

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

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Oya ERCAN

**PUBERTAL JİNEKOMASTİLİ OLGULARIN
OKSOLOJİK VE ENDOKRİNOLOJİK AÇIDAN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

İ.Halil DEMİR

İstanbul 2007

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
GENEL BİLGİLER.....	6-20
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	21
BULGULAR.....	22-23
TABLolar VE GRAFİKLER.....	24-29
TARTIŞMA.....	30-33
SONUÇLAR.....	34
ÖZET.....	35-36
KAYNAKLAR.....	37-42

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimime büyük katkıları olan başta Anabilim Dalı başkanlarımız Prof. Dr. Nil Arısoy, Prof. Dr. Yıldız Camcıoğlu, Prof. Dr. Haluk Çokuğraş olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma, tezimin her aşamasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm değerli tez danışmanım Prof. Dr. Oya Ercan'a, asistanlık sürem boyunca her zaman yanımda olan Doç. Dr. Özgür Kasapçopur'a, istatistiklerin yapılmasında yardımları olan Doç. Dr. Ethem Erginöz'e, dört yıllık süreç içinde beraber çalıştığım tüm asistan, uzman, hemşire ve laborant arkadaşlarıma, daima yardımımıza koşan sekreterlerimize ve yardımcı personelimize, her zaman yanımda oldukları ve yardımları için sevgili dostlarım Dr. Süheyla Ocak ve Dr. Barış Ekici'ye ve başta eşim olmak üzere tüm aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr.İ.Halil Demir

KISALTMALAR

ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
DHEA	Dihidroepiandrostenedion
DHEA-S	Dihidroepiandrostenedion-sülfat
DHT	Dihidrotestosteron
E₁	Estron
E₂	Estradiol
E₂/T	Estradiolün Testosterona Oranı
FSH	Folikül Stimüle Edici Hormon
G	Genital Gelişim Evresi
GABA	Gamaamino Bütirik Asit
GnRH	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
hCG	İnsan Koryonik Gonadotropin
LH	Luteinizan Hormon
NMDA	N-Metil D-Aspartat
PKE	Pubik kıllanma Evresi
PRL	Prolaktin
SHBG	Seks Hormonu Bağlayan Globulin
sT	Serbest Testosteron
SPSS	Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı
T	Testosteron
TEBG	Testosteron Estrojen Bağlayan Globulin
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
ZBH	Zirve Büyüme Hızı

GİRİŞ ve AMAÇ

Jinekomasti erkeklerde meme dokusunun glanduler kısmının konsantrik büyümesidir. Pubertal jinekomasti sağlıklı adolesan erkek çocuklarda yaygın olarak görülür ve fizyolojik bir olay olarak kabul edilir. Sıklığı % 4 ile % 69 arasında bildirilmiştir. Genellikle orta pubertede ve en sık 13-14 yaş civarında gözlenir(1).

Pubertal jinekomasti gelişiminin fizyopatolojisi net olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Puberte sırasında estrogen ve androjenler arasında oluşan dengesizliğin jinekomastiye yol açtığı düşünülmektedir(2,3). Ancak bu durum bütün jinekomastili olgularda gösterilememiştir(4,5). Ayrıca meme dokusunun estrogenlere duyarlılığının artması da nedenler arasında gösterilmiştir(6). Obezitede artmış yağ dokusunun aromatzasyon ile androjenlerin estrogenlere dönüşümünü arttırarak jinekomastinin belirgin olmasına yol açtığı bilinmektedir. Ayrıca obezlerde obez olmayanlara göre jinekomastinin boyutunun daha fazla ve gerileme süresinin daha uzun olduğu saptanmıştır(7).

Biz de bu çalışmada pubertal jinekomastili olguların oksolojik özelliklerini ve jinekomasti gelişimine yol açabilecek olası hormonal faktörleri araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Erkek Çocuklarda Puberte

Adolesan dönemi fiziksel, hormonal, ruhsal ve sosyal olarak çocukluktan yetişkinliğe geçiş sürecidir. Puberte terimi bu geçişteki nöroendokrin ve fiziksel değişiklikleri kapsamakta, çocuk giderek fertil bir yetişkin durumuna gelmektedir. Pubertede oluşan majör fiziksel değişiklikler sekonder cinsel özelliklerin belirginleşmesi, vücut yağ dağılımının değişimi, iskelet gelişiminde hızlanma ve boy uzamasında sıçrama, giderek epifizlerin kapanması ve nihai yetişkin boya ulaşma, spermatogenezisin başlamasıdır(8).

Sağlıklı erkeklerde puberte 9 yaşından sonra herhangi bir zamanda başlayabildiği gibi çocuk 14 yaşa kadar infantil kalabilir. Puberte başlangıç yaşı cinsiyet, ırk, yaşam koşulları ve yüzyılın eğilimi gibi etkenlere bağlı olarak değişebilmektedir(9). Ağır malnütrisyon, kronik sistemik hastalıklar, ağır fiziksel aktiviteler ve ruhsal gerilimler ise pubertede gecikmeye neden olmaktadır.

Siyah ırkta beyaz ırka göre puberte bulguları daha erken görülmekte yine benzer sosyoekonomik koşullara sahip Akdeniz ülkelerinde diğer Avrupa ülkelerine göre puberte bulguları daha erken yaşlarda izlenebilmektedir (10,11).

Dünyada özellikle Avrupa ve ABD 'deki gözlemler düzelen sosyoekonomik koşullara paralellik göstermek üzere, puberte başlangıç yaşının son 150 yıl içinde erkene kaydığını vurgulamakta ve bu durum yüzyılın eğilimi olarak adlandırılmaktadır (11,12).

Hormonal İletişim ve Nöroendokrin Özellikler

Hipotalamus, hipofiz ve gonadlar puberte öncesinden cinsel olgunluk elde edilinceye kadar geçen süre içerisinde aktiftirler ve etkileşim içindedirler. Pubertenin başlamasında hipotalamusun rolü yarım yüzyıl önce gösterilmiş ancak Hipotalamik Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH) bulunana kadar rolü tam anlaşılamamıştır(13).

GnRH

GnRH hipotalamustan salgılanan, hipofizer gonadotropinler; Luteinizan Hormon (LH) ve Folikül Stimüle Edici Hormon (FSH) salınımını sağlayan peptid yapıda bir hormondur. Pubertenin başlayabilmesi için hipotalamusun medio-lateral bazal kesiminde yerleşen GnRH nöronlarından epizodik salınım gereklidir(14).Yenidoğan döneminde puberte düzeyinde aktif olan Hipotalamus-Hipofiz-Gonad eksenin puberte başlangıcına kadar baskılayıcı sistemlerin etkisiyle sessiz kalmakta daha sonra uyarıcı sistemlerin etkisiyle aktifleşmektedir(15,16). Juvenil faz olarak kabul edilen 4-9 yaşlar arasında gonad

hormonlarının oluşturduğu negatif geri denetim ve daha da önemlisi santral baskılayıcı mekanizmalar ile puberte baskı altında tutulmaktadır. Prepubertal dönemde GnRH salınımını kontrol eden başlıca baskılayıcı sistemi gamaamino-bütirik asit (GABA) ve reseptörleri oluşturmaktadır. İntrakranyal basınç artışı veya tümöre bağlı santral sinir sistemi hasarı bu inhibisyonu ortadan kaldırarak erken puberteye neden olabilmektedir(17). Glutamat ise GnRH salgılanmasını kontrol eden başlıca uyarıcı aminoasittir. Yine N-metil-D-aspartat (NMDA) da glutamat reseptörlerine etki ederek uyarıcı etki gösterir. Norepinefrin ve nöropeptid Y de pubertede uyarıcı etki gösterirler. Nöropeptid Y yüksek konsantrasyonlarda ise baskılayıcı etki gösterir. Glutamat ve NMDA seksüel olarak immatür hayvanlara verildiğinde GnRH salınımının arttığı ve erken puberteye girdikleri gözlenmiştir(18).

Puberte başlangıcında gonad hormonlarına karşı negatif geri denetim duyarlılığı azalmakla birlikte en önemli değişim inhibitör sistemlerin etkinliğinin azalıp, uyarıcı sistemlerin etkin duruma gelmesidir(17).

Gonadotropinler

Hipofizden salgılanan LH ve FSH glikoprotein yapıda hormonlardır(9). GnRH salınımına yanıt olarak hipofizin ön lobundan salgılanırlar. Cinsiyet steroidlerinin negatif geri denetim etkisiyle hipotalamik ve hipofizer düzeyde salgılanmaları azalır. Pubertenin klinik olarak başlamasından 1-2 yıl önce bu hormonlar belirgin hale gelmeye başlar ve nokturnal LH pulsarı gözlenir. Luteinizan hormonun nokturnal pulsarı frekans olarak artmaya devam eder ve klinik puberteye yaklaşıldığında amplitüdü de artar. Uykuya dalarken 5-10 mIU/ml ye ulaşan ani yükselmeler olur, uyanırken 5 mIU/ml nin altındadır. Puberte sırasında LH'nin nicelik yanında nitelik olarak biyoaktivite/immunreaktivite oranı artar. Luteinize hormon, testisteki Leydig hücrelerinin olgunlaşmasını ve androjen sentezini artırır. FSH ise spermatogenezin başlamasını ve ilerlemesini sağlar. FSH düzeyleri erken puberte sırasında yetişkin düzeyine ulaşırken, LH düzeyleri puberte boyunca yükselmeye devam eder(19). Erkeklerde Sertoli hücrelerinden salgılanan glikoprotein yapıda bir hormon olan inhibin B, FSH salınımını inhibe eder(15).

Androjenler

Erkeklerde testosteron(T) ve bunun ürünü olan dihidrotestosteron (DHT) önemli cinsiyet steroidleridir. Ayrıca sürrenal kökenli dihidroepiandrostenedion (DHEA), ve bunun sülfat formu DHEA/S ve androstenedion diğer androjenik steroidlerdir(8). Fetusun erkek yönünde farklılaşması , pubertede ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişimi ve fertilitate testisin işlevleridir. Bu işlevleri testiste Leydig hücreleri ve seminifer tübüllerdir görür. Leydig

hücreleri LH etkisi ile olgunlaşarak androjenleri yapar. Testosteronun sentez hızı ve salınımı LH'nin etkisi altındadır. Puberte sırasında Leydig hücrelerinin sayısı, büyüklüğü ve testosteron yapma yeteneği artar. Testosteron bir dizi enzimatik reaksiyonla kolesterodan sentezlenir. Testosteron dolaşıma verildikten sonra seks hormon bağlayıcı globuline (SHBG) bağlanır. Etkin olan şekli serbest formudur. Hücreye girdikten sonra 5 α redüktaz ile testosterondan 2.5 kat daha potent dihidrotestosterona dönüşür. Bir kısmı ise aromataz enzimi ile estrojene dönüşür. Testosteron intrauterin dönemde Wolffian yapıların (epididim, vas deferens, vesika seminalis gibi) ve beynin, DHT ise ürogenital sinüs ve dış genitelyaların gelişiminden sorumludur. Pubertede özellikle erkek tipi vücut yapısının oluşmasını sağlayan testosteron düzeyi puberte öncesi ile yetişkin dönem arasında ortalama 20-30 kat artış gösterir. DHT ise pubertede ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişimi ve erkek tipi kıllanmayı yönlendirir(20,21).

Androjenler kas gelişimini sağlar, karaciğerde enzimatik aktiviteyi ve hemoglobin sentezini artırır, ayrıca aromatzasyon ile östrojene dönüşerek epifizyal plaktaki kemik matürasyonunu sağlarlar(9).

Puberte gelişiminde rol oynayan bir diğer etken ise adrenal bezin pubertesi olarak adlandırılan ve biyokimyasal olarak serum DHEA ve DHEA/S artışıyla karakterize adrenarştır. Bu durum HHG aksın etkinleşmesinden yaklaşık 2 sene önce olur ve adrenokortikotropik hormona (ACTH) adrenal sekretuar yanıtın değişmesi sonucunda olduğu düşünülmektedir(17).

Büyüme hormonu ve İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF)

Cinsiyet steroidlerinin uyarısıyla pubertede büyüme hormonu sekresyonu artar. Bu uyarıcı etkiyi estrogen ve estrojene aromatize olan testosteron gösterir. Puberte öncesi döneme göre büyüme hormonunun doruk amplitüdları artarken sıklığı değişmez.

.Büyüme hormonunun boy uzamasında, epifizyal kıkırdığın gelişimi ile karbonhidrat, lipid ve mineral metabolizması üzerine önemli görevleri vardır. Pubertal dönemde büyüme hormonu artışına yanıt olarak IGF-1 düzeyi de yükselir. Büyüme hormonu epifizyal kıkırdak üzerine olan etkilerini hem direkt hem de IGF-1 aracılığıyla sağlar (22). Ayrıca IGF-1 in memelilerde Leydig hücre fonksiyonlarının düzenlenmesi ve spermatogenezde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (23)

Leptin

Başlıca yağ dokusu tarafından sentezlenen ve salgılanan leptin, hipotalamustaki reseptörlerine etki ederek enerji alımı ve harcanması arasındaki dengeyi düzenleyerek bir tür antiobezite faktörü olarak işlev görür. Ayrıca metabolizmanın düzenlenmesi,

hematopoez, osteogenez, angiogenez, imm n te ve sempatik sinir sinistemi aktivasyonu gibi pek çok metabolik ve nöroendokrin olayda önemli rolü olduğu gösterilen leptin, pubertal gelişimde de önemli rol oynamaktadır(24). Protein yapıda olan ve diurnal salınım gösteren leptinin eksikliğinde sıçanlarda pubertenin başlamadığı, leptin verildiğinde ise pubertenin başladığı gözlenmiş  yrıca normal sıçanlara leptin verildiğinde pubertenin hızlandığı gösterilmiştir(25). İnsanlarda leptinin düşük seviyelerinin veya diurnal ritminin bozulmasının hipotalamik hipogonadizm ile sonuçlandığı gözlenmiştir(26). Etkisini nöropeptid Y üzerinden gösterdiği düşünülen leptinin hipotalamustan GnRH, hipofizden FSH, LH ve prolaktin salınımını uyardığı, gonadotropin ve cinsiyet steroidi sentezini ve salgılanmasını arttırdığı da saptanmıştır(27).

