

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ANDROJEN RESEPTÖRÜ CAG TEKRAR POLİMORFİZMİ VE
PUBERTAL JİNEKOMASTİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzman Dr. Yasemin DÜZÇEKER

**Adölesan Sağlığı Programı
DOKTORA TEZİ**

ANKARA

2019

**T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ANDROJEN RESEPTÖRÜ CAG TEKRAR POLİMORFİZMİ VE
PUBERTAL JİNEKOMASTİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzman Dr. Yasemin DÜZÇEKER

**Adölesan Sağlığı Programı
DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Orhan DERMAN**

ANKARA

2019

ANDROJEN RESEPTÖRÜ CAG TEKRAR POLİMORFİZMİ VE
PUBERTAL JİNEKOMASTİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Yasemin Düzçeker

Danışman: Prof. Dr. Orhan Derman

Bu tez çalışması 28.05.2019 tarihinde jürimiz tarafından “Adölesan Sağlığı Doktora Programı” nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Nuray Kanbur
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ergen Sağlığı Bilim Dalı

Üye: Prof. Dr. Rıza Köksal Özgül
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Metabolizma Bilim Dalı

Üye: Prof. Dr. Ayfer Arikaşifoğlu
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Üye: Doç Dr. Hüseyin Demirbilek
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Üye: Doç. Dr. Mehmet Karaca
Aksaray Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi/ Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

17 Haziran 2019


Prof. Dr. Diclehan ORHAN

Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesi'ne verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversite'ye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan "**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**" kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi/ H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü/ Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- Enstitü/ Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 6 ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. ⁽³⁾

28/05/2019

(İmza)



Yasemin DÜZÇEKER

Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge"

(1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez **danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.

(2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.

(3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum** tarafından verilir*. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, **ilgili kurum ve kuruluşun önerisi** ile **enstitü** veya **fakültenin** uygun görüşü üzerine **üniversite yönetim kurulu** tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.

Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

*Tez **danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulutarafından** karar verilir.

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. Orhan DERMAN, danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

(İmza)

Uzm Dr. Yasemin DÜZÇEKER



TEŞEKKÜR

Tezimin oluşumundaki değerli katkıları ve emekleri nedeniyle başta tez danışmanım Prof. Dr. Orhan Derman olmak üzere, Prof. Dr. Nuray Kanbur, Doç. Dr. Sinem Akgül ve Prof. Dr. Zeynep Şıklar'a, çalışma örneklerinin zamanında ve hatasız şekilde sonuçlandırılmasındaki katkıları nedeniyle Metabolizma Bilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Rıza Köksal Özgül'e, çalışmamdaki hastaların bulunmasındaki katkılarından dolayı Uzm. Dr. Fatma İsgenderova ve Öğretim Üyesi. Dr. Melis Pehlivan Türk Kızılkın'a, projeye maddi destek sağlayan Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne ve son olarak her zaman destekleri ile yanımda olan eşime, aileme ve arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Düzçeker Y, Androjen Reseptörü CAG Tekrar Polimorfizmi ve Pubertal Jinekomasti Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Adölesan Sağlık Programı Doktora Tezi, Ankara, 2019. Androjen sinyalleri meme homeostazında kritik rol oynamaktadır. AR geninin polimorfik lokuslarında tekrarlanan uzun CAG tekrar sayısının meme kanseri gelişiminde predispozan olarak kabul edilebileceği gösterilmiştir. Şimdiye kadar yapılan çalışmaların sonuçları ışığında, uzun AR CAG tekrar sayısına sahip erkeklerde, meme dokusunda AR aktivitesinin azalması nedeniyle östrojenik etkilerin dengelenememesi, total ve serbest testosteron artmakla beraber substrat fazlalığı nedeniyle androjenlerin östrojenlere aromatzasyonunun artması, cilt kıvrım kalınlığı ve BKİ' nin daha fazla olması nedeniyle periferik aromataz aktivitesinin artması sonucunda jinekomasti gelişebileceğini düşünmekteyiz. **Amacımız;** pubertal jinekomasti ile AR CAG tekrar polimorfizmi arasında ilişki olup olmadığının araştırılmasıdır. 12-19 yaşlarındaki pubertal jinekomastisi olan 101 ergen hasta grubuna ve 14 yaşını doldurmuş, pubertal evresi Tanner evre 4 ve üzerinde olan, jinekomasti hikayesi olmayan 88 ergen kontrol grubuna alınmıştır. DNA dizi analizi ile AR geninde bireylerin taşıdığı spesifik CAG tekrar sayısı belirlenmiştir. Sonuçta; çalışmamızda AR CAG tekrar sayısı ile jinekomasti arasında ilişki gösteremedik. Ancak, vaka sayısının az olması, pubertal evreye göre değerlendirme yapılamaması, kontrol grubunun ergenlerin beyanına göre belirlenmesi ve çalışmamızın kesitsel tasarımı kısıtlayıcı faktörlerdir. Bu nedenle bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, AR CAG uzunluğundaki değişiminin AR fonksiyonlarına etkilerini değerlendirebilmek için yeterli değildir. Ayrıca AR aktivitesini ve androjen seviyelerini etkileyebilecek başka genetik polimorfizmler olabilir. Daha büyük popölyasyonlarda AR CAG tekrar polimorfizmiyle birlikte AR fonksiyonlarını etkileyebilen AR'ndeki başka polimorfizmlerin de analizi varsayımlarımızı doğrulamak için gerekli olabilir.

Anahtar Kelimeler: Pubertal jinekomasti, AR CAG tekrar polimorfizmi

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

ABSTRACT

Düzçeker Y, The association between androgen receptor CAG gene polymorphism and pubertal gynecomastia, Hacettepe University Graduate School of Health Sciences, Adolescent Medicine PhD Program Doctoral Thesis, Ankara, 2019.

Androgen signaling is essential in mammary gland homeostasis. CAG repeat length polymorphism of the androgen receptor (AR) gene was shown to be a predisposing factor in the development of breast cancer. In the light of previous studies we hypothesized that in men with long AR CAG repeats, the decreased activity of AR within the breast tissue by leading into a relative increase in estrogenic activity, increased aromatization of androgens to estrogens due to substrate excess, and increased skinfold thickness and BMI leading to a raise in the peripheral aromatase activity might cause gynecomastia. The aim of this study was to evaluate the association between pubertal gynecomastia and AR gene CAG repeat polymorphism. Methods: We enrolled 101 adolescents with pubertal gynecomastia between 12 to 19 years of age and 88 healthy controls without a history of gynecomastia, at least 14 years of age and with a pubertal stage of Tanner 4 to 5. The specific AR CAG repeat length of the individuals was analyzed with DNA sequence analysis. There was no association between AR CAG repeat length and gynecomastia. The limited number of cases, lack of evaluation according to pubertal stage, self-reported gynecomastia history in the control group, and cross-sectional design of the study are among the limitations. Therefore, the results obtained from this study are not sufficient to evaluate the effects of changes in the length of AR gene CAG length on AR functions.

The analysis of AR gene CAG repeat length polymorphism, together with other potential polymorphisms modulating AR activity and androgen levels, in larger series might confirm the hypothesis of this study.

Key words: Pubertal gynecomastia, AR CAG repeat length polymorphism

This study was funded by Hacettepe University Scientific Research Projects Coordination Unit.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN SAYFASI	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Meme Gelişimi	4
2.1.1. Meme Gelişiminin Hormonal Düzenlenmesi	4
2.2. Jinekomasti	7
2.2.1. Patofizyoloji	8
2.3. Genetik	19
2.4. Jinekomasti Değerlendirilmesi	19
2.5. Jinekomasti Tedavisi	20
2.6. Androjenler	22
2.6.1. Androjenler ve Meme	27
3. BİREYLER ve YÖNTEM	29
3.1. Araştırmanın Yeri	29
3.2. Araştırmanın Zamanı	29
3.3. Araştırmanın Evreni, Örneklemi, Araştırma Grubu	29
3.4. Araştırmanın Tipi	30
3.5. Araştırmanın Veri Toplama Aracı	30

3.6. Biyolojik Örnek ve Klinik Verilerin Toplanması	30
3.6.1. Kandan DNA İzolasyonu	32
3.6.2. Spektrofotometrede DNA Konsantrasyonunun Kantitatif Ölçümü	32
3.6.3. Polimorfizm Genotiplendirme Çalışması	32
3.7. Verilerin Analizi	35
4. BULGULAR	37
4.1. Çalışma ve Kontrol Gruplarına Ait Özellikler	37
4.2. Pubertal Jinekomasti ve AR CAG Tekrar Sayısı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	38
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	57
7. KAYNAKLAR	61
8. EKLER	
EK-1: Form-1	
EK-2: Tez Çalışması ile İlgili Etik Kurul İzin Belgesi	
EK-3: Tez Çalışması Orijinallik Raporu	
EK-4: Tez Çalışması İle İlgili Poster Bildiri -1	
EK 5: Tez Çalışması İle İlgili Poster Bildiri-2	
9. ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER VE KISALTMALAR

AIS	Androjen İnsensitivite Sendromu
AR	Androjen reseptörü
AS	Androstenedion
BFT	Böbrek Fonksiyon Testleri
BKİ	Beden Kitle İndeksi
DHEA	Dehidroepiandrosteron
DHEAS	Dehidroepiandrosteron-sülfat
DHT	Dihidrotestosteron
E2	Östradiol
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
ER	Östrojen Reseptörü
FSH	<i>Folikül Stimüle Edici Hormon</i>
GH	Growth Hormone-Büyüme Hormonu
GPR30	G protein- coupled reseptor
hCG	Human Chorionic Gonadotropin- İnsan koryonik gonadotropin
IGF-1	<i>Insulin Like Growth Factor-1</i> - İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
KCFT	Karaciğer Fonksiyon Testleri
LH	Lüteinize Edici Hormon
OD	Optical Density
PR	Progesteron Reseptörü
SNP	Single Nucleotide Polymorphisms- Tek Nükleotid Polimorfizmleri
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
sT	serbest Testosteron
sT4	serbest Tiroksin
STAT3	Signal Transducer and Activator of Transcription 3
T	Testosteron
TBE	Tris-Borik asit-EDTA
TSH	Tiroid Stimüle Edici Hormon
TT	Total Testosteron
VA	Vücut ağırlığı

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
2.1.	Meme dokusunda büyüme ve farklılaşmayı etkileyen hormonlar	4
2.2.	X kromozomu üzerinde AR geninin genetik organizasyonu ve kodlanan proteinin major fonksiyonel kısımları.	23
2.3.	Androjen reseptörü CAG tekrar polimorfizminden etkilenen organ ve dokular	24
2.4.	Androjen Reseptörü CAG tekrar sayısının DNA transkripsiyonel aktivitesi üzerine etkisi	24

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Jinekomasti gelişiminde etki mekanizması bilinen ilaçlar	17
2.2. Bilinmeyen mekanizmalarla jinekomastiye neden olan ilaçlar	18
4.1. Pubertal jinekomastisi olan ergenler ve sağlıklı ergenlerin yaş ve antropometrik özellikler açısından karşılaştırılması	37
4.2. Pubik kıllanma evresinin çalışma ve kontrol grupları içerisindeki Dağılımı	38
4.3. Pubertal Jinekomasti ve AR CAG Tekrar Sayısı Arasındaki İlişki	39
4.4. Pubertal Jinekomasti Grubunda AR CAG Tekrar Sayısı Kartillerine Göre Yaş, Boy, Vücut Ağırlığı ve BKİ Değerlerinin Dağılımı	40
4.5. Jinekomastinin sağ taraflı, sol taraflı ya da bilateral olma durumuyla AR CAG tekrar sayısı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	41
4.6. AR CAG tekrar sayısı ile pubertal jinekomasti disk çapı arasındaki ilişki	42
4.7. AR CAG tekrar sayısı ile pubik kıllanma evresi arasındaki ilişki	42
4.8. Pubertal jinekomastili ergenlerde AR CAG tekrar sayısı ile testis volümleri arasındaki ilişki	43
4.9. AR CAG tekrar sayısı ile tamoksifen kullanımı arasındaki ilişki	44
4.10. FSH, LH, E2 ve TT değerlerine ait veriler	45
4.11. DHEAS, AS, Prolaktin, SHBG, TSH ve sT4 değerlerine ait veriler	45
4.12. Laboratuvar bulgularının referans değerlerine göre ortalama AR CAG tekrar sayılarının dağılımı ve AR CAG tekrar sayılarına ait kartillerin dağılımı	47
4.13. AR CAG tekrar sayılarına ait kartillere göre laboratuvar bulgularının dağılımı	48

1. GİRİŞ

Androjen reseptörü (AR), insan dokularında yaygın bir şekilde eksprese olmaktadır ve insan kanseröz olmayan ve kanseröz hastalıklarında her iki cinste de patolojik rolleri vardır. Androjen reseptörü CAG polimorfizmi ve androjenlere duyarlı hastalıklarla ilgili literatürde çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Androjen sinyalleri meme homeostazında da östrojenik sinyallerin proliferatif etkisini engelleyerek kritik rol oynamaktadır.

Jinekomasti, erkek memesinde glandular doku proliferasyonu nedeniyle oluşan iyi huylu büyümeyi tanımlamaktadır (1). Patolojik olabileceği gibi fizyolojik de olabilmektedir. Patolojik jinekomasti etiyojisinde hormonal anormallikler, tümörler, sistemik hastalıklar, ilaçlar, genetik nedenler ve bazı çevresel etkenler rol oynayabilmektedir. Fizyolojik olarak ise yenidoğan dönemi, pubertal dönem ve yaşlılık dönemi olmak üzere yaşamın üç evresinde oluşabilmektedir. Fizyolojik jinekomasti tanısı konulabilmesi için diğer nedenlerin dışlanması gerekmektedir.

Pubertal jinekomasti, 14 yaş civarı ergenlerde % 60' a varan oranlarda saptanabilmektedir. Çoğunlukla bilateral olmasına rağmen, sıklıkla asimetriktir ve tek taraflı da oluşabilmektedir. Pubertal jinekomasti genellikle başlangıçtan itibaren 3 yıl içinde gerilemektedir (2). Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Başlıca etken olduğu düşünülen mekanizma, proliferasyonu uyaran ve durduran hormonlar arasındaki bir dengesizlik sonucu, memenin duktal uzama ve dallanma göstermesidir (1). Pubertal jinekomasti, azalmış androjen üretimi ya da dolaşan androjenlerin aromatzasyonunun artması nedeniyle östrojenin androjene oranının artmasından kaynaklanabilmektedir (3).Jinekomastinin, serumda seks hormonu düzeyleri değişmeden meme dokusu düzeyinde östrojen ve androjen etkileri arasındaki dengesizlikten kaynaklanabileceğini destekleyen yayınlar da vardır (4). Artmış aromataz aktivitesi, azalmış östrojen yıkımı ve östrojen ve androjen reseptörlerinin miktar ve aktivitelerindeki değişiklikler gibi lokal doku faktörleri de meme büyümesinde rol oynayabilir (5).

Farklı etnik gruplar arasında (6) ya da aynı risk faktörlerini paylaşan erkeklerde (7) prevalansı değişkenlik göstermekle birlikte genetik zemini büyük ölçüde

bilinmemektedir. Çeşitli çalışmalarda jinekomasti ile CYP19 (8), östrojen reseptör-alfa (ER- α) (9), östrojen reseptör-beta (ER- β) (9), G Protein Coupled Receptor 30 (GPR30) (10), leptin (9) ve leptin reseptör gen polimorfizmi (9) arasındaki ilişki araştırılmış ancak AR gen polimorfizmi ile arasındaki ilişkiyi araştıran herhangi bir bilimsel çalışma bulunmamaktadır.

Androjenler hedef organlarda etkilerini, birincil olarak AR aktivasyonu ile gerçekleştirmektedirler (11). Androjen reseptör geni sekiz ekzon içermektedir ve X kromozomunda q11-q12' de lokalize olmaktadır. Ekzon 1, tekrar sayısı genellikle 10-35 arasında değişen polimorfik CAG sekansını içermektedir ve AR transaktivasyon kısmının poliglutamin uzantılarını kodlamaktadır (12).

Şimdiye kadar, androjenlerle ilişkili etkilerde çelişkili bulgular olsa da, birçok kanıta dayalı bilgi göstermektedir ki testosteronun (T) periferik etkilerini belirlemede AR CAG polimorfizmi önemli bir role sahiptir (13). Androjen reseptörü CAG polimorfizminin erkek cinsel fonksiyonları ve fertilité, kardiyovasküler riskler, vücut kompozisyonu, kemik metabolizması, prostat ve testiküler kanser, psikiyatrik durum ve nörodejeneratif hastalıklar üzerine etkileri olduğu düşünülmektedir (13).

Androjenler meme hücrelerinde ikili etkiye sahiptirler. Meme hücre proliferasyonu üzerine etkilerini 5-alfa redüktaz yolağıyla dihidrotestosterona (DHT) dönüşerek ya da aromataz yolağıyla östradiole (E2) dönüşerek yapmaktadırlar. 5-alfa redüktaz yolağını kullanan androjen sinyalleri AR aracılıklı hücre proliferasyonunu kontrol etmektedir. Androjenler aromataz yolağını kullanarak östrojenlere dönüştüğünde östrojen reseptörüne (ER) bağlanarak hücre proliferasyonunu ve meme karsinogenezi riskini artırmaktadır. Serumda yüksek androjen ve östrojen düzeyleri, artmış postmenopozal meme kanseri insidansı ile ilişkilidir. CYP11 ve CYP19 gibi metabolik genler ve AR genindeki genetik varyasyonlar, androjenlerin ikili etkilerinden sorumlu olabilir. Meme hücrelerindeki metabolik enzimler zamanla değiştiğinden yaşlanma, östrojenler ve androjenlerin indüklediği meme kanseri riskini artırmaktadır (14).

Kadınlarda AR geninde polimorfik CAG tekrarları ve meme kanseri duyarlılığı arasında ilişki olup olmadığı çok fazla çalışılmıştır. Uzun tekrar sayısı içeren alleller androjenik aktivitenin azalması ile ilişkilidir. Bu aktivite azalması, meme kanseri

hücrelerinin proliferasyonunu sınırlandırarak meme karsinogenezini inhibe eden androjen sinyallerini engellemektedir (15). Bundan başka, yeni çalışmalar AR gen polimorfizminin kadınlarda BRCA1 mutasyon penetransında modulator olduğunu göstermektedir (16). Bu nedenle, CAG polimorfizmi meme kanseri riskiyle ilişkili olabilir (17). Bununla beraber, bu konudaki sonuçlar çelişkilidir. Bazı çalışmalar, kadınlarda meme kanseri ve CAG tekrar sayısı arasında ters ilişki bildirirken (18, 19), bazı çalışmalar tersini savunmuştur (20).

Çeşitli hastalıklar ve AR CAG polimorfizmi ile ilgili birçok çalışma yapılmasına rağmen, AR gen polimorfizmi ve jinekomasti arasında ilişki olup olmadığı değerlendirilmemiştir. Şimdiye kadar yapılan çalışmaların sonuçları ışığında uzun AR CAG tekrarı, çeşitli mekanizmalarla jinekomasti patogenezinde rol oynayabilir. Meme dokusunda AR aktivitesinin azalması nedeniyle östrojenik etkilerin dengelenememesi, total testosteron (TT) ve serbest testosteron (sT) artmakla beraber substrat fazlalığı nedeniyle androjenlerin östrojenlere aromatisasyonunun artması, cilt kıvrım kalınlığı ve beden kitle indeksinin (BKİ) daha fazla olması nedeniyle periferik aromataz aktivitesinin artması sonucunda jinekomasti gelişebilir.

Bu çalışmadaki amacımız; pubertal jinekomasti ile AR CAG tekrar polimorfizmi arasında ilişki olup olmadığının saptanmasıdır. Varsayımımız; uzun AR CAG tekrarına sahip bireylerde daha fazla oranda jinekomasti görülmesi ve daha kısa AR CAG tekrarına sahip bireylerde jinekomastiye daha az rastlanmasıdır.

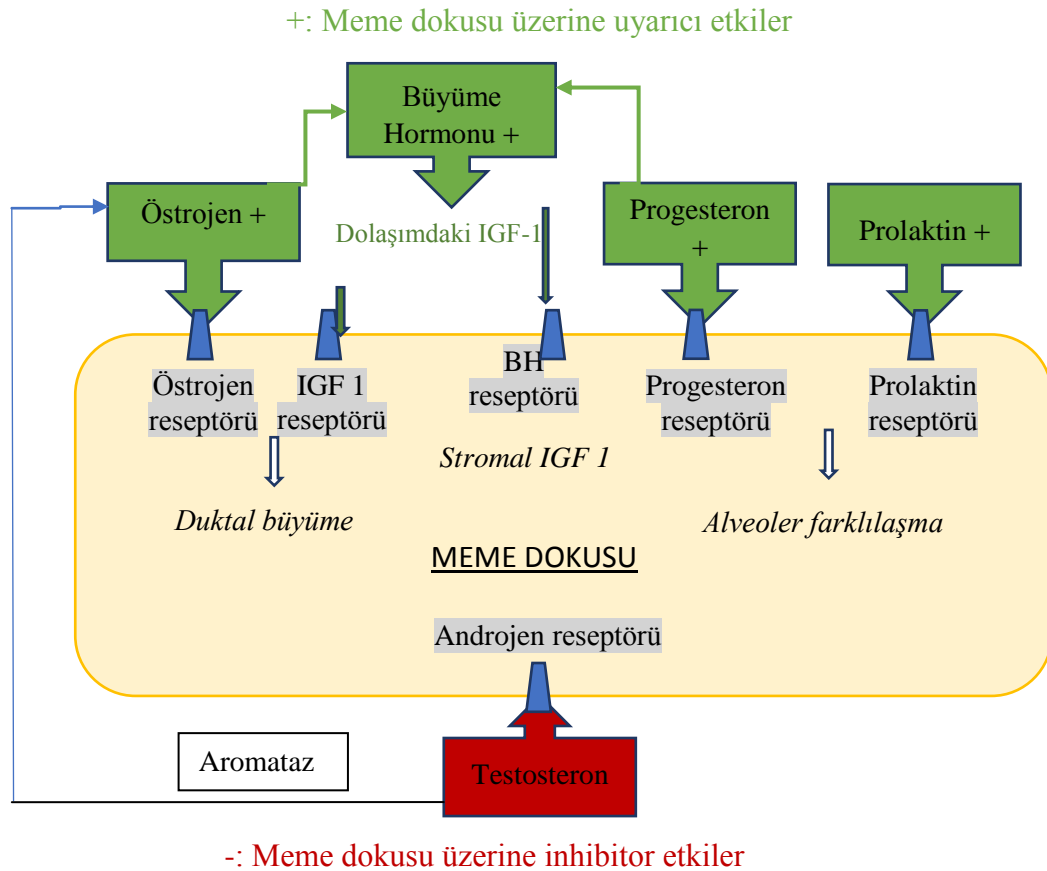
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Gelişimi

Kadın cinsiyette puberte sırasında, karmaşık bir hormonal etkileşim sonucu meme dokusunda büyüme ve matürasyon gerçekleşmektedir. Erkek meme gelişimi de, kadın meme gelişimine benzer şekilde meydana gelmektedir.

2.1.1. Meme Gelişiminin Hormonal Düzenlenmesi

Meme gelişiminin başlaması ve ilerlemesinde hipofiz, over hormonları ve lokal mediyatörler rol almaktadırlar (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Meme dokusunda büyüme ve farklılaşmayı etkileyen hormonlar (2)

Östrojen, Büyüme Hormonu ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1, Progesteron & Prolaktin

Östrojen ve progesteron yetişkin kadın memesinin gelişiminde birbirlerinin etkilerini tamamlayıcı şekilde hareket etmektedirler (Şekil 1). Östrojen, ER üzerinden etki ederek kanal büyümesini sağlarken; progesteron, progesteron reseptörü (PR) üzerinden alveolar gelişimi desteklemektedir (21). Östrojen reseptörü tahrip edilmiş farelerle yapılan deneylerde kanal gelişiminin bozulduğu gösterilirken; PR tahrip edilmiş farelerle yapılan deneylerde kanal gelişimi olurken, alveoler farklılaşmanın gerçekleşmediği gösterilmiştir (22, 23).

