

30246

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**PUBERTAL JİNEKOMASTİ İLE SERUM SEKS
HORMONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
ARAŞTIRILMASI**

T 30246

UZMANLIK TEZİ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Dr Dursun Türkbay

Elazığ-1996

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	2
A. PUBERTE	2
A1. PUBERTEDE FİZİKSEL BÜYÜME VE CİNSEL GELİŞME	2
A2. PUBERTEDE HORMONAL DEĞİŞİKLİKLER	8
B. JİNEKOMASTİ	11
B1. PUBERTAL JİNEKOMASTİ	12
B1a. İnsidansı	12
B1b. Patogenezi	14
B1c. Klinik Özellikleri	15
B2. PATOLOJİK JİNEKOMASTİ	16
B2a. İlaçlar	16
B2b. Hastalıklar	17
C. JİNEKOMASTİDE TANI	22
D. TEDAVİ	23
III. OLGULAR VE YÖNTEM	25
IV. BULGULAR	28
V. TARTIŞMA	45
VI. SONUÇLAR	51
VII. ÖZET	52
VIII. KAYNAKLAR	53

KISALTMALAR

ACTH	Adrenokortikotrop hormon
CEI	Chemiluminescent Enzyme Immunoassay
DHEA	Dehidroepiandrosteron
DHEA-S	Dehidroepiandrosteron-Sülfat
E1	Östron
E2	Östradiol
FSH	Folikül Stimulan Hormon
G	Genital gelişim evresi
GnRH	Gonadotropin releasing hormon
hCG	Human koryonik gonadotropin
LH	Luteinizan hormon
LHRH	Luteinizan hormon releasing hormon
PH	Pubik kıllanma evresi
PHV	Peak Height Velocity (Büyüme hızı doruğu)
PRL	Prolaktin
PS	Pubertal stage
RIA	Radioimmunoassay
SHBG	Seks hormonu bağlayan globulin
T	Testosteron
TEBG	Testosteron-östrojen bağlayan hormon
TOP	Toplam

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Erkeklerde jinekomasti nipple ve areola altında sert disk benzeri bir plak şeklinde gözlenen memenin aşırı fibroepitelyal proliferasyonudur. Geçici pubertal jinekomasti erkek adolesanlarda yaygın gözlenen bir fenomendir (1). Sıklığı % 19-64 olarak bildirilmiştir (2). Genellikle orta puberte döneminde gözlenir ve birkaç ay-yıl devam eder, daha sonra sekel bırakmadan kaybolur.

Pubertal jinekomastinin patofizyolojisi bilinmemektedir. Serum östrojenlerinin artması veya östrojen/androjen oranlarının artması olası nedenler olarak vurgulanmış, ancak bütün jinekomastili olgularda gösterilememiştir (2,3,4). Ayrıca östrojenlere karşı meme duyarlılığında artma veya androjenlerin östrojenlere dönüşümünde artma neden olarak düşünülmektedir (5). Jinekomastili olgularda sonuçta istatistiksel önemi olmayan ancak biyolojik önemi olabilecek hormonal farklılıklar saptanmaktadır.

Ülkemizde bu konudaki araştırmaların sınırlı sayıda olması nedeni ile bu konuya eğilmek istedik. Çalışmamızda:

1. Pubertal jinekomastinin Türk adolesanlarındaki insidansı, derecesi ve gelişim yaşının araştırılması,
2. Pubertal jinekomastinin gelişiminde rol oynayan antropometrik ve hormonal değişikliklerin araştırılması amaçlandı.

II. GENEL BİLGİLER

PUBERTE:

Ergenlik (Puberte) çocukluktan erişkinliğe geçiş sürecidir. Bu süreç hormonal etki ile ortaya çıkar. Vücutta ergenliğe yol açan hormonal değişiklikler daha erken (6-8 yaşında) başlamakla birlikte ergenliğin ilk klinik belirtileri ortalama 12 yaşında (9,5-15 yaşında) ortaya çıkar. Biyolojik değişikliklerin tamamlanması genellikle 3-5 yıl sürer. Bu sürede gonadlar olgunlaşarak erkeklerde spermatogenez başlar ve üreme kapasitesi olmayan çocuk organizması üretken bir bireye dönüşür (6).

Puberte kronolojik olarak erken puberte, orta puberte ve geç puberte olarak üç dönemde incelenir. Erken puberte döneminde gonadal testosteron ve adrenal androjen düzeylerinde artış gözlenir, pubertenin ilk fiziksel değişiklikleri ve testiste büyüme gözlenir. Orta puberte döneminde penis uzunluğu artar, penis kökünde kıllanma belirir. Yüzde ve seyrek olarak koltuk altında kıllanma başlayabilir. Testis büyümesi sürer. Jinekomasti, akne ve guatr bu dönemin sorunlarından. Geç dönemde ise üreme yeteneği ve olgunlaşma tamamlanır (7).

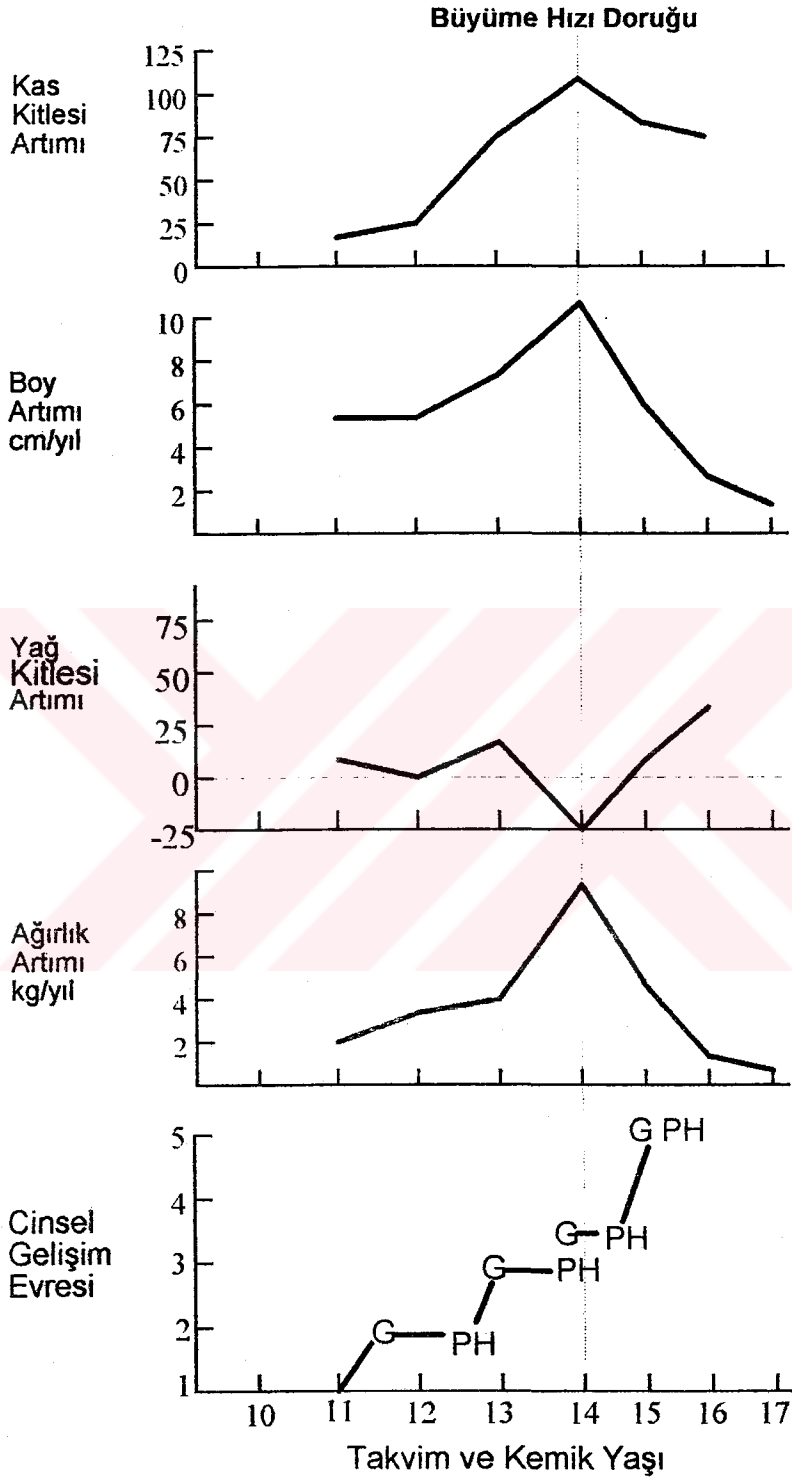
PUBERTEDE FİZİKSEL BÜYÜME VE CİNSEL GELİŞME

Pubertedeki en önemli değişimlerden birisi hızlı fiziksel büyümedir. Çocuk 3-5 yıl gibi oldukça kısa bir sürede erişkin yaşamdaki antropometrik ölçüm değerlerine ulaşır, iç organ ve salgı bezi büyüklüklerinde, kemik, yağ ve kas kitlesinde belirgin artış olur. Bu nedenle adölesandaki büyüme "büyüme atağı" (growth spurt) olarak adlandırılır (8).

Boy Uzama ve Ağırlık Atağı:

Ağırlık ve kas kitlesi artışlarında olduğu gibi adölesandaki boyca uzama atağı üç dönemde gözlenir. İlk dönemde lineer büyüme hızı giderek artar, ikinci dönem büyüme hızı doruğa ulaşır (peak height velocity, PHV). Sonuncu dönem ise büyüme hızının giderek azalması ile büyümenin tamamlanmasıdır. Uzama atağı erkeklerde 10.5-16 yaşlar arasında başlar. Boy uzama atağı ortalama 24-36 ay kadar devam eder. Erkekler boyca uzama doruğuna 14 yaşta erişir. Yıllık uzama 7-12 cm' ye ulaşır (8).

Boyca uzama, bacak ve gövde uzunluklarındaki artışa bağlıdır. Önce bacaklardaki uzama hızlanır, gövde uzamasındaki hızlanma ise bacaklardan bir yıl sonra başlar. Boyca uzama atağının sonuna doğru hız iyice azalır ve ortalama olarak erkekler 16 yaşında erişkin yaşamdaki boyunun % 98' ine erişmiş bulunur. Adölesandaki büyüme atağı süresinde erişkin hayattaki ağırlığın yaklaşık yarısı kazanılır. Erkeklerde boy ve ağırlık artım hızı doruğu birlikte gerçekleşir (8) (Şekil 1).



Şekil 1: Normal erkek adolesanlarda cinsel gelişim evreleri ve yaşa göre kas kitlesi, yağ kitlesi, boy ve ağırlıktaki değişiklikler.

G (genital evre), PH (pubik kıllanma evresi) (8)

Erkeklerde cinsel gelişim:

Erkeklerde ikincil cinsel gelişme; testis ve penis büyümesi ile pubik kıllanmayı içerir. Adolesandaki pubertal gelişme sürecinde testisler, epididim ve prostat yedi veya daha fazla misli büyürler. Puberte öncesi testis uzun çaplar ortalaması 2.5 cm' den, hacmi ise 4 ml' den ufaktır. Uzun çaplar ortalamasının 2.5 cm' den, ortalama testis hacminin 4 ml' den büyük olması gonadotropin stimülasyonun, dolayısıyla cinsel gelişmenin başlama işareti olarak kabul edilir. Erişkin dönemde testis hacmi 20 ml veya daha fazladır. Penis büyümesi testislerin büyümeye başlamasından yaklaşık 1-1.5 yıl sonra başlar. Gevşek durumda iken çekilerek mons pubis ve penis tepesi arası ölçülen penis boyu puberte öncesi ortalama 6.2 cm, erişkinde ise 13.2 cm' dir (8).

Pubik kıllanma hemen hemen daima testislerin büyümeye başlamasından sonra belirir (Tablo 1, Resim1). Aradaki zaman farkı başlama yaşlarına göre 0.4-1.8 yıl gibi bir aralığı kapsar (8). Pubik kıllanma evre 2' den evre 5' e geçiş süresi İngiliz, Amerikan, İsveç ve Türk erkek çocuklarda sırasıyla 1.6, 2.6, 2.7 ve 3.6 yıl bulunmuştur (7,8) (Tablo2).

Koltuk altı kıllanma genellikle genital evre 4 veya pubik kıllanma evre 2' den sonra iki yıl içinde ortaya çıkmakla birlikte, koltuk altı ve yüz kıllanmasının gelişimi de çok değişkendir. Koltuk altı kıllanmanın ortaya çıkması büyüme hızı doruğu ile uygunluk gösterir. Yüzdeki kıllanma koltuk altı kıllanması ile eş zamanlı ortaya çıkar (8).

Adölesandaki ses değişimi çatallanma ve kalınlaşma şeklinde geç puberte döneminde oluşur. Testosteron düzeyinin erişkin düzeylere eriştiği dönemde larinksin androjenlerin etkisi ile büyümesi sonucu gözlenir (8).

Penis büyümesi ile uyumlu olarak seminal veziküller, prostat ve bulboüretal bezler büyür ve gelişir. İlk bilinçli ejakülasyon ortalama 14.3 yaşta erken-orta puberte dönemleri arasında ve büyüme hızı doruğundan önce görülür (8).

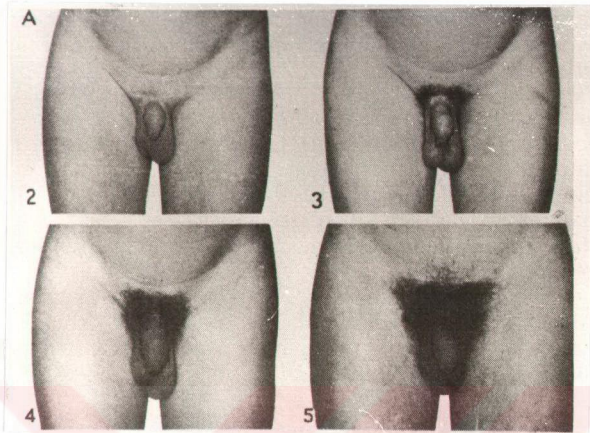
Tablo 1: Erkek çocuklarda cinsel gelişme evreleri (8)

A) Genital gelişim

Evre 1 (G 1)	Penis, skrotum ve testislerde büyüme henüz başlamamıştır.
Evre 2 (G2)	Skrotum ve testislerde büyüme başlamıştır. Skrotum derisi pembeleşip kalınlaşmıştır. Peniste büyüme başlamamıştır veya minimal uzama gözlenebilir.
Evre 3 (G3)	Skrotum ve testislerde daha belirgin büyüme vardır. Penis daha çok boyca uzama şeklinde büyümeye başlamıştır.
Evre 4 (G4)	Skrotum derisi koyu renk almıştır. Skrotum ve testislerde belirgin büyüme, peniste uzama yanında kalınlaşma dikkati çekecek derecededir.
Evre 5 (G5)	Testis ve peniste erişkin boyutları ve şeklinde büyüme gözlenir.

B) Pubik kıllanma

Evre 1 (PH 1)	Pubik kıllanma henüz başlamamıştır.
Evre 2 (PH 2)	Penis kaidesinde seyrek, fazla pigmente olmayan, ince ve düz veya hafifçe kıvrık kılların oluşturduğu kıllanma vardır.
Evre 3 (PH 3)	Kıllar daha kalın, koyu renkli ve kıvrımlı hal almaya başlamış ve penis kaidesinden çevreye doğru yayılarak genişlemiştir. Skrotumdan başka perianal bölgede de kıllanma gözlenebilir.
Evre 4 (PH 4)	Kıllanma hemen hemen erişkin tipe yakın bir alanda, koyu, kalın ve kıvrımlı kıllardan oluşmuştur. Bu evrede koltuk altı kıllanması, sakal ve bıyık oluşumu da başlamıştır.
Evre 5 (PH 5)	Erişkin tipi kıllanmadır. Uyluklara ve geç dönemde yukarıda göbeğe doğru yayılım sonucu tepesi yukarıda tabanı aşağıda üçgen şeklinde kıllanma oluşur.
Evre 6 (PH 6)	Tanner evrenemesine ek olarak bu evre kıllanmanın göbeğe doğru ilerlediği daha yaygın bir kıllanmayı ifade etmektedir.



Resim 1: Adölesanlarda Tanner'e göre pubik kıllanma evreleri (9)

Tablo 2: Erkeklerde cinsel gelişme evrelerinin başlama yaşları ve evreler arası zaman dilimleri (Marshall ve Tanner'in verileri) (8)

Evre	Ortalama Yaş (yıl)	Standart Sapma
G2	11.64	1.07
G3	12.85	1.04
PH2	13.44	1.09
G4	13.77	1.02
PH3	13.90	1.04
PHV	14.06	0.92
PH4	14.36	1.08
G5	14.92	1.10
PH5	15.18	1.07

Evreler arası süre (yıl)		
Evreler arası	Ortalama	% 2.5 - % 97.5 arası
G2-G3	1.12	0.41-2.18
G4-G5	1.01	0.38-1.92
G3-G4	0.81	0.24-1.64
G2-G5	3.05	1.86-4.72
PH2-PH3	0.44	0.11-0.87
PH3-PH4	0.42	0.31-0.54
PH4-PH5	0.72	0.20-1.45
PH3-PH5	1.59	0.82-2.67

PUBERTEDE HORMONAL DEĞİŞİKLER

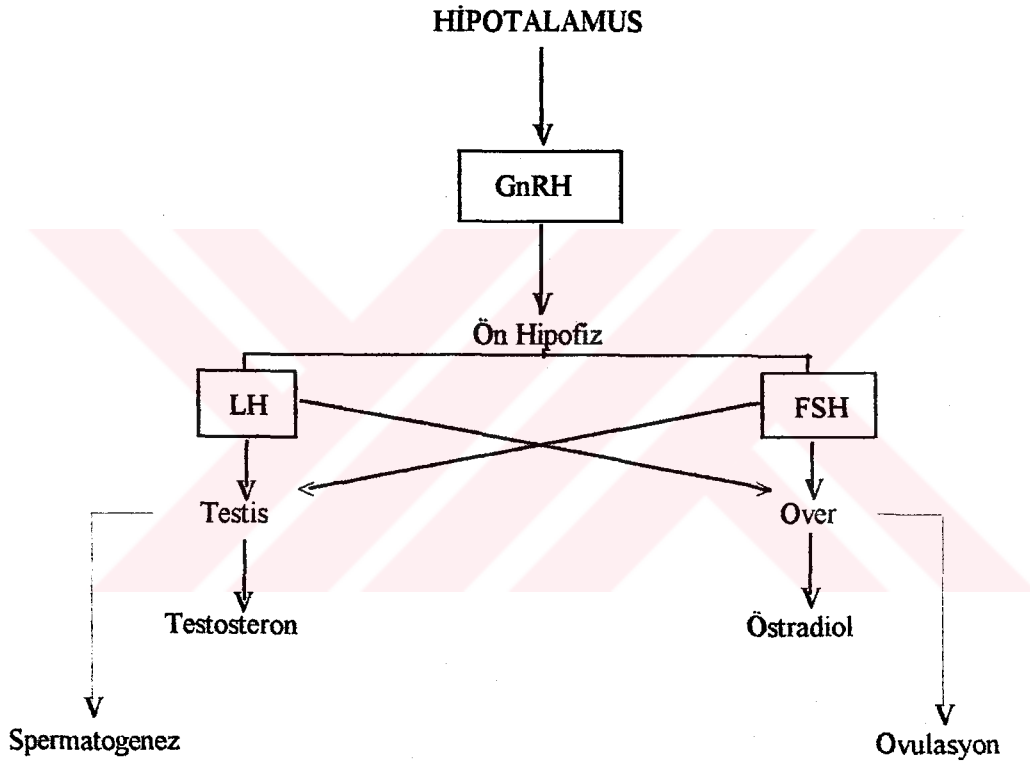
Puberte öncesinden cinsel olgunluk elde edilinceye kadar geçen sürede hipotalamus, hipofiz ve gonadları içeren hormonal salınım şekli oldukça iyi tanımlanmıştır.

