

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

ERZURUM İL MERKEZİ 9-16 YAŞ
GRUBU ÇOCUKLARDA JİNEKOMASTİ PREVALANSI

Dr. Salih DAVUTOĞLU

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Zerrin ORBAK

Uzmanlık Tezi
ERZURUM 2013

İÇİNDEKİLER

ONAY	III
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VII
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
TABLolar DİZİNİ	XI
GRAFİKLER DİZİNİ	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Puberte Fizyolojisi	3
2.2. Pubertedeki Hormonal Değişiklikler	4
2.2.1. Gonadotropinler	4
2.2.2. Gonadal steroidler	6
2.2.2.1. Testosteron	6
2.2.2.2. Free androjen indeksi	7
2.2.2.3. Östrojen	7
2.2.3. Adrenal androjenler.....	8
2.2.4. Prolaktin	9
2.2.5. Seks hormon bağlayıcı hormon.....	9
2.3. Pubertedeki Fiziksel Değişikler	9
2.4. Jinekomasti Tanımı	10
2.5. Jinekomasti Sıklığı.....	10
2.6. Jinekomasti Histolojisi	11
2.7. Jinekomasti Patogenezisi	12
2.8. Testosteron Sentezi ve Estradiol – Estron Aromatizasyonu	14
2.9. Jinekomastinin Sınıflandırılması.....	15
2.10. Ayırıcı Tanı	28
2.10.1. Lipomasti / Pseudojinekomasti.....	28
2.10.2. Meme kanseri	29
2.11. Değerlendirme.....	29

2.11.1. Jinekomasti tanısının konulması.....	29
2.11.2. Etyolojik faktörün bulunması	31
2.12. Tedavi.....	33
2.12.1. Genel önlemler	33
2.12.2. Farmakoterapi	34
2.12.3. Cerrahi tedavi	35
3. MATERYAL VE METOD	37
3.1. Hormon Analizleri	38
3.2. İstatistiksel Analiz.....	38
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇLAR.....	64
KAYNAKLAR	65
EKLER	76

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 10.05.2011 tarih ve 279 sayılı yazısı ile “**Erzurum İli Merkezi 9-16 Grubu Çocuklarda Jinekomasti Prevalansı**” konulu tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Salih DAVUTOĞLU tarafından çalışılması uygun görülmüştür. Seçilen konu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'na görüşülmüş ve 13.05.2013 tarih ve 5 sayılı oturumunun 51 nolu kararı ile etik kurallara uygun görülmüştür. Çalışma Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'na 04.05.2011 tarih ve 2 sayılı oturumunun 21 nolu kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yetişmemde emeği olan, eğitimime katkıları bulunan başta Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. M.Cahit KARAKELLEOĞLU'na, tezimin her aşamasında desteğini ve yardımını esirgemeyen değerli hocam Prof.Dr. Zerrin ORBAK'a, bölüm öğretim üyelerine, asistanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, yardımcı sağlık personelimize, istatistik çalışmamamda büyük sabır ve titizlikle yapan Dr. Sinan YILMAZ'a, bilgi ve deneyimlerini aktaran Uzm.Dr. Yaşar DEMİRELLİ'ye en içten teşekkürlerimi sunarım.

Maddi ve manevi desteğini esirgemeyen abim Doç.Dr. Mehmet DAVUTOĞLU'na ve sevgisini, sabrını ve desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen, zor günlerimde bana hep yardımcı olan eşime, aileme ve mutluluk kaynağım olan çocuklarıma sonsuz sevgilerimi ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Salih DAVUTOĞLU

ÖZET

Amaç: Bu çalışma ile, Erzurum il merkezindeki ilköğretim okulları ve liselerde eğitim alan 9-16 yaş arası çocuklarda jinekomasti sıklığını belirleyip, jinekomasti tespit edilen olgularda nedeninin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada, Eylül 2011- Mart 2012 tarihleri arasında Erzurum İl Merkezindeki ilköğretim okullarında ve liselerde eğitim alan 9-16 yaş arasında değişen 1710 erkek öğrencinin jinekomasti açısından taranması yapıldı. Basit rastgele örnekleme yöntemiyle seçilen il merkezinde bulunan 11 ilköğretim okulu ve lisede çalışma gerçekleştirildi. Her okuldan örnekleme alınacak öğrenciler, yaşa göre tabakalı örnekleme yöntemiyle belirlendi. Jinekomasti saptanan 106 gönüllü hastaneye davet edildi. Hastaneye başvuran 50 pubertal jinekomastili adolesan grubu çocuk ile jinekomasti saptanmayan, takvim yaşı ve puberte evresi bakımından çalışma grubuna benzer 40 sağlıklı erkek adolesanda seks steroidleri, luteinize edici hormon, folikül stimülize edici hormon, seks hormon bağlayıcı hormon, dihidroepiandrosteron sülfat, prolaktin düzeylerine bakıldı. Estradiolün testosteron oranı ve serbest androjen indeksi hesaplandı. Bunların birbirleri ile olan ve boy, takvim yaşı, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, meme disk çapları, testis volümü, cinsel gelişim evreleri ile olan ilişkileri incelendi.

Bulgular: Çalışmamızda jinekomasti sıklığı %6.2 idi ve olguların yaş ortalaması 13.4 ± 1.3 yıl olarak saptandı. Olguların tamamı pubertal jinekomasti idi. Jinekomastisi olan olguların pubik kıllanma evrelerine göre dağılımları değerlendirildiğinde evre III'te 42 (%39.6) olgu ve evre IV'te 30 (%38.3) olgu ile en fazlaydı. Meme gelişimi 61'inde (%57.5) bilateral, 45'inde (%42.5) unilateraldi. Jinekomastili olguların %44.3'ünde emosyonel rahatsızlık bulunurken, %76.4'ünde jinekomastisi bulunan memesinde ağrı şikayeti vardı.

Jinekomastili olgularda; total testosteron, vucüt kitle indeksi, estradiol/testosteron oranı, free androjen indeksi ve estradiol düzeyleri daha yüksek bulundu. Prolaktin düzeyleri arasında fark saptanmadı. Jinekomasti etiopatogenezinde, VKİ'nin artışı riski arttıran bir faktör olarak bulundu. Jinekomastinin pik yaptığı Evre III ve Evre IV'de DHEA-SO4 düzeyi düşük, Evre II'den evre III'e geçişte LH düzeyinde kontrol grubuna göre artışın az, testosteron seviyesinin kontrol grubunda

daha fazla artış saptandı ($p<0.05$). Ayrıca jinekomastili olgularda, evreler arası geçişte SHBG düzeyleri arasında anlamlı azalma olmaması, pubertal jinekomasti etiyopatogenezindeki önemini vurguladı.

Sonuç: Jinekomastili olgularda serum testosteron düzeyi kontrol grubuna göre belirgin derecede yüksek bulunduğundan jinekomasti gelişiminde tek başına serum testosteron düzeyinin belirleyici olmadığı, jinekomasti etiyopatogenezinde başka faktörlerin rol aldığı söylenebilir. Jinekomastili olgularda estradiol/testosteron oranının ve estradiol düzeylerinin kontrol grubuna göre belirgin yüksek olması ve jinekomastinin pik yaptığı Evre III ve Evre IV'de DHEA-SO4 düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DHEA-SO4 düzeyinin azaldığı veya östrojene dönüşümünün artması jinekomasti gelişimine katkıda bulunabilir. Sonuçlar jinekomasti etiyopatogenezinde serum estradiol düzeyi kadar DHEA-SO4 düzeyi ve estradiol/testosteron oranının da önemli olduğunu düşündürmektedir. Yine jinekomastili olgularda ilerleyen pubertal evreye rağmen serum SHBG düzeylerinde anlamlı derecede azalma olmaması, jinekomasti etiyopatogenezinde anahtar nokta olabilir. Yüksek FAI, jinekomasti riskini azaltan bir faktör olabilir.

Anahtar kelimeler: Pubertal jinekomasti, serbest androjen indeksi, seks steroidleri, seks hormon bağlayıcı globulin, dihidroepiandrosteron/sülfat.

ABSTRACT

Objectives: It was aimed in the study to determine the frequency of gynecomastia among the children between 9 and 16 attending at first grade education and high school in Erzurum city centre and find the reasons for gynecomastia in the cases.

Material and Methods: In the study, totally 1710 male students between 9 and 16 attending at first grade education and high school in Erzurum city centre were scanned from September 2011 to March 2012 for gynecomastia. The study was conducted over 11 first grade and high schools sampled randomly. Subject students were also chosen from each school using stratified sampling method and depending on age. The number of children who were diagnosed to have gynecomastia and invited to the clinic was 106. Totally 50 pubertal adolescent children with gynecomastia who admitted to clinic and 40 healthy adolescent children who were diagnosed not to have gynecomastia and at similar age with the study group were scanned for the levels of sex steroids, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, sex hormone binding hormone, dehydroepiandrosterone sulphate and prolactin. Estradiol testosterone rate and free androgen index were also calculated and relationship between these indicators and height, age, body weight, body mass index, breast disc diameter, volume of testis and sexual development stage.

Findings: Frequency of gynecomastia was found to be 6.2% and mean age of cases was 13.4 ± 1.3 years. All of the patients were pubertal gynecomastia. When gynecomastia was evaluated according to the distribution of cases for pubic hairing stages, 42 children were at Stage III (39.6%) and 30 were at Stage IV (%38.3). Breast development was determined to be bilateral and unilateral in 61 (57.5%) and 45 (42.5%) of the subjects, respectively. The children with gynecomastia had emotional problems in the rate of 44.3 %while 76.4% of them had breast pain.

It was found that in gynecomastia cases, total testosterone, VKI, estradiol/testosterone rates, FAI and estradiol levels were higher. There was no significant difference between prolactine levels. In the etiopathogenesis of gynecomastia was found to be a factor increasing risk. In the Stage III and IV where gynecomastia peaked DHEA-SO₄ level was low, from Stage II to III LH level showed

VIII

lower increase compared to control while the increase in testosterone level in control was found to be higher ($p < 0.05$). Since no significant decrease was found in SHGB levels in gynecomastia cases between stages pubertal gynecomastia was significant in etiopathogenesis.

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

HPG	: Hipotalamus-Hipofiz-Gonad
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormon
LH	: Lüteinize edici hormon
FSH	: Follikül stimülize edici hormon
<i>hCG</i>	: <i>Human chorionic gonadotropin</i>
SHBG	: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
GPR54	: G Protein Reseptör 54
DHEA	: Dihidroepiandrosteron
DHEA/S	: Dihidroepiandrosteron/sülfat
ACTH	: Adreno Corticotropic Releasing Hormon
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IBFGF-2	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-2
E ₁	: Östron
E ₂	: Estradiol
P450 aromataz	: sitokrom p-450 aromataz enzimi
DEHP	: Di-(2-etilhekzil) Fitalat
PRL	: Prolaktin
VKİ	: Vücut kitle indeksi
FDA	: Food and Drug Administration
USG	: Ultrasonografi
FAI	: <i>Free androjen index</i> (Serbest androjen indeksi)
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences (Sosyal bilimler için istatistik paketi)
Kg	: Kilogram
cm	: Santimetre
mIU/ml	: mili internasyonal unite/mililitre
pg/ml	: pikogram/mililitre
ng/dl	: nanogram/desilitre
nmol/lt	: nanomol/litre
µg/dL	: microgram/desilitre
ng/ml	: nanogram/mililitre

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Erkeklerde hipotalamus-hipofiz-gonad eksenini	4
Şekil 2. Jinekomasti gelişim evreleri ve süreleri	11
Şekil 3. Testosteron, androstenedion, östron, estradiolün glandüler ve periferal orijinleri ve birbirleri ile olan ilişkileri. Rakamlar aşağıdaki enzimleri göstermektedir	13
Şekil 4. Jinekomasti değerlendirme algoritması.....	32

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Puberte evresinde Tanner ve yaşa göre FSH normal değerleri.....	6
Tablo 2. Puberte evresinde Tanner ve yaşa göre LH normal değerleri.....	6
Tablo 3. Puberte evresinde Tanner ve yaşa göre testosteron normal değerleri.....	7
Tablo 4. Puberte evresinde Tanner ve yaşa göre estradiol normal değerleri	8
Tablo 5. Puberte evresinde Tanner ve yaşa göre normal DHEA/S değerleri.....	8
Tablo 6. Erkeklerde pubik kıllanmanın Tanner evreleri	10
Tablo 7. Jinekomasti patogenezi	15
Tablo 8. İlaç ilişkili jinekomasti mekanizmaları.....	26
Tablo 9. Jinekomastide ayırıcı tanı	28
Tablo 10. Pübertal ve patolojik jinekomastilerin ayırıcı tanısı	31
Tablo 11. Tanner evrelerine göre jinekomasti ve kontrol grubu vaka sayıları (%)	41
Tablo 12. Testis volüm evrelerine göre jinekomasti ve kontrol grubu vaka sayıları (%).....	41
Tablo 13. Jinekomasti ve kontrol verilerinin karşılaştırılması.....	42
Tablo 14. İki değişkenli korelasyon analizi	43
Tablo 15. Jinekomasti grubunun antropometrik değerlerinin cinsel gelişim evrelerine göre ortalama değerleri [ortanca (min-max)].....	44
Tablo 16. Kontrol grubunun antropometrik değerlerinin cinsel gelişim evrelerine göre ortalama değerleri [ortanca (min-max)].....	45
Tablo 17. Jinekomasti grubunun hormon düzeylerinin cinsel gelişim evrelerine göre dağılımı [ortanca (min-max)].....	46
Tablo 18. Kontrol grubunun hormon düzeylerinin cinsel gelişim evrelerine göre dağılımı [ortanca (min-max)].....	47
Tablo 19. Jinekomasti grubun korelasyon analizi.....	48
Tablo 20. Kontrol grubun korelasyon analizi	49
Tablo 21. Aynı cinsel gelişim evresindeki jinekomasti ve kontrol grubu olgularının verilerinin karşılaştırılması	50
Tablo 22. Testis volüm evrelerine göre jinekomasti ve kontrol grubu olgularının verilerinin karşılaştırılması.	53
Tablo 23. Jinekomasti Prevalansı.....	56

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Gonadotropilerin doğum öncesi ve sonrasındaki salgılanma kalıbı.....	5
Grafik 2. Olgularda jinekomasti dağılımı.....	39
Grafik 3. Jinekomastili olguların meme diskinin tek taraflı ve iki taraflı dağılımı.....	40
Grafik 4. Olguların pubik kıllanma evrelerine göre dağılımı.....	42
Grafik 5. Jinekomasti ile kontrol grubunun ortalama DHEA-S/Testosteron oranı.	43
Grafik 6. Jinekomasti ile kontrol grubunun ortalama DHEA-S/Estradiol oranı.	44
Grafik 7. Pubik kıllanma evrelerine göre SHBG düzeyinin dağılımı.....	52
Grafik 8. Pubik kıllanma evrelerine göre Estradiol/Testosteron oranının dağılımı.....	52

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Jinekomasti, erkeklerde çeşitli faktörlerin etkisiyle gelişen memedeki glandüler yapının geçici, iyi huylu proliferasyonudur. Bunun kliniğe yansması retroareolar alanda yumuşak, mobil, hassas bir kitle olarak palpe edilmesidir. Sıklıkla bilateral ve simetrik olmasına rağmen unilateral ve belirgin asimetric olabilir. Çoğunlukla selimdir fakat bazen herhangi bir hastalığın önemli habercisi olabilir (1-2,3).

Meme büyümesi şikayeti olan erkek hastaların, esas problemleri memede şişlik, ağrı, hassasiyet, görüntüsel değişikliklerin olması gibi fiziksel ve emosyonel rahatsızlıklar yanında meme kanseri endişesidir. Hastalar bu şikayetlerle doktora başvurabildikleri gibi, rutin kontrollerde rastlantısal olarak da tespit edilebilirler. Hekimler mutlaka bu durumun fizyolojik ya da patolojik olduğunu ayırt etmelidirler.

Jinekomasti çeşitli nedenlere bağlı olarak yaşamın farklı dönemlerinde ortaya çıkabilir. Özellikle yaşamın üç döneminde; neonatal, pubertal ve yaşlılık dönemlerinde sık görülür ve genellikle fizyolojiktir. En sık pubertal dönemde görülür. Memedeki büyüme, sağlıklı adolesan erkeklerde sık görülür (pubertal jinekomasti). Altta yatan bir hastalık veya kullanılan bir ilaca bağlı olarak nadiren bulunur. Genellikle iyi huylu, kendiliğinden 2-3 yıl içerisinde gerileyen, sık rastlanan bir durumdur. Başlıca yaklaşım adolesanın psikolojik olarak desteklenmesidir. Öncelikle patolojik nedenlerin ekarte edilmesi ve idiyopatik pubertal jinekomasti tanısının doğrulanması gerekmektedir (4-5).

Pubertal jinekomasti başlangıcı 10-12 yaş olup, pik ortaya çıkış zamanı 13-14 yaşdır. 16-17 yaş arasında ise sıklıkla tam olarak involusyona uğramaktadır. Pubertal jinekomasti tipik olarak minimal derecede ve kısa sürelidir. Çeşitli toplum çalışmalarında jinekomasti sıklığı genellikle %30-60 arasında bildirilmekle birlikte %4-69 gibi aşırı uçlarda da olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. Pubertal jinekomasti, erkek çocukların %75'inde iki yıl içinde, yaklaşık %90'ında üç yıl içinde spontan olarak kaybolur (6-7).

Pubertal jinekomastinin fizyopatolojisi konusunda çok değişik hipotezler ileri sürülmekle birlikte halen etyolojisi tam bilinmemektedir (3,8).

Sıklıkla altta yatan kronik bir hastalık, endokrinopati ve ilaç kullanımı öyküsü saptanamamaktadır. Söz konusu jinekomastide tek etkenin sorumlu olmadığı ve birçok

etkenin jinekomasti gelişiminden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Vücutta normal şartlarda östrojen ve androjen arasında bir denge söz konusudur. Östrojen ve androjen arasındaki dengenin bozulması jinekomasti gelişiminde çok önemlidir (2-3,8)

Bu çalışma ile, Erzurum il merkezindeki ilköğretim okulları ve liselerde eğitim alan 9-16 yaş arası çocuklarda jinekomasti sıklığının araştırılması, jinekomasti tespit edilen çocuklarda etyolojik faktörlerin belirlenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

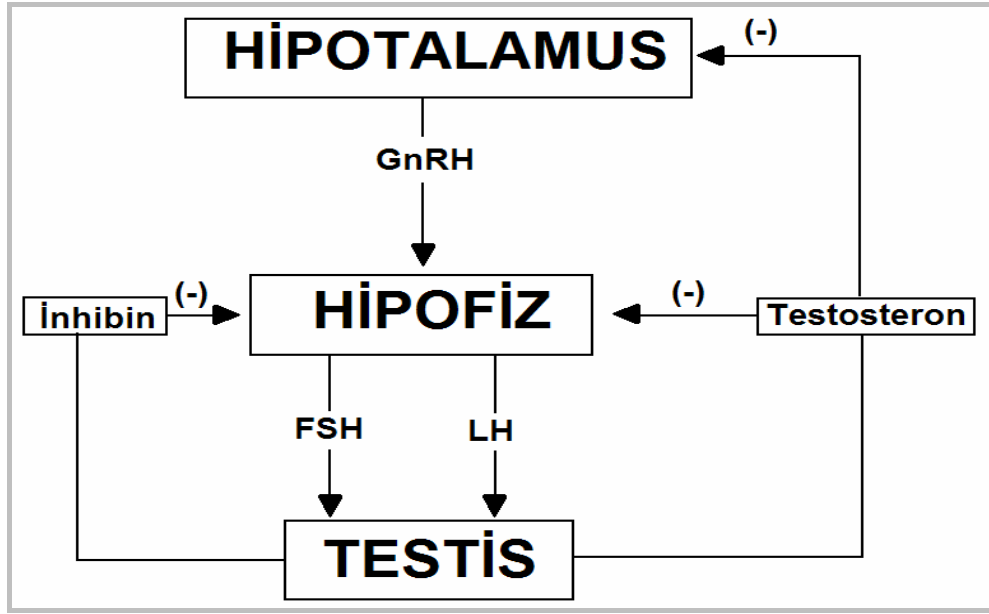
2.1. Puberte Fizyolojisi

Puberte, cinsel olgunlaşmanın kazanıldığı, çocukluk ve erişkin dönemleri arasındaki geçiş sürecidir. Puberte sadece fiziksel özellikler değil aynı zamanda psikolojik ve sosyal değişimlerinde yaşandığı bir dönemdir. Bu dönem hipotalamus-hipofiz-gonad aksının olgulaşması ile birlikte başlar, sekonder cinsel özelliklerin belirginleşmesi, vücut yağ dağılımının değişimi, iskelet gelişiminde hızlanma sonucu boy uzamasında sıçrama, giderek epifizlerin kapanması ile birlikte final erişkin boya ulaşma ve spermatogenezin başlamasıdır. Pubertenin kızlar ve erkekler arasında olan farklılıklar yanında etnik veya ırklar arasında da farklılıklar bulunmaktadır (9-10).

Androjen, erkekte seksüel fonksiyonun sağlanması ve devamı için gerekli hormondur. Ögonadal erkekte testosteron üretiminin regülasyonu hipotalamo hipofizer aksa (HPG) dayanır (Şekil 1). HPG aksının olgunlaşmasında gama amino bütirik asit (GABA), nöropeptit Y, beta endorfin, leptin, glutamat, kipeptin, gibi mediyatörler aracılığıyla sağlanır. Bu olgunlaşmanın sonucu puberte başlangıcında gece epizodik olarak hipotalamustan gonadotropin releasing hormon (GnRH) salgılanır ve ön hipofizden lüteinize edici hormon (LH) salgılatır. Zamanla LH sekresyon sıklık ve amplitüdü artarak tüm güne dağılır.

Pubertenin zamanlaması ve başlatıcı spesifik genler tam olarak bilinmemektedir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda G protein reseptör 54 (GPR54) ve ligandı kipeptin kompleksinin puberte başlangıcı ve üreme fonksiyonunda önemli rol aldığı gösterilmiştir. Epizodik GnRH salınımına bağlı olarak artan LH testisin interstisyel leydig hücrelerinden testosteron üretimini sağlar, follikül stimülize edici hormon (FSH) ise spermatogenez ve sertoli hücre fonksiyonunu uyarır (11-12).

HPG aksı negatif feedback mekanizma ile regüle edilir. Testosteron GnRH'nın hipotalamustan salınım sıklığını ve amplitüdünü inhibe eder. Ayrıca LH'nın hipofizden sekresyonunu inhibe eder. Testisteki sertoli hücreleri spermatogenez stimule ederken glukoprotein hormon olan inhibin hormonu sentezlenir ve inhibin hipofizer üzerine negatif feedback etkilidir. FSH'nın sekresyonunu inhibe eder (13-14).



Şekil 1. Erkeklerde hipotalamus-hipofiz-gonad eksenini

2.2. Pubertedeki Hormonal Değişiklikler

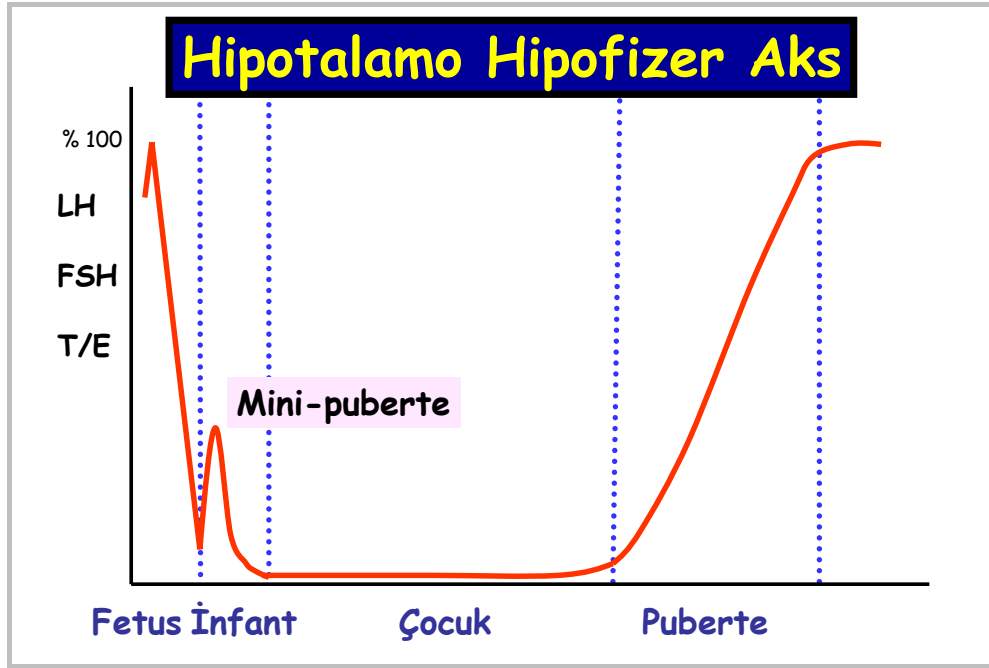
Puberte cinsel farklılaşmanın ve HPG aksının tam bir seksüel matürasyon ile tamamlanmasıyla sonuçlanan bir durumdur. Bu süreçte pubertede GnRH sekresyonunun amplitude ve sıklığında artmayı ve santral sinir sistemindeki değişiklikleri içerir. GnRH, 10 aminoasitten oluşan peptid yapısında olup, hipofizer gonadotropinler ve gonadal steroidlerin artışı tetikleyen ve regüle eden hormondur. Bunun sonucu olarak seksüel olgunlaşma ve fertilité meydana gelir (15).

2.2.1. Gonadotropinler

FSH ve LH iki subunitten oluşan glikoproteinlerdir. Alfa subunit tüm hipofizer glikoproteinler için aynıken, beta subunitler her biri için spesifiktir. Plasantadan salınan human koryonik gonadotropin (hCG), yapısal olarak LH'a benzer ve LH'nın bütün biyolojik etkilerini gösterebilir. LH ve FSH üreten gonadotrop hücreler, ön hipofizer bezde bulunurlar ve buradan sistemik dolaşıma verilirler (16).