Östrojen ve progesteron memenin büyümesinde zorunludur ancak ön hipofiz hormonlarının yokluğunda etkisizdirler (24). Büyüme Hormonu (*Growth Hormone-GH*) ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (*Insulin Like Growth Factor-1,IGF-1*) gibi mediyatörler olmadan östrojen tek başına ya da progesteron ile birlikte meme gelişimini devam ettiremez. Bu durum, hipofiz ve overleri alınmış dişi farelere östrojen ve GH uygulanmasını içeren bazı çalışmalarda meme kanal gelişiminin gösterilmesiyle doğrulanmıştır. Duktal gelişim üzerine GH etkileri, IGF-1 aracılı olmaktadır. IGF-1 düzeyleri eksik ve normal olan farelerin östrojen ve GH uygulanması sonrasında meme gelişimi açısından karşılaştırıldığı çalışmalarda, IGF-1 düzeyleri eksik olan farelerde meme gelişiminin belirgin olarak az olduğu gösterilmiştir. Bu farelere östrojen ve IGF-1 birlikte verildiğinde ise meme gelişimi yeniden sağlanmıştır (25). Ek olarak, Walden ve ark. meme dokusunda GH' un uyardığı IGF-1 mRNA' sını göstermişlerdir. Bu durum, meme stromal kompartmanında IGF-1 üretiminin meme gelişimini lokal olarak etkilediğini göstermektedir (26). Ayrıca, diğer bazı çalışmalarda östrojenin GH sekresyonunu artırarak IGF-1 üretimini uyardığı ve böylece de IGF-1 ve östrojenin duktal gelişim üzerine sinerjistik etki yaptığı gösterilmiştir. Sağlıklı okul çocukları ve ergenlerde yapılan toplum tabanlı bir çalışmada, pubertal jinekomastisi olan ergenlerde olmayanlara göre IGF-1 düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Bu durum pubertal jinekomasti patogenezinde GH-IGF-1 aksının rol alabileceğini düşündürmektedir (27).

Progesteron da östrojen gibi, ön hipofiz hormonlarının yokluğunda meme gelişimi üzerine çok az etkiye sahiptir. Bu durum progesteronun hipofiz hormonlarıyla yakın ilişki içinde olduğunu göstermektedir. Örneğin, uzun süre depo medroksiprogesteron asetat ya da proligeston gibi progesteronların uygulandığı köpeklerde GH ve IGF-1 düzeylerinde artış gösterilmesi, progesteronun da GH sekresyonu üzerine etkisi olduğunu düşündürmektedir (28).

Ek olarak, klinik çalışmalar menstrüel siklusun bazı fazlarında daha fazla hücre proliferasyonunun olduğunu göstermektedir. Mesela en fazla hücre proliferasyonu, progesteronun 10-20 ng/ ml (31-62 nmol) düzeylerine ulaştığı ve östrojen düzeylerinin folliküler fazdan 2-3 kat daha az olduğu luteal fazda olmaktadır (2). Östrojen ve progesteron reseptörlerinin incelendiği immunohistokimyasal çalışmalarda da, proliferasyon oranlarının en fazla olduğu hücreler en yüksek oranlarda ER ve PR içermektedir (29). Benzer şekilde, jinekomasti ve erkek meme kanserlerinde de immunositolojik olarak ER, PR ve AR gösterilmiştir. Otuz jinekomasti vakasının incelendiği bir çalışmada vakaların hepsinde ER, PR ve AR ekspresyonu gözlenmiştir (30). Bu verilerden ve PR eksik farelerin meme dokusunda alveolar gelişimin olmamasından dolayı, progesteronun da GH salgısını artırdığı ve meme dokusunda özellikle alveolar farklılaşma olmak üzere meme gelişimini desteklediği düşünülmektedir (31).

Prolaktin meme gelişiminde gerekli diğer bir ön hipofiz hormonudur. Sadece hipofiz bezi tarafından değil, normal meme epitel hücreleri ve meme tümörleri tarafından da üretilmektedir (32, 33). Prolaktin, epitel hücresi proliferasyonunu yalnızca östrojenin varlığında uyarmaktadır. Lobulo-alveolar farklılaşmayı ise yalnızca progesteronun varlığında artırmaktadır.

Androjen ve Aromataz

Androjenler meme hücrelerinde ikili etkiye sahiptirler. Meme hücre proliferasyonu üzerine etkilerini 5-alfa redüktaz yolağıyla DHT' a ve aromataz yolağıyla E2' edönüşerek yapmaktadırlar. 5-alfa redüktaz yolağını kullanan androjen sinyalleri AR aracılı hücre proliferasyonunu kontrol etmektedir. Androjenler aromataz yolağını

kullanarak östrojenlere dönüştüğünde ER' üne bağlanarak, hücre proliferasyonunu ve meme karsinogenezi riskini artırmaktadır (14).

Aromataz P450 enzimi C19 steroidler, androstenedion (AS), T ve 16- α -hidroksiandrostenedion' un östron, 17 β -östradiol ve östriole dönüşümünü katalize etmektedir. Dolayısıyla, substrat fazlalığı ya da enzim aktivitesinin artması östrojen konsantrasyonlarını artırabilir ve böylece kadın ve erkeklerde meme gelişimi başlayabilir. Örneğin, genetik olarak erkek (XY) olan androjen insensitivite sendromunun (AIS) komplet tiplerinde, fazla miktardaki androjenler östrojene aromatize olarak jinekomastiye ve ayrıca fenotipik olarak kadın görüntüsüne neden olabilmektedir. Aromataz geniyle oynanmış dişi ve erkek farelerde, aromataz enziminin aşırı ekspresyonu sonucunda meme proliferasyonunda artış gözlenmektedir. Aromatazın aşırı ekspresyonu, dişi transgeniklerde meme dokusunda displastik ve hiperplastik değişiklikleri tetiklerken; erkek transgeniklerde meme büyümesinde artışa ve jinekomastiye benzer histolojik değişikliklere, östrojen ve progesteron resöptörlerinin artmasına neden olabilmektedir (34). Dolayısıyla androjenler meme gelişimini doğrudan uyarmamasına rağmen, bunu östrojene aromatize olarak yapmaktadırlar. Bu durum, androjen fazlalığı ya da aromataz aktivitesinde artış olan vakalarda görülmektedir.

2.2. Jinekomasti

Jinekomasti, erkek memesinde glandüler dokunun iyi huylu proliferasyonudur. Değişik kaynaklarda görülme sıklığı farklılık göstermektedir. Jinekomasti tek taraflı ya da iki taraflı; ağrılı ya da ağrısız olabilir. Asimetri görülebilir. Çoğu zaman tanı, fizik muayene ile konulur. Hasta, elleri başının altında olacak şekilde sırt üstü yatırılarak başparmak ve işaret parmağı ile meme dokusu muayene edilir. Meme başı altında en az 0,5 cm çapında, lastik kıvamlı, fibroglandüler diskin palpasyonu jinekomastiyi düşündürür. Bu diskin palpe edilmemesi ve yalnızca adipoz doku bulunması durumunda lipomastiden (psödo-jinekomasti) söz edilir (35-37).

Jinekomasti, fizyolojik veya patolojik olabilir. Olguların büyük bir kısmını fizyolojik jinekomastisi olanlar oluşturmaktadır. Fizyolojik jinekomastide altta yatan herhangi bir patoloji yoktur ve yenidoğan, ergenlik ve ileri yaş olmak üzere yaşamın üç

farklı evresinde görülebilmektedir. *Yenidoğan jinekomastisi*; kız ve erkek bebeklerde doğumdan kısa süre sonra gelişebilmektedir. Doğumdan sonra birkaç hafta boyunca devam edebilir ve hafif bir meme akıntısı olabilir(2). Ergenlikte görülen fizyolojik jinekomasti, pubertal jinekomasti olarak adlandırılmaktadır. Pubertal jinekomasti prevalansı farklı yayınlarda % 3,9 ile % 69 arasında değişiklik göstermektedir (38). Jinekomasti tanısında temel alınan fibroglandüler doku boyutlarının merkezden merkeze farklılık göstermesinin bu değişik oranlara neden olduğu düşünülmektedir (39). Pubertal jinekomasti erken ve orta ergenlik döneminde sık olarak görülmektedir. 14 yaşından sonra görülme sıklığı giderek azalmaktadır. Genellikle Tanner evre 3-4'te gelişir (40). Olguların % 90'ı 1-3 yıl içerisinde kendiliğinden gerilemektedir (35). Persistan jinekomasti olgularının ise % 58'inde aile öyküsü bulunmaktadır (41). Jinekomastinin fizyolojik olarak görüldüğü üçüncü dönem yaşlılık evresidir (>60 yaş). Bu dönemde jinekomastinin oluşum mekanizması tam aydınlatılamamıştır. Ancak, total vücut yağında artışa ikincil olarak periferik aromataz aktivitesinin artması ve yaşlılıkla ilişkili hafif hipogonadizmden kaynaklanabileceğini düşündüren kanıtlar mevcuttur (2).

Patolojik jinekomasti etiyolojisinde hormonal anormallikler, tümörler, sistemik hastalıklar, ilaçlar, genetik nedenler ve bazı çevresel etkenler rol oynayabilmektedir. İkincil seks karakterleri gelişmeden ortaya çıkan jinekomasti, "prepubertal jinekomasti" olarak adlandırılır ve jinekomasti olgularının % 5'lik kısmını oluşturmaktadır. Her ne kadar bu olgularda genellikle altta yatan bir patoloji saptanamasa da, mutlaka ileri inceleme yapılması gerekmektedir. Eksojen östrojenlere maruz kalınması başlıca suçlanan mekanizmadır (42).

2.2.1. Patofizyoloji

Jinekomasti çoğu zaman fizyolojik olup, kendiliğinden gerilemektedir. Ancak eşlik edebilecek diğer hastalıklar ile hastalar ve ailelerinin yaşayabilecekleri psikolojik stres düşünüldüğünde, jinekomasti patofizyolojisinin iyi bilinmesi; normal gelişimsel durumların önemli patolojilerden ayrımında yol gösterici olacaktır. Jinekomasti patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır; ancak östrojen ve serbest androjen

dengesinin meme dokusunda östrojen lehine bozulmasının jinekomasti gelişimine neden olduğu düşünülmektedir.

Fizyolojik Jinekomasti Patofizyolojisi

Yenidoğan jinekomastisine, gebelik sırasında maternal ve fetal kaynaklı dehidroepiandrosteron (DHEA) ve dehidroepiandrosteron-sülfatın (DHEAS) plasenta tarafından östrojene dönüştürülerek fetal dolaşıma katılmasının neden olduğu düşünülmektedir (41, 43).

Pubertal jinekomastinin etiyojisi tam olarak bilinmemektedir. Başlıca etken olduğu düşünülen mekanizma, proliferasyonu uyaran ve durduran hormonlar arasında bir dengesizlik sonucu, memenin duktal uzama ve dallanma göstermesidir (1).

Ergenlik dönemi boyunca erkeklerde T seviyesinde yaklaşık 30 kat, östrojen seviyesinde ise yaklaşık üç kat kadar bir artış gözlenmektedir (1). Erken-orta ergenlik döneminde, bu hormonal değişiklikler sırasında, T salgısı erişkin düzeye ulaşmadan önce, testis ve periferik dokular tarafından görece daha fazla miktarda östrojen üretilmesi durumunda pubertal jinekomasti gelişebilir. Ergenlik ilerledikçe artan androjenik hormonlar sayesinde genellikle jinekomasti kendiliğinden geriler (35, 38). Gene erken pubertal dönemde hipofiz bezi, testisten T üretimini uyaran gonadotropinleri çoğunlukla gece salgılamaktadır. Bununla beraber östrojenler, tüm gün boyunca yükselmektedir. Bazı çalışmalarda pubertal jinekomastisi olan ergenler olmayanlarla karşılaştırıldığında, pubertal jinekomastisi olanlarda androjenin östrojene oranı azalmış olarak bulunmuştur (44).

Diğer bir hipotez aromataz aktivitesinde artıştır. Aromataz aktivitesi, meme dokusu düzeyinde östrojen ve androjen etkileri arasındaki dengenin korunmasında önemlidir. Bu sitokrom P450 enzimi, sırasıyla AS ve T' u östron ve E2' e dönüştürmektedir. Erkeklerde androjenlerin östrojene konversiyonu başlıca cilt, yağ dokusu, kemik gibi ekstraglanduler bölgelerde olurken, jinekomastisi olanlarda meme stromal dokularında da olması olasıdır (45).Genetiğiyle oynanmış insan P450 aromataz enzimini fazla eksprese eden erkek farelerin meme dokusunda büyüme saptanmıştır (46). Ayrıca yeni araştırmalar, erkeklerde aromataz geninde “*gain-of- function*”

mutasyonlarının aromataz aktivitesini artırması ve dolayısıyla ailevi olarak kalıtılan hiperöstrojenizm ve jinekomastiden sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (47). Jinekomasti ayrıca, hormonal anormallik olmayan fakat meme düzeyinde östrojen biyosentezinde artış olan erkeklerde de olabilmektedir (48). Seksenden fazla CYP19 polimorfizmi tanımlanmıştır (49). Bir çalışmada da, yüksek aromataz aktivitesiyle ilişkili olan CYP19 exon 10 T alleli taşıyan bireylerde jinekomasti riski belirgin olarak artmış bulunmuştur. Kontrollerle karşılaştırıldığında TT genotipi, hasta grubunda belirgin olarak yüksek saptanmıştır (% 40,6 TT; % 26,3 CT ve CC genotipleri; $P < 0.05$) (8).

Pubertal jinekomasti patogeneziyle ilişkilendirilen diğer bir konu ise adipoz doku kaynaklı bir hormon olan leptinin etkisidir. Adipoz dokudan salgılanan leptinin besin alımı, vücut yağlanması, enerji dengesi ve gonadal fonksiyonlar üzerine etkileri vardır. Leptin ve seks hormonları arasında bir ilişki olduğu, leptinin yağ ve meme dokusunda CYP19 aktivitesini artırarak östrojen sekresyonunu artırabileceği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (50-52). Leptin reseptörleri, meme epitel hücrelerinde de bulunur ve normal meme gelişimi ve laktasyon için gereklidir. Tümörögenizde de sorumlu bir faktör olarak gösterilmiştir (51). Ayrıca östrojenin de adipoz dokuda leptin mRNA' sını ve protein sentezini artırdığı bildirilmiştir (53). Üstelik östrojen ve leptinin hipotalamusun arkuat nükleusunda aynı yolları ve reseptörleri etkilediği de belirlenmiştir. Moleküler çalışmalar, her iki hormonun "signal transducer and activator of transcription 3" (STAT3) üzerinde etkileri olduğunu ve östrojenin leptinin indüklediği STAT3 fosforilasyonunu artırdığını göstermiştir (54). Eren ve arkadaşlarının 107 adolesanda yaptıkları çalışmada da, leptin geni rs7799039 ve leptin reseptor geni rs1137101 polimorfizimleri ile jinekomasti arasında korelasyon saptanmış, ve leptin reseptor rs1137101 polimorfizminin jinekomastide belirgin olarak etkili olabileceği ve jinekomastiye duyarlılığı artırabileceği belirtilmiştir (9).

Diğer bir mekanizma hormon düzeylerinde değişiklik olmadan meme dokusunun östrojene duyarlılığının artmasıdır. Bu nedenle yapılan çalışmalarda ER beta rs4986938 gen polimorfizimleri (9) ve ER alfa 454-351A/G polimorfizmi ve jinekomasti arasında ilişki bulunmuştur (8).

G protein- coupled reseptor (GPR30), üçüncü östrojen reseptörüdür ve insan meme kanseri hücrelerinde östrojenik etkilere aracılık ettiği gösterilmiştir (55, 56). Korkmaz ve arkadaşlarının 109 jinekomastili ergende GPR30 ve jinekomasti arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmalarında, rs3808350 G alleli ve rs3808351 A alleli jinekomastili hastalarda daha sık saptanmıştır (10). Meme kanseri hücrelerinde GPR30'un etkilerindeki moleküler mekanizmalardan biri "epidermal growth factor reseptor"- (EGFR) sinyal yollarını içermektedir. GPR30'un EGFR'yi aktive ettiği gösterilmiştir. Ek olarak, EGF de hücre proliferasyonu ve meme büyümesini uyararak GPR30 ekspresyonunu artırmaktadır (56). ER- α ve β içermeyen meme kanseri hücrelerinde GPR30 ekspresyonu, östrojen cevaplarıyla ilişkilidir (57). ER- α/β -negatif meme kanseri hücrelerinde, GPR30'a bağlanan E2'nin "connective tissue growth factor"ün ekspresyonunu artırarak ve "tumor growth factor-beta" sinyallerini engelleyerek hücre büyümesi ve migrasyonunu uyardığı gösterilmiştir (58). Selektif östrojen reseptör modülatörü hidroksitamoksifen ve saf bir antiöstrojen olan ICI 182.780'in ER- α bağımlı fonksiyonlarına rağmen, GPR30 sinyallerini aktive ettiği düşünülmektedir (58).

Senil jinekomastinin oluşum mekanizması tam aydınlatılamamıştır. Ancak, total vücut yağında artışa ikincil olarak periferal aromataz aktivitesinin artması ve eşlik eden yaşlılıkla ilişkili hafif hipogonadizmden kaynaklanabileceğini düşündüren kanıtlar mevcuttur (2). Örneğin, obez bireylerde idrar östrojen düzeylerinde artış ve yağ dokusunda aromataz ekspresyonu gösterilmiştir (59). Böylece, obez bireylerde görülen jinekomastiye benzer şekilde, yaşlılık jinekomastisi de kısmen aromataz aktivitesinde artış sonucunda androjenlerin östrojene dönüşümünün artmasından kaynaklanabilmektedir (4). Yaşlanmayla total vücut yağıyla beraber aromataz aktivitesi de artarak dolaşan östrojen düzeyleri daha da yükselebilmektedir. "Sex hormone binding globulin"- SHBG, erkeklerde yaşla birlikte artmaktadır. SHBG, östrojene testosterona göre daha düşük afiniteyle bağlandığından, biyolojik olarak kullanılabilir östrojenin testosterona oranı obez, daha yaşlı erkeklerde artabilmektedir. Son olarak, yaşlı erkekler jinekomastiyle ilişkili çoklu tedaviler alıyor olabilirler. Bir kohort çalışmasında, jinekomastili vakaların yaklaşık % 80'inde etiyolojiye ilaçların katkıda bulunduğu gösterilmiştir (60).

Patolojik Jinekomasti Patofizyolojisi

Östrojen ve serbest androjen dengesinin bozulmasına yol açabilecek patolojik süreçler, jinekomastiye neden olabilir. Bu durumlar artmış östrojen, azalmış testosteron ya da androjen direnci, diğer hastalıklar ve ilaçlar başlıkları altında incelenebilir.

Artmış Östrojen

Östrojen fazlalığı doğrudan ya da dolaylı olarak östrojen üretimini artıran tümörler, kronik hastalıklar, eksojen östrojene maruz kalınması, bazı ilaçların kullanımı ve androjenlerin periferik aromatzasyonunun artması sonucunda gelişebilir.

Testis tümörleri şu yollarla artmış östrojen üretimine neden olmaktadır: Leydig hücreli tümörler, doğrudan testisten östrojen salınımını artırmaktadır. İnsan koryonik gonadotropin (“human chorionic gonadotropin”, hCG) salgılayan gonadal ya da gonad dışı tümörlerde testiste lüteinize edici hormon (LH) uyarımı yapan hCG nedeniyle östrojen üretimi artar. Sertoli hücreli tümörler ve testisin germ hücreli tümörleri, aromataz aktivitesini artırarak periferik dokularda östrojene dönüşümü hızlandırır. Adrenokortikal tümörlerin sentezlediği düşük androjenik etkiye sahip AS, DHEA gibi hormonlar periferik dokularda östrojene çevrilir.

Tümörlerin dışında, androjenlerin östrojene aromatzasyonunun artmasına neden olan diğer durumlarda da jinekomasti gelişebilmektedir. Örneğin, ailesel bir jinekomasti formunda etkilenen aile bireylerinde ekstragonadal aromataz aktivitesinde artış saptanmıştır (61). Kromozom 15 üzerinde yeni “gain-of-function” mutasyonlarının, aromatazın aşırı ekspresyonuna neden olduğu bildirilmiştir (47). Ayrıca, aromataz sitokrom P450 gen (CYP19) polimorfizminin jinekomastiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (8). Obezite, yağ dokusunda aromataz aktivitesinde artıştan dolayı östrojen fazlalığına neden olabilmektedir. Hipertiroidizm, aromataz aktivitesinde artışı da içeren çeşitli mekanizmalarla jinekomastiyi tetikleyebilmektedir (29). Aromatzasyondaki artışın jinekomasti gelişimine yol açmasında; bu yolla sistemik dolaşımdaki östrojenin artmasından çok, meme yağ dokusunda üretilen östrojenin parakrin etkilerinin daha etkili olduğu düşünülmektedir.

SHBG, androjenlere östrojenden daha sıkı şekilde bağlanmaktadır. Bu nedenle, steroidlerin SHBG'nden ayrılmasına neden olan herhangi bir durum ya da ilaç östrojeni daha kolay ayırarak ve dolaşımdaki östrojen düzeyleri artacaktır.

Azalmış Testosteron ve Androjen Direnci

Meme gelişimi, östrojenin varlığını gerektirmektedir. Diğer taraftan androjenler östrojenik etkilere zıt etki yapmaktadırlar. Dolayısıyla, erişkin erkeklerde meme büyümesini önlemek için östrojen ve androjenler arasında denge vardır. Ancak östrojenlerin artması ya da androjenlerin azalmasıyla denge, jinekomastiye neden olacak şekilde bozulabilmektedir. Östrojen düzeylerinde artış, glandular dokuyu doğrudan uyarmakta ve ayrıca LH'nın supresyonu sonucunda testislerden T salınımının azalmasıyla zaten yüksek olan östrojen/ androjen oranı daha da artmaktadır.

Östrojen üretimindeki artıştan başka, T düzeylerinde azalma da östrojen/ androjen oranını artırarak jinekomastiye neden olabilmektedir. Primer hipogonadizmde, T düzeylerinde azalma ve LH düzeylerinde artış nedeniyle testiste E2 üretiminin artması östrojen/ androjen oranının da artmasıyla sonuçlanmaktadır. Klinefelter Sendromu, 1/500 erkekte görülmektedir ve XXY karyotiple birlikte primer testiküler yetmezlikleri vardır. Jinekomasti hastaların yaklaşık % 50'inde vardır. Testosteron üretiminde azalmaya bağlı LH sekresyonunun kompanse olarak artması, Leydig hücrelerini aşırı uyurarak östrojen fazlalığına neden olmakta ve sonuçta sekonder jinekomasti geliştiği düşünülmektedir. Ek olarak, primer hipogonadizmle sonuçlanan viral ya da bakteriyel orşit, travma ya da radyasyon gibi kazanılmış bir testis hastalığı aynı mekanizmalarla jinekomastiye neden olabilmektedir (62). Son olarak, kolesterolden T sentez yolağındaki enzim eksiklikleri, T düzeylerinde azalmaya ve böylece östrojenin göreceli olarak artmasına neden olmaktadır (4).

Sekonder hipogonadizmde serum T düzeyleri düşüktür ve adrenal prekürsörler östrojen yolağına sapar. Sonuçta artmış östrojen ve düşük T düzeyleri nedeniyle karşılanmamış östrojen etkileri bulunmaktadır (62). Örneğin, konjenital sekonder hipogonadizmin bir şekli olan Kallman Sendromlu hastalarda jinekomasti gelişmektedir.

Tam ve kısmi androjen rezistans sendromları, jinekomasti ve yetersiz virilizasyona neden olmaktadır. Nörodejeneratif bir hastalık olan Kennedy Sendromu'nda da, defektif bir AR nedeniyle T etkilerinde azalma görülmektedir (29). Bu hastalıklarda androjenler, meme ve hipofizi de içeren periferik dokularda tanınmaz. Hipofiz düzeyinde androjen rezistansı, serum LH düzeylerinin artmasına ve dolaşımında T' un artmasına neden olur. Artmış serum T' u daha sonra periferde aromatize olarak östrojenlere dönüşmekte ve jinekomastiye neden olmaktadır. Yani jinekomasti, karşılanmamış androjen cevapsızlığı nedeniyle E2 düzeylerinin artmasının sonucudur.

Diğer Hastalıklar

Son dönem böbrek yetmezliği olan erkeklerde üremiye bağlı testis işlevleri bozulmuştur ve T düzeyleri düşüktür. Buna bağlı olarak gonadotropin düzeyleri yüksektir. Bu primer testiküler yetmezlik daha sonra meme gelişimine neden olabilmektedir (31).