Hipotalamus, hipofiz veya gonadlar puberte ile birlikte ortaya çıkan cinsiyet özellikleri görülmeden yıllarca önce aktifirler ve etkileşim içindedirler. Bununla birlikte hayatın ilk yıllarında FSH, LH, östradiol ve testosteron plazma düzeyleri çok düşük veya RIA' ın duyarlılık sınırının altındadır. Prepubertal çocukta gonadal steroidlerin çok küçük miktarları hipotalamus ve hipofizin aktivitesini baskılar. Pubertenin klinik olarak başlamasından 1 veya 2 yıl önce hormonlar belirgin hale gelmeye başlar, uyku sırasında LH' ın düşük plazma düzeyleri RIA ile gösterilebilir düzeylere çıkar. Uykuya girişteki bu LH salınımı pulsatildir ve olası hipotalamik LHRH' un endojen epizodik salınımını yansıtır. Nokturnal LH pulslarının başlamasından sonra pubertenin klinik başlaması 1-2 yıl içinde olur. LH' un nokturnal pulsları frekans olarak artmaya devam eder ve klinik puberteye yaklaşıldığında amplitüdü de artar. Çocuk uykuya dalarken 5-10 mIU/ml' ye ulaşan ani yükselmeler olur. Uyanıkken 5mIU/ml' in altındadır. Orta puberte ile birlikte LH pulsları uykudan önce belirginleşir ve 90-120 dakika aralıklarla salınır. Gonadal olgunlaşmanın başlangıç uyarısı gonadotropinlerin bu salınım tarafından sağlanır. Puberte sırasında LH' un nicelik yanında nitelik olarak biyoaktivite/ immunoreaktivite oranı artar. LH, testisteki leydig hücrelerinin olgunlaşmasını ve androjen yapıcı kapasiteyi artırır. FSH ise spermatogenezin başlaması ve ilerlemesi ile ilgilidir. FSH ve LH pubertede gonadlardaki değişiklikleri başlatmada sinerjistik rol oynarlar. FSH düzeyleri erken puberte sırasında yükselip yetişkin düzeyine ulaşırken, LH düzeyleri puberte boyunca yükselmeye devam eder (Şekil 2) (10).

Fetusun erkek yönünden farklılaşması, adolesanda ikincil seks özelliklerinin gelişimi ve fertilitate testisin işlevleridir. Bu işlevleri yapan testiküler üniteler leydig hücreleri ve seminifer tübülülerdir. Leydig hücreleri LH etkisi ile olgunlaşarak androjenleri yapar. Testosteronun sentez hızı ve Leydig hücreleri tarafından salınımı LH' un etkisine bağlıdır. Puberte sırasında Leydig hücrelerinin sayısı, büyüklüğü ve testosteron yapma yeteneği artar. Testisler; spermatozoa ve testosteron, dihidrotestosteron, androstenedion, dihidro-epiandrosteron ve monosülfatlanmış steroidler gibi bir çok steroid hormonları yapar. Puberte öncesi testosteron 20 ng/dl altındadır. Puberte öncesi ve yetişkinlik arası sürede ortalama testosteron düzeyi 20-30 kat artar (Şekil 3).

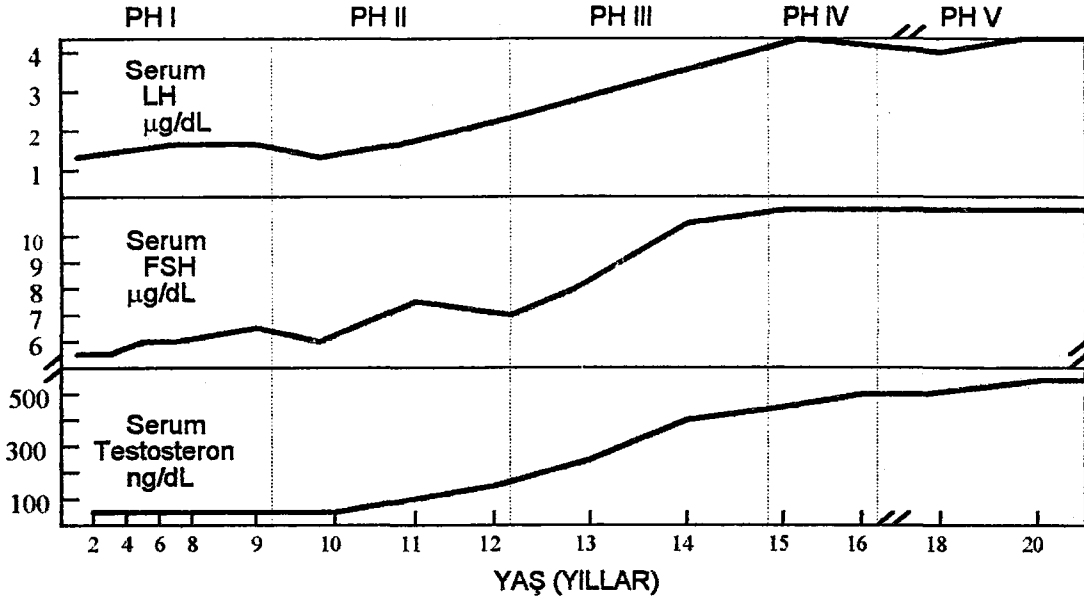
Pubertal kişilerde testosteron düzeyleri geceleri gündüzden 2-3 kat daha fazladır (10,11,12). Testosteronun sadece % 2-3 kadarı serbest, % 44' ü Seks Hormonu Bağlayan Globuline (SHBG), % 54' ü albumine bağlı şekildedir. Total testosteron salgısının % 6-8' i geri dönüşümsüz olarak 5 α -redüktaz ile dihidrotestosterona dönüşür (7).

Erkekte günde 45 μ g östradiol üretilir. Bunun 17 μ g'ı dolaşan testosteronun aromatzasyonundan, 22 μ g'ı öströjenin dönüşümünden ve 6 μ g'ı testisten direkt olarak üretilir (Tablo 3) (7,13)



Şekil 2 : Hipotalamo-hipofizo-gonadal aks (14)

Adrenal kortikal androjenler de pubertal olgunlaşmada rol oynarlar (Adrenarş). DHEA-S adrenalde sekrete edilir veya DHEA' nın periferde sülfatizasyonu ile oluşur. DHEA ve DHEA-S düzeyleri erken fiziksel değışikler başlamadan önce artmaya başlar. Bunlar pubertenin bir başlatıcısı olarak gözükmektedir. Bu artış yaklaşık 6 yaşında gonadotropinler, testosteron ve östradiolün artışından önce gözlenir (15). DHEA-S kanda en bol bulunan adrenal C-19 steroididir, ancak işlevleri tam olarak bilinmemektedir. Adrenal androjenler adrenarşın başlamasında rol oynar.



Şekil 3. Erkek çocukların kan gonadotropin ve testosteron düzeyleri (16)

Tablo 3: Pubertal evrelere göre ortalama yaş, boy, ağırlık, vücut kitle indeksi ve serum hormon düzeyleri (17)

	Pubertal evre					
	PS1	PS 2a	PS 2b	PS 3	PS 4	PS 5
Yaş (yıl)	11.44	12.18	12.79	13.74	14.63	15.19
Boy (cm)	144.2	149.8	154.6	162.3	169.9	173.3
Ağırlık (kg)	38.18	41.65	47.27	54.67	61.11	66.88
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	1.81	1.84	1.95	2.06	2.10	2.22
Testosteron (ng/dl)	23	86	141	331	338	449
Free testosteron (ng/dl)	0.33	1.74	3.28	8.49	11.9	14.5
Östradiol (pg/dl)	8	12	16	30	41	47
DHEA-S (ng/dl)	997	1220	1490	1750	1870	2170
TEBG (nmol/L)	34.6	33.3	28.4	21.5	14.4	10.7

PS 1: puberte öncesi, PS 2a: Pubik kıllanma yok, testiküler volüm 3 ml'in altında,
PS 2b = PH 2, PS 3, PS4, PS 5 = PH 3, PH 4, PH 5

JİNEKOMASTİ:

Jinekomasti erkek memesinin glandüler büyümesine verilen isimdir ve steroid hormon fizyolojisindeki geçici veya kalıcı bir bozukluğu belirtir. Androjenler meme gelişimini zayıf olarak baskılarken östrojenler güçlü şekilde uyarır. Östrojen/androjen oranındaki artış erkek memesinde jinekomasti oluşmasına yol açar (18).

Jinekomasti çeşitli nedenlere bağlı olarak yaşamın farklı dönemlerinde ortaya çıkabilir. Memedeki büyüme sağlıklı adolesan erkek çocuklarda yaygın görülür (pubertal jinekomasti), altta yatan bir hastalık nadiren bulunur (patolojik jinekomasti). Meme büyümesinden yakınan adolesanlarda iki nedenle anamnez ve fizik muayene önemlidir: Birincisi; ilaç yan etkisi veya altta yatan hastalık gibi olası nedenler genellikle klinik değerlendirme ile saptanabilir. İkincisi; pubertal jinekomasti adolesanda açıklamalarla önlenemeyen ve hafifletilemeyen anksiyete oluşturuyorsa, seçilmiş olgular medikal olarak tedavi edilebilir.

Jinekomastide subareoler glanduler dokunun oluşturduğu disk, sargı yapılmış ip gibi hissedilir. Meme dokusu serbestçe hareket ettirilebilir, deri veya alttaki dokuya yapışık değildir. Şişman erkek çocuklarda bazen görülen yumuşak derialtı yağ dokusunun oluşturduğu lipomastiden kolayca ayrılır. Jinekomastinin gelişiminde asimetri yaygındır ve unilateral meme büyümesi genellikle bilateral jinekomastinin bir evresi sırasında gözlenir.

Jinekomasti nonneoplastik duktal ve glandular stroma proliferasyonudur. Belirgin duktal proliferasyon varsa "florid" tip, belirgin stromal artış varsa "quiescent" (sessiz) tip olarak adlandırılır (19). Pseudojinekomasti nonglandüler volüm artışıdır.

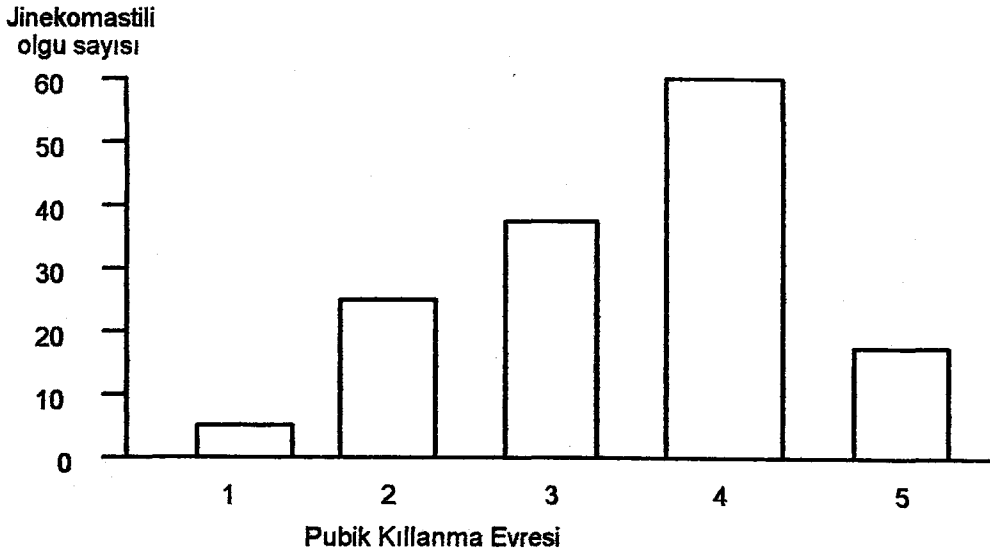
Jinekomasti ile ilişkili değişiklikler altta yatan hastalıktan çok, sürecin süresi ile daha yakından ilişkilidir (20). İki yıldan daha az süredir var olan jinekomastide tipik olarak gevşek bağ dokusu içinde yayılımı belirgin duktullar görülür. Hormonal neden düzelince bu evrede bu durum spontan olarak geriler. 4 yıl sonra hormonal dengesizlik düzelse de kaybolmayan yoğun kollajen fiberleri oluşur. Bu evrede ameliyat tek etkili tedavidir. Jinekomasti psikolojik olarak rahatsızlık veriyor ise ideal olarak ilk 2 yıl içinde medikal tedavi başlanılmalıdır.

PUBERTAL JİNEKOMASTİ

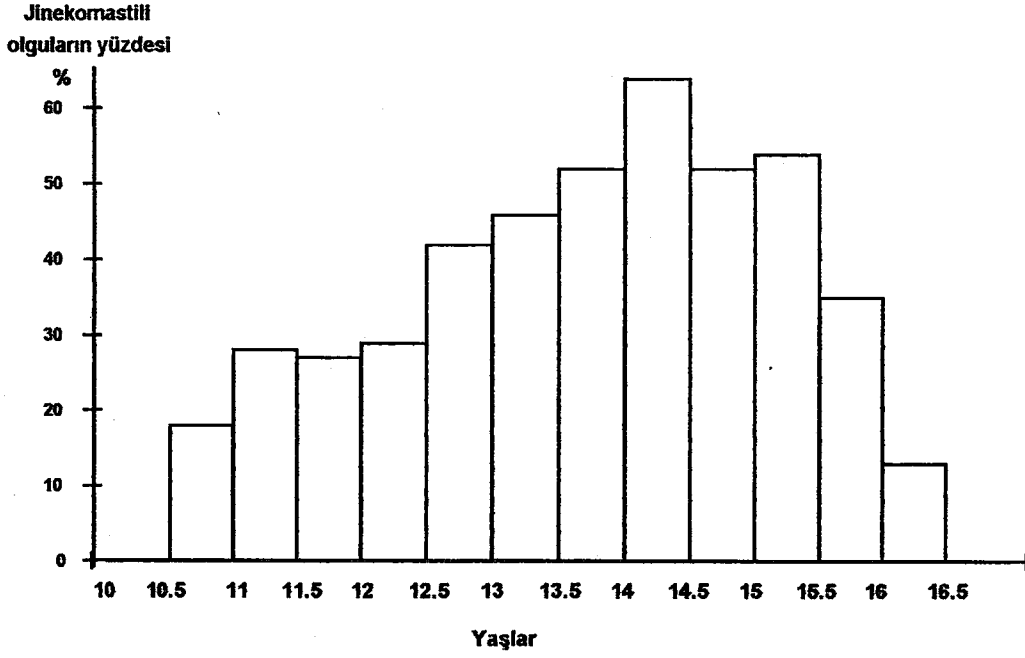
Sıklığı:

Pubertal jinekomasti tipik olarak minimal derecede ve kısa sürelidir. 10-16 yaşları arasındaki erkek çocukların yaklaşık % 40' ında geçici jinekomasti oluşur. Çoğunda orta puberte (PH 3-4) döneminde gelişir (Şekil 4) ve 14 yaşında % 65 oranında bir pik insidans yapar (Şekil 5) (21,22). Nydick ve ark. (21) 1890 erkek adolesanda toplam insidansı % 38.7 ve 14-14.5 yaşta pik insidansı % 64.6 gibi yüksek bir değer bulmuşlardır. Pubertal jinekomasti erkek çocukların yaklaşık % 75' inde iki yıl içinde, yaklaşık % 90' ında üç yıl içinde spontan olarak kaybolur (Şekil 6). Bu istatistikler çapı 0.5 cm gibi küçük meme büyümelerinin spesifik olarak ölçüldüğü klinik çalışmalara dayanmaktadır. Adolesan erkek çocuklarda seksüel gelişimin genel bir taraması sırasında saptanabilecek kadar belirgin jinekomasti adolesanların %10' undan daha azında rastlanır (23,24).

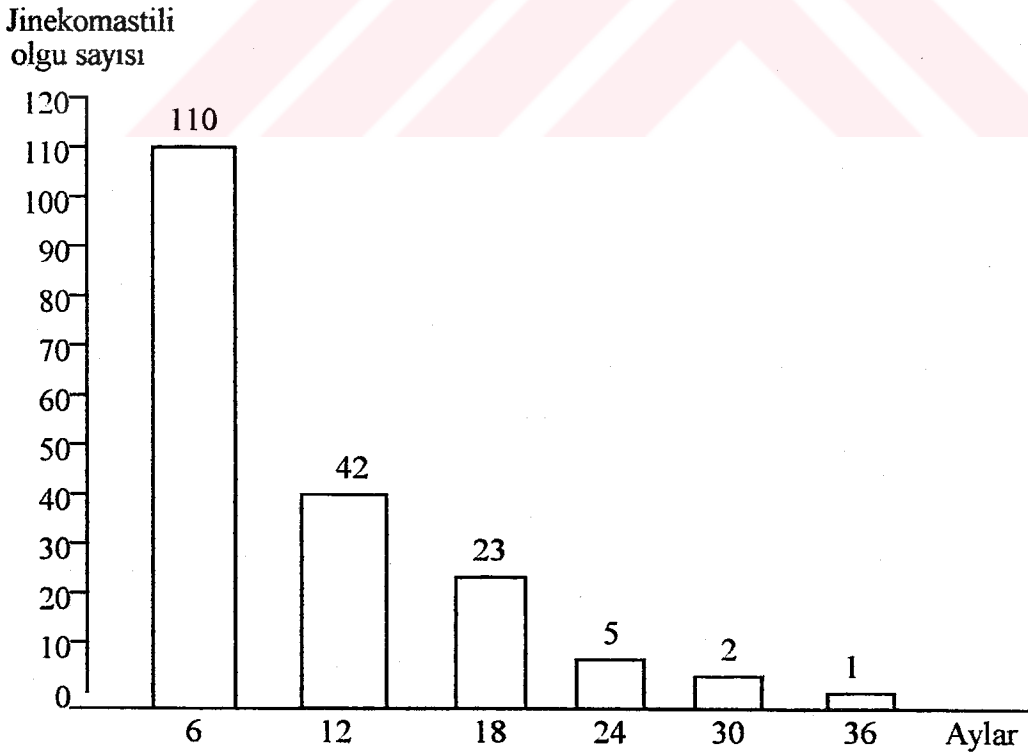
Türkiye' deki jinekomastinin puberte çağı çocuklarındaki insidansı, bu konudaki çalışmaların azlığı nedeni ile tam olarak saptanmamıştır. Neyzi ve ark. (24) 1975' de İstanbul' da 1530 okul çocuğundaki adolesanda pubertal jinekomasti insidansını %7 olarak bulmuşlardır ve sosyoekonomik gruplar arasında fark bulamamışlardır.



