

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

**PUBERTAL JİNEKOMASTİDE PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN,
SERBEST ANDROJEN İNDEKSİ
VE SEKS STEROİDLERİNİN İLİŞKİLERİ**

Dr. Mustafa KILIÇ

UZMANLIK TEZİ

**ANKARA
2007**

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

**PUBERTAL JİNEKOMASTİDE PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN,
SERBEST ANDROJEN İNDEKSİ
VE SEKS STEROİDLERİNİN İLİŞKİLERİ**

Dr. Mustafa KILIÇ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Nuray ÖKSÜZ KANBUR**

**ANKARA
2007**

TEŞEKKÜR

Her zaman desteğini yanımda hissettiğim annem, babam ve eőime, Şimdiye kadar eğitim ve öğrenim hayatımda emeiği geçen tüm hocalarıma ve bu ęalıőmanın hazırlanmasında emeiği geçen herkese teşekkür ederim.

ÖZET

Mustafa Kılıç. Pubertal jinekomastide Prostat Spesifik Antijen, Serbest Androjen İndeksi ve Seks Steroidlerinin İlişkileri. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Uzmanlık Tezi, 2007.

Bu çalışmanın amacı, pubertal jinekomasti etiyopatogenezinde prostat spesifik antijen, serbest androjen indeksi ve seks steroidlerinin ilişkilerini incelemektir.

Bu çalışmada, Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Adolesan Ünitesi'ne başvuran, pubertal gelişimleri başlamış 10–17 yaşları arasındaki 61 pubertal jinekomastili adolesan grubu ile aynı yaşlar arasında olan 65 sağlıklı erkek adolesanda prostat spesifik antijen, seks steroidleri, follikül stimülize edici hormon, lüteinize edici hormon, seks hormon bağlayıcı globülin düzeylerine bakıldı. Serbest androjen indeksi hesaplandı. Bunların birbirleri ile olan ve takvim yaşı, kemik yaşı, vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi, jinekomasti varlığı, süresi, disk çapları, testis volümü ve cinsel gelişim evreleri ile olan ilişkileri incelendi.

Jinekomasti insidansı, Tanner Evre III'te pik yapmıştır. Genellikle bilateral bulunmuştur. Olguların % 63.8'inde bir veya birden fazla semptom var iken, % 36.2'si rastlantısal olarak saptanmıştır. Rastlantısal olarak saptanan olgularda disk çapı, emosyonel rahatsızlığı olan olgulara göre daha düşük, jinekomasti süresi ise daha kısa bulunmuştur. Jinekomasti grubunda rastlantısal olarak tespit edilen olgular dışında tüm vakalarda şişlik şikayeti mevcuttu. Yaklaşık her dört olgudan bir tanesinde emosyonel rahatsızlık bulunması, jinekomastinin sık görüldüğü erken ve orta ergenlik dönemlerinde erkeklerde önemli bir anksiyete kaynağı olduğunu göstermektedir.

Jinekomastili olgularda; vücut kitle indeksi daha yüksek, serbest testosteron ve serbest androjen indeksi daha düşük bulunmuştur. Jinekomasti etiyopatogenezinde, yüksek vücut kitle indeksi riski arttıran bir faktör olarak

bulunurken, yüksek serbest androjen indeksi jinekomasti riskini azaltan bir faktör olarak bulunmuştur. Ayrıca jinekomastili olgularda evreler arası geçişte seks hormon bağlayıcı globülin düzeyleri arasında anlamlı azalma olmaması bunun etiopatogenezdeki önemini göstermektedir.

Jinekomastili olgularda prostat spesifik antijen; serbest androjen indeksi, serbest testosteron, tanner evresi, testosteron, lüteinize edici hormon ve estradiol ile anlamlı pozitif korelasyon gösterirken, E_2 /testosteron ile anlamlı negatif korelasyon göstermiştir. Kontrol gurubunda ise aynı parametrelerle anlamlı pozitif korelasyon gösterirken, E_2 /testosteron ve seks hormon bağlayıcı globülin ile anlamlı negatif korelasyon göstermiştir.

Sonuç olarak; jinekomastili olgularda artan pubertal evreye rağmen serum seks hormon bağlayıcı globülin düzeylerinde anlamlı derecede azalma olmaması, jinekomasti etiopatogenezinde kilit nokta olabilir. Böylece jinekomasti olgularında serum serbest testosteron düzeyi yeterince yükselmemekte ve jinekomasti oluşmaktadır. Bu nedenle yüksek serbest androjen indeksi, jinekomasti riskini azaltan bir faktör olarak bulunmuştur. Yüksek vücut kitle indeksi' nin riski arttıran bir faktör olması, artmış yağ dokusundaki aromataz aktivitesi ile açıklanabilir. Prostat spesifik antijen; serbest androjen indeksi, serbest testosteron, tanner evresi, testosteron, lüteinize edici hormon, estradiol ile anlamlı pozitif korelasyon göstermiş; bu nedenle pubertal jinekomastinin klinik izleminde kullanılabilceği düşünülmüş ancak serbest androjen indeksi, daha iyi bir parametre olarak kabul edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Pubertal jinekomasti, tanner evreleri, prostat spesifik antijen, serbest androjen indeksi, seks steroidleri, seks hormon bağlayıcı globülin.

ABSTRACT

Kılıç M. The Relationships of Prostate Specific Antigen, Free Androgen Index and Sex Steroids in Pubertal gynecomastia. Hacettepe University, Faculty of Medicine, Thesis in Pediatrics. Ankara 2007.

The aim of this study was to investigate the relationships among prostate specific antigen, free androgen index and sex steroids, in the etiopathogenesis of pubertal gynecomastia.

Sixtyone adolescents between the ages of 10-17 years who admitted to Hacettepe University İhsan Doğramacı Childrens Hospital Adolescent Unit with pubertal gynecomastia and 65 healthy male adolescents within the same age group as the control group participated in this study and serum prostate specific antigen, sex steroids, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone and sex hormone binding globulin levels were measured. Free androgen indexes were calculated. The interrelationships between this parameters and their relationships between chronological age, bone age, weight, height, body mass index, duration and diameter of gynecomastia, testes volumes and the pubertal developmental stages were investigated.

The incidence of gynecomastia showed a peak at Tanner stage 3. Gynecomastia was generally found bilateral. While 63.8 % of the cases were having one or more symptoms, the other 36.2 % the cases were diagnosed incidentally. In the cases who were diagnosed incidentally the disk diameters were smaller and gynecomastia durations were shorter when compared with the cases with emotional disturbance. In the gynecomastia group, all the cases except the incidentally diagnosed ones had the complaint of swelling. The presence of emotional disturbance in approximately one out of 4 gynecomastia cases had showed that gynecomastia is an important source of anxiety at the early and mid-adolescent stages in which the pubertal gynecomastia is common.

In gynecomastia cases body mass index was found to be higher and free testosterone and free androgen index were found to be lower. In the etiopathogenesis of gynecomastia, high body mass index was found to increase the risk of gynecomastia whereas high free androgen index was found to decrease the risk. Also, there was no significant decrease in sex hormone binding globulin levels with the proceeding pubertal stages in gynecomastia cases and this shows the importance in the etiopathogenesis.

In patients with gynecomastia, prostate specific antigen showed significant positive correlations with free androgen index, free testosterone, Tanner stage, testosterone, luteinizing hormone and estradiol but showed a negative correlation with E_2 /testosterone. In the control group prostate specific antigen showed a significant positive correlation with the same parameters with a significant negative correlations with E_2 /testosterone and sex hormone binding globulin.

In conclusion; no significant decrease in sex hormone binding globulin levels with the proceeding pubertal stages in gynecomastia cases may be the key point in the etiopathogenesis of gynecomastia. Therefore the increase in serum free testosterone levels is insufficient which causes gynecomastia in these patients. High free androgen index is a factor decreasing gynecomastia risk. The increased risk of gynecomastia in patients with high body mass index should be attributed to the increased aromatase activity in adipose tissue. Prostate specific antigen levels; showed positive correlations with free androgen index, free testosterone, tanner stage, testosterone, luteinizing hormone, estradiol levels and for this reason it is thought that prostate specific antigen levels may be used in the clinical follow up of pubertal gynecomastia but free androgen index is accepted as a better parameter.

Key words; Pubertal gynecomastia, tanner stage, prostate specific antigen, free androgen index, sex steroids, sex hormone binding globulin.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER VE RESİMLER	xi
TABLolar	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Jinekomasti	3
2.2. Pubertal Jinekomasti	5
2.3. Sıklığı	5
2.4. Normal Androjen ve Östrojen Fizyolojisi	8
2.5. Jinekomastide Etiyopatogenez	11
2.5.1. Artmış Serum Östrojen Konsantrasyonu	11
2.5.2. Serum Androjen Konsantrasyonundaki Azalma	12
2.5.3. Androjen Reseptör Problemleri	13
2.5.4. Hipersensitif Meme Dokusu	13
2.6. Jinekomastinin Diğer Nedenleri	13
2.7. İlaçlar	16
2.8. Jinekomastide Tanıya Yaklaşım	19
2.9. İzlem ve Tedavi	22
2.9.1. Medikal Tedavi	23
2.9.1.1. Testosteron	23
2.9.1.2. Dihidrotestosteron Heptanoate	24
2.9.1.3. Danazol	24
2.9.1.4. Klomifen Sitrat	25
2.9.1.5. Tamoksifen	25
2.9.1.6. Testolakton	27

2.9.1.7. Yeni Jenerasyon Aromataz İnhibitörleri	27
2.9.2. Cerrahi Tedavi	27
2.10. Prostat Spesifik Antijen ve Puberte	29
3. MATERYAL VE METOD	32
3.1. Çalışma Grubu	32
3.2. Biyokimyasal Ölçümler	35
3.3. İstatistiksel Yöntem	37
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇLAR	62
KAYNAKLAR	64
EKLER	72
EK-1 Çalışma Grubu Anket Formu	71
EK-2 Kontrol Grubu Anket Formu	
EK-3 Bilgilendirilmiş Onam Formu	
EK 4 Tanner Klasifikasyonu	

SİMGELER VE KISALTMALAR

PSA	Prostat spesifik antijen
FAI	“ <i>Free androgen index</i> ” (Serbest androjen indeksi)
SHBG	Seks hormon bağlayıcı globulin
GnRH	Gonadotropin salgılatıcı hormon
LH	Luteinize edici hormon
FSH	Folikül stimüle edici hormon
Sitokrom P-450 scc	“ <i>cholesterol side-chain cleavage enzyme</i> ”
HIV	“ <i>Human immunodeficiency virus</i> ”
hCG	“ <i>Human chorionic gonadotropin</i> ”
USG	Ultrasonografi
E2	Estradiol
T4	Tiroksin
TSH	Tiroid stimüle edici hormon
T	Testosteron
DHT-hp	“ <i>Dihidrotosteron heptanoate</i> ”
IGF-1	“ <i>Insulin-like growth factor – 1</i> ”
IGFBP-3	“ <i>Insulin-like growth factor binding protein –3</i> ”
VKİ	Vücut kitle indeksi
DHEA/S	Dihidroepiandrosteron/sülfat
CMIA	“ <i>Cemiluminesan microparticul immunoassay</i> ”
PRL	Prolaktin
DSL	“ <i>Diagnostic system laboratories</i> ”
IRMA	“ <i>Immuno-radiometrik assay</i> ”
VA	Vücut ağırlığı
PSL	Uzatılmış penis boyu
Gln	Glisin
Lys	Lizin
cm	Santimetre
mIU/ml	mili internasyonal ünite/mililitre
UAL	“ <i>Ultrasound-assisted liposuction</i> ”
SAL	“ <i>Suction-assisted liposuction</i> ”

ŞEKİLLER VE RESİMLER

Şekil	Sayfa
2.4.1. Testosteron, androstenedion, östron, estradiolün glandüler ve periferal kökenleri ve birbirleri ile olan ilişkileri	9
2.4.2. Erişkin bir erkekte androjen/östrojen dinamiği ve yaklaşık olarak günlük üretilen miktar	10
2.8.1. Jinekomastide tanıya yaklaşım	21
3.1. Jinekomastinin cerrahi tedavisine pratik yaklaşım için şemasal algoritma	29
4.1. Jinekomastili olguların cinsel gelişim evrelerine göre dağılımı	38
4.2. Jinekomastili olgularda meme diskinin yerleşimi	38
Resim	
2.1. 15 yaşında pubertal jinekomastili bir olgumuz	7

TABLOLAR

Tablo	<u>Sayfa</u>
2.1. Jinekomasti prevalansı	6
2.5.1 Jinekomasti sebepleri	14
2.5.2. Jinekomasti nedenleri	15
2.7.1. Jinekomasti ile ilişkili ilaçlar	17
2.7.2. Jinekomasti ile ilişkili ilaçların farmakolojik etkileri	18
2.8.1. Pubertal ve patolojik jinekomastinin ayırt edilmesi	19
2.8.2. Jinekomastide ayırıcı tanı	21
2.9.1. Tamoksifen ile ilgili yapılan bazı çalışma sonuçları	26
3.1. Tanner evrelerine göre çalışma ve kontrol grubu vaka sayıları	34
3.2 Çalışma grubunun özellikleri	34
3.3. Kontrol grubunun özellikleri	35
4.1. Jinekomastili olgularda başvuru anında tespit edilen semptomlar	39
4.2. Çalışma ve kontrol grubunun verilerinin karşılaştırılması	40
4.3. Çalışma grubu verilerinin cinsel gelişim evrelerine göre dağılımı	41
4.4. Kontrol grubu verilerinin cinsel gelişim evrelerine göre dağılımı	42
4.5. Çalışma grubunda hormonal verilerin cinsel gelişim evrelerine göre dağılımı	43
4.6. Kontrol grubunda hormonal verilerin cinsel gelişim evrelerine göre dağılımı	44
4.7. Çalışma grubu korelasyon analizi	45
4.8. Kontrol grubu korelasyon analizi	49
4.9. Aynı cinsel gelişim evresindeki çalışma ve kontrol grubu olgularının verilerinin karşılaştırılması	52
4.10. Tek değişkenli analiz sonucu	53

1. GİRİŞ

Adolesans, son hızlı fiziksel büyüme, cinsel gelişme ve psikososyal olgunlaşmanın gerçekleştiği, çocukluktan erişkin hayata geçiş dönemidir. Dünya Sağlık Örgütü, 10-19 yaş arasını adolesan dönem olarak kabul eder. Adolesan kavramı, puberteden psikososyal gelişimi de içermesi ile farklılaşır. Bu dönemde hoşnut olunacak bir beden algısına sahip olmak ve korumak en önemli ihtiyaçlardan birisidir. Bu aynı zamanda benlik saygısının oluşması ve kimlik gelişimi bakımından önem taşımaktadır. Gençlerin bedensel özelliklerini yaşlılarındaki özellikler ile karşılaştırarak veya sahip olmak istedikleri vasıflar ile gerçekleri mukayese ederek kendilerinde gerçek veya hayali kusur, eksiklik veya çirkinlikler bulmaları ve büyük bir sıkıntı ve huzursuzluğa kapılmaları mümkündür. Erkeklerde jinekomasti bu huzursuzluk nedenlerinden birisidir (1).

Jinekomasti, erkeklerde meme glandüler dokusunun iyi huylu proliferasyonudur. Hastalar şişlik, hassasiyet, ağrı, emosyonel rahatsızlık veya kanser endişesi ile başvurabildikleri gibi, jinekomasti rastlantısal olarak da saptanabilir. Hekimler mutlaka bu durumun fizyolojik veya patolojik olduğunu ayırt etmelidir. Neonatal, pubertal ve yaşlılık olmak üzere yaşamın üç döneminde sık görülür ve genellikle fizyolojiktir. Nadiren altta yatan bir hastalık veya kullanılan bir ilaca bağlı olarak bulunur (patolojik jinekomasti) (1,2).

Jinekomasti, daha çok erken (12-14 yaş) ve orta (15-18 yaş) ergenlik dönemi sorunudur. Erken ergenlik dönemi sonuna doğru pik yapmaktadır. Erken ergenlik döneminde gençlerin en büyük uğraşları bedenleridir ve çoğu da bedenlerine yönelik hoşnutsuzluklar ifade etmektedir. Orta ergenlik döneminde cinsel kimlik gelişimi belirgindir, bu dönemde bedene ilişkin olumsuz duygular ve algılar anksiyeteye sebep olur. İşte bu nedenle jinekomasti önem kazanır.

İdiyopatik pubertal jinekomasti genellikle iyi huylu, 2-3 yıl içerisinde kendiliğinden gerileyen ve sık rastlanılan bir durumdur. Başlıca yaklaşım adolesanın

psikolojik olarak desteklenmesidir. Başlangıç yaşı 10-12 yaş olup, 13-14 yaş arasında pik yapmakta ve 16-17 yaş arasında ise sıklıkla gerilemektedir. Çeşitli toplum çalışmalarında jinekomasti sıklığı % 30-60 arasında bildirilmektedir (Tablo 2.1) (1-17).

Jinekomasti etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılmış değildir. Seks steroidleri arasındaki dengesizlikten kaynaklandığı düşünölmektedir. Artmış östrojen üretimi, androjen üretiminde veya etkisinde azalma, hipersensitif meme dokusu ve bu faktörlerin kombinasyonu olabilir (1-17).

Prostat spesifik antijen (PSA), prostat bezi epiteli tarafından salgılanan bir glikoproteindir (18). PSA salınımı endojen reseptör aracılı bir işlemdir ve PSA üretimi güçlü bir şekilde androjen bağımlıdır (19, 20). PSA, prostat kanseri tanı ve takibinde kullanılan bir biyokimyasal belirleyicidir (21-24). Son yıllarda kullanılan yüksek sensitivitesi olan immünoflometrik assay sayesinde pubertal gelişimi saptamada androjen etkisini göstermesi bakımından önemli bir biyokimyasal belirleyici olarak kullanılabileceği düşünölmüştür (25-26).

Serbest Androjen İndeksi (FAI): Testosteron/SHBG'dir. Puberteye girişi göstermede bir biyokimyasal belirleyici olarak kullanılabilir. PSA, puberte döneminde FAI'ini yakından yansıtabilir (26).

Bu çalışmada amacımız, pubertal jinekomasti etiyopatogenesinde hormonal faktörlerin etkisini incelemek, özellikle androjen etkisini ve bunu yansıtan PSA-FAI ilişkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Jinekomasti

Jinekomasti, erkeklerde glandüler meme dokusunun iyi huylu proliferasyonudur. Yunanca “*jine*” (kadın) ve “*mastia*” (meme) sözcüklerinden köken almakta ve “kadın gibi memelere sahip” anlamına gelmektedir. Tek taraflı ya da iki taraflı olabilir. İki taraf eşzamanlı veya birbiri ardınca büyüyebilir. Klinik olarak belirgin jinekomasti tablosu, glandüler meme dokusunun çapı 0.5 cm’yi aştıktan sonra oluşabilmektedir. Steroid hormon fizyolojisindeki geçici veya kalıcı bir bozukluğu belirtir. Androjenler meme gelişimini zayıf olarak baskılamak, östrojenler güçlü şekilde uyarır. Jinekomastinin, meme dokusu düzeyinde östrojen etkisi ile androjen etkisi arasındaki bir dengesizlikten kaynaklandığı ve multifaktoriyel olduğu düşünülmektedir. Erkek meme dokusu azalmış androjen/östrojen oranına maruz kaldığında jinekomasti oluşur (1-16).

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 şikayetler ile doktora başvurabildikleri gibi, jinekomasti rutin kontrollerde rastlantısal olarak bulunabilir. Hekimler mutlaka bu durumun fizyolojik ya da patolojik olduğunu ayırt etmelidir (1-16).

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 (**patolojik jinekomasti**) (1-16).

Pubertal jinekomastide, glandüler dokunun çapı genellikle 4 cm'den küçüktür ve kızlardaki evre II meme gelişimini andıran meme büyümesi söz konusudur. Pubertal jinekomasti, daima cinsel gelişme başladıktan sonra ortaya çıkar. Prepubertal dönemde jinekomasti daha nadirdir ve genellikle altta yatan bir patolojiye bağlıdır (15).

Glandüler dokunun 5 cm veya üzerindeki çapta olması ve memelerin kızlardaki evre III- IV gelişme evresindeki büyüklükte olması **pubertal makrojinekomasti** adını alır. Bu tip jinekomasti ister fizyolojik ister patolojik olsun spontan olarak gerilemez ve tedavinin gecikmemesi gerekir (15).

Jinekomastide subareolar glandüler dokunun oluşturduğu disk, sargı yapılmış ip gibi hissedilir. Disk, meme başı merkez olacak şekilde areola altında olup, hareketlidir. Deri ve deri altındaki dokulara yapışık değildir. Şişman erkek çocuklarda bazen görülebilen yumuşak deri altı yağ dokusunun oluşturduğu **lipomasti**'den kolayca ayrılır (15).