Karaciğer yetmezliğindeki, özellikle sirozdaki jinekomastinin etiyolojisi tam net değildir. Olasılıkla, sirozda klirensi azalan AS' un ekstraglandüler aromatisasyonunun artmasına bağlı olarak östrojen düzeylerinin yükseldiği ve jinekomasti geliştiği düşünülmektedir. Ayrıca birçok karaciğer hastalığında östrojenlerin karaciğerde yıkımı azalmaktadır. Bununla beraber, sirozlulara T verilmesi E2 düzeylerini artırırken, jinekomasti prevalansını azaltmaktadır (24, 63). Bu nedenle, karaciğer hastalığı ve jinekomasti arasındaki ilişki açık olmasına rağmen, mevcut veriler çelişkilidir ve mekanizma açık değildir.

Tirotoksikozisde de jinekomasti görülmektedir. Tiroid hormonu, periferal aromataz enzimini uyararak E2 düzeylerini artırmaktadır. Olasılıkla tiroid hormonunun SHBG düzeylerini artırması nedeniyle T da artabilir ancak serbest T genellikle normal kalmaktadır. SHBG, T' a E' den daha sıkı bağlandığından, serbest E' in serbest T' a oranı artmaktadır. Böylece, normal T ve artmış E nedeniyle E/T oranı artmaktadır. Ek olarak, testiste E sentezini artıran LH da artmaktadır (31).

Jinekomasti, spinal kord hastalıklarından sonra da gelişebilmektedir. Spinal kord hastalığı olan birçok hastada T düzeyleri düşüktür. Testis atrofisi primer hipogonadizme

ve infertiliteyeneden olmaktadır. Nöropatik mesane ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarına bağlı olarak skrotal sıcaklığın yükselmesinin, kazanılmış primer testiküler yetmezlikle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Bununla beraber, tam mekanizma hala bilinmemektedir (64).

Refeeding jinekomastisi, malnütrisyon durumundan iyileşirken görülen meme gelişimini tanımlamaktadır (21). Birçok vakada jinekomasti gerilemesine rağmen, refeeding jinekomastisinin etiyojisi tam aydınlatılamamıştır.

HIV hastalarında da jinekomasti gelişebilmektedir. Primer ve sekonder hipogonadizmi de içeren multifaktöriyel nedenler sebebiyle yüksek oranda androjen yetmezliği vardır (62).

İlaçlar

Jinekomasti vakalarının yaklaşık % 20' si, ilaçlar ve dışardan alınan kimyasallar nedeniyle oluşmaktadır (65). Bazı ilaçlar E etkilerini çeşitli mekanizmalarla artırabilmektedir: 1) İntrinsik östrojen-benzeri etkileri olabilir, 2) endojen E üretimini artırabilirler ya da 3) östrojen prekürsörlerini (T, AS gibi) artırabilirler. Jinekomastiye neden olan ilaçlar Tablo 2.1 ve 2.2' de gösterilmiştir. Östrojen içeren vajinal kremlerle temas, dolaşan E düzeylerini artırabilir. Bazı kremler sentetik E içerdiğinden, standart E ölçüm teknikleriyle saptanamayabilir. Östrojen içeren mumyalama kremlerine maruz kalan cenaze kaldırıcılarda jinekomasti bildirilmiştir (66). Menopozal sıcak basmalarında kullanılan E içeren spreylere maruz kalan çocuklarda jinekomasti bildirilmiştir (67). Marijuana, heroin, metadon ve amfetamin kullanımıyla jinekomasti ilişkili bulunmuştur (38). Östrojen benzeri yapıları olan fitoöstrojen ve Panax ginseng içeren bitkiler (68) jinekomastiye neden olabilirler. Dijitalin E reseptörlerine bağlanma özelliğinden dolayı, jinekomastiye neden olduğu düşünülmektedir (31). Vücut geliştirici ve atletlerde, aromatize olabilen androjen kullanımından sonra jinekomasti geliştiği bildirilmiştir (69).

Doğrudan testis hasarına neden olarak, T sentezini bloke ederek ya da androjen etkilerini bloke ederek düşük T seviyelerine neden olan ilaçlar ve kimyasallar da jinekomastiye neden olabilir. Örneğin bit ilaçlarının kimyasal bir bileşeni olan fenotrin,

antiandrojenik etkileriyle 1981 ve 1982'de ABD' de Haitili mülteciler arasında görülen jinekomasti salgınının nedeni olarak bildirilmiştir (70). Alkileyici ajanlar gibi kemoterapötik ilaçlar, Leydig hücresi ve germ hücresi hasarına neden olarak primer hipogonadizm ile sonuçlanırlar. Prostat kanserinde kullanılan bir anti-androjen olan flutamid, periferik dokularda androjen etkisini bloke eder. Simetidin androjen reseptörlerini bloke eder. Ketokonazol, T sentezi için gerekli olan steroidojenik enzimleri inhibe edebilir. Testosteronun DHT' a dönüşümünü azaltan 5α -redüktaz inhibitörleri olan finasterid ve dutasterid jinekomastiye neden olabilir (71). Spironolakton ketokonazol gibi, T sentez yolundaki (17α hidroksilaz ve 17-20-desmolaz) enzimleri inhibe ederek androjen üretimini bloke edebilir. Diğer yandan T ve DHT'un reseptörlerine bağlanmasını da bloke edebilir (72). Testosteron düzeylerinin ve biyolojik etkilerinin azalmasına ek olarak, E2' ü SHBG'den ayırır ve serbest E seviyelerini artırır. Etanol östrojenin androjene oranını arttırmakta ve birden fazla mekanizma ile jinekomastiyi indüklemektedir. SHBG düzeylerini artırarak serbest T seviyelerinin azalmasına neden olmakta, T'un hepatik klirensini arttırmakta ve testislerin kendileri üzerinde doğrudan toksik etki yapmaktadır (62). Belirtilen ilaçların yanı sıra, birçok ilaç bilinmeyen mekanizmalarla jinekomastiye neden olmaktadır (Tablo 2.2).

Tablo 2.1. Jinekomasti gelişiminde etki mekanizması bilinen ilaçlar

Östrojen benzeri etki yapan ya da östrojen reseptörlerine bağlanan ilaçlar	Östrojen sentezini uyaran ilaçlar	Aromatize olabilen östrojen prekürsör kaynakları	Doğrudan testiküler hasar yapan ilaçlar	Testosteron sentezini bloke eden ilaçlar	Androjen etkilerini bloke eden ilaçlar	Östrojeni SHBG' den ayıran ilaçlar
Östrojen vajinal krem	Gonadotropinler	Eksojen androjenler	Busulfan	Ketokonazol	Flutamid	Spirolakton
Östrojen-içeren mumyalama kremleri	Büyüme Hormonu	Androjen prekürsörleri (AS ve DHEA)	Nitrozüre	Spirolakton	Bikalutamid	Etanol
Bit-kıran tozlar			Vinkristin	Metronidazol	Finasterid	
Dijital preparatları			Etanol	Etomidat	Siproteron	
Klomifen					Zanoteron	
Marijuana					Simetidin	
					Ranitidin	
					Spirolakton	

Tablo 2.2: Bilinmeyen mekanizmalarla jinekomastiye neden olan ilaçlar

Kardiyak ve antihipertansif ilaçlar: <ol style="list-style-type: none">1. Kalsiyum kanal blokerleri (verapamil, nifedipin, diltiazem)2. ACE İnhibitorleri (kaptopril, enalapril)3. Alfa- blokerler4. Amiodaron5. Metildopa6. Reserpin7. Nitratlar
Psikoaktif ilaçlar: <ol style="list-style-type: none">1. Nöroleptikler2. Anksiyolitik ajanlar (Diazepam vb)3. Fenitoin4. Trisiklik antidepresanlar5. Haloperidol6. Atipik antipsikotikler
Antimikrobiyaller: <ol style="list-style-type: none">1. Antiretroviraller (Indinavir vb)2. İsoniazid3. Etionamid4. Griseofulvin5. Minosiklin
Kötüye kullanılan ilaçlar: <ol style="list-style-type: none">1. Amfetaminler2. Heroin3. Metadon
Diğer: <ol style="list-style-type: none">1. Teofilin2. Omeprazol3. Auranofin4. Dietilpropion5. Domperidon6. Penisilamin7. Sulindak8. Heparin9. Metotreksat

2.3. Genetik

Pubertal jinekomastinin farklı etnik gruplar arasında (6) ya da aynı risk faktörlerini paylaşan erkeklerde (7) prevalansı değişkenlik göstermekle birlikte, genetik zemini büyük ölçüde bilinmemektedir. Çeşitli çalışmalarda jinekomasti ile CYP19 (8), östrojen reseptör-alfa (ER- α) (9), östrojen reseptör-beta (ER- β)(9), GPR30 (10), leptin (9) ve leptin reseptör gen polimorfizmi (9) arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.

Şimdiye kadar jinekomastiyle ilişkisi tanımlanmış çeşitli polimorfizmler ve bundan sonra tanımlanabilecek yeni polimorfizmler, risk altındaki bireyleri tanımlamada ve yeni tedavilerin etkinliğini değerlendirmede faydalı olabilir.

2.4. Jinekomasti Değerlendirilmesi

Jinekomasti yakınmasıyla başvuran bir ergende öykü ve fizik muayene, ayırıcı tanıda çok önemlidir. Ayırıcı tanıda benign ve malign kitleler yer almaktadır (38, 41). Her ne kadar bu yaş grubunda malign hastalık riski çok düşük olsa da, öykü ve fizik muayene bu ayırımın yapılmasında yol göstericidir. Memede şişlik ya da ele gelen kitle yakınmasının süresi, eşlik eden akıntı, deri değişiklikleri ya da ağrı varlığı, ayrıntılı ilaç, geçirilmiş hastalık ve aile öyküsü mutlaka sorulmalıdır. Madde kullanımı ya da eşlik edebilecek psikososyal stres yönünden ergenle mutlaka yalnız da görüşülmelidir.

Fizik muayenede meme başının altı dışında bir yerleşim, düzensiz sınırlı ya da çok sert kitle palpe edilmesi, meme başında çekilme ya da retraksiyon, 4 cm'nin üzerinde boyut ve hızlı büyüme öyküsü, belirgin asimetri, aksiller lenfadenopati varlığı dikkat edilmesi gereken noktalardır. Tiroid bezi ve karın muayenesine özen gösterilmelidir. Ayrıntılı genitoüriner sistem muayenesi yapılması testiste kitle, varikosel ya da inmemiş testis varlığı açısından önemlidir. Tanner evrelendirilmesi mutlaka yapılmalı, testis hacimleri ölçülmeli ve virilizasyon yeterliliği kontrol edilmelidir (35, 36, 38).

Hikaye ve fizik muayene bulgularından yola çıkılarak, jinekomastinin ayırıcı tanısında laboratuvar ve radyolojik incelemelerden yararlanılabilir. İlk basamak olarak bakılması önerilen laboratuvar testleri LH, T, hCG, E2, tiroid fonksiyon testleri ve

DHEAS' tır. Sirkadiyan ritim göstermeleri nedeniyle LH ve T' a sabah bakılmalıdır. Düşünülen patolojiye bağlı olarak karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, prolaktin, karyotip analizi laboratuvar tetkiklerine eklenebilir. Testosteron düşüklüğü saptanması durumunda, sT ya da SHBG değerlerine de bakılmalıdır (36, 73). Ön planda karsinom olduğu düşünülüyorsa, ergenlik yaş grubunda ultrasonografi yardımcıdır. Erişkinlerde kullanılan mammografi ya da ince iğne aspirasyon biyopsisi gibi yöntemler önerilmemektedir (38, 74). Testis kaynaklı bir kitleyle ilgili laboratuvar ya da fizik muayene şüphesi varsa skrotal ultrasonografi yapılmalıdır (75).

2.5. Jinekomasti Tedavisi

Pubertal jinekomasti olgularının % 90'ı kendiliğinden 1-3 yıl içerisinde gerilemektedir. Jinekomasti disk çapının 4 cm'den küçük olduğu ve altta yatan başka bir patolojik bozukluk şüphesinin olmadığı durumlarda, hastalar bilgilendirilip endişeleri yatıştırılmalı ve üç ay aralıklarla izleme alınmalıdır. Disk çapı 4 cm'den küçük olmasına rağmen, dört ay içerisinde kendiliğinden gerilemezse ya da eşlik eden belirgin ağrı ya da psikososyal stres ve kaçınma varsa medikal tedavi gündeme gelebilir. Disk çapı 4-6 cm arasındaysa medikal tedavi, 6 cm'den büyükse cerrahi tedavi önerilmektedir. Medikal tedavi ile sıklıkla 6 ay içerisinde gerileme gerçekleşir (76). Ergen yaş grubunda medikal tedavinin etkinliği ve uzun dönemde, sadece izlem yapılan hastalara üstünlüğü konusunda çok az sayıda randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışma bulunmaktadır ve jinekomastinin tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde kullanılabilir evrensel bir ölçek bulunmamaktadır (38). Medikal tedaviye hastanın vereceği cevabın değerlendirilmesinde, jinekomasti ortaya çıkış süresi önemlidir. Bir yıldan uzun süredir jinekomasti varlığında, fibrozis riski nedeniyle medikal tedaviye yanıt daha az olabilir. Medikal tedavinin en etkili olduğu dönemin, aktif yakınmanın eşlik ettiği ilk altı aylık enflamatuvar dönem olduğu düşünülmektedir.

Jinekomasti tedavisinde; androjenler, antiöstrojenler ve aromataz inhibitörleri kullanılabilir. Testosteron, dihidrotestosteron ve danazol literatürde jinekomasti tedavisinde denenmiş androjenler arasındadır. Testosteron, periferik dokularda aromatize olarak östrojene dönüşmesi nedeniyle tedavide artık kullanılmamaktadır (38,

39). Dihidrotestosteron, aromatize edilemeyen T türevidir. Dihidrotestosteron ile tedavi edilen pubertal jinekomasti olgularının % 50'sinde kısmi gerileme, % 25'inde tam gerileme ve meme hassasiyetinin 1-2 hafta içinde geçtiği görülürken; hiçbir olguda yan etki gözlenmemiştir (77). Danazol zayıf androjenik etkilidir ve etkisini gonadotropin sentezini baskılayıp E üretimini azaltarak gösterir. Danazolün etkili olduğu gösterilmiş olsa da; ödem, akne ve kilo alımı gibi çok fazla yan etkiye yol açması nedeniyle ilk aşamada artık tercih edilmemektedir (78, 79). Ayrıca pubertal jinekomastide etkili olmadığını gösteren yayınlar mevcuttur (80).

Antiöstrojenik etkisi olan ajanlar klomifen sitrat ve tamoksifendir. Klomifen sitratın, etkileriyle ilgili çelişkili sonuçlar elde edilmesi nedeniyle kullanımı önerilmemektedir (38). Selektif östrojen reseptör modülatörü olan tamoksifen ise en yaygın kullanılan ve tedavide en etkili olduğu düşünülen ajanlardan biridir (81). Oral yolla günde 20 mg dozunda kullanılmasının randomize ve randomize olmayan çalışmalarda hastaların % 80'inde kısmi gerilemeye, % 60'ında ise tam gerilemeye neden olduğu gösterilmiştir (81-84). Tedaviyi alan hastalarda hemen hemen hiç yan etki bildirilmemiş olması, tercih edilmesindeki nedenlerden biridir (85).

Kliniğimizde yapılan bir çalışmada, pubertal jinekomasti nedeniyle tamoksifen kullanan yaşları 10 ile 16 arasında değişen, 37 ergen değerlendirilmiştir. Bu ergenlerin hepsi tedaviden fayda görmüş, hiçbirinde cerrahiye ihtiyaç duyulmamış ve tamoksifen tedavisi altında hiçbir yan etki gözlenmemiştir (86). Tamoksifenin uzun dönem yan etkilerinin araştırılması amacıyla kliniğimizde yapılan başka bir çalışmada, en az üç ay tamoksifen tedavisi almış 10 ergen ortalama 4,6 yıl (2,5-7 yıl) boyunca izlenmiş ve hiçbirinde önemli bir yan etki saptanmamıştır (85). Tamoksifen tedavisi altında, jinekomasti yakınması tekrarlayan ya da yeterince küçülme gerçekleşmediği için memnuniyetsizlik belirten hastalar olmuştur. Yine kliniğimizde yapılan bir çalışmada altı ay boyunca tamoksifen kullanan ve bu süre sonunda fizik muayenelerinde jinekomasti diski palpe edilmeyen, sadece lipomastileri saptanan; ancak bu yanıtın hastalar tarafından yeterli bulunmaması nedeniyle cerrahi gerçekleştirilmiş üç vakanın patolojik incelemelerinde jinekomastiye ait duktal proliferasyon gözlenmemiş, sadece

adipoz doku izlenmiştir. Bu durum tamoksifen tedavisinin histolojik olarak da etkili sonuçlar doğurduğunun bir göstergesi olabilir (87).

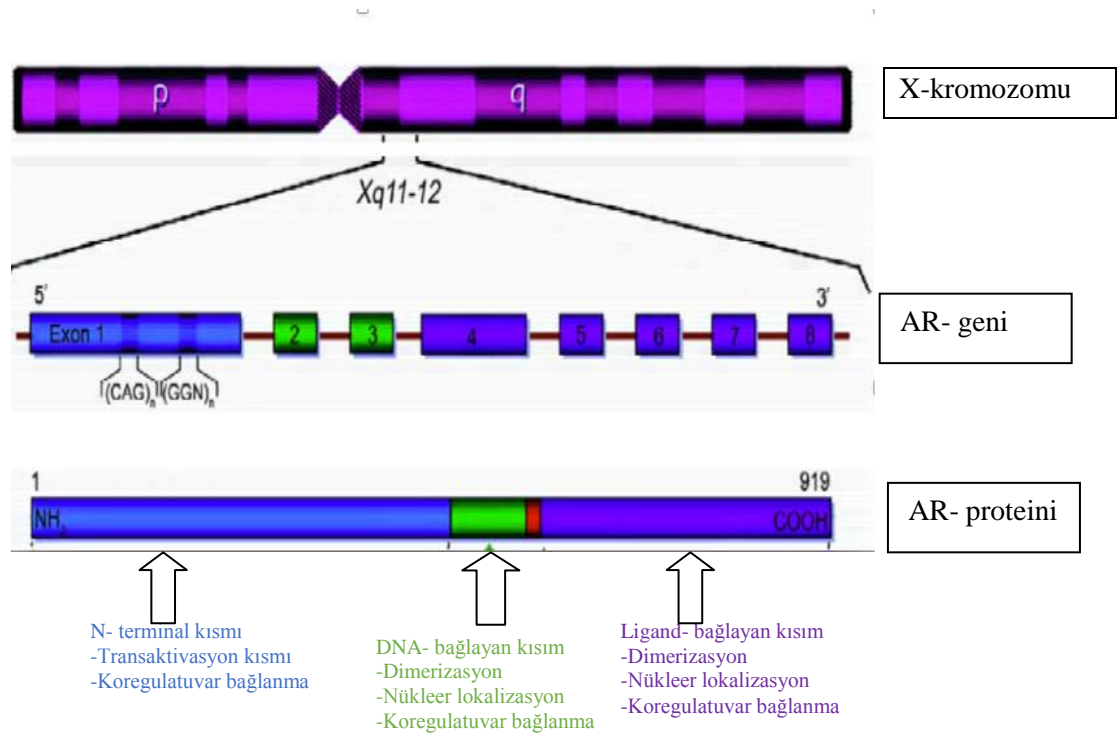
Aromataz inhibitörlerinden testolakton ve anastrozol, periferde androjenlerin östrojene dönüşümünü engelleyerek etki ederler. Yapılan çalışmaların bir kısmında etkili oldukları gösterilse de etkisiz olduklarının saptandığı çalışmalar da bulunmaktadır ve bu çalışmaların hiçbiri randomize, plasebo kontrollü çalışmalar değildir (38, 88).

Ergenlik yaş grubunda cerrahi; kendiliğinden gerileme süresi geçmesine rağmen düzelmeyen, medikal tedaviye yanıt vermeyen ve ergende ciddi psikolojik sıkıntı ve işlev kaybı yaratan jinekomasti varlığında tercih edilebilir. Burada dikkat edilmesi gereken nokta, cerrahi öncesinde ergenlik gelişiminin tamamlanmış olması gerekliliğidir. Aksi takdirde jinekomastinin tekrarlama riski bulunmaktadır (89, 90). Cerrahi sonrası, çıkarılan dokunun patolojik incelemesi çok önemlidir (91).

2.6.Androjenler

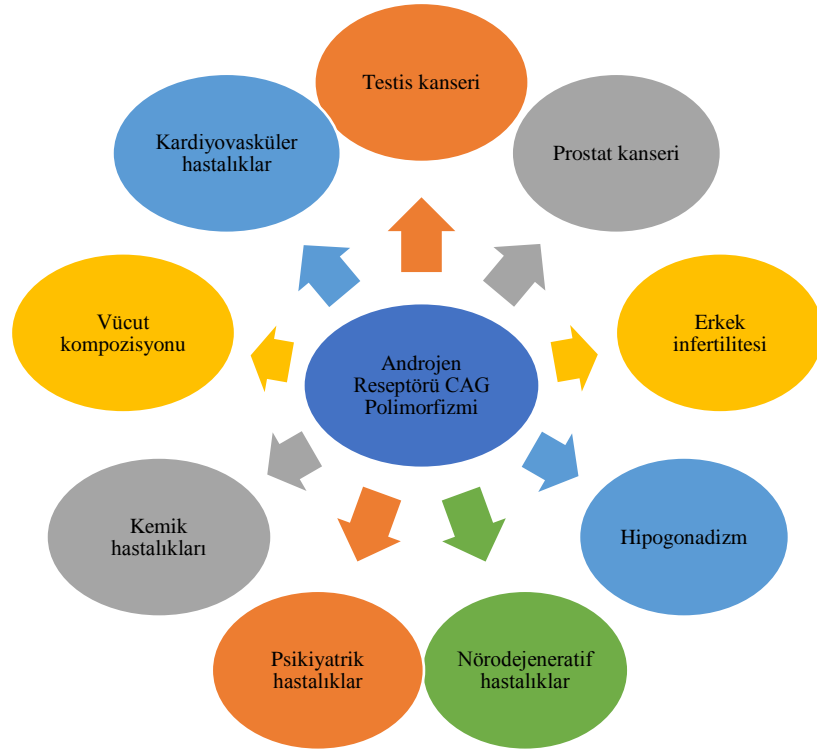
Testosteron testislerde sentezlendikten sonra hedef dokulara taşınır ve 5α -redüktaz ile daha aktif metaboliti olan DHT' a dönüşür. İnsanlarda T ve DHT, etkileri için AR ile kompleks oluştururlar ancak farklı biyolojik fonksiyonlar sergilerler. Reseptör-T kompleksi, embriyonik yaşam boyunca Wolf kanalının farklılaşmasını, hipotalamik-hipofizer aksdan LH salgılanmasını ve spermatogenezi düzenler. Reseptör-DHT kompleksi ise embriyogenez sırasında dış genitaler ve prostat gelişimini sağlar ve ergenlik döneminde erkeklerde meydana gelen değişikliklerden de sorumludur (92). Androjenler sadece erkeklerde ikincil cinsel farklılaşmadan sorumlu değildir. Hem erkeklerde hem de kadınlarda embriyonik dönemden yetişkinliğe kadar birçok alanda değişik işlevlere sahiptir (93).

Androjenler etkilerini, birincil olarak AR aktivasyonu ile gerçekleştirmektedirler (11). Androjen reseptör geni sekiz ekzon içermektedir ve X kromozomunda q11-q12'de lokalize olmaktadır. Ekzon 1, tekrar sayısı genellikle 10-35 arasında değişen polimorfik CAG sekansını içermektedir ve AR transaktivasyon kısmının poliglutamin uzantılarını kodlamaktadır (Şekil 2.2) (12).