Şekil 4: Pubik kıılanma evresine göre jinekomastinin başlangıcı (25)



Şekil 5: Farklı yaş gruplarında jinekomasti insidansı (21)



Şekil 6: Erkek Adolesanlarda jinekomastinin süresi (25)
(Jinekomastinin başlangıcından itibaren 6 ayda bir ziyaret yapılarak izlem)

Patogenezi:

Jinekomastinin nedeni olarak birkaç hipotez ileri sürülmüştür. Jinekomastinin seks steroid hormonlarının üretimindeki veya meme dokusundaki duyarlılığın dengesizliği ile ilişkili olup olmadığı konusu tam olarak açık değildir. Ancak jinekomastili adolesanların meme dokusunun seks steroid hormonlarına farklı bir yanıtı olasıdır. Adolesan jinekomastinin erkek meme dokusunun end-organ östrojen-androjen dengesizliğine bağlı olduğu, buna biraz östrojenin lokal etkisinin, biraz da dolaşımdaki serbest testosteron düzeyinin daha düşük olmasının neden olduğu düşünülür (2). Östrojenler meme merkezindeki laktiferöz duktusların proliferasyonunu hızlandırır ve jinekomastiye neden olurlar. Jinekomastili olgularda bu değişim artmış gallium-67 sitrat uptake ile gösterilmiştir (26).

Erkeklerde bebeklik ve çocukluk döneminde östrojenlerin meme dokusuna duyarsızlığını androjenlerin sağladığı ileri sürülmüştür. Testiküler ve adrenal androjenlerin bu fonksiyondaki rolünün ne olduğu bilinmemesine karşın adrenal androjenlerin düzeylerinin düşmesi östrojenlerin meme dokusuna duyarlılığını artırır. Sonuçta yüksek östrojen düzeyleri, daha düşük androjen düzeyleri veya bunların anormal oranları üzerinde durulmuştur (18,27).

Testisler hergün kan akımı içine düşük miktarda östrodiol salgılar (28). Erişkin erkeklerde üretilen östronun tümü ve östrodiolün % 15' i plazma androjenlerinin ekstraplandüler çevrimi ile oluşur (29,30). Plazma androstenedion ve testosteronun sırası ile östron ve östrodiol çevrimi (aromatizasyonu) aromataz enzimi tarafından katalize edilir (Şekil 6). Androjenlerin östrojenlere aromatize olduğu major ekstra glandüler bölgeler kas, yağ dokusu ve deridir. Jinekomastili adolesanlarda pubik deri fibroblastlarında aromataz aktivitesinin arttığı bildirilmiştir (31,32).

Periferel Doku		Testis veya Adrenal Bez	
Ürün	Enzim	Ürün	Enzim
		KOLESTEROL	
		↓	
		Δ 5 PRENENOLON	20/20 Desmolaz
		↓	
		PROGESTERON	3OH Steroid Dehidrogenaz
		↓	
		17α PROGESTERON	17α Hidroksilaz
		↓	
		ANDROSTENEDİON	17/20 Desmolaz
		↓	
ÖSTRON	← Aromataz	TESTOSTERON	17 Ketosteroid Redüktaz
ÖSTRADIOL	← Aromataz		

Şekil 7: Erkeklerde östrojen ve androjen biyosentez yolu (18).

Klinik Özellikleri:

Pubertal jinekomastili erkek çocuklarda glanduler dokunun çapı genellikle 4 cm' den küçüktür ve kız çocukların meme tomurcuklanmasının erken evrelerine benzer. Pubertal makrojinekomasti meme büyümesinin kız çocuklarının meme gelişiminin orta veya geç evrelerine benzer büyüklükte olmasıdır. Bu durumda glandüler doku çapı 5 cm ve üzerindedir ve kubbe şeklindedir. Sıklıkla areola ve nipple Tanner evre 4 kız meme gelişimine benzer sekonder bir tümsek şeklini alır. Genelde spontan gerileme olmaz, tedavisi geciktirilmemelidir.

Pubertal jinekomasti, neden olabilecek herhangi bir ilacı almamış olan sağlıklı adolesanlarda meme gelişiminin başlangıcında gözlenir. Erkek seksüel gelişim bulguları jinekomastinin görülmesinden önce çıkar. Pubik kıllanma, skrotal derinin pigmentasyonu ve testiküler büyüme (boyu 3 cm veya volüm 8 ml) tipik olarak meme büyümesinin başlangıcından en az 6 ay önce görülür.

PATOLOJİK JİNEKOMASTİ

Patolojik Jinekomasti bir ilacın yan etkisi veya altta yatan bir hastalığın sonucu gelişen meme büyümesidir. Patolojik Jinekomastinin ayırıcı tanısı meme büyümesine neden olan Tablo 4 ve 5' deki ilaçlar ve hastalıklar ile yapılmalıdır.

İlaçlar:

Jinekomasti yapan ilaçların sayısı her yıl artmaktadır. İlaçlar, östrojen içeren et, süt, deri losyonları veya saç kremleri, bit öldürücü pudralar ve mumyalama için kullanılan sıvılar ile temas sonucu jinekomasti indüklenebilir (21,33). Androjenlerin kullanımı yüksek doku aromataz düzeyi olan erkek çocuklarda meme büyümesine neden olabilir. Erkek çocuklara hCG verilmesi testiste östrodiol sekresyonunu belirgin artırarak jinekomasti ile sonuçlanabilir (29).

Tablo 4: Jinekomastiye neden olan ilaçlar (18)

Hormonlar Östrojenler Androjenler Koryonik gonadotropin	Testosteron antagonistleri Ketokanazol Spiranolakton Simetidin Dilantin
Psikoaktif ilaçlar Trisiklik antidepresanlar Diazepam Fenotiazin Amfetaminler	Antitüberküloz ilaçlar Ethionamid Thiacetazon İzoniazid
Kardiovasküler ajanlar Metildopa Dijitaller Kalsiyum kanal blokörleri Amiodaron Anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri Rezerpin	Sitoksik ilaçlar Busulfan Vinkristin Nitrozoüreler Prokarbazin Metotreksat Siklofosfamid Klorambusil
Uyuşturucular Marihuana Eroin	Alkol

Kullanılan birkaç yaygın ilaç testosteron antagonistidir. Ketokanazol Leydig hücrelerinde steroid hormon sentezini bloke eder, bu etki reversibldir. Diğer yandan antineoplastik ajanlar Leydig hücreleri üzerine toksik etki ederek testosteron sentezini kalıcı olarak bozabilir. Spiranolakton sadece testosteron sentezini bozmaz, aynı zamanda androjenlerin kendi reseptörlerine bağlanmasını da önler (34). Simetidın testosteronun reseptör bölgelerine bağlanmasını önler ve 2 ay süre ile bu ilacı kullanan erkeklerin yaklaşık % 1' inde jinekomasti görülür (35,36). Fenitoin testosteronun östradiole çevirimini artırır (37).

Jinekomastinin ilaç ve alkol alışkanlığı ile ilişkisi belirgindir. Hem marihuana hem de eroin jinekomastiye neden olabilir (38). Serum testosteron düzeyleri etanolün hem kısa hemde uzun süre alımı ile düşer. Bu etki testosteron biyosentezinin birkaç enzimatik adımında direkt inhibisyona uğramasına ve testiküler gonadotropin reseptörlerinin sayısındaki belirgin azalmaya bağlıdır. Meme büyümesi beraberinde karaciğer hastalığının olmadığı kronik alkolizmde de görülür (34).

Meme hiperplazisi belli kronik hastalıklarda kullanılan ilaçlarla sıklıkla görülür (Tablo 4). İlacın oluşturduğu jinekomasti oranı psikiyatrik hastalık, lösemi, lenfoma, tüberküloz ve kardiyovasküler hastalık nedeni ile ilaç tedavisi alan erkek çocuklarda yüksektir.

Hastalıklar:

Endokrinopatiler:

-Hipogonadizm:

Konjenital ve akkiz hipogonadizm pubertenin beklenen zamanı civarında iki nedenle jinekomastinin bir nedeni olarak kendini gösterir. Birincisi adrenarş sırasında androjenlerin adrenal bezden artmış salınımı ve periferal dokularda bu androjenlerin östrojenlere aromatisasyonu ile östrojen üretimini artırır (Şekil 7). İkincisi Klinefelter sendromu ve androjen rezistansı gibi Leydig hücrelerinden östradiol sekresyonun olduğu durumlarda, testosteron inhibisyonunun kaybına bağlı lüteinize edici hormon (LH) sekresyonunun artan düzeyleri puberte sırasında östradiol üretiminin artışına yol açar (30). Jinekomasti testosteron sentezi ve testosteronun periferal etkisindeki defektlerden kaynaklanabilir. Testosteron ve etkisinde tam blok olması dışı bir fenotip ile sonuçlanır ve etkilenen bireyler dışı olarak yetişirler. Testosteron sentezinin üç enzimatik adımdaki hafif defektleri (Şekil 7) ve testosteron

etkisine parsiyel rezistans doğumda erkek genitalyanın düşük düzeyde maskülinizasyonuna ve adolesanda jinekomastiye neden olur (39). Dış genitalya genellikle değişen derecede mikrofalus, hipospadias, bifid skrotum ve kriptoorşidizm gösterir.

Fetal testiküler regresyona bağlı konjenital anorşiada, erkek seksüel gelişim testislerin yokluğu hariç tamdır. Konjenital anorşinin bu formu erişkinde % 50 oranında jinekomasti ile birlikte görülür (40). Jinekomastiye predispoze olan testiküler hasarın postnatal nedenleri; viral orşitis (özellikle kabakulak), granülatöz orşitis (özellikle lepra), bilateral yaralanma ve radyasyondur (30). Klinefelter sendromu (polizomi X karyotip ve seminiferöz tübüler disgenезis) yaklaşık 1000 erkekte bir görülür. Jinekomasti etkilenen erkeklerin % 50-80' sinden daha fazlasında gelişir. Testislerin uzun çapı hemen her zaman 3 cm' den, volüm 8 ml' den küçüktür (30,41,42).

Hermafroditizmde gonadların hem over hemde testiküler komponentleri sıklıkla endokrinolojik olarak aktiftir. Pubertede meme gelişimi, virilizasyon ve feminizasyonun miks bir patterni olarak ortaya çıkar.

Tablo 5: Jinekomastiye neden olan Hastalıklar (18)

ENDOKRİNOPATİLER	TÜMÖRLER	KRONİK HASTALIKLAR	FAMİLİYAL
Hipogonadizm	Hipofiz	Karaciğer	Hipogonadizmli
Enzimatik defektler	Adrenal	Renal	Hipogonadizmsiz
Androjen rezistansı	Testiküler	Malnütrisyon	yüksek aromatazlı
Testiküler regresyon	Leydig hücresi	Ülseratif kolit	
Testiküler hasar	Sertoli hücresi	Kistik fibrozis	
Klinefelter Send.	Koryoepitelyoma	AIDS	
Hermafroditizm	Karaciğer	Sinir sistemi hasarı	
Hipertiroidizm	Lenfoma		
Adrenal hastalıklar	Lösemi		
Adrenal hiperplazi	Meme tümörleri		
ACTH eksikliği			

-Hipertiroidizm:

Tirotoksikozlu genç erkeklerin yaklaşık %30' unda ötiroidik olduğunda gerileyen klinik olarak belirgin jinekomasti gelişir (43). Hipertiroidizm plazma seks steroidlerinin bağlanmasını artırır ve serbest testosteron/östrojen oranının düşmesine neden olur. Bununla birlikte jinekomastinin başlıca nedeni hipertiroidili erkeklerde ekstraglandüler bölgelerde androjenlerin aromatisasyonu ile östrojenleri artıran bir substrat olan androstenedion üretiminin artmasıdır (44).

-Adrenal Hastalıklar:

Hipofiz-adrenal aksındaki hormonların metabolizmasındaki sapmalar jinekomastiye neden olabilir. İzole ACTH eksikliği plazma LH ve östradiol düzeylerinin arttığı ve meme büyümesine neden olan nadir bir hastalıktır. Glukokortikosteroidler hafifçe gonadotropin sentezini inhibe ederler ve ACTH eksikliği olan bazı hastalarda hipofiz LH sekresyonu artmıştır (45). Yüksek östrojen düzeyleri konjenital adrenal hiperplazinin bazı formlarında sıklıkla oluşmasına karşın, çok daha yükselmiş olan adrenal androjenler jinekomasti oluşmasını önler. Bununla beraber 11-hidroksilaz eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazili bazı olgularda jinekomasti vardır (46).

Tümörler:

-Endokrin tümörler:

10 yaşından önce görülen jinekomasti hipofiz, adrenal veya testiküler tümör yönünden dikkatlice araştırılmalıdır. Hipofiz tümörlerine bağlı jinekomasti olgularının çoğuna hipofiz tümörlerinin % 5-10' unu oluşturan LH sekrete eden tümörler neden olur (47). Prolaktinomalar galaktoreye neden olan ancak meme hiperplazisine neden olmayan prolaktin salgılayan tümörlerdir (34,48).

Prepubertal erkek çocuklarda feminize edici 9 adrenal tümör olgusu içeren bir makalede 5 bening adenom ve 4 karsinom rapor edilmiştir (49,50,51). Hepsinde ilerlemiş kemik yaşı ve jinekomasti, bir kısmında virilizasyon saptanmıştır, ancak çoğunda Cushingoid görünüm yoktu. Adrenal tümörler genellikle periferik doku aromatazi ile östrona çevrilen büyük miktarlarda androstenedion sekrete ederek jinekomastiye yol açarlar (52).

Testiküler stromal hücre tümörleri (Leydig veya sertoli hücresi) östrojenleri ve hCG salgılayabilir (53). Testiküler germinal hücre tümörleri

(koryokarsinoma, embriyonal karsinomalar, teratomalar) hCG sekrete edebilir veya steroid hormonlarının dolaşımdaki öncülerini östrojenlere çevirebilirler (54). Ultrason nonpalpabl Leydig hücre tümörlerini saptamada duyarlı bir metottür.

-Karaciğer Tümörleri:

Jinekomastiye karaciğer hepatosellüler veya hepatolameller karsinomaları neden olabilir. Etkilenen erkek çocuklarda izole jinekomasti, puberte prekoks veya feminizasyon görülebilir (55,56). Hepatik tümörlerde jinekomasti hCG sekresyonu ve artmış adrenal androjenlerin aromatzasyonu nedeni ile oluşur (55). Jinekomastiye neden olan hCG sekrete eden tümörler beyin, göğüs ve abdomende yerleşik olabilir (57).

-Meme Tümörleri:

Erkeklerde tek taraflı meme büyümesinin bir nedeni nadir neoplazmlardır. 1975' den önce erkek çocuklarda memenin primer karsinoması olgu sayısı bir düzineden az olarak bildirilmiştir (58,59,60). Göğüs bölgesinin benign nörofibromları Von Recklinghausen hastalıklı erkek çocuklarda bildirilmiştir (59). Apokrin adenom yalnız bir erkek çocukta bildirilmiştir (61). Dermoid kist, lipoma, lenfanjioma ve ayrıca lenfositik lösemi, lenfoma ve rabdomiyosarkomadan kaynaklanan metastazlar memede kitle şeklinde gözükabilir.

Jinekomastinin kansere predispoze olabileceği tartışmalı olmasına karşın, Klinefelter sendromlu jinekomasti olgularında erkek meme kanser riski 20 kat artmıştır (42).

Karaciğer Hastalığı ve Malnütrisyon:

Karaciğer hastalığında özellikle sirozda hepatik hücrelerin hasarı karaciğerin östrojeni inaktif etme yeteneğini bozabilir. İlave olarak dolaşımdan alınan androstenedionun hepatik ekskresyonunda bir azalma östrojen sentezinde kullanılan androstenedionda bir artışla sonuçlanır (62).

Kronik ülseratif kolit, kistik fibrozis ve AIDS gibi kronik zayıflatıcı hastalıklar jinekomastiye neden olurlar (47,63,64). Malnütrisyonunda genellikle enerji alımının artışından sonra hepatik disfonksiyon ile ilişkili olan jinekomasti oluşur. Açlık sırasında seks hormonlarının üretimi kaybolur, normal beslenmeye dönülmesi ile östrojen ve androjen üretimi artar. Bununla birlikte malnütrisyon sırasındaki karaciğer hasarı östrojeni karaciğer

parçalanmasından korur ve yüksek östrojen/testosteron oranı ile sonuçlanır. Memenin büyümesi karaciğer fonksiyonunun düzelmesi ile genellikle geriler (29,65).

Renal Yetmezlik:

Kronik üremi testiküler hasar oluşturur. Geçici jinekomasti hemodiyalize giren erkeklerin % 50' sinde görülebilir (66). Plazma LH ve FSH düzeylerinde yükselme, plazma testosteronunda azalma (normalin % 30' u), ve testislerde spermatogenik hasar varlığı gösterilmiştir. Plazma LH düzeylerinde yükselme gonadotropinlerin metabolik klirensinde azalma ve testiküler yanıtızlığa bağlıdır.

Sinir Sistemi Hasarı:

Meme büyümesi torakoplastik cerrahi veya herpes zoster enfeksiyonu sırasında interkostal sinir hasarından sonra görülmüştür (47). Travmadan kaynaklanan paraplejili erkeklerin % 50' sinden fazlasında azalmış testiküler fonksiyona ve azalmış testosteron üretimine bağlı jinekomasti meydana gelir (30).

Familial Jinekomasti:

Familial Jinekomasti 3500 yıl önce yaşamış Kral Tutankhamun, onun babası ve erkek kardeşinin heykellerinde rastlanılmıştır. Mısırlı Araştırmacılar Kral Tutankhamunun aile erkeklerinin heykelleri ile bu durumu ortaya koymuşlardır (67).

Familial jinekomastili çoğu olgular, modern laboratuvar tekniklerinin ilerlemesi ile günümüzde testosteron sentez ve etki bozuklukları altında yeniden sınıflandırılmaya başlanmıştır. Bununla beraber X-linked resesif veya seks-limited otozomal dominant geçtiği görülen familial jinekomasti olguları henüz iyi anlaşılmamış heterojen bir grup oluşturur. Familial jinekomasti kalıtsal hipogonadizm ile veya olmaksızın görülebilir (67,68,69) . Vasquez ve ark. (70) aynı aileden 4 jenerasyonda 5 erkte jinekomasti, hipogonadizm, obesite, kısa boy ve mental retardasyon ile karakterize nadir bir sendrom tanımlamışlardır.