Meme dokusu, glandüler duktal epitel ve periduktal bağ dokusundan oluşur. Jinekomastide duktal epitelin proliferasyonu, stromal ve bağ dokusunun ödem ve hiperplazisi oluşur. Zamanla periduktal fibrozisin ve hiyalinizasyonun daha dominant olması, meme dokusunda irreversibl değişiklikler meydana getirir. Sonuçta tedaviye cevap vermeyen bir meme dokusu ile karşı karşıya kalınır. Jinekomastideki histolojik değişiklikler altta yatan sebepten çok geçen süreye bağlıdır. Bir yıldan daha az zaman geçmiş durumlarda yumuşak konnektif doku içinde belirginleşen kanalların kaybolması görülürken (**flörid dönem**), dört yıldan sonra stromada yoğun kollajen fibriller oluşturduğu için, hormonal bozukluklar düzeltilse bile değişiklikler geriye dönmez (**fibrozis dönemi**) (15).

2.2. Pubertal Jinekomasti

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 (Resim 2.1) (1-16).

2.3. Sıklığı

Başlangıç 10-12 yaş olup, pik ortaya çıkış zamanı 13-14 yaş, 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 (Tablo 2.1). 10-16 yaşları arasındaki erkek çocukların % 40'ında geçici jinekomasti oluşur. Çoğunlukla orta puberte (Tanner evre 3-4) döneminde gelişir ve 14 yaşında % 65 oranında pik insidans yapar (1-16).

Nydick ve arkadaşları (7), 1890 erkek adolesanda toplam insidansı % 38.7 ve 14-14.5 yaşta pik insidansı % 64.6 gibi yüksek bir değer bulmuşlardır. Güvenç ve arkadaşları (8), Ankara'da 646 erkek adolesanda yaptıkları bir çalışmada toplam insidansı % 34.6, jinekomasti insidansında anlamlı artışı pubertal Evre IV'te % 60.2, 14 yaşta % 61.1 bulmuşlardır. Tek taraflı jinekomasti insidansını % 19.6 olarak hesaplamışlar ve sağ-sol meme arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır. Neyzi ve arkadaşları (9), İstanbul'da 1530 okul çağındaki adolesanda (9-17 yaş) pubertal jinekomasti sıklığını % 7 olarak bulmuşlar ve sosyo-ekonomik gruplar arasında fark bulamamışlardır. (Tablo 2.1).

Pubertal jinekomasti, erkek çocukların % 75'inde iki yıl içinde, yaklaşık % 90'ında üç yıl içinde spontan olarak kaybolur. Bu istatistikler çapı 0.5 cm gibi küçük meme büyümelerinin spesifik olarak ölçüldüğü klinik çalışmalara dayanmaktadır (15). Adolesan erkeklerde seksüel gelişim sırasında, kalıcı jinekomasti ise % 10'dan daha az bir oranda görülmektedir.

Tablo 2.1. Jinekomasti Prevalansı

Çalışma	Çalışılan grup	Kabul edilen * Kriterler	Yaş (yıl)	Vaka Sayısı	Jinekomasti sayı (%)	
Pubertal Jinekomasti						
Nydick ve arkadaşları.	İzci erkek çocuklar	$\geq 0.5 \text{ cm}$	10-16	1865	722 (39)	
Neyzi ve arkadaşları.	Türk okul çağı erkek çocukları	Sert subareolar doku	9-17	993	70 (7)	
Lee	Amerikan okul çağı erkek çocukları	Sert subareolar doku	Pubertal adolesan	29	20 (69)	
Fara ve arkadaşları.	İtalyan okul çağı çocukları	$\geq 0.5 \text{ cm}$	11-14	681	228 (33)	
Harlan ve arkadaşları.	Amerikan gençleri	$\geq 1 \text{ cm}$	12-17	3522	147 (4)	
Moore ve arkadaşları	Normal İsviçre gönüllüleri	$\geq 0.5 \text{ cm}$	8. 5- 17.5	135	30 (22)	
Biro ve arkadaşları	Amerikan gençleri	Palpe edilebilir glandular doku	10-15	377	183 (49)	
Güvenç ve arkadaşları	Ankara'da erkek çocuklar	$\geq 0.5 \text{ cm}$	10-16	646	224 (35)	
Erişkin Jinekomasti						
Williams	Otopsi	Histolojik	Erişkin	447	178 (40)	
Nuttall"	Amerikan askeri personel	$\geq 2 \text{ cm}$	17 - 58	306	109 (36)	
Ley ve arkadaşları.	Kontraseptif çalışma gönüllüleri	$\geq 2 \text{ cm}$	19 - 39	63	22 (35)	
Carlson	Emekli asker	Belirtilmemiş	Erişkin	100	32 (32)	
Andersen ve Gram	Rastgele otopsi	Histolojik	Erişkin	100	55 (55)	
Niewoehner ve Nuttall	Emekli asker	$\geq 2 \text{ cm}$	27 - 92	214	140 (65)	

*: ölçümler, muayene esnasında tespit edilen subareoler disk çapını göstermektedir. Braustein (10-13)' den alınmıştır. Güvenç ve arkadaşlarının (8) yaptıkları çalışma dahil edilmiştir.



(A)



(B)



(C)

Resim 2.1. 15 yaşında pubertal jinekomastili bir olgumuz. Başvuru şikayeti yaklaşık 1 yıldır her iki memesinde olan şişlik ve emosyonel rahatsızlık. Sağ disk çapı: 3x4 cm, Sol disk çapı: 4x4 cm. Tüm patolojik jinekomasti yapan sebepler ekarte edildi. Psikolojik destek tedavisi verildi. Tamoksifen 2x10 mg başlandı. Her ay kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri takibi ile kontrol edilmektedir. (A) Oblik Görünüş (B) Yan Görünüş (C) Ön – Arka Görünüş

2.4. Normal Androjen ve Östrojen Fizyolojisi

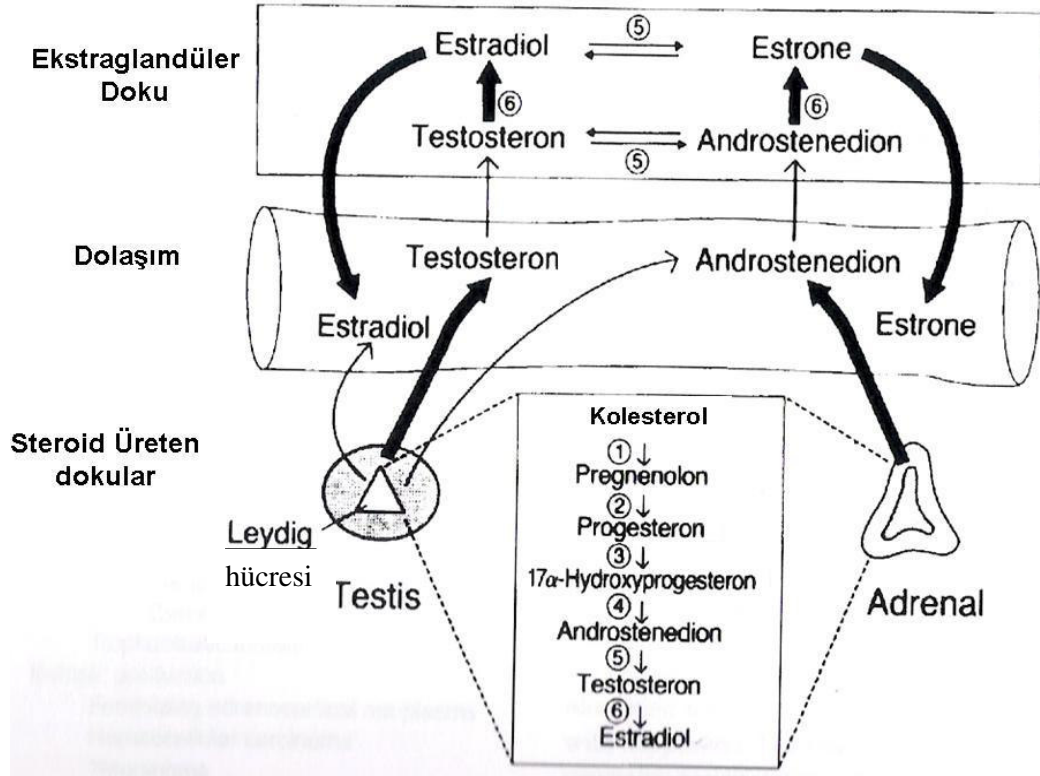
Jinekomasti, fizyolojik veya patolojik bir sürecin parçası olabilir. Jinekomasti patofizyolojisini iyi anlayabilmek için erkeklerdeki androjen-östrojen üretiminin fizyolojisini iyi bilmek gerekir.

Testosteronun, testislerden salınımı primer olarak lüteinize edici hormon (LH) tarafından regüle edilir. Testosteron, LH ve gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) arasında “feedback” mekanizması rol oynar. Testosteron hipofize etkide bulunarak GnRH’ a hassasiyetini değiştirir. Bu da LH ve follikül stimüle edici hormon (FSH) seviyesini düzenler (10-12).

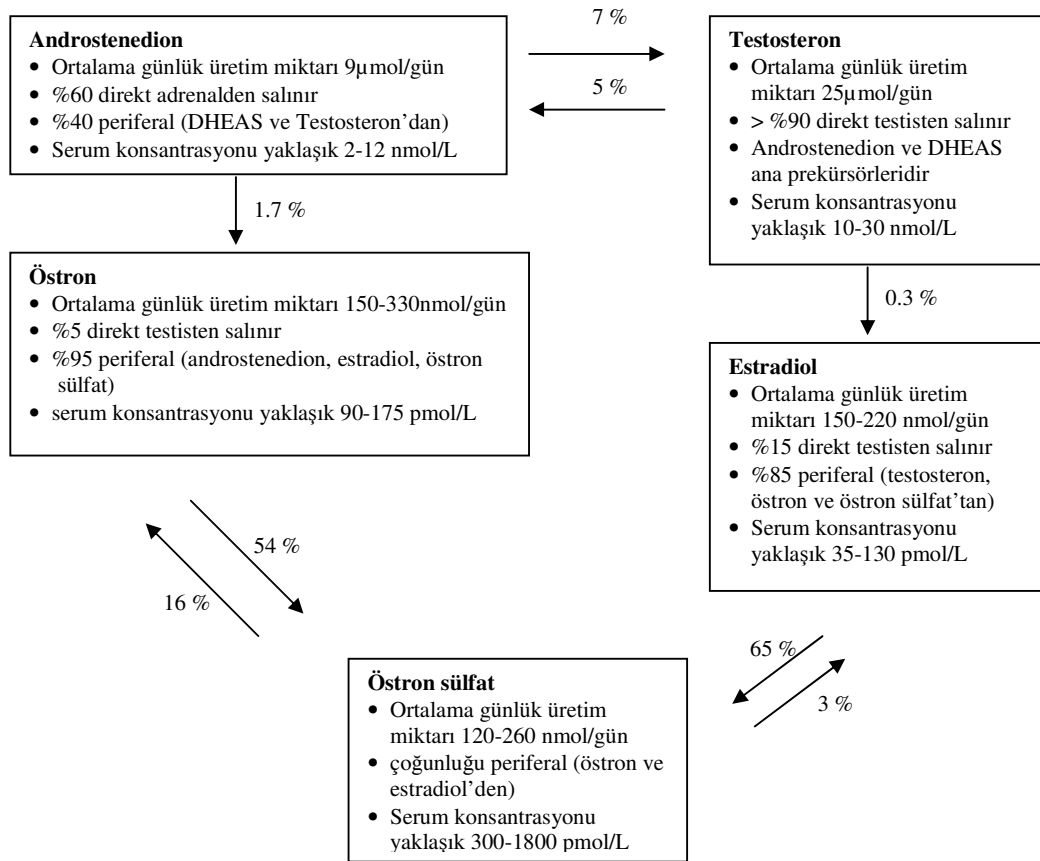
Testislerden östrojen sekresyonu, total östrojen üretiminin % 20’sinden azını oluşturur. Günlük sadece 6-10 µg estradiol ve 2.5 µg östron testislerden direkt salınır (% 15 estradiol ve % 5’ten az östron). Adrenalenden direkt östrojen salınımı ihmal edilebilecek kadar azdır. Östrojenlerin % 80’i; androjenlerin karaciğer, yağ, kas, böbrek, kemik ve deri gibi ekstragonadal dokularda periferik aromatzasyonu ile oluşur (testosteron’un estradiol’e; adrenalenden köken alan androstendion’un östron’a aromatzasyonu ile). Estradiolun başlıca prekürsörü, % 90’ı testislerden üretilen testosterondur (Şekil 2.4.2) (10-12).

Buna karşın testosteronun çoğu (% 90) testislerden salınır ve çok azı adrenallerden salınan prekürsörlerin ekstragonadal konversiyonu ile olur. Normal yetişkin bir erkekte testislerden günde 6 mg testosteron plazmaya salınır (10).

Serum estradiol düzeyi, kısa yarı ömrü (30-45 dakika) ve episodik fluktuasyonları nedeniyle, hastanın gerçek östrojenik durumunu göstermeyebilir. Bu nedenle östron sülfat ve östron, östrojen artışını göstermek için daha iyi birer parametredir (14).



Şekil 2.4.1. Testosteron, androstenedion, östron, estradiolün glandüler ve periferel 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.



Şekil 2.4.2. Erişkin bir erkekte androjen/östrojen dinamiği ve yaklaşık olarak günlük üretilen miktar yukarıdaki şekilde özetlenmiştir. Oklar prekürsör ile ürün arasındaki transfer faktörünü % olarak göstermektedir. Transfer faktör, plazmada ölçülen periferde ürüne dönüştürülen prekürsör oranıdır. Günlük üretilen miktar, endokrin bezden direkt sekresyon ve prekürsör steroidlerin periferal konversiyonu sonucu kana giren total steroid miktarını gösterir. Periferal üretim, kanda ürüne dönüştürülen, sekrete prekürsörlerin total fraksiyonudur.

AAA İsmail ve J.H. Barth (14)'den alınmıştır.

Dolaşımda seks hormonlarının büyük çoğunluğu seks hormon bağlayıcı globülin'e (SHBG) bağlanır. SHBG'in androjenlere, östrojene oranla daha fazla afinitesi vardır. Bu hormonların serbest formları hedef organlarda sellüler membranı geçerek intrasellüler steroid reseptörleri ile ilişkiye girer. Bazı androjen duyarlı hedef dokularda testosteron, dihidrotestosteron'a dönüştürülür. İşte bu olaylar esnasında herhangi bir engel androjen/östrojen oranında veya etkisinde bir dengesizliğe neden olur. Bu da jinekomasti gelişmesine zemin hazırlar. (10-14).

2.5. Jinekomastide Etiyopatogenez

Artmış östrojen üretimi (serumda ve dokudaki konsantrasyonun artması), androjen üretiminde veya etkisinde azalma, hipersensitif meme dokusu veya bu faktörlerin kombinasyonu gibi birkaç mekanizma vardır (Tablo 2.5.2) (10-14).

2.5.1. Artmış Serum Östrojen Konsantrasyonu

Serum östrojen konsantrasyonundaki patolojik artış bazı durumlarda görülmüştür. Artmış aromataz aktivitesi gonadlarda veya periferik dokularda görülebilir. Östrojen prekürsörlerinin artmış aromatzasyonu, sertoli hücreli tümörler, seks kord tümörler, trofoblastik doku içeren germ hücreli tümörler ile bazı nontrofoblastik tümörlerde görülmüştür. Testislerdeki leydig hücreli tümörler ve feminize edici adrenokortikal tümörler patolojik oranlarda artmış östrojen sentezler ve sekrete ederler. İzole jinekomastili hastaların pubik deri fibroblastlarında artmış aromataz aktivitesi bulunmuştur ve meme dokusunda androjenlerin östrojenlere aromatzasyonu idiyopatik jinekomastiden sorumlu olabilir (10-14).

Obezite, karaciğer hastalığı, testiküler feminizasyon, Klinefelter sendromu, hipertiroidizm ve spirinolakton alan erkeklerde artmış periferik aromataz aktivitesi vardır. Artmış aromatzasyon ilerleyen yaşla beraber vücut yağında relatif artışla da olur. Ekstraglandüler aromatzasyonda idiyopatik artış periferde masif bir şekilde östrojen üretimine neden olan persistan fetal aromatazla olabilir. Bu durum (primer aromataz fazlalığı) bazı sporadik ve kalıtsal hastalıklarda rapor edilmiştir (10-14).

Dolaşımdaki transport proteini olan SHBG'in androjene, östrojene oranla daha fazla afinitesi vardır. Bu nedenle spirinolakton ve ketokonazol gibi ilaçlar, SHBG'e bağlanarak seks steroidleri ile yer değiştirir. Östrojen, androjene oranla çok daha kolay ayrılır. Böylece dolaşımdaki östrojen oranı rölatif olarak artar (10-14).

Başka bir durum, sirozlu hastalarda olduğu gibi östrojen metabolizmasının azalması ile dolaşımdaki serbest östrojenin artmasıdır. Bu durum östrojenin metabolik klirens hızının sirozlu hastalarda normal olması nedeniyle henüz ispatlanamamıştır (10-14).

Ekzojen östrojen alımı (terapötik açıdan veya kazayla), kellik ilaçlarının, partnerin östrojen içeren vajinal kremlerinin perkütan absorpsiyonu total ve serbest östrojenin serumdaki konsantrasyonunu arttırabilir (10-14).

Meme dokusundaki östrojen reseptör aktivasyonu östrojene yapısal benzerlik gösteren ilaçlarla (örneğin digitoxin gibi) olabilir (10-14).

Bazı patolojik durumlarda LH veya yapısal olarak benzer hormon olan Human Chorionic Gonadotropin (hCG) yükseldiği zaman testisten sekrete edilen estradiol ve östron miktarı artar. Böylece hCG'in testiküler koryokarsinom'dan ötopik salınımı veya akciğer, karaciğer, böbreklerden ektopik salınımı jinekomasti ile ilişkili olabilir (10-14).

2.5.2. Serum Androjen Konsantrasyonundaki Azalma

Artmış östrojen/androjen oranı, hastalardaki normal veya artmış östrojen ile beraber, azalmış serbest androjen konsantrasyonu ile ilişkili bulunmuştur. Azalmış androjen üretimi yaygın olarak yaşlı erkeklerde, normal yaşlanmanın bir parçası olarak, primer ve sekonder hipogonadizm, klinefelter sendromu, konjenital anorşi, testiküler enzimlerdeki defektler (3 β hidroksisteroid dehidrogenaz veya 17 ketosteroid redüktaz, 20-22 desmolaz, 17 α hidroksilaz, 17-20 desmolaz, 17 β hidroksi dehidrogenaz) veya testosteron biyosentezini inhibe eden sprinolakton ve ketokonazol gibi ilaçlarla olur (10-14).

Azalmış sekresyon hiperöstrojenik durumlarda da görülür. Östrojen LH'ü inhibe ederek testislerden testosteron salınımını azaltır. Ayrıca östrojen, testislerdeki P450c17 aktivitesini inhibe ederek testosteron üretiminin daha da azalmasına neden olur (10-14).

Kazanılmış testiküler yetmezliğin önemli nedenlerinden biri viral orşittir. En sık etiyolojik ajan kabakulak virüsü olmasına rağmen, echo virüs, coxackie virüs ve diğer virüsler dökümente edilmiştir. Kastrasyon, tüberküloz, lepra ve diğer granülomatöz hastalıklar, testiküler atrofi ile giden nörolojik hastalıklar (örneğin spinal ve bulbar musküler atrofi) diğer primer hipogonadizm nedenleridir (10-14).

SHBG'yi arttıran herhangi bir durum serbest androjen konsantrasyonunda azalmaya neden olur (10-14).

2.5.3. Androjen Reseptör Problemleri

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 (10-14).

2.5.4. Hipersensitif Meme Dokusu

Bazı adolesan ve erişkin erkeklerde, meme dokusunun dolaşımdaki normal östrojen düzeyine artmış sensitivitesi de jinekomastiye neden olur (10-14).

2.6. Jinekomastinin Diğer Nedenleri

Kronik böbrek yetmezliğinin, LH biyoaktivitesini değiştirerek testiküler steroid üretimini azalttığı gösterilmiştir. HIV'lü hastalarda hipogonadizm sonucu jinekomasti gelişebilir. Bu hastalarda hipogonadal durumun, primer testiküler yetmezlik mi yoksa hipofizer veya hipotalamik etkilenmeden mi olduğu

bilinmemektedir. HIV ile genellikle ilişkili olan malnütrisyon ve yüksek kortizol konsantrasyonu, hipogonadizme katkıda bulunabilir (10-14).

