبتلا را تغییر می‌دهد [۴۶]. افزایش هورمون‌های مردانه در دختران مبتلا به هیپرپلازی مادرزادی آدرنال نه تنها می‌تواند منجر به تغییر اندام تناسلی خارجی شود، بلکه ممکن است رفتار جنسی را نیز تغییر دهد. در سطح گروهی نشان داده شده که این بیماران رفتار و ادراک مردانه را نشان می‌دهند [۵۱، ۴۷]. سندرم آدرنوژنیتال (AGS) یک بیماری ژنتیکی با توارث اتوزومال مغلوب و متابولیک نسبتاً شایع است که عموماً به دلیل کمبود آنزیم آدرنوگورتیکال استروئید ۲۱-هیدروکسیلاز ایجاد می‌شود که منجر به بیوسنتز ناکافی چندین هورمون استروئیدی مهم مانند کورتیزول و آلدوسترون می‌شود و از سوی دیگر تولید آندروژن‌ها (تستوسترون) به شدت افزایش می‌یابد. در دختران مبتلا معمولاً ویریل شدن اندام تناسلی

است که به نارضایتی یک فرد از جنسیت اختصاص داده شده خود اشاره دارد. این تعریف به هویت جنسی این افراد اشاره دارد، نه گرایش جنسی آنان [۵۶]. افراد مبتلای به ملال جنسیتی همواره از نظر روانی و عاطفی رنج می‌برند به طوری که میانگین خودکشی بالاتری دارند [۱۵]. این موارد می‌تواند بر ضرورت تحقیقات بیشتر در این خصوص تأکید داشته باشد. مکانیسم‌های ایجاد این بیماری تاکنون به خوبی شناخته نشده اما عوامل متعددی همچون بیولوژیکی، روانی، محیطی و اجتماعی می‌توانند در آن موثر باشند. مردان و زنان در بسیاری از ویژگی‌ها، به ویژه در مورد هویت جنسی تفاوت دارند: مردان خود را مرد می‌دانند در حالی که زنان خود را زن می‌دانند. یکی از عوامل علت ایجاد این بیماری که تاکنون به خوبی به آن پرداخته نشده، می‌تواند عوامل ژنتیکی باشد. مرحله اولیه رشد غدد جنسی در هفته ۷ رشد جنینی ایجاد می‌شود. اگرچه جنسیت جنین در زمان لقاح مشخص می‌شود اما غدد جنسی از نظر مورفولوژیکی هنوز تغییر نمی‌کنند. مراحل اولیه تمایز به زن یا مرد در مراحل اولیه جنینی به صورت معمول رخ می‌دهد، اما اثرات فاکتورهای رونویسی می‌توانند بعداً نقش تعیین‌کننده‌ای در تغییر مسیر تمایز غدد جنسی ایفا کنند. در مراحل اولیه شروع تمایز جنسی زن‌ها و مردها دو جفت مجرای مجزا دارند، اما در ادامه از طریق فعالیت فاکتورهای رونویسی، تمایز جنسی شروع به تکثیر یا سرکوب یکی از مجراها، بسته به جنسیت تعیین شده ژنتیکی در زمان لقاح، می‌کند. مجرای ولفاین به دستگاه تناسلی مردانه و مجرای مولرین به دستگاه تناسلی زنانه تمایز می‌یابد [۵۷]. ژن تعیین‌کننده جنسیت SRY نام دارد که بر روی بازوی کوتاه کروموزوم Y قرار دارد. در صورت حضور و بیان SRY جنسیت جنین به سمت مردانه شدن پیش می‌رود. SRY منجر به ایجاد بیضه‌ها و بیضه‌ها منجر به ترشح آندروژن‌ها، هورمون‌های مردانه و تستسترون می‌شوند [۵۸، ۵۹]. هرگونه جهش در ژن‌های کنترل‌کننده مسیر تعیین جنسیت و هورمون‌های جنسی می‌توانند منجر به جنسیت و یا هویت جنسی غیرطبیعی