Pubertal Erkeklerde Cinsel Gelişme

Erkeklerde ikincil cinsel gelişme testis ve penis büyümesi ile birlikte pubik kıllanmayı içerir. Erkeklerde testis boyutlarındaki büyüme pubertenin ilk bulgusudur. Testis hacminin 4 ml (uzun çapın 2.5 cm) olması pubertal gelişimin ilk kanıtıdır. Testis hacmini ölçmek için Prader tarafından geliştirilen, hacimleri bilinen, ipe dizilmiş elipsoidlerden oluşan Prader Orşidometresi kullanılır(8). Erkek  ocuklarda cinsel evrelendirme, genital gelişim ve pubik kıllanma olarak Tanner-Marshall yöntemine (Tablo I) göre yapılmaktadır(28). Erkeklerde cinsel gelişme evrelerinin ortalama başlama yaşları Tablo II'de verilmiştir.

Marshall ve Tanner 1969 yılında erkeklerde puberte başlama yaşını ortalama 11.6 ± 0.09 olarak rapor etmişlerdir(28). Ülkemizde yapılan çalışmalarda Bundak ve ark.(29) ile Yenioğlu ve ark.(30) da erkek çocuklarda pubertenin başlangıç yaşını ortalama 11.6 olarak saptamıştır .

Prepubertal dönemde testis başlıca Sertoli hücrelerinden oluşurken yetişkinlerde seminifer tübüllerdeki germ hücrelerinden oluşmaktadır. Seminifer tübüller sıkı okluziv bağlar oluşturarak kan-testis bariyerinin oluşumunu sağlar. Prepubertal dönemde az sayıda olan Leydig hücreleri ise puberte boyunca belirgin hale gelmeye başlar(9). Erişkin dönemde testis hacmi 20 ml veya üzerine çıkar. Penis büyümesi ise testislerin büyümeye başlamasından yaklaşık 12-18 ay sonra gözlenmektedir.

Erkeklerde pubik kıllanma genital gelişimle yakın zamanlı olarak başlar. Türk  ocuklarında ortalama pubik kıllanma başlama yaşı Neyzi ve ark.(31) tarafından 11.8 Yenioğlu ve ark.(30) tarafından ise 12.2 olarak saptanmıştır. Pubik kıllanma evre 2'den

evre 5'e geçiş süresi İngiliz , Amerikan, İsveç ve Türk erkek çocuklarda sırasıyla 1.6, 2.6, 2.7 ve 3.6 yıl bulunmuştur(28,30).

Koltuk altı kıllanma genellikle genital evre 4 iken ortaya çıkmakla birlikte değişkenlik gösterir. Ortaya çıkışı büyüme hızı doruğu ile uygunluk gösterir. Yüz kıllanması ise ortalama 14.9 yaşı civarında ilk olarak üst dudak köşelerinde başlar daha sonra yanaklara ve çeneye yayılır.

Penis büyümesi ile uyumlu olarak seminal veziküller, prostat ve bulboüretal bezler büyür. Spermatogenez 11-15 yaşı arasında histolojik olarak tespit edilebilir. Spermarş pubik kıllanma evre 2-4 arasında iken görülebilir. Kemik yaşı ortalama 13.5 iken spermarş başlar ancak spermelerde yetişkin düzeyde yoğunluk ve motilite kemik yaşı 17'ye ulaşıncaya kadar sağlanır(9).

Tablo I: Erkek çocuklarda cinsel gelişme evreleri (28)

A) Genital gelişim	
Evre 1 (G1)	Penis, skrotum ve testislerde büyüme henüz başlamamıştır.
Evre 2 (G2)	Skrotum ve testislerde büyüme başlamıştır. Skrotum derisi pembeleşip kalınlaşmıştır. Peniste büyüme başlamamıştır veya minimal uzama gözlenebilir.
Evre 3 (G3)	Skrotum ve testislerde daha belirgin büyüme vardır.Penis daha çok boyca uzama şeklinde büyümeye başlamıştır.
Evre 4 (G4)	Skrotum derisi koyu renk almıştır. Skrotum ve testislerde belirgin büyüme, peniste uzama yanında kalınlaşma dikkati çekecek derecededir.
Evre 5 (G5)	Testis ve peniste erişkin boyutları ve şeklinde büyüme gözlenir.
B) Pubik kıllanma	
Evre 1 (PK1)	Pubik kıllanma henüz başlanmamıştır.
Evre 2 (PK2)	Penis kaidesinde seyrek, fazla pigmente olmayan, ince ve düz veya hafifçe kıvrık kılların oluşturduğu kıllanma vardır.
Evre 3 (PK3)	Kıllar daha kalın, koyu renkli ve kıvrımlı hal almaya başlamış ve penis kaidesinden çevreye doğru yayılarak genişlemiştir.
Evre 4 (PK4)	Kıllanma hemen hemen erişkin tipe yakın bir alanda, koyu, kalın ve kıvrımlı kıllardan oluşmuştur. Bu evrede koltuk altı kıllanması, sakal ve bıyık oluşumu da başlamıştır.
Evre 5 (PK5)	Erişkin tipi kıllanmadır. Uyluklara ve geç dönemde yukarıda göbeğe doğru yayılım sonucu tepesi yukarıda tabanı aşağıda üçgen şeklinde kıllanma oluşur.

Tablo II : Erkeklerde cinsel gelişme evrelerinin başlama yaşları(28)

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

Pubertal Erkeklerde Boy Uzaması ve İskelet Olgunlaşması

Pubertedeki en önemli değişimlerden biri hızlı fiziksel büyümedir. Doğumu izleyen ilk iki yıldaki toplam 25-40 cm'lik büyüme puberte başlayıncaya kadar yılda 5 cm'lik bir hızla sürer. Puberte başlangıcında çocukların çoğu yetişkin boylarının % 75-80'ine ulaşır; geri kalan bölüm pubertede tamamlanır(9). Pubertede cins steroidleri ve büyüme hormonu etkisiyle büyüme hızlanır. Pubertede boyca uzama atağı üç dönemde görülür. İlk dönemde lineer büyüme hızı giderek artar, ikinci dönemde büyüme hızı doruğa ulaşır ve bu dönemdeki büyüme atağına “zirve büyüme hızı” (ZBH) adı verilir. Üçüncü dönemde ise büyüme hızı giderek azalarak büyüme tamamlanır. Büyüme piki erkeklerde kızlardan 2 yıl sonra başlar ve ZBH ortalama 13.5 yaş civarında gözlenir. Bu Tanner'e göre G evre 3-4'e uymaktadır(28). Boy uzama atağı ortalama 24-36 ay devam eder ve yıllık uzama ortalama 9.5 cm'e ulaşır (32).

Kemik yaşı fizyolojik matürasyonun göstergesidir. Puberte ile birlikte yeni kemikleşme merkezleri olgunlaşır giderek kemik epifizle birleşir. Kemik yaşının ilerlemesi ve epifizlerin kapanmasında majör rolü estrogen oynar. Erkeklerde kemik yaşı 16 ve yıllık uzama hızı ≤ 1 cm ise nihai boy söz konusudur.

JİNEKOMASTİ

Jinekomasti erkekte memenin glandüler komponentinin proliferasyonuna bağılı olarak bir veya iki memenin konsantrik büyümesi olarak tanımlanmaktadır. Jinekomasti çeşitli nedenlere bağılı olarak yaşamın farklı dönemlerinde ortaya çıkabilir. Jinekomasti sağlıklı adolesan erkek çocuklarda yaygın olarak görülür ve benign bir durumdur . Nadiren altta yatan bir hastalık bulunur . Genellikle başlangıç yaşı 10-12 olup en sık ortaya çıkış yaşı 13-14 'tür(1). Jinekomasti nedeniyle başvuran adolesanların iki açıdan değerlendirilmeleri önemlidir. Birincisi patolojik jinekomasti nedenlerini anamnez , fizik muayene ve laboratuvar testleri yardımıyla dışlamak, diğeri ise pubertal jinekomasti tanısı alan ve tedavi gerektiren hastalara hangi tedavi yönteminin uygun olacağıının belirlenmesidir.

Jinekomasti gelişiminin başlangıç döneminde duktal proliferasyon, epitelyal ve stromal hiperplazi olmaktadır. Bu "florid" dönem olarak adlandırılır ve genelde ilk altı ayı kapsar. Bu dönemde hassasiyet ve ağrı gözlenir .Jinekomasti gelişiminden bir iki yıl sonra ise "fibrotik" dönem olarak isimlendirilen stromal hiyelinizasyon ve duktusların genişlemesi ile karakterize gelişme olur (33).

Jinekomastide subareolar glanduler dokunun oluşturduğu disk, sargı yapılmış ip gibi hissedilir. Sıklıkla göğüslerde ağrı vardır ve palpasyonda hassasiyet saptanır. Psödojinekomasti ise nonglangüler dokuda hacim artışıdır. Derialtı yağ dokusunundaki artışa bağılıdır ve özellikle şişman erkeklerde görülür. Gerçek jinekomastide görülen ağrı ve hassasiyet saptanmaz.

PUBERTAL JİNEKOMASTİ

Sıklığı ve Seyri

Pubertal jinekomasti çoğunlukla orta pubertede (Tanner evre 3-4) gelişir. Çeşitli toplumlarda pubertal jinekomasti sıklığı % 4 ile %69 arasında saptanmıştır (1). Nydick ve ark. (34) 1865 adolesan ile yaptıkları çalışmada jinekomasti sıklığını % 39 olarak bulmuşlar, bu jinekomastili çocukların % 64.6'sının yaşlarının 14-14.5 arasında olduğunu saptamışlardır. Ülkemizde ise Neyzi ve ark. (31) İstanbul'da 1530 adolesanda jinekomasti sıklığını % 7 bulmuşlar ve en sık 14 yaşta gözlendiğini saptamışlardır. Güvenç ve ark. (35) ise Ankara'da yaptıkları çalışmada jinekomasti sıklığını % 34.6 olarak bildirmişlerdir .

Pubertal jinekomasti çocukların % 75'inde iki yıl, % 90'ında üç yıl içinde spontan olarak kaybolur. Bu istatistiklere areola altı disk çapı 0.5 cm kadar ufak jinekomastiler de dahil edilmiştir (34). Ayrıca obez adolesanlarda jinekomastinin olmayanlara göre boyutunun daha fazla ve gerileme süresinin daha uzun olduğu saptanmıştır(7). Kalıcı jinekomasti adolesan erkeklerde %10'dan daha az bir oranda görülmektedir (36).

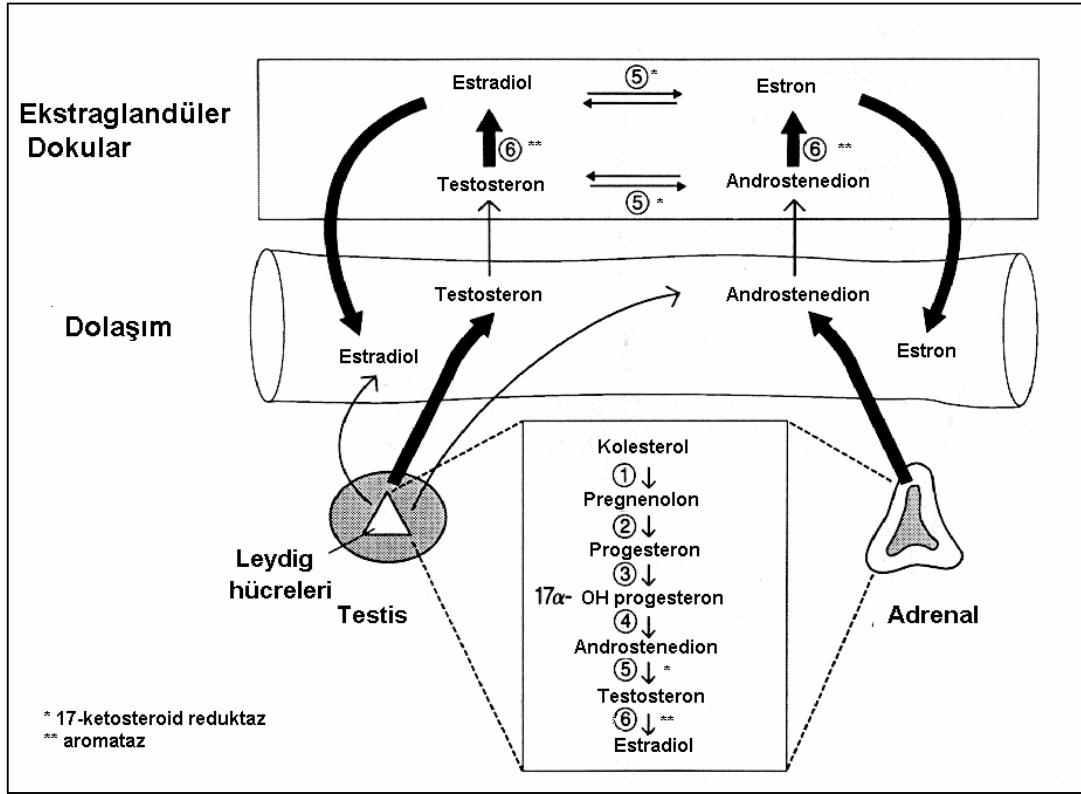
Patogenezi

Androjenler meme gelişimini zayıf olarak baskımlarken estrojenler güçlü bir şekilde uyarır(37). Puberte öncesi dönemde androjenlerin estrojenlere karşı meme dokusunun duyarsızlığını sağladığı düşünülür. Puberte öncesi dönemden yetişkinliğe geçiş sırasında estradiol üç kat artarken testosteron otuz kat artmaktadır. Puberte sırasında testosteron ve estrojen arasında estrojen lehine bağıl bir dengesizlik olduğu saptanmış ancak bu durum bütün jinekomastili olgularda gösterilememiştir(2,3,4,5). Yine androjenlerin estrojenlere dönüşümünde artma, meme dokusunun estrojenlere karşı duyarlılığının artması nedenler arasında gösterilmektedir (1,6). Sonuçta yüksek estrojen düzeyleri, düşük androjen seviyesi veya bunların anormal oranları üzerinde durulmuştur.

