

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

**PUBERTAL JİNEKOMASTİ OLGULARINDA TAMOXİFEN
TEDAVİSİNİN PUBERTAL KEMİK GELİŞİMİ ÜZERİNDEKİ
ETKİSİ**

Uzm. Dr.Sinem AKGÜL

**Adolesan Sağlığı Programı
DOKTORA TEZİ**

**ANKARA
2014**

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

**PUBERTAL JİNEKOMASTİ OLGULARINDA TAMOXİFEN
TEDAVİSİNİN PUBERTAL KEMİK GELİŞİMİ ÜZERİNDEKİ
ETKİSİ**

Uzm. Dr.Sinem AKGÜL

**Adolesan Sağlığı Programı
DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Nuray Kanbur**

**ANKARA
2014**

Anabilim Dalı :Aile Sağlığı Anabilim Dalı
Program :Adolesan Sağlığı
Tez Başlığı :Pubertal Jinekomasti Olgularında Tamoxifen Tedavisinin
Pubertal Kemik Gelişimin Üzerindeki Etkisi.

Öğrenci Adı-Soyadı :Sinem Akgül
Savunma Sınavı Tarihi :07.01.2014

Bu çalışma jürimiz tarafından Adolesan Sağlığı Programında Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Orhan Derman
Hacettepe Üniversitesi

Danışman: Prof. Dr. Nuray Kanbur
Hacettepe Üniversitesi

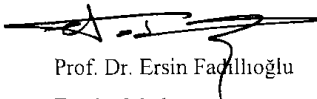
Üye: Prof. Dr. Tezer Kutluk
Hacettepe Üniversitesi

Üye: Prof. Dr. Elif Özmert
Hacettepe Üniversitesi

Üye: Prof. Dr. Sibel Kınık
Başkent Üniversitesi

ONAY:

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür ve Enstitü Yönetim kurulu kararıyla kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Ersin Façılhoğlu
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince desteğini her zaman hissettiren, tezimin fikir aşamasından sonuçlanmasına kadarki süreçte değerli vaktini ve bilimsel desteğini sunan tez danışmanım Sayın *Prof. Dr. Nuray Kanbur'a*,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyiminden yararlandığım, destek ve yardımını gördüğüm Aile Sağlığı Anabilim Dalı Başkanımız Sayın *Prof. Dr. Orhan Derman'a*

Tezimin istatistiksel verilerinin analizini yorumlamama çok büyük yardımı olan Sayın *Doç.Dr. Erdem Karabulut'a*