Braunstein ve arkadaşlarının (11), jinekomasti nedeniyle konsülte edilen hastalarda etiyolojiye yönelik yaptıkları çalışma sonuçları Tablo 2.5.1’de verilmiştir:

Tablo 2.5.1. Jinekomasti sebepleri (%)

<u>Nedenler</u>	<u>Sıklık (%)</u>
İdiopatik	25
Pubertal	25
İlaçlar	10-20
Siroz veya malnütrisyon	8
Primer hipogonadizm	8
Testiküler tümör	3
Sekonder hipogonadizm	2
Hipertiroidi	2
Böbrek hastalığı	1
Diğerleri	6

Braunstein (11)’den alınmıştır.

Tablo 2.5.2. Jinekomasti nedenleri

Braunstein (10-13)'den alınmıştır.

FİZYOLOJİK

- Neonatal
- Pubertal
- Yaşlılık

PATOLOJİK

- İdiopatik
- İlaç kullanımı
- Artmış serum östrojeni
 - * Artmış aromatisasyon (periferal veya glandüler)
 - Sertoli hücreli tümörler
 - Seks kord tümörler
 - Testiküler germ hücreli tümörler
 - Leydig hücreli tümörler
 - Adrenokortikal tümörler
 - Hermafroditizm
 - Obezite
 - Hipertiroidizm
 - Karaciğer hastalıkları
 - Testiküler feminizasyon
 - Açlık sonrası yeniden beslenme (refeeding)
 - Primer aromataz aktivite fazlalığı (primer aromataz exess)
 - * Östrojenin SHBG'den ayrılması
 - Spirinolakton
 - Ketokonazol
 - * Azalmış östrojen metabolizması
 - Siroz (?)
 - * Ekzojen kaynaklar
 - Topikal östrojen krem ve losyonları
 - Oral östrojen alımı
 - * hCG üretimi
 - Koryokarsinom
 - * Ektopik hCG üretimi
 - Karsinom (akciğer, karaciğer, böbrek, mide)
- Azalmış testosteron sentezi
 - * Konjenital primer gonadal yetmezlik
 - Anorşi
 - Klinefelter sendromu
 - Hermafroditizm
 - Testosteron sentezinde herediter defektler
 - * Kazanılmış primer gonadal yetmezlik
 - Viral orşit
 - Kastrasyon
 - Granüloatoz hastalıklar (lepra dahil)
 - * Hipotalamik ve/veya hipofiz hastalığına bağlı hipogonadizm
- Androjen reseptör defektlerine bağlı androjen rezistansı
- Diğer nedenler:
 - Kronik böbrek yetmezliği
 - Kronik hastalık
 - HIV
 - Meme dokusundaki hassasiyetin artması

2.7. İlaçlar

İlaçlar, birçok yolla jinekomastiye sebep olabilir. Testosteron sentezini azaltabilir veya testosteron davranışını inhibe edebilirler. Bazen intrinsik östrojen benzeri etkiler gösterir veya endojen östrojen üretimini arttırabilirler. Birçok farmakolojik ajan patofizyolojik mekanizmaları henüz belirlenmemesine rağmen jinekomasti ile ilişkili bulunmuştur (Tablo 2.7.1). Bazı bilinen ilaçlar birçok mekanizma ile jinekomasti yapabilirler (Tablo 2.7.2). Bunlar arasında alkol ve spirinolakton birden fazla etkisi olan iyi birer örnektir (10-13):

Etanol, yaygın olarak istismar edilen ilaç olup, testis üzerine direkt toksik etkisi vardır. Ayrıca testosteronun karaciğerde metabolik klirensini artırır ve testosteronu östrojene çevirir. Ek olarak alkol, SHBG seviyesini yükselterek dolaşımdaki serbest testosteronun azalmasına neden olur. Bu mekanizmalar hipogonadizm ve jinekomastiye neden olur (10-13).

Spirinolakton, sıklıkla jinekomasti ile ilişkilidir. 17 α hidroksilaz aktivitesini inhibe ederek testosteron sentezini inhibe eder. SHBG'e östrojen yerine bağlanır. Ayrıca antiandrojen özellikler de gösterir (testosteron ve dihidrotestosteronun intrasellüler reseptörlerine bağlanarak) (10-13).

Tablo 2.7.1. Jinekomasti ile ilişkili ilaçlar

Braunstein (10-13)'den alınmıştır.

- Hormonlar
 - * Androjenler
 - * Anabolik steroidler
 - * Koryonik gonadotropin
 - * Östrojenler
 - * Büyüme hormonu
- Antiandrojenler (androjen sentez inhibitörleri)
 - * Siproteron asetat
 - * Flutamid
 - * Finasterid
- Antibiyotikler
 - * Etionamid
 - * İzoniazid
 - * Ketokonazol
 - * Metronidazol
- Antiülser ilaçlar
 - * Simetiidn
 - * Ranitidin
 - * Omeprazol
- Kemoterapötik kanser ilaçları
 - * Alkilleyici ajanlar
 - * Metotreksat
 - * Vinka alkaloidleri
 - * Kombinasyon kemoterapisi
- Kardiyovasküler ilaçlar
 - * Amiadaron
 - * Kaptopril
 - * Digitoxin
 - * Diltiazem
 - * Enalapril
 - * Metil dopa
 - * Nifedipin
 - * Rezerpin
 - * Spirinolakton
 - * Verapamil
- Psikoaktif ilaçlar
 - * Diazepam
 - * Haloperidol
 - * Fenotiazinler
 - * Trisiklik antidepresanlar
- İlaç suistimali
 - * Alkol
 - * Amfetaminler
 - * Eroin
 - * Esrar
 - * Metadon
- Diğerleri
 - * Auranofin
 - * Dietilpropion
 - * Domperidon
 - * Etreinat
 - * Metoklopramid
 - * Fenitoin
 - * Penisilamin
 - * Süilindak
 - * Teofilin

Tablo 2.7.2. Jinekomasti ile ilişkili ilaçların farmakolojik etkileri
AAA. Ismail ve J. H. Barth (14)'den alınmıştır.

1. Östrojene metabolize olarak, intrinsik östrojen aktivitesi veya östrojen üretimini stimüle ederek:
 - anabolik steroidler
 - konjuge ve sentetik östrojenler
 - hCG
 - digoxin
 - klomifen
 - fenitoin
 - diazepam
2. Antiandrojenik aktivitesi olanlar veya androjen üretimini azaltanlar:
 - ketokonazol
 - metronidazol
 - simetidin
 - ranitidin
 - omeprazol
 - spirinolakton
 - flutamid
 - bikalutamid
 - sitotoksik ilaçlar (busulfan, vinkristin, vinblastin)
3. Hiperprolaktinemiye sebep olanlar:
 - metoklopramid, domperidon,
 - haloperidol
 - fenotiyazinler
4. Androjen metabolizma ve klirensini arttıranlar:
 - alkol
5. SHBG'yi arttırarak aktif testosteronu azaltanlar:
 - fenitoin
 - diazepam

2.8. Jinekomastide Tanıya Yaklaşım

Jinekomastili tüm hastalarda ayrıntılı laboratuvar tetkiklerine gerek yoktur. Ancak tüm vakalarda iyi bir hikaye ve fizik muayeneye ihtiyaç vardır (4). Fizik muayenede özellikle obez çocuklarda görülen lipomastiden ayırt edilmesi için hastalar sırtüstü yatarken dikkatli muayene edilmelidir. Başparmakla işaret parmağı arasında meme dokusu meme başı hizasında ve areolar bölgede hafifçe ovalanmalıdır. Sert ya da lastik kıvamında hareketli disk benzeri bir tepecik palpe edilirse gerçek jinekomasti, disk ele gelmezse lipomasti olarak yorumlanmalıdır. Pubertal jinekomastinin patolojik jinekomastiden ayırılması gereklidir. İki durumun klinik özellikleri ayrımda önemlidir (Tablo 2.8.1) (10-13,15):

Tablo 2.8.1. Pubertal ve patolojik jinekomastinin ayırt edilmesi

Özellik	Pubertal	Patolojik
İlaç hikayesi	Yok	Var
Aile hikayesi	Geçici	Devam eden
Kronik hastalık	Yok	Var
Genital hastalık	Yok	Orşit, testis travması, kriptorşidizm
Puberte başlangıcı	Normal zamanda ve jinekomastiden önce	Gecikmiş ve jinekomastiden sonra
Fizik muayene	Normal beslenmiş Testisler Evre II- IV	Malnütrisyon ve guatr, Testisler ufak ve asimmetrik
Memelerdeki kitle	Meme başı altında	Sert ve asimmetrik Bölgesel lenfadenopati

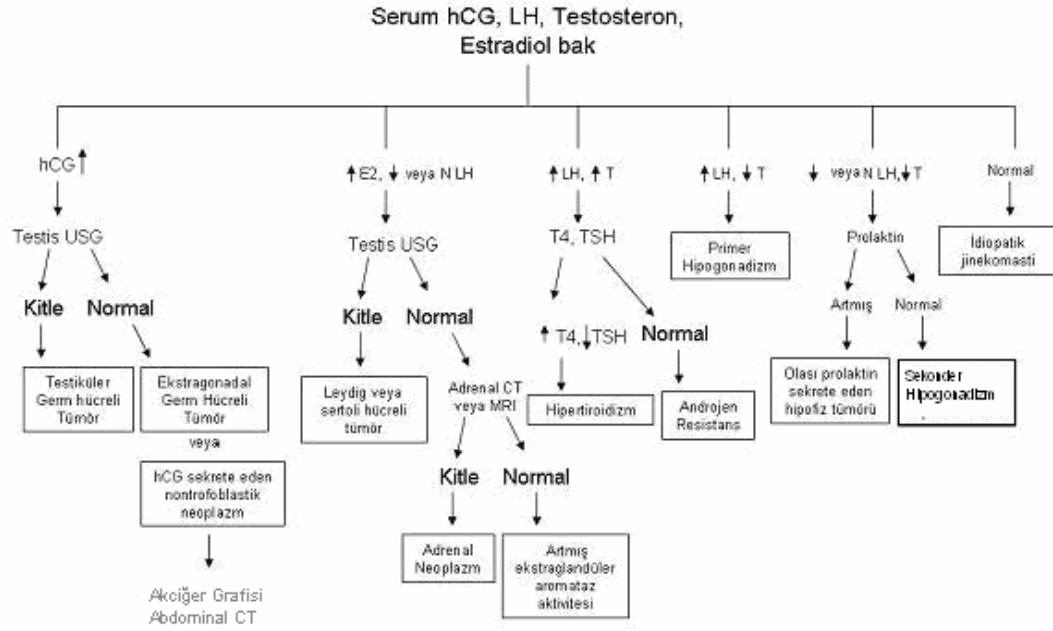
Mahoney (15)'dan alınmıştır.

İlaç ve alkol kullanımı sorgulanmalıdır. Hikayede renal yetmezlik, siroz, hipertiroidizm, hipogonadizm, malnütrisyon veya göğüs duvarı travması sorgulanmalıdır. Uzamış ve kalıcı jinekomastide aile hikayesi önemlidir. Azalmış libido veya impotans sorgulanmalıdır. Fizik muayenede memenin dikkatlice

incelenerek, psödojinekomastiden ayırte edilmesi gereklidir. Herhangi bir şüpheli lezyona (fikse, unilateral, asimetrik, çok sıkı, akıntı, adenopatinin eşlik ettiği) biyopsi yapılmalıdır (Tablo 2.8.2) (10-13, 15).

Guatr varlığı hipertiroidizmi gösterebilir. Küçük ve asimetrik testisli maskülinize bir erkek çocuğunda hipogonadizm veya feminize edici bir tümör saptanabilir. Testis muayenesi ve sekonder seks karakteri değerlendirilmesi gereklidir. Eğer testisler küçük ve bilateral sıkı ise Klinefelter sendromu düşünölmeli ve karyotip analizi yapılmalıdır. Eğer testis asimetrik ise tümörden şüphelenilmeli ve uygun değerlendirme yapılmalıdır. Karaciğer ve böbrek anormallikleri fizik muayene ile eğer gerekli ise laboratuvar tetkikleri ile değerlendirilmelidir. Bütün bunlarla tanıya gidilemiyorsa endokrin değerlendirme gereklidir. Genellikle serum LH, Testosteron, Estradiol ve hCG düzeylerini içermelidir (10-13,15).

Artmış hCG için testis ultrasonu, eğer normal ise ekstragonadal hCG salgılayan bir tümör yönünden akciğer grafisi, abdominal CT çekilmelidir. Benzer şekilde artmış östrojen düzeyi, hepatik, adrenal ve testiköler ultrasonografi (USG) gerektirir. Artmış östrojen ile birlikte normal veya azalmış LH düzeyi, leydig veya sertoli tümör araştırılması için testiköler sonografi gerektirir. Eğer negatif (-) ise bundan sorumlu neoplazmı bulmak için adrenal değerlendirme gerekir. Eğer yine bir sonuç alınamazsa sebep olarak periferal aromatisasyon düşünölmelidir. Artmış LH ile birlikte yüksek testosteron düzeyi hipertiroidizmi düşöndürür ve tiroid fonksiyon testleri araştırılır. Eğer TFT (Tiroid fonksiyon testleri) normal ise androjen rezistansı düşünölmelidir. Yüksek LH, düşük testosteron düzeyinde sekonder hipogonadizmi düşünölmelidir ve prolaktin salgılayan tümör açısından prolaktin düzeyi bakılmalıdır. Prolaktin seviyesi normal ise sekonder hipogonadizm düşünölmelidir. Aslında genel olarak prolaktin meme gelişiminde patolojik bir rol oynamaz. Eğer prolaktin seviyesi çok yüksek ise, düşük testosteron konsantrasyonu ve testosteron etkisinin inhibisyonuna neden olur. Tüm testler normal ise idiyopatik jinekomasti düşünölmelidir (Şekil 2.8.1) (10-13,15).



Şekil 2.8.1. Jinekomastide tanıya yaklaşım:

Braunstein (10,11)'den alınmıştır

Tablo 2.8.2. Jinekomastide ayırıcı tanı

Braunstein (10,11)'den alınmıştır.

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

2.9. İzlem ve Tedavi

Hastaların büyük çoğunluğu tedaviye ihtiyaç duymaz. Patolojik jinekomastide altta yatan nedenin düzeltilmesi tedavi edicidir. Eğer etiyolojik faktör ilaç ise, bunun kesilmesi gerilemeye neden olur. Eğer altta yatan hipertiroidi, hepatik disfonksiyon veya hipogonadizm gibi bir hastalık varsa bunların tedavisi jinekomastide düzelmeye sağlayacaktır (10-13,15).

Nydick sınıflandırmasına göre disk boyutu belirlenir (7):

- a) Disk eğer areolayı geçmezse, bir pozitif (+)
- b) Disk areola sınırına kadar gelmişse, iki pozitif (++)
- c) Disk areolayı geçmişse, üç pozitif (+++)

Palpasyonla diski belirledikten sonra mezür yardımı ile hem vertikal, hem de horizontal ölçümler ile disk çapı belirlenir . Buna göre yaptığımız sınıflandırma ile klinik olarak yaklaşımımızı belirleriz (1,15).

İdiopatik pubertal jinekomasti tedavisinde;

A:

1. Jinekomastinin gidişi veya tıbbi tedavi uygulananlarda cevap; glandüler doku diskinin çapı üç ayda bir ölçülerek izlenir (1,15).

2. Çapı 4 cm'den küçük veya erken kız meme tomurcuklanmasına eşit boyuttaki fizyolojik jinekomastili adolesanlara yalnızca güven verilmelidir. Bu durumun normal gelişimin bir parçası olduğu, kendiliğinden özellikle 6 ay - 3 yıl içerisinde gerileyeceği anlatılmalıdır. Bununla birlikte psikolojik olarak rahatsızlığı süren ve toplumsal yaşamı etkilenen olgularda psikoterapi ve/veya medikal tedaviler denenebilmektedir. Olguların % 90'ında bu büyüklükteki jinekomasti tedavisiz 3 yıl içinde, medikal tedavi ile 6 ay içinde kaybolur. Böylece hafif fizyolojik jinekomastinin medikal tedavisi yalnızca açıklamalara karşı transseksüel görünümü nedeniyle rahatsız olan ve sosyal ilişkilerini bozan durumlarda uygundur (15).

Hernanz ve arkadaşları (17), 46 pubertal jinekomastili hastanın değerlendirilmesinde % 26 olguda emosyonel rahatsızlıklar saptamıştır.

3. Tıbbi tedaviye en iyi yanıtın “florid” dönem içinde olacağı akılda tutulmalıdır. Boyutu büyük olan ve psikolojik sorun yaratan olgularda; medikal tedavi, henüz fibrotik dokunun oluşmadığı erken dönemde (florid dönem: ilk 6 ay – 1 yıl) verilmelidir (10-13,15).

B: Disk çapı 4-6 cm arasında ise medikal tedavi önerilir. Bununla birlikte makrojinekomasti nadiren kaybolur, medikal veya cerrahi tedavi endikedir. 6 cm’den küçük, 4 yıldan daha az süredir gözlenen makrojinekomasti sıklıkla medikal tedaviye yanıt verir. Kısa süreli çalışmalarda düşük bir rekkürens oranı bildirilmiştir (10-13,15).

C: Disk çapı > 6 cm ise cerrahi tedavi önerilir. Makrojinekomasti olan ve başlangıçtan beri 4 yıldan daha fazla zaman geçmiş, kendiliğinden ya da medikal tedavi ile gerilemeyen olgularda cerrahi tedavi uygulanmaktadır. Cerrahi tedavi mutlaka deneyimli bir cerrah tarafından ve pubertal gelişim tamamlandıktan sonra yapılmalıdır (10-13,15).

2.9.1. Medikal Tedavi

Androjenler, antiöstrojenler ve aromataz inhibitörleri denenmiştir:

2.9.1.1. Testosteron

Östrojene periferal aromatisasyonu nedeniyle beklenen etkiyi vermemiştir (27-29).

2.9.1.2. Dihidrotestosteron Heptanoate

Aromatize olmayan dihidrotestosteronun intramusküler veya perkütan verildiği zaman faydalı olduğu görülmüştür. Dermal ve enjektele formları kullanılmış, östrojene aromatize olmaması nedeniyle daha iyi bir ilaç olarak düşünülmüş, disk çapının küçülmesinde etkili bulunmuştur. Kuhn ve arkadaşları (27), jinekomastili 40 olguda 4-20 hafta perkütan dihidrotestosteron tedavisi uygulamışlar, % 72 tam ve kısmi gerileme elde etmişlerdir. Buna rağmen % 27 hastada cevap alınamamış, bunun ciltten az emilimine bağlı olabileceği düşünülmüş, 3 yıllık takipte rekürrens gözlenmemiştir.

Eberle ve arkadaşları (28), persistan pubertal jinekomastili 4 hastaya 2-4 hafta aralarla toplam 16 hafta boyunca intramusküler dihidrotestosteron heptanoate (DHT-hp) uygulamışlar (200-400 mg/gün), meme dokusunda % 66-78 oranında küçülme izlemişlerdir ve 6-15 aylık takipte rekürrens gözlememişlerdir. Dihidrotestosteron'un LH'u reversible olarak baskılayarak, estradiolün major kaynağı olan testosteronu azalttığı, antiöstrojenik etki yaptığı, tedavi sırasında dihidrotestosteron düzeyini yükselttiği düşünülmektedir.

2.9.1.3. Danazol

Androjen miktarını arttıran bir ilaçtır. Günde iki kez 200 mg 3 ay süre ile verilir. Yan etkilerinden dolayı tercih edilmez. Terleme, ödem, akne, kramp, kilo alımı, dispepsi, kusma, azalmış libido en sık görülen yan etkilerindendir. Özellikle kilo alımı en belirgin yan etkilerindendir. Dr. Jones ve arkadaşları (30), yaptıkları randomize çift kör bir çalışmada 3 ay boyunca günde 2 kez 200 mg danazol tedavisini etkili bulmuşlardır. Ian R.Daniels ve arkadaşları (31) jinekomastili erişkin 21 hastada 200 mg/gün danazol tedavisi uygulamışlar, ilaç 17 hastada etkili olmuş, 4 hastada cevap alınamamış ve hastaların 3'ü cerrahi tedaviye gitmiştir.

2.9.1.4. Klomifen sitrat

Antiöstrojenik etkilidir ve bu etkisini hipotalamo-hipofizer aksı etkileyerek gonadotropik sekresyonu ve dolaşımdaki testosteron düzeyini arttırarak gösterir. Ayrıca ilaç etkisinin seks steroidlerini etkilemesinden çok meme dokusunda olabileceği belirtilmiştir. 50-100 mg/gün dozlarında 2-6 aylık periodlarda kullanılmış, 100 mg/gün kullanılan dozlarda daha iyi sonuçlar alınmıştır. Bulantı, kusma, karın ağrısı gibi gastrointestinal şikayetler, döküntü, görme problemleri, hızlanmış saç dökülmesi ve bozulmuş spermatogenez en sık görülen yan etkilerdir, bu yan etkilerden dolayı tercih edilmez (32-33).