Östrojenler memede duktusların proliferasyonunu hızlandırarak jinekomastiye neden olurlar. Jinekomastili olgularda bu değişim artmış gallium-67 sitrat alımı ile gösterilmiştir (38).

Erkeklerde üretilen estradiolün % 85'i ile estronun % 90'ı plazma androjenlerinin aromataz enzimi ile ekstraplanduler çevrimi ile oluşur.(Şekil 2). Bu aromatisasyonun olduğu başlıca dokular karaciğer, kemik, kas, yağ dokusu ve deridir. Jinekomastili hastalarda pubik deri fibroblastlarında aromataz aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. Obezitede ise artmış yağ dokusunun testosteronun östradiole dönüşümünü arttırarak jinekomastinin belirgin olmasına yol açtığı bilinmektedir (39).

Şekil:1 Testosteron Sentezi ve Estradiol – Estron Aromatizasyonu (6)



Patolojik Jinekomasti

Patolojik jinekomasti altta yatan bir hastalığa veya ilaç kullanımına bağlı olarak gelişen meme büyümesidir. Tablo III ve IV'te patolojik jinekomastiye yol açan ilaçlar ve hastalıklar verilmiştir.

İlaçlar ve Alkol

Jinekomastili olguların %20-25 'i ilaç kullanımına bağlıdır. Jinekomastiye yol açan ilaçların sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Östrojen içeren et ve süt ürünlerinin yenmesi, topikal krem ve losyon kullanımı total ve serbest östrojen miktarını arttırarak jinekomastiye yol açar(6).

Tablo III: Jinekomastiye Yol Açan İlaçlar (39)

<u>Kategori</u>	<u>İlaç</u>
► Hormonlar	Androjenler ve Anabolik Steroidler* Koryonik Gonadotropin* Estrojen ve Estrojen Agonistleri*
► Antiandrojenler ve Androjen Sentez İnhibitörleri	Siproteron asetat* Flutamid* Finasterid*
► Antibiotikler	Isoniazid Ketakonazol* Metronidazol Etionamid
► Antiülser ilaçları	Simetidin* Ranitidin Omeprazol
► Kardivasküler ilaçlar	Amiodaron Metildopa Kaptopril Reserpin Digitoksin* Spiranolakton* Enalapril Verapamil
► Psikoaktif ilaçlar	Diazepam Haloperidaol Fenotiazinler
► Kanser Kemoterapi İlaçları	Alkilleyici ajanlar* Vinka alkaloidleri Metotreksat Siklofosfamid
► Uyuşturucular	Eroin Marihuana Amfetaminler Alkol Metadon
► Diğer ilaçlar	Fenitoin Penisillamin Teofilin Domperidon Metoklopramid

* Güçlü ilişki saptanmıştır.

Bazı ilaçlar testosteron sentezini veya etkilerini baskılayarak etki gösterir. Ketokanazol Leydig hücrelerinde steroid hormon sentezini bloke eder, bu etki geri dönüşlüdür. Ayrıca SHBG'ne bağlanarak estrogenin testostere oranını artırır(40). Antineoplastik ajanlar ise Leydig hücreleri üzerine toksik etki göstererek testosteron sentezini kalıcı olarak bozabilir. Spiranolakton ve simetidin testosteron yerine androjen reseptörlerine bağlanarak etki gösterir. Spiranolakton SHBG üzerinden de etki gösterir(41). Bazı ilaçların ise hangi mekanizmayla jinekomastiye yol açtığı hala belirlenememiştir.

Etanol alımı serum testosteron düzeylerini düşürür. Bu etkiyi hem testosteron sentezini baskılayarak hem de testiküler gonadotropin reseptörlerinin sayısının azalmasına yol açarak gösterir. Jinekomasti karaciğer hastalığının olmadığı kronik alkolizmde de görülür(42).

Hastalıklar

Tümörler

Testiküler stromal yapı kaynaklı Leydig ve Sertoli hücreli tümörler ile germinal hücre kaynaklı koryokarsinom, seminom, teratom; östrojen ve insan koryonik gonadotropin (hCG) salgılayarak jinekomastiye yol açabilirler(43). Human koryonik gonadotropin Leydig hücrelerinden androjen sentezini uyarır ve aromatisasyon ile estrogen düzeyleri yükselir. Karaciğer, akciğer, böbrek ve mide karsinomları da ektopik hCG salgılayarak jinekomastiye neden olabilirler(6).

Adrenal tümörler sekrete ettikleri androstenedionun aromatisasyonu ile östrona dönüşerek jinekomastiye yol açarlar. Gabrilove ve ark.(44) feminize edici 52 adrenal tümörlü hastanın %98 inde jinekomasti saptamıştır.

Hipofiz tümörleri özellikle LH salgılayan tümörler jinekomastiye neden olabilir. Prolaktinoma galaktoreye neden olur. Hiperprolaktinematik durumun direkt jinekomastiye yol açmadığı ikincil hipogonadizme yol açarak jinekomasti oluşturduğu düşünülmüştür(45).

Endokrin Bozukluklar

Birincil doğuştan ve kazanılmış hipogonadizme yol açan hastalıklar jinekomastiye neden olabilirler. Konjenital anorşi, Klinefelter sendromu, testosteron sentezindeki kalıtsal enzim bozuklukları hem adrenarş sırasında aromatisasyon ile östrojen düzeylerini yükselterek hem de puberte sırasında LH etkisiyle östrojen üretimini

arttırarak jinekomastiye yol açarlar(39). Klinefelter sendromlu hastaların yarısında jinekomasti gözlenir(46). Testiküler hasara yol açan viral ve granülatöz orşitler ile travma sonucunda da jinekomasti gözlenebilir.

İkincil testiküler yetersizliğe yol açan durumlarda ise LH düzeyleri yükselmez. Bu nedenle jinekomasti daha az görülür.

Konjenital adrenal hiperplazili vakalarda östrojen düzeyleri yükselir. Bununla birlikte adrenal androjenlerin düzeyleri çok daha fazla yükseldiği için jinekomasti gözlenmez. Ancak 11-hidroksilaz eksikliğine bağlı jinekomastili olgular bildirilmiştir(47).

Hipertiroidizmde, %10-40 hastada jinekomasti gelişir(48). Genellikle ötiroidik durumda iken jinekomasti geriler. Hipertiroidizmde, SHBG düzeyleri artar. Testosteronun SHBG'ne estrojen den daha sıkı bağlanması nedeniyle serbest estrojen miktarı artar ve bu durum hipertiroidizmde jinekomastiye yol açabilir.

Ailesel Jinekomasti

Aromataz fazlalığı sendromu nedeniyle jinekomastiye yol açan ailesel olgular rapor edilmiştir. Berkovitz ve ark.(49) aynı aileden beş erkekte erken dönemde (10-11 yaş) jinekomasti geliştiğini bildirmişlerdir. Otozomal dominant geçiş gösterilmekle birlikte genetik olarak farklı geçiş yollarıda düşünülmüştür. Aromatazin yapımı 15q21 kromozomundaki CYP19 geni tarafından sağlanır(39). Bu genin transkripsiyonundaki hatalar sonucunda aromatazin aşırı üretildiği gösterilmiştir. Bu hastalarda yüksek estrojen düzeyleri saptanmış, olguların erken puberteye girdikleri, kemik yaşının ve boy uzamasının hızlandığı ve tedavi verilmeyen olgularda epifizlerin erken kapanması nedeniyle olguların yetişkin dönemde kısa boylu oldukları bildirilmiştir.(50).

Karaciğer Hastalıkları ve Beslenme

Jinekomasti karaciğer hastalıklarında özellikle sirozlu erkeklerin %40'ında görülebilir. Sirozlu hastalarda testislerde atrofi geliştiği gözlenmiş testosteron düzeyleri düşük bulunmuştur. Ayrıca SHBG'nin artması nedeniyle östrojenin testostere oranının artması ve karaciğer hücrelerindeki hasara bağlı olarak östrojenin metabolize edilememesi jinekomasti gelişiminden sorumlu tutulmuştur(51).

Uzamış açlık ve kronik zayıflatıcı hastalıklarda da jinekomasti görülebilir. Bu durumlarda cins hormon düzeyleri azalır. Beslenmenin düzelmesiyle bu hormonların

yapımı artar. Ancak önceden açlık sırasında oluşan karaciğer hasarına bağlı olarak östrojenin yıkımı azalır ve bu durum jinekomastiye sonuçlanabilir(52).

Kronik Böbrek Yetmezliği

Üremi testiküler hasara yol açar. Hemodiyalize giren hastalarda plazma LH düzeylerinde yükselme, testosteronda ise azalma saptanmıştır. Bu LH yüksekliği hem testiküler yetersizliğe bağlı olarak hem de gonadotropinlerin metabolik klirensinde azalma sonucu gerçekleşir. Sonuçta estrojenin testosterona oranındaki artış jinekomastiye yol açar. Zamd ve ark.(53) 78 kronik hemodiyaliz hastasının % 17.9'unda jinekomasti gözlemlenmiştir.

Tablo IV:Jinekomastiye Yol Açan Hastalıklar (39)

Endokrin Bozukluklar	
► <u>Birincil Gonadal Yetersizlik (Doğuştan)</u> Anorşi Klinefelter Sendromu Hermafroditizm Testosteron Sentez Bozuklukları Androjen Reseptör Defektleri	► <u>Birincil Gonadal Yetersizlik (Kazanılmış)</u> Viral orşit Travma Granülamatöz Has.
► İkincil Gonadal Yetersizlik ► Hipertiroidizm ► Adrenal Hiperplazi ► Primer Aromataz Fazlalığı	
Tümörler	Kronik Hastalıklar
Sertoli hücreli tm Sex Kord tm Leydig hücreli tm Testiküler germ hücreli tm Koryokarsinom Mide karsinomu Adrenokortikal tm Akciğer karsinomu Karaciğer karsinomu Böbrek karsinomu	Siroz Kronik Böbrek Yetmezliği HIV

Ayırıcı Tanı

Klinik Özellikler

Jinekomastili hastada aile hikayesi sorgulanmalı, kronik hastalık ve ilaç kullanım öyküsü varlığı araştırılmalıdır.

Öncelikle pubertal jinekomasti yağ dokusu artışına bağlı psödojinekomastiden ayırt edilmelidir. Jinekomasti tek taraflı ise nörofibrom, lipom, lenfanjiom gibi tümöral oluşumlar açısından değerlendirilmelidir. Bu oluşumlar jinekomastinin aksine eksantrik yerleşim olma eğilimi gösterirler. Bu yaş grubunda meme kanseri ayırıcı tanıda yer almaz. Jinekomastinin meme kanserine yatkınlığa yol açmadığı düşünülmekle birlikte Klinefelter sendromlu jinekomasti olgularında meme kanseri riski 20 kat fazladır(46).

Fizik muayenede kronik karaciğer hastalığı, hipertiroidizm ve yetersiz virilizasyon bulguları araştırılmalı, testisler değerlendirilmeli ve batında adrenal kitle varlığı araştırılmalıdır.

Laboratuvar Testleri

Kronik hastalık düşünülen hastalarda karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyonları gözden geçirilmelidir. Altta yatan hastalık tespit edilemeyen yeni başlangıçlı olgularla, izleminde jinekomastisi belirginleşen olgularda estradiol(E_2), testosteron, luteinizan hormon, prolaktin(Prl) ve hCG düzeyleri incelenmelidir. Serum estradiol düzeyleri yüksek olgularda testisler ve karın ultrasonografi ve tomografi ile görüntülenmelidir. Açıklanamayan yüksek hCG düzeyi bulunduğunda ise hCG salgılayan tümör açısından ek olarak akciğer grafisi ve manyetik rezonans ile beyin görüntülenmesi de gerekir.