Familial jinekomastinin plazma androjenlerinin artmış ekstra glandüler aromatisasyonundan kaynaklandığı görüşü de halen önemini korumaktadır

(71). Jinekomastinin bir nedeni olarak androjenlerin östrojenlere ekstrasgländüler çeviriminin önemi deneylerle gösterilmiştir. Berkovitz ve ekibi (71) iki jenerasyonda 5 erkeği incelediler. Etkilenen herbir erkekte jinekomasti ve seksüel olgunlaşma 10 ile 11 yaşları arasında başlamıştı. Meme büyümesi ciddi derecedeydi ve plazma östrodiolünün testesteronuna oranı yüksekti. Androjenlerin östrojene çeviriminin 10 kat arttığı radioizotop işaretli steroidlerin intravenöz verilmesi ile gösterilmiştir.

JİNEKOMASTİDE TANI

Klinik değerlendirme:

Pubertal jinekomastinin patolojik jinekomastiden ayırtılması zor bir durumdur. İki durumun klinik özellikleri ayırıcıdır (Tablo 6). İlaç alma öyküsü özellikle sorgulanmalıdır. Uzamış ve kalıcı jinekomastide aile hikayesi önemlidir. Anamnezde renal yetmezlik, siroz, hipertiroidizm, hipogonadizm, malnütrisyon veya göğüs duvarı travması sorgulanmalıdır. Puberteden önce meme büyümesi veya puberte prekoks ile ilişkili jinekomasti endokrin araştırmaları gerektirir (18).

Fizik muayenede meme büyümesinde jinekomastinin karakteristik yapısını ve altta yatan bir hastalık var ise bulgularını ortaya koymak amaçlanır. Malnütrisyon veya kaşeksi ile seyreden kronik bir hastalık veya malignensi bulunabilir. Guatr varlığı hipertiroidizmi gösterebilir. Küçük veya asimetric testisli maskülinize bir erkek çocuğunda hipogonadizm veya feminize edici bir tümör saptanabilir (18).

Tablo 6: Pubertal ile patolojik jinekomastiyi ayırt eden özellikler (18)

PARAMETRE	PUBERTAL JİNEKOMASTİ	PATOLOJİK JİNEKOMASTİ
Başlama:	10-18 yaşları	10 yaşından önce
İlaç hikayesi:	Negatif	Pozitif
Aile hikayesi:	Geçici jinekomasti	Kalıcı jinekomasti
Kronik Hastalık:	Negatif	Karaciğer, renal, kistik fibrozis, hipertiroidi, ülseratif kolit
Genital hastalık:	Negatif	Orşit, testis travması, kriptorşidizm, hipospadias
Puberte başlaması:	Normal zaman ve jinekomastiden önce	Puberte prekoks veya jinekomastiden sonra
Fizik muayene:	İyi beslenmiş, testisler büyümüş, evre II-IV puberte	Malnütrisyon, guatr, küçük veya asimetric testisler, maskülinizasyon
Meme kitlesi:	Nipple altında disk şeklinde	Nipple altında değil, sert, asimetric regional lenfadenopati

Laboratuvar Testleri:

Laboratuvar testleri klinik tabloya uygun olarak yapılmalıdır. Böbrek, karaciğer ve tiroid fonksiyon testleri kronik hastalık gözlenen erkek çocuklarda yapılmalıdır. Karyotipleme testislerin boyunun 3 cm' den, hacminin 8 ml' den küçük olduğu durumlarda yapılır. Hipogonadizm, puberte prekoks veya makrojinekomasti bulguları olan erkek çocuklarda kan LH, FSH, östradiol, testosteron, DHEA-S ve hCG değerleri ölçülmelidir. Yüksek DHEA-S ölçümü adrenal sonografi, yüksek kan östradiolü ise hepatik, adrenal ve testiküler sonografi gerektirir. Açıklanamayan yüksek hCG düzeyi bulunması durumunda hCG-salgılayan bir tümör yönünden beyin, göğüs, abdomen ve testise magnetik rezonans görüntülemesi yapılması gerekir.

TEDAVİ

Çapı 4 cm' den daha küçük veya erken kız meme tomurcuklanmasına eşit boyuttaki fizyolojik jinekomastili adolesan çocuklara yalnızca güven verilmelidir. Jinekomastinin doğal seyrinin ve medikal tedavinin etkisinin izlemi glanduler doku diskinin çapının üç ay aralarla ölçümü ile yapılır. Olguların % 90' ında bu büyüklükteki jinekomasti tedavisiz 3 yıl içinde, medikal tedavi ile 6 ay içinde kaybolur (21,72). Böylece hafif fizyolojik jinekomastinin medikal tedavisi yalnızca açıklamalara karşın transseksüel görünümü nedeni ile rahatsız olan ve sosyal ilişkilerini bozan durumlarda uygundur. Hernanz (73) 46 pubertal jinekomastili hastanın değerlendirilmesinde % 26 olguda emosyonel rahatsızlıklar saptamıştır. Bununla birlikte makrojinekomasti nadiren kaybolur, medikal veya cerrahi tedavi endikedir. 6 cm' den küçük, 4 yıldan daha az süredir gözlenen makrojinekomasti sıklıkla medikal tedaviye yanıt verir. Kısa süreli çalışmalarda düşük bir rekürrens oranı bildirilmiştir.

Kadınlarda meme kanser tedavisi için geliştirilmiş iki oral ilaç tamoksifen ve testolakton günümüzde jinekomastiyi tedavi etmek için kullanılmaya başlanmıştır (72,74,75,76). Üçüncü bir ilaç henüz ticari bir preparatı bulunmayan dihidrotestosteron heptonat jinekomastide etkili bulunmuştur (77). Dihidrotestosteron testosteron gibi östrojene invivo aromatize olmaz ve böylece meme oluşumunu inhibe eder.

Tamoksifen meme dokusu üzerinde östrojen bağlanan bölgeler için yarışarak (kompetisyon) meme büyümesini azaltır. Günde iki kez 10-20 mg dozda verilmesi emniyetli ve etkindir. Şimdiye kadar tedavi edilen erkeklerin

%5' inde görülen yan etkiler tedavinin kesilmesini gerektirmeyecek derecede hafif kusma ve abdominal rahatsızlıktır (78,79).

Testolakton adrenal ve testiküler androjenleri östrojenlere çeviren aromatazin aktivitesini inhibe eder. Günde 3 kez 150 mg dozda emniyetlidir ve gonadotropin sentezini inhibe etmez veya pubertal gelişimi geri bırakmaz. Mahoney ve ark. (6) testolaktonu pubertal jinekomastide meme dokusunun hiperplazisini azaltmada tamoksifenden daha az etkili bulmuşlardır. Zachmann ve ark. (76) 2-6 ay süre ile tedavi ettikleri 22 adolesanda testolaktonu etkili ve emniyetli bulmuşlardır.

Antiöstrojen bir ilaç olan klomifen' in 50 mg/gün oral 1-3 ay süre ile kullanımı persistan pubertal jinekomastide küçük bir azalma sağlamaktadır (80). Spesifik gonadotropin inhibitörü danazol ile 3-6 aylık tedavi kısmi etkili bulunmuştur (81).

Jinekomasti 6 cm' den daha büyükse ve 4 yıldan daha uzun süre var ise, aşırı fibrozis ile sertleşmişse seçenek cerrahidir. Periareolar veya transareolar redüksiyon mamoplastisi iyi kozmetik sonuçlar sağlar. Suction lipektomi ile yağ dokusu çıkarılır, ancak glanduler hipertrofi lokal eksizyon gerektirir (82). Medikal tedavi cerrahi tedavi sonrası rekürrens bulguları var ise kullanılabilir.

Patolojik jinekomastinin tedavisi altta yatan hastalığa yönelik olmalıdır. Sorumlu ilaç ve tümörlerin ortadan kaldırılması, hipertiroidizm, malnütrisyon ve adrenal hastalıkların tedavi edilmesi ile jinekomastide iyileşme görülür. Hipogonadizmde aylık 50 mg düşük dozla başlanan daha sonra giderek artırılan testosteron enjeksiyonları endikedir. Bununla birlikte Klinefelter sendromu ve artmış periferel doku aromataz aktivitesinde jinekomasti sıklıkla testosteron tedavisine rağmen devam eder, hatta daha da kötüleşir, burada redüksiyon mamoplastisi gerekebilir.

Martinez ve Kushch (83,84) sırasıyla 14 ve 34 pubertal jinekomastili hastada başarılı mastektomi sonuçları bildirmişlerdir. Cerrahi tedavi olarak liposuction, adenomammektomi veya kombine teknikler kullanılmaktadır

III. OLGULAR VE YÖNTEM

Olgular. Pubertal jinekomasti Nisan ve Haziran 1995 ayları arasında Elazığ il merkezinde bulunan ortaokul ve lise düzeyindeki 5 okulda, rastgele yöntemle seçilen, yaşları 11-18 yıl arasında değişen puberte dönemindeki sağlıklı 526 erkek çocukta cross-sectional olarak araştırıldı. Çocukların hepsinin sosyo-ekonomik düzeyi düşüktü. Jinekomasti insidansı, derecesi ve gelişim yaşının değerlendirilmesi yanısıra hormon konsantrasyonlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntemler. Jinekomasti araştırılırken; her iki meme göz ve el ile muayene edildi ve öyküde soruşturuldu. Areola, nipple ve subareolar nodül çapları ölçümleri 1 mm' den başlayan ve giderek 1 mm' lik artış gösteren hazır plastik cetveller ile yapıldı. Subareolar hiperplazinin dereceleri her göğüs için 1+ dereceden 4+ dereceye kadar gruplandırıldı (21):

- 1+: Subareolar alanla sınırlı ve areola sınırlarına ulaşmayan küçük plak (yaklaşık 0.5 cm çapında)
- 2+: Areola sınırına ulaşan ancak geçmeyen plak (1.5 cm çapından büyük)
- 3+: Areola sınırlarını 5 mm' den daha fazla aşmayan plak.
- 4+: Areola sınırlarını 5 mm' den daha fazla aşan plak.

Ağırlık ölçümlerinde standart okul baskülleri kullandı, boy ölçümleri ise duvara tespit edilmiş mezüro ile alındı. Bu ölçümler sırasında ayakkabı, ceket, kazak vb. giyecekler çıkartılarak bunların etkilerinin en aza indirilmesine çalışıldı. Vücut kitle indeksi (quetelet indeksi) ağırlığın (kg) boyun (cm) karesine oranı (Ağırlık/boy²) olarak hesaplandı (25).

$$\text{Vücut kitle indeksi} = \text{Ağırlık} / \text{Boy}^2$$

Pubertal gelişim evresini belirlemek amacıyla dikkatli bir fizik inceleme yapıldı. Pubik kıllanma gelişmesi Tanner tarafından tanımlandığı gibi 5 ayrı evrede sınıflandırıldı (Tablo 1) (8).

Hormon Analizleri. Pubertal jinekomastide hormonal değişikliklerin analizi amacı ile jinekomasti var olan 30 olguda hormonal çalışma yapıldı. 30 olgunun hepsinde de nodül büyüklüğü 0.5cm üstündeydi (2+ derece ve üstü). Jinekomasti gelişmemiş 20 olgu ise kontrol grubu olarak alındı.

Kan örnekleri (10 cc) sabahleyin aç iken alındı. Serumları 5 dakika 5000 rpm devirde çevrilerek ayrılarak, +4 °C derecede saklandı ve kısa sürede çalışıldı. FSH, LH, Prolaktin, Östradiol, progesteron ve dehidroepiandrosteron-sülfat düzeyleri sırasıyla LKFS1, LKLH1, LKPR1, LKE21, LKDS1, LKPG1 katalog numaralı DPC IMMULITE kitleri kullanılarak CEI (Chemiluminescent Enzyme Immunoassay) yöntemi ile analiz edildi. CEI-IMMULITE tekniğinde ölçülecek her hormon için alkalın fosfataz ile konjuge spesifik antikor kitleri kullanıldı. Analiz edilecek serum örneği ve alkalın fosfataz ile konjuge antikor kiti simultane olarak DPC IMMULITE test ünitesi içine otomatik olarak çekildi ve 37 derecede 30 dakika inkübe edildi. Serum örneğindeki hormon, alkalın fosfataz-spesifik antikor ile bağlanarak antikor sandwich kompleksi oluşturdu. Ortama alkalın fosfataz varlığında hidrolize olan adamantil dioksetan fosfat (CIE substratı) eklendi ve 10 dakika inkübe edildi. Oluşan kompleks luminometer ile ölçülerek serum örneğinin hormon düzeyi saptandı.

Tablo 7. DPC IMMULITE Kit kataloğunda adult erkekler için verilen normal değerler (85)

	Ortalama değer	Normal değer
FSH (mIU/mL)	4.2	1.5-14.0
LH (mIU/mL)	3.3	1.4-7.7
Prolaktin (ng/ml)	6.2	2.5-17
Östradiol (pg/ml)	30.5	0-56
DHEA-S (µg/dl)	280	80-560
Progesteron (ng/ml)	0.3	0-0.6

Total testosteron düzeyi TKTT1 katalog numaralı DPC kiti kullanılarak CAC (Coat-A-Count) yöntemi ile analiz edildi. Bu teknik testosteron'a spesifik antikorlara dayanan solid faz bir I¹²⁵ RIA yöntemidir. 50 µl serum örneği özel pipetler ile çekilir ve 1 ml kit ile 3 saat süre inkübe edilir. Kit içindeki I¹²⁵-işaretli testosteron ile hasta serumundaki testosteron antikor bölgelerine bağlanmak için yarışır. I¹²⁵-işaretli testosterondan bağlanmamış

ayrılır ve gamma counter ile ölçülür. Testosteron düzeyi kalibrasyon eğrisinden saptanır. Bu teknikte erişkin erkek için testosteron ortalama normal değeri 269 ng/dl olarak verilmiştir (85).

İstatiksel analizler. Çalışma grubunun yaşlara göre ağırlık, boy, vücut kitle (quetelet) indeksleri, areola ve nipple ortalamaları, standart hata ve standart sapmaları analiz edildi. Jinekomastili ve kontrol gruplarının ortalama hormon değerleri arasındaki farkın önemliliği Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Ayrıca jinekomastili olgularla jinekomastisiz olguların ortalama ağırlık, boy ve vücut kitle indeksleri (quetelet indeksleri) arasındaki farkın önemliliği eşleşmemiş t testi kullanılarak ölçüldü (86,87).



IV. BULGULAR

Araştırma yaşları 11-18 arasında değişen puberteye ulaşmış toplam 526 erkek çocukta yapıldı. Çalışma grubunun yaş ve pubik kıllanma evresine göre ayrıntılı dağılımı Tablo 8' de verildi.

Yaş gruplarına göre jinekomastili olguların dağılımı Tablo 9 ve Şekil 8, 9, 10' de verildi. Jinekomasti, 526 olgunun 52' sinde (% 9.9) saptandı. Yaşlara göre sınıflandırıldığında jinekomastili olgular en fazla 14 yaşta (% 16.5) gözlemlendi.

Muayenede jinekomasti saptanmayan tüm olgularda geçirilmiş jinekomasti öyküde soruşturuldu. Toplam 526 olgunun 164' ünde (% 31.1) geçirilmiş jinekomasti saptandı. Böylece muayene ve öyküde saptanan jinekomasti olguları % 41 olarak bulundu (Tablo 10 ve Şekil 11).

Pubik kıllanma evresine göre jinekomastili olgular PH 3 (% 13) ve PH 4 evrelerinde (%13,7) yüksek sıklıkta saptandı (Tablo 11 ve Şekil 12).

Tüm olguların ağırlık ve boy ortalamalarının yaşlara göre dağılımı Tablo 12 ve Şekil 13' de verildi. 11-18 yaşları arasındaki 526 olgunun ortalama ağırlığı 51 kg, ortalama boyu 163.3 cm olarak saptandı.

Jinekomastili ve jinekomastisiz olguların vücut kitle (quetelet) indekslerinin (ağırlık/boy²) yaşlara göre dağılımı Tablo 13 ve Şekil 14' te verildi. Tüm olgularda ortalama indeks 1.89 olarak saptandı. Pubik kıllanma evrelerine göre vücut kitle indekslerinin dağılımı Tablo 14 ve Şekil 15' te verildi. Jinekomastili grupta ortalama indeks 1.79, jinekomastisiz grupta 1.90 olarak saptandı (Tablo 15, Şekil 16, 17).

Jinekomastili ve jinekomastisiz olguların ortalama yaş, ağırlık, boy ve vücut kitle indeksleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı (Tablo 16). Jinekomastili grupta ortalama yaş, boy, ağırlık ve vücut kitle indeksi

jinekomastisiz grup ortalamalarına göre istatistiksel olarak önemli derece düşük bulundu ($p<0.01$).

Jinekomastili olguların yaşa göre areola ve nipple değerleri Tablo 17 ve şekil 18' de verildi. Jinekomastili olgularda subareolar nodül derecelendirilmesi ve pubik kıllanma evresine göre dağılımı Tablo 18 ve Şekil 19' de verildi. Unilateral ve bilateral jinekomastili olguların dağılımı Tablo 19 ve Şekil 20' da gösterildi.

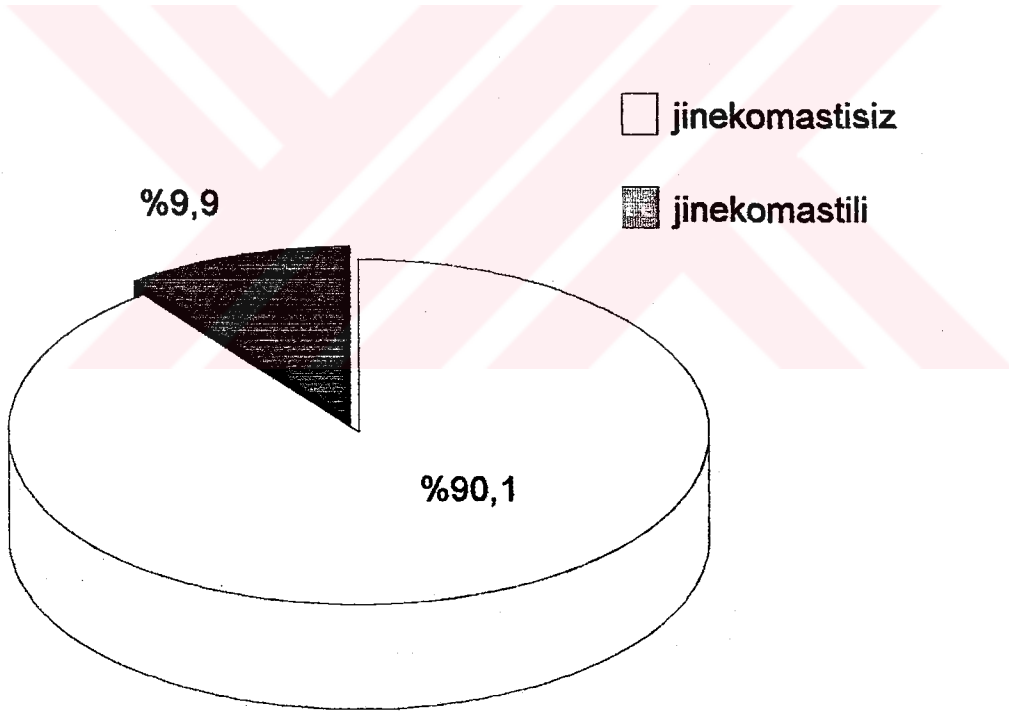
Jinekomastili ve kontrol olgularının hormon düzeyleri Tablo 20 ve 21' de verildi. Jinekomastili ve kontrol olgularında çalışılan ortalama hormonal parametreler istatistiksel olarak karşılaştırıldı (Tablo 22). Jinekomastili grupta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında östradiol/testosteron oranı istatistiksel olarak önemli derecede yükselmiş bulundu ($p<0.05$).