GnRH'nın pulsatil sekresyonundan dolayı gonadotropin sekresyonu epizodiktir. Fetüste LH ve FSH'nın plazma düzeyleri midgestasyona kadar HPG aksının oluşumundan sonra yükselir ve terme doğru düşer. Doğumu izleyen ilk ay içerisinde plasental seks steroidlerinin aniden kesilmesi ve feedback mekanizmanın bozulmasıyla FSH ve LH

düzeyleri yükselir, LH salınımı pulsatil tarzdadır. Bu döneme "yenidoğanın mini pubertesi" denir. Daha sonraki prepubertal dönemde GnRH pulse uyarıcısı uykudadır. Gonadotropin düzeyleri baskılanmıştır. FSH düzeyleri LH düzeylerinden daha yüksektir. Pubertenin evreleri ile LH salınımının sıklık ve amplitüdü artar, salgı 24 saatte yayılır. LH testisin interstisyel Leydig hücrelerinden testosteron üretimini sağlar, FSH ise spermatogenez ve sertoli hücre fonksiyonunu uyarır (17). Grafik 1'de gonadotropin düzeylerinin doğum öncesi ve sonrasındaki salgılanma kalıbı ve Tablo 1 ve Tablo 2'de puberte FSH ve LH serum kan düzeylerinin yaş ve Tanner evrelerine göre düzeyleri gösterilmiştir.



Grafik 1. Gonadotropilerin doğum öncesi ve sonrasındaki salgılanma kalıbı

Hatipoğlu N. Türk aile dergisi 2012 alınmıştır.

Tablo 1. Puberte evresinde Tanner ve yaşa göre FSH normal değerleri

Tanner Evresi	Yaş (yıl)	Aralık (mIU/ml)	Ortalama (mIU/ml)
1	< 9.8	0.26-3.0	0.98
2	9.8-14.5	1.8-3.2	2.5
3	10.7-15.4	1.2-5.8	2.9
4	11.8-16.2	2.0-9.2	4.4
5	12.8-17.3	2.6-11.0	6.1

Expected values 6 SI Unit Conversion Tables. Esoterix Endocrinology, fifth edition, 2010.'dan alınmıştır.

Tablo 2. Puberte evresinde Tanner ve yaşa göre LH normal değerleri

Tanner Evresi	Yaş (yıl)	Aralık (mIU/ml)	Ortalama (mIU/ml)
1	< 9.8	0.02-0.3	0.09
2	9.8-14.5	0.2-4.9	1.8
3	10.7-15.4	0.2-5.0	1.9
4-5	11.8-17.3	0.4-7.0	2.6

Expected values 6 SI Unit Conversion Tables. Esoterix Endocrinology, fifth edition, 2010.'dan alınmıştır

2.2.2. Gonadal steroidler

2.2.2.1. Testosteron

Kolesterolden bir dizi enzimatik aşamadan sonra sentezlenir. Erkeklerde testosteronun %95'i hipofizer LH ve lokal parakrin faktörlerin etkisi ile testisin Leydig hücreleri ve %5'si böbreküstü bezinden salgılanır. Testosteronun sadece %1-2'si dolaşımda serbest halde bulunur. %98-99'u albumine (%40-50) ve seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG)'ne (%50-60'ı) bağlanır. Testosteron SHBG'ne kuvvetli bağlanır. Serbest fraksiyonu ve albumine bağlı testosteron biyolojik aktivite gösterir. Bu nedenle albumine bağlı testosteron ve serbest testosteron biyoyararlanımı olan testosteron olarak adlandırılır. Sekonder seks karakterlerinin (penis büyümesi, vücut kılları, erkek tipi ses ve kasların gelişmesi), sperm olgunlaşmasını sağlayan bir hormondur. Erkeklerde puberte şüphesinde, infertilite, jinekomasti, erektil disfonksiyon gibi durumlarda testosteron serum kan düzeyine bakılır (14). Tablo 3'te total testosteronun puberte plazma düzeylerini yaş ve Tanner evrelerine göre değerleri verilmiştir.

2.2.2.2. Free androjen indeksi (FAI)

Gerçek testosteron aktivitesini gösteren orandır. Direk olarak serbest testosteronu ölçerek yada; Total Testosteron/SHBG formülüyle hesaplanır. Puberteye girişi göstermede bir biyokimyasal belirleyici olarak kullanılabilir. FAI’de referans değerleri laboratuvara göre değişir. Bizim laboratuvarın referans değeri (14.8-95 nmol/L) idi (18).

Tablo 3. Puberte evresinde Tanner ve yaşa göre testosteron normal değerleri

Tanner Evresi	Yaş (yıl)	Aralık (ng/ml)	Ortalama (ng/ml)
1	< 9.8	<2.5-10	4.9
2	9.8-14.5	18-150	42
3	10.7-15.4	100-320	190
4	11.8-16.2	200-620	372
5	12.8-17.3	350-970	546

Expected values 6 SI Unit Conversion Tables. Esoterix Endocrinology, fifth edition, 2010.’dan alınmıştır

2.2.2.3. Östrojen

Erkeklerde, östrojenin en aktif formu olan estradiol, açıklanmayan jinekomaüstilerinin tanısında sıklıkla kullanılır. Östrojende testosteron gibi dolaşımda büyük oranda SHBG’ne bağlı olarak bulunurlar. Östrojenler çabuk büyüyen dokularda ve erkek üreme organlarında, mitoz olayını engelleyen bir etki gösterirler. Östrojenler kaslar, karaciğer ve böbrekler üzerine çok hafif protein anabolizanı olarak etki edebilirler. Karaciğerde yağ birikimini önleyici etki yaparlar (15). Fetüste ve term bebeklerde östrojen düzeyleri fetal, maternal ve adrenal ile C₁₉ steroidlerinin plasenta aracılığıyla östrojene dönüşümünden dolayı yüksektir. Östrojenin plazma düzeyleri hayatın ilk birkaç günü içinde düşer. Prepubertal dönemde östrojen çok düşük düzeydedir. Bu dönemdeki östrojenin görevleri henüz tam açıklık kazanmamıştır (11). Puberte ile birlikte plazma östrojen düzeyi veya etkinliğinde artma olur. Tablo 4’te puberte estradiol plazma düzeylerinin, yaş ve Tanner evrelerine göre değerleri verilmiştir.

Tablo 4. Puberte evresinde Tanner ve yaşa göre estradiol normal değerleri

Tanner Evresi	Yaş (yıl)	Aralık (pg/ml)	Ortalama (pg/ml)
1	< 9.8	5.0-11	8.0
2	9.8-14.5	5.0-16	11
3	10.7-15.4	5.0-25	16
4	11.8-16.2	10-36	22
5	12.8-17.3	10-36	21

Expected values 6 SI Unit Conversion Tables. Esoterix Endocrinology, fifth edition, 2010.'dan alınmıştır

2.2.3. Adrenal androjenler

Erkeklerde, 7-8 yaş civarında dehidroepiandrosteron (DHEA), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA/S) formunun plazma düzeylerinde progresif bir artış görülür ve erken ergenlik süresince de devam eder. Adrenal androjen ve preküsörlerinin sekresyonundaki artışa adrenaş denir. Adrenaş adrenal bezin pubertesidir ve her iki cinsde HPG aksın aktifleşmeden yaklaşık 2 yıl önce 6-7 yaşlarında başlamaktadır (19-20).

Adrenaşı başlatan mekanizmalar henüz tam anlamıyla açıklanamamıştır. Adrenocorticotrophic releasing hormon (ACTH) adrenaşta gereklidir ama tek başına yetersiz olduğu bulunmuştur. Hipofizer bezden salgılanan ama henüz keşfedilmemiş bir hormonun adrenaşı tetikleyebileceği düşünülmektedir. Tablo 5'te puberte DHEA/S plazma düzeylerinin, yaş ve Tanner evrelerine göre değerleri verilmiştir (16).

Tablo 5. Puberte evresinde Tanner ve yaşa göre normal DHEA/S değerleri

Tanner Evresi	Yaş (yıl)	Aralık (ug/dl)	Ortalama (ug/dl)
1	< 9.8	13-83	36
2	9.8-14.5	42-109	93
3	10.7-15.4	48-200	122
4	11.8-16.2	102-385	206
5	12.8-17.3	120-370	230

Expected values 6 SI Unit Conversion Tables. Esoterix Endocrinology, fifth edition, 2010.'dan alınmıştır

2.2.4. Prolaktin

Prolaktin, büyüme hormonu ve hCG'ye benzer aminoasit yapısına sahiptir. Ön hipofizer bezdeki laktofer hücrelerinden salınır. Dopamin prolaktin salınımını baskılar. Hipotalamik hastalıklarda dopamin salınımındaki bozukluğa bağlı olarak prolaktin sekresyonu artar. Pubertal gelişimde prolaktin konsantrasyonunda erkeklerde değişiklik olmaz. Çocuklardaki prolaktin düzeyi 3-18 ng/ml'dir (16).

2.2.5. Seks hormon bağlayıcı hormon

Dolaşımdaki testosteron ve estradiolun %97-98 gibi bir miktar geri dönüşümlü olarak SHBG'ye bağlanır fakat sadece serbest steroid fizyolojik olarak aktiftir. Kızlarda ve erkeklerde SHBG'nin prepubertal düzeyleri yaklaşık olarak eşittir ve prepubertal yaşın ilerlemesi ile beraber, SHBG düzeylerindeki azalmaya karşılık olarak plazma gonadal steroid düzeyleri artar. Puberte de ise kızlarda SHBG düzeylerinde az bir miktar düşüş görülür. Puberte döneminde SHBG'nin ortalama değeri 1.2 mg/dl'dir (15).

Pubertal gelişim safhasında inhibin, aktivin, follistatin, büyüme hormonu, insülin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-2 (IGFBP-2), leptin ve kortizol gibi hormonlarında etkileri vardır (12).

2.3. Pubertedeki Fiziksel Değişikler

Erkek çocuklarda pubik kıllanma pubertenin ilk fiziksel bulgusu gibi gözükse de, testis boyutlarındaki büyüme pubertenin ilk fiziksel bulgusudur. Testis hacminin 4 ml (uzun çapının 2.5 cm) skrotal kıvrımların ve pigmentasyonun olması pubertal gelişiminin ilk kanıtıdır. Testis büyümesi ortalama olarak 12 yaşından önce başlar ve 9.5 yaşından itibaren gözlenebilir. Bundak ve arkadaşları 1975-1980 yıllarında doğmuş yüksek sosyoekonomik düzey Türk erkek çocuklarında 4 ml ve üzerindeki testis volümünü ortalama 11.1±2.1 yaşta ulaştığını ve 14 yaşında olguların %99.9'unda testis volümünün 4 ml ve üzerinde olduğunu saptamışlardır (21). Testis hacmi Prader orşidometresi ile değerlendirilir. Prader orşidometresi boyutları 1 mL'den 25 mL'ye kadar uzanan sıralı, 12 adet tahta veya plastik elipsoid yapılı bir ölçüm aletidir. Testis hacimleri Tanner'e göre prepubertal evre 1'de < 4 mL, evre 2 pubertede 4-9 mL, evre 3 pubertede 10-14 mL, evre 4 pubertede 15-19 mL ve evre 5 pubertede >20 mL'dir. Erkeklerde pubik kıllanma genital gelişimle yakın zamanlı başlamakta ve Tanner'e göre evrenmektedir (9-22, 23). (Tablo 6).

Tablo 6. Erkeklerde pubik kıllanmanın Tanner evreleri

P1	Prepubertal, pubik kıllanma yok
P2	Uzunlamasına büyüyen, seyrek, hafif pigmente, düz veya hafif kıvrımlı, penis tabanı çevresinde yerleşimli ince tüyler vardır
P3	Kıllar oldukça koyu, kalın ve daha kıvrıktır. Pubisin birleşme yerlerine seyrek olarak yayılmıştır
P4	Kıllar erişkin tiptedir ama daha az yer kaplar
P5	Erişkin

Adolesan dönemi erkek çocuklarında önemli fizyolojik ve psikolojik değişikliklerin olduğu hassas bir süreçtir. Her patolojik durumun düzeltilmesi hedeflendiği gibi özellikle adolesanlarda karşılaşılan süreçlerde daha dikkatli olunmalı ve psikolojik boyutu düşünülerek etraflıca soruna yönelilmelidir. Jinekomasti, bu dönemde oluşan nedenlerinden biridir (4).

2.4. Jinekomasti Tanımı

Jinekomasti, çeşitli faktörlerin etkisiyle erkek meme dokusunda büyüme ile karakterize ve glandüler dokunun proliferasyonu, yağ dokusunun artışının olduğu bir durumdur (24). İlk defa 1848'de Basedow tarafından tariflenmiştir (25). Jinekomasti, gerek fiziksel gerekse de ruhsal açıdan kişiyi olumsuz etkilerken, kendine olan güvenin azalmasına da neden olan bir hastalık bulgusudur. Fizyolojik değişiklikler, hastalıklar, tümörler ve alınan bazı ilaçlar sonucu jinekomasti gelişebilir.

Jinekomastinin, meme dokusu düzeyinde östrojen ile androjen arasındaki bir dengesizlikten kaynaklandığı ve multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Genellikle androjen salınımında duraksama ve aynı zamanda yüksek östrojen düzeyi ile ilişkilidir. Androjenler meme gelişimini hafif olarak baskımlarken, östrojenler kuvvetli şekilde uyarırlar. Erkek meme dokusu azalmış androjen/östrojen oranına maruz kaldığında jinekomasti geliştiği kabul edilmektedir (3-4, 25-28).

2.5. Jinekomasti Sıklığı

Asemptomatik jinekomasti göreceli olarak sıktır ve neonatal, pubertal ve yaşlı (erişkin) erkeklerde ortaya çıkan üçlü bir dağılım gösterir. Asemptomatik

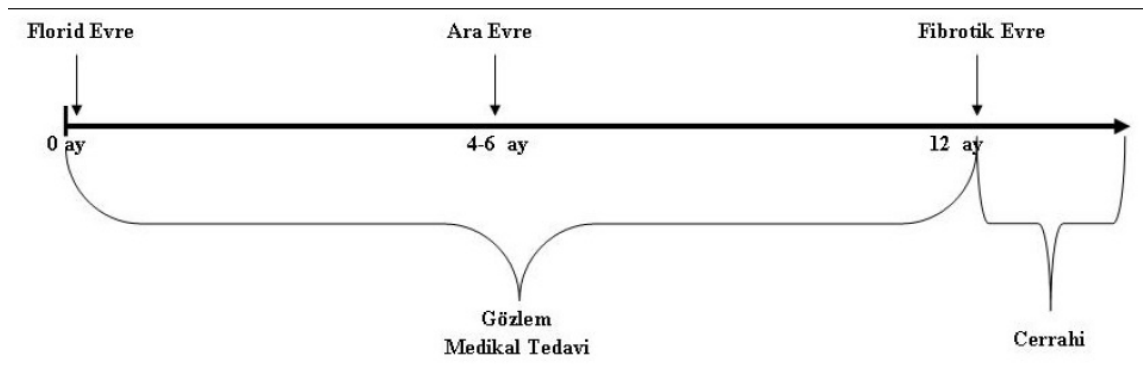
jinekomastinin yenidoğanlarda prevalansı %60-90, adulösanlarda %50-60 ve yaşı 50 ile 69 arasında değişen erkeklerde %70'e kadardır (29-30).

Semptomatik jinekomastinin sıklığı %32-40 olarak bildirilmekle birlikte puberte döneminde bu rakam %4 ile %69 gibi aşırı uçlarda olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. Çalışmalarda rapor edilen prevalanstaki varvasyonların, jinekomastiyi tanımlamak için kullanılan palpabl meme dokusunun boyutunun değişken olmasından kaynaklanabilir (0,5-2 cm). Jinekomasti unilateral veya bilateral olabilir (31-33).

2.6. Jinekomasti Histolojisi

Meme dokusu, glandüler duktal epitel ve periduktal bağ dokusundan oluşur. Jinekomastide duktal epitelin proliferasyonu, stromal ve konnektif dokunun ödemi ve hiperplazisi olur. Zamanla periduktal fibrozisin ve hyalinizasyonun daha belirgin olması meme dokusunda geri dönüşümsüz değişiklikleri meydana getirir. Sonuçta tedaviye cevap vermeyen bir meme dokusu ile karşı karşıya kalınır.

Jinekomastideki histolojik değişiklikler altta yatan sebepten daha çok geçen süreye bağlıdır. Bir yıldan daha kısa süreli olan durumlarda yumuşak konnektif doku içinde belirginleşen kanalların kaybolması görülürken (*aktif-florid dönem*); bu dönemde meme dokusunda ağrı ve duyarlılık olmaktadır, dört yıldan daha uzun süren jinekomastilerde stromada yoğun kollajen fibriller oluştuğundan, etyolojik sebep düzeltilse bile değişiklikler geri dönüşümsüzdür. (*inaktif-fibrotik dönem*). Florid ve fibrotik dönem arasında geçen süre "ara dönem" olarak değerlendirilir (28). (Şekil 2). Jinekomastiye neden olan olayla histolojik görünüm arasında bir ilişki yoktur (34).



Şekil 2. Jinekomasti gelişim evreleri ve süreleri

2.7. Jinekomasti Patogenezi

Kızlarda meme kanallarının gelişimi, uzaması, dallanması ve periduktal fibroblast proliferasyonu, esas olarak östrojen hormonunun etkisi altındadır. Ayrıca lokal adezyon moleküllerinin ve büyüme faktörlerinin de önemli rolleri vardır. Ancak jinekomastili olgularda fizyopatolojik durum tam olarak bilinmemektedir. Erkek meme dokusunda östrojen ve androjen protein reseptörleri olduğu bilinmektedir. Östrojen meme duktuslarını uyarırken androjenler inhibe ederler (35-36).

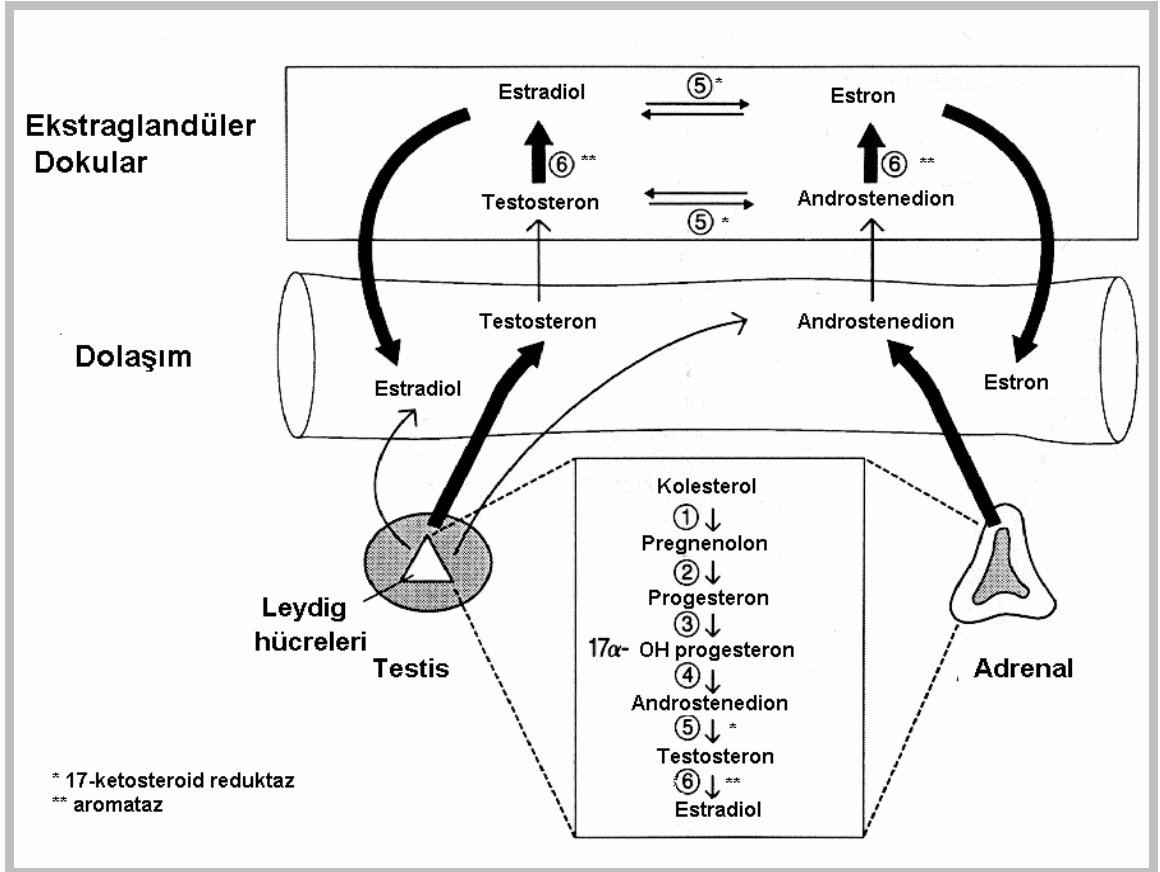
Jinekomasti gelişiminde bu hormonların dengesizliği anahtar rolü üstlenmektedir. Mevcut östrojen/androjen dengesizliğine; testis yada adrenal bezlerden salınan serbest östrojen, östrojen prekürsörlerinin ekstraplandüler aromatisasyonu, hormonun indirgenmesinde azalma, östrojen benzeri kimyasallara yada ekzojen östrojenlere maruz kalınması, SHBG'lere bağlı östrojenleri ayıran ilaçların kullanımı sebep olabilir (34-36).

Diğer taraftan bu dengesizlik testislerde üretilen androjenlerin yetersizliğinden, androjenlerin SHBG'e fazla bağlanmasından, değişmiş androjen metabolizmasından, androjenlerin reseptörlerinden uzaklaştırılmasından ve androjen reseptör defektlerinden kaynaklanabilir (2,38).

Erkeklerde androjenlerin sentezlendiği yerler adrenal bezler ve testislerdir. Buralarda testosteron, androstenedion üretimi olur. Erkeklerde dolaşımdaki esas androjen hormonu testosterondur. Bu hormon çoğunlukla testiküler kaynaklıdır. Testosteron hipofizden LH'nin etkisi ile testisin Leydig hücrelerinden salgılanır. FSH, Leydig hücrelerinin plazma membranları üzerinde LH reseptörlerinin sayılarını artırarak testosteron sekresyonunu artırır. Plazma testosteronu, prekürsör veya prohormon olarak iki tip aktif hormonun oluşmasında rol oynar. Biri, testosterondan 5 α -redüktaz enzimi ile dihidrotestosterona dönüşüm diğeri ekstraplandüler dokularda (özellikle yağ ve kas dokusunda) bulunan aromataz enzimi ile östrojene dönüşümdür. Erkeklerde östrojen üretiminde esas rol alan aromataz (östrojen sentetaz) enzimidir ve östrojenin ana kaynağı özellikle meme içi ve subkutan yağ dokusunda olan aromataz enzim aktivitesidir. Aromataz aktivitesi hem yaş hemde vücut kitle indeksinin yükselmesiyle artar (3,8).

Dolaşımdaki östronun (E1) %5'inden azı ve estradiolun (E2) %15'i testislerden direkt olarak sentezlenmektedir. Geri kalan estradiol erkeklerde testisten sentezlenen

testosteronun aromatzasyonu ile östron ise adrenal adrojenlerin (androstenodion) ekstraglanduler periferik aromatzasyonu ile sentezlenmektedir. (Şekil 3). Aromataz enzimi CYP19 gen ürününden oluşmuş kompleks bir enzimdir. Aromataz sitokrom p450 (p450 aromatoz) enzimi 19 karbonlu olan steroid prekursorlerinin 18 karbonlu östrojenlere dönüşümünü katalizler. CYP19 geni de 15q21 kromozomunda lokalize olup 10 ekzondan oluşmaktadır. P450 aromataz enzim regülasyonu ise dokuya spesifiktir ve bulunduğu dokudaki aktivitesi değişkenlik gösterebilmektedir. Aromataz enzim aktivesi olan dokular; en önemlisi subkutan yağ dokusu olmak üzere, kas ve kemik dokusu, meme dokusunu oluşturan stromal hücreler, plasenta, over, testis, beyin, deri fibroblastlarıdır (8).



Şekil 3. Testosteron, androstenedion, östron, estradiolün glandüler ve periferik orijinleri ve birbirleri ile olan ilişkileri. Rakamlar aşağıdaki enzimleri göstermektedir: 1. Sitokrom p450 scc 2. 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz ve izomeraz ve Δ^5 izomeraz- Δ^4 izomeraz 3. Sitokrom p450 c17 (17 α hidroksilaz aktivite aracılı) 4. Sitokrom p450 c17 (17,20 liyaz aktivite aracılı) 5. 17-ketosteroid redüktaz 6. Aromataz. Kalın oklar hormonların major kaynağını göstermektedir.

* Braunstein (13)'den alınmıştır.

2.8. Testosteron Sentezi ve Estradiol – Estron Aromatizasyonu

Plazmada serbest testosteron ve östrojenin önemli bir kısmı, karaciğerde sentez edilen ve kanda bulunan SHBG ile bağlı bulunmaktadır. SHBG yapımı östrojen ve tiroid hormonları tarafından arttırılmakta, androjenler, insulin, glukokortikoidler ve büyüme hormonu tarafından azaltılmaktadır (39).

SHBG'nin testosterona ilgisi östrojene göre 2-5 kat fazladır. Bu yüzden SHBG artması serbest östrojen/serbest testosteron oranını östrojen lehine değiştirmektedir. Asıl olarak SHBG bağlı olarak bulunan bu iki hormonun az bir kısmı albumine bağlı, daha az bir kısmı da plazmada serbest halde bulunmaktadır. Plazma albuminlerine bağlı olan veya serbest halde bulunan bu seks steroidleri ekstragonadal dokulara geçerler ve dokuların bir çoğunda bulunan aromataz enzimi ile testosterondan östradiole dönüşürler. Erkeklerde bulunan östrojenin asıl kaynağı periferik dokularda bulunan aromataz enzimi ile testosteronun östradiole dönüşümü ile olur. Aynı zamanda bu enzim kompleksi adrenal kaynaklı androstenediondan üretilen östronun, östrojenin daha potent bir formu olan östradiole dönüşümünde rol alır. Direkt glanduler dokudan veya ekstraglanduler dokulardan salgılanan testosteron, östradiol ve östron hedef organlardaki reseptörlerine bağlanarak hücre içinde gen aktivasyonu ve transkripsiyon işlemlerini başlatırlar. Aynı zamanda bir kısım testosteron 5 α redüktaz enzimi sayesinde daha aktif formu olan dihidrotestosterona dönüşür. Dihidrotestosteron da testosteronun bağlandığı aynı androjen reseptörlerine bağlanır. Jinekomasti, artmış östrojen veya azalmış androjenler sayesinde gelişir (8).