Tedavi

Pubertal jinekomastili olguların büyük çoğunluğu kendiliğinden 2 yıl içinde geriler. Bununla birlikte jinekomastinin gerilemediği veya psikolojik açıdan rahatsız ve sosyal yaşamı etkilenen olgularda, psikoterapi ve/veya medikal tedavi gerekebilir(54). Medikal tedavinin jinekomastinin proliferatif fazında (florid dönem) daha etkin olduğu düşünülmektedir(6)

Pubertal jinekomastide kullanılan ilaçlar ile ilgili tartışmalar hala devam etmektedir. Tedavide androjenler, antiöstrojenler ve aromataz inhibitörleri denenmiştir.

Androjen tedavisinde, dermal veya intramuskuler dihidrotestosteron ve danazol kullanılmıştır. Dihidrotestosteron testosteron gibi aromatize olmaz ve meme oluşumunu inhibe eder. Dermal dihidrotestosteron kullanımı ile 40 olgunun %75'inde tam veya kısmi gerileme izlenmiş ve yan etki bildirilmemiştir(55). İntramuskuler dihidrotestosteron heptanoat kullanılan 4 olguluk bir grupta meme dokusunun %67 ile %78 arasında küçüldüğü saptanmıştır(56). Sentetik steroid danazol, hipofizden gonadotropin salınımını baskılar. Daniels ve ark. (57) danazol tedavisinin etkinliğini % 81 olarak bildirmişlerdir. Jones ve ark.(58) plasebo kontrollü çalışmada jinekomastili %75 olguda gerileme saptamış ancak danazol alan grupta belirgin kilo artışı olduğu gözlenmiştir.

Tamoksifen, raloksifen ve klomifen sitrat estrogen reseptör antagonisti olarak antiestrogenik etki gösterirler. Khan ve ark.(59) tamoksifen kullandıkları jinekomastili olguların % 84 'ünde gerileme sağlamışlar ve yan etki görülmediğini bildirmişlerdir. Tamoksifen ile danazolün etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmada tamoksifen %78 tam gerileme sağlarken danazol % 40 gerileme sağlamıştır. Ancak tamoksifen ile yüksek relaps bildirilmiştir(60). Raloksifen menapoz sonrası kadınlarda osteoporozun engellenmesi için kullanılan steroid olmayan estrogen reseptör antagonistidir. Sarah ve ark.(61) pubertal jinekomastili olgularda tamoksifen ile raloksifenin etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmada, meme dokusunda anlamlı küçülmeyi raloksifen ile %86 tamoksifen ile % 41 olarak bildirmişlerdir. Klomifen sitrat ise jinekomasti tedavisinde denenmiş ve kullanılan vakaların yarısında etkili olduğu gözlenmiştir(62).

Jinekomasti tedavisinde kullanılan aromataz inhibitörleri testolakton ve anastrozoldur. Zachmann ve ark.(63) 22 pubertal jinekomastili olguda testolakton kullanmış ve meme dokusunda belirgin küçülme sağlanmış ve yan etki görülmediği saptanmıştır.

Diğer aromataz inhibitörü anastrozöl ise Plourde ve ark.(64) plasebo kontrollü çalışmada, 80 pubertal jinekomastili olguda etkin bulmamışlardır.

Pubertal jinekomastide cerrahi tedavi dirençli jinekomastisi olan ve puberteyi tamamlamış veya tamamlamak üzere olan olgularda düşünülmelidir(1). Estrojen androjen dengesizliği puberte tamamlanmadan devam edebileceğinden tekrarlama riski nedeniyle bu dönemde cerrahi müdahale önerilmemektedir. Cerrahi olarak eksizyon ve liposuction yöntemleri kullanılabilir(65). Ayrıca liposuction ile birlikte subkutan mastektomi uygulanan hastalarda hem başarılı sonuçlar elde edilmiş hem de kozmetik açıdan iyi bir görünüm sağlanmıştır(66).

OLGULAR VE YÖNTEM

Olgular

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğinde 2000-2007 yılları arasında jinekomasti tanısıyla izlenen hastalar çalışmaya alındı. Sağlıklı kontrol gurubunu 2005-2006 yılları arasında genel çocuk polikliniğine rutin sağlık kontrollerine gelen ve jinekomastisi olmayan, yaş ve puberte evresi bakımından çalışma grubuna benzer adolesanlar oluşturdu.

Araştırmadan çıkarılma ölçütleri

1. Pubertal jinekomasti ön tanısı alıp rutin tetkikleri tamamlamayan hastalar,
2. Patolojik jinekomasti tanısı alan hastalar,
3. Puberte bulguları göstermeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Yöntem

Hastalar bu dönemde aynı Çocuk Endokrinolojisi Uzmanı tarafından poliklinikte görülmüş ve jinekomasti tanısı fizik bakıyla konulmuştur. Çalışmada hastaların dosyalarından yaşı, boyu , ağırlığı ve puberte evreleri kaydedildi. Boy ve kilo bir üst santimetre ve kilograma tamamlandı. Vücut kitle indeksi ağırlığın (kg), boyun (m) karesine oranı olarak hesaplandı.

Vücut kitle indeksi = Ağırlık / boy² (67)

Hormon analizleri

FSH, LH, PRL, E2, T ve serbest testosteron(sT) düzeyleri Cerrahpaşa Merkez Biyokimya Laboratuvarında elektrokemilüminesans yöntemi ile Immulite 2000 cihazında DPC (diagnostic products corporation) marka kitler kullanılarak çalışıldı. Veriler, RIA star counter marka gama sayıcıda okundu. Estradiol düzeylerinde 10 pg/ml'den küçük değerler çalışma yöntemi gereği olarak 10 pg/ml'ye eş kabul edildi.

İstatistiksel analizler

Çalışmadan elde veriler SPSS programında çalışıldı. Ortalamaların karşılaştırılmasında student-T ve Mann Whitney U ve ki-kare testleri kullanıldı. Testosteron, sT, E2 ve E2/T değerleri için değişim katsayısı %20'den büyük olduğu için Non-parametrik karşılaştırma testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak tanımlandı.

Çalışma, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalında Ocak 2000 ile Aralık 2006 tarihleri arasında pubertal jinekomasti tanısı alan 38 erkek (Çalışma Grubu) dahil edildi. Kontrol grubunu ise Aralık 2005 ile Aralık 2006 arasında rutin sağlık kontrolü amacıyla genel çocuk polikliniğine başvuran ve jinekomasti saptanmayan, yaş ve puberte evresi bakımından çalışma grubuna benzer sağlıklı 21 erkek adolesan oluşturdu. Çalışma grubu ile kontrol grubundaki olguların oksolojik özellikleri ve hormon düzeyleri Tablo V ve VI'da verildi.

Jinekomastili grubunun yaş ortalaması $13,4 \pm 1,5$ ve kontrol grubunun yaş ortalaması ise $13,8 \pm 1,1$ olarak bulundu. İki grubun yaş ortalamaları arasında anlamlı fark yoktu. Olguların yaş gruplarına göre dağılımı Grafik 1'de verildi.

Olguların boy ortalaması incelendiğinde jinekomastili grubunun boy ortalaması $155,8 \pm 10,5$ cm ve kontrol grubunun boy ortalaması ise $157 \pm 8,4$ cm olarak bulundu. İki grubun boy ortalamaları arasında anlamlı fark yoktu.

Çalışma grubunun ağırlık ortalaması $52 \pm 10,5$ kg, kontrol grubunun ağırlık ortalaması ise $51,7 \pm 10,9$ kg idi. İki grup arasında ağırlık ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmadı.

İki grubun vücut kitle indeksleri karşılaştırıldığında jinekomastili grubun ortalaması $21,3 \pm 3$ kontrol grubunun ki ise $20,9 \pm 2,6$ olarak bulundu. Grupların vki ortalamaları arasında anlamlı fark yoktu. Olguların vücut kitle indeks ortalamaları ve standart sapmaları Grafik 2'de verildi.

Jinekomastili grup ile kontrol grubunun ortalama yaş,boy, ağırlık, vücut kitle indeksleri ve "p" değerleri Tablo VII'te verildi.

Jinekomastili gruptaki olguların pubik kıllanma evrelerinin sıklık sırasına göre dağılımı; 14 hastada (%37) evre 3, 12 hastanın (%32) evre 4, 11 hasta (%28) evre 2 ve 1 hasta (% 3) idi. Kontrol grubunun ise 8'i (%38) pubik evre 3, 8'i (%38) pubik evre 2, 4'ü(%20) ise evre 4 ve 1 hastada (% 4) evre 5 olarak bulundu. Gruplar arasında pubik kıllanma evreleri sıklığı bakımından fark yoktu($p>0.05$). Her iki gruptaki olguların pubik kıllanma evrelerine göre dağılımı Grafik 3'te verilmiştir.

Jinekomasti saptadığımız 38 hastanın 14'ünde (%37) meme gelişimi tek taraflı 24'ünde (%63) ise iki taraflı idi(Grafik 4). Tek taraflı jinekomastisi olan hastaların 8'i (%21) sağ 6'sı (%16) sol memede saptandı.

Grupların hormon düzeyleri karşılaştırıldığında çalışma grubunun FSH ortalaması $2,7 \pm 1,3$ mIU/ml iken kontrol grubunun ortalaması $3,6 \pm 2,33$ mIU/ml bulundu. İki grup arasında fark yoktu.

Luteinizan hormon düzeyleri incelendiğinde jinekomastili grubun ortalaması $2,4 \pm 1,4$ mIU/ml iken kontrol grubunun ortalaması $2,6 \pm 1,4$ mIU/ml bulundu. İki grup arasında fark yoktu.

Grupların prolaktin ortalamaları karşılaştırıldığında çalışma grubunun ortalaması $9,1 \pm 4,4$ ng/ml iken kontrol grubunun ortalaması $9 \pm 5,3$ ng/ml bulundu. İki grup arasında fark yoktu.

Jinekomastili grubunun testosteron düzey ortalaması $186,9 \pm 178,2$ ng/ml iken kontrol grubunun ortalaması $248,7 \pm 350$ ng/ml idi. İki grup arasında fark saptanmadı. Serbest testosteron ortalamaları çalışma grubunda $4,3 \pm 3,7$ pg/ml, kontrol grubunda $6,8 \pm 10,6$ pg/ml bulundu. Gruplar arasında fark yoktu.

İki grubun estradiol düzey ortalamaları karşılaştırıldığında jinekomastili grubun estradiol düzey ortalaması $29,2 \pm 16,9$ pg/ml iken kontrol grubunun ortalaması $15,5 \pm 8,4$ pg/ml bulundu. Çalışma grubunun estradiol düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulundu (**p = 0,00**). Grupların estradiol düzey dağılımları Grafik 5'te verildi.

Jinekomastili grubun estradiol/testosteron oranı ortalaması $0,36 \pm 0,41$ iken kontrol grubunun ortalaması $0,28 \pm 0,38$ idi. İki grup arasında fark saptanmadı. Grupların estradiol/testosteron oran dağılımları Grafik 6'da verildi.

Jinekomastili grup ile kontrol grubunun ortalama hormon düzeyleri ve "p" değeri Tablo VIII'da verildi.