شود. تفاوت‌های بیولوژیکی متعددی بین زنان و مردان وجود دارد؛ از آناتومی گرفته تا حساسیت به بیماری‌های مختلف. یکی از تفاوت‌های مشخص میان زنان و مردان ساختار آناتومیکی مغز است. مغز نه تنها از نظر ساختاری بلکه از نظر هورمونی نیز در آنان متفاوت است [۶۰]. یک احتمال قوی در خصوص افراد دچار ملال جنسیتی این است که ساختار مغزی در این افراد مشابه جنسیتی است که تصور می‌کنند نه جنسیت آناتومیکی آنان. اعتقاد بر این است که تمایز جنسی در مغز مردان و زنان در دوران بارداری شکل می‌گیرد و همچنین از زمان بلوغ به بعد هورمون‌های جنسی بر الگوهای عصبی که قبلاً ایجاد شده‌اند تأثیر می‌گذارد [۶۱]. هرگونه جهش در ژن‌های کدکننده هورمون‌های جنسی تأثیرگذار بر الگوهای عصبی تعیین‌کننده هویت جنسی می‌توانند منجر به ملال جنسیتی شود. یکی از موضوعات مهم این است که ملال جنسیتی تا چه حد ژنتیکی است. مطالعات وراثت‌پذیری بینشی را در مورد اینکه کدام صفت بیولوژیکی جنبه ارثی دارد، نشان می‌دهند. وراثت‌پذیری در مقیاس صفر تا یک اندازه‌گیری می‌شود که در آن «صفر» بدون تأثیر ژنتیک و «یک» تعیین‌کننده توسط ژنتیک به‌طور کامل است. مطالعات انجام شده تأثیرات متفاوتی را از نقش ژنتیک در ملال جنسیتی گزارش کرده‌اند. در مطالعه‌ای با بررسی ۱۸۹۱ دوقلو الگوی ژنتیکی ملال جنسیتی در مردان ۵۷٪ و در زنان ۳۷٪ گزارش شد [۶۲]. در مطالعه‌ای دیگر نقش ژنتیک در ایجاد ملال جنسیتی ۶۲ درصد گزارش شد [۶۳]. مطالعه کنافو و همکاران الگوی توارث ملال جنسیتی را ۲۱٪ در مردان و ۷۴٪ در زنان گزارش کرد [۶۴] در حالی که بوری و همکاران الگوی توارث در زنان را ۱۱٪ گزارش کرد [۶۵]. در حال حاضر هیچ ژن واحدی شناسایی نشده که همبستگی قوی با ایجاد GD داشته باشد. ژن CYP17 که سطح هورمون‌های جنسی تولید شده را کنترل می‌کند، ممکن است یک زمینه برجسته برای مطالعه بیشتر به امید یافتن یک مکانیسم ژنتیکی مرتبط با GD باشد [۶۶].

نتیجه‌گیری

مطابق مطالعه انجام گرفته با اینکه علت و مکانیسم ایجاد ملال جنسیتی همچنان ناشناخته باقی مانده اما از نقش عوامل ژنتیکی در ایجاد این اختلال نمی‌توان چشمپوشی کرد. ایجاد ملال جنسیتی با فرآیندهای رشد عصبی مغز همراه است. همچنین تغییرات ژنتیکی در ژن‌های CYP17، CYP21A2 و دیگر ژن‌های دخیل در ترشح آندروژن‌ها می‌توانند از عوامل ایجادکننده این اختلال باشند. این مطالعه بر اهمیت مطالعات ژنتیکی درخصوص بررسی علت و مکانیسم ایجاد ملال جنسیتی در مطالعات آینده تأکید دارد.

تشکر و قدردانی: بدین‌وسیله از کلیه عزیزانی که در نگارش این مقاله همکاری داشته‌اند سپاسگزاری می‌شود.
تأییدیه اخلاقی: موردی برای گزارش وجود ندارد.
تعارض منافع: نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافی اعلام نکردند.
سهم نویسندگان: هر سه نویسنده این مقاله سهم یکسانی در تهیه و گزارش این مقاله نقش داشتند.
منابع مالی: این مطالعه از هیچ‌گونه بودجه پژوهشی دولتی و خصوصی استفاده نکرده است.

References

- sciences clinical psychiatry. Williams & Wilkins Co; 1988. doi: [10.1097/00004850-198904000-00007](https://doi.org/10.1097/00004850-198904000-00007).
- Alavi K, Jalali A H, Eftekhar M. Sexual orientation in people with sexual identity disorder. Iranian Journal of Psychiatry and Clinical Psychology. 2014;20(1):43-9. [Persian]
- Davey G, Lake N, Whittington A, editors. Clinical psychology. Routledge; 2015 Mar 5. doi: [10.4324/9781315723563](https://doi.org/10.4324/9781315723563).