Prolaktin meme gelişimi için gerekli bir büyüme faktörü olmadığından, jinekomasti gelişimine direkt bir etkisi olmamaktadır. Ancak prolaktin yüksekliği hipotalamus-hipofiz-gonadal aksını baskılayarak sekonder hipogonadizm oluşturmakta ve göreceli androjen yetersizliğine yol açarak jinekomasti patogenezinde dolaylı rol almaktadır. Ayrıca yapılan çalışmalarda meme dokusunda prolaktin reseptörleri de olduğu gösterilmiştir. Meme kanseri hücre kültürlerinde prolaktin ve seks steroid reseptörlerinin birbirleri ile etkileşebildikleri bildirilmiştir (37).

Progesteron kadın meme dokusunda lobuloalveolar diferansiyasyonda önemli rol oynar. Erkek meme dokusunda da progesteron reseptörleri olduğu gösterilmiştir. Ancak tam olarak ne rol oynadıkları bilinmemektedir. Jinekomastinin görüldüğü siroz ve

hipertiroidi vakalarında serum progesteron düzeyinin arttığı bilinmektedir. Progesteronun lokal IGF-1 (insulin benzeri büyüme faktörü) ile etkileşebileceği düşünülmektedir.

Meme dokusu, epidermal büyüme faktörü, trombosit türevi büyüme faktörü, IGF-1, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-II) gibi büyüme faktörleri üretebilmekte ve bunlara karşı yanıt verebilmektedir. Parakrin veya otokrin etki gösteren bu lokal büyüme faktörlerinin jinekomasti konusunda etkisi halen araştırılmaktadır (8).

2.9. Jinekomastinin Sınıflandırılması

Jinekomasti multifaktöriyel bir hastalıktır ve birçok klinik durumla ilişkili olabilir. En sık sebebi idiopattir. Ancak hormonal etkileşim jinekomasti gelişiminde rol oynamaktadır (östrojenin artışı, androjen üretiminde veya etkisinde azalma veya her ikisi arasındaki oranın değişmesi, meme dokusunun östrojen/androjen oranının artışına olan duyarlılığı veya bu faktörlerin kombinasyonu).

Bazı kaynaklarda jinekomastinin patolojik olmayan jinekomasti (fizyolojik jinekomasti) ve patolojik jinekomasti olarak ayırımı yapılır. Ancak son dönemde kullanılan sınıflandırmada: I-Artmış östrojen fazlalığı, II-Azalmış androjen yetersizliği (eksikliği), III-Değişen androjen-östrojen dengesi, IV-Azalmış androjen aktivitesi başlıkları altında toplanmaktadır (8,37).

Tablo 7’de jinekomasti patogenezinde rol alan sebepler toplu olarak gösterilmektedir.

Tablo 7. Jinekomasti patogenezi

I. Artmış östrojen fazlalığı

A-Egzogen östrojen alımı

1. Bilinçli olarak tedavi amacı ile alım (ör: prostat kanseri tedavisi)
2. İstemsiz östrojenle etkilenme
 - a. İş nedeni ile
 - b. Diyet ile alım (fitoöstrojenler): soya, alkollü içecekler
 - c. Ciltten emilim: (saç dökülmesini önleyici krem, östrojen içeren kremler, lavanta yağı)
 - d. Neonatal Jinekomasti (anne kaynaklı östrojen geçişi)

Tablo 7. (devam)**B-Endojen östrojen üretim artışı**

1. Artmış östrojen sekresyonu
 - a. Testis dokusundan
 - i. Leydig hücreli tümör
 - ii. Sertoli hücreli tümör
 - iii. Human koryonik gonadotropin (hCG) salınımı ile normal Leydig hücre uyarımı
 - b. Adrenal dokusundan
 - i. Feminize edici adrenokortikal tümörler
2. Artmış androjenden östrojene aromatisasyon
 - a. Ailevi artmış aromataz enzim aktivite sendromu
 - b. İlaçlar (ör: androjenler, etanol)
 - c. Alkolik siroz
 - d. Yaşlılık
 - e. Obesite
 - f. Hipertirodizm
 - g. hCG-salgılayan tümörler

II. Azalmış androjen yetersizliği (eksikliği)**A. Hipogonadizm**

1. Primer hipogonadizm
 - a. Klinefelter sendromu
 - b. Testiküler travma
 - c. Kanser kemoterapisinde kullanılan ilaçlar
 - d. Testiküler radyoterapi
 - e. Enfeksiyonlar (ör: Kabakulak orşiti)
 - f. Testosteron biyosentez bozukluğu
 - i. Kalıtsal androjen biyosentez eksiklikleri
 - ii. İlaçlar (ör: ketokonazol, spironolakton, metronidazol)
2. Sekonder hipogonadizm (hipotalamik/pituitar/hastalıklar/ameliyat/radyasyon)

III. Değişen Androjen/östrojen Dengesi

- A. Puberte
- B. Yaşlanma
- C. Refeeding jinekomasti
- D. Böbrek yetmezliği ve diyaliz
- E. Karaciğer sirozu
- F. Hipertirodizm
- G. İlaçlar
- H. Stres

IV. Azalmış androjen aktivitesi

- A. İlaçlar (ör: spironolakton, simetidin)
- B. Androjen reseptör defektleri
 1. Kısmen veya tamamen androjen duyarsızlığı
 2. Androjen reseptör gen bozukluğu (Kennedy hastalığı)

* Tablo 7. Narulah ve Carlson (16) dan alınmıştır.

I- Artmış östrojen fazlalığı: Dolaşımında bulunan östrojenin fazlalığı direkt olarak meme dokusunda büyümeyi uyarır. Aynı zamanda LH supresyonu yaparak androjen östrojen oranında da değişikliğe sebep olur. Dolaşımdaki östrojen miktarındaki artış ya endojen fazla yapımla veya ekzojen alımla ortaya çıkar.

A-Ekzojen östrojen alımı

1- Bilinçli olarak tedavi amaçlı östrojen alımı: Tedavi amaçlı östrojen kullanımı erkeklerde en çok prostat kanseri tedavisinde olmaktadır. Testosteron prostat kanser hücrelerinin artmasına sebep olmaktadır. Dışarıdan verilen östrojen negatif feedback mekanizması ile LH salınımını, dolayısıyla testosteron üretimini azaltmaktadır. Genellikle bu tedavi sırasında memelerde ağrı, gerginlik hissi ve büyüme gözlenebilmektedir. Östrojenler ayrıca erkekten kadına dönmek isteyen transseksüeller tarafından meme gelişimini uyararak amaçlı da kullanılmaktadır.

2- İstemsiz olarak östrojen ile etkilenme: Ekzojen östrojen alımı (terapötik açıdan veya kazayla), kellik ilaçlarının, partnerin östrojen içeren vajinal kremlerinin perkütan absorpsiyonu yoluyla total ve serbest östrojenin serumdaki konsantrasyonunu arttırabilir (3,27).

Sürekli çevresel faktörlerce zayıf-östrojen agonistlere maruz kalınması, epigenetik mekanizmalarla, teorik olarak jinekomasti gelişimini uyarabilir. Tüketim ürünleri, hava kirliliği, radyasyon, organoklorin pestisitler, plastikler, plastikleştiriciler, yakıtlar, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, endokrin bozucu kimyasallardan sayılmıştır. Daha gelişmiş bir maruziyet belirleme yöntemi ile çevresel faktörlerle jinekomasti arasındaki ilişkiye dair epidemiyolojik ve disiplinler arası araştırmaların geleceğine katkı sağlanacaktır. Jinekomasti ile çevresel kimyasallar arasındaki ilişkiyi gösteren ilk çalışma Durmaz ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (40). Bu araştırmacılar pubertal jinekomasti tanılı 40 vaka ile yaşa göre gelişimi normal 21 sağlıklı erkekte plazma fitalat seviyeleri açısından karşılaştırmışlardır. Araştırmacılar plazma fitalat metabolitlerini jinekomasti tanılı erkeklerde istatistiksel açıdan belirgin şekilde kontrol grubuna kıyasla daha yüksek miktarda bulmuşlardır. Fitalatlar antiandrojenik ve östrojenik etkilere sahip olan alfa-fitalik asit esterleridir ve kişisel bakım ürünlerinde (kozmetik, parfüm, giyim), boyalarda, çözücülerde, insektisid, plastikleştirici, yiyecek, su ve ilaçlarda bulunur (41-43).

Tüm çevresel maruziyetlerin araştırılmasından sonra spreylerde bulunan bir multi-insektisit olan fenotrinin bir etmen olduğu görülmüştür. Fenotrinin antiandrojenik aktivitesi olduğu kanıtlanmıştır (44).

Yayınlanan bir çalışmada kimyasallarla jinekomasti arasındaki ilişkiyi biraz daha güçlendirmek adına 1981'de 4 aylık Amerikan işgalinde Haiti sığınaklarında gözlenen bir durum bir mevcuttur. Tüm çevresel maruziyetlerin araştırılmasından sonra spreylerde bulunan bir multi-insektisit olan fenotrinin bir etmen olduğu görülmüştür. Günümüzde fenotrinin antiandrojenik aktivitesi olduğu bilinmektedir (44-45).

Yayınlanan bir çalışmada, daha önceden sağlıklı erkek çocuk fiziksel performansı artırmak için panax jinseng olarak bilenen bitkiden aldıktan bir ay sonra sağ memede hassasiyet ile birlikte bilateral memesinde büyüme olmuş, fizik muayene, laboratuvar ve ultrason ile jinekomasti tanısı konulmuş ve bu konuda incelemeler sonrası, Panax jinseng bitkisinin insan hücrelerinde östrojen benzeri etkisi ve östrodiol yapısal benzerliğinden bu ajanın jinekomasti nedenlerinden biri olabileceği öngörülmüştür (46).

Yayınlanan diğer bir çalışmada, sağlıklı ve kan hormon düzeyleri normal olan prepubertal üç erkek çocukta lavanta ve çay ağacı yağından yapılmış kozmetik ürünleri kullanmalarından hemen sonra jinekomasti saptanmış ve bu konuda incelemeler yapılmıştır. Çalışmada, bu iki maddenin insan hücrelerinde östrojenik ve antiandrojenik etkileri olduğu gösterilmiş ve bu iki maddenin çocuklarda prepubertal jinekomasti nedenlerinden biri olabileceği öngörülmüştür (47).

Porto Rico ülkesinde 2000 yılında yayınlanmış bir başka çalışmada da prematür telarş saptanmış kız çocuklarında, kan di-(2-etilhekzil) fitalat (DEHP) düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak plastik kullanımının fazla olduğu bu şehirde fitalatların östrojenik ve veya antiandrojenik etkileri sonucunda meme büyümesi olabileceği bildirilmiştir (48).

B- Endojen östrojen üretim artışı

1- Artmış östrojen sekresyonu

a- Testiküler kaynaklı östrojen sekresyon artışı

i. Leydig hücreli tümör: Leydig hücreli tümör testisin seyrek görülen bir tümörüdür ve %10'u çift taraflıdır. Her yaşta görülebileceği gibi 20-60 yaş erkeklerin

dörtte birinde puberte öncesi tespit edilir, %85-%90'ı bening karakterde olup %20'sinde hormonal aktivite ve çocuklarda maskülinizasyona sebep olur. Tümör dokusundan salgılanan östrojen hipofizer LH suprese etmekte ve testisten testosteron üretiminin azalmasına neden olur. Östrojenler aynı zamanda SHBG üretimini ve glikolizasyonunu arttırarak serum SHBG seviyesinde artmaya neden olur. Bu olay sonrasında serbest testosteron azalması ve androjen/östrojen oranında değişiklik olmaktadır. Leydig hücreli tümörler genellikle küçük ve palpe edilememektedir. Testiküler ultrasonografi tümör yerinin saptanmasında yardımcıdır. Tedavisinde; testis dışına yayılım olmayan olgularda cerrahidir. Eğer metastaz olursa radyoterapi olup kemoterapiye yanıt vermezler (49-51).

ii. Sertoli hücreli tümör: Sertoli hücreli tümör testisin seyrek görülen tümörlerinden olup, tüm testis tümörlerin %0,5'ini oluştururlar. Büyük çoğunluğu bening olmakla birlikte vakaların yaklaşık %10'u maligndir. Genellikle yirmili yaşlarda daha sık görülmekle birlikte ileri yaşlarda da görülebilir. Bazı olgularda östrojen ve androjen salınımı olabilir. Sıklıkla rastlanmamakla birlikte maskülinizasyon yada femininazasyona yol açabilirler. Leydig hücreli tümörlerde olduğu gibi jinekomasti yapabilirler. Peutz-Jeghers sendromlu hastalarda sertoli hücreli tümör görülebilir ve bu hastalığın karakteri olarak hızlı büyüme, ileri kemik yaşı ve jinekomasti görülür. Bu tümörler aromataz enzim aktivite fazlalığı yaparlar. Bu nedenle östrojen üretimine ve dolayısıyla kanda östrojen miktarında artışa neden olurlar. Peutz-Jeghers sendromunda 19p kromozomunda serin-threonin kinaz geninde mutasyon olduğu düşünülmektedir. Ancak bu mutasyonun sertoli hücrelerinde ne gibi değişiklik yaparak aromataz aktivitesini arttırdığı belli değildir (52-56).

iii. Human koryonik gonadotropin (hCG) salgılayan tümörler: Human koryonik gonadotropin bir plasental hormon olup, yapısı ve testis dokusuna etkisi bakımından lüteinize edici hormona çok benzer. Testisin birçok germ hücreli malign tümörü ve ektopik yerleşimli bulunan bu tümör hCG sekresyonu yapabilir. hCG artışı da LH'nun yaptığı gibi testisten östradiol sekresyonunu uyarır. Ayrıca birçok hCG sekrete eden tümör dolaşımdaki steroid prekürsörlerini alıp aromatazasyon ile aktif östrojene çevirebilmektedir. Böylece serum östrojen miktarını arttırabilirler. Bu hastalarda serum β -hCG seviyesinin bakılması iyi bir tümör belirtecidir. Erkek

memesinde LH/hCG reseptörleri tariflenmiş olsa da, şu ana kadar hCG'nin jinekomastide direkt rolü olup olmadığı kanıtlanmış değildir (37).

b- Adrenal bez kaynaklı aşırı östrojen sekresyonu

i. Feminize edici adrenal tümör: Nadir görülmekle birlikte genellikle malign seyirlidir. Tanı anında büyük boyutlarda ve hastaların yaklaşık yarısında palpe edilen abdominal kitle mevcuttur. Görülme yaşı genellikle orta yaş erkeklerdir. Bu kanser hücreleri direkt östrojen sekresyonu yapabilmekle beraber, DHEA,(DHEA/S) ve androstenedione gibi steroid prekürsörlerinin salınımı ve bunların periferel dokuda aromatisasyon ile östrojene dönüşümünü arttırabilir. Leydig hücreli tümör de olduğu gibi östrojen artışı LH'ın baskılanmasına ve ikincil bir yol ile de testosteronun baskılanmasına neden olabilir. Bu da östrojen testosteron oranını değiştirebilir. Tanıda batın bilgisayarlı tomografisinin yeri vardır. İdrarda artmış 17 ketosteroid atılımı ve plazmada artmış DHEA/S veya androstenedion görülür. Prognozu kötüdür. Öncelikle cerrahi tedavi ve sonrasında kemoterapatik ajanlar kullanılabilir.

3- Artmış androjenden östrojene aromatisasyon

a- Ailevi artmış aromataz enzim aktivite sendromu: Jinekomasti etyolojisinde, aile öyküsü sıklıkla saptanmamaktadır. Ancak hiperaromataz sendromu olan olguların aile öykülerinde benzer patoloji öyküsüne sık rastlanılmaktadır (57). Hiperaromataz sendrom insidansının prepubertal dönemde daha sık olduğu bildirilmektedir (58). Hiperaromataz sendromu, familyal, genetik geçişli (X-bağılı resesif, otozomal dominant) heterojen bir bozukluktur (1,28).

Aromataz enzimi veya diğer adı ile östrojen sentetaz, erkeklerde özellikle periferel dokularda 19 karbonlu olan steroid prekürsörlerinin 18 karbonlu östrojenlere dönüşümünü katalizler. Ailevi artmış aromataz enzim aktivite sendromu olan erkek hastalarda heteroseksüel prekoksitye ve jinekomastiye neden olmaktadır. Moleküler mutasyon açık olmamakla birlikte P450 (aromataz) genin etkilendiği düşünülmektedir. Genin etkilenmesine bağılı olarak aromataz enzim aktivitesi 100 kat artmıştır (1,59). Artmış östrojene bağılı olarak gonadotropinlerde süpresyon olur hatta testis boyutlarında küçülme olabilir. Ancak bu erkeklerin azalmış serum testosteron seviyelerine rağmen libidolarını ve fertilitelerini etkilememektedir. Etkilenen kadın hastalarda ise puberte

prekoks, prematür telarş, makromasti görülebilir. Tedavisinde aromataz inhibitörleri kullanılır.

II- Serum androjen düzeyinde azalma

1- Primer hipogonadizm: Jinekomasti olguların %8'inde primer hipogonadizm sorumlu tutulmaktadır (25). Primer hipogonadizm diğer adı ile primer testiküler yetmezlik, testosteron üretim azlığı veya yokluğu ile kendini gösterir. Ayrıca testosteron eksikliği serum LH düzeyinde artışa sebep olur (pozitif feedback mekanizma ile). Serum LH düzeyindeki artış aromataz enzimini uyararak, testis dokusunda bulunan leydig hücrelerinden östradiol sentezinin artışına neden olarak östrojen/androjen oranlarını değiştirir.

Östrojen artışı SHBG seviyelerini artırır. Serbest testosteronun SHBG'e, serbest östrojene göre 2-5 kat daha fazla affinitesi olması nedeniyle ortamda az olan serbest (aktif) testosteron daha da azalır. Böylece östrojen testosteron oranı değişir. Bu hastalara dışarıdan testosteron verilmesi ile çoğunda jinekomasti gerileyebilmektedir.

Klinefelter Sendromu, erkeklerde primer hipogonadizm, infertilite ile birlikte varis, tromboemboli, santral obezite, epilepsi, osteoporoz ve jinekomasti (%40-50) ile sık beraberlik gösteren kromozomal hastalıktır (60). Jinekomasti vakalarında meme kanseri görülme riskinde artışın net olarak gösterildiği tek durum Klinefelter Sendromudur. Bu hastalarda risk 20 kata kadar artmıştır (37,61).

Klinefelter Sendromlu hastaların %80'ni 47,XXY karyotipindedir, %20 kadarı da mozaik paternde olabilir (46,XY/47,XXY). Normal kromozomları olanlara göre fazladan bulunan X kromozomunun meme kanseri gelişiminde bir rolü olup olmadığı bilinmemektedir. Bu hastalar jinekomasti ve meme kanseri bakımından dikkatli takip edilmelidir. Aralıklı tarama amaçlı mamografi tetkiki yapma konusu daha netlik kazanmamıştır.

Testosteron biosentezinde görev alan bazı kritik enzimleri kodlayan genlerde de bozukluk sonucu testosteron üretiminde azalma olabilir. Bu genler CYP17A1(17 α -hidroksilaz ve 17/20 liyaz OMIM 609300) ve HSDB3 (3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz OMIM 201810) dır (61).

2- Sekonder hipogonadizm: Hipotalamik-hipofizer etkilenme (travma, hipofiz tümörü, radyoterapi vb.) sonucunda gelişen sekonder hipogonadizmde ise jinekomastinin %2'inde sorumlu tutulmaktadır (37).

Sekonder hipogonadizmde düşük LH nedeniyle serum testosteron miktarında azalma olur. Ancak primer hipogonadizmden farklı olarak, primer hipogonadizmde görülen yüksek LH nedeniyle aromataz enzim aktivitesinde artış sekonder hipogonadizmde olmadığı için östrojen seviyesinde artış olmaz sadece androjen üretiminde azalma olur. Bu nedenle primer hipogonadizmde östrojen/androjen oranındaki artma sekonder hipogonadizme göre daha fazladır (4).

a) Pubertal jinekomasti: Pubertal jinekomasti, erkek çocuklarında sıklıkla alta yatan hormonal bir bozukluk, hastalık ve ilaç kullanım öyküsü olmaksızın gelişen, ağrı ve hassasiyetin de beraber olduğu, genellikle tek taraflı ancak çift taraflı da başlangıç gösterebilen meme dokusundaki glanduler yapının iyi ve geçici proliferasyonu ile karakterize klinik bir durumdur. Pubertal jinekomasti adolesan erkek çocuklarda sık görülen bir problemdir. Klinik olarak hafif pubertal form jinekomasti 13 -14 yaşları arasında ortaya çıkar ve cinsel gelişim Tanner evre 3-4'te pik yapar, 6-12 ay devam eder, sonrasında %95'i kendiliğinden kaybolur, %5 ağır form jinekomasti erkeklerde kadınsı görünüme yol açabilir. Böyle durumlarda özellikle cinsiyet açısından kişinin kendilik algısı değişebilir (8).

Puberte dönemindeki erkeklerdeki meme büyümesinin sebebi tam olarak belli değildir. Pubertal jinekomastinin etiyopatogenezinde bir faktörün sorumlu olmadığı birçok faktörün sorumlu olduğuna dair görüşler mevcuttur (62).

Erkek meme dokusunda östrojen ve androjen reseptörleri bulunmaktadır ve östrojen meme dokusu proliferasyonunu uyarırken, androjenler inhibe etmektedir. Pubertal jinekomastide, normaldeki östrojen / androjen dengesinin bozulması sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu dengenin bozulmasında yapım ve yıkımla ilgili bozuklukların yanı sıra dış etkenler de sorumlu olabilir. Örneğin SHBG hem östrojen, hem de testosteronun kanda taşınmasını sağlar.

SHBG seviyesindeki değişimler serbest hormon düzeylerini de etkileyecektir. Obesitede SHBG'nin azaldığı, serbest östrojenin arttığı gösterilmiştir ve jinekomasti etiolojisinde suçlanmaktadır (63-64).

Pubertal jinekomasti için öne sürülen testosteron / östrojen dengesizliği ile ilgili bir başka teori de gonadotropinlerin pubertenin erken dönemlerinde salınımının henüz dengelenmemiş olmasıdır. Testisi uyaracak gonadotropinler erken dönemlerde sadece gece salgılanırlar ve sabah saatlerinde yükselen testosteron gün içinde azalırken adrenal kaynaklı androjenler periferde sürekli aromatazasyonla östrojene dönüştüklerinden memenin uyarılma etkisi daha baskın olmaktadır (63-65).

Pubertal jinekomasti etiolojisinde suçlanan bir başka bozukluk da kan leptin seviyesindeki artıştır. Leptinin, aromataz enzimini stimule ederek, östrojen /testosteron oranını artırarak, meme dokusu üzerinde doğrudan uyarıcı etki göstererek veya memedeki östrojen reseptörlerinin hassasiyetini artırarak jinekomasti gelişiminde etkili olabileceği ileri sürülmüştür (66).

Pubertal jinekomasti etiolojisinde rol oynadığı düşünülen bir diğer etken ise meme dokusunun östrojenlere olan duyarlılığındaki bireyler arası farklılıklardır. Sonuç olarak pubertal jinekomastinin patofizyolojisinde, pubertenin erken döneminde yüksek östrojen /testosteron oranlarının ve düşük seviyelerdeki serbest östrojene karşı artmış meme dokusu duyarlılığının rol aldığı öne sürülmektedir (67).

b) Yaşlılık jinekomastisi: İleri yaş döneminde görülen jinekomasti; 50-80’li yaş aralığında görülen meme büyümesidir. Yaşlı erkekler adölesanlara göre daha az jinekomasti gelişimi göstermesine rağmen hastaneye yatırılan 50-80 yaş aralığındaki erkeklerde yapılan bir çalışmada %65’inde çeşitli derecelerde jinekomasti varlığını ortaya koymuştur. Yaşlılarda sıklıkla rölatif hipogonadizm görülür, plazma testesteronu azalmış, SHBG artmış ve serbest testesteron azalmıştır. Dahası ilerleyici bir yağ dokusu vardır ve bu periferik aromataz aktivitesini artırır (68-69).

Bu yaşlarda meydana gelen birçok comorbidite sebebiyle kullanılan ilaçlarda jinekomastiye neden olabilir (37).

c) Refeeding (yeniden beslenme) jinekomasti: İnsanlarda belirgin kilo kaybı ve malnütrisyon durumlarında HPG aksı baskılanmakta ve hipogonadotropik hipogonadizm görülmektedir. Uygun diyet ile kilo alımı sonucunda da gonadotropin sekresyonu ve gonad fonksiyonları normale gelmektedir. Bu duruma ‘ikinci puberte’ de denilmektedir. Bu sırada tam mekanizması net olarak bilinmeyen geçici östrojen

androjen dengesizliği olmaktadır. Bu durum genellikle geçici olup, jinekomasti, hastalarda 2-3yıl içinde kendiliğinden kaybolmaktadır.

İlk kez ikinci dünya savaşından sonra hapishanede tutulan askerlerin özgürlüğüne kavuşması sonrasında, bir iki hafta uygun diyet ile beslenmeleri sonucu ortaya çıkan jinekomasti vakaları sayesinde bu durum fark edilmiştir. Askerlerdeki jinekomasti durumu 1-2 yıl kadar sürmüş sonra kendiliğinden geçmiştir (70-71).

Benzer nedenli jinekomasti vakalarına daha sonraları yoksul gruplara veya mülteci topluluklarına tedavi amaçlı diyet uygulanması sonrasında da rastlanmıştır (72-73).

Refeeding jinekomastinin bazı ilaç ilişkili jinekomasti nedenlerinde de (ileride detaylı tartışılacaktır) rolü olabileceği düşünülmektedir. Hastanın genel durumunda önemli düzelme sağlayabilen ilaçların (isoniazid ve digoksinin gibi) alımından sonra hastada belirgin iyilik hali ortaya çıkması sonucunda da jinekomasti gelişebileceği düşünülmektedir (37).

d) Kronik böbrek yetmezliği ve diyaliz: Kronik böbrek yetmezliği olan hastaların %1'inde jinekomasti geliştiği rapor edilmiştir (3).

Kronik böbrek yetmezliği sırasında kan üre seviyesinin yüksek olması nedeni ile testis dokusunda hasar sonucu testosteron üretimi azalırken, testosteronun metabolize olması artar. Böylece düşük testosteron seviyesi ortaya çıkar. Prolaktinin böbrekler ile atılımının azalması ve üretiminin artması (hipotalamik regulasyon ile) nedeniyle plazmada yüksek konsantrasyonda bulunabilir. Ayrıca kronik böbrek yetmezliği tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar da (rnek: metoklopramid) prolaktin seviyesini arttırabilir. Prolaktin ise daha önce de belirtildiği gibi hipofizer hormonların salınımını azaltarak sekonder hipogonadizme yol açar. Diyalize girmeye başlayan hastaların bir kısmında yukarıda bahsedilen refeeding jinekomasti de görülebilir. Diyaliz dönemi öncesinde kronik böbrek yetmezliği olan hastalara uygulanan proteinden kısıtlı katı diyet nedeniyle birçoğunda kilo kaybı, malnutrisyon görülebilirken, diyaliz tedavisi başlanması ile daha düzenli yemek yiyebilmekte ve kilo almaktadırlar. Muhtemelen bu yüzden diyalize başlanan hastaların bir kısmında 1-2 yıl içinde kendiliğinden geçen jinekomasti vakaları olmaktadır (74).