ve son olarak tez çalışmalarım boyunca her zaman desteğiyle yanımda olan aileme ve adolesan ailesine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Akgül S. Pubertal jinekomasti olgularında tamoxifen tedavisinin pubertal kemik gelişimi üzerindeki etkisi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Adolesan Sağlık Programı Doktora Tezi, Ankara, 2014. Puberte sırasında, her iki cinsiyette de endojen östrojen, epifizler üzerinde bifazik etki göstererek, düşük düzeylerde ergenin uzamasına ve kemik kitlesinin artmasına, yüksek düzeylerde ise epifizlerin kapanmasına neden olmaktadır. Erkek ergenlerde pubertal kemik gelişiminin zirve yaptığı Tanner evre 3-4, aynı zamanda, pubertal jinekomasti prevalansının en yüksek olduğu evrelerdir. Pubertal jinekomasti tedavisinde etkinliği gösterilmiş olan tamoxifen, bir selektif östrojen reseptör modülatörüdür ve pubertal kemik gelişimine etkileri bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı, pubertal jinekomasti tedavisinde kullanılan tamoxifenin, ergenlerde kemik mineral dansitesi ve iskelet maturasyonu üzerine olumlu veya olumsuz etkilerinin değerlendirilmesidir. Tedavi başlamadan önce çift bölge Kemik Mineral Dansitesi (KMD) çekilen, tamoxifen tedavisi en az 4 ay devam eden ve tedavi tamamlandıktan sonra 2. ayda KMD'si tekrarlanan 20 olgunun dosyası retrospektif olarak incelenmiştir. DXA (Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri) ile KMD ölçümleri, lumbar vertebra ve sol proksimal femurda çift yönlü yapılmıştır. Değerlendirme için toplam Z skorları ve mutlak KMD (g/cm^2) değeri kullanılmıştır. Ayrıca tedavi öncesinde ve birinci yılın sonunda kemik yaşı ve boy değerlendirilmesi yapılmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası KMD ölçümleri karşılaştırıldığında, mutlak KMD değerlerinde (g/cm^2), hem lumbar ($p=0,002$) hem de proksimal femur bölgesinde ($P=0,001$) istatistiksel anlamlı artış belirlenmiş ancak Z-skorlarında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuç, tamoxifen tedavisi alan bu erkek ergenlerde, yaş, cinsiyet ve pubertal gelişimlerine uygun ve beklenen düzeylerde KMD artışı olduğunu göstermektedir. Tamoxifen tedavisinin iskelet maturasyon hızı üzerinde etkisi istatistiksel anlamlı saptanmamıştır ($P=1,112$). Sonuç olarak erkek ergenlerde KMD ve iskelet maturasyonunun tamoxifen tedavisinden etkilenmediği bulunmuş ve pubertal jinekomastide tamoxifen tedavisinin etkin olmasının yanında, pubertal kemik gelişimi açısından da güvenli olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: İskelet Maturasyonu, Kemik Mineral Dansitesi, Pubertal Jinekomasti, Tamoxifen.

ABSTRACT

Akgül A. The Effect of Tamoxifen Treatment on Pubertal Bone Development in Adolescents with Pubertal Gynecomastia. Hacettepe University. Institute of Health Sciences. Adolescent Medicine Doctorate Thesis, Ankara, 2014. During puberty in both sexes endogenous estrogen has a biphasic effect on epiphyses where at low levels it leads to an increase in height and bone mass whereas with higher levels this leads to closure of the epiphyses. In male adolescents the peak of pubertal bone development occurs during Tanner stage 3-4 and this is also when pubertal gynecomastia is at its highest prevalence. Tamoxifen is a selective estrogen receptor modulator, which has been shown to be successful in the treatment of pubertal gynecomastia but its effect on pubertal bone development are unknown.

The aim of this study was to assess the possible positive or negative effects of tamoxifen on BMD (Bone mineral density) and skeletal maturation when used for the treatment of pubertal gynecomastia. We retrospectively evaluated the charts of 20 cases with pubertal gynecomastia that had been taking tamoxifen for at least 4 months. BMD measured with dual-energy x-ray absorptiometry at the lumbar vertebrae and left proximal femur, z-score and absolute BMD (gr/cm^2) was determined at baseline and 2 months after completing tamoxifen treatment. Additionally bone age and height was evaluated before treatment and then again one year later. Using absolute BMD (g/cm^2) the mean difference from baseline was significant between the two groups at both spine ($p=0,002$) and femur ($p=0,001$), but not with the z-score. This result was attributed to the expected increase during puberty according to sex and age. We found no significant effect on skeletal maturation ($p=1,112$). In conclusion our findings suggest bone mineralization in adolescent males is not effected by tamoxifen treatment and it does not limit growth potential, the study shows that tamoxifen is not only effective but also safe when bone development is concerned.