Tablo 8: Araştırılan populasyonun yaş ve pubik kıllanma evresine göre ayrıntılı dağılımı

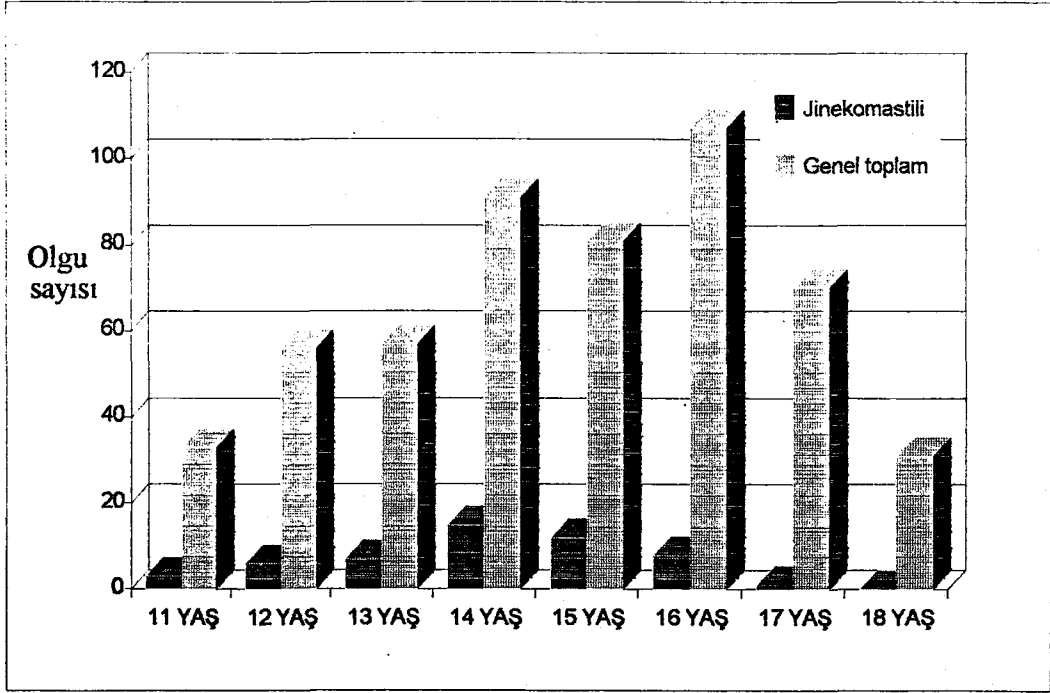
PUBERTE EVRESİ	YAŞ GRUPLARI								
	11	12	13	14	15	16	17	18	TOP
PH 2	25	43	25	12	1	1	1	0	110
PH 3	0	12	32	65	15	7	0	0	131
PH 4	0	2	3	15	53	23	5	1	102
PH 5	0	0	0	0	12	76	65	30	183

Tablo 9: Araştırılan popülasyonda yaş gruplarına göre jinekomastili olguların dağılımı

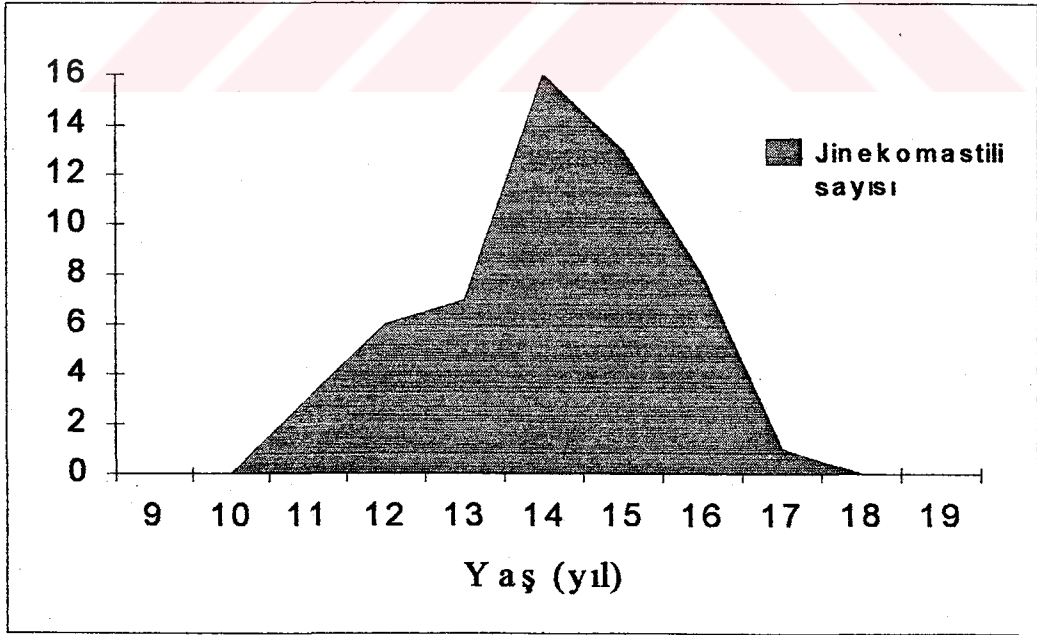
Yaş Grupları	11 YAŞ	12 YAŞ	13 YAŞ	14 YAŞ	15 YAŞ	16 YAŞ	17 YAŞ	18 YAŞ	TOP
Olgu Sayısı	33	56	57	91	81	107	70	31	526
Jinekomastili olgu Sayısı (%)	3 (9.1)	6 (10.7)	7 (12.3)	15 (16.5)	12 (14.8)	8 (7.5)	1 (1.4)	0 (0)	52 (9.9)



Şekil 8: Muayenede saptanan jinekomastili olguların jinekomastisiz olgularla karşılaştırılması



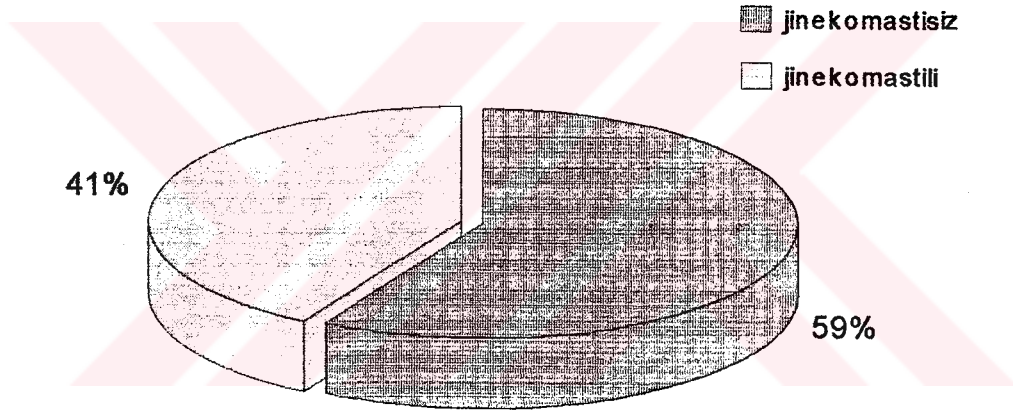
Şekil 9: Jinekomastili olguların yaşlara göre dağılımı



Şekil 10: Yaşlara göre Jinekomastili olguların dağılımı

Tablo 10: Muayenede ve öyküde saptanan (geçirilmiş) Jinekomastili olguların dağılımı

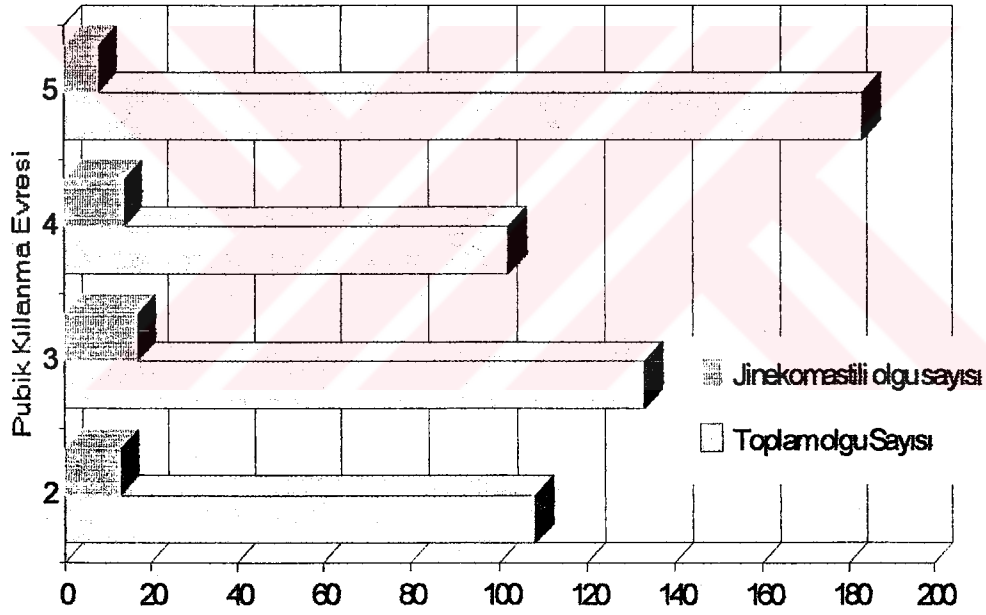
	Muayenede	Geçirilmiş	Toplam
Jinekomastili Olgu	52	164	216
Sayısı (yüzdesi)	(%9.9)	(%31.1)	(%41)



Şekil 11: Muayene ve öyküde jinekomasti (geçirilmiş) saptanan olguların jinekomastisiz olgular ile karşılaştırılması

Tablo 11: Pubik kıllanma evresine göre jinekomastili olguların dağılımı

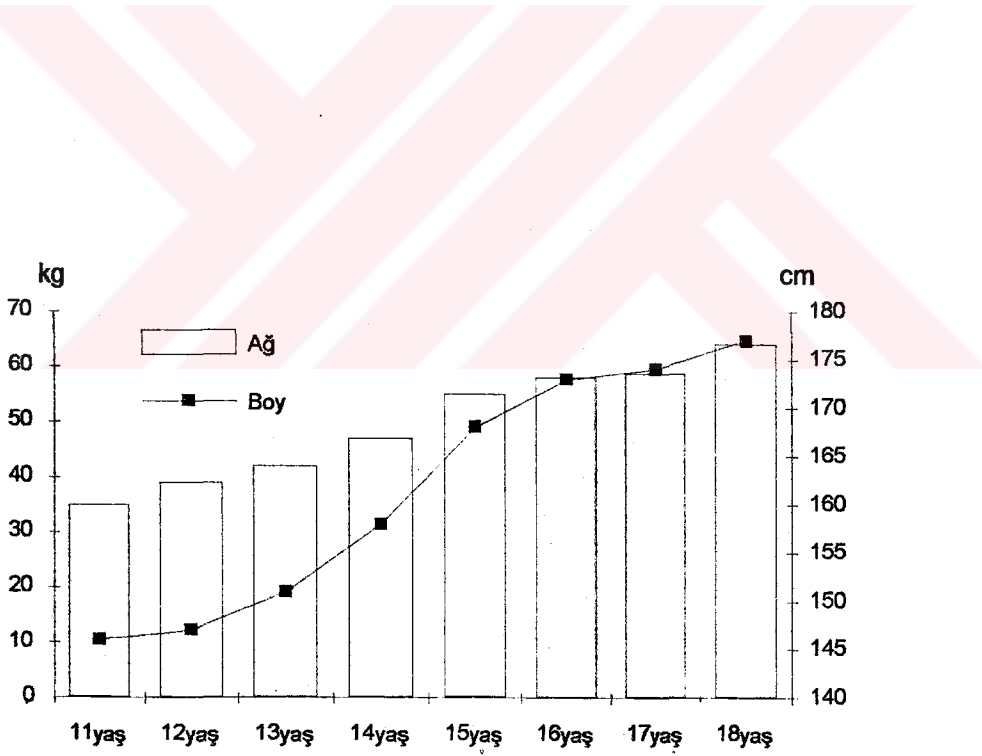
Pubik kıllanma evresi	PH 2	PH 3	PH 4	PH 5	TOP
Toplam olgu sayısı	110	131	102	183	526
Jinekomastili olgu sayısı (yüzdesi)	13 (%11.8)	17 (%13)	14 (13.7)	8 (%4.4)	52 (%9.9)



Şekil 12: Araştırılan populasyonda jinekomastili olguların pubik kıllanma evresine göre dağılımı

Tablo 17: Yaş gruplarına göre areola ve nipple çaplarının dağılımı

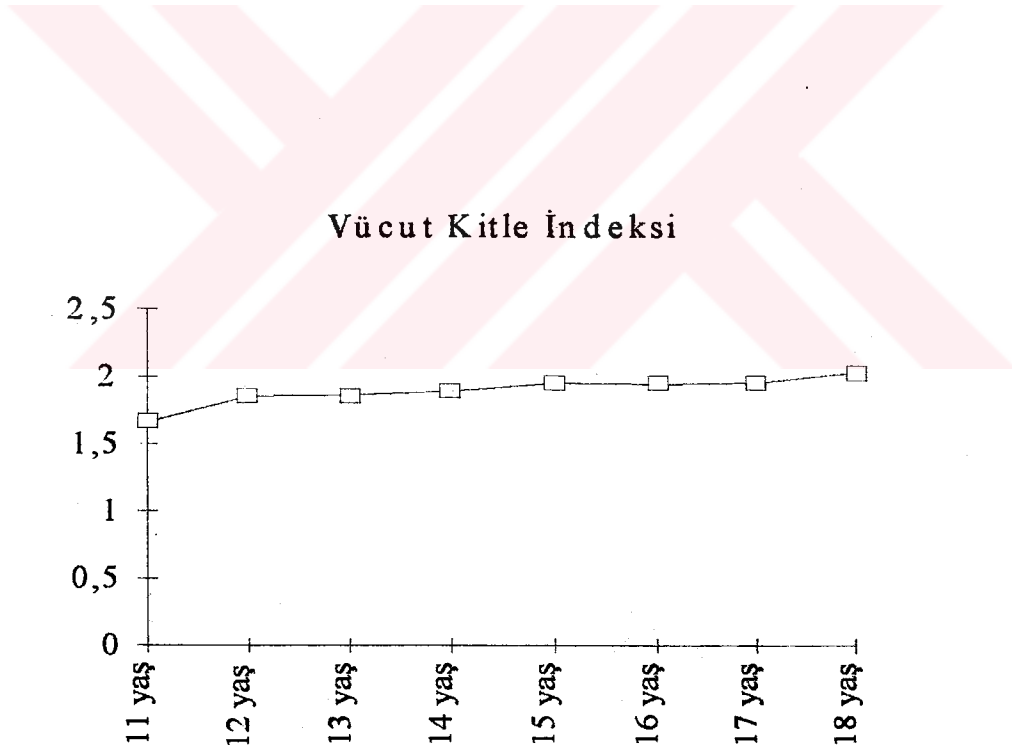
YAŞ	AĞIRLIK (kg)		BOY (cm)	
	ortalama +Standart hata	Standart Sapma	ortalama +Standart hata	Standart sapma
11 yaş	35 + 1.06	5.50	146 + 3.86	20.06
12 yaş	39.5 + 1.15	8.67	147 + 1.10	8.29
13 yaş	42 + 1.01	8.34	152.5 + 2.2	17.19
14 yaş	47 + 1.01	9.67	158 + 1.13	10.82
15 yaş	55 + 1.07	9.65	168 + 1.03	9.27
16 yaş	58 + 0.85	7.94	173 + 0.78	7.94
17 yaş	59 + 1.01	7.82	174 + 0.93	7.82
18 yaş	64 + 1.37	7.62	177 + 1.15	6.38
ORTALAMA	51		163.3	



Şekil 13: Araştırılan populasyonun yaşlara göre ağırlık ve boy ortalamalarının dağılımı

Tablo 13: Olguların vücut kitle indekslerinin yaşlara göre dağılımı

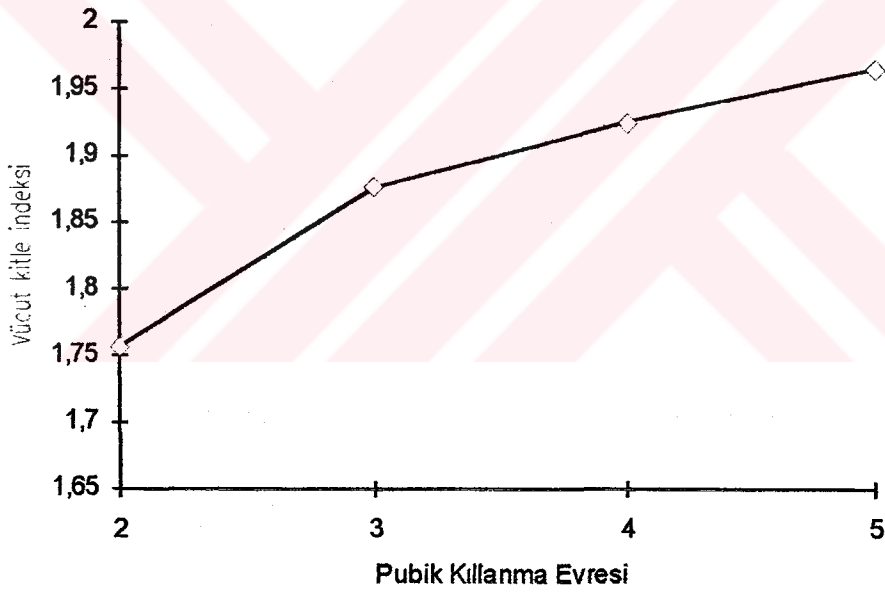
Yaş	Vücut kitle indeksi (x1000) + Standart hata	Standart sapma
11 yaş	1.69 + 0.058	0.302
12 yaş	1.81 + 0.039	0.294
13 yaş	1.82 + 0.037	0.274
14 yaş	1.87 + 0.026	0.248
15 yaş	1.93 + 0.027	0.246
16 yaş	1.94 + 0.023	0.236
17 yaş	1.94 + 0.026	0.218
18 yaş	2.03 + 0.044	0.247
ORTALAMA	1.89	