2.9.1.5. Tamoksifen

En yaygın kullanılan ilaçtır. Günde iki kez 10-20 mg, 3-4 ay kullanılır. Bazı çalışmalarda 9 aya kadar kullanımı gösterilmiştir. Meme dokusu üzerinde östrojene bağlanan bölgeler için yarışarak meme büyümesini azaltır (1). Şimdiye kadar tedavi edilen erkeklerin % 5'inde görülen yan etkiler tedavinin kesilmesini gerektirmeyecek derecede hafif kusma ve abdominal rahatsızlıktır. Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme görülebilir. İlaç kullanımı sırasında tam kan sayımı yapılarak lökopeni ve trombositopeni izlenmelidir. Tedavi sırasında hasta her ay kontrole çağırılır. Semptomlara cevap 2 haftada başlar, bir ay içerisinde gerileme başlamazsa ilaç dozu arttırılır. Genel olarak non-toksik ve etkilidir. Önerilen doz 3 ay süre ile günde 2 kez 10 mg'dır (Tablo 2.9.1) (34-42).

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Adölesan Ünitesi'nde 1992-2002 tarihleri arasında takip edilen tamoksifen tedavisindeki 37 vakanın hiçbirinde yan etki görülmemiştir. Sadece üç vakada relaps saptanmıştır. İki hastada ise yanıt alınamadığı için başlangıç dozu olan günde 2 kez 10 mg yerine günde 2 kez 20 mg ile tedavi sürdürülmüştür (36-37).

Tablo 2.9.1 Tamoksifen ile ilgili yapılan bazı çalışma sonuçları:

	Tamoksifen dozu (mg/gün)	Süre (ay)	Hasta Sayısı	Başarı (%)
Ting	20	3	23	Şişlik:18/23 (%78) Ağrı:19/23 (%82)
Parker	10	2	10	Şişlik:7/10 (%70) Ağrı:4/4 (%100)
Mc Dermott	20	2-4	6	Şişlik:3/6 (%50) Ağrı:5/6 (%83)
Alagaratnam	40	2	61	Şişlik:49/61 (%80) Ağrı:49/61 (%80)
Khan	20	1.5-3	36	Şişlik:30/36 (%83) Ağrı:21/36 (%84)
Derman	20-40	6-8	37	Şişlik:37/37(%100) Ağrı: 37/37(%100)
Sarah E. Lawrance	10-20	3-9	15	Şişlik: %86 (%50'den fazla küçülme %44)

Khan (35)'den alınmıştır. Derman (37) ve Lawrance (41) çalışmaları sonradan eklenmiştir.

Sarah E. Lawrance ve arkadaşları (41), persistan pubertal jinekomastili olgularda memede östrojen reseptör etkisinin güvenli ve etkili olduğu, Raloksifen ile Tamoksifen'e göre daha iyi sonuç alındığını gösterdiler.

2.9.1.6. Testolakton

Periferel aromataz inhibitörüdür. Günde 3 kez 150 mg verilir. Güvenli bir ilaçtır. Gonadotropin sekresyonunu ve pubertal gelişimi inhibe etmez. Daha önce yapılan çalışmalar, jinekomasti tedavisinde tamoxifen'den daha az etkili olduğunu göstermiştir. Uzun dönem sonuçları için geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. Zachman ve arkadaşları (43), 1986 yılında 22 pubertal jinekomastili olguda günlük 450 mg testolakton tedavisini 2-6 ay süre ile uygulamışlar, disk çapında gerileme görülmüş, herhangi bir yan etki gözlenmemiş ancak hastaların kaç tanesinde total gerileme olduğu belirtilmemiştir. Birkaç çalışmada yararlı etkileri görülmüş ancak erken büyüme, ilerlemiş kemik yaşı ve kısa final boy gibi yan etkileri nedeniyle çalışmalar 6 ayla sınırlanmıştır.

2.9.1.7. Yeni Jenerasyon aromataz inhibitörleri (13, 44)

- letrozole
- anastrozole
- fadrazole
- fromestane (exemestane)

Yeni jenerasyon aromataz inhibitörleri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

2.9.2. Cerrahi Tedavi:

Kendiliğinden ya da medikal tedavi ile gerilemeyen geç olgularda özellikle 4 yılı aşan sürelerde ve dirençli olgularda cerrahi tedavi (meme dokusunun çıkarılması, diskin eksizyonu) ya da “liposuction” uygulanmaktadır. Cerrahi tedavi puberteyi tamamlamış veya tamamlamak üzere olan olgularda düşünülmelidir (36-42).

Pubertenin tamamlanmasından önce cerrahi müdahale, östrojen-androjen dengesizliği sürebileceği için, tekrarlama riski taşıyabileceğinden önerilmemektedir. Preareolar veya transareolar redüksiyon mamoplasti iyi kozmetik sonuçlar sağlar. “Suction lipectomy” ile yağ dokusu çıkarılır, ancak glandular

hipertrofi lokal eksizyon gerektirir. Cerrahi tedavi sonrası rekürrens bulguları var ise medikal tedavi denenebilir (45-51).

Genelde kullanılan yöntem, glandüler dokunun preareolar insizyon ile çıkarılmasıdır. Eğer fazla miktarda yağ dokusu mevcut ise “adjunctive liposuction” ile birlikte yapılmalıdır (45-51).

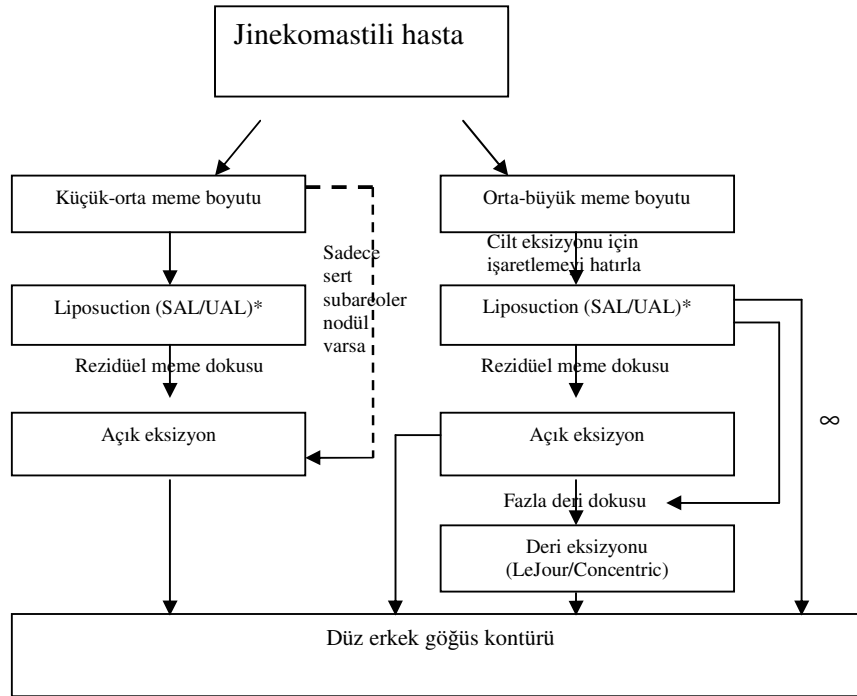
Jinekomasti çapı > 6 cm ise tedavi cerrahidir. Jinekomasti tedavisinde plastik cerrahi halen en etkili tedavi yöntemidir. Genel metot, belirli yağ dokusu var ise “adjunctive liposuction”; periferal insizyonla glandüler dokunun hareket ettirilmesidir. “Liposuction”, glandüler dokuyu hareket ettirmez, fakat yağ dokusunu çıkartarak meme boyutunda küçülme sağlar (45-51).

Cerrahi tedavide meme başı nekrozu, duyu kaybı, kozmetik açıdan tatmin etmeyici sonuçlar, meme başında düzleşme gibi yan etkiler olabilir (45-51).

Gabra ve arkadaşları (48), persistan pubertal jinekomastili 39 hastada standart subkütan mastektomi uygulamışlar; hastaların üçünde hematoma, üçünde seroma, birinde yara enfeksiyonu, üçünde meme asimetrisi, birinde rezidüel şişme, birinde invertte meme başı görmüşlerdir. Hastaların % 88’i kozmetik görünüşü tatmin edici olarak bulurken, % 12’si tatmin edici bulmamıştır.

Ersek ve arkadaşları (49), lokal anestezi altında çoğunlukla eksizyon ile kombine suction lipoplasti tekniğinin iyi sonuçlar verdiğini ve az yan etkiler olduğunu belirtmişlerdir.

Jinekomastinin cerrahi tedavisine pratik yaklaşım için algoritma Şekil 3.1’de verilmiştir.



Şekil 3.1: Jinekomastinin cerrahi tedavisine pratik yaklaşım için şemasal algoritma.

UAL: Ultrasound-assisted liposuction

SAL: Suction-assisted liposuction

* Eğer UAL var ise, SAL'ye tercih edilir. UAL, daha etkili ve daha iyi cilt kontraksiyonunu stimüle eder.

∞ İyi cilt kalitesi, UAL ile birlikte; açık eksizyon ve cilt eksizyonunu engeller.

Fruhstorfer B.H ve C.M. Malata (50)'dan alınmıştır

2.10. Prostat Spesifik Antijen ve Puberte

PSA, prostat bezi epiteli tarafından salgılanan 34-kilodalton ağırlığında bir glikoproteindir. “Serin proteaz” olarak da tanımlanır. Normal erişkin bir erkekte seminal sıvıda yüksek konsantrasyonda bulunurken, serumda düşük konsantrasyonda bulunur. Seminal sıvıda IGFBP-3 proteaz aktivitesine sahiptir. Böylece serbest IGF-1

seviyesini arttırarak, androjen reseptör aktivasyonu ile daha fazla PSA üretimine neden olur. PSA protein salınımı, androjen reseptör aracılı bir işlemdir ve PSA üretimi güçlü bir şekilde androjen bağımlıdır (18-20, 52-56).

PSA, doğumda yüksek seviyededir, 6. aya doğru giderek azalır, 10 yaşında tekrar ortaya çıkar ve puberte boyunca giderek artar. Testosteron ile ilişkilidir ve testosteron seviyesini takip eder. Gore ve arkadaşları testosteron tedavisi sonrası PSA düzeyinin arttığını göstermişlerdir (55-57).

Son yıllarda, PSA'nın prostat dışında, kadınlarda periüretal bezlerde (özellikle 50 yaş sonrası, menopoza girmiş kadınlarda), apokrin ter bezleri, meme dokusu, anne sütünde, apokrin meme kanserleri, tükürük bezi neoplazileri, erkek üretrasında da sekrete edildiğine dair çalışmalar vardır (58).

PSA, prostat kanseri tanı ve takibinde kullanılan bir biyokimyasal belirleyicidir. PSA'nın tümör marker olarak tanımlanmasında kullanılan kitlerin sensitivitesi 0.3 ng/ml idi. Ancak daha sensitif kitler kullanılarak (0.03-0.05 ng/ml) radikal prostatektomi veya prostat kanser cerrahisi sonrası, relaps veya rezidüel dokuyu daha erken tespit etmek mümkün hale gelmiştir (21-24, 59-61).

Daha önceleri literatürde, 15 yaş altı erkeklerde, PSA değerinin saptanamayacak kadar düşük olduğu kabul edilirdi. PSA ile ilgili çalışmalar arttıkça ve klinik önemi ortaya çıktıkça, bununla ilgili yüksek affiniteli anti- PSA monoklonal antikorları (mAbs) üreterek, çok sensitif immünoflometrik assaylar (0.005 ng/ml) geliştirildi. Böylece PSA'nın çok düşük düzeyleri ölçülebilecek bir hale geldi. Örneğin pubertenin değişik evrelerindeki erkek çocuklarda PSA seviyesini ölçmek mümkün hale geldi (52, 59-67).

Viera ve arkadaşları (25), 132 erkek çocukta yaptıkları çalışmada; serum PSA seviyesinin Tanner Evre I'de çoğunlukla ölçülemeyecek kadar düşük olduğunu, Evre II'den III'e ve III'den IV'e geçerken hızlı bir şekilde yükseldiğini; PSA ile testosteron, LH, yaş, testis hacmi ve pubertal evre arasında pozitif korelasyon

bulunduğunu göstermiştir. Sonuç olarak serum PSA, puberteye girişi erken dönemde saptamada güvenilir değildir, çünkü Evre I ve II birbirine benzemektedir. Normal ve patolojik puberte ayırımında iyi bir parametre olabileceğini söylemişlerdir.

Kim ve arkadaşları da (26) sensitif bir assay kullanarak puberte boyunca PSA düzeyini ve bunun SHBG, IGF-1, IGFBP-3 ve testosteron ile ilişkisini incelemişlerdir. PSA seviyesi pubertal evre arttıkça anlamlı olarak yükselmiştir. Ancak SHBG düzeyinde Tanner Evre I 'den Evre II 'ye geçişte anlamlı derecede düşüş görülmüştür. Erken pubertede SHBG'de düşüş ve testosteron düzeyindeki artış nedeniyle Serbest Androjen İndeksi'nin ($FAI = \text{Testosteron}/\text{SHBG}$), puberteye girişi göstermede iyi bir parametre olabileceğini belirtmişlerdir. PSA; testosteron, IGF-I, IGFBP-3 ile pozitif korelasyon gösterirken; SHBG ile negatif korelasyon göstermiştir. Sonuç olarak PSA'in puberte döneminde, FAI'ini yakından yansıtabileceğini fakat puberteye girişi ayırt edemeyeceğini göstermişlerdir.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışma Grubu

Bu çalışma Nisan 2006-Eylül 2006 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Adolesan Ünitesi'nde yapılmıştır. Memelerde şişlik, ağrı, hassasiyet, görüntüsel değişikliklerin olması gibi fiziksel ve emosyonel rahatsızlıklar, meme kanseri endişesi ile gelen veya hiçbir şikayeti olmadığı halde rutin kontrollerde rastlantısal olarak memesinde şişlik saptanan, yaşları 10-17 arasında (ortalama 13.67 ± 1.08) toplam 61 erkek adolesan çalışma grubu olarak alındı. Adolesan Ünitesi'ne başka bir şikayet ile gelen, pubertal gelişmeleri başlamış ve jinekomastisi olmayan, aynı yaşlar arasında (ortalama 13.97 ± 1.30) toplam 65 sağlıklı adolesan kontrol grubu olarak alındı (Tablo 3.1).

Her iki grupta vücut kitle indeksi (VKİ), Tanner evrelendirilmesi, testis hacmi, uzatılmış penis boyu, kemik yaşı değerlendirildi. Serum FSH, LH, estradiol (E_2), testosteron, serbest testosteron, SHBG, PSA düzeyleri bakıldı. Serbest androjen indeksi hesaplandı:

$$[\text{Serbest androjen indeksi} = \text{Testosteron (nmol/L)}/\text{SHBG (nmol/L)} \times 100]$$

Çalışma grubunda patolojik jinekomasti oluşturabilecek nedenleri ekarte etmek için ayrıca böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, prolaktin, dihidroepiandrosteron sülfat, tiroid fonksiyon testleri, β -human koryonik gonadotropin (β -hCG) bakıldı. Patolojik jinekomastili olgular çalışma dışı bırakıldı.

Bunlar:

- jinekomasti yapabilen ilaç alım öyküsü olanlar
- aile öyküsü olanlar
- kronik hastalığı olanlar
- primer hipogonadizmi olanlar (orşit, testis travması, kriptorşidizm)

- puberte başlangıcı gecikmiş veya jinekomastiden sonra olan olgular
- malnütrisyon, guatr
- testisleri ufak ve asimetrik saptanan olgular
- memelerdeki kitle sert, asimetrik ve bölgesel lenf adenopatinin eşlik ettiği vakalar.

Jinekomastisi olan olguların beden algıları sorgulandı ve kendi ifadeleri ile negatif beden algısı olan adolesanlarda jinekomastiye bağlı “emosyonel rahatsızlık” tanımlandı.

Ağırlık ve boy ölçümlerinde standart antropometrik ölçümler kullanıldı.

Vücut kitle indeksi (VKİ), ağırlığın (kg), boyun karesine (m²) oranı olarak hesaplandı.

$$[\text{Vücut kitle indeksi (VKİ)} = \text{Ağırlık (kg)} / \text{boy}^2 \text{ (m}^2\text{)}]$$

Jinekomasti grubuna disk çapı 0.5 cm ve üzeri olanlar alındı. Cinsel gelişim evrelerinin belirlenmesinde Tanner klasifikasyonundan yararlanıldı (Ek 4). Erkeklerde pubik kıllanma evreleri esas alındı. Prader orşimetresi ile testis volümleri belirlendi. Bütün muayeneler aynı kişi tarafından (adolesan tez asistanı) yapıldı. Çalışmaya alınan çocuk ve adolesanların sol el-bilek grafileri çekildi ve kemik yaşlarının belirlenmesinde Greulich ve Pyle tarafından hazırlanan radyografi atlasından faydalanıldı. Çalışmaya uygun bulunan hastalara ve ailelerine, çalışmanın amacı hakkında bilgi verildi, yazılı onamları alındı ve gönüllülerden kan örnekleri alındı. Tüm kan örnekleri sabah 09.00 – 10.00 saatleri arasında ve aç olarak, antekubital venden alındı, çalışılana kadar -20 ° C’de saklandı.

Tablo 3.1. Tanner evrelerine göre çalışma ve kontrol grubu vaka sayıları (%)

Tanner Evre	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu	
	Sayı	%	Sayı	%
T2	12	19.7	12	18.5
T3	27	44.3	27	41.5
T4	18	29.5	18	27.7
T5	4	6.6	8	12.3
Toplam	61	100.0	65	100.0

Çalışma ve kontrol grubunun özellikleri Tablo 3.2 ve Tablo 3.3'de verilmiştir:

Tablo 3.2. Çalışma grubunun özellikleri

Tanner evre	T2 (n=12)	T3 (n=27)	T4 (n=18)	T5 (n=4)
Takvim yaşı (yıl)	12.74 ± 0.95	13.69 ± 1.10	14.08 ± 0.81	14.44 ± 0.76
Vücut ağırlığı (kg)	48.13 ± 6.66	51.49 ± 11.27	56.84 ± 10.22	73.13 ± 8.84
Boy (cm)	152.71 ± 5.61	160.06 ± 7.79	165.83 ± 7.24	177.25 ± 2.06
VKİ (kg/m ²)	20.60 ± 3.13	19.94 ± 3.58	20.49 ± 3.02	23.28 ± 3.18
Kemik yaşı (yıl)	12.42 ± 0.79	13.15 ± 0.77	13.89 ± 0.83	15.25 ± 1.26
Testis volümü (cm)	10.25 ± 2.63	13.19 ± 4.10	18.72 ± 3.51	22.50 ± 2.89
Uzatılmış penis boyu (cm)	8.75 ± 2.14	10.22 ± 2.28	13.08 ± 1.57	10.25 ± 0.96
Süre (ay)	13.96 ± 18.57	10.61 ± 10.25	14.22 ± 12.12	39.00 ± 38.73
Sağ disk çap (cm)	2.31 ± 0.70	2.15 ± 1.17	2.58 ± 0.88	2.83 ± 1.04
Sol disk çap (cm)	2.00 ± 0.88	2.12 ± 1.08	2.69 ± 0.96	2.63 ± 0.95

Tablo 3.3. Kontrol grubunun özellikleri

Tanner evre	T2 (n=12)	T3 (n=27)	T4 (n=18)	T5 (n=8)
Takvim yaşı (yıl)	12.78 ± 0.86	13.39 ± 0.92	14.97 ± 0.89	15.47 ± 0.76
Vücut ağırlığı (kg)	41.89 ± 7.36	51.53 ± 7.29	56.19 ± 7.76	62.75 ± 5.71
Boy (cm)	150.63 ± 5.55	162.30 ± 5.69	170.58 ± 8.23	176.06 ± 3.91
VKİ (kg/m ²)	18.35 ± 2.66	19.46 ± 2.08	19.27 ± 2.36	20.18 ± 1.55
Kemik yaşı (yıl)	11.75 ± 1.22	13.13 ± 0.95	14.83 ± 1.10	16.13 ± 1.13
Testis volümü (cm)	9.25 ± 2.80	15.15 ± 3.89	21.39 ± 2.30	22.50 ± 2.67
Uzatılmış penis boyu (cm)	7.67 ± 0.99	11.33 ± 2.18	13.50 ± 1.62	15.00 ± 1.69

3.2. Biyokimyasal Ölçümler

Serum total testosteron düzeyleri, solid faz, yarışmalı kemiluminesans enzim immunoassay yöntemi ile BIO DPC IMMULITE (DPC, CA, USA) cihazı ile ölçüldü. Analitik duyarlılığı 15 ng/dl dir. Çalışma içi tekrarlanabilirliği 27.1-991 ng/dl aralığında % 16.3-% 5.1 arasındadır.

Serum DHEA-SO₄ düzeyleri, solid faz, yarışmalı kemiluminesans enzim immunoassay yöntemi ile BIO DPC IMMULITE (DPC, CA, USA) cihazı ile ölçüldü. Analitik duyarlılığı 3 ug/dl dir. Çalışma içi tekrarlanabilirliği 52-659 ug/dl aralığında % 9.8-% 4.9 arasındadır.