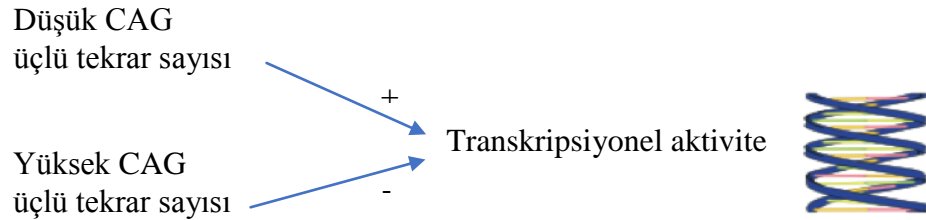
Şekil 2.2 X kromozomu üzerinde AR geninin yerleşimi ve kodlanan proteinin major fonksiyonel kısımları (94)

Şimdiye kadar, androjenlerle ilişkili etkilerde çelişkili bulgular olsa da, birçok çalışma göstermektedir ki T'un periferik etkilerini belirlemede AR CAG polimorfizmi önemli bir role sahiptir (13). Androjen reseptörü CAG polimorfizminin erkek cinsel fonksiyonları ve fertilité, kardiyovasküler riskler, vücut kompozisyonu, kemik metabolizması, prostat ve testis kanseri, psikiyatrik durum ve nörodejeneratif hastalıklar üzerine etkileri olduğu düşünülmektedir (Şekil 2.3) (13).



Şekil 2. 3: Androjen reseptörü CAG tekrar polimorfizminden etkilenen organ ve dokular (13)

Birçok bulgu, CAG tekrar sayısının AR' nün transkripsiyonel aktivitesiyle negatif korelasyon gösterdiğini desteklemektedir(13)(şekil 2.4).



Şekil 2.4.Androjen Reseptörü CAG tekrar sayısının DNA transkripsiyonel aktivitesi üzerine etkisi (13)

AR duyarlılığı ve CAG tekrar uzunluğu arasında negatif lineer bir korelasyon olduğu, 40' dan fazla AR CAG tekrarı nedeniyle oluşan spinobulbar distrofi (Kennedy Sendromu) si olan erkeklerde kısmi androjen direnci bulgularının (azalmış virilizasyon, testis atrofisi, sperm üretiminin azalması ve infertilite) gözlenmesi temeline dayandırılmıştır (95)ve bu durum iki in vitro çalışma ile de desteklenmiştir (96). Daha sonra da birçok epidemiyolojik çalışmada, daha uzun AR CAG tekrar sayısı ile erkek subfertilitesi gibi androjen aktivitesinde azalmayla ilişkilendirilen hastalıklar arasında bağlantı kurulmuştur (97). Benzer olarak, diğer çalışmalar daha kısa CAG tekrarının prostat hastalığı(özellikle prostat kanseri ve benign hipertrofi), daha iyi seminal parametreler ve kemik mineral yoğunluğunda düzelme ile ilişkili olduğunu göstermiştir (98). Bununla beraber, CAG tekrarsayısı ve AR aktivitesi arasında lineer ilişki olup olmadığı hala tartışmalıdır (99). Bir in vitro çalışmada normal aralıkta ancak farklı CAG tekrarı içeren hücrelerde AR transkripsiyonel aktivitesi araştırılmış ve orta uzunlukta (22) CAG alleli içeren hücelere göre kısa (16) ve uzun (28) CAG tekrarları içeren hücrelerde AR aktivitesinde azalma gözlenmiştir. Bu durum tekrar uzunluğu ve AR aktivitesi arasındaki ilişkinin nonlinear olabileceğini de düşündürmektedir (100).

Mouritsen ve arkadaşları "COPENHAGEN Puberte Çalışması"nın bir parçası olarak, 78 sağlıklı erkek çocuğu dahil ettikleri (6,2–12,4 yaş) uzunlamasına çalışmalarında AR CAG tekrar sayısı polimorfizmi, pubik kıllanma, androjen düzeyleri ve vücut yağ içeriği arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir (101). CAG tekrar uzunluğuna göre çocuklar çeyrekliklere (Q1-Q4) ayrılmış: kısa (Q1)- 20 CAG tekrarı (25 çocuk); median (Q2 - Q3)- 21–23 CAG tekrarı (27 çocuk); ve uzun (Q4)- 24 CAG tekrarı (26 çocuk). Sonuçta, median AR CAG uzunluğu 22 (17-30) saptanmış. CAG uzunluğu ve cilt kıvrım kalınlığı arasında pozitif bir lineer korelasyon ($r = 0.315$; 10 yaşında ve $r = 0.299$; 12 yaşında; ikisinde de $P < .05$) ve CAG uzunluğu ile SHBG arasında negatif bir lineer korelasyon ($r = - 0.352$; 10 yaşında ve $r = - 0.44$; 12 yaşında, sırasıyla $P < .05$ ve $P = .068$) saptanmış. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber, uzun CAG tekrarı olan çocuklarda pubarş, orta uzunlukta tekrarı olan çocuklara göre daha erken yaşlarda (11,4' e 12.3 yaş) izlenmiştir. Pubertede (12 yaşında) LH düzeyleri, kısa ve uzun CAG tekrarı olan çocuklarda orta uzunlukta CAG tekrarı olan çocuklara

göre daha yüksek saptanmış (hepsinde $p<0.05$). Testosteron da orta uzunlukta CAG tekrarı olan çocuklara göre uzun CAG tekrarı olan çocuklarda daha yüksek düzeylerde saptanmış ($p<0.05$). Kısa ve orta uzunlukta CAG tekrarı olan çocuklar arasında LH ve cilt kıvrım kalınlıkları açısından; ve uzun ve orta uzunlukta CAG tekrarı olan çocuklar arasında LH ve testosteron düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Tekrar sayısı ile DHEAS ve AS arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Erken pubertede, CAG tekrar uzunluğu ile dolaşan LH ve T arasında nonlinear bir ilişki gözlenirken; tekrar sayısı ile vücut yağı ve SHBG düzeyleri arasında lineer bir ilişki saptanmıştır. AR CAG tekrar sayısı, peripubertal yağ depolanması ve serum SHBG konsantrasyonları arasındaki bu ilişkiler, genetik polimorfizmin daha küçük yaşlardayken metabolik ve reproduktif parametreler üzerine, androjen bağımlı ince ayarı etkilediğini düşündürmektedir.

Bu bulgular, daha uzun CAG tekrarı olan yetişkin erkeklerde daha fazla vücut yağ oranı (102) ve daha kısa CAG tekrarı olan erkeklerde daha düşük BKİ ve daha fazla kas kitlesinin (103) gösterildiği çalışmalar ile uyumludur.

Bu çalışmaların tersine, bir çalışmada uzun CAG tekrarı olan (>22) yetişkin erkeklerde daha fazla oranda yağsız vücut kitlesi bildirilmiştir (104). Bununla beraber, ergenlerde CAG tekrar sayısı ve vücut yağ içeriği arasındaki ilişkiyi değerlendiren az sayıda çalışma vardır. Ergenlerde yapılan bir çalışmada CAG tekrar sayısı ve BKİ arasında pozitif bir korelasyon bildirilirken (105), 13 yaşındaki erkekleri kapsayan başka bir çalışmada böyle bir ilişki gösterilememiştir (106). 13-36 yaşları arasındaki Hollandalı erkeklerin dahil edildiği kesitsel bir çalışmada da, uzun CAG tekrarı olan erkeklerde daha erken yaşda pubertal büyüme atağı bildirilirken, tekrar uzunluğu ve final boy arasında ilişki saptanmamıştır (106). Uzun CAG tekrarı olan erkeklerde daha erken yağ depolanması, adipositlerde AR sinyallerinde azalmayla ilişkili olabilir. AR eksik olan erkek farelerde yapılan bir çalışma, adipositlerdeki AR sinyalizasyonunun yüksek yağ içerikli diyete bağlı obesiteye karşı koruyucu olduğunu düşündürmektedir (107).

Uzun CAG tekrarı olan yetişkin erkeklerde yapılan bazı çalışmalarda bildirilen artmış testosteron (104) ve azalmış SHBG (108)düzeyleri, serbest androjen düzeylerinde

artışla sonuçlanmaktadır. Serbest androjen düzeylerindeki artış, uzun CAG tekrarı olan erkeklerde AR duyarlılığındaki azalma nedeniyle kompensatuvar bir mekanizmayı yansıtabilir (101).

25-45 yaşları arasında 677 sağlıklı erkeğin dahil edildiği başka bir kesitsel çalışmada (109), AR' ndeki genetik varyasyonlar (CAGn, GGNn, Single Nucleotide Polymorphisms -SNPs) ile serum androjen düzeyleri, kas kitlesi ve kas gücü arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Uzun CAG tekrarı olan bireylerde daha yüksek değerlerde TT, sT, E2 ve sE2 saptanırken, kas kitlesi ve gücü ile arasında ilişki saptanmamıştır. AR genindeki rs5965433 ve rs5919392 SNP' leri ile TT ve sT arasında zayıf ilişki saptanmıştır. GGN tekrar polimorfizmi ve T konsantrasyonları arasında ise ilişki saptanmamıştır.

Erkeklerde E2' nin çoğu androjenlerin aromatisasyonundan kaynaklanmaktadır (110). Daha düşük androjen duyarlılığı olan erkeklerde yüksek testosteron düzeyleri E2 düzeylerinin daha yüksek olmasını açıklayabilir.

Bu çalışmada AR CAG, GGN tekrarı ve çalışılan SNP'ler ile vücut kompozisyonu ve kas parametreleri arasında ilişki saptanamamasının nedeni düşük androjen duyarlılığının testosteron düzeylerinde artışla kompanse edilmesi olabilir.

2.6.1.Androjenler ve Meme

Androjenler meme hücrelerinde ikili etkiye sahiptirler. Meme hücre proliferasyonu üzerine etkilerini 5- alfa redüktaz yolağıyla dihidrotestosterona ya da aromataz yolağıyla östradiole dönüşerek ya da AR ve / veya ER' ne bağlanmaları gibi çeşitli mekanizmalarla yapmaktadırlar. 5-alfa redüktaz yolağını kullanan androjen sinyalleri AR aracılı hücre proliferasyonunu kontrol etmektedir. Androjenler aromataz yolağını kullanarak östrojenlere dönüştüğünde, hücre proliferasyonunu ve meme karsinogenezi riskini artırmaktadır. Serumda yüksek androjen ve östrojen düzeyleri, artmış postmenopozal meme kanseri insidansı ile ilişkilidir. CYP11 ve CYP19 gibi metabolik genler ve AR genindeki genetik varyasyonlar, androjenlerin ikili etkilerinden sorumlu olabilir. Meme hücrelerindeki metabolik enzimler zamanla değiştiğinden yaşlanma, östrojenler ve androjenlerin indüklediği meme kanseri riskini artırmaktadır

(14).

Kadınlarda AR geninde polimorfik CAG tekrarları ve meme kanseri duyarlılığı arasında ilişki olup olmadığı çok fazla çalışılmıştır. Uzun tekrar sayısı içeren alleller azalmış androjenik aktivite ile ilişkilidir. Bu azalmış aktivite, meme kanseri hücrelerinin proliferasyonunu sınırlandırarak meme karsinogenezini inhibe eden androjen sinyallerini engellemektedir (15). Bundan başka, yeni çalışmalar AR gen polimorfizminin kadınlarda BRCA1 mutasyon penetransında modulator olduğunu göstermektedir (16). Bu nedenle, CAG polimorfizmi meme kanseri riskiyle ilişkili olabilir(17). Bununla beraber, bu konudaki sonuçlar çelişkilidir. Bazı çalışmalar, kadınlarda meme kanseri ve CAG tekrar sayısı arasında ters ilişki bildirirken (18), bazı çalışmalar tersini savunmuştur (20). On yedi çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, uzun CAG tekrarlarının beyaz kadınlarda meme kanseri riskini belirgin olarak artırdığı (OR 1.447, 95% CI 1.089–1.992) sonucuna varılmıştır (111).

AR CAG polimorfizmi ve Jinekomasti

Şimdiye kadar yapılan çalışmaların sonuçları ışığında uzun AR CAG tekrarı, çeşitli mekanizmalarla jinekomasti patogenezinde rol oynayabilir. Meme dokusunda AR aktivitesinin azalması nedeniyle östrojenik etkilerin dengelenememesi, TT ve sT artmakla beraber substrat fazlalığı nedeniyle androjenlerin östrojenlere aromatisasyonunun artması, cilt kıvrım kalınlığı ve BKİ' nin daha fazla olması nedeniyle periferik aromataz aktivitesinin artması sonucunda jinekomasti gelişebilir.

AR CAG polimorfizmi ve androjen sensitif hastalıklarla ilgili birçok çalışma yapılmasına rağmen, AR gen polimorfizmi ve jinekomasti arasında ilişki olup olmadığı değerlendirilmemiştir.

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Yeri:

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Ergen Sağlığı Polikliniği' nde yapılmıştır.

3.2. Araştırmanın Zamanı:

Ocak 2017-Ocak 2018 tarihleri arasında çalışma için veri toplanmıştır.

3.3. Araştırmanın Evreni, Örnekleme, Araştırma Grubu:

12-19 yaşları arasındaki pubertal gelişim evresi Tanner evre 2 ve üzerinde (ya da testis volümleri 4 ml ve üzerinde) olan, meme disk çapı 0,5 cm ve üzerinde palpe edilen tek veya çift taraflı pubertal jinekomastisi olan 101 gönüllü ergen hasta grubuna ve 14 yaşını doldurmuş ve pubertal gelişim evresi Tanner evre 4 ve üzerinde olan, jinekomasti hikayesi olmayan 100 sağlıklı erkek ergen kontrol grubuna alınmıştır. Tüm hasta, kontrol ve ebeveynlerinden yazılı onam alınmıştır.

Çalışma 20.12.2016 tarihinde GO 16/789- 18 karar numarası ile Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na onaylanmıştır. Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından (Proje No:16383) desteklenmiştir.

Hasta Grubu

a. Dahil olma kriterleri:

- (1) 12-19 yaşları arasında disk çapı 0,5 cm ve üzerinde palpe edilen tek veya çift taraflı pubertal jinekomastisi olan ergenlerden gönüllü olanlar
- (2) Sağlıklı olan
- (3) Patolojik jinekomastiye neden olabilecek herhangi bir durumu olmayanlar

b. Araştırmaya almama kriterleri

- (1) Çalışmaya katılmaya gönülsüz olmak
- (2) Patolojik jinekomastisinin bulunması
- (3) Jinekomastiye neden olabilecek ilaç kullanıyor olmak
- (4) Kronik hastalığının bulunması
- (5) Madde kullanımı ya da madde kullanım öyküsü olan ergenler

Kontrol Grubu:

- (1) 14 yaşını doldurmuş erkek ergen
- (2) Pubertal gelişim evresi Tanner evre 4 ve üzerinde olan
- (3) Jinekomasti hikayesi olmayan
- (4) Çalışmaya katılmaya gönüllü olanlar

3.4. Araştırmanın Tipi:

Kesitsel

3.5. Araştırmanın Veri Toplama Aracı:

Muayene bulguları [vücut ağırlığı (va), boy, beden kitle indeksi (BKİ), jinekomastisi olanlarda disk çapı, pubertal evreleme, sistemik muayene], DNA kan örnekleri ve hasta grubunda ayırıcı tanıya yönelik olarak istenen FSH, LH, östradiol, testosteron, SHBG, androstenedion, DHEASO₄, prolaktin, tiroid hormonları, beta- HCG düzeyleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri sonuçları Form 1' e kaydedilmiştir.

3.6. Biyolojik Örnek ve Klinik Verilerin Toplanması:

Her iki gruptaki ergenlerin vücut ağırlığı ve boyları ölçülerek kaydedilmiştir. Vücut ağırlığının (kg), boyun karesine (m²) bölünmesiyle beden kitle indeksleri (BKİ) hesaplanmıştır. Yaşa göre BKİ değerleri 95. persentil üzerinde olan ergenler obez olarak kabul edilmiştir. Ayrıntılı sistemik fizik muayeneleri ve Marshall-Tanner yöntemine göre pubertal evrelemeleri yapılmıştır. Prader orşidometresi kullanılarak testis hacimleri

ölçülmüştür. Daha objektif ölçüm yapılabilmesi adına, pubertal jinekomastisi olan ergenlerin jinekomasti disk boyutları aynı kişi tarafından hem vertikal hem de horizontal düzlemde ölçülerek kaydedilmiştir. Bu ölçümler sonucunda 0,5-1 cm arası evre I (hafif hipertrofi), 1-3 cm arası evre II (orta dereceli hipertrofi) ve 3 cm'nin üzeri evre III (ileri hipertrofi) olarak kabul edilmiştir. Disk çaplarına göre evrelendirme yapılırken iki tarafta da disk varsa, her ikisinin de çapları ölçüldükten sonra en büyük çapa göre karar verilmiştir.

Hasta grubunda patolojik- fizyolojik jinekomasti ayırıcı tanısı açısından serum E2, TT, SHBG, DHEA-SO₄, AS, β -HCG, FSH, LH, prolaktin, tiroid stimüle edici hormon (TSH), serbest tiroksin (sT₄) düzeyleri ve karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri bakılmıştır. Bu değerlendirmeler sonucu herhangi bir patoloji saptanması durumunda, hastalar gerekli tedavi başlanarak izleme alınmış ve çalışma dışı bırakılmıştır.

Jinekomastiye neden olabilecek patolojik bir neden bulunmayan hastalardan gönüllü olanlar çalışma grubuna dahil edilmiş ve hasta ve kontrol grubundaki ergenlerden AR CAG tekrar polimorfizmi çalışılması için 10 ml periferik kan örneği alınmıştır. Olgular ve kontrollerden alınan periferik kan örnekleri kullanılarak, Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Metabolizma Araştırma Laboratuvarı'nda DNA izolasyonları yapılmıştır. DNA izolasyonu yapılan örnekler, genotiplendirme çalışmaları için -20°C'de muhafaza edilmiştir. Genotiplendirme için AR geninde DNA dizi analizi yapılarak genetik materyalde bireylerin taşıdığı spesifik CAG tekrar sayısı belirlenmiştir. Kontrol grubunda genotiplendirme yapılamayan 12 ergen çalışma dışı bırakılmış ve sonuçta 88 sağlıklı ergen kontrol grubuna dahil edilmiştir.

3.6.1. Kandan DNA İzolasyonu

Genomik DNA'nın tüm kandan elde edilmesinde DNA izolasyonu için Invitrogen iPrep™ PureLink™ gDNA Blood Kit kullanıldı (**Thermo Fisher Scientific, CA, USA**). İzole edilen DNA örnekleri -80 °C' de saklandı.

3.6.2. Spektrofotometrede DNA Konsantrasyonunun Kantitatif Ölçümü

İzole edilen DNA örnekleri Nanodrop cihazında 260/280 nm dalga boyunda okunarak absorbans değerlerinden örneklerdeki DNA konsantrasyonu hesaplandı. 260 nm OD (optical density) ölçümünün 280 nm OD ölçümüne oranı, DNA'ların protein ya da RNA ile kontamine olup olmadığı hakkında bilgi verir. A260/A280 oranının 1,8 ile 2,0 arasında olması beklenir. OD değerinin 2,0'nin üzerinde olması RNA kontaminasyonuna, 1,8'in altında olması da protein kontaminasyonuna işaret eder. PCR sonuçlarının sağlıklı çıkması için DNA'ların uygun saflıkta olması gerekmektedir. Polimeraz zincir reaksiyonunda kullanılmak üzere DNA örnekleri 50 ng/ µl olacak şekilde sulandırıldı.

3.6.3. Polimorfizm Genotiplendirme Çalışması

Primer dizisi:

AR-CAG repeat-F:	GCTGTGAAGGTTGCTGTTCCCTCAT
AR-CAG repeat -R:	TCCAGAATCTGTTCCAGAGCGTGC

Primerler kullanılmadan önce 10 pmol/mikrolitre olacak şekilde sulandırıldı. Her bir bireyde polimeraz zincir reaksiyonu için 25 µl'lik total volüm karışım hazırlandı.

PCR İçeriği:

Master miks 12,5 µl, Forward primer 1,5 µl (10 pmol/µl), Reverse primer 1,5 µl, RNAaz içermeyen su 7 µl, DNA örneği 2,5 µl, Toplam hacim 25 µ

PCR Programı:

Program 1: 94 °C'de 5 dakika,

Program 2: 94 °C'de 45 saniye, 58 °C'de 45 saniye 35 döngü, 68 °C'de 45 saniye

Program 3: 68 OC'de 5 dakika

PCR Ürünlerinin Agaroz Jel Elektroforezi

PCR sonucu elde edilen amplifikasyon ürünlerinin elektroforez ile kontrol edilmesi için% 2'lik agaroz jel kullanıldı.

Agaroz jel elektroforezinde kullanılan malzemeler

- 10x TBE (Tris-Borik asit-EDTA) tamponu (1 litre): 108 gr Tris (Merck),
55 gr Borik Asit (Merck), 7,4 gr EDTA (Merck)

- Agaroz (Prona)

- Yükleme Tamponu: 5.5 ml gliserol (Merck), 4.5 ml dH₂O, 0.01 gr orange G

- Etidyum Bromid: 10 mg Etidyum Bromid (AppliChem), 1 ml dH₂O

- PCR ürün boyutunu tahmin etmek için kullanılan Fermentas marka DNA ladder: 50 bp
DNA ladder (50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 bp).

Agaroz jel 1xTBE tamponu ile dolu olan elektroforez tankına yerleştirildi. Kuyucuklara, her bir PCR ürününün 5 µl'si 1 µl DNA boyası (6 X gel loading dye) ile karıştırılarak, son kuyucuğa ise marker DNA 5 µl miktarda yüklendi ve agaroz jelde 90 V akımda katottan anoda doğru 1 saat kadar yürütüldü. Süre sonunda elektroforez tankından çıkarılan jel, transillüminatör üzerine yerleştirilerek UV ışık altında görüntüledi, elde edilen görüntü cihazın kamerası vasıtası ile bilgisayara aktarıldı.

PCR Ürün Pürifikasyonu

PCR ürünleri, ortamdaki kullanılmamış dNTP'lerin ve primerlerin temizlenmesi için aşağıda ayrıntıları verilen pürifikasyon işleminden geçirildi.

1. PCR ürünlerinin üzerine 30 µl steril su ilave edildi.

2. PCR ürünleri dikkatli bir şekilde 96 kuyucuktan oluşan playtin (MinElute 96 UF Plate-Oiagen) kuyucuklarına aktarıldı. Playt vakum cihazına (KnFlab) yerleştirildi ve 800 mbar'da vakumlama yapıldı. 10 dakikalık süre sonunda örnekler kolona yapıştı ve sıvı kısım aşağı süzüldü.
3. Süre bitimini takiben örneklerin üzerine 30 µl steril su ilave edildi. Yaklaşık 5 dakika boyunca, 800 mbar'da vakum altında yıkama yapıldı.
4. Kuyucukların üzerine 25 µl steril su ilave edildi. Playt hafif sallanarak kolona tutunmuş PCR ürünlerinin su fazına geçmesi sağlandı. İşleme 10 dakika boyunca devam edildi. Süre sonunda sıvı kısım mikropipet yardımıyla geri toplandı.

DNA Dizi Analizi

DNA dizi analizi zincir sonlanma metodunu temel alarak, istenilen DNA fragmentinin dizisinin okunması sağlandı. Zincir sonlanma metodunda PCR ürünleri kalıp olarak kullanılarak, yeniden sentez gerçekleştirildi. Sentez reaksiyonunda kullanılan normal dNTP'lerin yanısıra floresan işaretli 3'-OH grupları eksik olan dideoksiribonükleik asitler de kullanıldı. Sentez sırasında, enzim dideoksiribonükleik asitleri zincire takınca sentez sonlandı ve her bir sonlanma sonucunda farklı boyutlarda uçları floresan işaretli DNA fragmentleri oluştu. Bu DNA fragmentleri ABI 3130 sekans cihazında yürütülerek, istenilen bölgenin DNA dizileri elde edildi. Dizi analizi sonucu ampliconların taşıdığı tekrar sayıları belirlendi.

ARGeni Dizileme Reaksiyonu

- Steril su 12-4 µl
- 5Xbuffer 4 µl
- BigDye 1 µl
- Primer 1 µl
- PCR ürünü 2-10 µl

Sekans işleminde, PCR için kullanılan forward ya da revers primerler kullanıldı. Bu primerlerde sekanslama için stok primerden 2.5 µl alınıp (250 pmol) ve son hacim 50

μl olacak şekilde 47.5 μl su ilave edildi. Bu şekilde primerin son konsantrasyonu 5 pmol/ μl oldu.

Dizileme Reaksiyon Koşulları

96 °C 1 dakika 1 döngü, 96°C 10 saniye, 50 °C 5 saniye 25 döngü, 60 °C 4 dakika idi.