Zamd ve ark. 78 kronik hemodiyaliz hastasının %17.9'unda jinekomasti gözlemlenmiştir (75).

e) Karaciğer hastalıkları: Kronik karaciğer hastalıklarında, özellikle hepatik siroz gelişmiş hastaların ise %8'inde jinekomasti geliştiği rapor edilmektedir (3).

Ancak yine de kronik karaciğer hastalıklarında teorik olarak jinekomasti görülme sıklığını arttırabilecek bazı hormonal değişiklikler görülmektedir. Özellikle hepatik sirozda karaciğer hücrelerindeki hasar, karaciğerde östrojenin inaktive olmasını engeller ve serum östrojen seviyesinin yükselmesini sağlar. Ayrıca hepatik klirensteki azalma nedeniyle dolaşımdaki artmış androstenedionun periferik dokularda aromatizan enzimler ile östrona çevrilmesi ile kan östrojen seviyesi artmış olur. Karaciğer hastalarında SHBG artışı gözlemlenir. Bu da daha önce belirtilen şekilde jinekomasti oluşumuna zemin hazırlar.

Alkollik sirozun da birkaç şekilde jinekomastiye neden olabilir. Direkt gonad aktivitesi üzerine toksik etkisi ile testiküler atrofiye neden olabilir veya hipotalamik pituitar testiküler aksın inhibisyonu ve sonucunda düşük testosteron seviyesi ortaya çıkabilir. Ayrıca karaciğer hasarı nedeniyle artmış SHBG seviyesi ortamda zaten az miktarda olan serbest testosteronun daha da azalmasına neden olur. Ayrıca bazı alkollü içecekler fitoöstrojen içermeleri nedeniyle östrojen benzeri etki yapabilirler (37).

f) Hipertiroidi: Hipertiroidizmli erkeklerin %10-40'ında jinekomasti geliştiğini bildirilen yayınlar olmasına rağmen son zamanlarda sıklığı azalmıştır. Nadiren kliniğe yansımalarının tek belirtisi jinekomasti olabilir. Olguların bazılarında hipertroidinin klinik bulguları saptanamamaktadır. (Occult Hipertiroidi) (76-77).

Patogenezi tam olarak belli olmamasına rağmen artmış tiroid hormonları iki mekanizma ile östrojen/androjen oranlarını arttırmaktadır. Birincisi, hipertiroidizmde plazma SHBG düzeyi artar böylece serbest testosteron düzeyi azalır. İkincisi, androjenlerin (androstenedion) periferde aromataz enzimi aracılığı ile östrojene dönüşümünde de artış olur.

Bu durum meme dokusunda büyüme ortaya çıkarır. Otiroidizm sağlandığı zaman genellikle bu durum düzelir. Hipertiroidili kişilerde progesteron düzeyinde de artış gösterilmiştir. Ancak progesteronun jinekomastide de rolünün olup olmadığı bilinmemektedir (78-79).

g) İlaçlar: Yetişkinlerde ilaca bağlı jinekomasti gelişimi vakaların %25'ini oluşturmaktadır. İlaçların jinekomastiye neden sebep olduğuna dair birçok tam aydınlatılmamış mekanizma varolsa bile onların östrojen benzeri etkiler gösterdiği, östrojen üretimini uyardıkları, testesteron sentezini inhibe ettikleri bilinmektedir (34,80).

Jinekomasti ile ilişkili en sık ilaçlardan biri diüretik spirinolaktondur bu aldosteronun kompetatif antagonistidir. Spirinolakton aynı zamanda testislerde testesteron üretimini inhibe eder, testesteronun estradiole dönüşümünü aromatize eder, bazı dokularda androjen reseptörlerine bağlanır, antiandrojenik madde olarak çalışır (80-81).

Prostat kanserinde uygulanan androjen yoksunluk tedavisinde yan etki olarak olup jinekomasti oluşturur. Jinekomasti insidansı genellikle hormonal tedavinin süresine bağlıdır ancak, %40 ile %70 kadar yüksek olabilir (82).

Bazı yasadışı ilaçlar, özellikle kokain, heroin, amfetamin ve diğer istismar ilaçları sıklıkla jinekomasti ile ilişkilidir. Mariuana östrojen reseptörlerine müdahale eder ve fitoöstrojen olarak davranır.

Anabolik androjenik steroidlerle doping yapmak, gonadotropin, growth hormonlarla güç sporları ve siklet çalışmaları yapmak son derece artmıştır. Erkek atletlerde bu ilaçlar spermatogenezi baskılayabilir yada jinekomastiyi uyarabilir (83). Jinekomastiye yol açabilecek bazı ilaçlar Tablo 8'te gösterilmiştir.

Tablo 8. İlaç ilişkili jinekomasti mekanizmaları

-
- I- Serum östrojeninde artış veya östrojen benzeri aktivitede artış
- A- Ekzojen östrojen alımı (bilinçli veya habersiz)
 - B- Androjenlerden östrojenlere aromatisasyonda artış yapan ilaçlar
 1. Androjenler
 2. Etanol istismarı
 - C- Östrojen benzeri (agonist) aktivite
 - 1- Digitoksin
- II- Serum testosteronunda azalma
- A- Hipogonadotropik hipogonadizm
 1. LHRH agonist/antagonistleri
 2. HIV enfeksiyonunda yüksek etkinlikli antiretroviral tedavi

Tablo 8. (devam)

- B- Hipergonadotropik hipogonadizm
1. Leydig hücrelerin zedelenmesi veya inhibisyonu Kemoterapatik/sitotoksik ajanlar (vinkristin, sisplatin, nitrozüre, metotreksat, alkaliyici ajanlar)
 2. Testosteron veya dihidrotestosteron biyosentezinde azalmaya yol açanlar
 - a- Ketakanazol
 - b- Metranidazol
 - c- Spironolakton
 - d- Finasterid
 - e- Dunasterid
- III- Androjen reseptör blokajı yapanlar
- A- Flutamid
 - B- Simetidin
 - C- Maruyana
 - D- Spironolakton
- IV- Serum prolaktin düzeyinde artışa sebep olanlar
- A- Antipsikotik ilaçlar
 - B- Metoklopramit
 - C- 'muhtemel' kalsiyum kanal blokerleri
- V- Refeeding mekanizma ile
- A- Kalp yetmezliği tedavisi (Digoksin)
 - B- Tüberküloz tedavisi (izoniazid)
 - C- HIV enfeksiyonunda yüksek etkinlikli antiretroviral tedavi
- VI- Etkisi tam olarak bilinmeyen
- A- Diazepam
 - B- İnsan büyüme hormonu tedavisi
 - C- Amiodarone
 - D- Kalsiyum kanal blokerleri (nifedipin, verapamil, diltiazem)
 - E- Amfetamin
 - F- HIV enfeksiyonunda yüksek etkinlikli antiretroviral tedavi
 - G- Antidepresanlar (trisiklik antidepresanlar ve selektif serotonin reuptake inhibitörleri)
 - H- Stresli yaşam

* Narulah ve Carlson (16) dan alınmıştır.

Stresli yaşam olayları ile ilişkili geçici jinekomasti geliştiğine dair beş vakalık bir yayın bulunmaktadır. Stres epizodu sırasında diğer parametreler normal iken artmış serum kortizol ve östradiol seviyeleri ile azalmış serum testosteron düzeyi saptanmış ve bu durumun adrenal bezlerin stres durumundaki yanıtı olabileceği varsayılmıştır (84).

IV-Azalmış androjen aktivitesi

1-Doku düzeyinde androjen aktivite azlığı (androjen reseptör defektleri):

Testiküler feminizasyon gibi androjen rezistans sendromu jinekomasti ile ilişkili olabilir. Komplet testiküler feminizasyonda pubik ve aksiller kıllanma olmaksızın fenotipik olarak dişi görünümündedir. İnkomples testiküler psödohermafroditizm, çok sayıda anormal reseptör veya azalmış androjen bağlayıcı protein varlığında olur. Bu spektrum inkomples testiküler feminizasyon ve Reifenstein sendromundan hipopadias ve jinekomastiye kadar uzanır (3,27).

2.10. Ayırıcı Tanı

2.10.1. Lipomasti / Pseudojinekomasti

Günümüzde giderek artan şişmanlık ile birlikte daha sık görülen lipomasti dikkatli bir fizik incelemeyle tanınabilir. Şişman erkeklerin beden yağ kitlesinin fazla olması nedeniyle jinekomastinin daha sık görülebileceği akılda tutulmalıdır. Şişmanlarda meme dokusu palpe edilirken subareolar disk ve glanduler dokunun hissedilmemesi lipomasti (pseudojinekomasti) olarak değerlendirilmektedir (6,85-86).

Jinekomasti ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken diğer patolojiler Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Jinekomastide ayırıcı tanı

-
- Psödojinekomasti
 - Meme kanseri
 - Nörofibrom
 - Lenfanjiyom
 - Hematom
 - Lipom
 - Dermoid kist
-

* Braunstein (10,11)'den alınmıştır.

2.10.2. Meme kanseri

Meme kanseri çok nadiren erkek nüfusunda karşılaşılan bir durumdur. Erkek meme kanseri tüm meme kanseri vakaların yaklaşık %1'ni oluşturmaktadır. Ancak görülme sıklığı son 25 yıl içerisinde yaklaşık %26 artmıştır (87). Erkeklerde görülen malignensilerin %0.1-0.2'ni oluşturmaktadır. Jinekomastiye bağlı görülme oranının %1 olduğu bildirilmektedir (3,25).

Ailesel birinci derecede meme kanseri öyküsü olan erkeklerde risk diğer erkeklere göre 2,5 kat artmıştır. Ayrıca aile içinde BRCA2 mutasyonu aktarılan bireylerde meme kanseri riski 100 kata kadar yükselmektedir, ayrıca obezite, sedanter yaşam, östrojen/ androjen dengesizlik dahil androjenik etkilere karşı göreceli östrojen fazlılığı; gibi faktörlerde etkilidir. Klinefelter sendromlu hastalar haricinde jinekomasti saptanan erkeklerde jinekomastiye bağlı meme kanseri riskinde artış saptanmamıştır. Meme kanseri saptanan bireylerde prognoz kadınlardaki aynı evrelendirme kriterlerine göre değerlendirilir ve benzer prognoz gösterir (88).

Erkek meme kanserinde en sık görülen belirti ağrısız subareolar kitle veya kitlelerdir, muayenesinde sert, fikse, etrafı düzensiz, üzerindeki deride veya meme başında deformasyon oluşturmuş, lezyon üzerinde ülserasyon olan, aksiller lenfadenopati olan ve memesinden kanlı akıntı gelenlerde ciddi olarak meme kanserinden şüphe edilerek lezyondan ince iğne biyopsisi yapılmalıdır. Tedavisinde hastalığın evresine göre cerrahi, kemoterapi ve veya radyoterapi uygulanır (37).

2.11. Değerlendirme

Büyümüş meme dokusu bulunan erkeklerde klinik değerlendirme 3 aşamada yapılmaktadır.

- 1) Gerçek jinekomasti tanısının konması
- 2) Vakanın daha iyi yönetilebilmesi için etyolojik faktörün belirlenmesi
- 3) Jinekomasti şiddetinin derecelendirilmesi

2.11.1. Jinekomasti tanısının konulması

Olguların birçoğuna öykü ve fizik muayene ile tanı konulabilmektedir. Nadiren ileri tetkik gerekebilmektedir. Gerçek jinekomastiyi psödojinekomastiden ve

tümörlerden ayırmada en önemli yol inspeksiyon ve palpasyondan oluşan fizik muayenedir. İlk olarak inspeksiyon yaparken hasta oturur vaziyette üstündeki elbiseleri çıkarmalıdır; serbest halde ve yukarı doğru kollarını kaldırmış bir şekilde, ellerini kalçası üzerine koyarak pektoral kası kasarak axiller lenf nodların palpasyonundan sonra hastaya yatay bir şekilde ellerini başının altına koyarak yatması istenir. İlk olarak muayeneci dikkatlice glandüler dokuyu bulmak için parmaklarıyla palpe etmelidir sonra işaret parmağı ve baş parmağını meme dokusu üzerinde ayırmalı ve sonra her iki taraftan iki parmağı tekrar bir araya getirmelidir. Gerçek jinekomastide sert disk şeklinde ve meme ucuyla eş merkezli bir doku ele gelir ancak psödojinekomastide bu bölgede bir tümsek ve sert bir doku yoktur (8).

Meme kanseri genellikle tek taraflı düzensiz, areola dışında yerleşimli bir kitle ile deri katlantılarının olabildiği, meme ucu çekilmelerinin ile birlikte axiller lenfadenopati bulunan bir durumdur. Diğer lokal problemlerden dermoid kist, lenfanjiom, lipom, posttravmatik hematom, nörofibrom ve diğer benign tümörler genellikle kolay ayırtedilebilirler. Malignite şüphesi olan herhangi bir durum mutlaka mamografi, iğne yada eksizyonel biyopsi ile değerlendirilmelidir. Jinekomasti yaklaşık olarak hastaların yarısında bilateraldir. Meme ucu uyumsuzluğu nadirdir (2,8).

Ultrasonografi (USG) jinekomasti vakalarında sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Jinekomastinin farklı tiplerinin tanınması önemsiz durumların gözardı edilmesi açısından önemlidir. Tipik bulgular hipoekoik retroareolar kitleyi ve anteroposterior derinlikte artışı içermektedir (89).

Jinekomasti ve meme kanserini ayırt etmede klinik yada görüntüleme yöntemleri ile tanı konulamazsa, mutlaka perkütan biyopsi yapılmalıdır. Mikroskopik olarak jinekomasti fibrokonnektif dokuda duktus proliferasyonu, terminal asinus yokluğu ile karakterizedir. Jinekomasti olan erkekler daha fazla meme kanseri riski altında değildir (90). Ancak jinekomasti riskini artıran faktörler aynı şekilde meme kanseri riskinide artırabilir, östrojen kullanımı ve androjen yetersizliği (91).

Bir meta analiz çalışmasında 7 vaka- kontrol çalışması göstermiştir ki jinekomastili erkeklerde meme kanseri riski çok azda olsa artmıştır (92).

Pübortal jinekomasti zaman zaman patolojik jinekomasti ile karıştırılabilmektedir. Ancak bazı özellikler bu iki durumu birbirinden ayırt etmede

klinisyenlere yeterince yardımcı olabilir (93). (Tablo 10)

Tablo 10. Pübertal ve patolojik jinekomastilerin ayırıcı tanısı

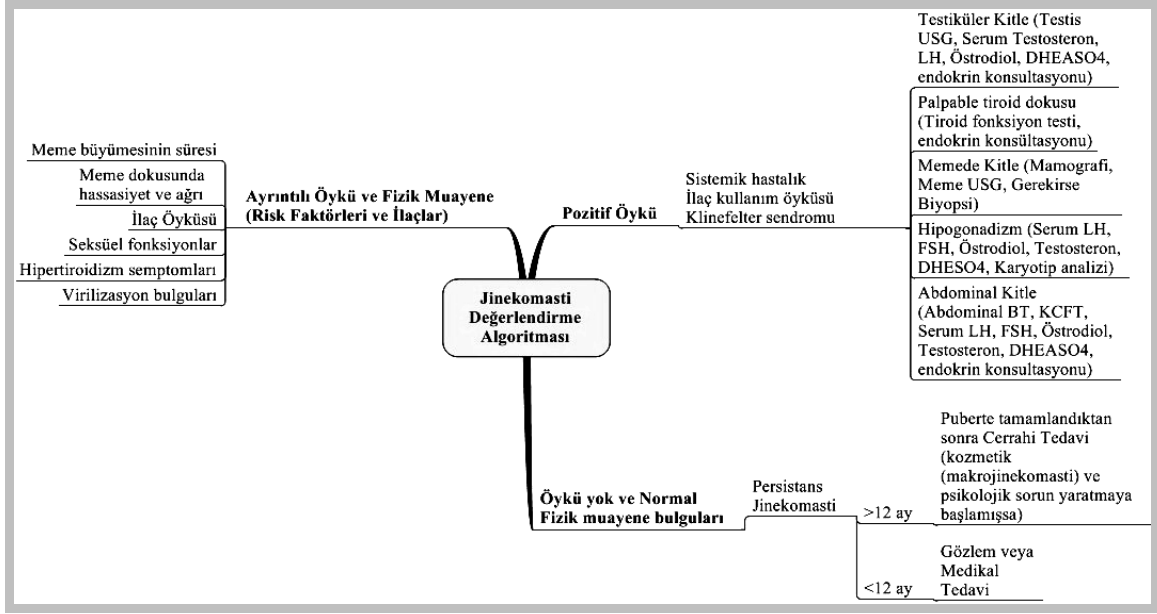
Özellik	Pübertal Jinekomasti	Patolojik Jinekomasti
Başlangıç	10-18 yaş	<10 yaş
İlaç öyküsü	Yok	Var
Aile öyküsü	Geçici tipte	Sürekli tipte
Kronik hastalık	Yok	Var
Genital hastalık	Yok	Orşit, testis travması, kriptorşidizm
Püberte başlangıcı	Jinekomastiden önce	Jinekomastiden sonra
Fizik inceleme	Normal, sağlıklı	Malnütrisyon, hipertiroidizm
Testisler	II-IV evrede	Testisler ufak ve asimetrik
Memedeki kitle	Meme başı altında	Sert ve asimetrik, bölgesel LAP

* Mahoney (15)'den alınmıştır.

2.11.2. Etyolojik faktörün bulunması

Detaylı bir anamnez, yaşın önemi, ilaçlar, meme büyümesinin süresi, hassasiyet ve ağrı semptomları, eğlence ilaçlarının ve anabolik steroid kullanımı önemlidir. Genel fizik muayene ile troid hastalığı, hipogonadizm ve diğer durumlar ortaya çıkarılabilir. Araştırma özellikle meme ve genital organlar üzerine yoğunlaştırılmalıdır. Jinekomasti tanısı konulan olgularda ayırıcı tanı için bir takım laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerine başvurulur. Bunlar arasında serum hormon analizleri olarak folikül hormon, lüteinizan hormon, östradiol, total testosteron, serbest testosteron, seks hormon bağlayıcı globülin, dihidroepiandrosteron sülfat, prolaktin, insan koryonik gonadotropin, tiroid uyarıcı hormon, total tetraiyodotironin, serbest tetraiyodotironin yer almaktadır. Bazı olgularda ise alfa-feto protein, karsinoembriyonik antijen, meme USG'si, adrenal USG, testis USG, karyotip incelemelesi, kafa grafisi, bilgisayarlı beyin tomografisi ve kraniyal manyetik görüntülemeye ihtiyaç duyulabilir (94).

Taniya yaklaşım açısından şu ana kadar herkes tarafından kesin olarak kabul edilen bir algoritma olmamakla birlikte, önerilen yönetim ve değerlendirme algoritmaları Şekil 4'te özetlenmiştir (7-8).



Şekil 4. Jinekomasti değerlendirme algoritması

3) Şiddetine Göre Derecelendirme: Jinekomastinin klinik tiplerinin dereceleri sadece areolada bir çıkıntıdan kadınsı görünümüne kadar uzanan bir alandadır. Ana klinik bulgular meme büyümesi, areolaer diameter Jinekomasti için birkaç tane morfolojik sınıflama mevcuttur (95-96).

Pratik olmasından dolayı bazı modifikasyonlar yaparak Cordova ve Moschella'nın klinik sınıflamasını uygulanabilir (97).

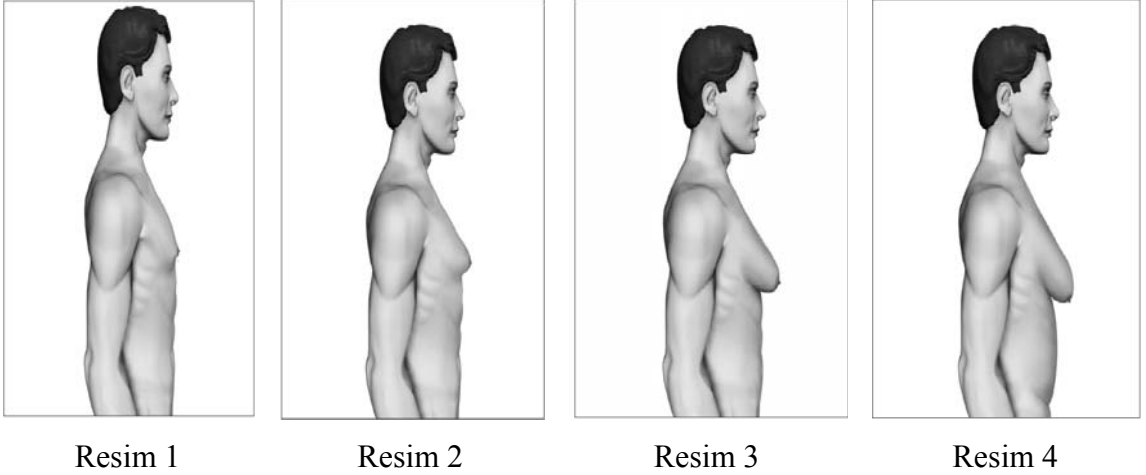
Bu sınıflama memenin farklı yapıları arasındaki ilişkiyi göz önüne almaktadır, özellikle memelaltı katlantı ve meme ucu-areola kompleksi, hafif ve ciddi formlar arasındaki sınırı belirlerler. Bu sınıflamaya göre jinekomastiyi 1'den 4'e kadar artan derecelerde sınıflanabilir.

Grade 1: Çap artışı ve areola ile sınırlı hafif bir çıkıntı (Resim: 1).

Grade 2: Memelaltı katlantısı üzerinde memeucu-areolar kompleks ile memede orta derece hipertrofi (Resim: 2).

Grade 3: Memede büyük bir hipertrofi ile glandüler ptosis ve memeucu-areolar kompleks ile aynı yada mem katlantısından 1cm aşağıda meme dokusu varlığı (Resim: 3).

Grade 4: Memede büyük bir hipertrofi, deri renginde azalma, şiddetli ptosis, memucu-areola kompleksinde meme katlantısı hizasından 1 cm aşağıya kadar meme dokusu varlığı (Resim: 4).



Resim 1

Resim 2

Resim 3

Resim 4

2.12. Tedavi

2.12.1. Genel önlemler

Eğer jinekomasti hafifse ve psikolojik bir etki oluşturmadıysa ayrıca mevcut çalışmalarca altta yatan bir sebep bulunamadıysa sadece kilo kaybı, iyi yönde telkin ve periyodik takip (her 3-6 ayda bir) yeterli olacaktır. İyi yönde telkin, kişiyi rahatlatma en güvenli ve iyi tedavi yöntemidir, bu durum kendini sınırlayan ve asemptomatiklere verilebilir (98).

Pubertede erkeklerde hafif büyüme varsa belirti ve bulgulara göre sözlü açıklama ve iyi yönde telkin, kişiyi rahatlatma terapisi yapılır. Bu telkinler bu yaşlarda yaygın ama geçici olarak görülen bu hormonal dengesizliği tamamen anlayabileceği şekilde açıklar nitelikte olmalıdır, ileriye yönelik infertilite etkisinin olmadığını bildirmelidir (8).

Fibroglandüler büyüme mevcut olmasına rağmen obez çocuklarda çevre yağ dokusuyla birlikte bu durum bunaltıcıdır. Bundan dolayı, gelişimsel ve psikolojik faktörlerinde aynı şekilde önemli olmasından kilo verme (diyet ve fiziksel egzersiz) programı ilk aşama tedavi olarak uygulanmalıdır. Eğer mümkünse jinekomastiye sebep

olabilecek ilaçlar ve anabolik ajanlar kesilmelidir. Bu şekilde jinekomastide gerileme sağlanabilir. Eğer ki jinekomasti kalıcı olur, şiddeti artar, birlikte ağrı oluşur, psikolojik stres yada utanç oluşturur, hareket kabiliyetini kısıtlar ise hasta isterse farmakolojik yada cerrahi tedavi seçenekleri uygulanabilir (2).

2.12.2. Farmakoterapi

Jinekomastinin büyük ihtimalle gerileyeceği düşünülse de kimin tedavi edilmesi gerektiği kararı zordur (95).

Ancak özellikle erken proliferatif dönemde glanduler yapının yerini stromal hiyalinizasyon ve fibrozisin almadı dönemde medikal tedavi faydalıdır. Günümüze kadar FDA (United States by the Food and Drug Administration) tarafından jinekomasti tedavisinde herhangi bir ilaç onay almamıştır. Küçük hasta grupları yada metodolojinin uygun olmaması sebebiyle ilaç tedavisi ve dozları için herhangi bir görüş birliği oluşturulamamıştır. Jinekomasti tedavisinde kullanılan ilaçlar çok az kanıtla desteklenmekte, tedavi verilecek hastaları belirlemede ilaçların fayda ve potansiyel zararları arasındaki denge gözetilmelidir (2). Androjenler, antiöstrojenler ve aromataz inhibitörleri jinekomasti tedavisinde kısmen başarıları oldukları test edilen ilaçlardır.

Danazol zayıf androjen etkisi olan östrojenin uyarıcı etkilerini dengeleyebilen bir antigonadotropik ilaçtır. Günlük 200-600mg doz semptomları kontrol edebilir. Yan etkileri kabul edilebilir derecededir. Dihidrotestesteron heptonat periferik aromatazasyona uğramaz küçük bir çalışma grubunda kullanılmıştır ve başarılı sonuçlar alınmıştır (99).

Tamoksifen ve rolaksifen selektif östrojen reseptör modulatörlerinden oldukça güvenlidir ve faydalıdır. Alagaratnam tarafından en yüksek sayıda bir seri bildirilmiştir; tamoksifenle (40mg günlük, 2-4 ay boyunca) tedavi edilmiş 61 idiopatik jinekomasti hastasının %80'nine tam regresyon sağlanmıştır (100-101).

Barros ve ark. Jinekomastinin patofizyolojisi, değerlendirilmesi ve tedavisi ile ilgili yaptıkları yayınında bilimsel kanıtlar ve kaynaklar ve hasta tercihini gözönüne alarak tamoksifen kullanımını önermişlerdir (102).