Şekil 14: Çalışılan popülasyonun vücut kitle indekslerinin yaşlara göre dağılımı

Tablo 14: Pubik kıllanma evresine göre vücut kitle indeksleri

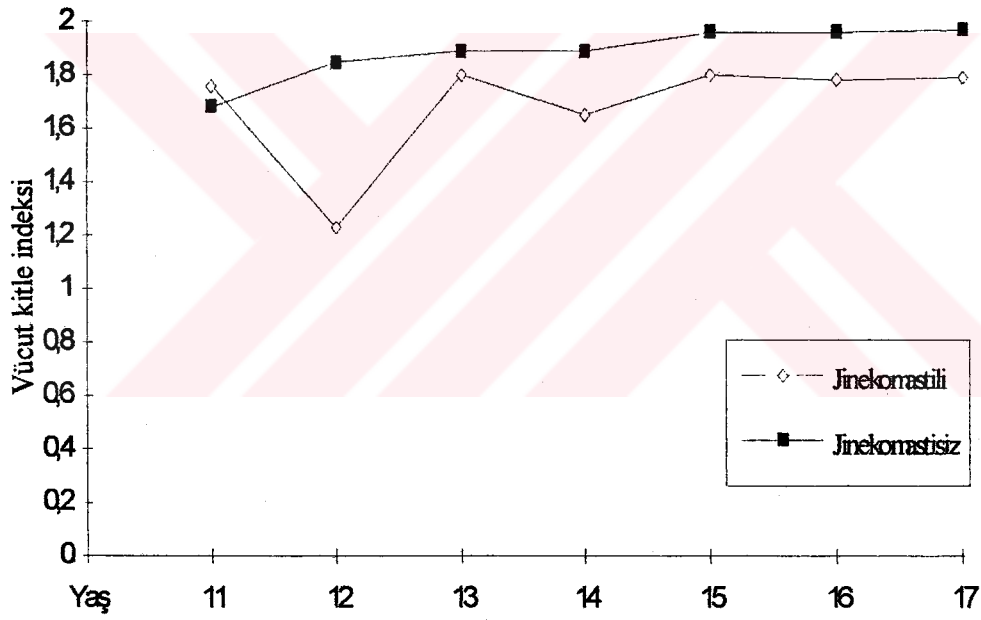
Pubik Kıllanma Evresi	Vücut kitle indeksi
2	1.757
3	1.876
4	1.925
5	1.965



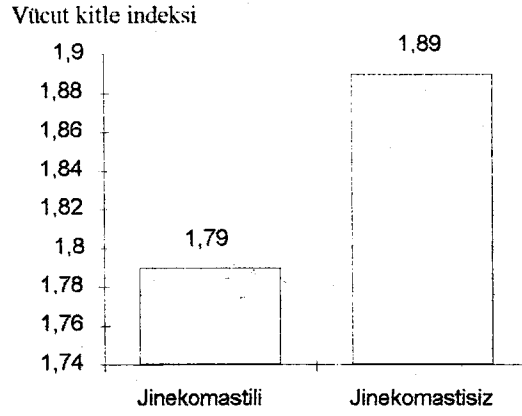
Şekil 15: Pubik kıllanma evresine göre vücut kitle indeksleri

Tablo 15: Jinekomastili ve jinekomastisiz olguların yaşlar göre ortalama vücut kitle indeksleri

Yaş	Jinekomastili	Jinekomastisiz
11	1.76	1.68
12	1.23	1.85
13	1.8	1.89
14	1.65	1.89
15	1.8	1.96
16	1.78	1.96
17	1.79	1.97
ORT	1.79	1.90



Şekil 16: Yaşlara göre jinekomastili ve jinekomastisiz adolesanların vücut kitle indekslerinin dağılımı



Şekil 17: Jinekomastili olguların vücut kitle indekslerinin genel ortalamaya göre jinekomastisiz olgular ile karşılaştırılması

Tablo 16: Pubertal jinekomasti ile ilgili antropometrik parametreler

Parametreler	Jinekomastili olgular (n=52)	Jinekomastisiz olgular (n=474)	<i>P</i> *
Yaş (yıl)	14.26 ± 1.46	15.02 ± 1.91	0.006** (<0.01)
Ağırlık (kg)	45.11 ± 6.44	51.89 ± 12.3	0.008** (<0.01)
Boy (cm)	158.3 ± 10.74	163.95 ± 15.1	0.008** (<0.01)
Vücut kitle indeksi (kg/cm ² x10 ³)	1.794 ± 0.157	1.895 ± 0.257	0.006** (<0.01)

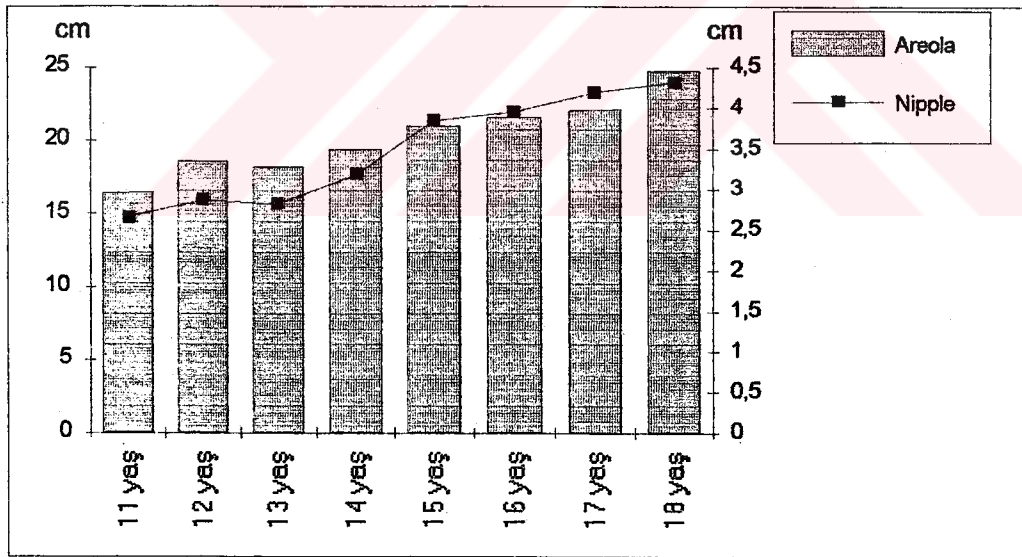
Değerler ortalama ± SD (standart sapma) şeklinde gösterildi.

*Eşleşmemiş t testi kullanıldı.

** Gruplar arası fark istatistiksel olarak önemlidir.

Tablo 17: Yaş gruplarına göre Areola ve nipple çaplarının dağılımı

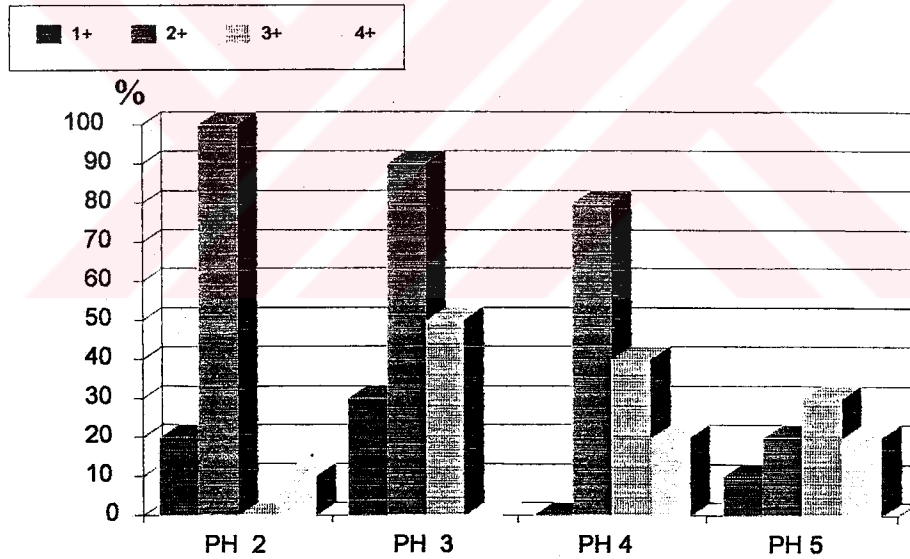
YAŞ	Areola (mm) ± standart hata	Standart Sapma	Nipple (mm)± Standart hata	Standart Sapma
11 yaş	16.5 ± 0.47	2.46	2.72 ± 0.13	0.68
12 yaş	18.6 ± 0.48	3.59	2.86 ± 0.13	0.95
13 yaş	18.2 ± 0.53	4.06	2.82 ± 0.11	0.81
14 yaş	19.4 ± 0.35	3.36	3.19 ± 0.10	0.96
15 yaş	20.9 ± 0.40	3.62	3.85 ± 0.14	1.26
16 yaş	21.6 ± 0.38	3.97	3.96 ± 0.10	1.06
17 yaş	22.2 ± 0.44	4.13	4.20 ± 0.12	1.00
18 yaş	24.8 ± 0.68	3.79	4.33 ± 0.16	0.87
ORTALAMA	20,41		3,55	



Şekil 18: Araştırılan populasyonda yaş gruplarına göre areole ve nipple çapları

Tablo 18: Jinekomastili olgularda subareolar nodülün derecelendirilmesi ve pubik kıllanma evrelerine göre dağılımı

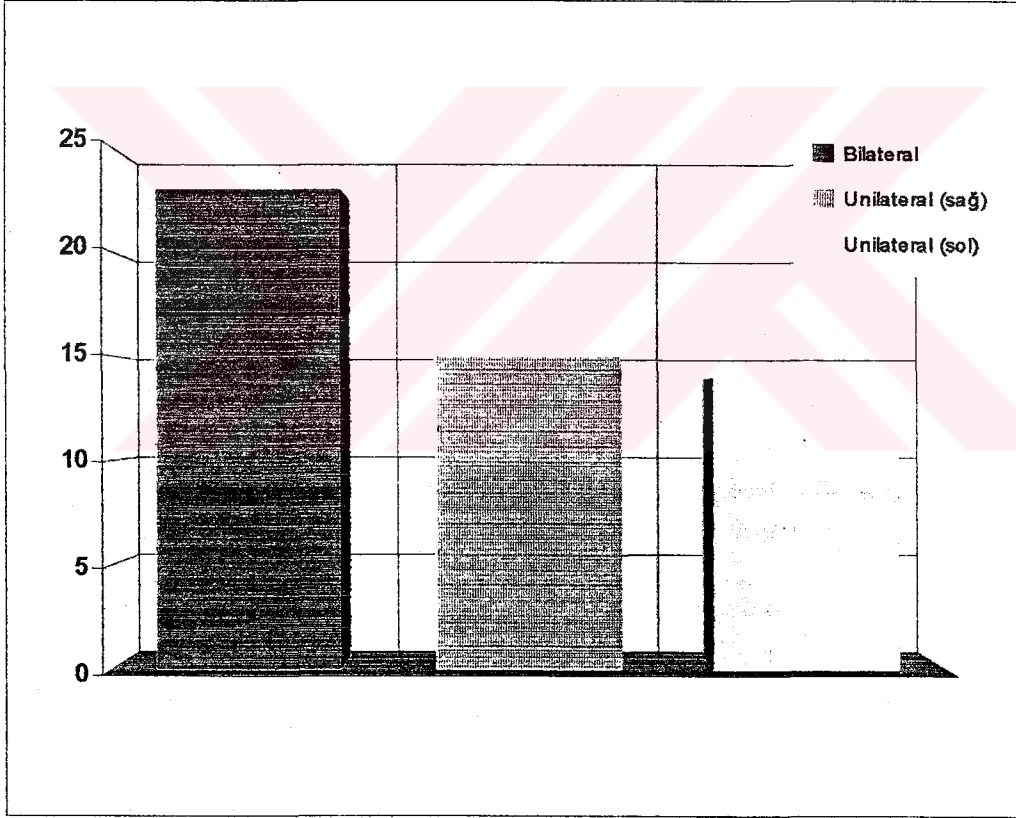
Pubik Kıllanma Evresi	1+	2+	3+	4+
PH 2	2	10	0	1
PH 3	3	9	5	0
PH 4	0	8	4	2
PH 5	1	2	3	2
Toplam	6	29	12	5



Şekil 19: Jinekomastili olguların subareolar nodül büyüklüklerinin pubik kıllanma evresine göre dağılımı

Tablo 19: Bilateral ve unilateral jinekomastili olguların dağılımı

Jinekomasti	Unilateral (sağ)	Unilateral (sol)	Bilateral
Olgu Sayısı (%)	15 (%28.9)	14 (%26.9)	23 (%44.2)



Şekil 20: Jinekomastili olguların bilateral ve unilateral dağılımı

Tablo 20: Jinekomastili olguların serum hormon sonuçları

Olgu No.	Yaş yıl	PH evre	FSH mlU/ml	LH mlU/ml	PRL ng/ml	PRG ng/ml	DHEA-S µg/dl	E2 pg/ml	T ng/dl	E2/T x100	E2/DHEA-S x100
1	11.0	2	1,1	1,3	8,4	0,67	70,6	38,2	355,8	6,08	8,05
2	15.0	2	2,2	0,88	1,4	0,15	15,4	39,6	240	27,0	9,45
3	14.0	2	0,84	0,7	3,8	0,48	76,3	12	46,2	10,4	9,60
4	14.0	2	1,1	0,7	34,9	0,54	167	21,5	81,5	32,4	9,73
5	12,5	2	0,17	0,7	5,1	0,71	89,7	45,9	25,2	8,65	9,84
6	13.0	2	0,33	0,7	4,1	0,22	284	55,4	80,0	52,2	12,00
7	11,5	2	2,2	0,7	6,8	0,89	100	12	23,0	12,2	12,48
8	12.0	2	1,8	1,1	6,9	0,47	150	14,6	45,0	7,45	12,66
9	12.0	2	4,9	0,72	12,1	0,09	125	27,1	74,0	26,4	12,87
10	14.0	3	0,75	0,7	5,5	1,1	149	12	197,4	17,1	12,88
11	14.0	3	6,3	2,9	20,0	0,73	94,8	12	161,1	26,0	15,73
12	14,5	3	0,51	0,7	11,8	0,88	122	12	138,8	69,3	19,51
13	14.0	3	0,48	0,7	4,9	0,38	46,1	15	30,9	36,6	21,68
14	12,5	3	2,8	1,7	4,5	0,69	114	27,8	54,1	51,4	24,39
15	12,5	3	0,43	0,7	3,0	0,13	84,4	54	100,2	171	29,90
16	13,5	3	1,2	1,1	6,6	0,05	103	30,8	18,0	48,5	32,54
17	13,5	4	1,4	0,7	11,3	0,4	53	21,4	224,4	9,54	40,38
18	15.0	4	12	0,7	28,3	0,77	125	12	115,7	12,8	41,42
19	14.0	4	1,0	0,7	8,2	0,8	113	14,1	115,5	182	51,17
20	15,5	4	1,7	0,7	5,1	0,45	61,8	25,6	200,6	10,7	54,11
21	14.0	4	0,51	0,7	3,7	0,85	93,2	12	70,0	9,74	56,78
22	15.0	4	2,4	2,0	12,5	0,43	16,3	60,5	281	53,9	63,98
23	15.0	4	1,1	0,7	15,8	0,31	17,6	55,5	128,7	77,2	82,01
24	15.0	4	3,8	0,7	7,7	0,05	99,3	115	79,4	145	115,8
25	16.0	4	2,6	0,99	10,7	0,18	28,7	59	23,1	32,2	120,7
26	16,5	5	0,99	0,7	4,2	0,82	127	12	44,4	156	156,7
27	16,5	5	2,8	2,1	5,5	0,19	54,7	66	205	255	205,6
28	15,5	5	0,61	0,72	9,2	0,17	139	114	147,7	16,5	257,1
29	16.0	5	3,0	1,0	15,8	0,18	93,2	146	93,7	43,1	315,3
30	16,5	5	5,6	1,5	10,5	0,44	59	33,5	344	21,5	371,2
ORT	14,1	3,3	2,2	1,0	9,61	0,47	95,74	39,2	124,8	54,3	72,9

Tablo 21: Kontrol olgularının serum hormon sonuçları

Olgu no.	Yaş yıl	PH evre	DHEA-S µg/dl	E2 pg/ml	T ng/dl	E2/T x100	E2/DHEA-S x100
1	12	2	28,1	15,2	123	84,9	67,76
2	13	3	114	12	63,2	46,3	31,92
3	13	2	87	17,1	66	45,5	22,54
4	13	3	101	16,1	67,9	66,5	13,81
5	13	2	26,9	14,6	72	19	10,53
6	13	3	32,4	12	199	25,9	19,66
7	13	4	137	14,8	287,6	23,7	15,94
8	14	3	97,6	22	48,4	20,3	54,28
9	14	2	260	35,9	54	17,1	7,214
10	14	3	112	12	105	18,1	95,98
11	14	4	177	12	257,7	11,4	10,71
12	14	4	128	12	389,9	12,4	54,09
13	14	4	39,7	26,9	31,7	26,4	39,47
14	14	4	61,4	19,6	42,3	6,03	37,04
15	15	4	201	14,5	85	4,66	6,78
16	15	4	17,4	16,7	92,5	5,15	10,8
17	15	4	94,5	37,3	141,5	12,5	48,42
18	15	5	79,3	38,4	306,4	11	38,66
19	16	5	98,3	38	345,5	3,08	9,375
20	16	5	70	38	442,3	8,59	54,29
ORT	14	3,5	98,1	21,3	161,1	23,4	32,46

Tablo 22: Jinekomastili ve kontrol olgularında çalışılan hormonal parametrelerin karşılaştırılması

Parametreler	Jinekomastili olgular (n=30)	Kontrol olguları (n=20)	P*
Yaş (yıl)	14.13 ± 1.53	14.0 ± 1.08	0.636 (>0.05)
Pubik kıllanma evresi (PH)	3.33 ± 1.09	3.5 ± 1.00	0.578 (>0.05)
Testosteron (ng/dl)	124.8 ± 94.1	161.1 ± 129	0.428 (>0.05)
Östradiol (pg/ml)	39.2 ± 34.26	21.26 ± 10.3	0.117 (>0.05)
DHEA-S (µg/dl)	95.7 ± 54	98.13 ± 61.9	0.961 (>0.05)
Östradiol/testosteron (x10 ²)	54.3 ± 63	23.4 ± 21.66	0.043** (<0.05)
Östradiol/DHEA-S (x10 ²)	72.9 ± 96	32.46 ± 24.3	0.294 (>0.05)

Değerler ortalama ± SD (standart sapma) olarak gösterildi.

*Mann-Whitney U testi ile analiz edildi.

** Jinekomastili ve kontrol grupları arası fark istatistiksel olarak önemli

V. TARTIŞMA

Çeşitli yaş ve pubertal dönemlerde yapılan bu cross-sectional çalışmamızda 11-18 yaşları arasındaki 526 erkek çocukta pubertal jinekomasti tüm olguların % 9.9' u olarak saptandı. Öyküde geçirilmiş jinekomasti olguları eklendiğinde pubertal jinekomasti insidansı % 41 olarak bulundu. Araştırılan olgularda en fazla jinekomastili olgu 14 yaş grubunda olguların % 16.5' unda ve PH 4 evresinde olguların % 13.7' sinde saptandı (Tablo 9,10,11 ve Şekil 8, 9,10,11,12). Çalışmamızdaki insidans verileri literatür verileri ile uyumlu bulundu.