Tablo V : Jinekomastili Olguların Oksolojik Özellikleri ve Hormon Sonuçları

	Yaş (yıl)	Boy (cm)	Ağırlık (kg)	VKi ¹ (kg/m ²)	PKE ²	FSH ³ (mIU/ml)	LH ⁴ (mIU/ml)	PRL ⁵ (ng/ml)	T ⁶ (ng/ml)	sT ⁷ (pg/ml)	E ₂ ⁸ (pg/ml)	E ₂ /T ⁹
1	10,6	149	36	16,2	2	2,6	3,12	8,3	23	0,66	18	0,78
2	10,6	138	39	20,5	2	2,8	1,41	21	62	1,3	46	0,74
3	11	151	56	24,5	2	2,79	1,2	10,6	89	2,7	18,9	0,21
4	11,4	157	60	24,3	2	2,01	0,9	6,32	57	1,5	20	0,35
5	11,6	159	60	23,8	2	3,8	2,2	14,8	108	1,52	42,3	0,39
6	11,7	136	36	19,5	3	1,75	1,36	4,9	10	0,66	18,5	1,85
7	11,9	161	56	21,6	2	1,06	4,8	4,12	36	1,6	30,2	0,84
8	11,9	146	40	18,7	2	2,9	1,32	6,4	27	0,8	16,4	0,61
9	11,9	143	39	19,1	2	0,9	1,5	8,4	59	1,9	10*	0,17
10	12	150	44,5	19,7	2	2,43	1,64	5,11	34	1,4	14,9	0,44
11	12	139	36	18,6	2	3,1	2	5,6	36	1,4	14	0,39
12	12,9	152	43,5	18,8	3	2,94	5,8	9,06	470	13,3	42,8	0,09
13	12,9	163	61	23,2	4	5,46	1,8	7,54	270	8,3	87,4	0,32
14	13	138	51,2	26,8	3	2,41	4,12	6,2	48	2,12	14,4	0,3
15	13	161	59	22,7	3	2,53	2,36	10,6	93	1,38	22	0,24
16	13,11	164	69	25,7	4	3,3	1,62	14,3	164	8,5	13,7	0,08
17	13,3	164	45,5	17,7	3	2,34	3,64	4,8	39	1,9	18,78	0,48
18	13,3	162	50	19,1	3	2,65	1,4	7,82	212	3,6	52,6	0,25
19	13,4	154	66	27,8	3	2,06	7,36	10,6	207	4,3	76,6	0,37
20	13,5	142	47,5	23,9	3	2,52	1,64	3,82	44	1,96	24,2	0,55
21	13,5	177	69	22,04	3	4,12	3,61	6,18	94	2,6	28,3	0,3
22	13,6	161	68	26,2	4	2,6	1,5	4,2	83	2,47	12,8	0,15
23	13,6	157	61	24,7	4	2,3	1,8	10,4	520	6,9	39,8	0,08
24	13,8	144	41	19,8	3	0,72	1,4	16,3	56	1,6	22	0,39
25	13,9	168	60	21,2	3	1,48	1,59	9,3	190	5,2	18	0,09
26	13,9	168	68	24,1	3	3,72	1,7	5	218	6,3	24	0,11
27	14,2	155	43	18,1	3	4,14	1,06	18,7	181	2,7	20	0,11
28	14,2	151	48	21,05	4	1,73	1,8	18,9	481	8,4	22,8	0,05
29	14,3	150	46	20,4	2	1,22	0,58	5,62	13	0,7	24,2	1,86
30	14,6	151	49	21,4	4	4,2	3,2	7,6	102	2,8	38	0,37
31	14,6	166	61	22,1	3	1,38	2,88	11,1	563	2,2	43	0,08
32	14,8	173	69	23,07	4	6,02	4,06	12,7	376	10,1	16,2	0,04
33	15	155	50	20,8	4	3,86	2,9	13,5	466	9,7	21,5	0,05
34	15	155	47,5	19,7	4	1,8	0,88	8	182	2,4	33,1	0,18
35	15,9	165	55	20,5	5	5,16	3,32	5,6	196	9,3	41	0,21
36	16	154	39	16,4	4	2,43	2,95	7,08	448	11,7	39,2	0,09
37	16,3	170	60	20,5	4	3,8	2,74	5,2	210	4,7	41	0,2
38	16,4	170	45,5	15,7	4	0,65	2,5	11,2	638	12	22,8	0,04

- 1- Vücut Kitle İndeksi
2- Pubik Kılınma Evresi
3- Folikül Stimüle Edici Hormon
4- Luteinizan Hormon
5- Prolaktin

- 6- Testosteron
7- Serbest Testosteron
8- Estradiol
9- Estradiol'ün Testosteron'a Oranı

* < 10 pg/ml

Tablo VI : Kontrol Grubunun Oksolojik Özellikleri ve Hormon Sonuçları

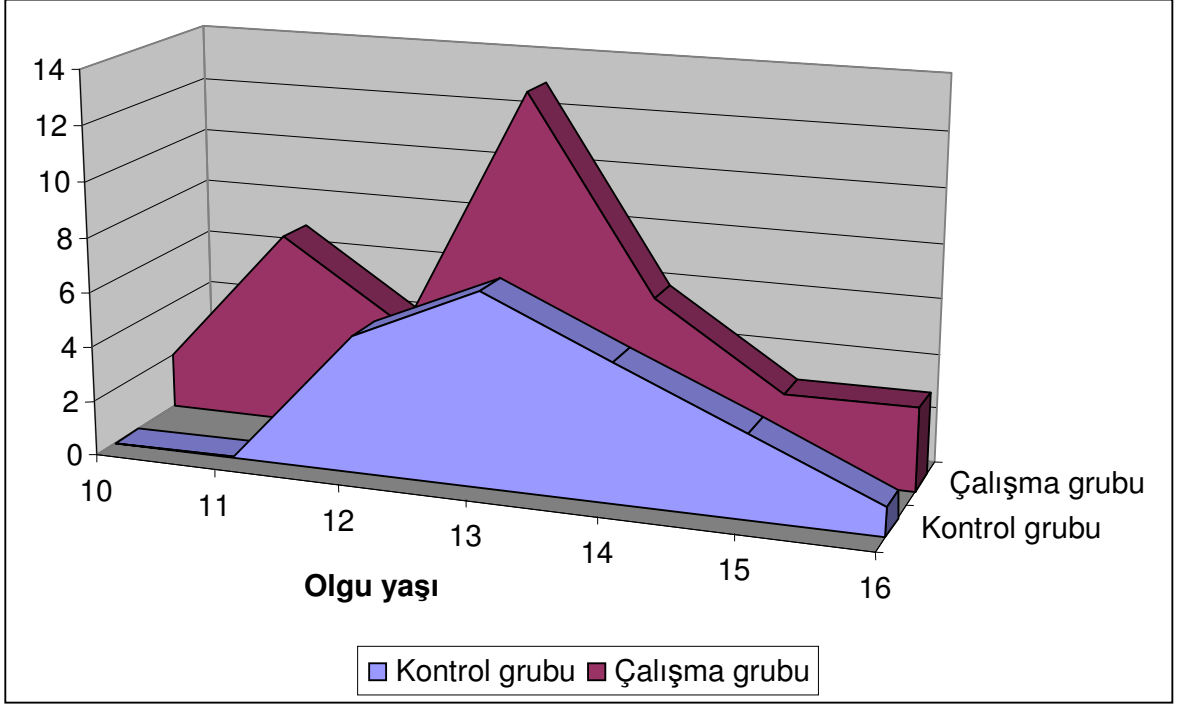
	Yaş (yıl)	Boy (cm)	Ağırlık (kg)	VKi ¹ (kg/m ²)	PKE ²	FSH ³ (mIU/ml)	LH ⁴ (mIU/ml)	PRL ⁵ (ng/ml)	T ⁶ (ng/ml)	sT ⁷ (pg/ml)	E ₂ ⁸ (pg/ml)	E ₂ /T ⁹
1	12,3	146	40	18,7	2	3,44	4	26,5	18	1,2	10*	0,55
2	12,6	156	47	19,5	2	2,77	1,15	4,27	133	9,4	10*	0,07
3	12,6	148	44	20	2	3,27	4	10,5	10	0,7	10*	1
4	12,6	145	43	20,4	2	1,16	0,53	3,75	24,9	1,3	10*	0,4
5	12,9	150	46	20,4	2	3,26	2,42	8,77	62,7	1,7	10*	0,15
6	13	175	88	29,3	2	3,95	4,23	15,9	287	3,7	27,6	0,09
7	13	157	45	18,2	3	9,2	5,1	6,7	89	1,1	18,8	0,2
8	13	151	45	19,7	2	1,83	1,69	5,5	48	1,3	10*	0,2
9	13	144	46	22,2	2	2,59	1,34	10,8	10	0,5	10*	1
10	13,4	151	48	21,3	3	2,12	3,22	8,16	104	2,1	10*	0,09
11	13,6	159	50	19,8	3	1,42	2,1	6,27	411	32	10*	0,02
12	13,6	163	55	21,4	3	2,77	1,34	7,32	269	5,1	10*	0,03
13	14	162	52	19,8	3	8,89	2,44	9,7	353	5	10*	0,02
14	14	163	67	25,2	3	2,97	0,75	3,56	312	2,3	10*	0,03
15	14,5	161	56	21,6	4	2,29	2,11	4,18	233	3,1	21	0,09
16	14,6	171	57	19,6	4	3,53	5,08	7,71	420	11,4	25	0,05
17	14,6	154	48	20,2	3	7,5	3,65	8,9	102	2,1	25,4	0,24
18	15	160	58	22,6	4	2,03	1,51	7,95	1543	39,4	22,3	0,01
19	15,3	168	62	21,9	4	3,82	2,64	11,2	732	17,6	16	0,02
20	15,6	155	49	20,4	3	6,23	4,1	16,5	28,8	1,3	39,7	1,39
21	16	157	40	16,2	5	1,52	1,55	5,76	32,9	0,4	10*	0,3

- 1- Vücut Kitle İndeksi
2- Pubik Kılınma Evresi
3- Folikül Stimüle Edici Hormon
4- Luteinizan Hormon
5- Prolaktin

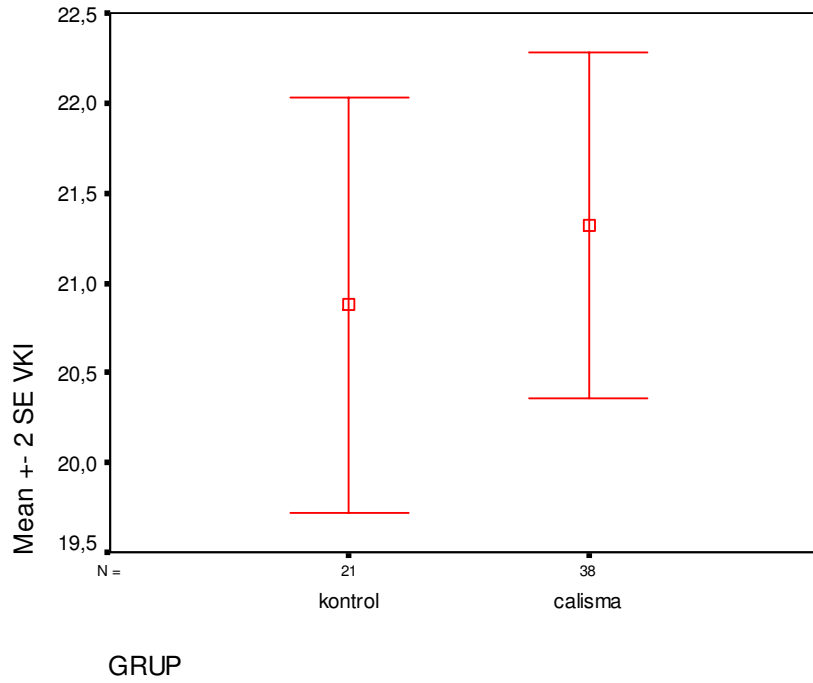
- 6- Testosteron
7- Serbest Testosteron
8- Estradiol
9- Estradiol'ün Testosteron'a Oranı

* < 10 pg/ml

Grafik 1: Olguların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı



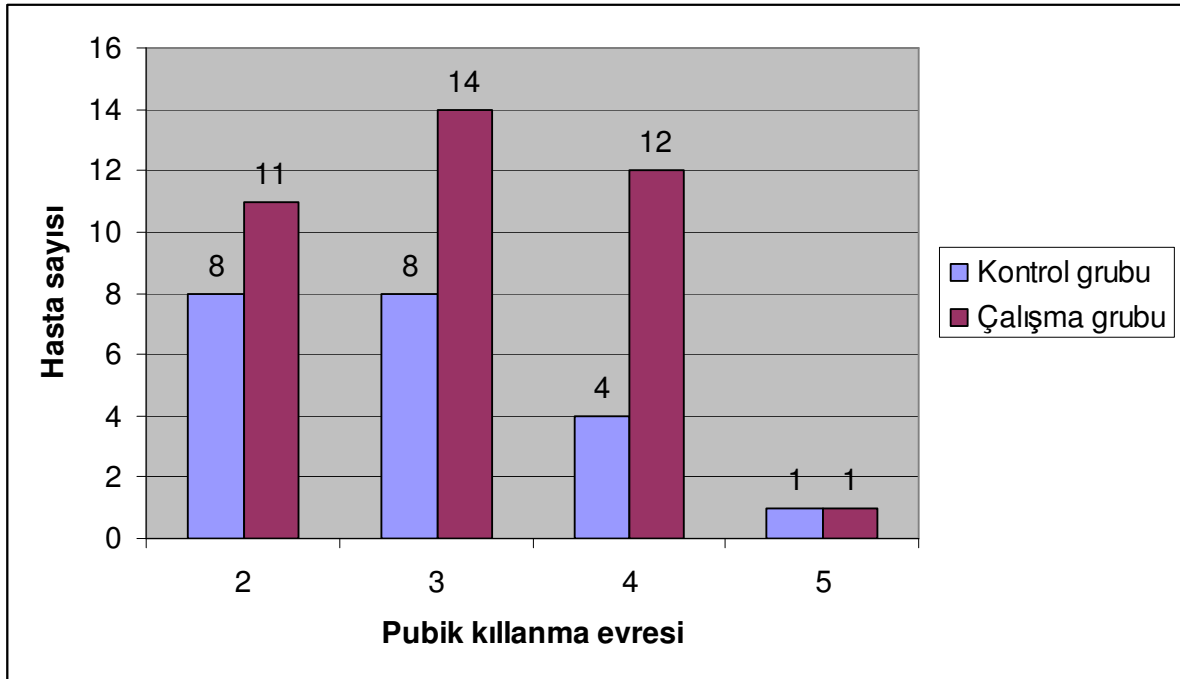
Grafik 2 : Olguların vücut kitle indeksi ortalamaları ve Standart Sapmaları