İki çalışmada tamoksifen diğer maddelerle karşılaştırılmıştır. Ting ve arkadaşları

(103) tamoksifenle 23 hastadan 18inde tam gerileme danazolle 20 hastadan sadece 8 hastada tam gerileme bildirmiştir. Lawrence ve arkadaşları (104) jinekomasti 38 ergeni geriye dönük olarak incelemişler tamoksifen alan hastaların %86'sında iyileşme görmüşken raloksifen kullanan hastaların %91'inde iyileşme görülmüştür. Raloksifenle (%86) tamoksifene (%41) kıyasla daha yüksek oranda gerileme görülmüştür.

Anastrozol güçlü bir aromataz inhibitörüdür ve pubertal jinekomasti tedavisinde etkinliği üç araştırmada değerlendirilmiştir. Bunlardan 2 gözlemsel çalışmada anastrozol kullanımına yönelik cesaret verici sonuçlar elde edilmişken, 80 pubertal erkek üzerinde yapılan bir randomize kontrollü çalışmada ise meme hacmini (ölçümler USG ile yapılmıştır) azaltmada anastrozol plasebodan anlamlı olarak daha etkin bulunamamıştır. (38.5% karşın 31.4%; P = 0.47). (105-107).

Tamoksifenin prostat kanserli erkeklerde bicalutamid kullanımına bağlı gelişen jinekomastiyi önlemede anastrozolden daha üstün olduğu düşünülmektedir (108).

Randomize plasebo kontrollü bir çalışmada 3 ay boyunca günde 20 mg tamoksifen alan hasta grubu plaseboya kıyasla belirgin derecede jinekomasti riskini azaltmıştır ancak anastrozol ile tedavi edilen hastalardaki risk plasebo gruptan anlamlı olarak farklı (rölatif risk: 0.35; 95% güvenirlilik aralığı: 0.13-0.83) değildi (109).

2.12.3. Cerrahi tedavi

Jinekomasti tedavisinde en etkin yöntem plastik cerrahi tedavidir. Etiyolojik faktör saptanmamış, başlama süresi bir yılı geçmesine rağmen gerileme olmayan, psiko-sosyal sorunları başlamış ve pubertesini tamamlamak üzere olan hastalara önerilmektedir. Glanduler doku çapı 6 cm ve üzerinde olan ve dört yıldır sebat eden jinekomastili olgulara kesin cerrahi girişim önerilmektedir.

Periaerolar insizyon ve ilave liposuction yöntemi ile birlikte glanduler yapıların tamamının çıkartılmasına dayanan bir yöntemdir. Areolar insizyondan kaçınarak yapılan diğer yöntem ise ön aksiller bölgeden veya inframamaryal kıvrımdan iki insizyonla girilip glanduler yapıların çekilerek çıkarılmasıdır. Bu yöntemin ilk yönteme göre daha kozmetik olduğu bildirilmektedir.

Cerrahi yaklaşım pubertal jinekomasti tedavisinde en etkili seçenek olmasına rağmen beraberinde getirdiği önemli risklerin göz ardı edilmemesi gerektiği de bildirilmektedir. Bunlardan en sık karşılaşılan komplikasyonlar deride gerginlik, hipertrofik skar, hipoestezi, deri fazlalığı ve jinekomastinin tekrarlama riskidir. Bu cerrahi risklerden dolayı uygun vakalarda öncelikle ilaç tedavisi denenmelidir (62).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda Eylül 2011- Mart 2012 tarihleri arasında Erzurum İl Merkezindeki ilköğretim okullarında ve liselerde eğitim alan yaşları 9-16 arasında değişen 1710 erkek öğrencinin jinekomasti açısından taranması yapıldı. Çalışmadaki vaka sayısı belirlenirken jinekomasti prevalansı %7, $d=0.1$ alınmıştır ve %95 güven aralığında, $n = Nt2p.q/d2(N-1)+t2pq$ formülü kullanılmış, %10 anketin çalışma dışı bırakılacağı tahmin edilerek il merkezindeki toplam 44500 erkek öğrenciden 1900 kişinin taranması gerektiği hesaplanmıştır. Basit rastgele örnekleme yöntemiyle seçilen il merkezinde bulunan 11 ilköğretim okulu ve lisede çalışma gerçekleştirildi. Her okuldan örnekleme alınacak öğrenciler, yaşa göre tabakalı örneklem yöntemiyle belirlendi. Jinekomasti tanısını koymak için hastalar sırt üstü yatarken başparmakla işaret parmağı arasında meme dokuları, meme başı hizasında ve areolar bölgede palpe edildi. Sert ya da lastik kıvamında hareketli disk çapı 0.5 cm ve üzeri olanlar jinekomasti kabul edildi (94). Meme dokusu aynı kişi tarafından cetvel ile vertikal ve horizontal olarak ölçüldü.

Jinekomasti saptanan gönüllüler hastaneye davet edildi; hastaneye başvuran jinekomasti olguların yaşı, boyu, ağırlığı, vücut kitle indeksi ve puberte evreleri kaydedildi. Boy ve kilo bir üst santimetre ve kilograma tamamlandı. Vücut kitle indeksi (VKİ) ağırlığın (kg), boyun (m) karesine oranı olarak hesaplandı.

Cinsel gelişim evrelerinin belirlenmesinde Tanner sınıflamasından yararlanıldı. Erkeklerde pubik kıllanma evreleri esas alındı. Prader orşimetresi ile testis volümleri belirlendi. Jinekomasti tespit edilen çocuklara ve ebeveynlere bilgilendirilmiş onam formu (EK 1) verildi. Yazılı onamları alındıktan sonra jinekomasti nedenlerini değerlendirmek için bir anket uygulandı. (EK 2)

Çalışmaya katılan gönüllülerden 4cc biyokimya tüpüne kan alındı. Kan örnekleri sabah 09.00 – 10.00 saatleri arasında, aç iken antekubital venden alındı. Alınan kanın serumundan LH, FSH, estradiol, testosteron, SHBG, DHEA/S, Free Androjen İndeksi (FAI) ve Prolaktin (PRL) çalıştırıldı.

3.1. Hormon Analizleri

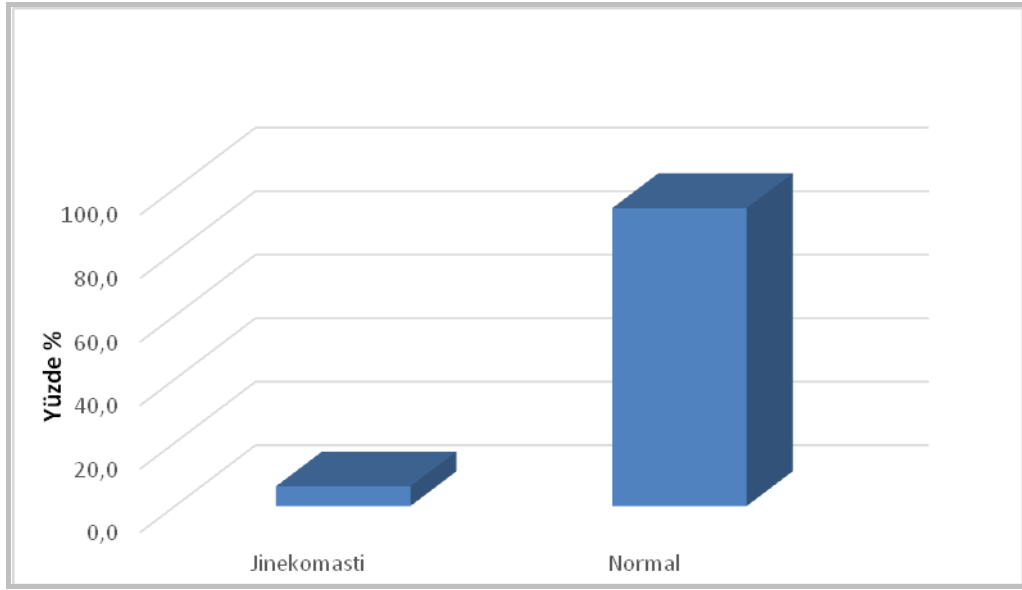
Testosteron, FSH, LH, PRL, E₂, DHEA/S, SHBG ve FAI düzeyleri Atatürk Üniversitesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında elektrokemilüminesans yöntemi ile Beckman Coulter DXI 800 Amerikan menşeli otoanalizörde Beckman Coulter marka kitler kullanılarak çalışıldı.

3.2. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 20.0 programı ile analiz edildi. Çalışmada normal dağılım gösteren veriler, ortalama \pm standart sapma; normal dağılım göstermeyenler, ortanca (min-max) olarak incelendi. Nitelik değişkenler arasındaki ilişki ki-kare testi ile incelendi. İki grup karşılaştırılırken normal dağılım gösteren veriler, iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (bağımsız gruplarda t testi), normal dağılmayan veriler Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Jinekomasti olguları puberte evrelerine göre karşılaştırılmasında ikiden fazla grup olduğu ve gözlem sayısı azaldığı için Kruskal Wallis varyans analizi ile kullanıldı. Farklılık önemli bulunduğunda ikili karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmesi kullanılarak, Mann-Whitney U testi ile yapıldı. İki sayısal değişken arasındaki ilişkiyi incelemek için normal dağılım gösteren verilerde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Jinekomasti için risk faktörlerini belirlemede lojistik regresyon analizi kullanıldı. $P < 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Eylül 2011- Mart 2012 tarihleri arasında Erzurum İl Merkezindeki ilköğretim okullarında ve liselerde eğitim alan 9-16 yaş arasında değişen 1710 erkek öğrencinin jinekomasti açısından taranması yapıldı. Anket, anamnez ve fizik muayene ile 106 vaka tespit edildi. Pubertal jinekomasti sıklığı % 6.2 olarak bulundu. (Grafik 2) Jinekomastili olguların anket sonuçlarına göre; 47 olgunun (%44.3) emosyonel rahatsızlığı olduğu, 32 olgu (%30.2) anket sorusunu boş bırakmıştı. Emosyonel rahatsızlığı olan 5 olguda (%4.7) kanser endişesi mevcuttu. Olguların 81'inde (%76.4) jinekomasti bulunan memede ağrı şikayeti varken 25'inin (%23.6) memede ağrı şikayeti yoktu. Olguların 81'inin (%76.4) ailesinde jinekomasti öyküsü yokken 25'inde (%23.6) mevcut idi.



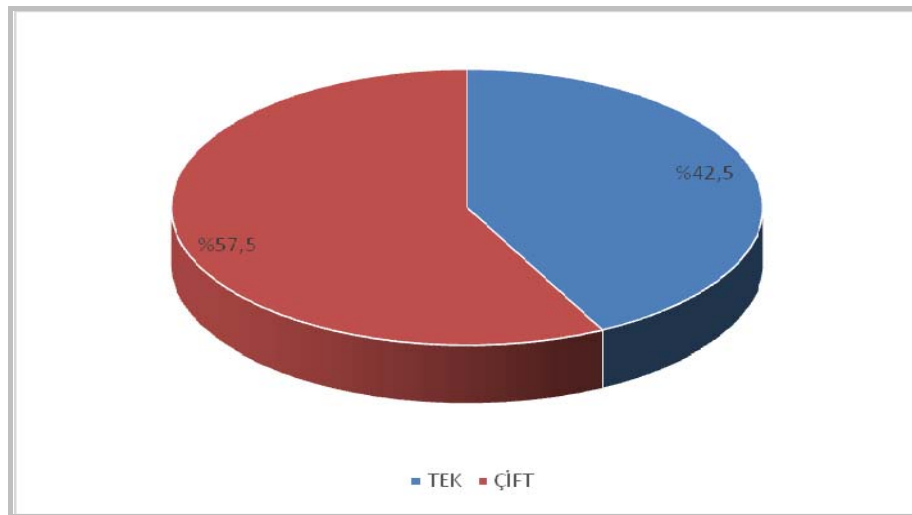
Grafik 2. Olgularda jinekomasti dağılımı

Yüzaltı jinekomastili olgunun 61'inde jinekomasti (%57.5) iki taraflı, 45'inde (%42.5) tek taraflı idi. (Grafik 3). Tek taraflı olan olguların 25'inde sağ memede (%23.5), 20'sinde (%18.8) sol memede jinekomasti saptandı.

Jinekomasti grubunun yaş ortalaması 13.4 ± 1.3 yıl, boy ortalaması 159.1 ± 9.5 cm, ağırlık ortalaması 51.6 ± 9.4 kg, vücut kitle indeksi 20.3 ± 3.1 kg/m², testis volüm ortalaması 12.1 ± 5 cm³, sağ testis volüm ortalaması 10.1 ± 4.8 cm³, sol testis volüm

ortalaması $9.7 \pm 4.9 \text{ cm}^3$, sağ disk çap $1.6 \pm 1.4 \text{ cm}$, sol disk çapı $1.8 \pm 1.6 \text{ cm}$ kontrol grubunun değerleri ise yaş ortalaması 12.5 ± 1.9 yıl, boy ortalaması $154 \pm 14.1 \text{ cm}$, ağırlık ortalaması $44.6 \pm 15.6 \text{ kg}$, vücut kitle indeksi $18.3 \pm 3.7 \text{ kg/m}^2$, testis volüm ortalaması $10.2 \pm 4.3 \text{ cm}^3$, sağ testis volüm ortalaması $7.7 \pm 6.1 \text{ cm}^3$, sol testis volüm ortalaması $7.2 \pm 6.2 \text{ cm}$ idi. Veriler Tablo 12’de verilmiştir.

Jinekomasti grubunun ortalama hormon düzeylerine bakıldığında; ortalama FSH düzeyi $3.0 \pm 2.2 \text{ mIU/ml}$, ortalama LH düzeyi $1.69 \pm 0.9 \text{ mIU/ml}$, ortalama prolaktin düzeyi $8.7 \pm 4.5 \text{ ng/ml}$, ortalama testosteron düzeyi $159.1 \pm 138 \text{ ng/ml}$, ortalama estradiol düzeyi $2.7 \pm 9.6 \text{ pg/ml}$, ortalama DHEAS düzeyi $121.5 \pm 50.8 \text{ mcg/dL}$, ortalama SHBG düzeyi $56.6 \pm 20.7 \text{ mg/L}$, ortalama FAI düzeyi 13 ± 18.1 , ortalama estradiol/testosteron düzeyi $0,96 \pm 3,8$ olarak bulundu. Kontrol grubunun ortalama hormon düzeyleri ise ortalama FSH düzeyi $2.6 \pm 2.1 \text{ mIU/ml}$, ortalama LH düzeyi $1.2 \pm 1.1 \text{ mIU/ml}$, ortalama prolaktin düzeyi $10.6 \pm 6.6 \text{ ng/ml}$, ortalama testosteron düzeyi $75.2 \pm 65.1 \text{ ng/ml}$, ortalama estradiol düzeyi $3.0 \pm 1.9 \text{ pg/ml}$, ortalama DHEA/S düzeyi $103 \pm 71.8 \text{ mcg/dL}$, ortalama SHBG düzeyi $53.3 \pm 31.1 \text{ mg/L}$, ortalama FAI düzeyi 0.1 ± 0.1 , ortalama estradiol/testosteron düzeyi 0.33 ± 0.1 idi. Jinekomasti ve kontrol grubunun ortalama hormon ölçüm değerleri Tablo 12’de verildi.



Grafik 3. Jinekomastili olguların meme diskinin tek taraflı ve iki taraflı dağılımı

Jinekomasti saptadığımız olgular Tanner evrelerine göre değerlendirildiğinde; 6 olgu (%5.7) evre 1, 24 olgu (%22.6) evre 2, 42 olgu (%39.6) evre 3, 30 olgu (%28.3) evre 4, 4 olgu (%3.8) evre 5 idi. (Grafik 4)

Kontrol grubunun Tanner evrelerine göre dağılımı; 7 olgu (%17.5) evre 1, 12 olgu (%30) evre 2, 12 olgu (%30) evre 3, 9 olgu (%22.5) evre 4 idi ($p>0.05$). Jinekomasti ve kontrol grubunun Tanner evrelerine göre sayı ve yüzdesi Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. Tanner evrelerine göre jinekomasti ve kontrol grubu vaka sayıları (%)

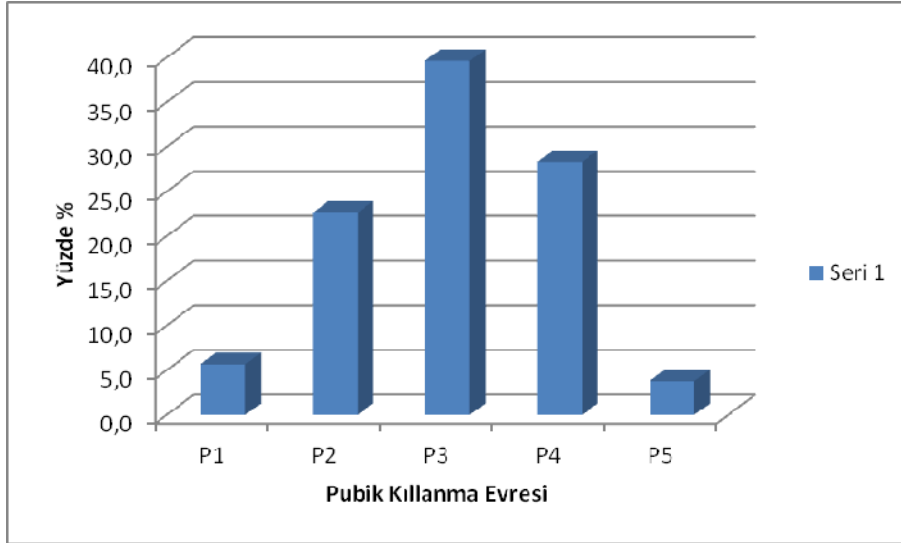
Tanner	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu	
	Sayı	%	Sayı	%
T1	6	5,7	7	17,5
T2	24	22,6	12	30
T3	42	39,6	12	30
T4	30	28,3	9	22,5
T5	4	3,8	-	-
TOPLAM	106	100	40	100

Jinekomasti saptadığımız olguların testis volüm ortalamasının evrelere göre dağılımı; 6 olgu (%5.7) evre 1, 50 olgu (%47.2) evre 2, 31 olgu (%29.2) evre 3, 11 olgu (%10.4) evre 4, 8 olgu (%7.5) evre 5 idi.

Kontrol grubunun testis volüm ortalamasının evrelere göre dağılımı; 16 olgu (%40) evre 1, 13 olgu (%32.5) evre 2, 5 olgu (%12.5) evre 3, 2 olgu (%5) evre 4, 4 olgu (%10) evre 5 idi ($p>0.05$). Jinekomasti ve kontrol grubunun testis volüm ortalamasının evrelere göre sayı ve yüzdesi Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Testis volüm evrelerine göre jinekomasti ve kontrol grubu vaka sayıları (%)

Testis Volüm Ortalaması	Jinekomasti Grubu		Kontrol Grubu	
	Sayı	%	Sayı	%
E1	6	5.7	16	40
E2	50	47.2	13	32.5
E3	31	29.2	5	12.5
E4	11	10.4	2	5
E5	8	7.5	4	10
TOPLAM	106	100	40	100



Grafik 4. Olguların pubik kılınma evrelerine göre dağılımı

Tablo 13. Jinekomasti ve kontrol verilerinin karşılaştırılması

	Jinekomasti (n=106)	Kontrol (n=40)	p
VKİ (kg/m ²)	20.3 ± 3.1	18.3 ± 3.7	0.002*
Testis volum sağ (cm ³)	10.1 ± 4.8	7.7 ± 6.1	0.151
Testis volum sol (cm ³)	9.7 ± 4.9	7.2 ± 6.2	0.124
LH (mIU/ml)	1.69 ± 0.9	1.2 ± 1.1	0.001*
FSH (mIU/ml)	3 ± 2.2	2.6 ± 2.1	0.035*
Estradiol (pg/ml)	12.7 ± 9.6	3.0 ± 1.9	0.001*
Testosteron (ng/dl)	159.1 ± 138	75.2 ± 65.1	0.001*
SHBG (nmol/lt)	56.6 ± 20.7	53.3 ± 31.1	0.158
DHEAS (µg/dL)	121.5 ± 50.8	103 ± 71.8	0.053
FAI	13 ± 18.1	0.1 ± 0.1	0.001*
E ₂ /Testosteron	0.96 ± 3,8	0.33 ± 0.1	0.001*
Prolaktin (ng/ml)	8.66 ± 4.9	10.6 ± 6.6	0.188
DHEAS/Estradiol	15.5 ± 12.9	6576 ± 5233	0.001*
DHEAS/Testosteron	7.6 ± 6.3	24.1 ± 17.3	0.001*

*= p<0.05

Jinekomasti ve kontrol gruplarında değişkenler arasındaki farklar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; jinekomasti grubunda (Tablo 13);

Ortalama VKİ, LH, FSH, estradiol, testosteron, FAI düzeyleri ve estradiol/testosteron oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. ($p<0.05$)

DHEA-S/Testosteron ve DHEA-S/Estradiol oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. ($p<0.05$) (Grafik 5 ve Grafik 6)

Sağ ve sol testis volüm çapları açısından kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. ($p>0.05$)

DHEA/S, SHBG ve prolaktin düzeyleri açısından kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. ($p>0.05$)

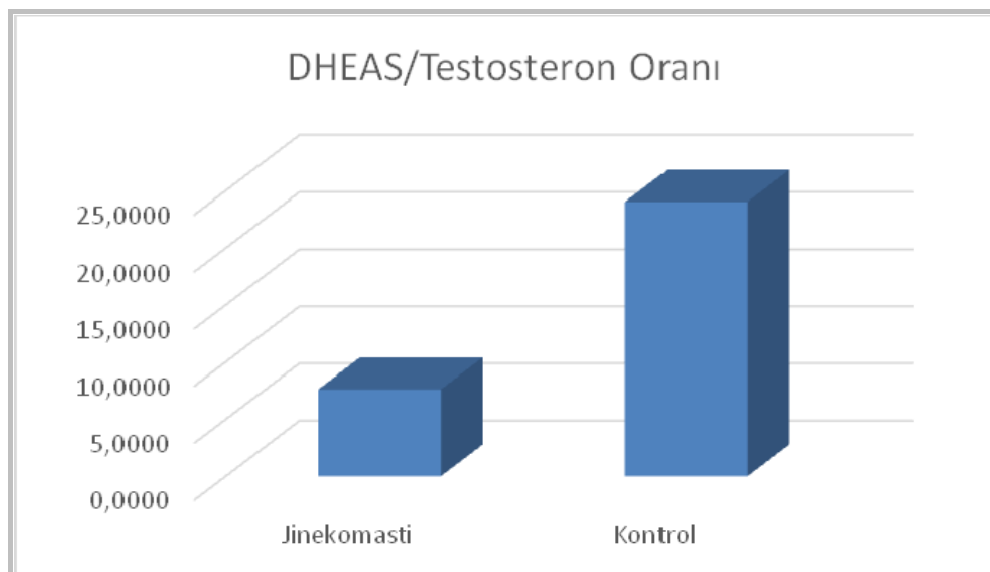
DHEA-S/Estradiol oranı pubik kıllanma evresi ile karşılaştırılmasında kontrol grubuna göre anlamlı negatif korelasyon mevcuttu.

DHEA-S/Testosteron oranı pubik kıllanma evresi ile karşılaştırılmasında kontrol grubuna göre anlamlı negatif korelasyon mevcuttu. Tablo 14’te gösterilmiştir.

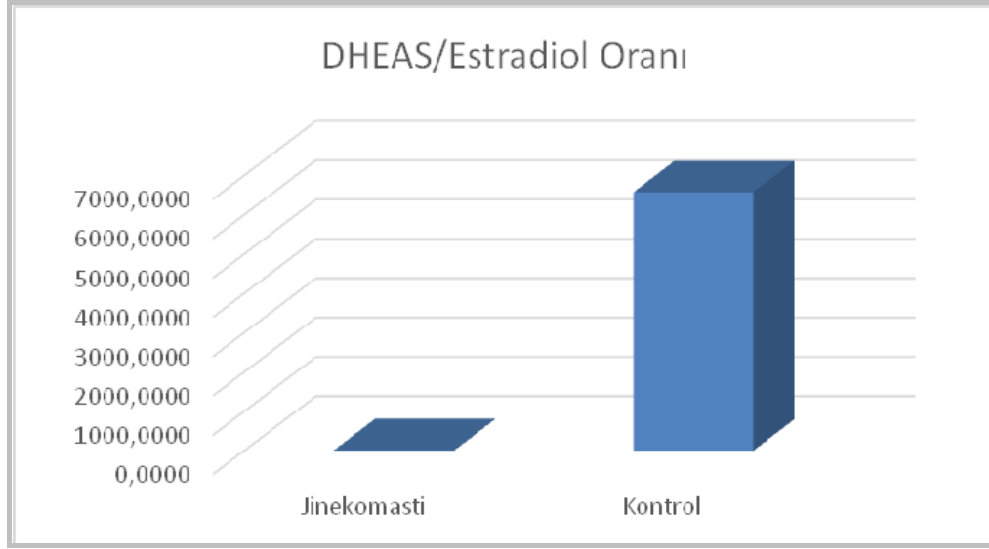
Tablo 14. İki değişkenli korelasyon analizi

	DHEAS/Estradiol	DHEAS/Testosteron
p	0.001*	0.001*
r	-6.09	-4.54

* = $p<0.05$



Grafik 5. Jinekomasti ile kontrol grubunun ortalama DHEA-S/Testosteron oranı.



Grafik 6. Jinekomasti ile kontrol grubunun ortalama DHEA-S/Estradiol oranı.