Sekans Ürün Pürifikasyonu

1. Sekans için amplifiye edilen PCR ürünlerinin üzerine (örnek başına) 2 μl sodyum asetat (3M) ve 50 μl soğuk %100 etil alkol eklendi. PCR ürünleri hafif bir karıştırma sonrasında -20 °C’de 30-40 dakika bekletildi.
2. Örnekler 12.500 rpm’de ve + 4 °C’de 20 dakika santrifüj edildi.
3. Sekans ürünlerinin çökme yönünün tersinde mikropipet yardımıyla süpernatant kısmı dikkatli bir şekilde çekilerek atıldı.
4. Her bir örneğin üzerine 220-250 μl soğuk %70 etil alkol eklendi.
5. 12.500 rpm’de ve + 4 °C’de 10 dakika santrifüj edildi.
6. Süpernatant kısmı dikkatlice çekildi ve atıldı. 95°C’ye ayarlı heat block da yaklaşık 5-6 dakika boyunca alkol uçuruldu.
7. Her bir örneğin üzerine 20 μl steril su eklendi ve 1 dakika boyunca vortekslenerek örneklerin çözülmesi sağlandı. Sonrasında 15-20 dakika oda ısısında bekletildi.
8. Örnekler 95 °C’de 5 dakika denatüre edildi. Denatürasyonu takiben -20 °C’de 10 dakika bekletildi ve dizi analiz cihazına yerleştirilerek yürütme yapıldı.

3.7.Verilerin Analizi:

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Statistics) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama \pm standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler

ortanca (min-max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. İki kategorili risk grupları ile ilişkili faktörlerin tespitinde bağımsız örneklerde T testi (normal dağılım sergileyen sayısal değişkenlerde) ve Mann Whitney U testi (normal dağılmayan sayısal değişkenlerde) kullanıldı. Kategorik verilerin kıyaslanmasında Ki-Kare ve Fisher'in Kesin Ki-Kare testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişki pearson ve spearman korelasyon analizi ile incelendi.

İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma ve Kontrol Gruplarına Ait Özellikler

Çalışmaya 101 pubertal jinekomastisi olan ergen çalışma grubu ve 88 sağlıklı ergen kontrol grubu olarak katılmıştır.

Pubertal jinekomasti grubundaki ergenlerin yaş ortalaması $14,7 \pm 2,8$ yıl, sağlıklı kontrol grubundaki ergenlerin ise $19,0 \pm 4,2$ yıl olarak bulunmuştur ($p < 0,001$).

Pubertal jinekomasti grubunda kontrol grubuna kıyasla ortalama vücut ağırlığı ($62,8 \pm 15,7$ karşı $68,7 \pm 12,4$; $p = 0,006$) ve ortalama boy ($167,1 \pm 9,9$ karşı $176 \pm 7,7$; $p < 0,001$) daha düşük saptandı.

Ortalama BKİ ise kontrol ve pubertal jinekomasti gruplarında anlamlı farklılık göstermedi ($22,3 \pm 4,6$ karşı $21,8 \pm 4,1$; $p = 0,393$).

Her iki grupta yaş, vücut ağırlığı, boy ve BKİ değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.1' de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Pubertal jinekomastisi olan ergenler ve sağlıklı ergenlerin yaş ve antropometrik özellikler açısından karşılaştırılması

	Total n=189 (ortalama±sd)	Pubertal jinekomasti n=101 (ortalama±sd)	Kontrol n=88 (ortalama±sd)	p
Yaş (yıl)	16,8±4,1	14,7±2,8	19±4,2	<0,001*
Boy (cm)	171,2±10	167,1±9,9	176±7,7	<0,001*
Vücut ağırlığı (kg)	65,5±14,5	62,8±15,7	68,7±12,4	0,006*
BKİ (kg/m²)	22,1±4,4	22,3±4,6	21,8±4,1	0,393

Pubik kıllanma evreleri pubertal jinekomasti grubunda; evre 2: % 8,2 (n=8), evre 3: % 38,8 (n=38), evre 4: % 21,4 (n=21) ve evre 5: % 31,6 (n=31) oranında saptanırken, kontrol grubunda evre 4: % 18,2 (n=16) ve evre 5: % 81,8 (n=72) oranında saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Pubik kıllanma evresinin çalışma ve kontrol grupları içerisindeki dağılımı

Pubik kıllanma evresi	Total n (%)	Pubertal jinekomasti n (%)	Kontrol n (%)	p
2	8(4,3)	8(8,2)	-	<0,001*
3	38(20,4)	38(38,8)	-	
4	37(19,9)	21(21,4)	16(18,2)	
5	103(55,4)	31(31,6)	72(81,8)	

4.2. Pubertal Jinekomasti ve AR CAG Tekrar Sayısı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Pubertal jinekomasti grubunda ortalama AR CAG tekrar sayısı $22,3\pm 2,6$ (ort \pm sd), kontrol grubunda ise $21,9\pm 3,1$ (ort \pm sd) olarak saptanmıştır. AR CAG tekrar sayıları açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,276$) (Tablo 4.3).

CAG tekrar uzunluğuna göre ergenler kısa: ≤ 19 CAG tekrarı, orta: 20-23 CAG tekrarı ve uzun: ≥ 24 CAG tekrarı şeklinde kartillere ayrılmış ve istatistiksel analiz tekrarlanmıştır. Sonuçta kısa, orta ve uzun CAG tekrar sayıları açısından jinekomasti ve kontrol grubunda anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,398$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Pubertal Jinekomasti ve AR CAG Tekrar Sayısı Arasındaki İlişki

	Pubertal			p
	Total n=189	jinekomasti n=101	Kontrol n=88	
CAG tekrar sayısı				
(ortalama±sd)	22,1±2,8	22,3±2,6	21,9±3,1	0,276
Kısa				
(≤19 CAG tekrarı)				
n (%)	30(%15,9)	13(%12,9)	17(%19,3)	
Orta				
(20-23 CAG tekrarı)				
n (%)	94(%49,7)	50(%49,5)	44(%50,0)	0,398
Uzun				
(≥24 CAG tekrarı)				
n (%)	65(%34,4)	38(%37,6)	27(%30,7)	

Pubertal jinekomasti grubunda AR CAG tekrar sayısı orta ve uzun olanlarda ortalama vücut ağırlığı farklılık göstermemekle birlikte, AR CAG tekrar sayısı kısa olanlara kıyasla orta ve uzun olan hastalarda ortalama vücut ağırlığı daha yüksek saptandı (Kısa: 52,9±13,8; Orta: 66,1±14,6; Uzun: 61,7±16,4; **p=0,028**). Yaş, boy ve BKİ değerleri ise AR CAG tekrar sayısı kartillerine göre anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.4).

Tablo 4 4. Pubertal Jinekomasti Grubunda AR CAG Tekrar Sayısı Kartillerine Göre Yaş, Boy, Vücut Ağırlığı ve BKİ Değerlerinin Dağılımı

	CAG Tekrar Sayısı			p
	Kartiller			
	≤19 n=13	20-23 n=50	≥24 n=38	
Yaş	14,5±1,7	15±3,2	14,5±2,6	0,671
Boy	164,7±8,9	168,6±8,5	165,0±11,4	0,066
Vücut ağırlığı	52,9±13,8	66,1±14,6	61,7±16,4	0,028*
BKİ	19,6±4,2	22,9±4,5	22,5±4,7	0,077

Çalışmaya katılan ergenlerin 78'inde (% 77,2) jinekomasti çift taraflıyken, 23 (% 22,8) ergende tek taraflı jinekomasti saptanmıştır. Ergenlerin % 12,9'unda (n=13) jinekomasti sağ taraftayken, % 9,9'unda (n=10) sol tarafta saptanmıştır. Sağ jinekomastisi, sol jinekomastisi ve biletaral olan ve olmayan hastalarda ortalama AR CAG tekrar sayıları anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.5). Sağ jinekomastisi, sol jinekomastisi ve biletaral olan ve olmayan hastalarda kısa, orta ve uzun AR CAG tekrar kartillerinin dağılımında anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Jinekomastinin sağ taraflı, sol taraflı ya da bilateral olma durumuyla AR CAG tekrar sayısı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	N (%)	AR CAG tekrar sayısı					p
		ortalama±sd	p	Kısa	Orta	Uzun	
				≤19	20-23	≥24	
Sağ Jinekomasti	n=101						
Yok	88 (87,1)	22,4±2,6	0,385	11(12,5)	42(47,7)	35(39,8)	0,582
Var	13 (12,9)	21,8±2,5		2(15,4)	8(61,5)	3(23,1)	
Sol Jinekomasti	n=101						
Yok	91 (90,1)	22,4±2,4	0,653	10(11,0)	47(51,6)	34(37,4)	0,169
Var	10 (9,9)	22,0±3,6		3(30,0)	3(30,0)	4(40,0)	
Bilateral	n=101						
Yok	23 (22,8)	22,1±2,8	0,578	5(18,5)	14(51,9)	8(29,6)	0,441
Var	78 (77,2)	22,4±2,5		8(10,8)	36(48,6)	30(40,5)	

Pubertal jinekomastili ergenler disk boyutlarına göre üç gruba ayrılmıştır. Disk çapı 0,5-1 cm (evre I) arasında olanların oranı % 16,2 (n=16), 1-3 cm (evre II) arasında olanların oranı % 65,7 (n=65) ve ≥3 cm (evre III) olanların oranı % 18,2 (n=18) olarak saptandı. Disk çaplarına göre gruplar arasında ortalama AR CAG tekrar sayıları anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.6). Disk çaplarına göre gruplar arasında AR CAG tekrar sayılarına göre kartillerin dağılımı anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. AR CAG tekrar sayısı ile pubertal jinekomasti disk çapı arasındaki ilişki

	Disk çapı			p
	Evre I (0,5-1 cm) (n=16) %16,20	Evre II (1-3cm) (n=65) %65,70	Evre III (≥3cm) (n=18) %18,20	
AR CAG Tekrar Sayısı				
ortalama±sd	21,9±2,4	22,4±2,6	22,4±2,8	0,791
Kartiller				
≤19	2(12,5)	9(13,8)	2(11,1)	
20-23	8(50,0)	32(49,2)	8(44,4)	0,989
≥24	6(37,5)	24(36,9)	8(44,4)	

Pubertal jinekomasti grubunda pubik kıllanma evrelerine göre ortalama AR CAG tekrar sayılarının dağılımı ve kartillerin dağılımı anlamlı farklılık göstermedi (p=0,737) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. AR CAG tekrar sayısı ile pubik kıllanma evresi arasındaki ilişki

	Pubik Kıllanma Evresi				p
	Evre 2 (n=8) %8,20	Evre 3 (n=38) %38,80	Evre 4 (n=21) %21,40	Evre 5 (n=31) %31,60	
AR CAG Tekrar Sayısı					
ortalama±sd	21,6±3,5	22,5±2,3	22±3,1	22,6±2,4	0,737
Kartiller					
≤19	2(25,0)	3(7,9)	4(19,0)	4(12,9)	
20-23	3(37,5)	20(52,6)	10(47,6)	14(45,2)	0,798
≥24	3(37,5)	15(39,5)	7(33,3)	13(41,9)	

Hastalarda testis volümü 4-5 ml arasında olanların oranı % 8,7 (n=8), 8-10 ml arasında olanların oranı % 8,7 (n=8), 12-15 ml arasında olanların oranı % 29,3 (n=27) ve 20-25 ml arasında olanların oranı % 53,3 (n=49) olarak saptandı. Testis volümlerine göre pubertal jinekomastisi olan ergenler arasında ortalama AR CAG tekrar sayılarının dağılımı ve kartillerin dağılımı anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Pubertal jinekomastili ergenlerde AR CAG tekrar sayısı ile testis volümleri arasındaki ilişki

	Testis Volümleri				p
	4-5	8-10	12-15	20-25	
	(n=8)	(n=8)	(n=27)	(n=49)	
	%8,70	%8,70	%29,30	%53,30	
AR CAG Tekrar Sayısı					
(ortalama±sd)	21,9±3,2	22,8±2,6	22,1±2,5	22,5±2,5	0,823
Kartiller					
≤19	2(25,0)	0(0)	3(11,1)	7(14,3)	
20-23	2(25,0)	5(62,5)	15(55,6)	22(44,9)	0,670
≥24	4(50,0)	3(37,5)	9(33,3)	20(40,8)	

Tamoksifen kullanan pubertal jinekomastili ergen oranı % 10,9 (n=11) idi. Tamoksifen kullanan ve kullanmayan jinekomastili ergenlerde ortalama AR CAG tekrar sayılarının dağılımı ve kartillerin dağılımı anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.9).

Tablo 4.9.AR CAG tekrar sayısı ile tamoksifen kullanımı arasındaki ilişki

	Tamoksifen Kullanımı		P
	Evet (n=11) % 10,90	Hayır (n=90) % 89,10	
AR CAG Tekrar Sayısı			
ortalama±sd	22,8±2,5	22,3±2,6	0,519
Kartiller			
≤19	0(,0)	13(14,4)	
20-23	6(54,5)	44(48,9)	0,496
≥24	5(45,5)	33(36,7)	

Toplam 80 ergende hormonal değerlendirme yapılmıştır. Hepsinde, bakılan β -HCG değerlerinin 2 mIU/ml altında olduğu saptanmıştır. Bu ergenlerde bakılan FSH, LH, E2, TT, DHEAS, AS, SHBG, prolaktin, TSH, sT4 değerleri pubertal evrelerine göre normal sınırlarda bulunmuştur. Çalışmamızda 10,7 pg/ml altındaki E2 değerleri “< 10,7 pg/ml” şeklinde rapor edilmiş ve laboratuvar tarafından kantitatif olarak analiz edilmemiştir. Bu çalışmada E2 değeri 10,7 pg/ml altında olan ergenlerin oranı % 18.75 olarak hesaplanmıştır.

Hastaların FSH, LH, E2 ve TT değerlerine ait bulgularının dağılımı Tablo 4.10’ da ve DHEAS, AS, Prolaktin, SHBG, TSH ve sT4 değerlerine ait veriler Tablo 4.11’ da gösterilmiştir.

Tablo 4.10.FSH, LH, E2 ve TT değerlerine ait veriler

Referans	FSH (n=75)	LH (n=78)	E2 (n=60)	TT (n=28)
Değerler	(0,7-18)	(2,4-10)	(<47)	(235-812)
	(mIU/ml)	(mIU/ml)	(pg/ml)	(ng/dl)
Serum Değerleri				
Median(min-max)	2,6(0,6-11,5)	2(0,1-5,5)	16,3(7,5-63,1)	246,5(14,4-700,2)

FSH: Folikül stimüle edici hormon, LH: Lüteinize edici hormon, E2:Östrodiol, TT:Total testosterone

Tablo 4.11. DHEAS, AS, Prolaktin, SHBG, TSH ve sT4 değerlerine ait veriler

	DHEAS(N=69)	AS(N=56)	Prolaktin(N=74)	SHBG(N=72)	TSH(n=75)	sT4(n=65)
Referans	(80-560)	0,6-3,1	(1,9-17,2)	(13,9-86,6)	(0,38-5,33)	(7,86-14,41)
Değerler	(µg/dl)	(ng/ml)	(ng/ml)	(nmol/l)	(µIU/ml)	(pmol/l)
Serum						10,6±1,5
Değerleri	157,8(44,3-	1,1(0,2-3,6)	6,7(3-57,3)	31,2(6,2-150,2)	2(0,9-20,9)	(7,46-15,3)
Median(min-max)	578,7)					

DHEAS: Dihidroepiandrosteron-sülfat, AS: Androstenedion, SHBG: "Sex hormon binding globülin", TSH: Tiroit stimüle edici hormon, sT4: Serbest tiroksin

Pubertal jinekomastili ergenlerin hormonal referans değerleriyle, ortalama AR CAG tekrar sayıları arasında ve kısa, orta ve uzun CAG tekrar kartilleri arasında bir ilişki olup olmadığına bakılmıştır. Sadece iki hastada sT4<7,86 pmol/l ve bir hastada >14,41pmol/l olması nedeniyle sT4 referans değerlerine göre AR CAG tekrar sayılarının dağılımı ve AR CAG tekrar sayılarına ait kartillerin dağılımı istatistiksel olarak kıyaslanamamıştır. Tüm hastalarda TSH0,38-5,33 µIU/ml arasında olması nedeniyle TSH referans değerlerine göre AR CAG tekrar sayılarının dağılımı ve AR CAG tekrar sayılarına ait kartillerin dağılımı istatistiksel olarak kıyaslanamamıştır. Tüm hastaların FSH değerleri 0,7-18 mIU/ml arasında olması nedeniyle FSH referans değerlerine göre AR CAG tekrar sayılarının dağılımı ve AR CAG tekrar sayılarına ait kartillerin dağılımı istatistiksel olarak kıyaslanamamıştır. Hastaların % 59,2'sinde LH değerleri< 2,4 mIU/ml, diğer hastalarda ise 2,4-10 mIU/ml arasında olduğu saptandı. LH düzeyi >10 mIU/ml olan hasta saptanmadı. Buna göre LH düzeyi < 2,4 mIU/ml olan hastalar ile 2,4-10 mIU/ml olan hastalarda ortalama AR CAG tekrar sayılarının dağılımı ve AR CAG

tekrar sayılarına ait kartillerin dağılımı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. Sadece iki hastada E2 düzeyleri >47 pg/ml olması nedeniyle E2 değerlerine göre AR CAG tekrar sayılarının dağılımı ve AR CAG tekrar sayılarına ait kartillerin dağılımı istatistiksel olarak kıyaslanamamıştır. Hastaların % 48,1'inde TT değerlerinin <235 ng/dl, diğer hastalarda ise 235-812 ng/dl arasında olduğu saptandı. Buna göre TT düzeyi <235 ng/dl olan hastalar ile 235-812 ng/dl arasında olan hastalarda ortalama AR CAG tekrar sayılarının dağılımı ve AR CAG tekrar sayılarına ait kartillerin dağılımı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. Dört hastada SHBG değerleri $<13,9$ nmol/l ve üç hastada $>86,6$ nmol/l olması nedeniyle, SHBG değerlerine göre AR CAG tekrar sayılarının dağılımı ve AR CAG tekrar sayılarına ait kartillerin dağılımı istatistiksel olarak kıyaslanamamıştır. İki hastada AS değerleri $>3,1$ ng/ml olması nedeniyle analize dahil edilmedi. Buna göre AS düzeyi $<0,6$ ng/ml olan hastalar ile 0,6-3,1 ng/ml arasında olan hastalar arasında AR CAG tekrar sayılarının dağılımı ve AR CAG tekrar sayılarına ait kartillerin dağılımı istatistiksel olarak kıyaslanamamıştır. Dört hastada DHEASO₄ değerleri <80 ug/dl ve 1 hastada >560 ug/dl olması nedeniyle DHEASO₄ değerleriyle AR CAG tekrar sayılarının dağılımı ve AR CAG tekrar sayılarına ait kartillerin dağılımı istatistiksel olarak kıyaslanamamıştır. İki hastada prolaktin değerleri $>17,2$ ng/ml olması nedeniyle, prolaktin değerleriyle AR CAG tekrar sayılarının dağılımı ve AR CAG tekrar sayılarına ait kartillerin dağılımı istatistiksel olarak kıyaslanamamıştır.

Laboratuvar bulgularının referans değerlerine göre ortalama AR CAG tekrar sayılarının dağılımı ve AR CAG tekrar sayılarına ait kartillerin dağılımı Tablo 4.12'de gösterilmiştir.

Tablo 4.12. Laboratuvar bulgularının referans değerlerine göre ortalama AR CAG tekrar sayılarının dağılımı ve AR CAG tekrar sayılarına ait kartillerin dağılımı

Değişkenler	n (%)	Ortalama(±)sd	p	CAG Tekrar Sayısı			p
				Kartiller			
				≤19	20-23	≥24	
sT4							
<7,86 pmol/L	2(3,1)	24,5±2,1		-	1(50,0)	1(50,0)	
7,86-14,41 pmol/L	62(95,4)	21,9±2,6	-	11(17,7)	28(45,2)	23(37,1)	-
>14,41 pmol/L	1(1,5)	27		-	-	1(100,0)	
TSH							
<0,38 Uiu/ml	-	-		-	-	-	
0,38-533 Uiu/ml	75(100)	22,1±2,6	-	11(14,7)	35(46,7)	29(38,7)	-
>533 Uiu/ml	-	-		-	-	-	
FSH							
<0,7 miu/ml	-	-		-	-	-	
0,7-18 miu/ml	78(100)	22,1±2,6	-	12(15,4)	37(47,4)	29(37,2)	-
>18 miu/ml	-	-		-	-	-	
LH							
<2,4 MIU/ml	45(59,2)	22,1±2,8		8(17,8)	20(44,4)	17(37,8)	
2,4-10 MIU/ml	31(40,8)	22±2,5	0,919	4(12,9)	15(48,4)	12(38,7)	0,903
>10 MIU/ml	-	-		-	-	-	
E2							
<47 pg/ml	73(97,3)	22±2,7		12(16,4)	35(47,9)	26(35,6)	
>47 pg/ml	2(2,7)	22,5±2,1		-	1(50,0)	1(50,0)	
TT							
<235 ng/dl	37(48,1)	22,1±2,8		6(16,2)	17(45,9)	14(37,8)	
235-812 ng/dl	40(51,9)	22±2,4	0,901	6(15,0)	20(50,0)	14(35,0)	0,951
>812 ng/dl	-	-		-	-	-	
SHBG							
<13,9 nmol/L	4(5,6)	23,3±3,8		-	2(50,0)	2(50,0)	
13,9-86,6 nmol/L	65(90,3)	21,9±2,5	-	11(16,9)	32(49,2)	22(33,8)	-
>86,6 nmol/L	3(4,2)	20,7±4,2		1(33,3)	1(33,3)	1(33,3)	
AS							
<0,6 ng/ml	10(17,9)	21,6±2,8		1(10,0)	6(60,0)	3(30,0)	
0,6-3,1 ng/ml	44(78,6)	22,1±2,7	0,719	8(18,2)	20(45,5)	16(36,4)	0,721
>3,1 ng/ml	2(3,6)	23,5±3,5		-	1(50,0)	1(50,0)	
DHEASO4							
<80 ug/dl	4(5,8)	24,5±1		-	-	4(100,0)	
80-560 ug/dl	64(92,8)	21,8±2,7	-	12(18,8)	31(48,4)	21(32,8)	-
>560 ug/dl	1(1,4)	24		-	-	1(100,0)	
Prolaktin							
<1,9 ng/ml	-	-		-	-	-	
1,9-17,2 ng/ml	72(97,3)	22,1±2,6		11(15,3)	34(47,2)	27(37,5)	
>17,2 ng/ml	2(2,7)	22±2,8		-	1(50,0)	1(50,0)	
β-HCG							
<2	64(100)	22±2,7	-				-

Pubertal jinekomastili ergenlerde AR CAG tekrar sayılarına ait kartillere göre laboratuvar bulgularının dağılımında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. AR CAG tekrar sayılarına ait kartillere göre laboratuvar bulgularının dağılımı

Laboratuvar bulguları	CAG Tekrar Sayısı			p
	Kartiller			
	≤19	20-23	≥24	
sT4	11,1±1,2	10,8±1,5	10,2±1,6	0,234
TSH	2(1,4-3)	2(0,9-20,9)	1,8(0,9-4,1)	0,519
FSH	2,9(1,8-5,2)	2,6(0,6-11,5)	2,6(1,2-6,9)	0,628
LH	2,1(0,1-4,7)	2(0,1-5,5)	2,1(0,1-5,3)	0,936
E2	22,4(9,1-41,4)	16,6(7,5-59,2)	13,1(8,6-63,1)	0,189
TT	339,2(22,9-633,2)	249,4(29,9-649,9)	238,9(14,4-700,2)	0,540
SHBG	36,7(14,6-150,2)	31,4(13,5-87,9)	26,4(6,2-104,7)	0,129
AS	1,2(0,3-2,2)	1(0,3-3,6)	1,1(0,2-3,6)	0,527
DHEASO4	143,3(80,6-323,3)	178,2(82,8-481,2)	153,3(44,3-578,7)	0,698
Prolaktin	6(3,4-11,6)	6,6(3-31,6)	7,1(3-57,3)	0,672

5. TARTIŞMA

Androjen reseptörü CAG polimorfizmi ve androjenlere duyarlı hastalıklarla ilgili birçok çalışma yapılmasına rağmen, AR gen polimorfizmi ve jinekomasti arasında ilişki olup olmadığı değerlendirilmemiştir.

Bu çalışmanın planlanmasında temel alınan hipotez, şimdiye kadar yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre, uzun AR CAG tekrarı olan bireylerde gözlenen hormonal ve klinik değişikliklerin, pubertal jinekomasti patogeneğinde rol oynayan mekanizmalarla gösterdiği benzerliklere dayanmaktadır.