- Diamond LM. Gender fluidity and nonbinary gender identities among children and adolescents. Child Dev Perspect. 2020;14(2):110-5. doi: [10.1111/cdep.12366](https://doi.org/10.1111/cdep.12366).
- Babu R, Shah U. Gender identity disorder (GID) in adolescents and adults with differences of sex development (DSD): A systematic review and meta-analysis. J Pediatr Urol. 2021;17(1):39-47. doi: [10.1016/j.jpuro.2020.11.017](https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2020.11.017).
- Vahia VN. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5: A quick glance. Indian J Psychiatry. 2013;55(3):220-3. doi: [10.4103/0019-5545.117131](https://doi.org/10.4103/0019-5545.117131).
- Nelson WE. Textbook of pediatrics. Acad Med. 1965;40(3):317.
- Ohadi B, Mohammadi M, Rahimian E, Raeesi F, Saberi M, Arbabi M. Features of brain photography by GID sufferers and the normal. Cognitive Science News. 2007;9(3):20-5. [Persian]
- Alizadeh Mohajer M, Adibi A, Mozafari A, Sahebi A, Bakhtiyari A. Suicidal ideation in patients with gender identity disorder in western iran from march 2019 to march 2020. International Journal of Medical Toxicology and Forensic Medicine. 2020;10(4):31353. doi: [10.32598/ijmtfm.v10i4.31353](https://doi.org/10.32598/ijmtfm.v10i4.31353).
- Williams A. Risk factors for suicide in the transgender community. Eur Psychiatry. 2017;41(S1):S847-S910. doi: [10.1016/j.eurpsy.2017.01.1676](https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.01.1676).
- Anoosheh M, Forughan M, Kazemnejad A. Women's experiences of mental health promoting factors during middle age: a qualitative content analysis. Nurs Midwifery J. 2015;12(11):1028-37.
- Boomsma D, Busjahn A, Peltonen L. Classical twin studies and beyond. Nat Rev Genet. 2002;3(11):872-82. doi: [10.1038/nrg932](https://doi.org/10.1038/nrg932).
- Diamond M. Transsexuality among twins: identity concordance, transition, rearing, and orientation. Int J Transgend. 2013;14(1):24-38. doi: [10.1080/15532739.2013.750222](https://doi.org/10.1080/15532739.2013.750222).
- Heylens G, De Cuypere G, Zucker KJ, Schelfaut C, Elaut E, Bossche HV, et al. Gender identity disorder in twins: a review of the case report literature. J Sex Med. 2012;9(3):751-7. doi: [10.1111/j.1743-6109.2011.02567.x](https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2011.02567.x).
- Teimouri M, Bagheri F, Farokhi N. The study of self-efficacy relationship with youngster identity style ranging from 18-28 year old in Karaj. Eur J Exp Biol. 2013;3(1):690-3.
- Vivekananda-Schmidt P, Crossley J, Murdoch-Eaton D. A model of professional self-identity formation in student doctors and dentists: a mixed method study. BMC Med Educ. 2015;15:83. doi: [10.1186/s12909-015-0365-7](https://doi.org/10.1186/s12909-015-0365-7).
- Javid M M, Shoaab Kazemi M. comparing personality disorder, gender identity and Normal Social Research Journal. Winter. 2011;4(13):81-94.
- Tombor I, Shahab L, Brown J, Notley C, West R. Does non-smoker identity following quitting predict long-term abstinence? Evidence from a population survey in England. Addict Behav. 2015;45:99-103. doi: [10.1016/j.addbeh.2015.01.026](https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2015.01.026).
- Farshi Sobhkhiz F. The Role of Mother's Identity in Shaping Gender Identity of Adolescent Girls in Tehran. Journal of Sociological Researches. 2012;4(4):7. [Persian]
- Kaplan HI, Sadock BJ. Synopsis of psychiatry: Behavioral

20. Van Beijsterveldt CEM, Hudziak JJ, Boomsma DI. Genetic and environmental influences on cross-gender behavior and relation to behavior problems: A study of Dutch twins at ages 7 and 10 years. *Arch Sex Behav*. 2006;35(6):647-58. doi: [10.1007/s10508-006-9072-0](https://doi.org/10.1007/s10508-006-9072-0).
21. Coolidge FL, Thede LL, Young SE. The heritability of gender identity disorder in a child and adolescent twin sample. *Behav Genet*. 2002;32(4):251-7. doi: [10.1023/A:1019724712983](https://doi.org/10.1023/A:1019724712983).