Tablo 15. Jinekomasti grubunun antropometrik değerlerinin cinsel gelişim evrelerine göre ortalama değerleri [ortanca (min-max)]

Tanner evre	T1 (n=6)	T2 (n=24)	T3 (n=42)	T4 (n=30)	T5 (n=4)
Takvim yaşı (yıl)	11.9 ± 2,3	13.2 ± 1.2	13.4 ± 1.4	13.75 ± 0.9	14.1 ± 0.8
Vucut ağırlığı (kg)	42 ± 6	50 ± 9	52 ± 10	53 ± 7	66 ± 8
Boy (cm)	146 ± 12	157 ± 8	158 ± 9	164 ± 7	173 ± 2
VKİ (kg/m ²)	20.1 ± 4.6	20.4 ± 2.6	20.7 ± 3.8	19.5 ± 2.0	21.9 ± 2
Testis volum (sağ) cm ³	7.5 ± 2.7	9.3 ± 3.2	9.2 ± 5.6	11.8 ± 3.9	16.5 ± 4.7
Testis volum (sol) cm ³	7.8 ± 2.6	9.5 ± 3	8.6 ± 5.8	11.1 ± 4.6	15 ± 6.6
Sağ disk çap (cm)	1.3 ± 0.5	1.8 ± 1.3	1.1 ± 0.8	2.3 ± 1.9	1 ± 0.1
Sol disk çap (cm)	2.3 ± 1.7	1.8 ± 1.8	1.27 ± 0.9	2.45 ± 2.0	1.33 ± 0.6

Jinekomasti olguları, evrelere göre değerlendirildiğinde (Tablo 15);

Takvim yaşı ve VKİ; evrelere göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Vücut ağırlığı; Evre II, Evre III'den, Evre III ise Evre IV'den anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.05$). Diğer evreler arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Boy; Evre II, Evre III'den anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.05$). Diğer evreler arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Sağ testis volümünde; Evre I, Evre III'den, Evre IV ise Evre V'den anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.05$). Diğer evreler arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Sol testis volümünde; Evre I, Evre III ve Evre IV'den, Evre II ise Evre III'den anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.05$). Diğer evreler arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Sağ disk çapı; Evre III, Evre V'den, Evre IV ise Evre V'den anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.05$). Diğer evreler arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Sol disk çapı; Evre I, Evre IV'den, Evre II, Evre V'den, Evre III ise Evre V'den anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.05$). Diğer evreler arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Tablo 16. Kontrol grubunun antropometrik değerlerinin cinsel gelişim evrelerine göre özellikleri [ortanca (min-max)]

Tanner evre	T1 (n=7)	T2 (n=12)	T3 (n=12)	T4 (n=9)
Takvim yaşı (yıl)	11 ± 1.4	11 ± 1.3	13.3 ± 1.3	14.5 ± 1.3
Vücut ağırlığı (kg)	35 ± 8	34 ± 9	46 ± 10	64 ± 8
Boy (cm)	143 ± 11	144 ± 9	159 ± 11	170 ± 6
VKİ (kg/m ²)	17.1 ± 2.6	16.3 ± 3.8	18.3 ± 2.8	22.2 ± 2.9
Testis volüm sağ (cm ³)	2.3 ± 0.8	3.4 ± 0.7	8.0 ± 2.3	17.3 ± 4.0
Testis volüm sol (cm ³)	1.9 ± 0.6	3.3 ± 0.7	6.8 ± 2.5	17.1 ± 4.4

Kontrol grubu evrelere göre değerlendirildiğinde (Tablo 16);

Testis volümü sağ ve sol; Evre I ile Evre II arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Diğer tüm evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı olup tanner evresine göre giderek anlamlı olarak artmaktadır ($p < 0.05$).

VKİ açısından Evre I ile Evre II arasında ve Evre I ile Evre III arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmayıp ($p > 0.05$), diğer tüm evreler arasındaki fark anlamlı olarak artmaktadır ($p < 0.05$).

Tablo 17. Jinekomasti grubunun hormon düzeylerinin cinsel gelişim evrelerine göre dağılımı [ortanca (min-max)]

Tanner Evre	T1 (n=6)	T2 (n=24)	T3 (n=42)	T4 (n=30)	T5* (n=4)
LH (mIU/ml)	1.15 ± 0.7	1.36 ± 0.6	2.18 ± 1.2	1.86 ± 0.6	-
FSH (mIU/ml)	1.48 ± 0.7	2.7 ± 1.4	3.09 ± 1.6	4.37 ± 4.3	-
Estradiol (pg/ml)	11.1 ± 1.2	8.57 ± 5.0	11.71 ± 4.7	21.17 ± 11.7	-
Testosteron (ng/dl)	84.3 ± 86	110.17 ± 85	190.3 ± 135	210.4 ± 164	-
SHBG (nmol/lt)	82.84 ± 17	58.1 ± 19	49.6 ± 16.7	53.1 ± 24	-
DHEA/S (µg/dL)	121.8 ± 72	137.9 ± 57	112.1 ± 35	91.9 ± 31	-
FAI	3.6 ± 3.4	6.5 ± 4.9	16.3 ± 14	15.8 ± 8.7	-
E ₂ /Testosteron	0.52 ± 0.8	1.34 ± 5.5	0.61 ± 2.0	1.01 ± 2.7	-
Prolaktin (ng/ml)	9.5 ± 4.4	6.8 ± 2.7	10.4 ± 5.3	8.4 ± 4.7	

* Evre V'deki 4 olgu tetkik yapılmak üzere polikliniğe davet edilmesine rağmen, polikliniğimize müracaatta bulunmamışlardır.

Jinekomastili olguların hormonal düzeyleri evrelere göre değerlendirildiğinde (Tablo 17).

FSH, Testosteron, DHEA/S, E₂/Testosteron düzeylerinde; evreler arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

Estradiol düzeyinde, Evre I ile Evre II arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Diğer tüm evreler arasında anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p< 0.05$).

Seks hormonu bağlayıcı globulin düzeyinde (SHBG), Evre II ile Evre IV ve Evre III ile Evre IV arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Diğer tüm evreler arasında anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p< 0.05$).

FAI düzeyinde, Evre III ile Evre IV arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Diğer tüm evreler arasında anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p< 0.05$).

Tablo 18. Kontrol grubunun hormon düzeylerinin cinsel gelişim evrelerine göre dağılımı [ortanca (min-max)]

Tanner Evre	T1 (n=7)	T2 (n=12)	T3 (n=12)	T4 (n=9)
LH (mIU/ml)	0.58 ± 0.48	0.43 ± 0.3	1.32 ± 0.7	2.58 ± 1.4
FSH (mIU/ml)	1.1 ± 0.6	1.5 ± 0.8	2.5 ± 1.7	5.2 ± 4.0
Estradiol (pg/ml)	0.3 ± 0.1	1.0 ± 0.5	0.7 ± 0.3	11 ± 7.8
Testosteron (ng/dl)	3.4 ± 2.2	2.7 ± 1.3	51.8 ± 43.4	259 ± 118
SHBG (nmol/lt)	78.8 ± 41.1	63.3 ± 32.2	47.3 ± 16.3	28.3 ± 13.7
DHEA/S (µg/dL)	60.8 ± 58.7	66.1 ± 41.3	114.2 ± 55.5	171.7 ± 82.8
FAI	0.1 ± 0.01	0.2 ± 0.01	0.6 ± 0.04	0.4 ± 0.02
E ₂ /Testosteron	0.02 ± 0.01	0.6 ± 0.2	0.3 ± 0.1	0.4 ± 0.1
Prolaktin (ng/ml)	7.7 ± 3.3	12.6 ± 5.3	9.4 ± 6.0	11.8 ± 9.9

Kontrol grubunda (Tablo 18);

SHBG ve FAI, Evre I ile Evre II arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmayıp ($p > 0.05$), diğer tüm evreler arasında cinsel gelişim evresine göre giderek anlamlı olarak azalmaktadır ($p < 0.05$).

Estradiol, Evre I ile Evre II, Evre III ve Evre II ile Evre III arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmayıp ($p > 0.05$) diğer evreler arasında anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$).

FAI, FSH, DHEA/S, Estradiol/Testosteron oranı ve LH, Evre I ile Evre II istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$), diğer tüm evreler arasında cinsel gelişim evresine göre giderek anlamlı olarak artmaktadır ($p < 0.05$).

Testosteron, Evre II'de diğer evrelerden anlamlı düzeyde en düşük, Evre IV'de ise en yüksek idi ($p < 0.05$).

Tablo 19. Jinekomasti grubun korelasyon analizi

		Sol disk çap	Estradiol	FSH	LH	Prolaktin	Testosteron	SHBG	FAİ	DHEAS	VKİ	Tanner
Sağ disk çap	r	,906	,262	,585	,030	-,187	-,011	,004	-,131	-,221	,040	,118
	p	,000	,102	,000	,857	,248	,946	,979	,421	,171	,713	,275
Sol disk çap	r		,224	,462	-,006	-,199	-,034	,012	-,081	-,347	-,024	,044
	p		,190	,005	,974	,244	,844	,945	,638	,038	,832	,695
Estradiol	r			,354	,163	,047	,488	-,059	,615	-,174	,019	,527
	p			,012	,257	,747	,000	,682	,000	,228	,896	,000
FSH	r				,381	,010	,236	-,260	,146	-,120	,205	,332
	p				,006	,945	,099	,069	,312	,408	,154	,018
LH	r					,315	,437	-,293	,354	-,126	,295	,375
	p					,026	,001	,039	,012	,384	,038	,007
Prolaktin	r						,314	-,063	,343	-,094	,036	,205
	p						,026	,663	,015	,516	,806	,153
Testosteron	r							-,211	,698	-,184	,024	,466
	p							,141	,000	,201	,868	,001
SHBG	r								-,293	-,011	-,195	-,372
	p								,039	,938	,176	,008
FAİ	r									,013	,215	,531
	p									,930	,134	,000
DHEA/S	r										,261	-,186
	p										,067	,195
VKİ	r											-,033
	p											,734

Kırmızı ile işaretli olanlar p<0.05

Tablo 20. Kontrol grubun korelasyon analizi

		Yaş	Boy	Estradiol	FSH	LH	Prolaktin	Testosteron	SHBG	Testis volüm (sağ)	Testis volüm (sol)	DHEAS	VKİ	FAİ	E ₂ /T Oranı
Yaş	r	,698	,757	,398	,509	,628	-,030	,711	-,448	,739	,717	,664	,437	,606	-,171
	p	,000	,000	,011	,001	,000	,856	,000	,004	,000	,000	,000	,005	,000	,293
Vücut Ağırlığı	r		,824	,503	,422	,572	,078	,688	-,676	,823	,821	,651	,861	,693	-,053
	p		,000	,001	,007	,000	,632	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,748
Boy	r			,337	,430	,624	,122	,709	-,486	,769	,733	,657	,438	,580	,031
	p			,033	,006	,000	,454	,000	,001	,000	,000	,000	,005	,000	,851
Estradiol	r				,139	,373	,100	,446	-,303	,611	,624	,429	,452	,733	,091
	p				,393	,018	,539	,004	,057	,000	,000	,006	,003	,000	,576
FSH	r					,720	,142	,560	-,315	,449	,441	,386	,288	,636	-,062
	p					,000	,383	,000	,047	,004	,004	,014	,072	,000	,705
LH	r						,243	,760	-,366	,683	,656	,568	,344	,660	-,193
	p						,131	,000	,020	,000	,000	,000	,029	,000	,233
Prolaktin	r							,087	-,059	,054	,014	,270	,025	,091	-,048
	p							,593	,716	,740	,934	,092	,879	,578	,770
Testosteron	r								-,385	,827	,826	,646	,424	,776	-,167
	p								,014	,000	,000	,000	,006	,000	,304
SHBG	r									-,496	-,504	-,472	-,688	-,474	,126
	p									,001	,001	,002	,000	,002	,437
Testis volüm (sağ)	r										,990	,656	,575	,771	,016
	p										,000	,000	,000	,000	,920
Testis volüm (sol)	r											,628	,602	,782	-,005
	p											,000	,000	,000	,977
DHEA/S	r												,417	,641	-,264
	p												,007	,000	,100
VKİ	r													,533	-,098
	p													,000	,546
FAİ	r														-,128
	p														,431

Kırmızı ile işaretli olanlar p<0.05

Tablo 21. Aynı cinsel gelişim evresindeki jinekomasti ve kontrol grubu olgularının verilerinin karşılaştırılması

Tanner Evre		T1	T2	T3	T4
Takvim yaşı (yıl)	J	11.9 ± 2,3	13.2 ± 1.2	13.4 ± 1.4	13.75 ± 0.9
	K	11 ± 1.4	11 ± 1.3	13.3 ± 1.3	14.5 ± 1.3
	p	>0.05	0.001	>0.05	0.023
Vücut ağırlığı (kg)	J	42 ± 6	50 ± 9	52 ± 10	53 ± 7
	K	35 ± 8	34 ± 9	46 ± 10	64 ± 8
	p	>0.05	0.001	>0.05	0.001
Boy (cm)	J	146 ± 12	157 ± 8	158 ± 9	164 ± 7
	K	143 ± 11	144 ± 9	159 ± 11	170 ± 6
	p	0.05	0.001	>0.05	0.035
VKİ (kg/m ²)	J	20.1 ± 4.6	20.4 ± 2.6	20.7 ± 3.8	19.5 ± 2.0
	K	17.1 ± 2.6	16.3 ± 3.8	18.3 ± 2.8	22.2 ± 2.9
	p	0.05	0.003	0.018	0.009
Testis volum sağ (cm ³)	J	7.5 ± 2.7	9.3 ± 3.2	9.2 ± 5.6	11.8 ± 3.9
	K	2.3 ± 0.8	3.4 ± 0.7	8.0 ± 2.3	17.3 ± 4.0
	p	0.004	0.001	>0.05	0.003
Testis volum sol (cm ³)	J	7.8 ± 2.6	9.5 ± 3	8.6 ± 5.8	11.1 ± 4.6
	K	1.9 ± 0.6	3.3 ± 0.7	6.8 ± 2.5	17.1 ± 4.4
	p	0.003	0.001	>0.05	0.003
LH (mIU/ml)	J	1.15 ± 0.7	1.36 ± 0.6	2.18 ± 1.2	1.86 ± 0.6
	K	0.58 ± 0.48	0.43 ± 0.3	1.32 ± 0.7	2.58 ± 1.4
	p	>0.05	0.001	0.008	>0.05
FSH (mIU/ml)	J	1.48 ± 0.7	2.7 ± 1.4	3.09 ± 1.6	4.37 ± 4.3
	K	1.1 ± 0.6	1.5 ± 0.8	2.5 ± 1.7	5.2 ± 4.0
	p	>0.05	0.005	>0.05	>0.05
Estradiol (pg/ml)	J	11.1 ± 1.2	8.57 ± 5.0	11.71 ± 4.7	21.17 ± 11.7
	K	0.3 ± 0.1	1.0 ± 0.5	0.7 ± 0.3	11 ± 7.8
	p	0.002	0.001	>0.05	>0.05
Testosteron (ng/dl)	J	84.3 ± 86	110.17 ± 85	190.3 ± 135	210.4 ± 164
	K	3.4 ± 2.2	2.7 ± 1.3	51.8 ± 43.4	259 ± 118
	p	0.004	0.001	0.002	>0.05
SHBG (nmol/l)	J	82.84 ± 17	58.1 ± 19	49.6 ± 16.7	53.1 ± 24
	K	78.8 ± 41.1	63.3 ± 32.2	47.3 ± 16.3	28.3 ± 13.7
	p	>0.05	>0.05	>0.05	0.019
DHEA/S (µg/dL)	J	121.8 ± 72	137.9 ± 57	112.1 ± 35	91.9 ± 31
	K	60.8 ± 58.7	66.1 ± 41.3	114.2 ± 55.5	171.7 ± 82.8
	p	0.004	0.001	>0.05	0.031
FAI	J	3.6 ± 3.4	6.5 ± 4.9	16.3 ± 14	15.8 ± 8.7
	K	0.1 ± 0.01	0.2 ± 0.01	0.6 ± 0.04	0.4 ± 0.02
	p	0.004	0.001	0.001	0.001
E ₂ /Testosteron	J	0.52 ± 0.8	1.34 ± 5.5	0.61 ± 2.0	1.01 ± 2.7
	K	0.02 ± 0.01	0.6 ± 0.2	0.3 ± 0.1	0.4 ± 0.1
	p	0.005	0.001	0.001	>0.05
Prolaktin (ng/ml)	J	9.5 ± 4.4	6.8 ± 2.7	10.4 ± 5.3	8.4 ± 4.7
	K	7.7 ± 3.3	12.6 ± 5.3	9.4 ± 6.0	11.8 ± 9.9
	p	>0.05	0.002	>0.05	>0.05
DHEA-S/Estradiol	J	11.2 ± 1.3	16.1 ± 0.4	10.8 ± 9.1	4.3 ± 2.6
	K	17.8 ± 14.1	59.2 ± 31.3	163.8 ± 142.1	15.5 ± 10.4
	p	0.001	0.001	0.02	0.04
DHEA-S/Testosteron	J	1.44 ± 0.2	1.26 ± 0.3	0.6 ± 0.3	0.43 ± 0.12
	K	17.8 ± 14.1	24.5 ± 21.5	2.2 ± 1.3	0.67 ± 0.56
	p	0.001	0.001	0.03	0.033

J= Jinekomasti grubu, K= Kontrol grubu

Jinekomasti grubu ile kontrol grubu cinsel gelişim evrelerine göre karşılaştırıldığında; (Tablo 21)

Tanner I'de; boy, VKİ, testis volümü sağ ve sol, estradiol, DHEA/S, estradiol/testosteron oranı jinekomasti grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$).

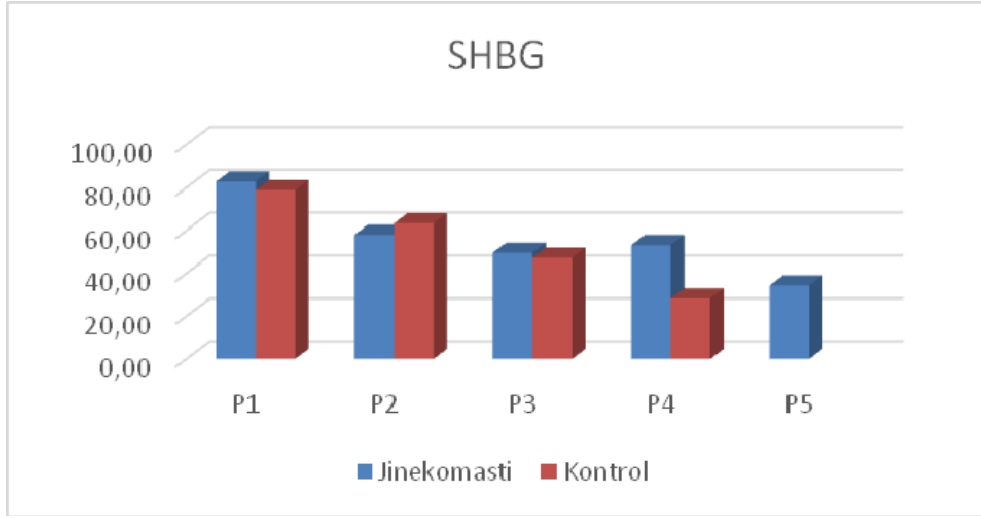
Tanner II'de; SHBG'de jinekomasti grubuna göre kontrol grubunda yüksek bulunmuştur ($p > 0.05$). diğer parametrelerde düşük bulunmuştur ($p < 0.05$). (Grafik 7)

Tanner III'te; estradiol/testosteron oranı, estradiol, LH, FAI ve testosteron jinekomasti grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$).

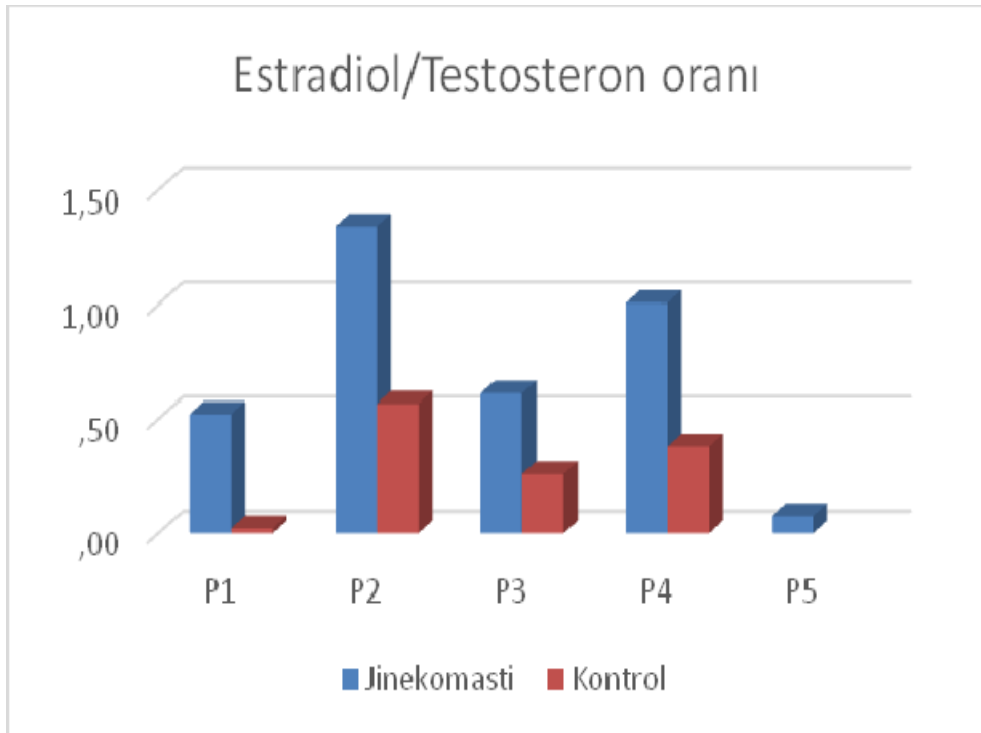
Tanner III'te; DHEA-S/Estradiol oranı ve DHEA-S/Testosteron oranı kontrol grubunda jinekomasti grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$).

Tanner IV'te; estradiol/testosteron oranı, LH, FSH, prolaktin, testosteron kontrol grubunda jinekomasti grubuna göre yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). DHEA-S/Testosteron oranı kontrol grubunda jinekomasti grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$).

Tüm evrelerde estradiol/testosteron oranı kontrol grubuna göre jinekomasti grubunda yüksek bulunmuştur, sadece evre IV'te anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). (Grafik 8)



Grafik 7. Pubik kıllanma evrelerine göre SHBG düzeyinin dağılımı.



Grafik 8. Pubik kıllanma evrelerine göre Estradiol/Testosteron oranının dağılımı.

Tablo 22. Testis volüm evrelerine göre jinekomasti ve kontrol grubu olgularının verilerinin karşılaştırılması.

Tanner Evre		Evre 2	Evre 3	Evre 4	Evre 5
Estradiol (pg/ml)	J	10.5± 9.4	13±9.1	9.5±5.5	16.1±13.5
	K	1.2±1.1	1.6 ±1.5	5.5±3.5	20±17
	p	0.001	0.004	>0.05	>0.05
FSH (mIU/ml)	J	3.7±3.4	2.6±1.2	2.5±0.9	2.8±1
	K	2.1±1.7	6.7±4.7	2.9±2.8	3.4±1.3
	p	>0.05	0.005	>0.05	>0.05
LH (mIU/ml)	J	1.5±0.8	1.6±0.4	1.5±0.4	2.6±1.6
	K	1.1±0.8	2.7±1.4	0.8±0.7	2.8±0.9
	p	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Prolaktin (ng/ml)	J	7.7±3.3	8.0±4.4	8.9±5.4	12.5±5.4
	K	10.1±6.2	15.4±12.9	6.8±1.6	10.8±4.5
	p	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Testosteron(ng/dl)	J	115.4±77.5	147.1±105.6	182.3±89.5	280±177
	K	30.1±27.7	211±111	141.5±132.7	310±97
	p	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
SHBG (nmol/lt)	J	59.4±21	57.8±20	60.7±24.2	42.6±15.1
	K	48.9±19.4	33.7±12.4	34.7±17.5	22.5±12.1
	p	>0.05	0.037	>0.05	>0.05
DHEAS (µg/dL)	J	145±65.5	100.8±25.6	100.9±39.6	128.6±33.7
	K	103.7±37	143.4±92.6	105.1±66.5	224.9±70.5
	p	>0.05	0.05	>0.05	0.023
VKİ (kg/m ²)	J	20.5±3.4	20.2±2.9	19.2±1.8	22.0±2.0
	K	18.1±2.8	19.5±1.6	23.6±4.5	23.0±2.6
	p	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
FAI	J	8.2±7.1	11.7±9.9	9.0±5.3	32.9±12.2
	K	0.04±0.02	0.3±0.1	0.11±0.09	0.6±0.2
	p	0.001	0.001	0.04	0.008
E ₂ /Testosteron	J	2.0±1.9	0.6±0.1	0.07±0.06	0.06±0.04
	K	0.3±0.1	0.1±0.01	1.5±0.6	0.09±0.01
	p	0.001	0.001	>0.05	>0.05

J= Jinekomasti grubu, K= Kontrol grubu p<0.05

Jinekomasti grubu ile kontrol grubu testis volüm ortalamasını evrelere göre karşılaştırıldığında; (Tablo 22)

Evre II'de; FSH, LH, VKİ, prolaktin, testosteron, DHEA/S, jinekomasti grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulundu ($p > 0.05$). FAI, estradiol/testosteron oranı ve estradiol düzeyleri anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.05$).

Evre III'te; FSH, LH DHEA/S, testosteron, prolaktin, jinekomasti grubuna göre kontrol grubunda yüksek bulunmuştur. FSH, DHEA/S, SHBG, estradiol, FAI, estradiol/testosteron oranının da jinekomasti grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$).

SHBG ve FSH'te evre III dışında diğer evrelerde anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

DHEA/S evre III ve V'te anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.05$).

Testosteron, prolaktin, LH ve VKİ düzeylerinde tüm evrelerde anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

FAI tüm evrelerde anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.05$).

Evre IV'te; FAI seviyesi dışında iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Evre V'te; FAI ve DHEA/S düzeyleri dışında iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

5. TARTIŞMA

Jinekomasti, erkek memesinde çeşitli faktörlerin etkisiyle gelişen geçici, iyi huylu glandüler büyümedir. Steroid hormon fizyolojisindeki geçici veya devamlı bozukluğun habercisi olabilir. Jinekomasti etiyoopatogenenezinde androjen / östrojen oranının azalması primer sebep olmasına rağmen, sebebi tam olarak aydınlatılmış değildir (3,28).

Çalışmamızda, pubertal jinekomasti tespit ettiğimiz 106 olgunun özellikleri değerlendirildi.

Pubertal jinekomastinin başlangıcı genellikle 10-12 yaşlarında başlamakta, en yüksek sıklığa 13-14 yaş arasında (Tanner evre III yada IV pubertal gelişim) ulaşmakta; 16-17 yaş arasında ise sıklıkla tam olarak involusyona uğramaktadır. Pubertal jinekomasti tipik olarak minimal derecede ve kısa sürelidir. Çeşitli toplum çalışmalarında jinekomasti sıklığı genellikle %30-60 arasında bildirilmekle birlikte %4-69 gibi aşırı uçlarda da olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (6, 63).