Bu benzerliklerden ilki, kadınlarda AR geninde polimorfik CAG tekrarları ve meme kanser duyarlılığı arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmalarda saptanmıştır. Uzun tekrar sayısı içeren alleller androjenik aktivitede azalma ile ilişkilidir. Bu aktivite azalması, meme kanseri hücrelerinin proliferasyonunu sınırlayan ve meme karsinogenezini inhibe eden androjen sinyallerini engellemektedir (15). Böylece östrojenik etkiler baskın hale gelmektedir. Bundan başka yeni çalışmalar, AR gen polimorfizminin kadınlarda BRCA1 mutasyon penetransında modulator olduğunu göstermektedir (16). Bu nedenle, CAG polimorfizminin meme kanseri riskiyle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (17). Bununla beraber, bu konudaki sonuçlar çelişkilidir. Bazı çalışmalar, kadınlarda meme kanseri ve CAG tekrar sayısı arasında ters ilişki bildirirken (18), bazı çalışmalar tersini savunmuştur (20). On yedi çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, uzun CAG tekrarlarının beyaz kadınlarda meme kanseri riskini belirgin olarak artırdığı sonucuna varılmıştır (111). Uzun AR CAG tekrarı olan bireylerde meme dokusunda AR aktivitesinin azalması nedeniyle östrojenik etkilerin dengelenememesi, AR CAG polimorfizminin pubertal jinekomasti patofizyolojisinde sorumlu olabilecek mekanizmalardan biri olabileceği düşüncesini doğurmuştur.

Diğer benzerlikler, sağlıklı ergen ve yetişkin erkeklerin dahil edildiği ve CAG tekrar uzunluğuyla hormonal ve klinik parametrelerin ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalardan elde edilen sonuçlardır. Mouritsen ve arkadaşları “COPENHAGEN Puberte Çalışması”nın bir parçası olarak, 78 sağlıklı erkek çocuğu dahil ettikleri (6,2–12,4 yaş) uzunlamasına çalışmalarında AR CAG tekrar sayısı polimorfizmi ile pubik

kıllanma, androjen düzeyleri ve vücut yağ içeriği arasında ilişkiyi değerlendirmişlerdir (101). Bu çalışmada uzun CAG tekrarına (CAG ≥ 24) sahip olan erkek çocukların ortalama CAG tekrar sayısına (CAG 21–23) sahip olanlara göre, puberteden önce (10 yaşında) daha düşük SHBG düzeylerine (88' e 125 nmol/L) ($P = .042$) sahip oldukları ve istatistiksel anlamlı olmamakla beraber median cilt kıvrım kalınlıklarının daha fazla (41' e 31 mm) olduğu gösterilmiştir ($p=0.06$). Aynı şekilde, uzun CAG tekrarı olan erkek çocukların ortalama CAG tekrar sayısına sahip olanlara göre serum LH ve testosteron düzeyleri pubertede (12 yaş) daha yüksek saptanmış ($p=0.05$). 12 yaşındayken (pubertede), kısa CAG tekrarı olan çocuklarda orta uzunlukta CAG tekrarı olan çocuklara göre, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük vücut yağı, BKİ ve cilt kıvrım kalınlığı ve daha yüksek SHBG saptanmış (hepsinde $p=0.05$). CAG uzunluğu ve cilt kıvrım kalınlığı arasında pozitif bir lineer korelasyon ($r =0.315$; 10 yaşında ve $r = 0.299$; 12 yaşında; ikisinde de $P < .05$) ve CAG uzunluğu ile SHBG arasında negatif bir lineer korelasyon ($r = - 0.352$; 10 yaşında ve $r = - 0.44$; 12 yaşında, sırasıyla $P < .05$ ve $P = .068$) saptanmış. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber, uzun CAG tekrarı olan çocuklarda pubarş, orta uzunlukta tekrarı olan çocuklara göre daha erken yaşlarda (11,4' e 12,3 yaş) izlenmiş. Pubertede (12 yaşında) LH düzeyleri, kısa ve uzun CAG tekrarı olan çocuklarda orta uzunlukta CAG tekrarı olan çocuklara göre daha yüksek saptanmış (hepsinde $p<0.05$). Testosteron da orta uzunlukta CAG tekrarı olan çocuklara göre uzun CAG tekrarı olan çocuklarda daha yüksek düzeylerde saptanmış ($p<0.05$). Kısa ve orta uzunlukta CAG tekrarı olan çocuklar arasında LH ve cilt kıvrım kalınlıkları açısından ve uzun ve orta uzunlukta CAG tekrarı olan çocuklar arasında LH ve testosteron düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Tekrar sayısı ile DHEAS ve AS arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Erken pubertede, CAG tekrar uzunluğu ile dolaşan LH ve T arasında nonlineer bir ilişki gözlenirken; tekrar sayısı ile vücut yağı ve SHBG düzeyleri arasında lineer bir ilişki saptanmıştır. AR CAG tekrar sayısı, peripubertal yağ depolanması ve serum SHBG konsantrasyonları arasındaki bu ilişkiler, genetik polimorfizmin daha küçük yaşlardayken metabolik ve reproduktif parametreler üzerine, androjen bağımlı ince ayarı etkilediğini düşündürmektedir. Bu bulgular, daha uzun CAG tekrarı olan yetişkin erkeklerde daha

fazla vücut yağ oranı (102) ve daha kısa CAG tekrarı olan erkeklerde daha düşük BKİ ve daha fazla kas kitlesinin (103) gösterildiği çalışmalar ile de uyumludur. Bununla beraber, ergenlerde CAG tekrar sayısı ve vücut yağ içeriği arasındaki ilişkiyi değerlendiren az sayıda çalışma vardır. Ergenlerde yapılan bir çalışmada CAG tekrar sayısı ve BKİ arasında pozitif bir korelasyon bildirilirken (105), 13 yaşındaki erkekleri kapsayan başka bir çalışmada böyle bir ilişki gösterilememiştir (106). Uzun CAG tekrarı olan yetişkin erkeklerde yapılan bazı çalışmalarda bildirilen artmış testosteron (104) ve azalmış SHBG (108) düzeyleri, serbest androjen düzeylerinde artışla sonuçlanmaktadır. Serbest androjen düzeylerindeki artışın, uzun CAG tekrarı olan erkeklerde AR duyarlılığında azalma nedeniyle oluşan kompensatuvar bir mekanizmayı yansıttığı ileri sürülmüştür (101). 25-45 yaşları arasında 677 sağlıklı erkeğin dahil edildiği başka bir kesitsel çalışmada (109), AR' ndeki genetik varyasyonlar (CAGn, GGNn, Single Nucleotide Polymorphisms -SNPs) ile serum androjen düzeyleri, kas kitlesi ve kas gücü arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve sadece CAG tekrar sayısı ile TT ve sT arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmalardan elde edilen bulgular, uzun CAG tekrar sayısı olan bireylerde TT ve sT artmakla beraber substrat fazlalığı nedeniyle androjenlerin östrojenlere aromatisasyonunun artması ve cilt kıvrım kalınlığı ve BKİ' nin daha fazla olması nedeniyle periferik aromataz aktivitesinin artması sonucunda jinekomasti gelişebileceği hipotezimizi desteklemektedir.

Bu çalışmalardan elde edilen bulguların pubertal jinekomasti patofizyolojisinde yer alan yolaklarla benzerlik göstermesinden dolayı, çalışmamızda AR CAG tekrar polimorfizmi ve pubertal jinekomasti arasında ilişki olup olmadığı araştırılmış ancak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Normalde tekrar sayısı arttıkça DNA metilasyonu artmakta ve ilgili proteinin fonksiyonları etkilenmektedir. Bu nedenle AR CAG tekrar uzunluğunun, AR proteininin fonksiyonunu etkilediği ve böylece androjenlerin etkili olduğu biyolojik yolaklarda fonksiyonel rollerinin olduğu açıktır. Ancak AR CAG tekrar uzunluğu dışında jinekomasti patogenezinde rol aldığına inanılan diğer faktörler, çalışmamıza katılan vaka sayısının az olması ve kontrol grubunda geçmişte jinekomasti olmamasının sadece hasta beyanına göre belirlenmesi, sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Ayrıca, bu çalışmanın

kesitsel tasarımı nedensellik üzerine sonuç çıkarmamıza izin vermemektedir. Bunlardan başka, CAG tekrar uzunluğun önemini ve dolayısıyla sonuçları etkileyebilecek başka faktörler bulunabilir. Örneğin, aile hikayesi, jinekomasti başlangıç zamanı, medikal tedaviye cevap vs. gibi. Bu nedenle, pubertal jinekomasti ve CAG tekrar uzunluğu arasındaki ilişkiyi daha doğru değerlendirebilmek için, daha büyük örneklem büyüklüklerinde ve etkili olabilecek tüm faktörleri göz önünde bulunduran izlem çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın diğer bir kısıtlılığı, jinekomasti vakalarında AR ekspresyonunun ve reseptör fonksiyonlarının değerlendirilememiş olmasıdır. Androjen reseptörü, insan dokularında yaygın bir şekilde eksprese olmaktadır ve insan kanseröz olmayan ve kanseröz hastalıklarında her iki cinste de patolojik rolleri vardır (112). Androjen reseptör geni X kromozomu üzerinde yer alması nedeniyle, erkeklerde sadece bir kopya mevcuttur. Bu nedenle fonksiyonel mutasyonlar ya da genomik varyantlar genellikle fenotipik değişikliklerle sonuçlanmaktadır. Androjen reseptör geninin transkripsiyonu meme kanseri hücrelerinde ve normal insan dokularında birçok alternatif transkriptlere neden olabilir ve bu varyant transkriptler meme kanseri ve diğer dokularda protein ekspresyonuyla sonuçlanabilir. Mesela AR- V7 prostat kanseriyle ilişkili fonksiyonel bir AR varyant protein kodlamaktadır (113). Jinekomastinin androjen ve östrojen etkileri arasındaki dengesizlikten kaynaklandığı düşünüldüğünde, jinekomasti vakalarının meme dokularında da alternatif AR varyantlarının eksprese olması ve farklı derecede aktivasyon göstermesi olasıdır.

Çalışmamızda, pubertal jinekomasti grubunda AR CAG tekrar sayısı orta ve uzun olanlarda ortalama vücut ağırlığı farklılık göstermemekle birlikte, AR CAG tekrar sayısı kısa olanlara kıyasla orta ve uzun olan hastalarda ortalama vücut ağırlığı daha yüksek saptandı (Kısa: $52,9 \pm 13,8$; Orta: $66,1 \pm 14,6$; Uzun: $61,7 \pm 16,4$; **p=0,028**). Kısa AR CAG tekrar uzunluğuna sahip ergenlerin BKİ ($19,6 \pm 4,2$), orta ($22,9 \pm 4,5$) ve uzun ($22,5 \pm 4,7$) tekrar sayısına sahip ergenlere göre daha düşük saptanmakla birlikte CAG kartilleriyle BKİ arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p= 0,077$). Ergenlerde yapılan bir çalışmada CAG tekrar sayısı ve BKİ arasında pozitif bir korelasyon bildirilirken (105), 13 yaşındaki erkekleri kapsayan başka bir çalışmada böyle bir ilişki gösterilememiştir

(106). Ergenlerde AR CAG tekrar uzunluğu ile vücut yağı ve serum SHBG arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada da (119), uzun CAG tekrarı olan ergenlerde daha fazla yağ depolanması ve daha düşük SHBG düzeyleri saptanırken kısa tekrarı olanlarda tersi bulunmuştur. Bu bulgular pubik kıllanma erken evrelerdeyken istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Bu da androjenlerin fizyolojik mekanizmalarda rol aldığını düşündürmektedir. Bu varsayım uzun CAG tekrarı olan yetişkin erkeklerde daha fazla vücut yağ içeriği (102) ve kısa CAG tekrarı olan erkeklerde daha düşük BKİ ve daha fazla kas kitlesinin (103) bulunduğu çalışmalarla uyumludur. Başka bir çalışmada da bu çalışmaların tersine daha uzun CAG tekrarı olan erkeklerde daha fazla yağsız vücut kitlesi saptanmıştır (104). Ergenlerde fiziksel parametrelerle AR CAG tekrar sayısının arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmalar yetersizdir. Bu nedenle daha büyük örneklemelerde uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda pubertal jinekomastili ergenlerin disk çapları, pubik kıllanma evreleri ve testis volümleri ile ortalama AR CAG tekrar sayıları ya da CAG kartilleri arasında da anlamlı farklılık görülmedi. Ancak çalışmamızın kesitsel tasarımından dolayı AR CAG tekrar sayısı ile disk çapları, pubik kıllanma evreleri ve testis volümleri arasındaki ilişkiyi bu çalışmanın sonuçlarına bakarak değerlendirmek doğru olmayabilir.

Bu çalışmada medikal tedavi olarak sadece tamoksifen kullanan ergenler mevcuttu ve bunların oranı % 10,9 (n=11) idi. Bunlardan yedisinin disk boyutu 3 cm' nin üzerindeyken, dördünün disk boyutu 1-3 cm arasındaydı. Çalışmamızın kesitsel olmasından dolayı tedaviden fayda gören ve görmeyen ergenlerin oranı bilinmemekle beraber, tamoksifen kullanan ve kullanmayan jinekomastili ergenlerde ortalama AR CAG tekrar sayılarının dağılımı ve kartillerin dağılımı anlamlı farklılık göstermedi. Selektif östrojen reseptör modülatörü olan tamoksifen en yaygın kullanılan ve tedavide en etkili olduğu düşünülen ajanlardan biridir (81). Uzun AR CAG tekrar sayısına sahip bireylerde östrojenik etkilerin daha baskın olduğunu varsaydığımızda, tamoksifen bu bireylerde meme dokusunda antiöstrojenik etki göstererek etkili olabilir. Jinekomasti tedavisinde tamoksifenden başka androjenlerin de etkili olduğu gösterilmiştir. Testosteron, DHT ve danazol literatürde jinekomasti tedavisinde denenmiş androjenler arasındadır. Testosteron, periferik dokularda aromatize olarak östrojene dönüşmesi

nedeniyle tedavide artık kullanılmamaktadır (38, 39). Dihidrotestosteron aromatize edilemeyen T türevidir. Dihidrotestosteron ile tedavi edilen pubertal jinekomasti olgularının % 50'sinde kısmi gerileme, %25'inde tam gerileme ve meme hassasiyetinin 1-2 hafta içinde geçtiği görülürken; hiçbir olguda yan etki gözlenmemiştir (77). Danazol zayıf androjenik etkilidir ve etkisini gonadotropin sentezini baskılayıp östrojen üretimini azaltarak gösterir. Danazolün etkili olduğu gösterilmiş olsa da ödem, akne ve kilo alımı gibi çok fazla yan etkiye yol açması nedeniyle ilk aşamada artık tercih edilmemektedir (78, 79). Ayrıca pubertal jinekomastide etkili olmadığını gösteren yayınlar mevcuttur (80). Her ne kadar bizim çalışmamızda AR CAG tekrar polimorfizmi ile pubertal jinekomasti arasında ilişki gösterilememiş olsa da uzun CAG tekrar sayısına sahip bireylerin klinik ve laboratuvar bulgularının gösterildiği bazı çalışmaların sonuçlarına dayanarak, bu bireylerde hem aromatize olmaması hem de doğrudan AR' ne bağlanarak androjenik etkileri artırması nedeniyle DHT tedavisinin etkili olabileceği hipotezini öne sürebiliriz. Bu hipotezlerimizi desteklemek için randomize, çift kör, uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç vardır.

Serum T düzeyleri, hipotalamus-hipofiz-gonad aksındaki feedback mekanizması ile normal seviyelerde tutulmakta ve sağlıklı erkeklerde bireyler arasında büyük farklılıklar göstermektedir (114). Testosteron düzeylerinde bireyler arasındaki bu değişkenlik yaş, BKİ ve sigara içme gibi çevresel koşullar (115) ve genetik faktörlerden önemli ölçüde etkilenmektedir (116, 117). Dolaşımdaki T' na duyarlılık, kısmen AR'nün transkripsiyonel aktivitesi ile belirlenmektedir. Androjen reseptör genindeki polimorfizmlerin bu aktiviteyi değiştirdiği bildirilmiştir. Daha önce androjen feedback mekanizması ve sonuç olarak serum T konsantrasyonlarındaki değişkenliğin, CAG tekrar uzunluğu ile ve daha az oranda da GGN tekrar uzunluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (114, 118). Ayrıca, AR genindeki bazı tek nükleotid polimorfizmleri (SNP-Single Nucleotide Polymorphisms), AIS ile ilişkilendirilmiştir (119-121). Bu nedenle bu genetik varyasyonlar da, androjen etkileri ve dolaşımdaki androjen seviyelerini etkileyebilir.

Çalışmamızda hormonal değerlendirme yapılan toplam 80 pubertal jinekomastili ergenin FSH, LH, TT, E2, SHBG, DHEAS, AS, Prolaktin, TSH ve sT4 değerleri

pubertal evrelerine göre normal sınırlarda bulunmuştur ve AR CAG tekrar sayılarına ait kartillere göre laboratuvar bulgularının dağılımında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak ergenlerin hormonal değerleriyle AR CAG tekrar sayısı arasında ilişki olup olmadığını değerlendirirken, her pubertal evreyi kendi içinde değerlendirmek, hormonal değerlere etki edebilecek sigara içme, obezite vs gibi çevresel faktörleri de göz önünde bulundurmak ve oldukça hassas laboratuvar teknikleri kullanmak daha doğru olacaktır. Biz örneklem büyüklüğümüzün az olması ve her evreye düşen hasta sayısının yetersiz olması nedeniyle böyle bir değerlendirme yapamadık. Ayrıca yapılan laboratuvar tetkikleri daha çok tarama amaçlı olduğu için, kullanılan teknikler de yeterince hassas değildi. Çalışmamızda, serum T konsantrasyonları spesifitesi LC- MS/MS metoduna göre daha düşük olan immunoassay kitleriyle ölçülmüştür. Bu nedenle serum hormon konsantrasyonları daha spesifik yöntemlerle çalışıldığında farklı sonuçlar çıkması olasıdır.

Literatürde, ergenlerde tüm pubertal evrelerde hormonal parametrelerle AR CAG tekrar polimorfizmi arasında ilişkinin değerlendirildiği bir çalışma yoktur. Ancak "COPENHAGEN Puberte Çalışması"nda, AR CAG tekrar sayısı polimorfizmi ile hormon düzeyleri arasındaki ilişki prepubertal ve puberte başlangıcında (6,2–12,4 yaş) şeklinde değerlendirilmiştir (101). Buna göre uzun CAG tekrarına ($CAG \geq 24$) sahip olan erkek çocukların ortalama CAG tekrar sayısına ($CAG 21-23$) sahip olanlara göre, puberteden önce (10 yaşında) daha düşük SHBG düzeylerine (88' e 125 nmol/L) ($P = .042$) sahip oldukları gösterilmiştir. Aynı şekilde, uzun CAG tekrarı olan erkek çocukların ortalama CAG tekrar sayısına sahip olanlara göre serum LH ve testosteron düzeyleri pubertede (12 yaş) daha yüksek saptanmış ($p=0.05$). 12 yaşındayken (pubertede), kısa CAG tekrarı olan çocuklarda orta uzunlukta CAG tekrarı olan çocuklara göre, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek SHBG saptanmış ($p=0.05$). CAG uzunluğu ile SHBG arasında negatif bir lineer korelasyon ($r = - 0.352$; 10 yaşında ve $r = - 0.44$; 12 yaşında, sırasıyla $P < .05$ ve $P = .068$) saptanmış. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber, uzun CAG tekrarı olan çocuklarda pubarş, orta uzunlukta tekrarı olan çocuklara göre daha erken yaşlarda (11,4' e 12,3 yaş) izlenmiş. Pubertede (12 yaşında) LH düzeyleri, kısa ve uzun CAG tekrarı olan

çocuklarda orta uzunlukta CAG tekrarı olan çocuklara göre daha yüksek saptanmış (hepsinde $p<0.05$). Tekrar sayısı ile DHEAS ve AS arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Erken pubertede, CAG tekrar uzunluğu ile dolaşan LH ve T arasında nonlinear bir ilişki gözlenirken; tekrar sayısı ile vücut yağı ve SHBG düzeyleri arasında lineer bir ilişki saptanmıştır.

Androjen Reseptörü CAG tekrar uzunluğu ve pubertal jinekomasti arasında bir sebep sonuç ilişkisi kurabilmek için yaş, BKİ, sigara içme, obesite ve pubertal evre gibi hormonal değerlere etki edebilecek tüm parametreleri göz önünde bulundurmak gerekmektedir.

Sonuçta; çalışmamızda AR CAG tekrar sayısı ile pubertal jinekomasti arasında ilişki gösteremedik. Ancak, bu çalışma AR CAG tekrar sayısı ve pubertal jinekomasti arasındaki ilişkinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Vaka sayısının az olması, pubertal evreye göre değerlendirme yapılamaması, kontrol grubunun ergenlerin beyanına göre belirlenmesi ve çalışmamızın kesitsel tasarımı çalışma için kısıtlayıcı faktörlerdir. Bu nedenle bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, AR CAG uzunluğundaki değişiminin AR fonksiyonlarına etkilerini değerlendirebilmek için yeterli değildir. Ayrıca AR aktivitesini ve androjen seviyelerini etkileyebilecek başka genetik polimorfizmler olabilir. Daha büyük popülasyonlarda AR CAG tekrar polimorfizmiyle birlikte başka çalışmalarda tanımlanan ve AR fonksiyonlarını etkileyebilen AR'ndeki başkapolimorfizmlerin de analizi varsayımlarımızı doğrulamak için gerekli olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Pubertal jinekomasti grubunda kontrol grubuna kıyasla ortalama vücut ağırlığı ($62,8 \pm 15,7$ karşı $68,7 \pm 12,4$; $p=0,006$) ve ortalama boy ($167,1 \pm 9,9$ karşı $176 \pm 7,7$; $p < 0,001$) daha düşük saptandı.
- Ortalama BKİ ise kontrol ve pubertal jinekomasti gruplarında anlamlı farklılık göstermedi ($22,3 \pm 4,6$ karşı $21,8 \pm 4,1$; $p=0,393$).
- Pubertal jinekomasti grubunda ortalama AR CAG tekrar sayısı $22,3 \pm 2,6$ (ort \pm sd), kontrol grubunda ise $21,9 \pm 3,1$ (ort \pm sd) olarak saptanmıştır. Androjen reseptörü CAG tekrar sayıları açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,276$).
- Kısa, orta ve uzun CAG tekrar sayıları açısından jinekomasti ve kontrol grubunda anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,398$).
- Pubertal jinekomasti grubunda AR CAG tekrar sayısı orta ve uzun olanlarda ortalama vücut ağırlığı farklılık göstermemekle birlikte, AR CAG tekrar sayısı kısa olanlara kıyasla orta ve uzun olan hastalarda ortalama vücut ağırlığı daha fazla saptandı (Kısa: $52,9 \pm 13,8$; Orta: $66,1 \pm 14,6$; Uzun: $61,7 \pm 16,4$; $p=0,028$). Yaş, boy ve BKİ değerleri ise AR CAG tekrar sayısı kartillerine göre anlamlı farklılık göstermedi.
- Sağ jinekomastisi, sol jinekomastisi ve biletaral olan ve olmayan hastalarda ortalama AR CAG tekrar sayıları anlamlı farklılık göstermedi. Sağ jinekomastisi, sol jinekomastisi ve biletaral olan ve olmayan hastalarda kısa, orta ve uzun AR CAG tekrar kartillerinin dağılımında anlamlı farklılık göstermedi.