22. Sasaki S, Ozaki K, Yamagata S, Takahashi Y, Shikishima C, Kornacki T, et al. Genetic and environmental influences on traits of gender identity disorder: a study of Japanese twins across developmental stages. *Arch Sex Behav*. 2016;45(7):1681-95. doi: [10.1007/s10508-016-0821-4](https://doi.org/10.1007/s10508-016-0821-4).
23. Heylens G, De Cuypere G, Zucker KJ, Schelfaut C, Elaut E, Vanden Bossche H, et al. Gender identity disorder in twins: a review of the case report literature. *J Sex Med*. 2012;9(3):751-7. doi: [10.1111/j.1743-6109.2011.02567.x](https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2011.02567.x).
24. Karamanis G, Karalexi M, White R, Frisell T, Isaksson J, Skalkidou A, et al. Gender dysphoria in twins: a register-based population study. *Sci Rep*. 2022;12(1):13439. doi: [10.1038/s41598-022-17749-0](https://doi.org/10.1038/s41598-022-17749-0).
25. Kreukels BP, Guillamon A. Neuroimaging studies in people with gender incongruence. *Int Rev Psychiatry*. 2016;28(1):120-8. doi: [10.3109/09540261.2015.1113163](https://doi.org/10.3109/09540261.2015.1113163).
26. Uribe C, Junque C, Gómez-Gil E, Abos A, Mueller SC, Guillamon A. Brain network interactions in transgender individuals with gender incongruence. *Neuroimage*. 2020;211:116613. doi: [10.1016/j.neuroimage.2020.116613](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116613).
27. Gómez-Gil E, Esteva I, Almaraz MC, Pasaro E, Segovia S, Guillamon A. Familiality of gender identity disorder in non-twin siblings. *Arch Sex Behav*. 2010;39(2):546-52. doi: [10.1007/s10508-009-9524-4](https://doi.org/10.1007/s10508-009-9524-4).
28. Henningsson S, Westberg L, Nilsson S, Lundström B, Ekselius L, Bodlund O, et al. Sex steroid-related genes and male-to-female transsexualism. *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30(7):657-64. doi: [10.1016/j.psyneuen.2005.02.006](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.02.006).
29. D'Andrea S, Pallotti F, Senofonte G, Castellini C, Paoli D, Lombardo F, et al. Polymorphic cytosine-adenine-guanine repeat length of androgen receptor gene and gender incongruence in trans women: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *J Sex Med*. 2020;17(3):543-50. doi: [10.1016/j.jsxm.2019.12.010](https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2019.12.010).
30. Hare L, Bernard P, Sánchez FJ, Baird PN, Vilain E, Kennedy T, et al. Androgen receptor repeat length polymorphism associated with male-to-female transsexualism. *Biol Psychiatry*. 2009;65(1):93-6. doi: [10.1016/j.biopsych.2008.08.033](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.08.033).
31. Ujike H, Otani K, Nakatsuka M, Ishii K, Sasaki A, Oishi T, et al. Association study of gender identity disorder and sex hormone-related genes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33(7):1241-4. doi: [10.1016/j.pnpbp.2009.07.008](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.07.008).
32. Fernández R, Esteva I, Gómez-Gil E, Rumbo T, Almaraz MC, Roda E, et al. The (CA) n polymorphism of ERβ gene is associated with FtM transsexualism. *J Sex Med*. 2014;11(3):720-8. doi: [10.1111/jsm.12398](https://doi.org/10.1111/jsm.12398).
33. Foreman M, Hare L, York K, Balakrishnan K, Sánchez FJ, Harte F, et al. Genetic link between gender dysphoria and sex hormone signaling. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(2):390-6. doi: [10.1210/je.2018-01105](https://doi.org/10.1210/je.2018-01105).
34. Fernández R, Esteva I, Gómez-Gil E, Rumbo T, Almaraz MC, Roda E, et al. Association study of ERβ, AR, and CYP19A1 genes and MtF transsexualism. *J Sex Med*. 2014;11(12):2986-94. doi: [10.1111/jsm.12673](https://doi.org/10.1111/jsm.12673).