Nydick ve arkadaşları (110), 1890 erkek adolesanda yaptıkları çalışmada toplam insidansı %38.7 ve 14-14.5 yaş aralığında pik insidansı %64.6 olarak bulmuşlardır. Güvenç ve arkadaşlarının (111), Ankara İlinde, 646 erkek adolesanda yaptıkları çalışmada toplam jinekomasti insidansı %34.6 iken, insidansın pubertal evre IV'de anlamlı artarak %60.2 ve %61.1'e ulaştığı rapor edilmiştir. Unilateral jinekomasti insidansı %19.6 olmakla birlikte, sağ veya sol meme iştiraki arasında fark bulamamışlardır. Neyzi ve arkadaşları (32)'nin İstanbul İlinde yaşları 9-17 arasında değişen 1530 erkek çocuğu kapsayan çalışmasında; pubertal jinekomasti insidansını %7 bulmuşlar ve bunların da yarısına yakını tek taraflı olarak tespit etmişlerdir. Biro ve arkadaşları (85) 10-15 yaşları arasındaki 536 erkek çocuğu izlediği 3 yıllık prospektif longitudinal çalışmada, jinekomasti prevalansını ortalama %48.5 bulmuşlardır. Jinekomasti olgularını en sık evre 3 ve 4'üncü dönemde belirlenmiştir. 137 jinekomasti olgunun %55'inde bilateral, %19'unda sol, %26'ında sağ memede büyüme saptamışlardır. Moore ve arkadaşları (112), pubertal jinekomastili olguların yaş ortalamasını 13.6 yaş ve en fazla Tanner evre III'de görüldüğünü tespit etmişlerdir. Türkbay ve arkadaşları (113)'nin Elazığ İl Merkezinde yaşları 11-18 arasında değişen 526 erkek çocukta pubertal jinekomasti insidansını %9.9 bulmuşlardır. Araştırılan

olgulara en fazla 14 yaş grubunda ve pubertal evre IV’de tespit etmişlerdir. Kılıç ve arkadaşların (114) yaptığı tez çalışmasında 61 pubertal jinekomastili adolesanın jinekomasti sıklığını en yüksek Tanner evre III’te görüldüğünü tespit etmişlerdir. Jinekomasti olgularının %80.3 çift taraflı, %8 sol ve %6.7 sağ memede büyüme saptamışlardır. Çalışmalarda rapor edilen prevalanstaki varvasyonların, jinekomastiyi tanımlamak için kullanılan palpabl meme dokusunun boyutunun değişken olmasından kaynaklanabilir (0,5-2 cm).

Çalışmamızda disk çapı 0.5 cm ve üzerinde olanlar jinekomasti olarak değerlendirildi. Jinekomasti olgularının yaş ortaması 13.4 ± 1.3 yıl olarak saptandı. Pubertal jinekomasti sıklığı % 6.2, insidansı en yüksek pubertal evre III’te (%39.6), en düşük ise evre V’te (%3.8) bulunmuştur. Jinekomasti olguların (%57.5) iki taraflı, 45’inde (%42.5) tek taraflı idi. Tek taraflı olan olguların (%23.5) sağ memede, (%18.8) sol memede tespit edildi. Bulgular diğer çalışma sonuçlarıyla değerlendirildiğinde; en sık görülen yaş ortalaması, puberte evresi, jinekomastinin çift ve tek taraflı olma oranları benzerlik göstermektedir (Tablo 23).

Tablo 23. Jinekomasti Prevalansı

Çalışma	Çalışılan grup	Kabul edilen kriterler	Yaş aralığı(yıl)	En sık görülen yaş aralığı	Vaka sayısı	Jinekomasti Sayı %	Bilateral yüzdesi	Ünilateral yüzdesi (Sağ)	Ünilateral yüzdesi (Sol)	En sık görülen puberte evresi
Nydick ve arkadaşları.	İzci erkek çocuklar	≥ 0.5 cm	10-16	14-14,5	1890	722 (38,7)	-	-	-	-
Neyzi ve arkadaşları.	Türk okul çağı erkek çocukları	Sert subareolar doku	9-17	-	1530	70 (7)	50 yakın	-	-	-
Lee	Amerikan okul çağı erkek çocukları	Sert subareolar doku	Pubertal adolesan	-	29	20 (69)	-	-	-	-
Fara ve arkadaşları.	İtalyan okul çağı erkek çocukları	≥ 0.5 cm	11-14	-	681	228 (33)	-	-	-	-
Harlan ve arkadaşları.	Amerikan gençleri	≥ 1 cm	12-17	-	3522	147 (4)	-	-	-	-
Moore ve arkadaşları	Normal İsviçre gönülleri	≥ 0.5 cm	8.5-17.5	13.6	135	30 (22)	-	-	-	Evre 3
Biro ve arkadaşları	Amerikan gençleri	Palpe edilebilir glanduler doku	10-15	-	536	183 (49)	55	29	19	Evre 3-4
Güvenç ve arkadaşları	Ankara’da erkek çocuklar	≥ 0.5 cm	10-16	-	646	224 (35)	-	-	-	Evre 4
Türkbay ve arkadaşları	Elazığ’da erkek çocuklar	≥ 0.5 cm	11-18	14	526	53 (9.9)	-	-	-	Evre 4
Çalışmamızda	Erzurum’da erkek çocuklar	≥ 0.5cm	9-16	13.4	1710	106 (6.2)	57.5	23.5	18.8	Evre3

Meme büyümesi nedeniyle hastaneye başvuran erkek hastaların esas şikayetleri; ağrı, hassasiyet, görüntüsel değişiklikler ve buna bağlı emosyonel rahatsızlıklardır. Özeleştirici ve cinsiyet kimliği oluşumunda kritik bir dönemde meydana gelen, cinsiyete uyumsuz bu süreç psikolojik gelişimi olumsuz etkileyebilir. Ayrıca birey ya da aile kanser endişesi taşıyabilir.

Kinsella ve arkadaşları (115), yaşları 12 ile 18 arasında değişen 24 pubertal jinekomastili hastaya psikolojik görüşmelerden sonra çocuk depresyon ölçeği, anksiyete ölçeği ve çocuk davranış kontrol ölçeği testleri uygulanmış, genel nüfus ile karşılaştırıldığında anksiyete, depresyon ve sosyal fobi %100 yüksek bulunmuştur. Yine Hernanz ve arkadaşları (116), 46 pubertal jinekomastili hastanın değerlendirilmesinde %26 olguda emosyonel rahatsızlık bildirmişlerdir. Kılıç ve arkadaşların (114) yaptığı tez çalışmasında 61 pubertal jinekomastili olgunun %63,8'inde jinekomastiye ait semptomlar var iken, %36,2'sinde jinekomasti rastlantısal olarak tespit edilmiş ve semptomu olan olgularda en sık şikayeti şişlik olarak tespit etmişlerdir. Olguların %24,6'sında emosyonel rahatsızlık tespit edilmiş. Çalışmamızda jinekomastili olguların %44,3'ü emosyonel rahatsızlık bildirirken %30,2 ise anket sorusunu yanıtlamamıştır. %76,4'ünde jinekomastisi bulunan memesinde ağrı şikayeti mevcuttu. Sonuç olarak jinekomastili olguların erken döneminde ağrı ve şişlik şikayeti ön planda iken, ileri dönemlerde meme çapı arttıkça emosyonel rahatsızlık şikayeti ön plana çıkmaktadır.

Çalışmamızda, olguların %4,7'sinde kanser endişesi mevcuttu. Kanser endişesi taşıyan birey ve ailesine, jinekomastinin iyi huylu ve geçici bir süreç olduğunun belirtilmesi, bu endişeyi giderecektir. Pensler ve arkadaşları (117), idiyopatik jinekomastili olgularda kanser riskinde artış olmadığını, Klinefelter sendromlu jinekomastili olgularında artmış kanser riski olduğunu göstermişlerdir. 34 jinekomastili olgudan sadece 3 Klinefelter sendromlu olguda, östrojen ve progesteron reseptörlerinin, pubertal jinekomastisi olan normal ergenlere göre yüksek olduğunu, bunun da artmış kanser riski ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızda jinekomasti gelişimindeki oksolojik etiyojijiyi belirlemek için jinekomastili olguların takvim yaşı, boy, vücut ağırlığı, sol testis volümü, sağ testis volümü, VKİ'nin ortalamalarını ve Tanner evreleri verilerini kontrol grubu ile karşılaştırdık.

Çalışmamızda, jinekomastili olgularda ortalama takvim yaşı, boy, vücut ağırlığı ve VKİ kontrol grubuna göre yüksek tespit edilirken, testis volümleri açısından anlamlı fark saptamadık. Tanner evrelerine göre karşılaştırıldığında; vucüt kitle indeksinin tüm evrelerde jinekomasti grubunda kontrol grubuna göre yüksek olduğu, özellikle jinekomastinin pik yaptığı Evre III'de en yüksek değerde olduğu görülmüştür. VKİ ile jinekomasti gelişmesi arasında anlamlı bir ilişki olduğu daha önceki çalışmalarda da gösterilmiştir. Ersöz ve ark (118)'in, geç başlangıçlı idiopatik jinekomastili 31 olguda (19-29 yaş) kontrol grubuna göre vücut ağırlığını, VKİ'ni ve deri kıvrım kalınlığını anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Schineder ve ark(119)'in obez erkeklerde kilo artıkça idrarla atılan östrojenin arttığını göstermişlerdir. Nuttal ve ark (120)'in yaptıkları çalışmada VKİ ile jinekomasti sıklığı arasında yakın ilişki saptamışlar, VKİ'in artışının jinekomastinin çapıyla doğru orantılı olduğunu bildirmişlerdir. Georgiadis ve ark (121)'in 954 genç erkekte (18-26 yaş) yaptıkları çalışmada jinekomastili olguların kiloca daha ağır olduğunu saptamışlardır. Bu bulgular yağ dokusu fazlalığına bağlı olarak aromataz aktivitesinin artışıyla açıklanmaya çalışılmıştır.

Kılıç ve ark (114)'in yaptıkları tez çalışmasında jinekomastili olgularında kontrol grubuna göre VKİ daha yüksek bulmuştur. Ayrıca artmış VKİ'ni jinekomasti riskini artıran bir faktör olarak bulunmuş. Sonuç olarak; artan VKİ'in jinekomasti gelişiminde etkisi olabileceğini düşünüyoruz.

Jinekomastinin potansiyel nedenleri için günümüze kadar birçok nadir ve benzersiz çalışma literatürlerde belirtilmesine rağmen etiyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Söz konusu jinekomastide tek etkenin sorumlu olmadığı, birçok etkenin jinekomastide sorumlu olduğu olduğu düşünülmektedir. Vücutta normal şartlarda östrojen ile androjen arasında denge sözkonusudur. Meme dokusu düzeyinde androjen salınımında duraksama veya azlığı (azalmış sekresyon, artmış metabolizma, SHBG'e artmış bağlanma gibi) östrojen fazlalığı (direk sekresyon artışı, prekürsörlerin ekstraglandüler aromatisasyonu, SHBG'ye bağlanma değişiklikleri, dışarıdan östrojen alımı gibi) ve bu iki hormon grubu arasındaki dengenin bozulması (androjen reseptörlerindeki yapı ve fonksiyon bozukluğu, östrojen benzeri etki yapan ilaç kullanımı, meme dokusunun artmış östrojen duyarlılığı gibi) jinekomasti gelişiminde sorumlu tutulmuştur (2-3,7-8)

Çalışmamızda jinekomasti gelişimindeki hormonal etiyojolojiyi belirlemek için jinekomastili olguların östradiol, testosteron, prolaktin, FSH, LH, SHBG, FAI (Testosteron/SHBG), DHEA/S düzeyleri ile östrodiol/testosteron oranı, DHEA-S/Estradiol oranı, DHEA-S/Testosteron oranı ortalamalarını ve Tanner evreleri verilerini kontrol grubu ile karşılaştırdık.

Çalışmamızda, jinekomastili grup ile kontrol grubunun ortalama total testosteron düzeyleri karşılaştırıldığında; jinekomastili grupta anlamlı olarak yüksek saptadık. Tanner evrelerine göre karşılaştırıldığında; total testosteron düzeyi evre IV haricindeki tüm evrelerde jinekomastili grupta kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmiştir. Literatürde serum testosteron düzeyinin jinekomasti gelişimi ile olan ilişkisi çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir. Bunlardan Biro ve ark (85)'nin yaptıkları çalışmada, jinekomastili olgularda serum testosteron düzeyini kontrol grubuna göre düşük bulmuşlardır. Bauduceau ve ark(122)'nin, 488 jinekomastili ergen ve 41 kontrol olgusu ile yaptıkları çalışmada jinekomastili olgularda total testosteron düzeylerini belirgin olarak düşük bulmuşlardır. Ancak bunu hipogonadizmlili olgu sayısının fazlalığıyla ilişkilendirmişlerdir. Bununla beraber genel olarak pubertal jinekomastili olgularda total testosteron değerleri kontrol grubundan farklı bulunmamıştır. Biro ve ark (85)'nin yaptığı longitudinal çalışmada jinekomastili olgularda serbest testosteron düzeylerini jinekomastinin başlangıcında ve 6 ay öncesinde jinekomastisi olmayan olgulara göre belirgin düşük tespit etmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada testosteron östrojen bağlayan globulin (TÖBG) düzeyleri de jinekomastili olgularda daha yüksek saptanmış ve jinekomasti gelişiminde bu yüksekliğe bağlı artmış bağlanmamış östrojen düzeylerinin de sorumlu olabileceği düşünülmüştür. Dündar ve ark (66)'nin, pubertal jinekomastili grup ile kontrol grubu arasında yaptıkları çalışmada, iki grup arasında serbest testosteron düzeylerinde fark saptamamışlardır. Kılıç ve ark (114)'in jinekomastili olguların kontrol grubu ile karşılaştırıldığı tez çalışmasında serbest testosteron düzeyinde her iki grupta anlamlı artış görülürken bu durumun kontrol grubunda daha fazla olduğunu gözlemlemişlerdir.

Yapılan çalışmalara bakıldığında bizim çalışmamızdan farklı olarak jinekomastili gruplarda kontrol gruplarına göre serum testosteron düzeyi düşük bulunmuştur. Çalışmamızda ise belirgin derecede yüksek bulunduğundan jinekomasti gelişiminde tek başına serum testosteron düzeyinin belirleyici olmadığını söyleyebiliriz.

Çalışmamızda serbest testosteron düzeyine bakılmadığından jinekomasti gelişimine etkisi ortaya konulamamıştır.

Çalışmamızda, jinekomastili grupta ortalama estradiol düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptadık. Tanner evrelerine göre karşılaştırılmasında; estradiol düzeyinin tüm evrelerde jinekomasti grubunda kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır, ancak evre IV'te istatistiksel anlamlılık yoktu. Yüksek estradiol seviyesi ile jinekomasti gelişimi arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bunlardan Sultan ve ark (123)'ü 17 pubertal jinekomastili olguda serum östrojen düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek saptamışlardır. Lee ve ark (124)'ü 29 adolesanı 24 aydan uzun süre ile takip etmişler ve bunlardan jinekomasti gelişen 20 olguda serum estradiol düzeylerini 6 ay öncesindeki estradiol düzeylerinden daha yüksek tespit etmişlerdir.

Sonuç olarak yüksek estradiol seviyesinin jinekomasti gelişiminde önemli rol aldığını söylebiliriz.

Estradiol/testosteron oranında jinekomasti etyopatogenezinde önemli rol oynadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Large ve Anderson'un (125) yaptığı çalışmada, pubertal jinekomastili olgularda 24 saatlik hormon profili değerlendirilmesinde özellikle testosteron düzeylerinin düşük olduğu öğleden sonra ve akşam saatlerinde estradiol düzeylerini yüksek saptamışlar ve gün içindeki bu değişikliklerin jinekomasti gelişimine yol açabileceğini bildirmişlerdir.

Kılıç ve ark(114)'ün yaptıkları tez çalışmasında cinsel gelişim evresine göre jinekomastinin pik yaptığı Evre III'de östrojen/testosteron oranında jinekomastili grupta azalma olmadığını, ancak kontrol grubunda anlamlı bir azalma olduğunu saptamışlar ve bunun jinekomasti gelişimine yol açabileceğini bildirmişlerdir. Diğer çalışmalara benzer olarak çalışmamızda, jinekomastili grupta ortalama östrojen/testosteron oranını kontrol grubuna göre yüksek saptadık. Tanner evrelerine göre karşılaştırıldığında; östrojen/testosteron oranının tüm evrelerde jinekomasti grubunda kontrol grubuna göre yüksek olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak jinekomasti etyopatogenezinde serum estradiol düzeyi kadar estradiol/testosteron oranının da önemli olduğu kanaatine varabiliriz.

Çalışmamızda, kontrol grubunda DHEA-S/Estradiol ve DHEA-S/Testosteron oranı jinekomasti grubuna göre anlamlı yüksek negatif korelasyon saptandı. Yine jinekomastinin pik yaptığı Evre III ve Evre IV’de DHEA/S düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Evre III’de kontrol grubuna göre düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamsızdı. Evre IV’de ise kontrol grubuna göre düşük ancak istatistiksel olarak anlamlı idi. Jinekomasti gelişiminde adrenal adrojenlerle ilgili değişikliklerin de sorumlu tutulduğu çalışmalar mevcuttur. Moore ve ark (112)’nin her 6 ayda bir izledikleri 30 jinekomastili olguda hem androstenedionun E_1 ve E_2 ’ye hem de DHEA/S’nin E_1 ve E_2 ’ye oranının kontrol olgularına göre azalmış olduğunu saptamışlardır. Androstenedionun ve DHEA/S’nin başlıca adrenal kökenli olmaları nedeni ile bu hormonların azalması ve/veya östrojene dönüşümlerinin artmasının pubertal jinekomasti gelişimine yol açabileceğini düşünmüşlerdir. Sonuç olarak DHEA-S/Estradiol ve DHEA-S/Testosteron oranının düşük olması, DHEA/S düzeyinin azalması veya östrojene dönüşümünün artmasının jinekomasti gelişimine katkıda bulunabileceği söylenebilir.

Çalışmamızda, jinekomastili olgularda evreler arası geçişte SHBG düzeyleri arasında anlamlı bir azalma olmazken kontrol grubunda ise anlamlı bir azalma saptandı. SHBG’in seviyesi ile jinekomasti gelişimi arasındaki ilişkisini gösteren yayınlar mevcuttur. Bunlardan, Kılıç ve ark (114)’nin yaptıkları tez çalışmasında SHBG düzeylerinde jinekomastili grupta anlamlı bir azalma olmadığını, ancak kontrol grubunda anlamlı bir azalma olduğunu saptamışlar ve bunu jinekomasti gelişimine yol açabileceğini bildirmişlerdir.

SHBG’in jinekomastili olgularda pubik evreleme artıkça SHBG düzeyleri arasında anlamlı bir azalma olmaması ve buna bağlı olarak testosteron düzeyinde yeterince yükselme olmaması, jinekomasti gelişimine neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda, jinekomastili grupta ortalama LH düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Tanner evrelerine göre karşılaştırılmasında; LH düzeyinin tüm evrelerde jinekomasti grubunda kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır, ancak evre I ve evre IV’te istatistiksel anlamlılık yoktu. LH’nin jinekomasti etyopatogenezinde önemli rol oynadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bunlardan, Alexander ve ark (126)’nin, jinekomasti ve androjen insensitivitesi (serum testosteron seviyesinin yüksek olmasına rağmen, yüksek LH düzeyi) ile refere edilen üç olguda

androjen reseptörü geninde ligand bağlayan domainde Gln824Lys mutasyonu göstermişlerdir. Yine Harold ve ark (127)'nin yaptığı çalışmada erkek meme dokusunda LH/hCG reseptörünü göstermiş ve erkek meme hastalıklarında rol oynayabileceğini düşünmüşlerdir. Ersöz ve ark (118)'nin geç başlangıçlı idiyopatik jinekomastili 31 olgunun (19-29 yaş) kontrol grubuna yaptığı çalışmada, LH ve total testosteron düzeyi anlamlı düşük, total testosteron ve LH seviyeleri arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiş.

Sonuç olarak; Evre II'den evre III'e geçildiğinde LH seviyesinde jinekomasti grubunda yaklaşık bir kat artış olurken, kontrol grubunda yaklaşık olarak üç kat artış olduğu gözlenmiştir. Bu sırada jinekomasti grubunda Evre II'den evre III'e geçişte testosteron seviyesinde yaklaşık bir kat artış olurken, kontrol grubunda yaklaşık olarak 25 kat artış olması ve bunların jinekomastinin pik yaptığı evre III'te görülmesi jinekomastinin tetiğini çeken neden olabilir.

Çalışmamızda, jinekomastili grupta ortalama prolaktin düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmadı. Tanner evrelerine göre karşılaştırılmasında; prolaktin düzeyinin tüm evrelerde kontrol grubunda jinekomasti grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır, ancak Tanner evre II'de istatistiksel olarak anlamlı idi. Bu bağlamda sonuçlarımız diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Ancak Moore ve ark (112)'nin ile Lee ve ark (124)'nin jinekomastili olgularda prepubertal dönemde kontrol olgularına göre prolaktin düzeylerini yüksek saptamışlar ve bu yüksekliğin pubertal dönemde meme dokusunda jinekomasti gelişimine zemin hazırladığını düşünmüşlerdir. Sonuçlar prolaktin yüksekliğinin jinekomastiye yol açmadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda, jinekomastili grupta ortalama FAI düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptadık. Tanner evrelerine göre karşılaştırılmasında; FAI düzeyinin tüm evrelerde jinekomasti grubunda kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptandı. Literatürde serum FAI düzeyinin jinekomasti gelişimi ile olan ilişkisi ile ilgili Kılıç M. ve ark (114)'nin yaptıkları tez çalışmasında, yüksek FAI jinekomasti riskini azaltan bir faktör olarak değerlendirmişlerdir. Biz de pubertal jinekomastinin patogeneğinde rol alan bir faktör olduğunu söyleyebiliriz.

Sonuç olarak; jinekomastili olgularda serum testosteron düzeyi kontrol grubuna göre belirgin derecede yüksek bulunduğundan jinekomasti gelişiminde tek başına serum

testosteron düzeyinin belirleyici olmadığını, jinekomasti etiyopatogenezinde başka faktörlerinde rol aldığı söylenebilir. Jinekomastili olgularda estradiol/testosteron oranını ve estradiol düzeylerini kontrol grubuna göre belirgin yüksek olması ve jinekomastinin pik yaptığı Evre III ve Evre IV'de geçişte DHEA/S düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DHEA/S düzeyinin düşmesi veya östrojene dönüşümünün artmasının pubertal jinekomasti gelişiminde rol alabileceği düşünülebilir. Pubertal jinekomasti etiyopatogenezinde serum estradiol düzeyi kadar DHEA/S düzeyi ve estradiol/testosteron oranının da önemlidir. Yine jinekomastili olgularda ilerleyen pubertal evreye rağmen serum SHBG düzeylerinde anlamlı derecede azalma olmaması, jinekomasti etiyopatogenezinde anahtar nokta olabilir. Buna bağlı jinekomastili olgularda serum testosteron düzeyi yeterince artmamakta ve jinekomasti oluşmaktadır.

6. SONUÇLAR

- Çalışmamızda 106 pubertal jinekomastili olgunun sıklığı %6.2, yaş ortalaması 13.4 ± 1.3 yıl olarak bulundu.
- Olguların tamamı pubertal jinekomasti idi.
- Jinekomasti olguların pubik kıllanma evrelerine göre dağılım sıklığı en fazla evre III'te 42 (%39.6) olgu ve evre IV'te 30 (%38.3) olgu olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu.
- Jinekomasti olguların 61'inde (%57.5) bilateral, 45'inde (%42.5) unilateraldi. Unilateral jinekomasti olguların 25'inde (%23.5) sağ meme, 20'sinde (%18.8) sol memede tespit edildi.
- Jinekomastili olguların %44.3 emosyonel rahatsızlık olması, jinekomastinin önemini vurgulamaktadır.
- Jinekomastili olguların %76.4'ünde jinekomastisi bulunan memesinde ağrı şikayeti olması, başlangıç döneminde şişlik ile birlikteliğini göstermektedir.
- Jinekomastili olgularda, total testosteron, VKİ, estradiol/testosteron oranını, FAI ve estradiol düzeyleri daha yüksek bulunmuştu.
- Jinekomastili olgularda, pik yaptığı Evre III ve Evre IV'de DHEA/S düzeyi düşük bulunması, adrenal androjenlerin östrojene dönüşümüne artmasının pubertal jinekomasti etiyopatogenezindeki önemini göstermektedir.
- Kontrol grubunda DHEA-S/Estradiol ve DHEA-S/Testosteron oranı jinekomasti grubuna göre anlamlı yüksek negatif korelasyon saptandı.
- Jinekomastili olgularda, evreler arası geçişte SHBG düzeyleri arasında anlamlı azalma olmaması, pubertal jinekomasti etiyopatogenezindeki önemini gösterebilir.
- Pubertal jinekomasti etiyopatogenezinde, VKİ'nin artışı riski arttıran bir faktör olarak bulundu.
- Pubertal jinekomasti olgularda, prolaktin düzeyini kontrol grubuyla karşılaştırdığında anlamlı fark yoktu.
- Jinekomastili olgularda, pik yaptığı Evre II'den evre III'e geçişte LH düzeyinin kontrol grubuna göre artışın daha az, testosteron seviyesinin kontrol grubunda daha fazla artış olması pubertal jinekomasti etiyopatogenezinde önemli olabilir.