Neyzi ve ark. (24) 1975' de İstanbul' da 1530 okul çocuğunda pubertal jinekomasti insidansını % 7 olarak bulmuşlar ve sosyoekonomik gruplar arasında fark olmadığını rapor etmişlerdir. Güvenç ve ark. (88) 1989 'da Ankara' da 10-16 yaşlar arası 646 erkek adolesanda insidansı % 34.6, 14. yaşta ve pubertal evre 4' de sırasıyla pik insidansı % 61.1 ve % 60.2 saptamışlardır. Yenioğlu ve ark. (89) 1994 yılında Elazığ ilinde 462 adolesanda yaptığı çalışmada pubertal jinekomasti' ye olguların % 10.9 'unda rastlandığını rapor etmişlerdir. Türkiye'de puberte çağındaki çocuklarda jinekomastinin sıklığı bu konudaki çalışmaların azlığı nedeni ile tam olarak açığa konamamıştır.

Nydick ve ark. (21) 1890 erkek adolesanda jinekomastinin toplam insidansını % 38.7 ve 14-14.5 yaşta pik insidansı % 64.6 gibi yüksek bir değerde bulmuşlardır. Adolesan erkek çocuklarda seksüel gelişimin genel bir taraması sırasında saptanacak kadar belirgin jinekomasti % 10' dan daha az rapor edilmiştir (21,22,23,24). Lee (4) yaptığı longitudinal çalışmada jinekomasti prevalansını % 67 olarak saptamıştır. Biro ve ark. (25) longitudinal olarak izledikleri 377 adolesanda jinekomasti prevalansını % 48.5, Bauduceau ve ark. (22) 488 olguda insidansı % 40 ve Biro ve Ark. (25) 377 çocukta prevalansı % 48.5 olarak bildirmişlerdir.

Çalışma grubumuzda jinekomastili olguların % 44.2' si bilateral, % 56.2' si unilateraldir. Unilateral jinekomastililerde sıklık yönünden sağ (% 28.9) ile sol meme (% 26.9) arasında fark yoktu (Tablo 19, Şekil 20). Nydick ve ark. (21) çalışmasında % 15' i sağda, % 8' i de solda olmak üzere % 23 unilateral, Güvenç ve ark. (88) serilerinde % 19.6 unilateral, Yenioğlu ve ark. (89) ise serilerinde sağda % 27, solda % 21 olmak üzere %48 unilateral jinekomasti görüldüğünü rapor etmişlerdir. Verilerimiz literatürde Yenioğlu ve ark.'nın (89) verileri ile uyumlu idi. Verilerimizdeki unilateral olguların çokluğu çalışmanın cross-sectional olması ve unilateral jinekomastinin bilateral jinekomastinin

gelişiminin bir evresinde görülmesi ile açıklanabilir, bu durum longitudinal izlemlerle ayırtedilebilir (18).

Olgularımızda en fazla 2+ derece jinekomasti gözlemlendi (% 55,7). 3+ ve 4+ derecedekiler % 32,7 olarak gözlemlendi. 1+ ve 2+ büyüklüklerdeki jinekomasti PH 2 ve PH 3 evresinde sık gözlenmesine karşın (% 78.6), 3+ ve 4+ derecedeki jinekomasti daha çok PH 4 ve PH 5 evresinde bulundu (% 63.3) (Tablo18, Şekil 19). Yalnız 5 olguda nodül çapı 3 cm' den büyüktü. Verilerimiz literatür verileri ile uyumlu bulundu. Güvenç ve ark.'nın (88) serilerinde olguların % 56.2'si 2+ derece büyüklükte, Yenioğlu ve ark. (89) serilerinde olguların % 77'sinin 1+ ve 2+ derece arasında değişirken, % 23 olgunun 3+ ve 4+ derecede olduğunu rapor etmişlerdir.

Çalışmamızda jinekomastinin antropometrik ilişkisini değerlendirmek amacıyla; 526 olguluk serimizdeki jinekomastili 52 olgu ile Türk çocuklarının büyüme eğrilerine (90) göre yaşına uygun ağırlık ve boyda olan jinekomastisiz 474 olgunun yaş, ağırlık, boy ve vücut kitle (quetelet) indeksleri karşılaştırıldı. Yaş, ağırlık, boy ve vücut kitle indekslerinin herbirinin ortalamaları jinekomastili grupta jinekomastisiz gruba göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$). Jinekomastili olguların ağırlık ortalaması 45.1 kg iken jinekomastisizlerin 51.9 kg ($p<0.05$); boy ortalaması 158.3 cm' ye karşılık 163.9 cm ($p<0.05$); vücut kitle (quetelet) indeks ortalaması 1.79' e karşılık 1.89 gözlemlendi ($p<0.05$). Ortalamaların farklılığı istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 13,14,15,16 ve Şekil 14,15,16,17). Sonuçta Jinekomastili çocuklar yaşca daha küçük, kısa boylu, daha düşük ağırlıklı ve daha düşük vücut kitle indeksine sahiptiler. Verilerimiz Biro ve ark.'nın (25), Yenioğlu (89) ve ark.'nın verileri ile uyumlu bulundu.

Biro ve ark. (25) longitudinal çalışmasında jinekomasti oluşan olguların jinekomasti sırasında ve oluşumdan 6 ay önce ölçtükleri yaş, ağırlık, boy ve vücut kitle (quetelet) indekslerinin ortalamalarını, karşılaştırdıkları kontrol olgularına göre belirgin derecede düşük gözlemişlerdir (Tablo 23). Yenioğlu ve ark. (89) yaş, ağırlık ve boy ortalamaları yönünden karşılaştırdığı gruplarda jinekomastili grupta herbirini düşük gözlemiş, ancak yalnız ortalama ağırlığı istatistiksel olarak anlamlı düşük bulmuşlardır (50.8 kg' a karşı 46.9 kg, $P<0.05$).

Tablo 23: Pubertal jinekomasti ile ilgili faktörlerin ortalamalarının karşılaştırılması

Faktör	Bulgularımız			Biro ve ark. (25)		
	Jinekomasti grubu (n=52)	Kontrol grubu (n=474)	p*	Jinekomasti grubu (n=137)	Kontrol grubu (n=137)	p*
Yaş (yıl)	14.26	15.02	0.006** p<0.01	13.86	14.56	0.0001** p<0.001
Ağırlık (kg)	45.11	51.89	0.008** p<0.01	54.42	60.74	0.0001** p<0.001
Boy (cm)	158.3	163.9	0.008** p<0.01	163.1	167.6	0.0001** p<0.001
Vücut kitle indeksi	1.79	1.90	0.006** p<0.01	2.02	2.13	0.0078** p<0.01

*Eşleşmiş t testi ile analiz edildi.

** Jinekomastili ve jinekomastisiz gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli

Çalışmamızda 30 jinekomastili olgunun ortalama serum östradiol, testosteron, DHEA-S düzeyleri ve östradiol/testosteron, östradiol /DHEA-S oranları 20 kontrol olgusunun sonuçları ile karşılaştırıldı (Tablo 20,21,22). Amaç jinekomastili adolesan erkeklerde östrojenlerle testiküler ve adrenal androjenler arasındaki ilişkiyi etyolojik açıdan değerlendirmektir. Jinekomastili grupta ortalama serum testosteron düzeyi daha düşük (124.8 ng/dl' ye karşılık 161.1 ng/dl), ortalama serum östradiol düzeyi daha yüksekti (39.2 pg/ml' ye karşı 21.26 pg/ml). Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Ortalama DHEA-S düzeyleri benzerdi (95.7 µg/dl 'ye karşılık 98.1 µg/dl). Ortalama östradiol/testosteron oranı jinekomastili grupta kontrol grubuna göre belirgin derecede yükselmişti (54.3'e karşı 23.4, P<0.05). Farklı pubertal evrelerdeki jinekomastili ve kontrol olgularında östradiol/testosteron oranının değerlendirilmesi yönünden olgu sayısı yetersiz bulundu. Ortalama östradiol/DHEA-S oranı jinekomastili grupta yüksekti (72.9' a karşılık 32.46), ancak istatistiksel olarak önemsiz bulundu (p>0.05). Bununla birlikte biz çoğu hormonda istatistiksel anlamları olmayan ancak biyolojik önemi olabilecek farklılıklar bulduk. Jinekomastili çocuklarda hormon düzeyleri ve oranlarındaki artışı göstermek için longitudinal değerlendirme cross-sectional analizden daha duyarlıdır. Verilerimiz La Franchi ve ark. (3), Lee ve ark. (4), Large ve Anderson (40) ve Aritaki' nin (94) verileri ile uyumlu bulundu.

Pubertal jinekomastinin patofizyolojisi bilinmemektedir. Artmış serum östrojenleri, östrojen/testosteron veya östrojen /androjen oranları muhtemel

neden olarak vurgulanmış, ancak bütün hastalarda gösterilememiştir. Ayrıca östrojenlere artmış meme duyarlılığı veya androjenlerin östrojenlere artmış çevrilimi (aromatizasyon) neden olarak düşünülmektedir (2). Bullard ve ark. (31) jinekomastili 8 olguda (5'i adolesan, ikisi 43 ve 57 yaşlarında erkek) 5 kontrol olgusu ile karşılaştırıldıklarında pubik deri fibroblastlarında aromataz aktivitesinin arttığını bildirmişlerdir. Bu sonuç hedef hücre bölgelerinde östrojen oluşumunun arttığını düşündürür.

Bazı araştırmacılar jinekomastinin başlangıcı sırasında plazma östrodiolunda kısa dönem yükselme göstermiş olmalarına karşın, pubertal jinekomastide östrodiol ve östronda belirgin yükselmeyi gözlememişlerdir (3,4,5,34,38,40,65,91,92).

Bauduceau ve ark. (22) çalıştıkları 488 jinekomastili adolesanda ortalama testosteron düzeyini kontrol grubuna göre düşük bulmuşlardır. Villalpando ve ark. (93) jinekomastili hastalarda testosteron / dihidrotestosteron oranını 5-15.4, kontrol grubunda ise 0.42-2.22 bulmuşlardır. Jinekomastide 5-alfa redüktazın enzimatik bir blokajının olup olmadığı ve dihidrotestosterondaki bir azalmanın östrojenin aktivitesini baskılayıp baskılamadığı araştırma konusudur. Ancak genelde jinekomastili adolesanlarda testosteron değerleri yönünden bir farklılık bulunamamıştır (5,92).

LaFranchi ve ark. (3) bir endokrinoloji kliniğinde değerlendirdikleri 16 jinekomasti olgusunun 11' inde yükselmiş östrojen/testosteron oranı bulmuşlardır. Large ve Anderson (40) jinekomastili ve gecikmiş puberteli erkek olgularda östradiol ve östron düzeylerini öğleden sonra ve akşam saatlerinde testosteron düzeylerine göre hafifçe yüksek bulmuşlar; jinekomastili olgularda belirgin bir östrojen/testosteron oranı yüksekliği saptamışlardır. Lee (4) 29 adolesanda jinekomastinin başlangıcında serum östradiol düzeylerinin artmış olduğunu, ancak bu artışın testosteronda gözlenmediğini böylece östrojen/testosteron oranının 120/1' den 154/1' e arttığını bildirmişlerdir. Aritaki ve ark. (94) persistan pubertal makromastili adolesanlarda östrojen/testosteron oranlarını yükselmiş bulmuşlardır.

Moore ve ark. (5) prospektif olarak her 6 ayda bir izledikleri bir grup adolesan grubunda 30 jinekomastili adolesan ile 24 kontrol olgusunu hormonal analizlerine göre karşılaştırdıklarında östradiol/testosteron oranında belirgin fark bulamamışlardır. Ancak puberte süresince östron veya östradiol/DHEA-S oranını jinekomasti grubunda prepubertal ve puberte sırasında belirgin derecede daha yüksek bulmuşlardır. DHEA ve DHEA-S' in adrenal orjinli olması ve adrenal androjenlerin periferal olarak östron ve östradiole çevrilmesi sonucu adolesan erkek çocuklarda adrenal androjen azalması ve/veya DHEA-S 'in

östrojene dönüşümünün artması gündüz testosteron salınmasının düşük olduğu hayatın bir döneminde östrojenlerin meme dokusuna duyarlılığını artırarak pubertal jinekomastiye neden olabilir

Biro ve ark. (25) çalışmalarında ortalama serum testosteron, östradiol, DHEA-S düzeyleri ve östradiol/testosteron, östradiol/DHEA-S oranları yönünden jinekomastili grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak belirgin fark bulamamışlardır . Yalnız serbest testosteron düzeylerini hem jinekomasti başlangıcında hem de jinekomasti başlangıcından 6 ay önce belirgin derecede düşük bulmuştur. TEBG düzeylerini her iki zamanda da belirgin derecede daha düşük saptamışlardır. Düşük TEBG jinekomastililerde bağlanmamış östrojen düzeylerinin yükselmesine neden olur (Tablo 24). Knorr ve Bidlingmaier (2) jinekomastili 37 adolesanda östrojen/androjen oranları arasında bir farklılık saptamamışlardır.

Tablo 24: Jinekomastili adolesanlarla ilgili faktörlerin ortalamalarının karşılaştırılması

Faktörler	Bulgularımız			Biro ve ark. (25)		
	Jinekomasti grubu (n=30)	Kontrol grubu (n=20)	P*	Jinekomasti grubu (n=116)	Kontrol grubu (n=116)	P#
T	124.8 (ng/dl)	161.1 (ng/dl)	0.636 p>0.05	11.4 (nmol/L)	12.3 (nmol/L)	0.239 p>0.05
E2	39.2 (pg/ml)	21.26 (pg/ml)	0.117 p>0.05	115 (pmol/L)	132.1 (pmol/L)	0.062 p>0.05
DHEA-S	95.7 (µg/dl)	98.13 (µg/dl)	0.961 p>0.05	4.67 (nmol/L)	4.81 (nmol/L)	0.695 p>0.05
E2/T	54.3 (x10 ⁻²)	23.4 (x10 ⁻²)	0.043** p<0.05	12.4 (x10 ⁻²)	12 (x10 ⁻²)	0.756 p>0.05
E2/DHEA-S	72.9 (x10 ⁻²)	32.46 (x10 ⁻²)	0.294 p>0.05	2.35 (x10 ⁻⁵)	2.12 (x10 ⁻⁵)	0.304 p>0.05

* Mann-Whitney U testi ile analiz edildi.

Eşleşmiş t testi ile analiz edilmiştir.

** Jinekomasti ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak önemli

Çalışmamızda jinekomastili grubun FSH, LH ve prolaktin düzeylerinde normal değerlerden sapmalar gözlemedik. Verilerimizin çoğu literatür verileri ile uyumlu bulundu. Aynı pubertal evrede jinekomastili ve jinekomastisiz çocuklarda LH, FSH ve prolaktin düzeylerinde fark yoktur (5,95,96). Ancak Butenandt (97) 23 pubertal jinekomastili adolesanda hiperprolaktinemi yokluğuna karşın, ortalama prolaktin düzeyini kontrol grubuna göre daha

yüksek bulmuştur (10,1 ng/ml' ye karşı 6,2 ng/ml). Lee ve Moore (4,5) jinekomastili olgularda jinekomasti başlamadan önce prolaktin düzeylerini kontrol olgularına göre daha yüksek bulmuştur, ancak jinekomasti gelişiminden sonra azalma saptamışlardır. Large (98) 24 saatlik ortalama prolaktin düzeyini jinekomastili çocuklarda daha yüksek saptamıştır. Kazuo ve ark. (99) pubertal jinekomastide plazma prolaktin bazal konsantrasyonunu kontrol olguları ile karşılaştırıldıklarında daha yüksek bulmuşlar ve sentetik TRH' a karşı prolaktin yanıtını artmış saptamışlardır. Koloğlu ve ark. (100) bazal prolaktin değerlerini yüksek bulmalarına karşın TRH stimülasyon test sonucunu normal bulmuşlardır. Prolaktinin jinekomasti geliştiği sırada meme dokusunun büyümesinden sorumlu olduğuna dair bir delil yoktur, ancak prolaktin ve östrojenlerin prepubertal yüksekliği ve adrenal androjenlerin daha düşük düzeyleri puberte döneminde östrojenlerin meme dokusuna duyarlılığın artışında rol oynayabilir (18). Ganina ve ark. (101) jinekomastinin çeşitli formlarında beta-kazein gen ekspresyonunu meme epitelinde saptamışlar ve prolaktin düzeyi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda jinekomastili grubun progesteron düzeylerini normal değerler içinde gözledik. La Franchi (3) çalışmasında progesteronun yükselmiş düzeylerini göstermesine karşın, Moore ve ark. (5) böyle bir yükselmeyi saptamamışlardır.

Lee ve ark. (102) pubertal jinekomastili erkeklerde meme dokusu östrojen ve progesteron reseptör düzeylerine yönelik yaptıkları çalışmalarda bu reseptörlerin sayısında artış saptamamışlardır. Eil ve ark. (103) plazma seks hormon düzeyleri normal olan 12 pubertal jinekomastili erkekte areolar ve pubik deri fibroblast kültürlerinde androjen reseptör miktarını ve bağlama affinitesini kontrol olgular ile karşılaştırıldıklarında farklılık saptamamışlardır. Zhou ve ark. (104) çalıştıkları 13 jinekomastili çocukta lökositlerde östrojen reseptör düzeylerini artmış buldular. Doku reseptör düzeylerindeki anormalliklerin pubertal jinekomastide rolü gösterilememiştir.

VI. SONUÇLAR

1. Pubertal jinekomasti insidansı fizik gelişmeleri normal sınırlar içinde olan Elazığ erkek çocuklarında 526 erkek olgunun 216' sında % 41 ve kesitsel olarak muayene ile saptanan jinekomasti oranı ise 526 olgunun 52' sinde % 9.9 olarak bulundu. Araştırılan olgularda en fazla olgu 14. yaşta (% 16.5) ve 4. pubik kıllanma evresinde (% 13.7) saptandı. İnsidans verileri ülkemiz ve yurt dışı literatür verileri ile uyumlu bulundu.

2. Jinekomasti olgularının %44.2' si bilateral, % 56.2' si unilateraldi. Unilateralde sağ (% 28.9) ile sol meme (% 26.9) arasında fark gözlenmedi. Bu verilerin ülkemiz literatür verilerine yakın olduğu gözlemlendi.

3. Olgularımızın çoğunda (% 67.3) jinekomasti derecesi 1+ ve 2+ derece bulundu. 5 olgu dışında hepsi 3 cm' den küçüktü.

4. Jinekomastili olguların ortalama antropometrik verileri (yaş, ağırlık, boy ve vücut kitle indeksleri) jinekomastisiz olgulara göre belirgin derecede düşük bulundu ($P<0.05$). Bu veriler yurt dışı literatür verileri ile uyumlu bulundu.

5. 30 Jinekomastili ve 20 kontrol olgusunda serum DHEA-S, testosteron, ve östradiol düzeyleri çalışıldı. Jinekomastili grupta kontrol grubuna göre ortalama östradiol/testosteron oranı belirgin derecede yüksek bulundu ($P<0.05$). Jinekomastili olgularda kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında ortalama serum östradiol, testosteron düzeyleri ve östradiol/DHEA-S oranında istatistiksel anlamı olmayan ancak biyolojik önemi olabilecek farklılıklar belirlendi ($P>0.05$). Ortalama testosteron düzeyinde düşme, östrojen düzeyinde yükselme saptandı. Ortalama DHEA-S düzeyleri benzerdi. Bu veriler birçok yurtdışı verilerine benzer bulundu.