35. Cortés-Cortés J, Fernández R, Teijeiro N, Gómez-Gil E, Esteva I, Almaraz MC, et al. Genotypes and haplotypes of the estrogen receptor α gene (ESR1) are associated with female-to-male gender dysphoria. *J Sex Med*. 2017;14(3):464-72. doi: [10.1016/j.jsxm.2016.12.234](https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2016.12.234).
36. Fernández R, Guillamon A, Cortés-Cortés J, Gómez-Gil E, Jácome A, Esteva I, et al. Molecular basis of Gender Dysphoria: androgen and estrogen receptor interaction. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;98:161-7. doi: [10.1016/j.psyneuen.2018.07.032](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.07.032).
37. Fernández R, Cortés-Cortés J, Gómez-Gil E, Esteva I, Almaraz MC, Guillamón A, et al. The CYP17-MspA1 rs743572 polymorphism is not associated with gender dysphoria. *Genes Genomics*. 2016;38(12):1145-50. doi: [10.1007/s13258-016-0456-9](https://doi.org/10.1007/s13258-016-0456-9).
38. Meyer-Bahlburg HF, Gruen RS, New MI, Bell JJ, Morishima A, Shimshi M, et al. Gender change from female to male in classical congenital adrenal hyperplasia. *Horm Behav*. 1996;30(4):319-32. doi: [10.1006/hbeh.1996.0039](https://doi.org/10.1006/hbeh.1996.0039).
39. Holst JP, Soldin OP, Guo T, Soldin SJ. Steroid hormones: relevance and measurement in the clinical laboratory. *Clin Lab Med*. 2004;24(1):105-18. doi: [10.1016/j.cll.2004.01.004](https://doi.org/10.1016/j.cll.2004.01.004).
40. Imperato-McGinley J, Peterson RE, Gautier T, Sturla E. Androgens and the evolution of male-gender identity among male pseudohermaphrodites with 5α-reductase deficiency. *N Engl J Med*. 1979;300(22):1233-7. doi: [10.1056/NEJM197905313002201](https://doi.org/10.1056/NEJM197905313002201).
41. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2005;365(9477):2125-36. doi: [10.1016/S0140-6736\(05\)66736-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66736-0).
42. Auchus RJ. Management considerations for the adult with

- congenital adrenal hyperplasia. *Mol Cell Endocrinol*. 2015;408:190-7. doi: [10.1016/j.mce.2015.01.039](https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.01.039).
43. Sharma R, Seth A. Congenital adrenal hyperplasia: issues in diagnosis and treatment in children. *Indian J Pediatr*. 2014;81(2):178-85. doi: [10.1007/s12098-013-1280-8](https://doi.org/10.1007/s12098-013-1280-8).
44. Aubrey Milunsky JMM. *Genetic Disorders and the Fetus: Diagnosis, Prevention, and Treatment*, 7th Edition. Wiley-Blackwell. 2015. doi: [10.1002/9781118981559](https://doi.org/10.1002/9781118981559).
45. Kurtoglu S, Hatipoğlu N. Non-Classical Congenital Adrenal Hyperplasia in Childhood. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017;9(1):1-7. doi: [10.4274/jcrpe.3378](https://doi.org/10.4274/jcrpe.3378).
46. Witchel SF. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;19(3):151-8. doi: [10.1097/MED.0b013e3283534db2](https://doi.org/10.1097/MED.0b013e3283534db2).
47. Cohen-Bendahan CC, van de Beek C, Berenbaum SA. Prenatal sex hormone effects on child and adult sex-typed behavior: methods and findings. *Neurosci Biobehav Rev*. 2005;29(2):353-84. doi: [10.1016/j.neubiorev.2004.11.004](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.11.004).
48. Meyer-Bahlburg HF, Dolezal C, Baker SW, Ehrhardt AA, New MI. Gender development in women with congenital adrenal hyperplasia as a function of disorder severity. *Arch Sex Behav*. 2006;35(6):667-84. doi: [10.1007/s10508-006-9068-9](https://doi.org/10.1007/s10508-006-9068-9).
49. Nordenström A, Servin A, Bohlin G, Larsson A, Wedell A. Sex-typed toy play behavior correlates with the degree of prenatal androgen exposure assessed by CYP21 genotype in girls with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(11):5119-24. doi: [10.1210/jc.2001-011531](https://doi.org/10.1210/jc.2001-011531).
50. Pasterski V, Hindmarsh P, Geffner M, Brook C, Brain C, Hines M. Increased aggression and activity level in 3- to 11-year-old girls with congenital adrenal hyperplasia (CAH). *Horm Behav*. 2007;52(3):368-74. doi: [10.1016/j.yhbeh.2007.05.015](https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2007.05.015).