Serum LH düzeyleri, two-step kemiluminesan mikropartikül immunoassay (CMIA) yöntemi ile ABBOTT-ARCHITECT (IL,USA) cihazı ile ölçüldü. Analitik duyarlılığı 0.07 mIU/ml dir. Çalışma içi tekrarlanabilirliği 5.07-79.21 mIU/ml aralığında % 2.7-% 2.4 arasındadır.

Serum FSH düzeyleri, two-step kemiluminesan mikropartikül immunoassay (CMIA) yöntemi ile ABBOTT-ARCHITECT (IL,USA) cihazı ile ölçüldü. Analitik duyarlılığı 0.05 mIU/ml dir. Çalışma içi tekrarlanabilirliği 5.08-78.12 mIU aralığında % 3.2-% 2.8 arasındadır.

Serum E2 düzeyleri, one-step kemiluminesan mikropartiül immunoassay (CMIA) yöntemi ile ABBOTT-ARCHITECT (IL,USA) Analitik duyarlılığı 10 pg/ml dir. Çalışma içi tekrarlanabilirliği 48-606 pg/ml aralığında % 6.56-% 2.18 arasındadır.

Serum PRL düzeyleri, two-step kemiluminesan mikropartiül immunoassay (CMIA) yöntemi ile ABBOTT-ARCHITECT (IL,USA) cihazı ile ölçüldü. Analitik duyarlılığı 0.6 ng/ml dir. Çalışma içi tekrarlanabilirliği 6.93-35.86 ng/ml aralığında % 4.7 -% 3.6 arasındadır.

Serum PSA düzeyleri, sandwich prensipli elektro-kemiluminesan yöntemi ile ROCHE-MODULAR E-170 (IN, USA) cihazı ile ölçüldü. Analitik duyarlılığı 0.003 ng/ml dir. Çalışma içi tekrarlanabilirliği 1.12-27.8 ng/ml aralığında % 1.4-% 1.7 arasındadır.

Serum Free-PSA düzeyleri, sandwich prensipli elektro-kemiluminesan yöntemi ile ROCHE-MODULAR E-170 (IN, USA) cihazı ile ölçüldü. Analitik duyarlılığı 0,01 ng/ml dir. Çalışma içi tekrarlanabilirliği 0.27-21.9 ng/ml aralığında % 2.6-% 2.8 arasındadır.

Serum serbest testosteron düzeyleri, RIA (Radioimmunoassay) yöntemi ile, DSL (Diagnostic Systems Laboratories Inc. Webster, USA) kiti kullanılarak berthold LB 2111 Gama Counter ile ölçüldü. Serum serbest testosteron kantitatif değerleri pg/ml olarak ifade edilmiştir.

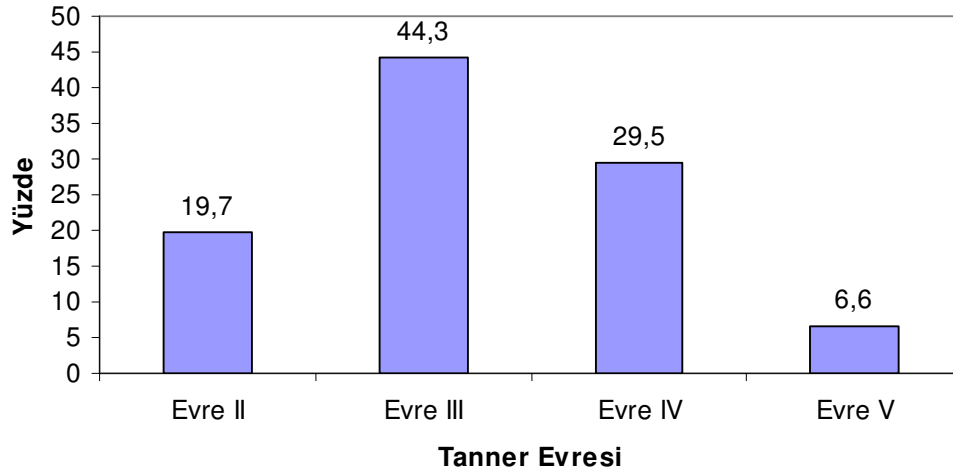
Serum SHBG düzeyleri, IRMA (immunoradiometric assay) yöntemi ile ZENTECH (Angleur, Belgium) kiti kullanılarak berthold LB 2111 Gama Counter ile ölçüldü. Serum SHBG kantitatif değerleri nmol/l olarak ifade edilmiştir.

3.3. İstatistiksel Yöntem

Bu çalışmada normal dağılım gösteren veriler, ortalama \pm standart sapma; normal dağılım göstermeyenler, ortanca (min-max) olarak incelendi. Nitelik değişkenler arasındaki ilişki X^2 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. Tanner grupları arasındaki farklılıklar ikiden fazla grup olduğu ve gözlem sayısı azaldığı için Kruskal Wallis varyans analizi ile karşılaştırıldı. 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 katsayısı, normal dağılım göstermeyenlerde Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. Jinekomasti için risk faktörlerini belirlemede lojistik regresyon analizi kullanıldı. $p < 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler SPSS 11.5 programı ile analiz edildi.

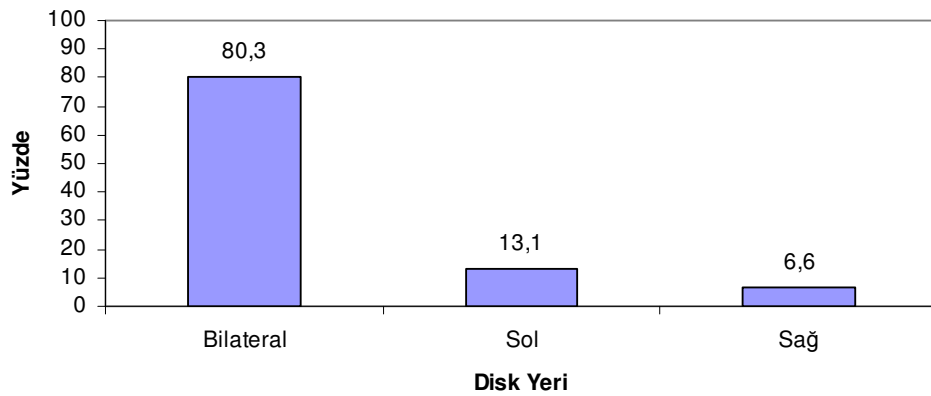
4. BULGULAR

- Jinekomasti, çalışma grubuna alınan 61 olgunun 27'sinde (% 44,3) Tanner Evre III'te, 18'inde (% 29,5) Evre IV'de, 12'sinde (% 19,7) Evre II'de, 4'ünde(% 6,6) Evre V'te saptanmıştır (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Jinekomastili olguların cinsel gelişim evrelerine göre dağılımı

- 61 jinekomastili olgunun 49'u (% 80,3) bilateral, 8'i (% 13,1) sol, 4'ü (% 6,6) sağ tarafta saptanmıştır (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Jinekomastili olgularda meme diskinin yerleşimi

- Vakaların % 36.2 (22/61) 'si rastlantısal olarak saptandı. Rastlantısal olarak tespit edilen jinekomasti olgularının süresi ortalama 6.5 ay (2-48) iken, emosyonel rahatsızlığı olan jinekomastili olgularda süre ortalama 12 ay (2-96) idi. Rastlantısal olan vakaların % 59 (13/22)'unda disk çapı ≤ 2 cm olarak tespit edildi. Emosyonel rahatsızlığı olan vakaların hepsinde (15/15) disk çapı ≥ 2 cm olarak tespit edildi.
- Vakaların % 24.6 (15/61)'sında emosyonel rahatsızlık mevcuttu.
- Vakaların % 3.2 'sinde (2/61) başvuru anında kanser endişesi vardı.
- Rastlantısal olarak tespit edilen olgular dışında herhangi bir yakınma ile başvuran tüm hastalarda (%100) şişlik şikayeti vardı. İkinci en sık şikayet ise %59 ile hassasiyet idi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Jinekomastili olgularda başvuru anında tespit edilen semptomlar

Sayı (%)	Semptom
22/61 (36.2)	Rastlantısal
7/61 (11.5)	Şişlik
11/61 (18)	Şişlik + hassasiyet
6/61 (9.8)	Şişlik + emosyonel rahatsızlık
5/61 (8.2)	Şişlik + hassasiyet + ağrı
5/61 (8.2)	Şişlik + hassasiyet + emosyonel rahatsızlık
2/61 (3.4)	Şişlik + ağrı + emosyonel rahatsızlık
1/61 (1.6)	Şişlik + ağrı
1/61 (1.6)	Şişlik + hassasiyet + emosyonel rahatsızlık + kanser endişesi
1/61 (1.6)	Şişlik + hassasiyet + ağrı + emosyonel rahatsızlık + kanser endişesi

Tablo 4.2. Çalışma ve kontrol grubu verilerinin karşılaştırılması

	Çalışma (n=61)	Kontrol (n=65)	p
Takvim Yaşı (yıl) ^Δ	13.67 ± 1.08	13.70 ± 1.30	0.161
Vücut Ağırlığı (kg) ^Δ	53.83 ± 11.53	52.42 ± 9.42	0.455
Boy (cm) ^Δ	161.44 ± 9.26	164.13 ± 10.16	0.124
VKİ (kg/m ²) ^Δ	20.45 ± 3.33	19.29 ± 2.23	0.024*
Kemik yaşı (yıl) ^Δ	13.36 ± 1.08	13.74 ± 1.76	0.151
Testis volümü (cm ³) ^Δ	14.85 ± 5.13	16.69 ± 5.60	0.058
PSL (cm) ^Δ	11.04 ± 2.67	11.71 ± 2.91	0.184
LH (mIU/ml) ^Δ	1.80 ± 0.99	2.15 ± 1.18	0.071
FSH (mIU/ml) ^Δ	2.93 ± 1.75	3.15 ± 1.43	0.447
Estradiol (pg/ml) [¶]	11 (9-32)	11 (9-45)	0.946
Testosteron (ng/dl) [¶]	240 (19-699)	272 (19-340)	0.090
Serbest testosteron (pg/ml) ^Δ	7.63 ± 5,11	10.44 ± 7.12	0.012*
SHBG (nmol/l) ^Δ	30.49 ± 13.59	30.91 ± 17.59	0.882
PSA (ng/ml) [¶]	0.082 (0.003-0.770)	0.149 (0.003-0.850)	0.069
FAI [¶]	27 (3-128)	42 (1-215)	0.050*
E ₂ /Testosteron [¶]	0.06 (0.03-1.25)	0.05 (0.02-0.63)	0.226

* = p ≤ 0.05

¶ = ortanca (min- max): Normal dağılım göstermeyen veriler için

Δ = ortalama ± standart sapma: Normal dağılım gösterenler için

Çalışma ve kontrol gruplarında değişkenler arasındaki farklar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; Çalışma grubunda (Tablo 4.2);

- * VKİ, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı yüksekti (p= 0.024).
- * Serbest testosteron, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düşüktü (p= 0.012).
- * FAI, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düşüktü (p=0.050).

Takvim yaşı, vücut ağırlığı, boy, kemik yaşı, testis volümü, uzatılmış penis boyu (PSL) ve serum LH, FSH, estradiol, testosteron, SHBG, PSA düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p>0.05).

Tablo 4.3. Çalışma grubu verilerinin cinsel gelişim evrelere göre dağılımı [ortanca(min-max)]

Tanner Evre	T2 (n=12)	T3 (n=27)	T4 (n=18)	T5 (n=4)
Takvim yaşı (yıl)	12.96 (10.50-13.92) ^a	13.75 (12-15.92) ^b	14 (12.92- 15.67) ^b	14.29 (13.75-15.42) ^b
Vücut ağırlığı (kg)	49 (36-59) ^a	52 (37-75) ^{ab}	57 (40-75) ^b	75 (61-82) ^c
Boy (cm)	153 (142-160) ^a	161 (142-171) ^b	168 (149-175) ^c	177 (175-180) ^d
VKİ (kg/m ²)	21 (15-25) ^a	19 (4-28) ^a	22 (16-26) ^a	24 (19-26) ^a
Kemik yaşı (yıl)	13 (11-13) ^a	13 (11-15) ^b	14 (13-16) ^c	15 (14-17) ^d
Testis volümü (cm)	10 (4-15) ^a	15 (4-25) ^b	20 (12-25) ^c	22.5 (20-25) ^c
Uzatılmış penis boyu (cm)	9 (5-12) ^a	10 (6-14) ^a	13.5 (9-15) ^b	14.5 (13-15) ^b
Süre (ay)	3.5 (1-48) ^{ab}	5 (1-84) ^a	12 (1-48) ^b	24 (12-96) ^b
Sağ disk çap (cm)	2.25 (1-3) ^a	2 (1-6) ^a	2.75 (1-4) ^a	2.5 (2-4) ^a
Sol disk çap (cm)	2 (1-3.5) ^a	2 (0.5-5) ^a	2.75 (1-4) ^a	2.25 (2-4) ^a

Her değişken için farklı harflerle gösterilen evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur. Aynı harflerle gösterilen evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Çalışma grubu evrelere göre değerlendirildiğinde (Tablo 4-3);

- Takvim yaşı; Evre II'de, diğer evrelerden istatistiksel anlamlı olarak küçük bulundu ($p < 0.05$). Evre III, IV, V arasında anlamlı olarak fark yoktu ($p > 0.05$)
- Vücut ağırlığı; Evre II'de, Evre IV ve V'den, Evre IV'de, Evre V'den anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.05$). Evre II ile III ve Evre III ile IV arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).
- Boy ve kemik yaşı; cinsel gelişim evrelerine göre anlamlı olarak artmaktadır ($p < 0.05$).
- VKİ, sağ disk çap ve sol disk çap karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p > 0.05$).
- Testis volümünde; Evre IV ve V arasında anlamlı bir fark görülmedi. Diğer evreler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı artış göstermektedir ($p < 0.05$).
- Uzatılmış penis boyu; Evre II ve III'de; Evre IV ve V'den anlamlı derecede küçük bulunmuştur ($p < 0.05$). Evre I ile II ve Evre III ile IV arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$).

- Jinekomasti süresi; Evre III'de, Evre IV ve V'den anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Evre II ile Evre III ve Evre II ile Evre IV-V arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo 4.4. Kontrol grubu verilerinin cinsel gelişim evrelere göre dağılımı [ortanca(min-max)]

Tanner Evre	T2 (n=12)	T3 (n=27)	T4 (n=18)	T5 (n=8)
Takvim yaşı (yıl)	13.01 (10.9-13.7) ^a	13.3 (11.6-15.3) ^a	15.1 (13.1-16.3) ^b	15.3 (14.3-17.0) ^b
Vücut ağırlığı (kg)	39 (36-55) ^a	50 (41-67) ^b	55 (43-72) ^c	63 (55-70) ^d
Boy (cm)	150 (144-161) ^a	163 (148-175) ^b	162 (155-188) ^c	176 (170-183) ^d
VKİ (kg/m ²)	17.05 (16-24) ^a	19.50 (15-23) ^a	19.60 (15-23) ^a	20.45 (17-22) ^a
Kemik yaşı (yıl)	12 (10-13) ^a	13 (11-15) ^b	15 (13-17) ^c	16 (14-18) ^d
Testis volümü (cm)	10 (4-15) ^a	15 (6-20) ^b	20 (20-25) ^c	22.5 (20-25) ^c
Uzatılmış penis boyu (cm)	8 (6-9) ^a	12 (7-15) ^b	13 (11-18) ^c	14.5 (13-18) ^d

Her değişken için farklı harflerle gösterilen evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur. Aynı harflerle gösterilen evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Kontrol grubu evrelere göre değerlendirildiğinde (Tablo 4.4);

- Takvim yaşı; Evre II ve III 'de, Evre IV ve V'den istatistiksel olarak anlamlı derecede daha küçük bulundu ($p<0.05$). Evre II ile Evre III ve Evre IV ile Evre V arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).
- Vücut ağırlığı, boy, kemik yaşı ve uzatılmış penis boyu tüm evrelerde farklıdır ve tanner evresine göre giderek anlamlı olarak artmaktadır ($p<0.05$).
- VKİ açısından; evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. ($p>0.05$)
- Testis volümü açısından; evre IV ve V arasında anlamlı bir fark yok iken ($p>0.05$); diğer evreler arasındaki fark anlamlı olarak artmaktadır ($p<0.05$).

Tablo 4.5. Çalışma grubunda hormonal verilerin cinsel gelişim evrelerine göre dağılımı [Ortanca (min-max)]

Tanner Evre	T2 (n= 12)	T3 (n= 27)	T4 (n= 18)	T5 (n= 4)
LH (mIU/ml)	1.60 (0.25-2.32) ^a	1.31 (0.07- 4.52) ^a	1.83 (0.89-4.13) ^a	3.41 (1.15- 4.23) ^a
FSH (mIU/ml)	1.83 (1.19-5.95) ^a	2.28 (0.51- 6.80) ^a	4.14 (1.22- 5.87) ^a	2.05 (1.29- 8.45) ^a
E ₂ (pg/ml)	9 (9-23) ^a	9 (9-27) ^a	15 (9-30) ^b	26 (21-32) ^c
Testosteron (ng/dl)	161 (19-309) ^a	199 (20- 620) ^a	280 (151-699) ^b	380 (340-590) ^c
Serbest Testosteron (pg/ml)	3.47(1.36- 9.16) ^a	5.64 (1.31- 14.20) ^b	8.21(2.49-16.89) ^c	21.23 (14.37-23.62) ^d
SHBG (nmol/l)	36.5 (10.0-78.0) ^a	31.0 (13.0- 57.0) ^a	24.5 (10.0-55.0) ^a	24.0 (16.0-30.0) ^a
PSA (ng/ml)	0.022(0.003-0.233) ^a	0.053(0.003- 0.770) ^a	0.154(0.027- 0.489) ^b	0.346(0.279- 0.629) ^c
FAI	12.3 (6.0-28.0) ^a	24.6 (3.0-77.0) ^a	42.1 (17.0-83.0) ^b	54.6 (42.0-128.0) ^b
E ₂ /Testosteron	0.062(0.030- 0.950) ^a	0.065(0.003- 1.250) ^a	0.052(0.030- 0.120) ^a	0.063(0.058- 0.070) ^a

Her değişken için farklı harflerle gösterilen evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur. Aynı harflerle gösterilen evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Çalışma grubunda (Tablo 4.5);

- LH, FSH, SHBG ve E₂/Testosteron düzeylerinde; evreler arasında anlamlı bir fark yoktu (p>0.05).
- E₂, Testosteron ve PSA düzeylerinde; Evre IV, Evre II ve III'den anlamlı düzeyde yüksek; Evre V diğer tüm evrelerden anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p<0.05). Evre II ile III arasında anlamlı fark yoktu (p>0.05).
- Serbest testosteron düzeyi; tanner evrelerine göre anlamlı olarak artmaktadır (p<0.05).
- FAI; Evre IV ve V'de, Evre II ve III'den anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p<0.05). Evre II ile III ve Evre IV ile V arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p>0.05).

Tablo 4.6. Kontrol grubunda hormonal verilerin cinsel gelişim evrelerine göre dağılımı [Ortanca (min-max)]

Tanner Evre	T2 (n= 12)	T3 (n= 27)	T4 (n= 18)	T5 (n= 8)
LH (mIU/ml)	1.09 (0.29-3.18) ^a	2.30 (0.78-5.66) ^{bc}	1.90 (0.82- 3.44) ^b	2.96 (1.67-4.87) ^c
FSH (mIU/ml)	1.77 (0.48-3.89) ^a	3.02 (1.46- 6.35) ^b	3.60 (1.57-7.09) ^b	4.15 (1.91-5.72) ^b
E ₂ (pg/ml)	9.0 (9.0-12.0) ^a	10.0 (9.0-28.0) ^b	13.5 (9.0-25.0) ^c	25.5 (15.0-45.0) ^d
Testosteron (ng/dl)	89.1 (19.0-228.0) ^a	293.0 (43.0-596.0) ^b	322.5 (87.0-675.0) ^b	507.5 (221.0-734.0) ^c
Serbest Testosteron (pg/ml)	2.48 (0.81- 6.03) ^a	8.61 (2.32-16.60) ^b	12.42 (3.51- 22.16) ^c	20.27 (7.92-34.27) ^d
SHBG (nmol/l)	56.0 (23.0-93.0) ^a	33.0 (8.0-59.0) ^b	22.0 (10.0-42.0) ^c	13.5 (7.0-23.0) ^d
PSA (ng/ml)	0.006(0.003-0.045) ^a	0.129(0.003-0.415) ^b	0.252(0.080- 0.851) ^c	0.317(0.119-0.629) ^c
FAI	5.0 (1.0-29.0) ^a	38.1 (4.0-115.0) ^b	54.0 (13.0-147.0) ^c	116.7 (76.0-215.0) ^d
E ₂ /Testosteron	0.109(0.040- 0.630) ^a	0.037(0.020-0.210) ^b	0.047(0.020-0.190) ^b	0.061(0.050-0.070) ^b

Her değişken için farklı harflerle gösterilen evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur. Aynı harflerle gösterilen evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Kontrol grubunda (Tablo 4.6);

- SHBG, cinsel gelişim evresine göre giderek anlamlı olarak azalmaktadır (p<0.05).
- FAI, serbest testosteron ve E₂, cinsel gelişim evresine göre giderek anlamlı artmaktadır (p<0.05).
- FSH, Evre II'de tüm evrelere göre anlamlı düzeyde düşük bulundu (p<0.05). Evre III-IV ve V arasında anlamlı fark yoktu (p>0.05). E₂/Testosteron; Evre II'de diğer evrelerden anlamlı yüksek bulundu (p<0.05). Evre III-IV ve V arasında anlamlı fark yoktu (p>0.05).
- LH; Evre IV'de, Evre V'ten anlamlı düşük, Evre II'de diğer evrelerden anlamlı düşük bulundu (p<0.05). Evre III ile IV ve III ile V arasında anlamlı fark yoktu (p>0.05).