- Disk çaplarına göre gruplar arasında ortalama AR CAG tekrar sayıları anlamlı farklılık göstermedi. Disk çaplarına göre gruplar arasında AR CAG tekrar sayılarına göre kartillerin dağılımı anlamlı farklılık göstermedi.
- Pubertal jinekomasti grubunda pubik kıllanma evrelerine göre ortalama AR CAG tekrar sayılarının dağılımı ve kartillerin dağılımı anlamlı farklılık göstermedi ($p=0,737$).
- Testis volümlerine göre pubertal jinekomastisi olan ergenler arasında ortalama AR CAG tekrar sayılarının dağılımı ve kartillerin dağılımı anlamlı farklılık göstermedi.
- Tamoksifen kullanan ve kullanmayan jinekomastili ergenlerde ortalama AR CAG tekrar sayılarının dağılımı ve kartillerin dağılımı anlamlı farklılık göstermedi.
- Pubertal jinekomastili ergenlerin hormonal referans değerleriyle, ortalama AR CAG tekrar sayıları arasında ve kısa, orta ve uzun CAG tekrar kartilleri arasında bir ilişki olup olmadığına bakılmıştır. Sadece iki hastada $sT4 <7,86$ pmol/l ve bir hastada $>14,41$ pmol/l olması nedeniyle $sT4$ referans değerlerine göre AR CAG tekrar sayılarının dağılımı ve AR CAG tekrar sayılarına ait kartillerin dağılımı istatistiksel olarak kıyaslanamamıştır. Tüm hastalarda TSH $0,38-5,33$ μ IU/ml arasında olması nedeniyle TSH referans değerlerine göre AR CAG tekrar sayılarının dağılımı ve AR CAG tekrar sayılarına ait kartillerin dağılımı istatistiksel olarak kıyaslanamamıştır. Tüm hastaların FSH değerleri $0,7-18$ mIU/ml arasında olması nedeniyle FSH referans değerlerine göre AR CAG tekrar sayılarının dağılımı ve AR CAG tekrar sayılarına ait kartillerin dağılımı istatistiksel olarak kıyaslanamamıştır. Hastaların % 59,2'sinde LH değerleri $<2,4$ mIU/ml, diğer hastalarda ise $2,4-10$ mIU/ml arasında olduğu saptandı. LH düzeyi >10 mIU/ml olan hasta saptanmadı. Buna göre LH düzeyi $<2,4$ mIU/ml olan hastalar ile $2,4-10$ mIU/ml olan hastalarda ortalama AR CAG tekrar sayılarının dağılımı ve AR CAG tekrar sayılarına ait kartillerin dağılımı istatistiksel olarak anlamlı farklılık

göstermedi. Sadece iki hastada E2 düzeyleri >47 pg/ml olması nedeniyle E2 değerlerine göre AR CAG tekrar sayılarının dağılımı ve AR CAG tekrar sayılarına ait kartillerin dağılımı istatistiksel olarak kıyaslanamamıştır. Hastaların % 48,1'inde TT değerlerinin <235 ng/dl, diğer hastalarda ise 235-812 ng/dl arasında olduğu saptandı. Buna göre TT düzeyi <235 ng/dl olan hastalar ile 235-812 ng/dl arasında olan hastalarda ortalama AR CAG tekrar sayılarının dağılımı ve AR CAG tekrar sayılarına ait kartillerin dağılımı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. Dört hastada SHBG değerleri $<13,9$ nmol/l ve üç hastada $>86,6$ nmol/l olması nedeniyle, SHBG değerlerine göre AR CAG tekrar sayılarının dağılımı ve AR CAG tekrar sayılarına ait kartillerin dağılımı istatistiksel olarak kıyaslanamamıştır. İki hastada AS değerleri $>3,1$ ng/ml olması nedeniyle analize dahil edilmedi. Buna göre AS düzeyi $<0,6$ ng/ml olan hastalar ile 0,6-3,1 ng/ml arasında olan hastalar arasında AR CAG tekrar sayılarının dağılımı ve AR CAG tekrar sayılarına ait kartillerin dağılımı istatistiksel olarak kıyaslanamamıştır. Dört hastada DHEASO4 değerleri <80 ug/dl ve 1 hastada >560 ug/dl olması nedeniyle DHEASO4 değerleriyle AR CAG tekrar sayılarının dağılımı ve AR CAG tekrar sayılarına ait kartillerin dağılımı istatistiksel olarak kıyaslanamamıştır. İki hastada prolaktin değerleri $>17,2$ ng/ml olması nedeniyle, prolaktin değerleriyle AR CAG tekrar sayılarının dağılımı ve AR CAG tekrar sayılarına ait kartillerin dağılımı istatistiksel olarak kıyaslanamamıştır.

- Pubertal jinekomastili ergenlerde AR CAG tekrar sayılarına ait kartillere göre laboratuvar bulgularının dağılımında anlamlı farklılık saptanmadı.
- Tüm pubertal jinekomastili ergenlerin AR CAG tekrar sayıları ile yaş, vü, BKİ, puberte evresi, testis volümü, disk çapı, sT4, TSH, FSH, LH, E2, TT, SHBG, AS, DHEASO4 ve prolaktin düzeyleri arasında korelasyon analizinde anlamlı ilişki saptanmadı.
- Çalışmamızda AR CAG tekrar sayısı ile pubertal jinekomasti arasında ilişki gösterilememesi AR CAG uzunluğundaki değişiminin AR fonksiyonlarına

etkilerini dışlamaz. Şimdiye kadar yapılan çalışmaların sonuçlarına göre uzun AR CAG tekrarı, çeşitli mekanizmalarla jinekomasti patogeneğinde rol oynayabilir. Meme dokusunda AR aktivitesinin azalması nedeniyle östrojenik etkilerin dengelenememesi, TT ve sT artmakla beraber substrat fazlalığı nedeniyle androjenlerin östrojenlere aromatisasyonunun artması, cilt kıvrım kalınlığı ve BKİ' nin daha fazla olması nedeniyle periferik aromataz aktivitesinin artması sonucunda jinekomasti gelişebilir. Pubertal jinekomasti gelişiminde AR CAG polimorfizminin etkisinin daha iyi değerlendirilebilmesi için, daha büyük popülasyonlarda sonuçlara etki edebilecek tüm faktörleri göz önünde bulunduran (yaş, BKİ, sigara içme, obesite ve pubertal evre) çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca AR aktivitesini ve androjen seviyelerini etkileyebilecek başka genetik polimorfizmler olabilir. Bu nedenle, AR CAG tekrar polimorfizmiyle birlikte başka çalışmalarda tanımlanan ve AR fonksiyonlarını etkileyebilen AR'ndeki başka polimorfizmlerin de analizi varsayımlarımızı doğrulamak için gerekli olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Braunstein GD. Gynecomastia. *N Engl J Med*. 1993;328(7):490-5.
2. Swerdloff RS, Ng JCM. Gynecomastia: etiology, diagnosis and treatment. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, McLachlan R, Morley JE, New M, Perreault L, Purnell J, Rebar R, Singer F, Trencle DL, Vinik A, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.2015 Aug 3.
3. Mahoney CP. Adolescent gynecomastia: Differential diagnosis and management. *Pediatric Clinics of North America*. 1990;37(6), 1389-1404.
4. Braunstein GD. Aromatase and gynecomastia. *Endocr Relat Cancer*. 1999;6(2):315-24.
5. Bembo SA, Carlson HE. Gynecomastia: its features, and when and how to treat it. *Cleve Clin J Med*. 2004;71(6):511-7.
6. Nydick M, Bustos J, Dale JH, Rawson RW. Gynecomastia in adolescent boys. *JAMA*. 1961;178:449-54.
7. Wilson JD, Roehrborn C. Long-term consequences of castration in men: lessons from the Skoptzy and the eunuchs of the Chinese and Ottoman courts. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(12):4324-31.
8. Czajka-Oraniec I, Zgliczynski W, Kurylowicz A, Mikula M, Ostrowski J. Association between gynecomastia and aromatase (CYP19) polymorphisms. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(5):721-7.
9. Eren E, Edgunlu T, Korkmaz HA, Cakir ED, Demir K, Cetin ES, et al. Genetic variants of estrogen beta and leptin receptors may cause gynecomastia in adolescent. *Gene*. 2014;541(2):101-6.
10. Korkmaz HA, Edgünlü T, Eren E, Demir K, Çakir ED, Çelik SK, et al. GPR30 Gene Polymorphisms Are Associated with Gynecomastia Risk in Adolescents. *Horm Res Paediatr*. 2015;83(3):177-82.
11. Tirabassi G, Biagioli A, Balercia G. Bone benefits of testosterone replacement therapy in male hypogonadism. *Panminerva Med*. 2014;56(2):151-63.
12. Francomano D, Greco EA, Lenzi A, Aversa A. CAG repeat testing of androgen receptor polymorphism: is this necessary for the best clinical management of hypogonadism? *J Sex Med*. 2013;10(10):2373-81.
13. Tirabassi G, Cignarelli A, Perrini S, Delli Muti N, Furlani G, Gallo M, et al. Influence of CAG Repeat Polymorphism on the Targets of Testosterone Action. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:298107.

14. Brettes JP, Mathelin C. [Dual effects of androgens on mammary gland]. *Bull Cancer*. 2008;95(5):495-502.
15. Given HF, Radbourne R, Oag H, Merritt S, Barclay E, Hanby AM, et al. The androgen receptor exon 1 trinucleotide repeat does not act as a modifier of the age of presentation in breast cancer. *European Journal of Cancer*. 2000;36(4):533-4.
16. Rajender S, Francis A, Pooja S, Krupakar N, Surekha D, Reddy G, et al. CAG repeat length polymorphism in the androgen receptor gene and breast cancer risk: data on Indian women and survey from the world. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;127(3):751-60.
17. Rebbeck TR, Kantoff PW, Krithivas K, Neuhausen S, Blackwood MA, Godwin AK, et al. Modification of BRCA1-associated breast cancer risk by the polymorphic androgen-receptor CAG repeat. *Am J Hum Genet*. 1999;64(5):1371-7.
18. Wedrén S, Magnusson C, Humphreys K, Melhus H, Kindmark A, Stiger F, et al. Associations between androgen and Vitamin D receptor microsatellites and postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(9):1775-83.
19. Tsezou A, Tzetis M, Gennatas C, Giannatou E, Pampanos A, Malamis G, et al. Association of repeat polymorphisms in the estrogen receptors alpha, beta (ESR1, ESR2) and androgen receptor (AR) genes with the occurrence of breast cancer. *Breast*. 2008;17(2):159-66.
20. González A, Javier Dorta F, Rodríguez G, Brito B, Rodríguez MA, Cabrera A, et al. Increased risk of breast cancer in women bearing a combination of large CAG and GGN repeats in the exon 1 of the androgen receptor gene. *Eur J Cancer*. 2007;43(16):2373-80.
21. Williams RH, Wilson JD. *Williams Textbook of Endocrinology*. Ninth edition. Philadelphia:Saunders,1998. p. 877-85.
22. Bocchinfuso WP, Korach KS. Mammary gland development and tumorigenesis in estrogen receptor knockout mice. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 1997;2(4):323-34.
23. Lubahn DB, Moyer JS, Golding TS, Couse JF, Korach KS, Smithies O. Alteration of reproductive function but not prenatal sexual development after insertional disruption of the mouse estrogen receptor gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(23):11162-6.
24. Edman DC, Hemsell DL, Brenner PF. Extraglandular Estrogen Formation in Subjects with Cirrhosis. *Gastroenterology*. 1975;69:819.
25. Kleinberg DL, Feldman M, Ruan W. IGF-I: an essential factor in terminal end bud formation and ductal morphogenesis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2000;5(1):7-17.

26. Walden PD, Ruan W, Feldman M, Kleinberg DL. Evidence that the mammary fat pad mediates the action of growth hormone in mammary gland development. *Endocrinology*. 1998;139(2):659-62.
27. Mieritz MG, Sorensen K, Aksglaede L, Mouritsen A, Hagen CP, Hilsted L, et al. Elevated serum IGF-I, but unaltered sex steroid levels, in healthy boys with pubertal gynaecomastia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(5):691-8.
28. Mol JA, van Garderen E, Rutteman GR, Rijnberk A. New insights in the molecular mechanism of progestin-induced proliferation of mammary epithelium: induction of the local biosynthesis of growth hormone (GH) in the mammary glands of dogs, cats and humans. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1996;57(1-2):67-71.
29. Santen R: *Endocrinology* fourth edition vol. 3: 2335-2341, 2001
30. Sasano H, Kimura M, Shizawa S, Kimura N, Nagura H. Aromatase and steroid receptors in gynecomastia and male breast carcinoma: an immunohistochemical study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(8):3063-7.
31. Glass AR. Gynecomastia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1994;23(4):825-37.
32. Le Provost F, Leroux C, Martin P, Gaye P, Djiane J. Prolactin gene expression in ovine and caprine mammary gland. *Neuroendocrinology*. 1994;60(3):305-13.
33. Steinmetz RW, Grant AL, Malven PV. Transcription of prolactin gene in milk secretory cells of the rat mammary gland. *J Endocrinol*. 1993;136(2):271-6.
34. Gill K, Kirma N, Tekmal RR. Overexpression of aromatase in transgenic male mice results in the induction of gynecomastia and other biochemical changes in mammary glands. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2001;77(1):13-8.
35. Ma NS, Geffner ME. Gynecomastia in prepubertal and pubertal men. *Curr Opin Pediatr*. 2008;20(4):465-70.
36. Braunstein GD. Clinical practice. Gynecomastia. *The New England journal of medicine*. 2007;357(12):1229-37.
37. Abaci A, Buyukgebiz A. Gynecomastia: review. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2007;5(1):489-99.
38. Nordt CA, DiVasta AD. Gynecomastia in adolescents. *Current opinion in pediatrics*. 2008;20(4):375-82.
39. Daniels IR, Layer GT. How should gynaecomastia be managed? *ANZ journal of surgery*. 2003;73(4):213-6.
40. Kumanov P, Deepinder F, Robeva R, Tomova A, Li J, Agarwal A. Relationship of adolescent gynecomastia with varicocele and somatometric parameters: a cross-sectional study in 6200 healthy boys. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine*. 2007;41(2):126-31.

41. Johnson RE, Murad MH. Gynecomastia: pathophysiology, evaluation, and management. *Mayo Clinic proceedings*. 2009;84(11):1010-5.
42. Einav-Bachar R, Phillip M, Aurbach-Klipper Y, Lazar L. Prepubertal gynaecomastia: aetiology, course and outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61(1):55-60.
43. Carlson HE. Approach to the patient with gynecomastia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(1):15-21.
44. Moore DC, Schlaepfer LV, Paunier L, Sizonenko PC. Hormonal Changes During Puberty: Transient Pubertal Gynecomastia; Abnormal Androgen-Estrogen Ratios. *Journal Of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1984;58(3):492-9.
45. Simpson ER., Clyne C, Rubin G, Boon WC, Robertson K, Britt K, et al. Aromatase- A brief overview. *Annual Review of Physiology*. 2002;64:93-127.
46. Li X, Wärrä A, Mäkelä S, Ahonen T, Streng T, Santti R, et al. Mammary gland development in transgenic male mice expressing human P450 aromatase. *Endocrinology*. 2002;143(10):4074-83.
47. Shozu M, Sebastian S, Takayama K, Hsu WT, Schultz RA, Neely K, et al. Estrogen excess associated with novel gain-of-function mutations affecting the aromatase gene. *N Engl J Med*. 2003;348(19):1855-65.
48. Bulard J, Mowszowicz I, Schaison G. Increased aromatase activity in pubic skin fibroblasts from patients with isolated gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;64(3):618-23.
49. Ma CX, Adjei AA, Salavaggione OE, Coronel J, Pelleymounter L, Wang L, et al. Human aromatase: gene resequencing and functional genomics. *Cancer Res*. 2005;65(23):11071-82.
50. Dundar B, Dundar N, Erci T, Bober E, Büyükgebiz A. Leptin levels in boys with pubertal gynecomastia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005;18(10):929-34.
51. Garofalo C, Koda M, Cascio S, Sulkowska M, Kanczuga-Koda L, Golaszewska J, et al. Increased expression of leptin and the leptin receptor as a marker of breast cancer progression: possible role of obesity-related stimuli. *Clin Cancer Res*. 2006;12(5):1447-53.
52. Williams G. Aromatase up-regulation, insulin and raised intracellular oestrogens in men, induce adiposity, metabolic syndrome and prostate disease, via aberrant ER- α and GPER signalling. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;351(2):269-78.
53. Machinal-Quélin F, Dieudonné MN, Pecquery R, Leneuve MC, Giudicelli Y. Direct in vitro effects of androgens and estrogens on ob gene expression and leptin secretion in human adipose tissue. *Endocrine*. 2002;18(2):179-84.
54. Binai NA, Carra G, Löwer J, Löwer R, Wessler S. Differential gene expression in ER α -positive and ER α -negative breast cancer cells upon leptin stimulation. *Endocrine*. 2013;44(2):496-503.

55. Giess M, Lattrich C, Springwald A, Goerse R, Ortmann O, Treack O. GPR30 gene polymorphisms are associated with progesterone receptor status and histopathological characteristics of breast cancer patients. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;118(1-2):7-12.
56. Filardo EJ, Quinn JA, Sabo E. Association of the membrane estrogen receptor, GPR30, with breast tumor metastasis and transactivation of the epidermal growth factor receptor. *Steroids.* 2008;73(9-10):870-3.
57. Filardo EJ, Quinn JA, Bland KI, Frackelton AR. Estrogen-induced activation of Erk-1 and Erk-2 requires the G protein-coupled receptor homolog, GPR30, and occurs via trans-activation of the epidermal growth factor receptor through release of HB-EGF. *Mol Endocrinol.* 2000;14(10):1649-60.
58. Pandey DP, Lappano R, Albanito L, Madeo A, Maggiolini M, Picard D. Estrogenic GPR30 signalling induces proliferation and migration of breast cancer cells through CTGF. *EMBO J.* 2009;28(5):523-32.
59. Niewoehner CB, Nuttal FQ. Gynecomastia in a hospitalized male population. *Am J Med.* 1984;77(4):633-8.
60. Ikard RW, Vavra D, Forbes RC, Richman JC, Roumie CL. Management of senescent gynecomastia in the Veterans Health Administration. *Breast J.* 2011;17(2):160-6.
61. Berkovitz GD, Guerami A, Brown TR, MacDonald PC, Migeon CJ. Familial gynecomastia with increased extraglandular aromatization of plasma carbon19-steroids. *J Clin Invest.* 1985;75(6):1763-9.
62. Mathur R, Braunstein GD. Gynecomastia: pathomechanisms and treatment strategies. *Horm Res.* 1997;48(3):95-102.
63. Bahnsen M, Gluud C, Johnsen SG, Bennett P, Svenstrup S, Micic S, et al. Pituitary-testicular function in patients with alcoholic cirrhosis of the liver. *Eur J Clin Invest.* 1981;11(6):473-9.
64. Heruti RJ, Dankner R, Berezin M, Zeilig G, Ohry A. Gynecomastia following spinal cord disorder. *Arch Phys Med Rehabil.* 1997;78(5):534-7.
65. Bowman JD, Kim H, Bustamante JJ. Drug-induced gynecomastia. *Pharmacotherapy.* 2012;32(12):1123-40.
66. Bhat N, Rosato EF, Gupta PK. Gynecomastia in a mortician. A case report. *Acta Cytol.* 1990;34(1):31-4.
67. Voelker R. Estrogen spray poses risks to children, pets through contact with treated skin. *JAMA.* 2010;304(9):953.
68. Kakisaka Y, Ohara T, Tozawa H, Sato S, Katayama S, Suzuki T, et al. *Panax ginseng*: a newly identified cause of gynecomastia. *Tohoku J Exp Med.* 2012;228(2):143-5.

69. Calzada L, Torres-Calleja J, Martinez JM, Pedrón N. Measurement of androgen and estrogen receptors in breast tissue from subjects with anabolic steroid-dependent gynecomastia. *Life Sci.* 2001;69(13):1465-9.
70. Brody SA, Loriaux DL. Epidemic of gynecomastia among haitian refugees: exposure to an environmental antiandrogen. *Endocr Pract.* 2003;9(5):370-5.
71. Traish AM, Hassani J, Guay AT, Zitzmann M, Hansen ML. Adverse side effects of 5 α -reductase inhibitors therapy: persistent diminished libido and erectile dysfunction and depression in a subset of patients. *J Sex Med.* 2011;8(3):872-84.
72. Thompson DF, Carter JR. Drug-induced gynecomastia. *Pharmacotherapy.* 1993;13(1):37-45.
73. Dickson G. Gynecomastia. *American family physician.* 2012;85(7):716-22.
74. Cakan N, Kamat D. Gynecomastia: evaluation and treatment recommendations for primary care providers. *Clinical pediatrics.* 2007;46(6):487-90.
75. Kolitsas N, Tsambalas S, Dimitriadis F, Baltogiannis D, Vlachopoulou E, Vappa S, et al. Gynecomastia as a first clinical sign of nonseminomatous germ cell tumor. *Urologia internationalis.* 2011;87(2):248-50.
76. Derman O. Pubertal Jinekomasti. In: Derman O, Kanbur N, Akgül S editor. *Ergen Sağlığı.* Ankara: Aydoğdu Ofset 2012. p. 62-5.
77. Kuhn JM, Roca R, Laudat MH, Rieu M, Luton JP, Bricaire H. Studies on the treatment of idiopathic gynaecomastia with percutaneous dihydrotestosterone. *Clinical endocrinology.* 1983;19(4):513-20.
78. Gikas P, Mokbel K. Management of gynaecomastia: an update. *International journal of clinical practice.* 2007;61(7):1209-15.
79. Khan HN, Blamey RW. Endocrine treatment of physiological gynaecomastia. *Bmj.* 2003;327(7410):301-2.
80. Daniels IR, Layer GT. Gynaecomastia. *The European journal of surgery = Acta chirurgica.* 2001;167(12):885-92.
81. Khan HN, Rampaul R, Blamey RW. Management of physiological gynaecomastia with tamoxifen. *Breast.* 2004;13(1):61-5.
82. Hanavadi S, Banerjee D, Monypenny IJ, Mansel RE. The role of tamoxifen in the management of gynaecomastia. *Breast.* 2006;15(2):276-80.
83. Lawrence SE, Faught KA, Vethamuthu J, Lawson ML. Beneficial effects of raloxifene and tamoxifen in the treatment of pubertal gynecomastia. *The Journal of pediatrics.* 2004;145(1):71-6.
84. Ting AC, Chow LW, Leung YF. Comparison of tamoxifen with danazol in the management of idiopathic gynecomastia. *The American surgeon.* 2000;66(1):38-40.

85. Derman O, Kanbur N, Kilic I, Kutluk T. Long-term follow-up of tamoxifen treatment in adolescents with gynecomastia. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2008;21(5):449-54.
86. Derman O, Kanbur NO, Kutluk T. Tamoxifen treatment for pubertal gynecomastia. *International journal of adolescent medicine and health*. 2003;15(4):359-63.
87. Akgul S, Kanbur N, Gucer S, Safak T, Derman O. The histopathological effects of tamoxifen in the treatment of pubertal gynecomastia. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2012;25(7-8):753-5.
88. Plourde PV, Reiter EO, Jou HC, Desrochers PE, Rubin SD, Bercu BB, et al. Safety and efficacy of anastrozole for the treatment of pubertal gynecomastia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(9):4428-33.
89. Barros AC, Sampaio Mde C. Gynecomastia: physiopathology, evaluation and treatment. *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina*. 2012;130(3):187-97.
90. Song YN, Wang YB, Huang R, He XG, Zhang JF, Zhang GQ, et al. Surgical Treatment of Gynecomastia: Mastectomy Compared to Liposuction Technique. *Ann Plast Surg*. 2014;73(3):275-8.
91. Lapid O, Jolink F, Meijer SL. Pathological Findings in Gynecomastia: Analysis of 5113 Breasts. *Ann Plast Surg*. 2015;74(2):163-6.
92. Haqq CM, Donahoe PK. Regulation of sexual dimorphism in mammals. *Physiol Rev*. 1998;78(1):1-33.
93. Sinha-Hikim I, Taylor WE, Gonzalez-Cadavid NF, Zheng W, Bhasin S. Androgen receptor in human skeletal muscle and cultured muscle satellite cells: up-regulation by androgen treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(10):5245-55.
94. Rajender S, Singh L, Thangaraj K. Phenotypic heterogeneity of mutations in androgen receptor gene. *Asian J Androl*. 2007;9(2):147-79.
95. La Spada AR, Wilson EM, Lubahn DB, Harding AE, Fischbeck KH. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature*. 1991;352(6330):77-9.
96. Chamberlain NL, Driver ED, Miesfeld RL. The length and location of CAG trinucleotide repeats in the androgen receptor N-terminal domain affect transactivation function. *Nucleic Acids Res*. 1994;22(15):3181-6.
97. Davis-Dao CA, Tuazon ED, Sokol RZ, Cortessis VK. Male infertility and variation in CAG repeat length in the androgen receptor gene: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(11):4319-26.
98. Tirabassi G, Delli Muti N, Corona G, Maggi M, Balercia G. Androgen Receptor Gene CAG Repeat Polymorphism Regulates the Metabolic Effects of

Testosterone Replacement Therapy in Male Postsurgical Hypogonadotropic Hypogonadism. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:816740.