51. Hines M, Brook C, Conway GS. Androgen and psychosexual development: core gender identity, sexual orientation and recalled childhood gender role behavior in women and men with congenital adrenal hyperplasia (CAH). *J Sex Res*. 2004;41(1):75-81. doi: [10.1080/00224490409552215](https://doi.org/10.1080/00224490409552215).
52. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med*. 2003;349(8):776-88. doi: [10.1056/NEJMra021561](https://doi.org/10.1056/NEJMra021561).
53. Carroll MC, Campbell RD, Porter RR. Mapping of steroid 21-hydroxylase genes adjacent to complement component C4 genes in HLA, the major histocompatibility complex in man. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985;82(2):521-5. doi: [10.1073/pnas.82.2.521](https://doi.org/10.1073/pnas.82.2.521).
54. White PC, New MI, Dupont B. Structure of human steroid 21-hydroxylase genes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986;83(14):5111-5. doi: [10.1073/pnas.83.14.5111](https://doi.org/10.1073/pnas.83.14.5111).
55. Claahsen-Van Der Grinten H, Hoefsloot L. From gene to disease: adrenogenital syndrome and the CYP21A2 gene. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2007;151(21):1174-7.
56. Schwartz SJ, Luyckx K, Vignoles VL. *Handbook of identity theory and research*: Springer; 2011. doi: [10.1007/978-1-4419-7988-9](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-7988-9).
57. Hannema SE, Print CG, Charnock-Jones DS, Coleman N, Hughes IA. Changes in gene expression during Wolffian duct development. *Horm Res*. 2006;65(4):200-9. doi: [10.1159/000092408](https://doi.org/10.1159/000092408).
58. Luo X, Ikeda Y, Parker KL. A cell-specific nuclear receptor is essential for adrenal and gonadal development and sexual differentiation. *Cell*. 1994;77(4):481-90. doi: [10.1016/0092-8674\(94\)90211-9](https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90211-9).
59. Morel Y, Roucher F, Mallet D, Ploton I. Genetic of gonadal determination. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2014;75(2):32-9. doi: [10.1016/j.ando.2014.04.005](https://doi.org/10.1016/j.ando.2014.04.005).
60. Luders E, Toga AW. Sex differences in brain anatomy. *Prog Brain Res*. 2010;186:3-12. doi: [10.1016/B978-0-444-53630-3.00001-4](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53630-3.00001-4).
61. Ritchie SJ, Cox SR, Shen X, Lombardo MV, Reus LM, Alloza C, et al. Sex Differences in the Adult Human Brain: Evidence from 5216 UK Biobank Participants. *Cereb Cortex*. 2018;28(8):2959-75. doi: [10.1093/cercor/bhy109](https://doi.org/10.1093/cercor/bhy109).
62. Bailey JM, Dunne MP, Martin NG. Genetic and environmental influences on sexual orientation and its correlates in an Australian twin sample. *J Pers Soc Psychol*. 2000;78(3):524-36. doi: [10.1037/0022-3514.78.3.524](https://doi.org/10.1037/0022-3514.78.3.524).
63. Coolidge FL, Thede LL, Young SE. The heritability of gender identity disorder in a child and adolescent twin sample. *Behav Genet*. 2002;32(4):251-7. doi: [10.1023/A:1019724712983](https://doi.org/10.1023/A:1019724712983).
64. Knafo A, Iervolino AC, Plomin R. Masculine girls and feminine boys: genetic and environmental contributions to atypical gender development in early childhood. *J Pers Soc Psychol*. 2005;88(2):400-12. doi: [10.1037/0022-3514.88.2.400](https://doi.org/10.1037/0022-3514.88.2.400).
65. Burri A, Cherkas L, Spector T, Rahman Q. Genetic and environmental influences on female sexual orientation, childhood gender typicality and adult gender identity. *PLoS One*. 2011;6(7):e21982. doi: [10.1371/journal.pone.0021982](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021982).
66. Fernández R, Cortés-Cortés J, Esteva I, Gómez-Gil E, Almaraz MC, Lema E, et al. The CYP17 MspA1 Polymorphism and the Gender Dysphoria. *J Sex Med*. 2015;12(6):1329-33. doi: [10.1111/jsm.12895](https://doi.org/10.1111/jsm.12895).