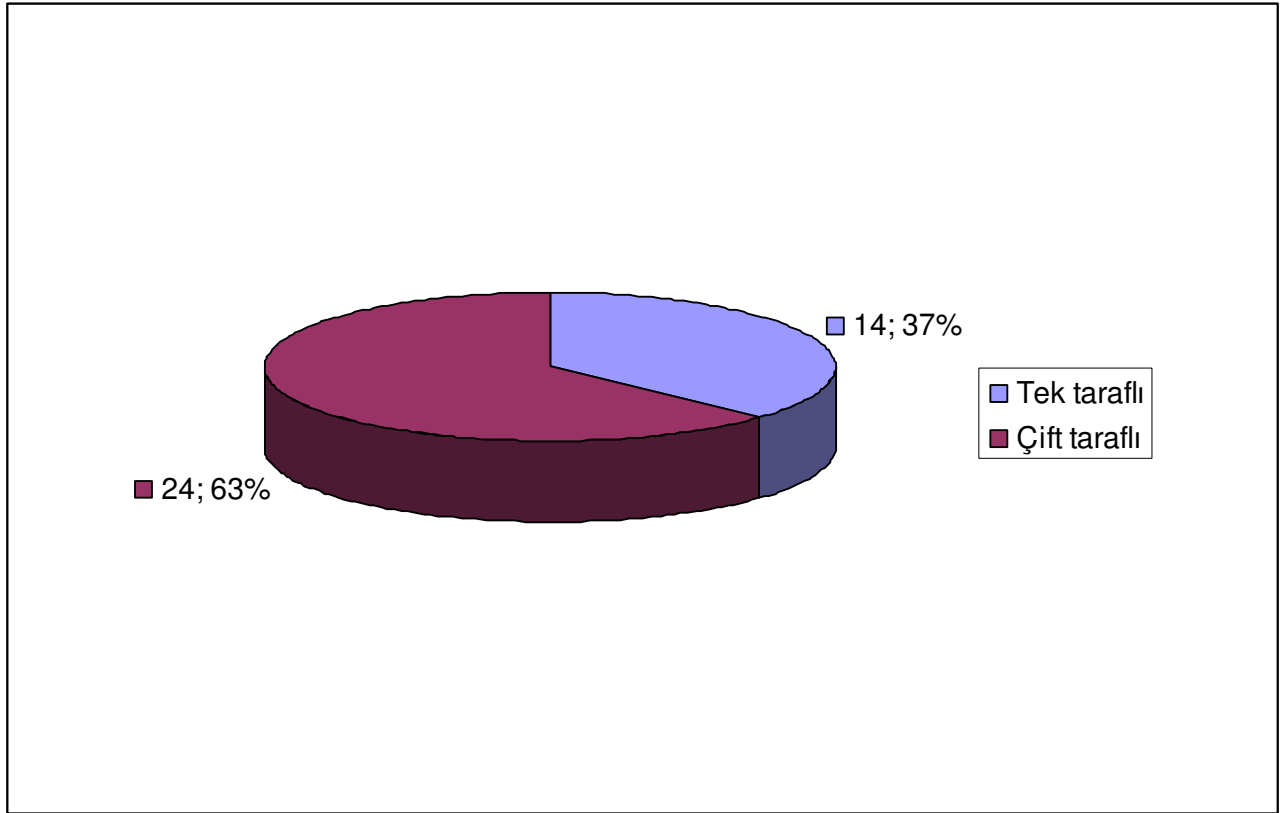
Tablo VII : Olguların Yaş, Boy, Ağırlık ve Vücut Kitle İndeksi (VKİ) Ortalamaları

Parametreler	Jinekomasti grubu N= 38	Kontrol grubu N = 21	P
Yaş ortalaması (yıl)	13,38 $\pm$ 1,1	13,77 $\pm$ 1,5	0,310
Boy ortalaması (cm)	155,76 $\pm$ 10,5	156,95 $\pm$ 8,4	0,657
Ağırlık ortalaması (kg)	51,97 $\pm$ 10,5	51,71 $\pm$ 10,9	0,928
VKİ ortalaması (kg/m ²)	21,31 $\pm$ 2,9	20,87 $\pm$ 2,6	0,575

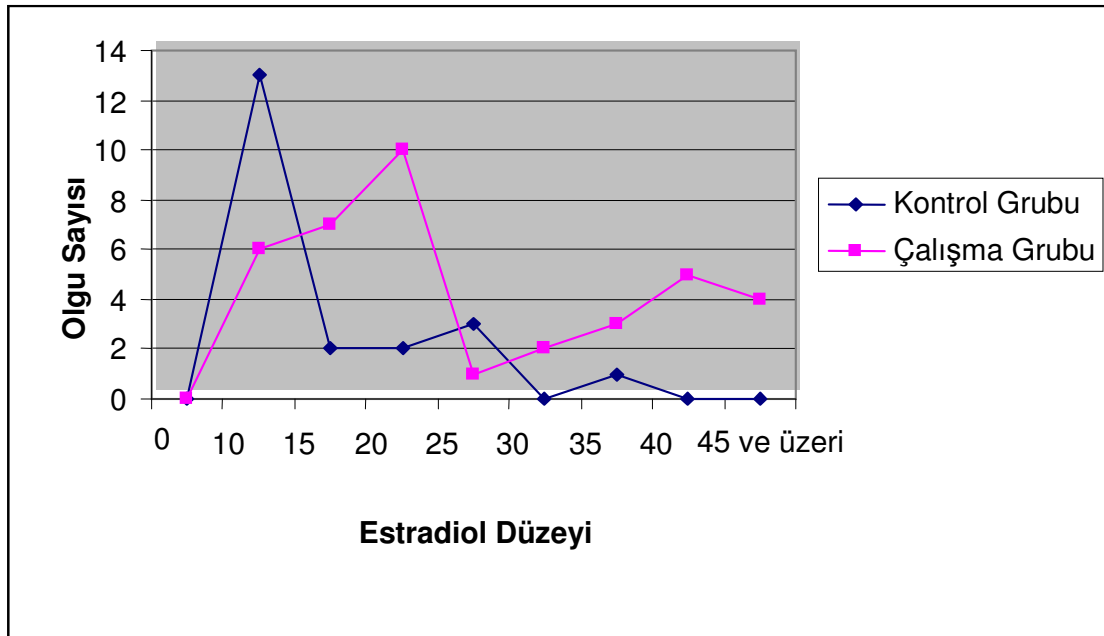
Grafik 3 : Olguların Pubik Kılınma Evrelerine Göre Dağılımı



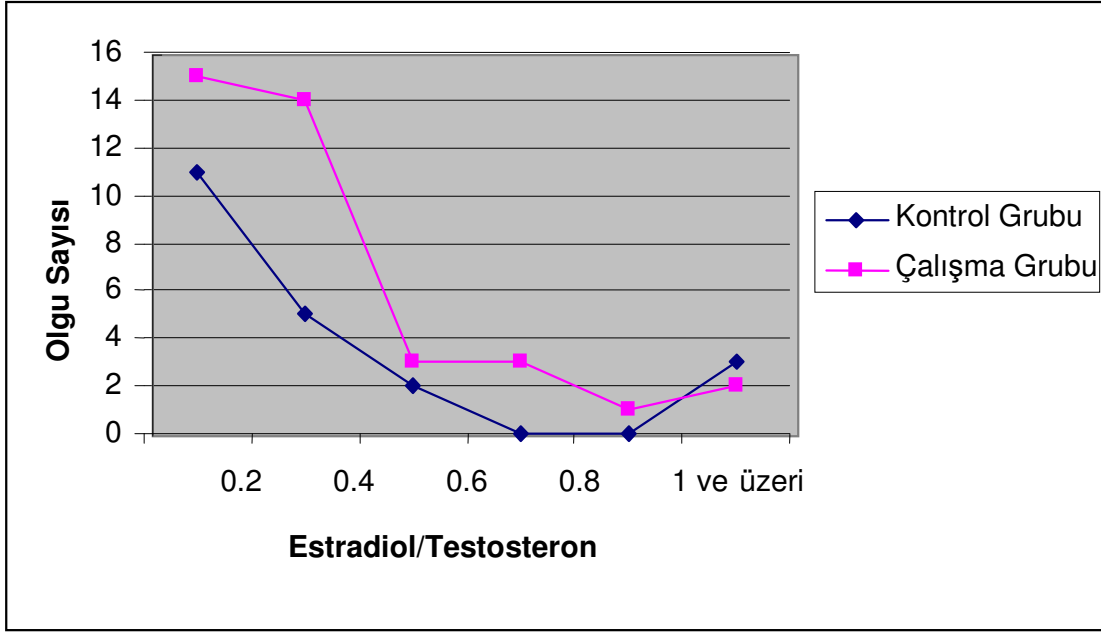
Grafik 4 : Jinekomastili Olguların Tek Taraflı ve İki Taraflı Dağılımı



Grafik 5 : Olguların Estradiol Düzeylerinin Dağılımı



Grafik 6 : Olguların Estradiol/Testosteron Oranına Göre Dağılımı



Tablo VIII : Olguların Ortalama Hormon Düzeyleri

Hormon düzey ortalamaları	Jinekomasti grubu N= 38	Kontrol grubu N = 21	P
Folikül Stimüle Edici Hormon (mIU/ml)	2,72 ± 1,27	3,64 ± 2,33	0,055
Luteinizan Hormon (mIU/ml)	2,41 ± 1,43	2,61 ± 1,4	0,598
Prolaktin (ng/ml)	9,12 ± 4,44	9,04 ± 5,31	0,948
Testosteron (ng/ml)	186,97 ± 178,2	248,72 ± 349,9	0,968
Serbest Testosteron (pg/ml)	4,27 ± 3,69	6,79 ± 10,57	0,579
Estradiol (pg/ml)	29,19 ± 16,87	15,51 ± 8,37	0,000*
Estradiol / Testosteron	0,36 ± 0,41	0,28 ± 0,38	0,096

TARTIŞMA

Çalışmamızda 38 pubertal jinekomastili olgunun oksolojik ve hormonal özellikleri değerlendirildi.

Jinekomastili olgularımızın yaş ortalaması 13.4 ± 1.5 yıl olarak saptandı. Nydick ve ark (34) , Neyzi ve ark (31), Güvenç ve ark (68) pubertal jinekomastili olguların yaş ortalamasını 14 olarak bildirmişlerdir. Biro ve ark (3) 13.8 yaş, Moore ve ark (69) 13.6 yaş, DüNDAR ve ark(5) ise 13.9 yaş olarak saptamışlardır. Olgularımızın yaş ortalaması diğer çalışmalardakine benzerlik göstermektedir(3,5,31,34,68,69).

Moore ve ark (69) pubertal jinekomastinin en fazla pubertenin 3. evresinde görüldüğünü bildirmişlerdir. Biro ve ark (3) ise en sık evre 3 ve 4'te görüldüğünü rapor etmişlerdir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise jinekomastili olguların özellikle pubertenin 4. evresinde görüldüğü bildirilmiştir (68). Olgularımız pubik kıllanma evrelerine göre sınıflandırıldığında sıklık sırasına göre 14 hastanın (%37) pubik kıllanma evresi 3 ve 12 hastanın (%32) pubik kıllanma evresi 4 olup diğer çalışma sonuçlarıyla uyumlu bulunmuştur(2,3,68)

Çalışma grubumuzda jinekomastili olguların % 63'ü iki taraflı, % 37'si tek taraflı idi. Tek taraflı jinekomastili olgular arasında % 21 sağ meme, % 16 sol meme etkilenmişti. Biro ve ark (3) 137 jinekomastili olgunun % 55'inde iki taraflı büyüme saptamış tek taraflı olanlarda % 26 sağ, %19 sol memede büyüme saptamışlardır. Ülkemizde ise Yenioğlu ve ark (70) % 27 sağda, % 21 solda olmak üzere % 48 tek taraflı jinekomasti görüldüğünü rapor etmişlerdir. Güvenç ve ark (68) tek taraflı tutulumu %19 olarak bildirmiştir. Bizim bulgularımız Biro ve Yenioğlu'nun sonuçları ile paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda jinekomastili olguların oksolojik özelliklerinin belirlenmesi için boy ağırlık ve vücut kitle indeksi ortalamalarını kontrol grubu ile karşılaştırdık. Bu özellikler açısından jinekomastili grup ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptamadık. DüNDAR ve ark (5) da pubertal jinekomastili olguların boy, ağırlık ve vücut kitle indeksi ile kontrol grubu arasında fark saptamamışlardır. Oysa ki epidemolojik çalışmalar jinekomasti prevalansının vücut ağırlığıyla özellikle vücut yağ içeriği ile ilişkili olduğunu göstermiştir(39). Schinader ve ark (71) obez erkeklerde kilo arttıkça idrarla estrogen atılımının arttığını göstermişlerdir. Nuttal ve ark (72) hem vücut kitle indeksindeki artış ile jinekomasti sıklığı arasında yakın ilişki saptamışlar hem de vücut kitle indeksinin artışının jinekomastinin çapıyla doğru orantılı olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde Georgiadis ve ark. (73) 954 genç

erkeklerde (18-26 yaş) yaptıkları çalışmada jinekomastili olguların kiloca daha ağır olduğunu saptamışlardır.. Bu bulgular yağ dokusu fazlalığına bağlı olarak aromataz aktivitesinin artışıyla açıklanmaya çalışılmıştır(39). Ancak çalışmamızda ağırlık ve vücut kitle indeksinin jinekomasti gelişimine etkisi ortaya konulamamıştır.