99. Rajpert-De Meyts E, Leffers H, Petersen JH, Andersen AG, Carlsen E, Jørgensen N, et al. CAG repeat length in androgen-receptor gene and reproductive variables in fertile and infertile men. *Lancet*. 2002;359(9300):44-6.

100. Nenonen HA, Giwercman A, Hallengren E, Giwercman YL. Non-linear association between androgen receptor CAG repeat length and risk of male subfertility--a meta-analysis. *Int J Androl*. 2011;34(4):327-32.

101. Mouritsen A, Hagen CP, Sørensen K, Aksglaede L, Mieritz MG, Main KM, et al. Androgen receptor CAG repeat length is associated with body fat and serum SHBG in boys: a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):E605-9.

102. Zitzmann M, Gromoll J, von Eckardstein A, Nieschlag E. The CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene modulates body fat mass and serum concentrations of leptin and insulin in men. *Diabetologia*. 2003;46(1):31-9.

103. Nielsen TL, Hagen C, Wraae K, Bathum L, Larsen R, Brixen K, et al. The impact of the CAG repeat polymorphism of the androgen receptor gene on muscle and adipose tissues in 20-29-year-old Danish men: Odense Androgen Study. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(4):795-804.

104. Walsh S, Zmuda JM, Cauley JA, Shea PR, Metter EJ, Hurley BF, et al. Androgen receptor CAG repeat polymorphism is associated with fat-free mass in men. *J Appl Physiol* (1985). 2005;98(1):132-7.

105. Lappalainen S, Utriainen P, Kuulasmaa T, Voutilainen R, Jääskeläinen J. Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism and X-chromosome inactivation in children with premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(4):1304-9.

106. Voorhoeve PG, van Mechelen W, Uitterlinden AG, Delemarre-van de Waal HA, Lamberts SW. Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism in longitudinal height and body composition in children and adolescents. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(6):732-5.

107. McInnes KJ, Smith LB, Hunger NI, Saunders PT, Andrew R, Walker BR. Deletion of the androgen receptor in adipose tissue in male mice elevates retinol binding protein 4 and reveals independent effects on visceral fat mass and on glucose homeostasis. *Diabetes*. 2012;61(5):1072-81.

108. Sørensen K, Aksglaede L, Munch-Andersen T, Aachmann-Andersen NJ, Petersen JH, Hilsted L, et al. Sex hormone-binding globulin levels predict insulin sensitivity, disposition index, and cardiovascular risk during puberty. *Diabetes Care*. 2009;32(5):909-14.

109. De Naeyer H, Bogaert V, De Spaey A, Roef G, Vandewalle S, Derave W, et al. Genetic variations in the androgen receptor are associated with steroid

concentrations and anthropometrics but not with muscle mass in healthy young men. *PLoS One*. 2014;9(1):e86235.

110. MacDonald PC, Madden JD, Brenner PF, Wilson JD, Siiteri PK. Origin of estrogen in normal men and in women with testicular feminization. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979;49(6):905-16.

111. Mao Q, Qiu M, Dong G, Xia W, Zhang S, Xu Y, et al. CAG repeat polymorphisms in the androgen receptor and breast cancer risk in women: a meta-analysis of 17 studies. *Onco Targets Ther*. 2015;8:2111-20.

112. Matsumoto T, Sakari M, Okada M, Yokoyama A, Takahashi S, Kouzmenko A, et al. The androgen receptor in health and disease. *Annu Rev Physiol*. 2013;75:201-24.

113. Hu DG, Hickey TE, Irvine C, Wijayakumara DD, Lu L, Tilley WD, et al. Identification of androgen receptor splice variant transcripts in breast cancer cell lines and human tissues. *Horm Cancer*. 2014;5(2):61-71.

114. Crabbe P, Bogaert V, De Bacquer D, Goemaere S, Zmierzak H, Kaufman JM. Part of the interindividual variation in serum testosterone levels in healthy men reflects differences in androgen sensitivity and feedback set point: contribution of the androgen receptor polyglutamine tract polymorphism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(9):3604-10.

115. Ukkola O, Gagnon J, Rankinen T, Thompson PA, Hong Y, Leon AS, et al. Age, body mass index, race and other determinants of steroid hormone variability: the HERITAGE Family Study. *Eur J Endocrinol*. 2001;145(1):1-9.

116. Meikle AW, Stringham JD, Bishop DT, West DW. Quantitating genetic and nongenetic factors influencing androgen production and clearance rates in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67(1):104-9.

117. Ring HZ, Lessov CN, Reed T, Marcus R, Holloway L, Swan GE, et al. Heritability of plasma sex hormones and hormone binding globulin in adult male twins. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(6):3653-8.

118. Bogaert V, Vanbillemont G, Taes Y, De Bacquer D, Deschepper E, Van Steen K, et al. Small effect of the androgen receptor gene GGN repeat polymorphism on serum testosterone levels in healthy men. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(1):171-7.

119. Li W, Cavasotto CN, Cardozo T, Ha S, Dang T, Taneja SS, et al. Androgen receptor mutations identified in prostate cancer and androgen insensitivity syndrome display aberrant ART-27 coactivator function. *Mol Endocrinol*. 2005;19(9):2273-82.

120. Black BE, Vitto MJ, Gioeli D, Spencer A, Afshar N, Conaway MR, et al. Transient, ligand-dependent arrest of the androgen receptor in subnuclear foci alters phosphorylation and coactivator interactions. *Mol Endocrinol*. 2004;18(4):834-50.

121. Quigley CA, Tan JA, He B, Zhou ZX, Mebarki F, Morel Y, et al. Partial androgen insensitivity with phenotypic variation caused by androgen receptor mutations that disrupt activation function 2 and the NH(2)- and carboxyl-terminal interaction. *Mech Ageing Dev.* 2004;125(10-11):683-95.

EKLER

EK-1:**Form-1:**

Dosya no:

Doğum Tarihi:

VA:

Boy:

BKİ:

Pubertal evre:

Disk çapı (hasta):

Sistemik muayenede özellik:

Laboratuvar:

FSH:

LH:

Östradiol:

Testosteron:

SHBG:

Androstenedion:

DHEASO4:

Prolaktin:

Tiroid hormonları:

beta- HCG:

KCFT (karaciğer fonksiyon testleri):

BFT (böbrek fonksiyon testleri):

EK-2: Tez Çalışması Etik Kurul İzin Belgesi



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557-1242

Konu :

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 20 ARALIK 2016 SALI
Toplantı No : 2016/25
Proje No : GO 16/789 (Değerlendirme Tarihi : 20.12.2016)
Karar No : GO 16/789- 18

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim elemanlarından Uzm. Dr. Yasemin DÜZÇEKER' in sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Rıza Köksal ÖZGÜL, Prof. Dr. Orhan DERMAN, Prof. Dr. Nuray KANBUR, Prof. Dr. Zeynep ŞIKLAR ve Doç. Dr. Sinem AKGÜL ile birlikte çalışacakları, GO 16/789 kayıt numaralı ve "*Androjen Reseptörü Çağ Tekrar Polimorfizmi Ve Pübertal Jinekometri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi*" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- | | |
|--|--|
| 1. Prof. Dr. Sevdâ F. MÜFTÜOĞLU (Başkan) | 10. Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Nurten AKARSU (Üye) | 11. Yrd. Doç. Dr. Özay GÖKÖZ (Üye) |
| İZİNLİ | |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım SARA (Üye) | 12. Doç. Dr. Gözde GİRGİN (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Nurdet SAĞLAM (Üye) | 13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU (Üye) | 14. Yrd. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye) |
| KATILMADI | |
| 6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL (Üye) | 15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖZ (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye) | 16. Öğr. Gör. Dr. Müge DEMİR (Üye) |
| 8. Prof. Dr. Elmas Ebru YALÇIN (Üye) | 17. Öğr. Gör. Meltem ŞENGELEN (Üye) |
| 9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye) | 18. Av. Meltem ONURLU (Üye) |

EK- 3:TEZ ve TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU**Dijital Makbuz**

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Yasemin Düzçeker
Ödev başlığı: Androjen Reseptörü CAG Tekrar P...
Gönderi Başlığı: Androjen Reseptörü CAG Tekrar P...
Dosya adı: TEZ_J_NEKOMAST_D_ZELTme_in..
Dosya boyutu: 669.24K
Sayfa sayısı: 61
Kelime sayısı: 13,297
Karakter sayısı: 90,540
Gönderim Tarihi: 16-Haz-2019 12:26PM (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 1144086059



Androjen Reseptörü CAG Tekrar Polimorfizmi ve Pubertal Jinekomasti Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

ORIJINALLIK RAPORU

% 2	%	% 2	%
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

- 1** KIZILARSLANOĞLU, Muhammet Cemal, SANCAK, Banu, YAĞCI, Server, HASÇELİK, Gülşen and ÜNAL, Serhat. "Metisiline dirençli staphylococcus aureus bakteriyemisinin incelenmesi ve vankomisin mik değerlerine göre prognozun karşılaştırılması: Son on yıllık deneyim", Mikrobiyoloji Derneği, 2013.
Yayın

<%**1**
- 2** ÇAKIR, Sezen, YENİCE, Özlem, KAZOKOĞLU, Haluk and TEKELİ, Feyza, Yağmur. "Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda serum antioksidan vitamin (vitamin A, E, ve C) seviyelerinin hastalık ile ilişkisi", MEBAS Medikal Basın, 2007.
Yayın

<%**1**
- 3** KESKİN, Göksal, İNAL, Ali, KESKİN, Dilek, MUŞABAK, Uğur, ŞENGÜL, Ali and KÖSE, Kenan. "Fibromiyaljili hastalarda serum interlökin-13 (IL-13) düzeyleri", Gülhane Askeri

<%**1**

Tıp Akademisi, 2008.

Yayın

- | | | |
|-------|---|-----|
| 4 | <p>ÜNVER, Banu and BEK, Nilgün. "TABANLIK KULLANIMININ PLANTAR TEMAS ALANLARI VE BASINÇ DAĞILIMINA ETKİSİ", Türkiye Fizyoterapistler Derneği, 2014.</p> | <%1 |
| Yayın | | |
| 5 | <p>CANPOLAT, Uğur, OTO, Ali, YORGUN, Hikmet, ŞAHİNER, Levent, KAYA, Ergün Barış, ÖZER, Necla, AYDEMİR, Kudret and SUNMAN, Hamza. " Tek başına paroksizmal atriyum fibrilasyonunda plazma fibronektin düzeyi ile sol atriyumun elektriksel ve yapısal yeniden şekillenmesi arasındaki ilişki: Kesitsel bir çalışma", Türk Kardiyoloji Derneği, 2015.</p> | <%1 |
| Yayın | | |
| 6 | <p>TONBAK, Şükrü, BERBER, Engin and ÇABALAR, Mehmet. "Türkiye'nin bazı bölgelerinde 2008 yılında görülen bovine ephemeral fever virüs enfeksiyonlarının polimeraz zincir reaksiyonuyla belirlenmesi", Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri, 2013.</p> | <%1 |
| Yayın | | |
| 7 | <p>Cesur, Ender, Nurhan Fistikci, Fadime Donmezler, Elif Carpar, Evrim Erten, Ali Keyvan, and Omer Saatcioglu. "Comparison of Sociodemographic and Clinical Characteristics</p> | <%1 |

of Unipolar and Bipolar Geriatric Inpatients",
Yeni Symposium, 2016.

Yayın

- | | | |
|-----------|--|-----|
| 8 | <p>Xiaodong Zhang, Andrew C Allan, Qiong Yi, Limei Chen, Kunzhi Li, Qun Shu, Jun Su. "Differential Gene Expression Analysis of Yunnan Red Pear, Pyrus Pyrifolia, During Fruit Skin Coloration", Plant Molecular Biology Reporter, 2010</p> | <%1 |
| <hr/> | | |
| 9 | <p>KANTARCI, Feride Aysin, TATAR, Mehmet Gürkan, USLU, Haşim, YILDIRIM, Ayşegül and GÜRLER, Bülent. "Tip 2 Diabetes Mellitus Olgularında Eşlik Eden Anterior Segment Bulguları", MEBAS Medikal Basın, 2015.</p> | <%1 |
| <hr/> | | |
| 10 | <p>AYDIN, Yusuf, ACAR, Emel, TİTİZ, Hafize, ÖNDER, Elif and GÜR, Mücahit. "Genç sağlıklı kişilerde kısa dönem sigara kullanımının metabolik sendrom arametreleri üzerine etkisi", Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2014.</p> | <%1 |
| <hr/> | | |
| 11 | <p>GÜLMEZ1 , Rüveyda, DEMİREL2, Fatma and EMİR 3Suna. "Obez çocuk ve ergenlerde obeziteye eşlik eden endokrin ve metabolik bozukluklar ve ilişkili faktörler", RNA, 2015.</p> | <%1 |

Yayın

Alıntıları çıkart	üzerinde	Eşleşmeleri çıkar	< 5 words
Bibliyografyayı Çıkart	üzerinde		

EK 4:TEZ ÇALIŞMASI İLE İLGİLİ POSTER BİLDİRİ -1

ANDROJEN RESEPTÖRÜ CAG TEKRAR POLİMORFİZMİ VE PUBERTAL JİNEKOMASTİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Yasemin Düzçeker¹, Sinem Akgül¹, Rıza Köksal Özgül², Melis Pehlivantürk
Kızıllkan¹, Zeynep Şıklar³, Nuray Kanbur¹, Orhan Derman¹

7.Ulusal Ergen Sağlığı Kongresi, Ergenlerde Cinsel Sağlık

22-24 Mart 2019, Ankara

¹ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ergen Sağlığı Bilim Dalı, ² Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Metabolizma Bilim Dalı, ³ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Amaç: Androjen reseptörü (AR), insan dokularında yaygın şekilde eksprese olmaktadır ve benign ve malign hastalıklarda her iki cinsiyette de patolojik rolleri vardır. Androjen sinyalleri meme homeostazında östrojenik sinyallerin proliferatif etkisini engelleyerek kritik rol oynamaktadır. AR geninin polimorfik lokuslarında tekrarlanan [CAG]_n sayısının meme kanseri gelişiminde predispozan faktör olarak kabul edilebileceği gösterilmiştir. Birçok bulgu, [CAG]_n sayısının AR'ünün transkripsiyonel aktivitesiyle negatif korelasyon gösterdiğini desteklemektedir. Şimdiye kadar yapılan çalışmaların sonuçları ışığında, uzun AR[CAG]_n polimorfizminin jinekomasti patogenezinde rol oynayabileceğini düşünmekteyiz. Uzun AR[CAG]_n sayısına sahip olan erkeklerde, meme dokusunda AR aktivitesinin azalması nedeniyle östrojenik etkilerin dengelenememesi, total ve serbest testosteron artmakla beraber androjenlerin östrojenlere aromatisasyonunun artması, cilt kıvrım kalınlığı ve VKİ' nin daha fazla olması nedeniyle periferik aromataz aktivitesinin artması sonucunda jinekomasti

gelişebilir. **Amacımız;** pubertal jinekomasti ile AR[CAG]n polimorfizmi arasında ilişki olup olmadığının araştırılmasıdır.

Metod: HÜ İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Ergen Sağlığı Polikliniği'ne Ocak 2017- Ocak 2018 tarihleri arasında başvuran, 12-19 yaşlarındaki pubertal jinekomastisi olan 101 ergen hasta grubuna ve 14 yaşını doldurmuş, pubertal evresi Tanner evre 4 ve üzerinde olan, jinekomasti hikayesi olmayan 88 sağlıklı ergen kontrol grubuna alınmıştır. Ergenlerin fizik muayeneleri, pubertal evrelemeleri ve jinekomasti disk boyutlarının ölçümü yapılmıştır. Hastalardan jinekomasti etiyojisine yönelik hormonal tetkikler alınmıştır. Hasta ve kontrollerden alınan kan örnekleri kullanılarak, AR geninde DNA dizi analizi yapılmış ve bireylerin taşıdığı spesifik [CAG]n sayısı belirlenmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda pubertal jinekomasti ve AR[CAG]n polimorfizmi arasında anlamlı ilişki saptayamadık.

Sonuç: Çalışmamızda AR[CAG]n sayısı ile jinekomasti arasında ilişki gösterilememesi, AR[CAG]n uzunluğundaki değişiminin AR fonksiyonlarına etkilerini dışlamaz. AR[CAG]n uzunluğuna jinekomasti arasında ilişki saptanamaması, çalışmamıza katılan vakaların klinik özellikleri, metodoloji (kesitsel) ve hasta sayımızın az olmasına bağlanabilir. Ayrıca AR aktivitesini ve androjen seviyelerini etkileyebilecek başka genetik polimorfizmler olabilir. Bu nedenle, daha büyük popülasyonlarda AR[CAG]n polimorfizmiyle birlikte diğer çalışmalarda tanımlanan ve AR fonksiyonlarını etkileyebilen AR[GGN]n polimorfizmi ve tek nükleotid polimorfizmlerinin analizi varsayımlarımızı doğrulamak için gerekli olabilir.

Anahtar Kelimeler: Pubertal jinekomasti, AR CAG tekrar polimorfizmi

Kaynaklar:

1. González A, Javier Dorta F, Rodriguez G, et al. Increased risk of breast cancer in women bearing a combination of large CAG and GGN repeats in the exon 1 of the androgen receptor gene. *Eur J Cancer* 2007;43(16): 2373-80. doi: 10.1016/j.ejca.2007.07.001 [published Online First: 2007/08/28]
2. Matsumoto T, Sakari M, Okada M, et al. The androgen receptor in health and disease. *Annu Rev Physiol* 2013;75:201-24. doi: 10.1146/annurev-physiol-030212-183656 [published Online First: 2012/11/13]
3. Chang C, Lee SO, Yeh S, et al. Androgen receptor (AR) differential roles in hormone-

- related tumors including prostate, bladder, kidney, lung, breast and liver. *Oncogene* 2014;33(25):3225-34. doi: 10.1038/onc.2013.274 [published Online First: 2013/07/22]
4. Siddique HR, Nanda S, Parray A, et al. Androgen receptor in human health: a potential therapeutic target. *Curr Drug Targets* 2012;13(14):1907-16
 5. Ferlin A, Bartoloni L, Rizzo G, et al. Androgen receptor gene CAG and GGC repeat lengths in idiopathic male infertility. *Mol Hum Reprod* 2004;10(6):417-21. doi: 10.1093/molehr/gah054 [published Online First: 2004/03/25]
 6. Haiman CA, Brown M, Hankinson SE, et al. The androgen receptor CAG repeat polymorphism and risk of breast cancer in the Nurses' Health Study. *Cancer Res* 2002;62(4):1045-9.
 7. Cox DG, Blanché H, Pearce CL, et al. A comprehensive analysis of the androgen receptor gene and risk of breast cancer: results from the National Cancer Institute Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium (BPC3). *Breast Cancer Res* 2006;8(5):R54. doi:10.1186/bcr1602

EK 5:TEZ ÇALIŞMASI İLE İLGİLİ POSTER BİLDİRİ-2

UZUN ANDROJEN RESEPTÖR CAG TEKRAR SAYISINA SAHİP REKÜRREN JİNEKOMASTİLİ BİR ERGEN SUNUMU

**Yasemin Düzceker, Sinem Akgül, Melis Pehlivan Türk Kızıllan,
Nuray Kanbur, Orhan Derman**

7.Ulusal Ergen Sağlığı Kongresi, Ergenlerde Cinsel Sağlık

22-24 Mart 2019, Ankara

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ergen Sağlığı Bilim Dalı

Giriş: Pubertal jinekomasti, erkeklerde meme glandüler dokusunun iyi huylu proliferasyonudur. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte östrojen-testosteron dengesinin bir şekilde östrojen lehine değişmesi nedeniyle gelişebileceği bildirilmektedir.

Andojen reseptör (AR) geni X kromozomu'nda yer alır ve erkeklerde bir kopya mevcuttur. Ekzon 1, tekrar sayısı 10-35 arasında değişen polimorfik CAG sekansını içermektedir. Uzun tekrar sayısı içeren alleller azalmış androjenik aktivite ile ilişkilidir. Şimdiye kadar yapılan çalışmaların sonuçları ışığında uzun AR CAG tekrarının, meme dokusunda AR aktivitesinin azalması nedeniyle östrojenik etkilerin dengelenememesi, total ve serbest testosteron artmakla beraber substrat fazlalığına bağlı androjenlerin östrojenlere aromatzasyonunun artması, cilt kıvrım kalınlığı ve vücut kitle indeksinin daha fazla olması nedeniyle periferik aromataz aktivitesinin artması sonucunda jinekomasti patogenezinde rol alabileceği düşünülmektedir.

Aşağıda tamoksifen tedavisiyle gerilemesine rağmen üç kez tekrarlayan ve uzun AR CAG tekrar sayısı saptanan bir olgu sunulmuştur.

Olgu: 17 yaşında erkek hasta, ilk kez 3 yıl önce sol memede jinekomasti nedeniyle başvurmuş ve yapılan tetkiklerinde patoloji saptanmamış. Pubertal jinekomasti tanısıyla 3 ay tamoksifen kullanmış. 2 yıl sonra aynı memede jinekomastinin tekrarlaması üzerine 3 ay daha tamoksifen kullanmış ve şişlik gerilemiş. 1 yıl sonra şikayetleri yinelemiş. Hastanın pubertal evresinin Tanner evre 5 olması nedeniyle, hastada patolojik jinekomasti düşünülerek hormonal tetkikleri, meme ve testis ultrasonografisi yapıldı. Meme ultrasonografisinde sol memede 14x14 mm boyutlarında jinekomasti görüldü ve ileri araştırma için Endokrinoloji bölümüne yönlendirildi. Hastanın, pubertal jinekomasti ve AR CAG tekrar polimorfizmi arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışma kapsamında değerlendirilen CAG tekrar sayısı 28 olarak bulundu.

Sonuç: Jinekomasti ve AR CAG tekrarı arasında ilişki gösterilememekle beraber, uzun CAG tekrarının bu olguda etiolojide önemli olabileceğini düşünüyoruz. Hastamızda uzun CAG tekrarına bağlı AR aktivitesinin azalması sonucunda östrojenik etkilerin baskın hale gelmesi zemininde jinekomasti gelişmiş olabilir. Tamoksifenin meme

dokusundaki antiöstrojenik etkilerinden dolayı tedavi sırasında jinekomasti de gerileme ve tedavi kesildikten sonra da rekürrens görülmesi olasıdır. Ancak bu konudaki çalışmalar yetersizdir ve tekrarlayan veya tedaviye yanıtız vakalarda ileri çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Pubertal jinekomasti, AR CAG tekrar polimorfizmi

Kaynaklar

1. González A, Javier Dorta F, Rodriguez G, et al. Increased risk of breast cancer in women bearing a combination of large CAG and GGN repeats in the exon 1 of the androgen receptor gene. *Eur J Cancer* 2007;43(16): 2373-80. doi: 10.1016/j.ejca.2007.07.001 [published Online First: 2007/08/28]
2. MatsumotoT, Sakari M, Okada M, et al. The androgen receptor in health and disease. *AnnuRev Physiol* 2013;75:201-24. doi: 10.1146/annurev-physiol-030212-183656 [published Online First:2012/11/13]
3. Siddique HR, Nanda S, Parray A, et al. Androgen receptor in human health: a potential therapeutic target. *Curr Drug Targets*2012;13(14):1907-16
4. Cox DG, Blanché H, Pearce CL, et al. A comprehensive analysis of the androgen receptor gene and risk of breast cancer: results from the National Cancer Institute Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium (BPC3). *Breast Cancer Res* 2006;8(5):R54. doi:10.1186/bcr1602

ÖZGEÇMİŞ

21. 11. 1981 yılında Ankara’ da doğdum. İlköğrenimimi 1988-1996 yılları arasında Danişment Çiçekli İlköğretim Okulu’nda ve lise eğitimimi 1996-2000 yılları arasında Ankara Lisesi’ nde tamamladım. 2000 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi’ ne başladım ve 2006 yılında 3. lük derecesi ile Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi’ nden mezun oldum. 2006-2012 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi’ nde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimimi tamamladım. 2012-2014 yılları arasında Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi’ nde uzman doktor olarak devlet hizmet yükümlülüğü görevimi yerine getirdim. 2012 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi’ nde Adölesan Sağlığı doktora eğitimine başladım. 2015 -2017 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü’ nde Adölesan Sağlığı Doktorası kapsamında araştırma görevlisi olarak çalıştım.