- Testosteron; Evre II’de; diğer evrelerden anlamlı düzeyde en düşük, Evre V’de ise en yüksektir ($p < 0.05$). Evre III ile IV arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).
- PSA; Evre II’de, tüm evrelerden anlamlı düzeyde düşük ($p < 0.05$), Evre III’de, Evre IV ve V’ten anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p < 0.05$). Evre IV ve V arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Tablo 4.7. Çalışma grubu korelasyon analizi

		FAI	Serbest Testosteron	SHBG	E ₂ /testosteron	Süre	Sağ disk çap	Sol disk çap	Tanner	Testosteron	Estradiol	LH
PSA	r	0.709*	0.565*	-0.156	-0.432*	-0.660	-0.231	-0.177	0.566*	0.619*	0.288*	0.347*
	p	0.000	0.000	0.229	0.001	0.614	0.096	0.189	0.000	0.000	0.024	0.006
FAI	r		0.856*	-0.446*	-0.505*	-0.074	-0.063	-0.017	0.619*	0.762*	0.448*	0.578*
	p		0.000	0.000	0.000	0.570	0.656	0.899	0.000	0.000	0.000	0.000
Serbest testosteron	r			-0.243	-0.474*	-0.069	-0.136	-0.020	0.569*	0.804*	0.503*	0.555*
	p			0.060	0.000	0.595	0.330	0.885	0.000	0.000	0.000	0.000
SHBG	r				0.316*	-0.309*	-0.268	-0.169	-0.313*	0.112	-0.399*	0.066
	p				0.013	0.015	0.052	0.210	0.014	0.392	0.001	0.613
E ₂ /testosteron	r					0.498*	0.421*	0.282*	-0.075	-0.780*	0.264*	-0.605*
	p					0.000	0.002	0.033	0.566	0.000	0.040	0.000
Süre	r						0.550*	0.412*	0.350*	-0.227	0.286*	-0.335*
	p						0.000	0.001	0.006	0.078	0.026	0.008
Sağ disk çap	r							0.684*	0.209	-0.240	0.339*	-0.232
	p							0.000	0.133	0.084	0.013	0.094
Sol disk çap	r								0.271*	-0.96	0.255	-0.107
	p								0.042	0.477	0.055	0.427
Tanner	r									0.460*	0.559*	0.296*
	p									0.006	0.000	0.021
Testosteron	r										0.293*	0.680*
	p										0.022	0.000
Estradiol	r											0.115
	p											0.380

r = spearman korelasyon katsayısı

* = korelasyon $p < 0.05$ düzeyinde anlamlıdır

Çalışma grubundaki sayısal değişkenler arasında yapılan korelasyon analizi sonucunda (Tablo 4.7);

PSA;	FAI (r=0.709; p=0.000) Testosteron (r=0.619; p=0.000) Tanner evresi (r=0.566; p=0.000) Serbest testosteron (r=0.565; p=0.000) LH (r=0.347; p=0.006) Estradiol (r=0.288; p=0.024)	}	İle anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir.
	E ₂ /Testosteron (r=-0.432; p=0.001)		
FAI;	Serbest testosteron (r=0.856; p=0.000) Testosteron(r=0.762; p=0.000) PSA(r=0.709; p=0.000) Tanner evresi(r=0.619; p=0.000) Estradiol(r=0.444; p=0.000)	}	İle anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir.
	E ₂ /Testosteron(r=-0.505; p=0.000) SHBG(r=-0.446; p=0.001)		
Serbest testosteron,	FAI(r=0.856; p=0.000) Testosteron(r=0.804; p=0.000) Tanner evresi (r=0.569; p=0.000) PSA(r=0.565; p=0.005) LH(r=0.555; p=0.000) Estradiol(r=0.503; p=0.000)	}	İle anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir.
	E ₂ /testosteron (r=-0.474; p=0.000)		
SHBG;	FAI(r=-0.446; p=0.000) Estradiol(r=-0.399; p=0.001) E ₂ /Testosteron(r=-0.316; p=0.013) Tanner evresi(r=-0.313; p=0.014) Süre(r=-0.309; p=0.015)	}	İle anlamlı negatif korelasyon göstermiştir
	E₂/Testosteron;		
Testosteron(r=-0.780; p=0.000) Tanner(r=-0.750; p=0.000) LH(r=-0.605; p=0.000) FAI(r=-0.505; p=0.000) PSA(r=-0.432; p=0.001) Serbest testosteron(r=-0.474; p=0.000)		}	İle anlamlı negatif korelasyon göstermiştir

Süre;	Sağ disk çap($r=0.550$; $p=0.000$) E ₂ /Testosteron($r=0.498$; $p=0.000$) Sol disk çap($r=0.412$; $p=0.001$) Tanner evresi($r=0.350$; $p=0.006$) Estradiol($r=0.286$; $p=0.026$)	} İle anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir
	LH($r=-0.335$; $p=0.008$) SHBG($r=-0.309$; $p=0.015$)	
Sağ disk çap;	Sol disk çap($r=0.684$; $p=0.026$) Süre($r=0.550$; $p=0.000$) E ₂ /Testosteron($r=0.421$; $p=0.002$) Estradiol($r=0.339$; $p=0.013$)	} İle anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir
	LH($r=-0.332$; $p=0.094$)	
Sol disk çap;	Sağ disk çap ($r=0.684$; $p=0.000$) Süre($r=0.412$; $p=0.001$) E ₂ /Testosteron($r=0.282$; $p=0.033$) Tanner evresi ($r=0.271$; $p=0.042$)	} İle anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir
Tanner evresi;	FAI($r=0.619$; $p=0.000$) Serbest testosteron($r=0.569$; $p=0.000$) PSA($r=0.566$; $p=0.000$) Estradiol($r=0.559$; $p=0.000$) Testosteron($r=0.460$; $p=0.006$) LH($r=0.296$; $p=0.021$) Sol disk çap ($r=0.271$; $p=0.042$) Süre($r=0.350$; $p=0.006$)	} İle anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir
	SHBG($r=-0.313$; $p=0.014$)	
Testosteron;	Serbest testosteron($r=0.804$; $p=0.000$) FAI($r=0.762$; $p=0.000$) LH($r=0.680$; $p=0.000$) PSA($r=0.619$; $p=0.000$) Tanner evresi ($r=0.460$; $p=0.006$) Estradiol ($r=0.293$; $p=0.022$)	} İle anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir
	E ₂ /Testosteron($r=-0.780$; $p=0.000$)	

Estradiol;	Tanner evresi (r=0.559; p=0.000)	} İle anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir
	Serbest testosteron(r=0.503; p=0.000)	
	FAI(r=0.448; p=0.000)	
	Sağ disk çap (r=0.339 p=0.013)	
	Testosteron(r=0.293; p=0.022)	
	PSA(r=0.288; p=0.024)	
	Süre(r=0.286; p=0.026)	
E ₂ /Testosteron(r=0.264 p=0.040)		
	SHBG(r=-0.399; p=0.001)	} İle anlamlı negatif korelasyon göstermiştir
LH;	Testosteron(r=0.680; p=0.000)	} İle anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir
	FAI(r=0.578; p=0.000)	
	Serbest testosteron(r=0.555; p=0.000)	
	PSA(r=0.347; p=0.006)	
	Tanner evresi (r=0.296; p=0.021)	
	E ₂ /Testosteron(r=-0.605 p=0.000)	} İle anlamlı negatif korelasyon göstermiştir
	Süre(r=-0.335; p=0.008)	

Tablo 4.8. Kontrol grubu korelasyon analizi

		FAI	Serbest Testos- teron	SHBG	E ₂ /Testos- teron	Tanner	Testos- teron	Estra- diol	LH
PSA	r p	0.679* 0.000	0.752* 0.000	-0.572* 0.000	-0.384* 0.002	0.707* 0.000	0.631* 0.000	0.545* 0.000	0.328* 0.008
FAI	r p		0.878* 0.000	-0.795* 0.000	0.481* 0.000	0.718* 0.000	0.799* 0.000	0.551* 0.000	0.607* 0.000
Serbest Testos- teron	r p			-0.591* 0.000	-0.562* 0.000	0.725* 0.000	0.882* 0.000	0.580* 0.000	0.558* 0.000
SHBG	r p				0.121 0.337	-0.646* 0.000	-0.345* 0.005	-0.399* 0.001	-0.332* 0.007
E ₂ /testos- teron	r p					-0.198 0.113	-0.724* 0.000	0.129 0.307	-0.262* 0.039
Tanner	r p						0.583* 0.000	0.640* 0.000	0.310* 0.012
Testosteron	r p							0.501* 0.000	0.676* 0.000
Estradiol	r p								0.289* 0.019

r = spearman korelasyon katsayısı

* = korelasyon p < 0.05 düzeyinde anlamlıdır

Kontrol grubundaki sayısal değişkenler arasında yapılan korelasyon analizi sonucunda (Tablo 4.8);

PSA; Serbest testosteron (r=0.752; p=0.000)
Tanner evresi (r=0.707; p=0.000)
FAI (r=0.679; p=0.000)
Testosteron (r=0.631; p=0.000)
Estradiol (r=0.545; p=0.000)
LH (r=0.328; p=0.008)

İle anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir.

SHBG(r=-0.572; p=0.000)
E₂/Testosteron (r=-0.384; p=0.002)

İle anlamlı negatif korelasyon göstermiştir.

FAI;	Serbest testosteron (r=0.878; p=0.000) Testosteron(r=0.799; p=0.000) Tanner evresi(r=0.718; p=0.000) PSA(r=0.679; p=0.000) LH(r=0.607; p=0.000) Estradiol(r=0.551; p=0.000) E ₂ /testosteron (r=0.481; p=0.000)	} İle anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir.
	SHBG(r=-0.795; p=0.000)	
Serbest testosteron,	Testosteron(r=0.882; p=0.000) FAI(r=0.878; p=0.000) PSA(r=0.752; p=0.005) Tanner evresi (r=0.725; p=0.000) Estradiol(r=0.580; p=0.000) LH(r=0.558; p=0.000)	} İle anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir.
	SHBG(r=-0.591; p=0.000) E ₂ /testosteron (r=-0.562; p=0.000)	
SHBG;	FAI(r=-0.795; p=0.000) Tanner evresi(r=-0.646; p=0.000) Serbest testosteron (r=-0.591; p=0.000) PSA(r=-0.572; p=0.000) Estradiol(r=-0.399; p=0.001) Testosteron(r=-0.345; p=0.000) LH(r=-0.332; p=0.007) Süre(r=-0.309; p=0.015)	} İle anlamlı negatif korelasyon göstermiştir
E₂/Testosteron;	FAI(r=0.481; p=0.000)	} İle anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir.
	Testosteron(r=-0.724; p=0.000) Serbest testosteron(r=-0.562; p=0.000) PSA(r=-0.384; p=0.002) LH(r=-0.262; p=0.039)	} İle anlamlı negatif korelasyon göstermiştir

Tanner evresi;	Serbest testosteron($r=0.725$; $p=0.000$) FAI($r=0.718$; $p=0.000$) PSA($r=0.707$; $p=0.000$) Estradiol($r=0.640$; $p=0.000$) Testosteron($r=0.583$; $p=0.000$) LH($r=0.310$; $p=0.012$)	} İle anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir
	SHBG($r=-0.646$; $p=0.000$)	
Testosteron;	Serbest testosteron($r=0.882$; $p=0.000$) FAI($r=0.799$; $p=0.000$) LH($r=0.676$; $p=0.000$) PSA($r=0.631$; $p=0.000$) Tanner evresi ($r=0.583$; $p=0.000$) Estradiol ($r=0.501$; $p=0.000$)	} İle anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir
	E_2 /Testosteron($r=-0.724$; $p=0.000$) SHBG($r=-0.345$; $p=0.005$)	
Estradiol;	Tanner evresi ($r=0.640$; $p=0.000$) Serbest testosteron($r=0.580$; $p=0.000$) FAI($r=0.551$; $p=0.000$) PSA($r=0.545$; $p=0.000$) Testosteron($r=0.501$; $p=0.000$) LH($r=0.289$; $p=0.019$)	} İle anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir
	SHBG($r=-0.399$; $p=0.001$)	
LH;	Testosteron($r=0.676$; $p=0.000$) FAI($r=0.607$; $p=0.000$) Serbest testosteron($r=0.558$; $p=0.000$) PSA($r=0.328$; $p=0.008$) Tanner evresi ($r=0.310$; $p=0.012$) Estradiol ($r=0.289$; $p=0.019$)	} İle anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir
	SHBG($r=-0.332$; $p=0.007$) E_2 /Testosteron($r=-0.262$ $p=0.039$)	

Çalışma ve kontrol gruplarında, aynı cinsel gelişim evrelerindeki olguların verileri istatistiksel olarak karşılaştırıldı (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Aynı cinsel gelişim evresindeki çalışma ve kontrol grubu olgularının verilerinin karşılaştırılması

Tanner Evre		T2	T3	T4	T5 [¶]
Takvim yaşı (yıl)	Ç	12.74 ± 0.95	13.69 ± 1.10	14.08 ± 0.81	14.29 (13.75-15.42)
	K	12.78 ± 0.86	13.39 ± 0.92	14.97 ± 0.89	15.33 (14.25-17.00)
	p	> 0.05	> 0.05	0.004 *	0.088
Vücut ağırlığı (kg)	Ç	48.13 ± 6.66	51.49 ± 11.27	56.84 ± 10.21	74.75 (61-82)
	K	41.89 ± 7.36	51.53 ± 7.29	56.19 ± 7.76	63.00 (55-70)
	p	0.04 *	> 0.05	> 0.05	0.089
Boy (cm)	Ç	152.71 ± 5.61	160.06 ± 7.79	165.83 ± 7.24	177 (175-180)
	K	150.63 ± 5.55	162.30 ± 5.69	170.58 ± 5.23	175.50 (170-183)
	p	> 0.05	> 0.05	0.075	> 0.05
VKİ (kg/m ²)	Ç	20.60 ± 3.13	19.94 ± 3.58	20.49 ± 3.02	24.10 (19-26)
	K	18.35 ± 2.66	19.46 ± 2.08	19.27 ± 2.36	20.45 (17-22)
	p	0.071	> 0.05	> 0.05	> 0.05
Kemik yaşı (yıl)	Ç	12.42 ± 0.79	13.15 ± 0.77	13.89 ± 0.83	15 (14-17)
	K	11.75 ± 1.21	13.13 ± 0.95	14.89 ± 1.10	16 (14-19)
	p	> 0.05	> 0.05	0.006 *	> 0.05
Testis volümü (cm)	Ç	10.25 ± 2.63	13.19 ± 4.10	18.72 ± 3.51	22.50 (10-25)
	K	9.25 ± 2.80	15.15 ± 3.89	21.39 ± 2.30	22.50 (20-25)
	p	> 0.05	0.076	0.011 *	> 0.05
Uzatılmış penis boyu (cm)	Ç	8.75 ± 2.14	10.22 ± 2.28	13.08 ± 1.57	14.50 (13-15)
	K	7.67 ± 0.99	11.33 ± 2.18	13.50 ± 1.62	14.50 (13-18)
	p	> 0.05	0.073	> 0.05	> 0.05
LH (mIU/ml)	Ç	1.42 ± 0.72	1.63 ± 0.96	2.01 ± 0.88	3.41 (1.15-4.23)
	K	1.34 ± 0.90	2.36 ± 1.29	1.97 ± 0.81	2.96 (1.67-4.87)
	p	> 0.05	0.023 *	> 0.05	> 0.05
FSH (mIU/ml)	Ç	2.26 ± 1.31	2.59 ± 1.50	3.78 ± 1.73	2.05 (1.29-8.45)
	K	1.87 ± 0.97	3.33 ± 1.39	3.45 ± 1.38	4.15 (1.91-5.72)
	p	> 0.05	0.068	> 0.05	> 0.05
E ₂ (pg/ml) [¶]	Ç	9 (9-23)	9 (9-27)	15 (9-30)	25.5 (21-32)
	K	9 (9-12)	10 (9-28)	13.5 (9-25)	25.5 (15-45)
	p	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05
Testosteron (ng/dl) [¶]	Ç	161 (19-309)	199 (20-620)	280 (151-699)	380 (340-590)
	K	89.1 (19-328)	293 (43-596)	322.5 (87-675)	508 (221-734)
	p	> 0.05	0.023 *	> 0.05	> 0.05
Serbest Testosteron (pg/ml) [¶]	Ç	3.47 (1.36-9.16)	5.64 (1.31-14.20)	8.21 (2.49-16.89)	21.23 (14.37-23.62)
	K	2.48 (0.81-6.03)	8.61 (2.32-16.60)	12.42 (3.51-22.16)	20.27 (7.92-34.27)
	p	0.099	0.014 *	0.024 *	> 0.05
SHBG (nmol/l)	Ç	37.08 ± 17.90	31.89 ± 12.79	25.56 ± 10.72	24 (16-30)
	K	52.58 ± 22.06	31.59 ± 12.49	22.71 ± 8.31	13.50 (7-23)
	p	0.072	> 0.05	> 0.05	0.050 *
PSA (ng/ml) [¶]	Ç	0.022 (0.003-0.233)	0.053 (0.003-0.770)	0.154 (0.027-0.489)	0.346 (0.279-0.629)
	K	0.006 (0.003-0.045)	0.129 (0.003-0.415)	0.252 (0.080-0.851)	0.317 (0.119-0.629)
	p	0.014 *	0.023 *	0.021 *	> 0.05
FAI [¶]	Ç	12.26 (6-28)	24.60 (3-77)	42.11 (17-83)	54.59 (42-128)
	K	4.97 (1-29)	38.5 (4-115)	54 (13-147)	116.7 (76-215)
	p	0.043 *	0.032 *	> 0.05	0.042 *
E ₂ /Testosteron [¶]	Ç	0.062 (0.03-0.95)	0.065 (0.03-1.25)	0.052 (0.03-0.11)	0.063 (0.05-0.07)
	K	0.109 (0.04-0.63)	0.037 (0.02-0.21)	0.047 (0.02-0.19)	0.61 (0.05-0.07)
	p	> 0.05	0.050 *	> 0.05	> 0.05

Ç = Çalışma Grubu, K= Kontrol Grubu

* = p ≤ 0.05

¶ = ortanca (min- max) = Normal dağılım göstermeyen değişkenler için

Simgesi olmayanlar = ortalama ± standart sapma= Normal dağılım gösteren değişkenler için

- Tanner Evre II'de; çalışma grubunda, vücut ağırlığı, PSA ve FAI kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$).
- Tanner Evre III'de; LH, Testosteron, serbest testosteron, PSA ve FAI düzeyleri çalışma grubunda, kontrol grubuna göre düşük, E_2 /Testosteron ise yüksek bulundu ($p<0.05$).
- Tanner Evre IV'de; takvim yaşı, kemik yaşı, testis volümü, serbest testosteron, PSA, çalışma grubunda kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur ($p<0.05$).
- Tanner Evre V'de; SHBG, çalışma grubunda, kontrol grubuna göre yüksek ($p:0.05$); FAI ise düşük bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 4.10. Tek değişkenli analiz sonucu

	p	Exp (B)	% 95 CI (güven aralığı alt-üst)
VKİ	0.012	1.194	1.04-1.37
FAI	0.06	0.177	0.51-0.606

- Tek değişkenli analizde; $p<0.1$ olanlar (VKİ, Testis Volümü, LH, Testosteron, Serbest testosteron, PSA, FAI) çok değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edildi. Geriye dönük eleme yöntemi (Backward stepwise logistic regression) uygulandı. Modelde VKİ ve FAI değişkenleri anlamlı kaldı (Tablo 4.10).
- VKİ bir birim arttığında jinekomasti riski 1.19 kat (1.04-1.379) artıyor.
- FAI, bir birim arttığında jinekomasti riski 5.65 kat (1/0.177) azalıyor.