Pubertal jinekomasti etiyolojisinin araştırıldığı değişik çalışmalarda hormon düzeyleri açısından farklı sonuçlar bildirilmiştir(2,3,4,5,69,74,75,76,77). Androjenlerin meme gelişimini zayıf olarak baskımlarken, estrogenlerin güçlü bir şekilde uyardığı bilinmektedir(12). Pubertal jinekomasti gelişiminden özellikle androjen azlığı, estrogen fazlalığı ve bu iki hormon grubu arasındaki dengesizlik sorumlu tutulmuştur. Biz de çalışmamızda pubertal jinekomasti gelişimindeki hormonal etiyolojiyi belirlemek için jinekomastili olguların ortalama serum estradiol, total testosteron, serbest testosteron, prolaktin, FSH ve LH düzeyleri ile estradiolun testosteron oranını kontrol grubu ile karşılaştırdık.

Jinekomastili grup ile kontrol grubunun ortalama total testosteron düzeyleri arasında anlamlı fark saptamadık. Bauduceau ve ark (74) ise 488 jinekomastili adolesan ve 41 kontrol olgusu ile yaptıkları çalışmada jinekomastili olgularda total testosteron düzeylerini belirgin olarak düşük bulmuşlardır. Ancak bunu hipogonadizmli olgu sayısının fazlalığıyla ilişkilendirmişlerdir. Genel olarak pubertal jinekomastili olgularda total testosteron değerleri kontrol grubundan farklı bulunmamıştır(2,5,75) .

Çalışmamızda iki grubun ortalama serum serbest testosteron düzeyleri arasında da anlamlı fark saptamadık. Biro ve ark(3) longitudinal çalışmada jinekomastili olgularda serbest testosteron düzeylerini sağlıklı kontrol grubundan jinekomasti başlangıcında ve 6 ay öncesinde belirgin düşük saptamışlardır. Ayrıca bu çalışmada her iki zamanda da testosteron estrogen bağlayan globulin(TEBG) düzeyleri de düşük saptanmış ve jinekomasti gelişiminden bu düşüklüğe bağlı artmış bağlanmamış estrogen düzeylerinin de sorumlu olabileceği düşünülmüştür. Dünder ve ark(5) ise 20 jinekomastili ve 20 kontrol olgusu olan çalışmada, çalışmamızdaki gibi serbest testosteron düzeyleri arasında fark saptamamışlardır. Bulgularımız, olgularımızda pubertal jinekomasti gelişiminden total testosteron ve serbest testosteron düzeylerinin azalmasından kaynaklanmadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda jinekomastili olgularımızın ortalama serum estradiol düzeyini kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulduk(p=0,000). Sultan ve ark (75) 17 pubertal jinekomastili olguda bizim sonucumuza benzer şekilde serum estrogen düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek saptamışlardır. Ayrıca bu araştırmacılar estrogenlerin

idrarla atılan metabolitlerini de yüksek saptamışlardır. Lee ve ark (2) ise 24 aydan uzun süre ile 29 adolesanı izlemişler ve bunlardan jinekomasti gelişen 20 olguda serum estradiol düzeylerini 6 ay öncesindeki estradiol düzeyleriyle karşılaştırdıklarında belirgin artma saptamışlardır. Dünder ve ark (5) ise ilginç olarak jinekomastili grup ile kontrol grubu arasında hormon düzeyleri açısından belirgin bir fark saptamamışlar ancak leptin düzeylerinin jinekomastili grupta belirgin artmış olduğunu bildirmişlerdir. Artmış leptin düzeylerinin ya meme dokusunu direkt uyararak ya da meme dokusundaki estrojen reseptörlerinin aktivasyonunu arttırarak jinekomasti gelişimine yol açabileceğini düşünmüşlerdir. Biz çalışmamızda leptin düzeylerine bakmadık. Bu nedenle leptinin pubertal jinekomasti gelişimindeki rolünü değerlendiremedik.

Çalışmamızda estradiolün testosterona oranı artmış bulunmakla birlikte bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bazı çalışmalarda ise pubertal jinekomastili olgularda estradiolün testosterona oranındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(2,75,76,). Bunlardan Large ve Anderson'un (76) yaptığı çalışma ilgi çekicidir. Bu çalışmada pubertal jinekomastili olgularda 24 saatlik hormon profili değerlendirmesinde özellikle testosteron düzeylerinin düşük olduğu öğleden sonra ve akşam saatlerinde estradiol düzeylerini yüksek saptamışlar ve gün içindeki bu değişikliklerin jinekomasti gelişimine yol açabileceğini bildirmişlerdir.

Pubertal jinekomasti gelişiminde adrenal androjenlerle ilgili değişikliklerin de sorumlu tutulduğu çalışmalar mevcuttur. Moore ve ark (69) her 6 ayda bir izledikleri 30 jinekomastili olguda hem androstenedionun E_1 ve E_2 'ye hem de DHEA -S' in E_1 ve E_2 'ye oranının kontrol olgularına göre azalmış olduğunu saptamışlardır. Androstenedion'un ve DHEA- S'nin başlıca adrenal kökenli olmaları nedeni ile bu hormonların azalmasının ve/veya estrojene dönüşümlerinin artmasının pubertal jinekomasti gelişimine yol açabileceğini düşünmüşlerdir. Biz çalışmamızda adrenal kökenli androjen düzeylerine bakmadığımız için olgularımızda bu hormonların jinekomasti gelişimindeki rollerini değerlendiremedik.

Çalışmamızda jinekomastili grup ile kontrol grubu arasında FSH,LH ve prolaktin düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Bu bağlamda sonuçlarımız diğer çalışmalarla paralelik göstermektedir(5,77). Prolaktin yüksekliğinin jinekomastiye yol açmadığı düşünülmektedir.(78) Ancak Moore ve ark (69) ile Lee ve ark (2) jinekomastili olgularda prepubertal dönemde kontrol olgularına göre prolaktin

düzeylerini yüksek saptamışlar ve bu yüksekliğin pubertal dönemde meme dokusunda jinekomasti gelişimine zemin hazırladığını düşünmüşlerdir.

Pubertal jinekomasti etyolojisinde düşünülen etkenlerden bir diğeri de meme dokusunun reseptör düzeyinde duyarlılığıdır. Lee ve ark (79) pubertal jinekomastili olgularda meme dokusunda estrogen ve progesteron reseptörlerinin sayısında artış saptamamışlardır. Pensler ve ark (80) ise 34 jinekomastili olgudan sadece 3 Klinefelter Sendromlu hastada estrogen ve progesteron reseptörlerinde artış saptamışlardır. Klinefelter sendromlu hastalardaki artmış meme kanseri sıklığından da bu reseptör sayılarındaki artışın sorumlu olabileceğini düşünmüşlerdir.

Sonuç olarak çalışmamızda pubertal jinekomastili olgular kontrol grubuyla karşılaştırıldığında boy, ağırlık ve vücut kitle indeksi arasında fark saptamadık. Jinekomastili olgularda estradiol düzeylerini kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulduk. Total ve serbest testosteron düzeyleri açısından ise iki grup arasında fark saptamadık. Dolayısı ile olgularımızda jinekomasti gelişiminden, her ne kadar estradiolün testosterona oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklı bulunmamışsa da estradiol ve testosteron düzeyleri arasındaki dengesizliğin rol oynadığını düşünüyoruz.

Pubertal jinekomasti gelişiminin fizyopatolojisinin ve doğal seyrinin daha iyi anlaşılabilmesi için erkek çocuklarda puberte öncesi dönemden başlayarak oksolojik ve endokrin parametrelerin uzun süreli izlemi ve ayrıca olası çevresel faktörlerin etkisinin araştırılması, pubertal jinekomasti etiyolojisinde estradiol düzeylerinin ve estradiol testosteron arasındaki dengesizliğin jinekomasti gelişimindeki rolünün daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacaktır.

SONUÇLAR

- 1- Çalışmamızda 38 pubertal jinekomastili olgunun yaş ortalaması 13.4 ± 1.5 yıl olarak bulundu.
- 2- Jinekomastili olguların pubik kıllanma evrelerine göre dağılım sıklığı en fazla evre 3'te 14 (%37) olgu ve evre 4'te 12 (% 32) olgu olarak saptandı. İki grup arasında pubik kıllanma evresi sıklığı açısından fark yoktu.
- 3- Jinekomasti olguların 24'ünde (%63) iki taraflı, 14'ünde (%37) tek taraflı gözlemlendi. Tek taraflı jinekomastili olguların 8'inde (%21) sağ meme 6'sında (%16) sol meme etkilenmişti.
- 4- Pubertal jinekomastili olguların boy, ağırlık ve vücut kitle indeksi ortalamaları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı.
- 5- Pubertal jinekomastili olguların , total testosteron, serbest testosteron, FSH LH, prolaktin düzeyleri ile estradiolün testosterona oranı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı.
- 6- Pubertal jinekomastili olguların estradiol düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında estradiol düzeyleri belirgin yüksek bulundu ($p=0.00$).

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada pubertal jinekomastili olguların oksolojik özellikleri ve jinekomasti gelişimine yol açabilecek olası hormonal faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma grubuna (Jinekomasti grubu) Ocak 2000 ile Aralık 2006 tarihleri arasında pubertal jinekomasti tanısı almış hastalar dahil edildi. Kontrol grubunu jinekomasti saptanmayan, yaş ve puberte evresi bakımından çalışma grubuna benzer sağlıklı erkek adolesanlar oluşturdu. Jinekomastili olguların dosyalarından yaş, boy, ağırlık ve puberte evreleri ile estradiol, testosteron, serbest testosteron, FSH, LH ve prolaktin düzeyleri kaydedildi. Kontrol grubu olgularında aynı oksolojik ve endokrin özellikler değerlendirmeye alındı. Her iki grupta da estradiolün testosterona oranı ve vücut kitle indeksi(vki) hesaplandı.

Bulgular: Çalışma grubunu 38, kontrol grubunu 21 olgu oluşturdu. Çalışma grubunun yaş ortalaması 13.4 ± 1.5 yıl olarak saptandı. Jinekomastili gruptaki olguların pubik kıllanma evreleri 14 hastada (%37) evre 3, 12 hastada (%32) evre 4 idi. Meme gelişimi 38 olgunun 14'ünde (37) tek taraflı, 24'ünde (63) iki taraflı saptandı. İki grubun boy, ağırlık,vki, yaş, pubik kıllanma evresi, total testosteron, serbest testosteron, FSH, LH, prolaktin ve estradiolün testosterona oranı karşılaştırıldığında fark saptamadık ($p>0.05$). Estradiol düzeylerini ise jinekomastili grupta belirgin yüksek bulduk($p=0.00$).

Sonuç: Çalışmamızda pubertal jinekomasti tanısı alan hastalar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında boy, ağırlık ve vki arasında fark saptanmadı. Jinekomastili olgularda estradiol düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulundu. Total ve serbest testosteron düzeyleri açısından ise iki grup arasında fark saptamadık. Dolayısı ile olgularımızdaki pubertal jinekomasti gelişiminden estradiol ve testosteron düzeyleri arasındaki bu dengesizliğin rol oynadığını düşünüyoruz.

SUMMARY

Aim: The aim of this study was to define the auxologic features of children with pubertal gynecomastia and to investigate possible hormonal factors that may lead to development of gynecomastia

Material and methods: The patients diagnosed with pubertal gynecomastia between january 2000 and december 2006 were included in the study group. Control group was composed of healthy male adolescents who were similar to the study group in terms of age and pubertal stage.

Auxologic parameters and levels of estradiol, testosterone, free testosterone, FSH, LH and prolactin were documented from files of patients. Same parameters were determined in subjects of control group. The ratio of estradiol to testosterone and body mass index were calculated for each subject in both groups.

Results: There were 38 cases and 21 cases in the study and control groups respectively. Mean age of the study group was 13,4±1.5 years. In the study group, pubic hair stage was found to be appropriate for stage 3 in 14 cases (%37) and stage 4 in 12 cases (%32). Breast development was unilateral in 14 cases (%37) and bilateral in 24 (%63) cases. There were no statistically significant differences between the two groups in terms of mean age, height, weight, pubic hair stage, body mass index, total testosterone, free testosterone, FSH, LH, prolactin and ratio of estradiol to testosterone ($p > 0,05$). However, estradiol levels were found to be significantly higher in the study group ($p=0,00$).

Conclusion: In our study, we did not find any differences between the two groups in terms of height, weight, and body mass index. We found a significantly higher level of estradiol in the gynecomastia group. However, total and free testosterone levels were similar in the two groups. Thus, we think that the imbalance between estradiol and testosterone levels may have had a role in the development of pubertal gynecomastia in our patients.