KAYNAKLAR

1. **Lazala C**, Saenger P. Pubertal gynecomastia. J PediatrEndocrinol Metab 2002; 15: 553-60.
2. **Johnson RE**, Murad MH. Gynecomastia: pathophysiology, evaluation, and management. Mayo Clin Proc 2009; 84: 1010-5.
3. **Ismail AA**, Barth JH. Endocrinology of gynaecomastia. Ann Clin Biochem. 2001;38 :596-607.
4. **Derman O**. Pubertal jinekomasti. In: Kale G, Kutluk T (ed), Katkı Pediatri Dergisi, Ankara, 2000; 21 : 788-801.
5. **Öcal G**. Pubertal jinekomasti. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoglu S (Ed), Pediatrik Endokrinoloji (1.Baskı). Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları, Ankara, 1: 2003; 177-81.
6. **Diamantopoulos S**, Bao Y. Gynecomastia and premature thelarche: a guide for practitioners. Pediatr Rev 2007;28:e 57-68.
7. **Abacı A**, Büyükgebiz A. Adelosan Jinekomasti. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006; 26: 296-308.
8. **Braunstein GD**. Clinical practice. Gynecomastia. N Engl J Med 2007; 357: 1229-37.
9. **Wheeler MD**. Physical changes of puberty. Endocr Metab North Am. 1991; 20:1-14.
10. **Günöz H**. Gonadlar ve hastalıkları. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler). Pediyatri 2. Cilt. 4. baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2010: 1621-16p24.
11. **Öcal G**. Pübertal fizyoloji: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S, Pediatrik Endokrinoloji. İnci basım, Kalkan matbaacılık, Ankara 2003;137-54.
12. **Büyükgebiz A**, Böber E. Gecikmiş püberte ve diğer pübertal sorunlar: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S, Pediatrik Endokrinoloji. İnci basım, Kalkan matbaacılık, Ankara 2003;189-214.
13. **Dandona P**, Rosenberg MT. A practical guide to male hypogonadism in the primary care setting. Int Clin Pract may 2010, 64 ; 682-96.

14. **Bhasin B**, Glein R et al. Testosteron therapy in men with androgen deficiency syndromes: An Endocrine society clinical practice Guideline june 1,2010 vol.95 no.6 2536-59.
15. **Melvin M**, Grumbach and Dennis M. Styne. Puberty: Ontogeny, Neuroendocrinology, Physiology and Disorders. In: Larsen RP, Kronenberg MH, Melmed S (eds). Williams Textbook of Endocrinology. 10th Edition. Philadelphia, 2002; 1117-1240.
16. **Steyne DM**. The physiology of puberty. In: Brook CGD, Hindmarsh PC, eds. Clinical Pediatric Endocrinology, 4th edition. Oxford: Blackwell Science, 2001: 140-64.
17. **Hatipoğlu N**. Türk aile dergisi 2012; 16 (Suppl): S.1-13 review
18. **Kim M**, Gupta M, Travers S, Rogers DG, Lente V, Faiman C. Serum prostate spesific antigen, sex hormone binding globulin and free androgen index as markers of pubertal development in boys. Clin Endocrinol. 1999; 50: 203-10.
19. **Rosenfeld R**. Puberty in female and its disorder. In: Sperling MA (ed). Pediatric Endocrinology. Saunders Cong, Philadelphia, 2002; 455-518.
20. **Bucler JMH**. Puberty. In: Bucler JMH (ed). A Referance Manuel of Growth and Development. 2 rh Ed. Oxford, Blacwall Scil, 1997; 64-68.
21. **Ercan O**. Adolesan Sağlığı II Sempozyum Dizisi No:63.Mart 2008; s.13-18.
22. **Prader A**. Pubertal growth. Acta Pediatr. 1992; 34: 222-35
23. **Bideci A**. Erken puberte. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi 2001; 10: 173-75.
24. **Tolga Altuğ Şen**. Pubertal jinekomastinin plazma ghrelin düzeyi ve insülin direnciyle ilişkisi. Endokrinolojide Diyalog 2010;7 : 144-48.
25. **Braunstein G**. Gynecomastia. N Engl J Med. 1993; 490-95.
26. **Bembo SA**, Carlson HE.Gynecomastia:Its features,and when and how to treat it.Cleve Clin J Med 2004;71:511-7.
27. **Braunstein G**, Matur R. Gynecomastia: Pathomechanisms and treatment strategy. Hormon Research. 1997; 48: 95-102.

28. **Mahoney CP.** Adolescent gynecomastia differential diagnosis and management. *Pediatr Clin North Am.* 1990; 37: 1389-1405.
29. **Georgiadis E,** Papandreou L, Evangelopoulou C, et al. Incidence of gynaecomastia in 954 young males and its relationship to somatometric parameters. *Ann Hum Biol.* 1994;21:579-87.
30. **McKiernan JF,** Hull D. Breast development in the newborn. *Arch Dis Child.* 1981;56: 525-29.
31. **Kahan S,** DeAntonis KO. Gynecomastia. In: *Pediatrics.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 78.
32. **Neyzi O,** Alp H, Yalcindag A, Yakacikli S, Orphon A. Sexual maturation in Turkish boys. *Ann Hum Biol* 1975;2: 251-9.
33. **Daniels IR,** Layer GT. How should gynaecomastia be managed? *ANZ J Surg* 2003;73:213-6.
34. **Pearlman G,** Carlson HE. Gynecomastia: an update. *The Endocrinologist.* 2006;16 : 109-15. Available from: <http://www.mendeley.com/research/gynecomastia-update/>. Accessed in 2011 (Oct 19).
35. **Rosen H,** Webb ML, DiVasta AD, et al. Adolescent gynecomastia: not only an obesity issue. *Ann Plast Surg.* 2010;64:688-90.
36. **Dimitrakakis C,** Zhou J, Wang J, et al. A physiologic role for testosterone in limiting estrogenic stimulation of the breast. *Menopause.* 2003;10:292-8.
37. **Narula HS,** Carlson HE. Gynecomastia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007;36:497-519.
38. **Thompson DF,** Carter JR. Drug-induced gynecomastia. *Pharmacotherapy.* 1993;13:37-45.
39. **Alonso LC,** Rosenfield RL. Oestrogens and puberty. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 16 : 13-30.
40. **Durmaz E,** Ozmert EN, Erkekoglu P, et al. Plasma phthalate levels in pubertal gynecomastia. *Pediatrics.* 2010;125:e122-9.

41. **Moore NP.** The oestrogenic potential of the phthalate esters. *Reprod Toxicol.* 2000;14:183-92.
42. **Stroheker T,** Cabaton N, Nourdin G, et al. Evaluation of anti-androgenic activity of di-(2-ethylhexyl)phthalate. *Toxicology.*2005;208:115-21.
43. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for di-(2-ethylhexyl)-phthalate. Atlanta: Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2002. Available from: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp9-p.pdf>. Accessed in 2011 (Oct 19).
44. **Brody SA,** Loriaux DL. Epidemic of gynecomastia among haitian refugees: exposure to an environmental antiandrogen. *Endocr Pract.* 2003;9:370-5.
45. **Sattin RW,** Roisin A, Kafriksen ME, Dungan JB, Farer LS. Epidemic of gynecomastia among illegal Haitian entrants. *Public Health Rep.* 1984;99:504-10.
46. **Tohoku J.** *Exp. Med.*,2012, 228 ,143-45.
47. **Henley DV,** Lipson N, Korach KS, Bloch CA. Prepubertal Gynecomastia Linked to Lavender and Tea Tree Oils. *N Engl J Med* 2007 february 1; 356 : 479-85.
48. **Colon I,** Caro D, Bourdony CJ, Rosario O. Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environ Health Perspect.* 2000 Sep; 108 : 895-900
49. **Soriano Guillen L,** Pozo Roman J, Munoz Calvo MT, Martinez Perez J, Prada Vicente ID, Argente Oliver J: Gynecomastia secondary to Leydig cell tumor. *An Pediatr (Barc)*, 58: 67-70, 2003.
50. **Ponce de Leon Roca J,** Algaba Arrea F, Bassas Arnau L, Villavicencio Mavrich H: Leydig cell tumor of the testis. *Arch Esp Urol*, 53: 453-58, 2000
51. **Gabrilove JL,** Nicolis GL, Mitty HA, et al. Feminizing interstitial cell tumor of the testis: personal observations and a review of the literature. *Cancer* 1975; 35:1184–1202.
52. **Cotran, R.S.,**Kumar, V., Robbins, S.L, *Pahhologic Basic ol Disease.* 4th. Edition, W.B. Saunders Company, Phedelphia, pp:115-6, 1989.

53. **Rosai, J.:** Ackerman's Surgical Pathology, 7th edition, The C.V. Mosby-Co, St. Louis, pp:971,4, 1989.
54. **Mostofi, F.K.,** Price, E.B.: Tumors of the male genital system, Secnd series, 8, Fascicle, Washington, Armed Forces Institute of Pahtology, pp:85-111,1987.
55. **Nielsen, K.,** Jacobsen, G.K.: Malignant Sertoli Cell Tumour of the Testis. *APMIS*, 96:755-60, 1988.
56. **Amos CI,** Keitheri-Cheteri MB, Sabripour M, et al. Genotype-phenotype correlations in Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet* 2004; 41: 327–33.
57. **Einav-Bachar R,** Phillip M, Aurbach-Klipper Y, Lazar L. Prepubertal gynecomastia: Aetiology, course and out-come. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61: 55-60.
58. **Stratakis CA,** Batista D, Sabnis G, Brodie A. Prepubertal gynaecomastia caused by medication or the aromatase excess syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61: 779-80.
59. **Amory JK,** Anawalt BD, Paulsen CA, Bremner WJ. Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2000;356:333-5.
60. **Lanfranco F,** Kamischke A, Zitzmann M, et al. Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004; 364: 273–83.
61. **Swerdlow AJ,** Schoemaker MJ, Higgins CD, et al. Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: a cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1204–210
62. **Mathur R,** Braunstein GD. Gynecomastia: Pathomechanism and treatment strategies. *Horm Res* 1997; 48:95-102.
63. **Abacı A,** Büyükgebiz A. Gynecomastia: review. *Pediatr Endocrinol Rev* 2007; 5:489-99.
64. **Cinaz P.** Pubertal Jinekomasti. *Türk Pediatri Arşivi* 2011;46:82-4.
65. **Large DM,** Anderson DC. Twenty-four hour profiles of circulating androgens and oestrogens in male puberty with and without gynaecomastia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1979;11:505-21.

66. **Dündar B**, Dündar N, Erci T, Bober E, Büyükgebiz A. Leptin levels in boys with pubertal gynecomastia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005; 18: 929-34.
67. **Reiter EO**, Braunstein GD. Gynecomastia. Pescovitz OH, Eugster, eds. In: *Pediatric Endocrinology: Mechanism, Manifestations, and Management.* 1st ed. Philadelphia USA: A Wolters Kluwer Company Lipincott Williams and Wilkins; 2004: p:350-59
68. **Harman SM**, Metter EJ, Tobin JD, et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:724-31.
69. **Couillard C**, Gagnon J, Bergeron J, et al. Contribution of body fatness and adipose tissue distribution to the age variation in plasma steroid hormone concentrations in men: the HERITAGE Family Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1026-31.
70. **Platt SS**, Schulz RZ, Kunstadter RH. Hypertrophy of the male breast associated with recovery from starvation. *Bulletin of U.S. Army Medical Department* 1947; 7: 403–05.
71. **Jacobs EC**. Effect of starvation on sex hormones in the male. *J Clin Endocrinol Metab* 1948; 8:227–32.
72. **Sattin RW**, Roisin A, Kafriksen ME, et al. Epidemic of gynecomastia among illegal Haitian entrants. *Public Health Rep* 1984; 99: 504 -10.
73. **Linn S**, Almagor G, Lamm S. Gynecomastia among Ethiopian Jews. *Public Health Rep* 1986; 101: 237.
74. **Schmitt GW**, Shehadeh I, Sawin CT. Transient gynecomastia in chronic renal failure during chronic intermittent hemodialysis. *Ann Intern Med* 1968; 69: 73–9.
75. **Zamd M**, Farh M, Hbid O, Zabari M, Ramdani B, Zaid D et al. Sexual dysfunction among 78 Moroccan male hemodialysis patients: clinical and endocrine study. *Ann Endoc* 2004;65:194-200
76. **Cheah JS**. Gynaecomastia in hyperthyroidism. *Singapore Med J* 1971; 12: 241-3.

77. **Becker KL**, Winnacker JL, Matthews MJ, Higgins GA, Jr. Gynecomastia and hyperthyroidism. An endocrine and histological investigation. *J Clin Endocrinol Metab* 1968; 28: 277-85.
78. **Ford HC**, Cooke RR, Keightley EA, et al. Serum levels of free and bound testosterone in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol* 1992; 36: 187–92.
79. **Ridgway EC**, Maloof F, Longcope C. Androgen and estrogen dynamics in hyperthyroidism. *J Endocrinol* 1982; 95: 105–15
80. **Eckman A**, Dobs A. Drug-induced gynecomastia. *Expert Opin Drug Saf.* 2008;7:691-702.
81. **Goldman RD**. Drug-induced gynecomastia in children and adolescents. *Can Fam Physician.* 2010;56 ,344-5.
82. **Holzbeierlein JM**. Managing complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Urol Clin North Am.* 2006;33:181-90, vi.
83. **Basaria S**. Androgen abuse in athletes: detection and consequences. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1533-43.
84. **Gooren LJG**, Daantje CRE. Psychological stress as a cause of intermittent gynecomastia. *Horm Metab Res* 1986; 18: 424.
85. **Biro F**, Lacky A, Huster G, Morrison J. Hormonal studies and physical maturation in adolescent gynecomastia. *J Pediatr .* 1990; 116: 450- 55.
86. **Neuman JF**. Evaluation and treatment of gynecomastia. *Am Fam Physician* 1997; 55: 1835-44.
87. **Cancer Treat Rev.**2010 Oct;36(6):451 7.doi:10.1016/j.ctrv.2010.02.002. Epub 2010 Mar 2
88. **Fentiman IS**, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. *Lancet.* 2006;367:595-604.
89. **Dialani V**, Baum J, Mehta TS. Sonographic features of gynecomastia. *J Ultrasound Med.* 2010;29:539-47
90. **Olsson H**, Bladstrom A, Alm P. Male gynecomastia and risk for malignant tumours- a cohort study. *BMC Cancer.* 2002;2:26.

91. **Korde LA**, Zujewski JA, Kamin L, et al. Multidisciplinary meeting on male breast cancer: summary and research recommendations. *J Clin Oncol.* 2010;28:2114-22.
92. **Sasco AJ**, Lowenfels AB, Pasker-de Jong P. Review article: epidemiology of male breast cancer. A meta-analysis of published case-control studies and discussion of selected aetiologic factors. *Int J Cancer.* 1993;53:538-49.
93. **Derman O**. Kanbur NÖ. Pübertal jinekomastinin patofizyolojik mekanizmaları ve tedavi uygulamaları. *Çocuk Dergisi* 2003; 3: 92-99
94. **Ercan G**. Pübertal jinekomasti. *Adolesan Sağlığı Sempozyum Dizisi* 2005: 43: 115-9.
95. **Rohrich RJ**, Ha RY, Kenkel JM, Adams WP Jr. Classification and management of gynecomastia: defining the role of ultrasound-assisted liposuction. *Plast Reconstr Surg.* 2003;111(2):909-23; discussion 924-5.
96. **Hammond DC**. Surgical correction of gynecomastia. *Plast Reconstr Surg.* 2009;124:61e-68e
97. **Cordova A**, Moschella F. Algorithm for clinical evaluation and surgical treatment of gynaecomastia. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008;61:41-9.
98. **Jones DJ**, Holt SD, Surtees P, Davison DJ, Coptcoat MJ. A comparison of danazol and placebo in the treatment of adult idiopathic gynaecomastia: results of a prospective study in 55 patients. *Ann R Coll Surg Engl.* 1990;72:296-8.
99. **Eberle AJ**, Sparrow JT, Keenan BS. Treatment of persistent pubertal gynecomastia with dihydrotestosterone heptanoate. *J Pediatr.* 1986;109:144-9.
100. **Alagaratnam TT**. Idiopathic gynecomastia treated with tamoxifen: a preliminary report. *Clin Ther.* 1987;9:483-7.
101. **McDermott MT**, Hofeldt FD, Kidd GS. Tamoxifen therapy for painful idiopathic gynecomastia. *South Med J.* 1990;83:1283-5.
102. **Alfredo Carlos Simões Dornellas de Barros I**, Marcelo de Castro Moura SampaioII Gynecomastia: physiopathology, evaluation and treatment *Sao Paulo Med J.* 2012; 130:187-97

103. **Ting AC**, Chow LW, Leung YF. Comparison of tamoxifen with danazol in the management of idiopathic gynecomastia. *Am Surg.* 2000;66:38-40.
104. **Lawrence SE**, Faught KA, Vethamuthu J, Lawson ML. Beneficial effects of raloxifene and tamoxifen in the treatment of pubertal gynecomastia. *J Pediatr.* 2004;145:71-6.
105. **Riepe FG**, Baus I, Wiest S, et al. Treatment of pubertal gynecomastia with the specific aromatase inhibitor anastrozole. *Horm Res.* 2004;62:113-8.
106. **Mauras N**, Bishop K, Merinbaum D, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anastrozole in pubertal boys with recent-onset gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2975-8.
107. **Plourde PV**, Reiter EO, Jou HC, et al. Safety and efficacy of anastrozole for the treatment of pubertal gynecomastia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4428-33.
108. **Petty PM**, Solomon M, Buchel EW, Tran NV. Gynecomastia: evolving paradigm of management and comparison of techniques. *Plast Reconstr Surg.* 2010;125:1301-8.
109. **Boccardo F**, Rubagotti A, Battaglia M, et al. Evaluation of tamoxifen and anastrozole in the prevention of gynecomastia and breast pain induced by bicalutamide monotherapy of prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:808-15
110. **Nydick M**, Bustos J, Dale JH, Rawson RW. Gynecomastia in adolescent boys. *JAMA* 1961; 178: 449-54.
111. **Güvenç H**, Yurdakök M, Kınık E, Büyükgebiz A. The incidence of pubertal gynecomastia in boys living in the Ankara region. *Turk J Pediatr.* 1989; 31: 123-26.
112. **Moore D**, Schlaepfer L, Paunier L, Sizonenko P. Hormonal changes during puberty: V. transient pubertal gynecomastia: abnormal androgen-estrogen ratios. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984; 58: 492-99.

- 113. Türkbay D.** Pubertal jinekomasti ile serum seks hormonları arasındaki iliksinin araştırılması. Uzmanlık Tezi - 1996 Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D.
- 114. Kılıç M.** Pubertal Jinekomastide PSA, FAI ve Seks Steroidlerinin İlişkileri. Uzmanlık Tezi, Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, 2008.
- 115. Kinsella Jr,** Rottgers SA, Cray JJ, Weidman C, Deleyiannis FW, Grunwaldt L, Losee JE. The psychological burden of idiopathic adolescent gynecomastia, *Plast Reconstr Surg.* 2012 Jan;129 ,1-7. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182361efd
- 116. Hernanz F,** Luzuriga, Tomas MC, Garijo MF. _idiopathic prepubertal gynecomastia. *Cir pediater.* 1989; 2:79-85.
- 117. Pensler J,** Silverman B, Sanghavi J, et al. Estrogen and progesterone receptors in gynecomastia. *Plast Reconstr Surg.* 2000; 106: 1011-13
- 118. Ersöz H,** Önde M, Terekeci H, Kurtoglu S, Tor H. Cause of gynecomastia in young adult males and factors associated with idiopathic gynecomastia. *Int J Androl* 2002; 25: 312-6.
- 119. Schneider G,** Kirschner MA, Berkovitz R, Ertel NH. Increased estrogen production in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;48:633-8
- 120. Nuttall FQ,** Niewoehner CB. Gynecomastia in a hospitalized male population. *Am J Med* 1984;77:633-8
- 121. Georgiadis E,** Papandreou L, Evangelopoulou C, Aliferis C, Lymberis C, Batrinos M, Panitsa C. Incidence of gynecomastia in 954 young males and its relationship to somatometric parameters. *Ann Hum Biol* 1994;21:579-87
- 122. Bauduceau B,** Reboul P, Le Guyadec T, Legrelle M, Mayaudon H, Gautier D. Hormonal profile of idiopathic gynecomastia in young adults. *Ann Endocrinol* 1993;54:163-7
- 123. Sultan C,** Bressot N, Garandeau P, Descomps B, Jean R. Persistent pubertal gynecomastia. *Sem Hop* 1980;56:1923-30

124. **Lee K O**, Chua DY, Cheah JS. Estrogen and progesterone receptors in men with bilateral or unilateral pubertal macromastia. *Clin Endocrinol* 1990;32, 101-5
125. **Large DM**, Anderson DC. Twenty-four hour profiles of circulating androgens and estrogens in male puberty with and without gynecomastia. *Clin Endocrinol* 1979;11:505-21
126. **Giwercman A**, Kledal T, Schwartz M, et al. Preserved male fertility despite decreased androgen sensitivity caused by a mutation in the ligand-binding domain of the androgen receptor gen. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 2253- 59.
127. **Carlson H**, Kane P, Lei Z, Rao C. Presence of luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin receptors in male breast tissues. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 4119-23.

EK 1**BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU**

Jinekomasti, çeşitli faktörlerin etkisiyle erkek meme dokusunda büyüme ile karakterize bir durumdur. Jinekomasti çeşitli nedenlere bağlı olarak yaşamın farklı dönemlerinde ortaya çıkabilir. En sık ergenlik döneminde görülür. Ergenliğe bağlı gelişen jinekomasti, 2-3 yıl içerisinde kendiliğinden gerileyen iyi huylu, geçici bir durumdur. Altta yatan bir hastalık veya kullanılan bir ilaca bağlı olarak nadiren bulunur. Öncelikle tespit ettiğimiz olguların hastalığa bağlı gelişen jinekomastilerden ayırte edilmesi gerekmektedir. Ergenlik jinekomastisinde öncelikle psikolojik olarak destek verilmesi, bazı durumlarda ise ilaç veya cerrahi tedavi gerekmektedir.

Bu tarama çalışması Erzurum il merkezindeki tespit ettiğimiz 11 ilköğretim ve lisede eğitim alan 9-16 yaş arası çocuklarda jinekomasti sıklığını araştırıp, jinekomasti tespit ettiğimiz çocukları etyolojik faktörleri belirlemek amacıyla anket formu doldurulması ve bu vesileyle önlenabilir jinekomasti nedenlerini engellemek amacıyla Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokronoloji Bölümüne davet edilerek genel sistemik muayenesi, vücut ölçümleri ve hormonal düzeylerin kanda ölçümü planlanmaktadır. Bu tarama çalışması Valilik, İl Milli Eğitim Müdürlüğü ve Üniversite etik kurulundan izinler alınarak yapılmaktadır.

Okuldaki 9-16 yaş grubundaki tüm erkekler boy ve vücut ağırlığı ölçülüp, **erkek bir doktor tarafından kapalı bir ortamda ve yalnız olarak, tamamen soyundurulmadan gömleğini sıyırma şeklinde** görsel olarak meme gelişimi değerlendirilecektir ve kaydedilecektir. Her bir erkeğin değerlendirilmesi yaklaşık olarak 1 dakikada tamamlanacaktır. Ayrıca çocuklardan anket formunu doldurması istenecektir.

Değerlendirmeye alınacak kişi hakkındaki her türlü bilgi, kişinin kendisi, ailesi ve hekim arasında kalacak ve sadece bilimsel amaçlarla kişi ismi verilmeden kullanılabilir. Bu değerlendirme nedeniyle hasta ve ailesine herhangi bir maddi teminat verilmemekte, hastadan ve aileden de istenilmemektedir. Bu bilgileri edindikten sonra çocuğumun jinekomasti açısından değerlendirilmesini uygun görüyorum.

Velisi

Kendisi

EK 2.

**ERZURUM İLİ MERKEZİ 9-16 YAŞ GRUBU ÇOCUKLARDA
JİNEKOMASTİ PREVELANSI ANKET FORMU**

ADI:

OKULU:

SOYADI:

SINIFI:

DOĞUM TARİHİ:

TEL NO:

BABA MESLEĞİ:

ANNE MESLEĞİ:

1. Kilonuz ne kadar? (.....kğ)

2. Boyunuz ne kadar? (.....cm)

3. Memenizde büyüme oldu mu? EVET () HAYIR ()

Cevabınız EVET ise tek memede mi yoksa iki memede mi oldu?

Tek memede büyüme EVET () İki memede büyüme EVET ()

Ne kadar süredir şikayrti var.

4. Memenizde ağrı, hassasiyet ,kızarıklık,akıntı oldu mu?

EVET ()

HAYIR ()

Cevabınız EVET ise tek memede mi yoksa iki memede mi oldu?

Tek memede ağrı EVET ()

İki memede ağrı EVET ()

5. Memede ağrı, büyüme nedeniyle psikolojik olarak rahatsızlık duydunuz mu?

EVET ()

HAYIR ()

6. Rahatsızlığınızdan dolayı aileniz rahatsız oluyor mu? EVET () HAYIR ()
7. Aileniz veya kendiniz rahatsızlıktan dolayı kanser endişesi var mı? EVET () HAYIR ()
8. Rahatsızlığınızdan arkadaşlarının haberi var mı? EVET () HAYIR ()
9. El veya yüz kremi kullanırmısınız? EVET () HAYIR ()
10. Mevsiminin dışında sebze veya meyve tüketirmisiniz? EVET () HAYIR ()
11. Kabakulak hastalığı geçirdiniz mi? EVET () HAYIR ()
12. Düzenli kullandığınız ilaç var mı? EVET () HAYIR ()
13. Eğer Kullanıyorsanız ilaç veya ilaçların ismi nedir?
14. Ailenizdeki erkeklerde memesinde büyüklük olan var mı EVET () HAYIR ()
15. Ailenizdeki böbrek yetmezliği olan veya dialize giren var mı? EVET () HAYIR ()
16. Ailenizdeki karaciğer hastalığı var mı? EVET () HAYIR ()
17. Ailenizin aylık geliri miktarı ne kadar?
() 500 TL'DEN AZ () 500-1000 TL () 1000-2000TL () 2000 TL ÜZERİ
18. Okul dışında herhan gibi bir işte çalışıyormusunuz? EVET () HAYIR ()
Çalışıyorsanız ismini lütfen yazınız. (.....)
19. Troid bezi ile ilgili şikayetiniz var mı?(guatr,hipotroidi,hipertroidi vb)
Eger şikayetiniz varsa lütfen ismini yazınız. (.....)
20. Kaza geçirdiniz mi? EVET () HAYIR ()
21. Ameliyat oldunuz mu? EVET () HAYIR ()

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

**ERZURUM İL MERKEZİ 9-16 YAŞ GRUBU ÇOCUKLARDA JİNEKOMASTİ
PREVALANSI**
Dr. Salih DAVUTOĞLU

Uzmanlık Eğitime Başlama Tarihi : 26.03.2009

Uzmanlık Eğitimi Bitirme Tarihi : 10.10.2013

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 10.10.2013

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Zerrin ORBAK

Jüri üyesi : Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU

Jüri üyesi : Prof. Dr. Zerrin ORBAK

Jüri üyesi : Prof. Dr. Naci CEVİZ

Jüri üyesi : Prof. Dr. A.Bedii SALMAN

Jüri üyesi : Prof. Dr. Yakup KUMTEPE

Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU

Çocuk Sağlığı ve Hast. Anabilim Dalı Başkanı