5. TARTIŞMA

İdiyopatik pubertal jinekomasti, kendiliğinden 2-3 yıl içinde gerileyen, iyi huylu, sık rastlanan bir durumdur. Başlıca yaklaşım adolesanın psikolojik olarak desteklenmesidir. Jinekomasti etiopatogenezinde seks steroidleri arasındaki dengesizlikten söz edilmekte ise de bu olay henüz iyi aydınlatılmış değildir (1-16). Son yıllarda PSA ile yapılan çalışmalar, PSA'in androjen etkisini ve pubertal gelişimi göstermekte bir biyokimyasal belirleyici olarak kullanılabileceğini, hatta normal ve patolojik puberte ayırımında iyi bir parametre olabileceğini düşündürmektedir (25-26). Bu çalışmanın amacı, pubertal jinekomasti etiopatogenezinde PSA, FAI ve seks steroidlerinin ilişkilerini incelemektir.

Çeşitli toplum çalışmalarında jinekomasti sıklığı % 30-60 arasında bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda idiyopatik pubertal jinekomastinin, 10-12 yaşlarında başladığı, 13-14 yaşlarında pik yaptığı ve 16-17 yaşlarında sıklıkla tam involusyona uğradığı bildirilmektedir (1-16).

Nydick ve arkadaşları (7), 1890 erkek adolesanda yaptıkları çalışmada toplam insidansı % 38.7 ve 14-14.5 yaşta pik insidansı % 64.6 bulmuşlardır. Güvenc ve arkadaşlarının (8), Ankara'da 646 erkek adolesanda yaptıkları çalışmada toplam jinekomasti insidansı % 34.6 iken, insidansın Tanner evre IV'de anlamlı artarak % 60.2 olduğu ve 14 yaşta % 61.1'e ulaştığı rapor edilmiştir. Tek taraflı jinekomasti insidansını % 19.6 olarak hesaplamışlar ve sağ-sol meme arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır. Neyzi ve arkadaşları (9), 9-17 yaşları arasında pubertal jinekomasti sıklığını % 7 bulmuşlar ve sosyoekonomik gruplar arasında anlamlı fark tespit etmemişlerdir. Frank M. Biro ve arkadaşları (68) yaptıkları prospektif longitudinal çalışmada, jinekomasti prevalansını ortalama % 48.5 (beyaz ırkta % 51, siyah ırkta % 56) bulmuşlardır. Jinekomasti vakalarının çoğu midpubertal dönemde belirlenmiştir. Vakaların % 51'i bilateral, % 19'u sol, % 26'sı sağ memede tespit edilmiştir. Değişik çalışmalarda farklı insidans sonuçları bulunmasının nedeni disk çapı için kabul edilen kriterlerin farklı olmasından kaynaklanmaktadır (Tablo 2.1).

Bizim çalışmamızda disk çapı 0,5 cm. ve üzeri olanlar alındı. Jinekomasti sıklığı, en yüksek Tanner evre III'te (% 44.3), en düşük ise evre V'te (% 6.6) bulunmuştur. Bu bulgu, benzer birçok çalışmada olduğu gibi jinekomasti insidansının Tanner Evre III'te pik yaptığını, daha sonra giderek azaldığını göstermektedir. Yine çalışmamızda meme diski % 80.3 bilateral, % 8 sol ve % 6.7 sağda tespit edilmiştir. Bu da, jinekomastinin genellikle bilateral olduğunu, ancak tek taraflı da olabileceğini desteklemektedir.

Jinekomastili adolesanların problemleri, memede şişlik, ağrı, hassasiyet gibi fiziksel yakınlamaların yanında görüntüsel değişiklikler ve buna bağlı emosyonel rahatsızlıklar da olabilir. Ayrıca ergen ya da ailesi kanser endişesi taşıyabilir.

Hernanz ve arkadaşları (17), 46 pubertal jinekomastili hastanın değerlendirmesinde % 26 olguda emosyonel rahatsızlık bildirmiştir. Bizim çalışmamızda jinekomastili olguların % 63.8'inde bir veya birden fazla semptom var iken, % 36.2'si rastlantısal olarak saptanmıştır. Bu durum, ergenlerde fizik muayenede meme muayenesinin de yapılmasının önemini göstermektedir. Rastlantısal olarak saptanan olguların disk çapı, emosyonel rahatsızlığı olanlara göre daha küçük, jinekomasti süresi ise daha kısa idi. Rastlantısal olarak tespit edilen olgular dışında hepsinde şişlik şikayeti vardı. İkinci sırada en sık semptom ise hassasiyet idi. Olguların % 24.6'sında emosyonel rahatsızlık mevcuttu. Sonuç olarak jinekomastili olgular erken dönemde şişlik ve hassasiyet ile başvururken; ileri dönemlerde süre arttıkça ve meme diski belirginleştikçe emosyonel rahatsızlık şikayeti ön plana geçmektedir. Gençlerin en büyük uğraşlarının bedenleri olduğu ve çoğunun da bedenlerine yönelik hoşnutsuzluklar ifade ettikleri erken ergenlik döneminde (12-14 yaş), jinekomastili adolesanlar, bedenine ilişkin olumsuz duygular ve algılar hissedebilir. Bu duygularla başedilmemesi, anksiyete ve depresyona neden olabilir.

Çalışmamızda, olguların % 3.2'sinde kanser endişesi mevcuttu. Pubertal jinekomasti'nin iyi huylu olduğunun ve kendiliğinden gerileyebileceğinin hastaya ve ailesine açıklanması, bu endişeyi giderecektir. Pensler ve arkadaşları (69), idiyopatik

jinekomastili olgularda kanser riskinde artış olmadığını, yalnızca Klinefelter sendromlu jinekomasti olgularında artmış kanser riski olduğunu göstermişlerdir. Klinefelter sendromlu jinekomastili üç olguluk serilerinde, östrojen ve progesteron reseptörlerinin, pubertal jinekomastisi olan normal ergenlere göre daha fazla olduğunu, bunun da artmış kanser riski ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir.

Jinekomasti etiopatogenezinde; serbest östrojen düzeyinde absolu artış (direkt sekresyon artışı, prekürsörlerin ekzaglandüler aromatisasyonu, SHBG'e bağlanma değişiklikleri, eksojen östrojen alımı v.b.); azalmış serbest androjen (azalmış sekresyon, artmış metabolizma, SHBG'e artmış bağlanma v.b.); serbest östrojen/serbest androjen oranında rölatif artış; androjen reseptörlerindeki yapı ve fonksiyon defektleri; androjenlerin kompetitif inhibisyon yolu ile reseptöre bağlanmalarının engellenmeleri; östrojen benzeri etki yapan ilaçlar ve meme dokusunun artmış östrojen duyarlılığı gibi çok değişik mekanizmalar vardır (2-3). Ancak bütün bunlara rağmen pek çok çalışmada çok farklı sonuçlar mevcuttur. Halen bu konuda bir netlik yoktur.

Frank M. Biro ve arkadaşlarının (68) yaptıkları çalışmada, jinekomastili olgularla kontrol grubu karşılaştırıldığında; serum estradiol, testosteron, östrojen/testosteron oranı, östrojen/DHEAS oranları arasında herhangi bir fark görülmezken; jinekomastili olgularda serbest testosteron düzeyi, vücut ağırlığı, VKİ daha düşük, SHBG düzeyi ise daha yüksek gözlenmiştir.

Dr. Ersöz ve arkadaşları (70), geç başlangıçlı idiyopatik jinekomastili 31 hastada (19-29 yaş) yaptıkları çalışmada; jinekomastili olgularda VKİ'ni, vücut ağırlığını ve deri kıvrım kalınlığını daha yüksek; buna karşılık LH ve total testosteron düzeyini anlamlı düşük bulmuşlardır. Total testosteron ile LH arasında anlamlı pozitif korelasyon varken; total testosteron ve LH, VKİ ve deri kıvrım kalınlığı ile negatif korelasyon göstermiştir. Sonuç olarak idiyopatik jinekomastinin jeneralize obezite ile yakından ilişkili olduğu; azalmış LH ve testosteron düzeyinin artmış adipoz dokuda testosteronun östradiole artmış konversiyonu ile ilişkili olabileceğini düşünmüşlerdir.

Bizim çalışmamızda, jinekomastili olgularda VKİ daha yüksek, serbest testosteron ve FAI daha düşük bulunmuştur. Ayrıca artmış VKİ, riski arttıran bir faktör olarak bulunurken; artmış FAI, jinekomasti riskini azaltan bir faktör olarak bulunmuştur.

Moore ve arkadaşları (71), azalmış adrenal androjen üretiminin veya DHEAS ve androstenedion'un östrojene konversiyonunun artışının, geçici jinekomastiye neden olabileceğini göstermiştir.

Kok-onn Lee ve arkadaşları (72), 16-17 yaş arası 7 makrojinekomastili olguda östrojen reseptörü tespit edememişlerdir. 2 vakada düşük düzeyde progesteron reseptörü tespit etmişlerdir. Bu nedenle Jinekomastinin, meme dokusu östrojen reseptörlerindeki anormal artış ile ilişkili olmadığını belirtmişlerdir.

Dündar ve arkadaşları (73), pubertal jinekomasti olgularında, serum leptin seviyesinde anlamlı bir yükseklik bulmuşlardır. Leptin seviyesinin, pubertal jinekomasti patogenezinde rol oynayabileceğini düşünmüşlerdir. Dolaşımdaki leptin yüksekliğinin, adipoz ve meme dokusunda aromataz enzimini stimüle ederek, östrojen veya androjen oranında artışa neden olduğu veya meme epitel hücrelerinin östrojene artmış sensitivitesi ile birlikte, östrojen reseptörlerinin fonksiyonel aktivasyonu ile ilgili olabileceğini söylemişlerdir. Leptin, adipoz dokudan salınan bir proteindir. Leptin ve reseptörünün üreme sisteminde önemli etkileri vardır. Puberte başlangıcında erkeklerde ve kızlarda konsantrasyonu eşit bulunmuştur. Kızlarda Tanner evre I'den V'e doğru artarken, erkeklerde midpuberte döneminde giderek azaldığı görülmüştür. Pubertal jinekomastinin erken ve midpuberte döneminde yaygın, geç puberte döneminde giderek azaldığı bilinmektedir. Bundan dolayı literatürde pubertal jinekomastinin leptin konsantrasyonu ile ilişkili olabileceği tartışılmıştır.

Alexander ve arkadaşları (74), 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.

Harold ve arkadaşları (75), erkek meme dokusunda LH/hCG reseptörünü göstermiş ve erkek meme hastalıklarının patogeneğinde rol oynayabileceğini düşünmüşlerdir.

Bizim çalışmamızda; kontrol grubunda evreler arası geçişte SHBG düzeyleri arasında anlamlı bir azalma varken; jinekomastili olgularda, anlamlı bir azalma görülmedi. Jinekomastili olgularda, Tanner evresi arttıkça SHBG düzeyleri arasında anlamlı derecede azalma olmaması ve buna bağlı olarak serbest testosteron düzeyinde yeterince yükselme olmaması, jinekomasti etiopatogeneğinde rol almış olabilir.

Jinekomastili olgular ve kontrol grubunun verilerini, Tanner evrelerine göre karşılaştırdığımızda; jinekomasti grubunda Evre II'de diğer evrelerin aksine LH, testosteron, serbest testosteron düzeyleri biyolojik olarak, PSA ve FAI ise istatistiksel olarak kontrol grubundan daha yüksek; E₂/testosteron ve SHBG ise Evre II'de biyolojik olarak daha düşüktü. Evre II'den Evre III'e geçildiğinde jinekomasti grubunda LH'da düşüş gözlenirken, kontrol grubunda LH'da anlamlı artış dikkati çekmiştir. Yine jinekomasti grubunda evre II'den III'e geçişte testosteron seviyesinde çok az bir artış gözlenirken, kontrol grubunda yaklaşık üç kat gibi anlamlı bir artış gözlenmiştir. Serbest testosteron düzeyinde de her iki grupta anlamlı artış görülürken bu durumun yine kontrol grubunda daha fazla olduğu dikkati çekmektedir. Benzer şekilde, PSA ve FAI düzeyleri jinekomasti grubunda anlamlı bir artış göstermezken; kontrol grubunda belirgin artarak, anlamlı bir artış gözlenmiştir. Jinekomasti grubunda SHBG ve E₂/testosteron düzeylerinde anlamlı bir azalma olmazken, kontrol grubunda anlamlı bir azalma olmuştur. İşte bütün bunların jinekomastinin pik yaptığı Evre III'te görülmesi; bir başka deyişle normalde LH, testosteron, serbest testosteron, PSA ve FAI'inde pubertede beklenenden daha az yükselme olması; SHBG ve E₂/testosteron düzeylerinde beklenenden daha az düşme olması, pubertal jinekomastide tetiği çeken önemli faktörler olabilir. Bu nedenle bu

dönemde hipotalamustaki LHRH jeneratörünün puls amplitudunda veya frekasında bir azalma olması, bunu takiben LH salınımında azalma olması, serbest testosteron ve testosteron düzeylerinde anlamlı bir yükselme olmaması jinekomasti etiopatogenezinde bir hipotez olarak ortaya atılabilir.

Spijkstra ve arkadaşları (40), tamoksifen tedavisi sonrası; serum LH seviyesinin, LH puls frekansının ve LH puls amplitudunun arttığını göstermişlerdir. Estradiol tedavisi alan agonadal erkeklerde ise, serum LH seviyesinin ve puls amplitudunun azaldığını, LH puls frekansında ise bir fark bulunmadığını belirtmişlerdir. Sonuç olarak, östrojenin bazal LH seviyesi ve LH puls amplitudunu azalttığını göstermişlerdir. Östrojen, LH puls frekansında herhangi bir değişiklik yapmazken, tamoksifen tedavisinin LH puls frekansını arttırması; LHRH puls jeneratöründe; östrojen/androjen ilişkisi ile açıklanabileceğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızda, Evre III'te LH, testosteron, serbest testosteron, PSA, FAI jinekomastili olgularda anlamlı olarak daha düşük iken; E₂/testosteron istatistiksel olarak anlamlı, SHBG biyolojik olarak daha yüksekti.

Kontrol grubunda Evre III' ten IV'e geçerken, SHBG'deki anlamlı azalma dikkati çekmiştir. Jinekomastili olgularda Evre IV'te serbest testosteron ve PSA istatistiksel olarak anlamlı olarak, testosteron, FAI ise biyolojik olarak daha düşük; LH, FSH, E₂, SHBG, E₂/testosteron biyolojik olarak daha yüksek bulunmuştur.

Evre V'te jinekomasti grubunda; FAI istatistiksel anlamlı olarak, FSH, testosteron, FAI ise biyolojik olarak daha düşük; LH, estradiol, serbest testosteron, PSA, E₂/testosteron biyolojik olarak, SHBG ise istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Evre V 'te ilginç olarak LH jinekomasti grubunda daha yükselmiş ve serbest testosteron daha artmıştır. Bu durum jinekomastinin Evre V'de giderek involusyona uğramasını açıklayabilir.

Kim ve arkadaşları (26), sensitif assay kullanarak puberte boyunca PSA düzeyini ve bunun SHBG, IGF-I, IGFBP-3 ve testosteron ile ilişkisini incelemişlerdir. PSA seviyesinin, pubertal evre arttıkça anlamlı olarak yükseldiğini göstermişler. Ancak SHBG düzeyinde Tanner Evre I'den Tanner Evre II'ye geçişte anlamlı derecede düşüş görmüşlerdir. Erken pubertede SHBG'de düşüş, testosteron düzeyindeki artış nedeniyle Serbest Androjen İndeksi'nin (FAI= testosteron/ SHBG), puberteye girişi göstermede en iyi parametre olabileceğini belirtmişlerdir. PSA; testosteron, IGF-I, IGFBP-3 ile pozitif korelasyon gösterirken; SHBG ile negatif korelasyon göstermiştir. Sonuç olarak PSA'ın; puberte döneminde FAI'ni yakından yansıtabileceğini fakat puberteye girişi ayırt edemeyeceğini bildirmişlerdir.

Viera ve arkadaşları (25), 132 erkek çocukta (8-25 yaşta) yaptıkları çalışmada; PSA seviyesini pubertal Evre I'de çoğunlukla ölçülemeyecek kadar düşük, Evre II'den III'e ve III'den IV'e geçerken hızlı bir şekilde yükseldiğini ve PSA ile testosteron, LH, yaş, testis volümü ve pubertal evre arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Viera ve arkadaşları, PSA salınımı, androjen bağımlı bir olay olduğundan; PSA'ın androjen etkisini ve pubertal gelişimi izlemekte bir biyokimyasal belirleyici olarak kullanılabilceğini düşünerek bir çalışma yapmışlardır. Serum PSA düzeyinin Evre I ve II'de düşük, özellikle de Evre I'de saptanamayacak düzeylerde olduğunu bu nedenle puberteye girişi erken dönemde saptamada güvenilir olmadığını göstermişlerdir. Ancak PSA'ın, LH, testosteron, yaş, testis volümü ile yüksek korelasyon gösterdiğini normal ve patolojik puberte ayırımında iyi bir parametre olabileceğini belirtmişlerdir.

Pubertal dönemde serum PSA düzeyinin araştırıldığı bu çalışmaların her ikisinde de; normal puberte sırasında evreler arası geçişler ve pubertal değişim gösteren diğer hormonlarla olan ilişkileri incelenmiştir. Daha önce belirttiğimiz gibi, Viera ve arkadaşları normal ve patolojik puberte ayırımında PSA iyi bir parametre olabilir diye tartışmışlardır ancak literatürde pubertal sorunların herhangi biriyle ilişkili olarak serum PSA düzeyleri çalışılmamıştır. Buradan yola çıkarak biz çalışmamızda PSA düzeylerinin pubertal jinekomastinin gelişiminde ve izlemindeki yerini inceledik.

Çalışmamızda, PSA, jinekomasti grubunda FAI, testosteron, serbest testosteron ile orta, LH ve estradiol ile zayıf derecede anlamlı pozitif korelasyon gösterirken; E₂/testosteron ile zayıf derecede anlamlı negatif korelasyon gösterdi. Kontrol grubunda ise PSA; serbest testosteron ile kuvvetli, testosteron, FAI, Tanner evresi, estradiol ile orta, LH ile zayıf derecede anlamlı pozitif korelasyon gösterirken; SHBG ile orta, E₂/testosteron ile zayıf derecede anlamlı negatif korelasyon gösterdi. Bu nedenle, serum PSA değerinin, pubertal jinekomasti ve diğer pubertal gelişim anormalliği olan erkek adolesanlarda, etiopatogenezi aydınlatmada ve izlemde önemli bir araç olabileceğini düşünüyoruz. Bunun için ileri çalışmalara gerek vardır.

Sonuç olarak; jinekomastili olgularda artan pubertal evreye rağmen serum SHBG düzeylerinde anlamlı derecede azalma olmaması, jinekomasti etiopatogenezinde kilit nokta olabilir. Böylece jinekomasti olgularında serum serbest testosteron düzeyi yeterince yükselmemekte ve jinekomasti oluşmaktadır. Bu nedenle yüksek FAI, jinekomasti riskini azaltan bir faktör olarak bulunmuştur. Yüksek VKİ'nin riski arttıran bir faktör olması, artmış yağ dokusundaki aromataz aktivitesi ile açıklanabilir. PSA; FAI, serbest testosteron, tanner evresi, testosteron, estradiol, LH ile anlamlı pozitif korelasyon göstermiş; bu nedenle pubertal jinekomastinin klinik izleminde kullanılabileceği düşünülmüş ancak FAI, daha iyi bir parametre olarak kabul edilmiştir.

6. SONUÇLAR

- Jinekomasti insidansı, Tanner evre III'te pik yapmakta, daha sonra giderek azalmaktadır.
- Jinekomastide meme diski genellikle bilateral bulunmuştur ancak tek taraflı da olabilir.
- Olguların çoğunda herhangi bir semptom var iken, bir kısmı rastlantısal olarak tespit edilmiştir.
- Rastlantısal olarak tespit edilen olgularda disk çapı küçük ve süresi kısa iken, emosyonel rahatsızlığı olan olgularda disk çapı daha büyük ve süresi daha uzun bulunmuştur.
- Semptom olarak şişlik, olguların hepsinde mevcuttur.
- Her dört olgudan bir tanesinde emosyonel rahatsızlık olması, jinekomastinin önemini vurgulamaktadır.
- Jinekomastili olgularda, VKİ daha yüksek, serbest testosteron ve serbest androjen indeksi daha düşük bulunmuştur.
- Jinekomastili olgularda, evreler arası geçişte SHBG düzeyleri arasında anlamlı azalma olmaması, pubertal jinekomasti etiyopatogenezindeki önemini göstermektedir.
- Jinekomasti etiyopatogenezinde, VKİ'nin artışı riski arttıran bir faktör olarak bulunurken; FAI'nin artışı jinekomasti riskini azaltan bir faktör olarak bulunmuştur.