KAYNAKLAR

- 1- Reiter EO, Braunstein GD. Gynecomastia. In: Pecsovit OH, Eugster EA (eds) Pediatric Endocrinology. Mechanisms, Manifestations and Management. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004:349-59
- 2- Lee PA. The relationship of concentrations of serum hormones to pubertal gynecomastia. J Pediatr 1975;86(2):212-5
- 3- Biro FM, Lucky AW, Huster GA, Morrison JA. Hormonal studies and physical maturation in adolescent gynecomastia. J Pediatr 1990;116:450-5
- 4- Bidlingmaier F, Knorr D. Plasma testosterone and estrogens in pubertal gynecomastia. Z Kinderheilkd 1973;115:89-94.
- 5- Dundar B, Dundar N, Erci T, Bober E, Büyükgebiz A. Leptin levels in boys in pubertal gynecomastia. J Pediatr Endocrinol Metab 2005 ;18(10):929-34.
- 6- Braunstein GD. Gynecomastia. N Engl J Med 1993 18;328(7):490-5
- 7- Ersoz H, Onde ME, Terekci H, Kurtoğlu S, Tor H. Causes of gynecomastia in young adult males and factors associated with idiopathic gynecomastia. Int J Androl 2002;25(5):312-6
- 8- Öcal G. Pubertal fizyoloji. İç: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. (ed) Pediatrik Endokrinoloji. Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları:1 2003:137-53
- 9- The physiology of puberty. In: Brook CG, Hindmarsh PC (eds), Clinical Pediatric Endocrinology 4th edition. Blackwell Science Ltd London. 2001:140-64
- 10- Sun SS, Schubert CM, Chumlea WC, Roche AF, Kulin HE, Lee PA et al. National estimates of the timing of sexual maturation and racial differences among US children. Pediatrics 2002 ;110(5):911-9
- 11- Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends and changes after migration. Endocr Rev 2003 ;24(5):668-93
- 12- Karlberg J. Secular trends in pubertal development. Horm Res 2002;57 :19-30

- 13- Bourguignon JP. Control of the onset puberty. In: Pescovitz OH, Eugster EA(eds). Pediatric Endocrinology: mechanism, manifestations and management. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2004:285-98
- 14- Duncan JA, Barkan A, Herban L, Marshall JC. Regulation of pituitary gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptors by pulsatile GnRH in female rats: effects of estradiol and prolactin. Endocrinology 1986 ;118(1):320-7
- 15- Chada M, Prusa R, Brosky J, Pechova M, Kotaska K, Lisa L. Inhibin B, follicle stimulating hormone and testosterone during childhood and puberty in males: changes in serum concentrations in relation to age and stage of puberty. Physiol Res 2003;52(1):45-51
- 16- Veldhuis JD. Neuroendocrine mechanism mediating awakening of human gonadotropic axis in puberty. Pediatr Nephrol 1996 ;10(3):304-17
- 17- Grumbach MM, Styne DM. Puberty. Ontogeny, neuroendocrinology, physiology and disorders. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg MD, Larsen PR (eds). William's Textbook of Endocrinology 9th edn. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998:1509-625
- 18- Bettendorf M, De Zegher F, Albers N, Hart CS, Kaplan SL, Grumbach MM. Acute N-methyl-D L-aspartate administration stimulates the luteinizing hormone releasing hormone pulse generator in the ovine fetus. Horm Res 1999 51(1):25-30
- 19- Lee PA, Jaffe RB, Midgley AR. Serum gonadotropin, testosterone and prolactin concentrations throughout puberty in boys: a longitudinal study. J Clin Endocrinol Metab 1974 ;39(4):664-72
- 20- Wilson JD, George FW, Griffin JE. The hormonal control of sexual development. Science 1981 ;211:1278-84
- 21- Bardin CW, Catterall JF. Testosterone: a major determinant of extragenital sexual dimorphism. Science 1981 ;211:1285-94
- 22- Kerrigan JR, Rogol AD. The impact gonadal steroid hormone action on growth hormone secretion during childhood and adolescence. Endocr Rev 1992;13(2):281-98
- 23- Chandrashekar V, Zaczek D, Bartke A. The consequences of altered somatotrophic system on reproduction. Biol Reprod 2004;71(1):17-27
- 24- Aslan K, Serdar Z, Tokullugil HA. Multifonksiyonel Hormon: Leptin. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2004;30(2):113-8

- 25- Chehab FF, Mounzih K, Lu R, Lim ME. Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin. *Science* 1997;275:88-90
- 26- Laughlin GA, Yen SS. Hypoleptinemia in woman athletes: absence of diurnal rhythm with amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:318-21
- 27- Yu WH, Kimura M, Walczewska A, Karanth S, McCann SM. Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proc Natl Acad Sci* 1997;94:1023-8
- 28- Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970;45:13-23
- 29- Bundak R, Darendeliler F, Gunoz H, Baş F, Saka N, Neyzi O. Analysis of puberty and pubertal growth in healthy boys. *Eur J Pediatr* 2007 ;166(6):595-600
- 30- Yenioğlu H, Güvenç H, Aygün AD, Kocabay K. Pubertal development of Turkish boys in Elazığ, eastern Turkey. *Ann Hum Biol* 1995;22(4):337-40
- 31- Neyzi O, Alp H, Yalçındağ A, Yakacıklı S, Orhan A. Sexual maturation in Turkish boys. *Ann Hum Biol* 1975;2:251-9
- 32- Abbasi V. Growth and normal puberty. *Pediatrics* 1998;102:507-11
- 33- Nicolis GL, Madlinger RS, Gabrilove JL. A study of histopathology of human gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;32:173-8
- 34- Nydick M, Bustos J, Dale JH Jr, Rawson RW. Gynecomastia in adolescent boys. *JAMA* 1961;178:449-54
- 35- Güvenç H, Berki R, Öcal G. Sexual maturation of Turkish boys in Ankara. *Turk J Pediatr* 1998;30:39-43
- 36- Mahoney CP. Adolescent gynecomastia. *Pediatr Clin North Am* 1990;37:1389-404
- 37- Rochefort H, Garcia M. The estrogenic and antiestrogenic activities of androgens in female target tissues. *Pharma Thera* 1983;23:193-216
- 38- Morita S, Ishibashi M, Funatsu K, Hirayama T, Nomura Y, Ohtake H. Increased gallium-67 citrate uptake in the breast of a patient with gynecomastia. *Kurume Med J* 1990;37(1):37-9
- 39- Braunstein GD. Aromatase and gynecomastia. *Endocrine-related cancer* 1999;6:315-24
- 40- Grosso DS, Boyden TW, Pamentier RW, Johnson DG, Stevens DA, Galgiani JN. Ketocanazole inhibition of testicular secretion of the testosterone and displacement of steroid hormones from serum transport proteins. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;23:207-12

- 41- Cuculi F, Suter A, Erne P. Spiranolactone-induced gynecomastia. *CMAJ* 2007;176(5):620
- 42- Wilson JD, MacDonald PC (eds). Endocrine disorders of the breast. William's Textbook of Endocrinology. Philadelphia, WB Saunders Company 1996; 410-6
- 43- Pearson JC. Endocrinology of testicular neoplasms. *Urology* 1981;17:119-25
- 44- Gabrilove JL, Wotiz HH, Dorfman RJ. Feminizing adrenocortical tumors in the male. A review of 52 cases including a case report. *Medicine* 1965;44:37-39
- 45- Colao A, Loche S, Cappa M, Di Sarno A, Landi ML, Faccioli G, et al. Prolactinomas in children and adolescents. Clinical presentation and long term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(8):2777-80
- 46- Smyth CM, Bremner WJ. Klinefelter Syndrome. *Arch Intern Med* 1998;158(12):1309-14
- 47- Ajlouni KM, Arnaout MA, Qoussous Y. Congenital adrenal hyperplasia due to 11-beta hydroxylase deficiency with skeletal abnormalities. *J Endoc Invest* 1996;19(5):516-9
- 48- Bembo SA, Carlson HE. Gynecomastia: Its features, and when and how to treat it. *Cleveland Clin J Med* 2004;71(6):511-7
- 49- Berkovitz GD, Guerami A, Brown TR, MacDonald PC, Migeon CJ. Familial gynecomastia with increased extraglandular aromatization of plasma carbon 19-steroids. *J Clin Invest* 1985;75(6):1763-9
- 50- Stratakis CA, Vottero A, Brodie A, Kirschner LS, DeAtkine D, Lu Q, et al. The aromatase excess syndrome is associated with feminization of both sexes and autosomal dominant transmission of aberrant P450 aromatase gene transcription. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(4):1348-57
- 51- Green GR. Mechanism of hypogonadism in cirrhotic males. *Gutt* 1977;18(10):843-53
- 52- Sattin RW, Roisin A, Kafrissen ME, Dugan JB, Farer LS. Epidemic of gynecomastia among illegal Haitian entrants. *Public Health Rep* 1984;99(5):504-10
- 53- Zamd M, Farh M, Hbid O, Zabari M, Ramdani B, Zaid D et al. Sexual dysfunction among 78 Moroccan male hemodialysis patients: clinical and endocrine study. *Ann Endoc* 2004;65(3):194-200

- 54- Ercan O. Adolescent Gynecomastia. 12th European Meeting of the International Association for Adolescent Health. 21-23 September 2006, Athens,Greece. Lectures-Abstracts,p102-3
- 55- Kuhn JM, Roca R, Laudat MH, Rieu M, Luton JP, Bricaire H. Studies on the treatment of idiopathic gynecomastia with percutaneous dihydrotestosterone. Clin Endocrinol 1983;19:513-20
- 56- Eberle AJ, Sparrow JT, Keenan BS. Treatment of persistent pubertal gynecomastia with dihydrotestosterone heptanoate. J Pediatr 1986;109:144-9
- 57- Daniels IR, Layer GT. How should gynecomastia be managed ? ANZ J Surg 2003;73(4):213-6
- 58- Jones DJ, Holt SD, Surtees P, Davison DJ, Coptcoat MJ. A comparison of danazol and placebo in the treatmentof adult idiopathic gynecomastia: results of a prospective study in 55 patients. Ann R Coll Surg Engl 1990;72(5):296-8
- 59- Khan HN, Rampaul R, Blamey RW. Management of physiological gynecomastia with tamoxifen. Breast 2004;13(1):61-5
- 60-Ting AC, Chow LW, Leung YF. Comparison of tamoxifen with danazol in the management of idiopathic gynecomastia. Am Surg 2000;66(1):38-40
- 61- Lawrence SE, Faught KA, Vethamuthu J, Lawson ML. Beneficial effects of raloxifene and tamoxifen in the treatment of pubertal gynecomastia. J Pediatr 2004;145(1):71-6
- 62- Stepanas AV, Burnet RB, Harding PE, Wise PH. Clomiphene in the treatment of pubertal-adolescent gynecomastia: a preliminary report. J Pediatr 1977;90:651-3
- 63- Zachmann M, Eiholzer U, Muritano M, Werder EA, Manella B. Treatment of pubertal gynecomastia with testolactone. Acta Endocrinol Suppl 1986;279:218-26
- 64- Plourdeb PV, Reiter EO, Jou HC, Desrochers PE, Rubin SD, Bercu BB, et al. Safety and efficacy of anastrozole for the treatment of pubertal gynecomastia: A randomized, double-bind, placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2004;89(9):4428-33
- 65- İşcen D. Ergen jinekomastisinde cerrahi yaklaşım. İç: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi no 43, Adolesan Sağlığı. Editörler: Ercan O, Alikashifoğlu M, Ercan G,2005:121-3
- 66- Boljanovic S, Axelsson CK, Elberg JJ. Surgical treatment of gynecomastia liposuction combined with subcutaneous mastectomy. Scand J Surg 2003;92(2):160-2

- 67-Öcal G. Obezite. İç: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. (ed) Pediatrik Endokrinoloji. Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları:1 2003:487-505
- 68- Güvenç H, Yurdakök M, Kinik E, Büyükgebiz A. The incidence of pubertal gynecomastia in boys living in the Ankara region. Turk J Pediatr 1989;31(2):123-6
- 69-Moore DC, Schlaepfer LV, Paunier L, Sizonenko PC. Hormonal changes during puberty. V. Transient pubertal gynecomastia: abnormal androgen-estrogen ratios. J Clin Endocrinol Metab 1984;58:492-9.
- 70- Yenioğlu H, Güvenç H, Aygün AD, Kocabay K. Elazığ erkek çocuklarında pubertal jinekomasti. XXXIX. Milli Pediatri Kongresi 1995, Bildiri Özetleri ;s 188
- 71- Schneider G, Kirschner MA, Berkovitz R, Ertel NH. Increased estrogen production in obese men. J Clin Endocrinol Metab 1979;48:633-8
- 72- Nuttall FQ, Niewoehner CB. Gynecomastia in a hospitalized male population. Am J Med 1984;77:633-8
- 73- Georgiadis E, Papandreou L, Evangelopoulou C, Aliferis C, Lymberis C, Batrinos M, Panitsa C. Incidence of gynecomastia in 954 young males and its relationship to somatometric parameters. Ann Hum Biol 1994;21:579-87
- 74- Bauduceau B, Reboul P, Le Guyadec T, Legrelle M, Mayaudon H, Gautier D. Hormonal profile of idiopathic gynecomastia in young adults. Ann Endocrinol 1993;54(3):163-7
- 75-Sultan C, Bressot N, Garandeau P, Descomps B, Jean R. Persistent pubertal gynecomastia. Sem Hop 1980;56:1923-30
- 76- Large DM, Anderson DC. Twenty-four hour profiles of circulating androgens and estrogens in male puberty with and without gynecomastia. Clin Endocrinol 1979;11(5):505-21
- 77- Beck W. Normoprolactinemia in boys with marked gynecomastia. Eur J Pediatr 1981;137(1):41-4
- 78- Leung AK. Gynecomastia. Am Fam Physician 1989;39(4):215-22
- 79- Lee KO, Chua DY, Cheah JS. Estrogen and progesterone receptors in men with bilateral or unilateral pubertal macromastia. Clin Endocrinol 1990;32(1):101-5
- 80- Pensler JM, Silverman BL, Sanghavi J, Goolsby C, Speck G, Molteni A, et al. Estrogen and progesterone receptors in gynecomastia. Plast Reconstr Surg 2000;106(5):1011-3