VII. ÖZET

Pubertal jinekomasti Nisan ve Haziran 1995 tarihleri arasında Elazığ il merkezinde bulunan ortaokul ve lise düzeyindeki 5 okulda, rastgele yöntemle seçilen, yaşları 11-18 yıl arasında değişen puberte dönemindeki sağlıklı 526 erkek çocukta cross-sectional olarak araştırıldı.

Elazığ erkek çocuklarında anamnez ve muayene ile saptanan pubertal jinekomasti insidansı % 41 ve kesitsel olarak muayene ile saptanan jinekomasti sıklığı % 9.9 olarak bulundu. Araştırılan olgularda en fazla olgu 14 yaş grubunda (%16.5) ve 4. pubik kıllanma evresinde (% 13.7) saptandı.

Jinekomastili olguların ortalama antropometrik verileri (yaş, ağırlık, boy ve vücut kitle indeksleri) jinekomastisiz olgulara göre belirgin derecede düşük bulundu.

30 Jinekomastili ve 20 kontrol olgusunda serum DHEA-S, testosteron, östradiol hormon düzeylerine çalışıldı. Jinekomastili grupta kontrol grubuna göre ortalama östradiol/testosteron oranı belirgin derecede yüksek bulundu. Jinekomastili olgularda ortalama serum östradiol, testosteron düzeyleri ve östradiol/DHEA-S oranında istatistiksel anlamı olmayan ancak biyolojik önemi olabilecek farklılıklar belirlendi. Ortalama testosteron düzeyinde düşme, östrojen düzeyinde yükselme saptandı. Bu veriler birçok yurtdışı verileri ile karşılaştırıldı.

VIII. KAYNAKLAR

1. Girard J. Endocrine diagnosis in puberty, pathophysiologic bases. *Ther Umsch* 1994; 51:293-304.
2. Knorr D, Bidlingmaier F. Gynecomastia in male adolescent. *Clin Endocrinol Metab* 1975; 4:157-71.
3. LaFranchi SH, Parlow AF, Lippe BM, Coyotupa J, Kaplan SA. Pubertal Gynecomastia and transient elevation of serum estradiol level. *Am J Dis Child* 1975; 129:927-31.
4. Lee PA. The relationship of concentrations of serum hormones to pubertal gynecomastia. *J Pediatr* 1975 ; 86:212-5.
5. Moore DC, Schlaepfer LV, Paunier L, Sizonenko PC. Hormonal changes during puberty. Transient pubertal gynecomastia: abnormal androgen-estrogen ratios. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58:492-9.
6. Neyzi O, Ertuğrul T (Eds). *Ergenlik (püberte)*. Pediatri, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1989; 1:105-10.
7. Yeniöđlu H. Elazığ'da erkek çocukların pubertal gelişimi. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık tezi, 1994;14-20.
8. Yurdakök M, Çoşkun T (Eds). *Pediatri Yeni Bilgiler, Yeni Görüşler*, Ankara, Güneş Kitabevi, 1995; 5-11.
9. Tanner JM. (Resim 1) Institute of Child Health, London. In: Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WF, Vaughan VC. *WB Saunders Co, Philadelphia*, 1992; 28.
10. Lee PA, Jaffe RB, Midgley A. Serum gonadotropin, testosterone and prolactin concentrations throughout puberty in boys : a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 39:664.
11. Reiter EO, Root AV. Hormonal changes of adolescence. *Med Clin N Am* 1975; 59:1289.
12. Brook CGD, Stanhope R. Normal puberty: physical characteristics and endocrinology. In: Brook CGD (Ed). *Clinical Paediatric Endocrinology*, Oxford, Blackwell Scientific Publication 1989; 169-88.
13. MacDonald PC, Madden JD, Brenner PF, et al. Origin of estrogen in normal men and in women with testicular feminization. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49:905-16.

14. Brook CGD (Ed). Growth assesment in childhood and adolescence, Oxford, Blackwell Scientific Publication 1982.
15. Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WF, Vaughan VC. Disorder of the hypothalamus and pituitary gland. Nelson Textbook of Pediatrics. In: Kaplan S. Clinical Pediatric Endocrinology. Philadelphia, WB Saunders, 1990; 1397-8.
16. Grumbach MM, Grave GD, Mayer FE (Eds). The Control of the onset of puberty. In: Rudolph AM (Ed). Pediatrics, New York, 1977;1715.
17. Biro FM, Lucky AW, Huster GA, Morrison JA. Pubertal staging in boys. *J Pediatr* 1995;127:100-2
18. Mahoney P. Disorder of sexual differantiation and development. *Ped Clin North Amer*, 1990; 37:1389-404.
19. Sarteschi M, Turchi P, Paoli R. Echographic aspects of gynecomastia. *Arch Ital Urol Androl* 1993; 65:331-5.
20. Nicolis GL, Modlinger RS, Gabrilove JL. A study of the histopathology of human gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 32:173-8.
21. Nydick M, Bustos J, Dale JH, Rawson RW. Gynecomastia in adolescent boys. *JAMA* 1961; 178:449-54.
22. Bauduceau B, Reboul P, Le Guyadec T. Hormonal profil des gynecomastia idiopathiques de l'adulte jeune. A propos de 488 cas. *Ann Endocrinol* 1993; 54:163-7.
23. Harlan WR, Grillo CF, Cornoni-Huntley J. Secondary sex characteristics of boys 12 to 17 years of age: the U.S. health examination survey. *J Pediatr* 1979; 95:293-7.
24. Neyzi O, Alp H, Yalçındağ A, ve ark.. Sexual maturation in Turkish boys. *Ann Hum Biol* 1975; 2:251-9.
25. Biro FM, Lucky AW, Huster GA, Morrison JA. Hormonal studies and physical maturation in adolescent gynecomastia. *J Pediatr* 1990;116:450-5.
26. Morita S, Ishibashi M, Funatsu K. Increased gallium-67 citrate uptake in the breast of a patient with gynecomastia. *Kurume Med J* 1990; 37:37-9.
27. Tarutinov VI, Maevskaia LP, Fedorova LV. Functional state of the hypophysis, adrenal cortex and gonads in patients with gynecomastia. *Vopr Onkol* 1991; 37:576-9.
28. Payne AH, Kelch RP, Musich SS. Intertesticular site of aromatization in the human. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42:1081-7.
29. Weinstein RL, Kelch RP, Jenner MR, et al. Secretion of unconjugated androgens and estrogens by the normal and abnormal human testis before and after human chorionic gonadotropin. *J Clin Invest* 1974; 53:1-6.

30. Wilson JD, Aiman J, MacDonald PC. The pathogenesis of gynecomastia. *Adv Intern Med* 1980; 25:1-31.
31. Bullard J, Mowszowiez I, Schaison G. Increased aromatase activity in pubic skin fibroblasts from patients with isolated gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64:618-23.
32. Longcope C, Billiar RB, Takaoka Y, et al. Tissue sites of aromatization in the female rhesus monkey. *Endocrinology* 1983; 113:1679-82.
33. Thompson DF, Carter JR. Drug-induced gynecomastia. *Pharmacotherapy* 1993; 13:37-45.
34. Wilson JD, MacDonald PC (Eds). *Endocrine disorders of the breast. Willams Textbook of Endocrinology.* Philadelphia, WB Saunders Co, 1986; p 410-6.
35. Funder JM, Mercer JE. Cimetidine: A histamine H₂ receptor antagonist occupies androgen receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48:189-91.
36. Humphries TJ, Myerson RM, Giffort LM. A unique post market outpatient surveillance program of cimetidine: Report on phase II and final summary. *Am J Gastroenterol* 1984; 79:593-6.
37. Monson JP, Scott DF. Gynecomastia induced by phenytoin in men with epilepsy. *Br Med J (Clin Res)* 1987; 294:612.
38. Decourt JM, Jayle MF, Massin JP. Etude de 49 case de gynecomastia apparemment isoles de l'adolescence. *Sem Hop Paris* 1962; 38:266.
39. Castro MM, Angulo M, Uy J. Male hypogonadism with gynecomastia caused by late-onset deficiency of testicular 17-ketosteroid reductase. *N Engl J med* 1993; 328:1297-301.
40. Large DM, Anderson DC. Twenty-four profiles of circulating androgens and estrogens in male puberty with and without gynecomastia . *Clin Endocrinol* 1979 ;11:505-21.
41. DiGeorge AM. Gynecomastia. *Nelson Textbook of Pediatrics*, WB Saunders Co. , 1990; 1456-9.
42. Paulsen CA, Gordon DL, Carpenter RW, et al. Klinefelter's syndrome and its variants: A hormonal and chromosomal study. *Recent Prog Horm Res* 1968; 29:321-63.
43. Chopra LJ. Gonadal steroids and gonadotropins in hypothyroidism. *Med Clin North Am* 1975; 59:1109-21.
44. Southern AL, Olive J, Gordon CG, et al. The conversion of androgens to estrogens in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38:207-14.
45. Shimatsu A, Suzuki Y, Tanaka S. Gynecomastia associated with isolated ACTH deficiency. *J Endocrinol Invest* 1987; 10:127-9.

46. Zadik Z, Pertzalan A, Kaufman H, et al. Gynecomastia in two prepubertal boys with congenital adrenal hyperplasia due to 11-beta hydroxylase deficiency. *Helv Pediatr Acta* 1979; 34:185-187.
47. Leung AKC. Gynecomastia. *Am Fam Physician* 1989; 39:215-22.
48. Van Meter L, Gareis FT, Hayes JW, et al. Galactorrhea in a 12-year-old boy with a chromophobe adenoma. *J Pediatr* 1977; 90:756-9.
49. Howard CP, Takahashi H, Hayles AB. Feminizing adrenal adenoma in a boy. *Mayo Clin Proc* 1977, 52:354-7.
50. Itami RM, Amundson GM, Kaplan SA, et al. Prepubertal gynecomastia caused by an adrenal tumor in diagnostic value of ultrasound. *Am J Dis Child* 1982; 13C:584-6.
51. Sultan C, Descomps B, Garandeau P, et al. Pubertal gynecomastia due to an estrogen-producing adrenal adenoma. *J Pediatr* 1979; 95:744-6.
52. Stepanas AV, Samaan NA, Schultz PN ,et al. Endocrine studies in testicular tumor patients with and without gynecomastia report of 45 cases. *Cancer* 1978; 41:369-76.
53. Weitzner S, Groop A. Sertoli cell tumor of testis in childhood. *Am J Dis Child* 1974; 128:541-3.
54. Whitcomb RW, Schimke S, Kyner JL, et al. Endocrine studies in a male patient with choriocarcinoma and gynecomastia. *Am J Med* 1968; 81:917-20.
55. Kew MC, Kirschner MA, Abrahams GE. Mechanism of feminization in primary liver cancer. *N Engl J Med* 1977; 296:1084-8.
56. McCloskey JJ, Germian-Lee EL, Perman JA, et al. Gynecomastia as a presenting sign of fibrolamellar carcinoma of the liver. *Pediatr* 1988; 82:379-82.
57. Danon M, Weintraub BD, Kim SH. Sexual precocity in a male due to thoracic polyembryona. *J Pediatr* 1978; 92:51-4.
58. Fentenstein MB. Adenocarcinoma of the breast in a South African Bantu boy aged fourteen. *S Afr Med J* 1960; 34:517-8.
59. Fienman NL, Yakovac WC. Neurofibromatosis in childhood. *J Pediatr* 1970; 76:339-46.
60. Oberman HA, Stephens PJ. Carcinoma of the breast in childhood. *Cancer* 1972; 30:470.
61. Depotter CR, Cuvelier CA, Roels HJ. Apocrine adenoma presenting as gynecomastia in a 14-year-old boy. *Histopathology* 1988; 13:697-9.
62. Edman Dc, McDonald, Combes B. Extraglandüler production of estrogen in subjects with liver disease. *Gastroenterology* 1975; 69:819.

63. Braude S, Kennedy H, Hodson M, et al. Hypertrophic osteoarthropathy in cystic fibrosis. *Br Med J (Clin Res)* 1984; 288:822-3.
64. Coudere LJ, Claurel JP. HIV infection -induced gynecomastia. *Ann Intern Med* 1987; 197:257.
65. Rodriguez-Rigan LJ, Smith KD. Gynecomastia. In: DeGroot LJ, et al (Eds): *Endocrinology*. New York, Grune and Stratton, 1989; 2207-11
66. Freeman RM, Lowton RL, Fearing MO. Gynecomastia: An endocrinologic complication of hemodialysis. *Ann Intern Med* 1968; 69:67-72.
67. Paulshock BZ. Tutankhamun and his brothers. Familial Gynecomastia in the eighteenth dynasty. *JAMA* 1980; 244:160-4.
68. Ljungberg T. Hereditary gynecomastia. *Acta Medica Scan* 1960; 168:371-9.
69. Say B, Carpenter K, Coldwell JG. Familial gynecomastia without hypogonadism. *South Med J* 1979; 72:1330-2.
70. Vasquez SB, Hurst DL, Sotos JF. X-linked hypogonadism gynecomastia, mental retardation, short stature, and obesity-a new syndrome. *J Pediatr* 1979; 94:56-60.
71. Berkovitz CD, Guerami A, Brown TR, et al. Familial gynecomastia with increased extraglandular aromatization of plasma carbon steroids. *J Clin Invest* 1985; 75:1763-9.
72. Alagaratham TT. Idiopathic gynecomastia treated with tamoxifen: A preliminary report. *Clin Ther* 1987; 9:483-7.
73. Hernanz F, Luzuriga, Tomas MC, Garijo MF. Idiopathic prepubertal gynecomastia. *Cir Pediatr* 1989; 2(2):79-85.
74. Eversmann J, Moito, Von Werder K. Testosterone and estradiol levels in gynecomastia: Hormonal findings in treatment with tamoxifen: *Dtsch Med Wochenschr* 1984; 109:1678-82.
75. Parker LN, Gray DR, Lai MK, et al. Treatment of gynecomastia with tamoxifen: A double blind crossover study. *Metabolism* 1986; 35:705-8.
76. Zachmann M, Einholzer U, Muritano M, et al. Treatment of pubertal gynecomastia with testolactone. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 1986; 279:218-26.
77. Eberle AJ, Sparrow JT, Keenan BS. Treatment of persistent pubertal gynecomastia with dihydrotestosterone heptanoate. *J Pediatr* 1986; 109:144-9.
78. Blackburn AM, Amiel SA, Millis Rd et al. Tamoxifen and liver damage. *Br Med J* 1984; 289:288.

79. McDermott MT, Hofeldt FD, Kidd GS. Tamoxifen therapy for painful idiopathic gynecomastia. *South Med J* 1990; 83:1283-5.
80. Plourde PV, Kulin HE, Santner SJ. Clomiphene in the treatment of adolescent gynecomastia. *Clinical and endocrine studies. Am J Dis Child* 1983; 137:1080-2.
81. Beck W, Stubbe P. Endocrinological studies of the hypothalamo-pituitary gonadal axis during danazol treatment in pubertal boys with marked gynecomastia. *Horm Metab Res* 1982; 14:653-7.
82. Courtiss EH: Gynecomastia. An analysis of 159 patients and current recommendations for treatment. *Plast Reconstr Surg*, 1987; 79:740-53.
83. Martinez J, Lopez P, Castellvi A. Pubertal idiopathic gynecomastia. *Cir Pediatr* 1994; 7:33-6.
84. Kusch NL, Litovka VK, Dzgarsyz NN. Gynecomastia in children. *Klin Khir* 1990; 6:36-7.
85. DPC kit katalogu, Diagnostic Product Corporation, 5700 West 96th Street, Los Angeles, CA 90045-5597, 1993.
86. Hayran M, Özdemir O. Bilgisayar, İstatistik ve Tıp. Hekimler Yayın Birliği, Medikal Araştırma Birimi. 1995;291-300.
87. SPSS for Windows. Release 5.0.1 bilgisayar programı, Microsoft Co, 1992.
88. Güvenç H, Yurdakök M, Kınık E, Büyükgebiz A. The incidence of pubertal gynecomastia in boys living in Ankara region. *The Turk J Ped* 1989; 31:123-6.
89. Yenioğlu H, Güvenç H, Aygün AD, Kocabay K. Elazığ erkek çocuklarında pubertal jinekomasti. XXXIX. Milli Pediatri Kongresi, Bildiri özetleri, 4-8 Haziran 1995; p 188.
90. Neyzi O, Günöz H, Olgun P. Türk çocuklarında büyüme gelişme normları. 1.Tartı ve boy değerleri. *İst Tıp Fak Mecm* 1978;41:Ek 74.
91. Jull JW, Dossett JA. Hormone excretion studies of gynecomastia of puberty. *Brit Med J* 1964; 2:795-9.
92. Bidlingmaier F, Knorr D. Plasma testosterone and estrogens in pubertal gynecomastia. *Z Kinderchir* 1973; 115:89.
93. Villalpando S, Mondragon L, Barron C. Role of testosterone and dihydrotestosterone in spontaneous of adolescents. *Arch Androl* 1992; 28:171-6.
94. Aritaki S, Miyazawa H, Ogihara M. An endocrinological study of persistent pubertal macromastia. *Tohoku J Exp Med* 1992;167:189-96.

95. Wieland RG. Pituitary-gonadal function in pubertal gynecomastia. J Pediatr 1971; 79:1002.
96. Turkington RW. Serum prolactin levels in gynecomastia. J Clin Endocrinol Metab 1972; 34:62.
97. Butenandt O. Plasma prolactin levels and pubertal gynecomastia. Monatsschr Kinderheilkd 1983; 131:455-7.
98. Large DM, Anderson DC, Laing I. Twenty-four hour profiles of serum prolactin during male puberty with and without gynecomastia. Clin Endocrinol Oxf.1980; 12:293-302.
99. Kazuo Abe. Prolactin response to TRH in children with gynecomastia, premature thelarche and idiopathic precocious puberty. Tohoku J Exp Med 1984; 142:283-8.
100. Koloğlu S, Kamel N, Koloğlu LB. İdiyopatik Jinekomastide dinamik testlere prolaktin cevabı ve bromokriptin cevabı. Ankara Tıp Bülteni 1981; 3:177-82.
101. Ganina KP, Liubimova IU, Taritunov VI. The determination of beta-casein gene expression and the assessment of hormonal homeostasis in gynecomastia patients and in breast cancer in men. Vopr Onkol 1992; 38:694-9.
102. Lee KO, Chua DY, Cheah JS. Oestrogen and progesterone receptors in men with bilateral or unilateral pubertal macromastia. Clin Endocrinol Oxf 1990; 32:101-5.
103. Eil C, Lippman ME, De Moss EV. Androgen receptor characteristics in skin fibroblasts from men with pubertal macromastia. Clin Endocrinol Oxf 1983; 19:223-30.
104. Zhou DJ, Zhang J. Changes in leucocytic estrogen receptor levels in patients with gynecomastia. Chung Hau Nei Ko Tsa Chih 1991; 30:160-2.

T.C. YÜSEFYÜRRETİM SAKL
DOKÜMANASYON MERKEZİ