- Jinekomastili olgularda PSA; FAI, serbest testosteron, Tanner evresi, testosteron, LH ve estradiol ile anlamlı pozitif korelasyon gösterirken; E_2 /Testosteron ile anlamlı negatif korelasyon göstermiştir. Kontrol grubunda ise; aynı parametreler ile anlamlı pozitif korelasyon gösterirken; E_2 /Testosteron ve SHBG ile anlamlı negatif korelasyon göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Derman O. Pubertal jinekomasti. In: Kale G, Kutluk T (ed), Katkı Pediatri Dergisi, Ankara, 2000; 21 (6): 788-801.
2. Öcal G. Pubertal jinekomasti. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (Ed), Pediatrik Endokrinoloji (1.Baskı). Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları, Ankara, 1: 2003; 177-181.
3. Büyükgebiz A. Gecikmiş puberte ve diğer pubertal sorunlar. In: Günöz H, Öcal G, Yordam, N, Kurtoğlu S (Ed), Pediatrik Endokrinoloji (1.Baskı). Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları, Ankara, 1: 2003; 189-210.
4. Hatun Ş, Babaoğlu K. Pubertal jinekomasti. Sted 2001; 10(8): 288-289.
5. Ercan G. Pubertal jinekomasti. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Adolesan Sağlığı Sempozyum Dizisi No: 43. Mart 2005; 115-119.
6. Ercan G. Pubertal fizyolojisi. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Adolesan Sağlığı Sempozyum Dizisi No: 43. Mart 2005; 115-119.
7. Nydick M, Bustos J, Dale JH, Rawson RW. Gynecomastia in adolescent boys. JAMA 1961; 178: 449-454.
8. 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: 123-126.
9. Neyzi O, Alp H, Yalçındag A, ve ark. Sexual maturation in Turkish boys. Ann Hum Biol. 1971; 2: 251-259.
10. Braunstein G, Matur R. Gynecomastia: Pathomechanisms and treatment strategy. Hormon Research. 1997; 48: 95-102.
11. Braunstein G. Gynecomastia. N Engl J Med. 1993; 490-495.

12. Braunstein G. Diagnosis and treatment of gynecomastia. *Hosp Pract.* 1993; 37-46.
13. Braunstein G. Aromatase and gynecomastia. *Endocrine-Related Cancer* 1999; 6: 315-324.
14. Ismail A, Barth J. Endocrinology of gynecomastia. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 596-607.
15. Mahoney CP. Adolescent gynecomastia differential diagnosis and management. *Pediatr Clin North Am.* 1990; 37(6): 1389-1405.
16. Türkbay D. Pubertal jinekomasti ile serum seks hormonları arasındaki ilişkinin araştırılması. Uzmanlık Tezi - 1996 Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D.
17. Hernanz F, Luzuriga, Tomas MC, Garijo MF. İdiopathic prepubertal gynecomastia. *Cir pediatr.* 1989; 2(2):79-85.
18. Papsidero LD, Kuriyama M, Wang MC, et al. Prostate antigen. A marker for human prostate epithelial cells. *J Natl Cancer Inst.* 66: 37-42.
19. Cohen P, Graves HCB, Peehl DM, et al. Prostate-specific antigen (PSA) is an insülin-like growth faktor binding protein-3 protease found in seminal plasma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 75: 1046-1053.
20. Seamons B. Reference intervals for prostate-specific antigen. *Clin Chem.* 1998; 34: 1366-1367.
21. Chan DW, Bruzek DJ, Oesterling JF, Rock RC, Walsh PC. Prostate-specific antigen as a marker for prostatic cancer: A monoclonal and a policlonal immunoassay compared. *Clin Chem.* 1987; 33: 1916-1920.
22. Liedtke RJ, Batjer JD. Measurement of prostate-specific antigen by radyoimmunoassay. *Clin Chem.* 1989; 30: 649-652.

23. Lindstedt G, Jacobsson A, Lundberg PA, et al. Determination of prostate-specific antigen in serum by immunoradiometric assay. *Clin Chem.* 1990; 36: 53-58.
24. Vihko P, Kurkela R, Ramberg J, Pelkonen I, Vihko R. Time resolved immunofluorometric assay of human prostate-specific antigen . *Clin Chem.* 1990; 36: 92-95.
25. Vieira J, Nishida S, Pereira A, Arraes RF, Verresch ITN. Serum levels of prostate-specific antigen in normal boys throughout puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 78(5): 1185-1187.
26. Kim M, Gupta M, Travers S, Rogers DG, Lente V, Faiman C. Serum prostate specific antigen, sex hormone binding globulin and free androgen index as markers of pubertal development in boys. *Clin Endocrinol.* 1999; 50: 203-210.
27. Kuhn JM, Roca R, Laudat MH, et al. Studies on the treatment of idiopathic gynecomastia with percutaneous dihydrotestosterone heptanoate. *J Pediatr.* 1986; 109: 144-49.
28. Eberle A, Sparrow J, Keenan B. Treatment of persistent pubertal gynecomastia with dihydrotestosterone heptanoate. *J Pediatr.* 1986; 109(1): 144-149.
29. Villalpando S, Mondragon L, Barron C, et al. Role of testosterone and dihydrotestosterone in spontaneous gynecomastia of adolescent. *Arch Androl.* 1992; 28: 171-176.
30. Jones D, Davison D, Holt S, Coptcoat JM, Surtees P. A comparison of danazol and placebo in the treatment of adult idiopathic gynecomastia: Results of a prospective study in 55 patients. *Ann R Coll Surg Engl.* 1990; 72: 296-298.
31. Daniels I, Layer G. How should gynecomastia be managed? *ANZ J Surg.* 2003; 73: 213-216.
32. Plourde P, Kulin H, Santner S. Clomifene in the treatment of the adolescent gynecomastia. *Am J Dis Child* 1983; 137: 1080-1083.

33. Stepanas AV, Burnet RB, Harding PE, et al. Clomiphene in the treatment of pubertal gynecomastia: A preliminary report. *J Pediatr*. 1977; 90: 651-653.
34. Parker L, Gray D, Levin E. Treatment of gynecomastia with tamoxifen: A double-blind crossover study. *Metabolism*. 1986; 35(8): 705-708.
35. Khan H, Rampaul R, Blamey R. Management of physiological gynecomastia with tamoxifen. *Breast* 2004; 13: 61-65.
36. Derman O, Kanbur N. Effect of tamoxifen on sex hormone binding globulin in adolescents with pubertal gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 17(8): 1015-1019.
37. Derman O, Kanbur N, Kutluk T. Tamoxifen treatment for pubertal gynecomastia. *Int J Adolesc Med Health*. 2003; 15(4): 359-363.
38. Alagaratnam T. Idiopathic gynecomastia treated with tamoxifen: A preliminary report. *Clin Ther*. 1987; 9(5): 483-487.
39. Novoa F, Boronat M, Carillo A, et al. Effects of tamoxifen on lipid profile and coagulation parameters in male patients with pubertal gynecomastia. *Horm Res*. 2002; 57: 187-191.
40. Spijkstra J, Spinder T, Gooren L, Kessel H. Divergent effects of the antiestrogen Tamoxifen and of estrogens on luteinizing hormone (LH) pulse frequency, but not on basal LH levels and LH pulse amplitude in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988; 66(2): 355-360.
41. Lawrence S, Faught K, Vethamuthu J, et al. Beneficial effects of raloxifene and tamoxifen in treatment of pubertal gynecomastia. *J Pediatr* 2004; 145: 71-76.
42. Mcdermot M, Hofeldt F, Kidd G. Tamoxifen therapy for painful idiopathic gynecomastia. *South Med J*. 1990; 83(11): 1283-1285.
43. Zachman M, Eiholzer U, Muritano M, et al. Treatment of pubertal gynecomastia with testolactone. *Acta Endocrinol suppl (copenh)*. 1986; 279: 218-26.

44. Seralini G, Moslemi S. Aromatase inhibitors: Past present and future. *Mol Cell Endocrinol.* 2001;178: 117-131.
45. Bowers S, Nathan M, Pearlman W, et al. Post-effective management of gynecomastia. *Am J Surg.* 1998; 176: 638-641.
46. Courtiss EH: Gynecomastia: An analysis of 159 patients and current recommendations for treatment. *Plast Reconstr Surg.* 1987; 79: 740-753.
47. Morselli PG. Pull-through: A new technique for breast reduction in gynecomastia. *Plast Reconstr Surg.* 1996; 97:450-54.
48. Gabra H, Morabito A, Bianchi A, Bowen J. Gynecomasti in the adolescent: A surgically relevant condition. *Eur J Peditr Surg.* 2004; 14: 3-6.
49. Ersek R, Schaeferle M, Beckham HP, Salisbury M. Gynecomastia: A clinical review. *Aesthetic Plast Surg.* 2000; 20(5): 381-386.
50. Fruhstorfer B, Malata C. A systematic approach to the surgical gynecomastia. *Br J Plast Surg.* 2003; 56: 237-246.
51. Ward C, Khalid K. Surgical treatment of grade III gynecomastia. *Ann R Coll Surg Engl.* 1989; 71: 226-228.
52. Watt KW, Lee PJ, M Tim kulu T, Chan WP, Loor R. Human prostate-specific antigen: structural and functional similarity with serine proteases. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986; 83: 3166-3170.
53. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate-specific antigen is a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med.*1987; 317. 909-918.
54. Armbruster DA. Prostate-specific antigen: biochemistry, analytical methods and clinical application. *Clin Chem.* 1993; 39: 181-195.
55. Goldfarb DA, Stien BS, Shamszdeh M, Petersen OR. Age-related changes in tissue levels of prostatic acid phosphatase and prostate-specific antigen. *J Urol.* 1986; 136: 1266-1269.

56. Culig Z, Hobish A, Cronaure MV, et al. Androgen receptor activation in prostatic tumor cell lines by insulin-like growth factor-I, keratinocyte growth factor and epidermal growth factor. *Cancer Research*. 1994; 54: 5474-5478.
57. Gore J, Rajfer J. Rising PSA during testosterone replacement therapy. *Rev Urol*. 2004; 6(6): 41-43.
58. Graves H. Nonprostatic source of prostate specific antigen: A steroid hormone-dependent phenomenon? *Clin Chem*. 1995; 41(1): 7-9.
59. Graves HCB. Prostate-specific antigen comes of age in diagnosis and management of prostate cancer. *Clin Chem*. 1992; 38: 1930-1932.
60. Graves HCB, Wehner N, Stamey TA. Ultrasensitive radioimmunoassay for prostate-specific antigen. *Clin Chem*. 1992; 38: 735-742.
61. Vessella RL, Noteboomj, Lange PH. Evaluation of the Abbott IMx automated immunoassay of prostate-specific antigen. *Clin Chem*. 1992; 38: 2044-2054.
62. Robles JM, Morell AR, De Mateos JA, Rosello AS. Clinical behavior prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase: A comparative study. *Int J Biol Markers*. 1989; 4: 87-94.
63. Wu FCW, Brown DC, Butler GE, Killnar CJH. Patterns of pulsatile luteinizing hormone secretion before and during the on set of puberty in boys: A study using ultrasensitive, time-resolved immunofluometric assay. *Pediatr Res*. 1990; 31: 535-539.
64. Wu FCW, Brown DC, Butler GE, Stirling HF, Kilnar CJH. Early morning plasma testosterone is an accurate predictor of imminent pubertal development in prepubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993; 76: 26-31.
65. Kulin HE. Editorial: puberty when? *J Clin Endocrinol Metab*. 1993; 76: 24-25.

66. Yu H, Diamandis E. Measurement of serum prostate specific antigen levels in women and in prostatectomized men with an ultrasensitive immunassay technique. *J Urol*. 1995; 153: 1004-1008.
67. Yu H, Diamandis E. Ultrasensitive time-resolved immunofluorometric assay of prostate specific antigen in serum and preliminary clinical studies. *Clin Chem*. 1993; 39(10): 2108-2114.
68. Biro F, Lacky A, Huster G, Morrison J. Hormonal studies and physical maturation in adolescent gynecomastia. *J Pediatr* . 1990; 116: 450- 455.
69. Pensler J, Silverman B, Sanghavi J, et al. Estrogen and progesterone receptors in gynecomastia. *Plast Reconstr Surg*. 2000; 106(5): 1011-1013.
70. Ersöz H, Önde M, Terekeci H, Kurtoğlu S, Tor H. Cause of gynecomastia in young adult males and factors associated with idiopathic gynecomastia. *Int J Androl* 2002; 25: 312-316.
71. 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(3): 492-499.
72. Lee K, Chua D, Cheah J. Estrogen and progesterone receptors in men with bilateral or unilateral pubertal macromastia. *Clin Endocrinol*. 1990; 32: 101-105.
73. DüNDAR B, DüNDAR N, ERCİ T, BOBER E, BÜYÜKGEBİZ A. Leptin levels in boys with pubertal gynecomastia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005; 18: 929-934.
74. Gıwercman 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(6): 2253- 2259.
75. 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: 4119-4123.

EK-1

PUBERTAL JİNEKOMASTİDE FAI-PSA İLİŞKİSİ
ÇALIŞMA GRUBU:

Hasta no:

Başvuru tarihi:

Adı-soyadı:

Dosya no:

Adres:

Telefon:

cep tel:

Sağlık güvencesi:

Doğum tarihi:

Yaş:

VA:

Boy:

İA:

%İA:

BMI:

Tanner evresi:

PK:

TV:

PSL:

Kemik yaşı:

Öyküde özellik:Şikayeti: şişlik Hassasiyet Ağrı Emosyonel rahatsızlık Kanser endişesi

Başlama zamanı:

Süresi:

İlaç hikayesi:

Aile hikayesi:

Kronik hastalık:

Puberte başlangıcı:

Fizik muayene:

Disk çapı:

sağ:

sol:

BFT:

KCFT:

LH:

FSH:

ESTRADIOL:

TESTOSTERON:

SERBEST TESTOSTERON:

SHBG:

FAI:

PSA:

SERBEST PSA:

TFT:

 β -hCG:DHEA-SO₄:

PROLAKTİN:

EK-2

**PUBERTAL JİNEKOMASTİDE FAI-PSA İLİŞKİSİ
KONTROL GRUBU:****Hasta no:****Başvuru tarihi:****Adı-soyadı:****Dosya no:****Adres:****Telefon:****cep tel:****Sağlık güvencesi:****Doğum tarihi:****Yaş:****VA:****Boy:****İA:****%İA:****BMI:****Tanner evresi:****PK:****TV:****PSL:****Kemik yaşı:****Öyküde özellik:****İlaç hikayesi:****Aile hikayesi:****Kronik hastalık:****Puberte başlangıcı:****Fizik muayene:****BFT:****KCFT:****LH:****FSH:****ESTRADIÖL:****TESTOSTERON:****SERBEST TESTOSTERON:****SHBG:****FAI:****PSA:****SERBEST PSA:**

EK-3

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

Jinekomasti, erkek meme dokusundaki büyümedir. Ergenliğe bağlı gelişen jinekomasti, 2-3 yıl içerisinde kendiliğinden gerileyen iyi huylu sık rastlanan bir durumdur. Öncelikle altta yatan başka bir hastalığa bağlı gelişen jinekomastilerden ayırtililmesi gerekmektedir. Ergenlik jinekomastisinde başlıca yaklaşım ergenin psikolojik olarak desteklenmesidir. Ancak bazı durumlarda medikal tedavi gerekmektedir.

Bölümümüze başvuran ergenlerimizi, ergenlik dönemi ve jinekomasti açısından değerlendiriyoruz. Bu değerlendirme ergenlerimizin genel sistemik fizik muayenesi, vücut ölçümleri, biyokimyasal belirleyicilerin ve hormonal düzeylerin kanda ölçümü ve ergenin kemik yaşını belirleyecek sol el bilek grafisinden oluşmaktadır.

Değerlendirme sonucunda ergenlik gelişiminde yetersizlik görülen veya jinekomasti saptanan ergenlerimize, gerekli görülürse medikal tedavi desteği verilmesi amaçlanmıştır.


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

Velisi

Kendisi

EK-4

Meme gelişimi



Evre 1- Prepubertal

Evre 2- Memenin ve papillanın büyümesi

Evre 3- Areola ve meme dokusunda büyüme devam eder

Evre 4- Areola ve papilla meme dokusu üzerinde ikinci bir çıkıntı oluşturur

Evre 5- Areola geriye çekilerek meme kitlesine katılır

Pubik kıllanma Evre 2

Pubik kıllanma Evre 3

Pubik kıllanma Evre 4

Pubik kıllanma Evre 5

Kızlarda pubik kıllanmanın evreleri

Evre 1. Kıllanma yoktur. (Preadölesan dönem)

Evre 2. Labialar üzerinde, seyrek ,düz veya hafif kıvrık , hafif pigmente kıllar vardır.

Evre 3. Labialar üzerinden biraz daha mons pubise doğru ve orta hatta yayılmıştır. Kıllar daha koyu renkte , daha sık ve kıvrıktır.

Evre 4. Erişkin tipi kıllanmaya yakındır. Ters bir üçgen alana yayılmıştır. Üçgenin tabanını mons pubis üzerinde horizontal bir hat meydana getirir. Kıllar bacakların iç kısmına atlamamıştır.

Evre 5. Erişkin tipi kıllanmadır. Evre 4' teki bulgulara ilave olarak kıllar bacakların iç kısmına da yayılmıştır.

Kızlarda meme gelişiminin evreleri

Evre 1. Meme gelişimi başlamamıştır. (Preadölesan dönem)

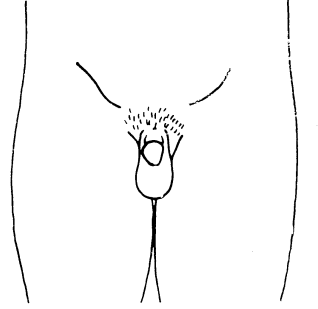
Evre 2. Areola altında tomurcuklanma şeklinde büyüme başlar.

Evre 3. Areola ve meme dokusu büyür.

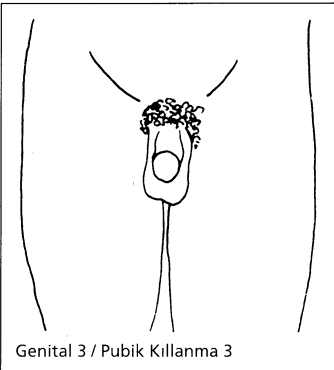
Evre 4. Areola ve meme başı, meme dokusunun üzerinde ikinci bir çıkıntı oluşturur.

Evre 5. Meme dokusu daha büyümüştür. Areola geriye çekilir, meme kitlesine katılır sadece meme başı çıkıntı oluşturur.

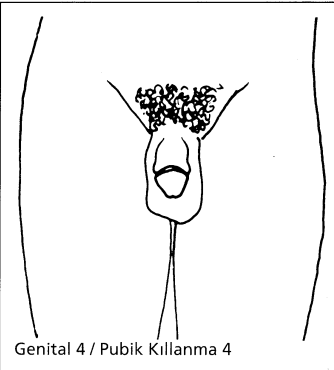
Genital ve Pubik Kılınma Evreleri



Genital 2 / Pubik Kılınma 2



Genital 3 / Pubik Kılınma 3



Genital 4 / Pubik Kılınma 4



Genital 5 / Pubik Kılınma 5

Erkeklerde pubik kılınmanın evreleri

- Evre 1.** Pubik kılınma yoktur. (Preadölesan dönem)
Evre 2. Penis tabanında seyrek, düz veya hafif kıvrık, hafif pigmente kıllar vardır.
Evre 3. Kıllar pubise doğru yayılır, daha koyu renkte, daha sık ve kıvrıktır.
Evre 4. Erişkin tipi kılınmaya yakındır. Kıllar bacağın iç kısmına atlamamıştır.
Evre 5. Erişkin tipi kılınmadır. Evre 4' teki bulgulara ilave olarak kıllar bacağın iç kısmına da yayılmıştır.

Erkeklerde penis ve testislerin gelişimi

- Evre 1.** Penis, skrotum ve testislerde büyüme başlamamıştır. (Preadölesan dönem)
Evre 2. Skrotum ve testislerde büyüme başlar. Skrotum cilt rengi koyulaşır. Peniste henüz büyüme yoktur.
Evre 3. Penis uzamaya ve kalınlaşmaya başlar, skrotum ve testisler büyümeye devam eder.
Evre 4. Glansın büyümesi ve kalınlaşması ile penisin büyüklüğü artar, skrotum cildi daha da koyulaşır.
Evre 5. Testisler, skrotum ve penis erişkin erkek boyutundadır.

Uzatılmış Penis Boyu

Pubo-penil cilt bileşkesinden glans ucuna kadar ölçülür. (Schonfeld and Beebe, *J. of Urology* 48, 759-777, 1942).