Key Words: Bone Mineral Density, Pubertal Gynecomastia, Skeletal Maturation, Tamoxifen.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER.....	x
TABLolar	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇLAR.....	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1 Jinekomasti Tanımı	2
2.2 Jinekomasti Görülme Sıklığı ve Pubertal Dönem.....	2
2.3 Jinekomasti Histolojisi	2
2.4 Pubertal Jinekomastinin Patogenezi.....	3
2.5 Patolojik Jinekomasti	4
2.5.1 Östrojen Fazlalığı.....	5
2.5.2 Androjen Yetersizliği.....	6
2.5.3. Serum Androjen/Östrojen Oranında Değişiklik.....	8
2.5.4 Azalmış androjen aktivitesi.....	10
2.6. Jinekomastinin Ayrıcı Tanısı	12
2.6.1 Lipomasti / Pseudojinekomasti	12
2.6.2. Meme Kanseri	12
2.7.Pubertal Jinekomasti Olgularının Değerlendirilmesi.....	12
2.7.1 Öykü.....	12
2.7.2 Fizik Muayene.....	13
2.7.3 Jinekomastide Laboratuvar Tetkikleri	15
2.8 Pubertal Jinekomasti Tedavisi.....	16
2.8.1. Gözlem	16
2.8.2. Medikal Tedavi	16
2.8.3. Cerrahi Tedavi.....	19
2.9 Pubertal Erkeklerde Boy Uzaması ve Kemik Olgunlaşması.....	20
2.10 Östrojenin Erkek Kemik Yapısı Üzerindeki Etkisi.....	24
2.11 Çocuk ve Ergenlerde Kemik Yoğunluğu ve değerlendirilmesi.	26

2.12 Kemik Yoğunluğunu Ölçme Teknikleri.....	27
2.13 Dual Enerjili X-Işını Absorsiyometri (DXA)	27
2.14 KMD Değerlerinin Yorumlanması	28
3.OLGULAR VE YÖNTEM	30
3.1 Çalışma Grubu	30
3.2 Yöntem.....	31
3.3 İstatistiksel Analiz.....	31
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	48
KAYNAKLAR	49
EKLER	
EK-1 Erkekler için Pubertal evreleme çizelgesi	
Ek-2 Etik Kurul Onayı	
EK-3 Erkekler için Vücut Kitle İndeksi persentil çizelgesi	

KISALTMALAR

AKŞ	:Açlık kan şekeri
BT	:Bilgisayarlı tomografi
Cm	:Santimetre
DHEA-SO4	:Dehidroepiandrosteron sulfat
DHT	:5-dehidrotestosteron
DXA	:Dual enerji X-Ray absorpsiyometri
FDA	:Food drug administration
FSH	:Folikül stimüle edici hormon
HEADSS	:Home, Education/Employment, Activities, Drugs, Sexuality, Suicide
hCG	:Human koryonik gonadotropin (hCG)
Kg	:Kilogram
KMD	:Kemik mineral dansitesi
LH	:Lüteinize edici hormon
MR	:Magnetik rezonans
SD	:Standart deviasyon
SHBG	:Seks hormonu bağlayıcı globulin
T3	:Triiyodotrinin
T4	:Tiroksin
TSH	:Tiroid stimüle edici hormon
VKİ	:Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 2.1: Doğru jinekomasti muayenesi	14
Şekil 4.1: Çalışmaya katılan olguların kohort akış şeması	33

TABLOLAR

	Sayfa
Tablo 2.1: Jinekomastiye neden olan ilaçlar	10
Tablo 2.2: Patolojik Jinekomasti Bulgu ve Belirtileri	11
Tablo 2.3: Endokrinolojik patolojiler açısından incelenmesi düşünülen olgulardan istenecek tetkikler.	15
Tablo 2.4: Jinekomasti tedavisinde tamoxifen ile ilgili çalışmalar	17
Tablo 4.1: Çalışmaya alınan olguların özellikleri	34
Tablo 4.2: Olguların tamoxifen tedavisi öncesi ve sonrası boy ve kemik yaşı değerleri	38
Tablo 4.3: Olguların tedavi öncesi, sonrası lumbar vertebra ve sol femur KMD skoru (g/cm ² , Z-Skoru) ve g/cm ² ye göre değişim yüzdesi	39
Tablo 4.4: Tedavi öncesi ve sonrası KMD (g/cm ²) değişimi	41
Tablo 4.5: Tedavi öncesi ve sonrası KMD Z-Skoru değişimi	41

1. GİRİŞ VE AMAÇLAR

Jinekomasti, erkeklerde meme glandüler dokusunun iyi huylu proliferasyonudur. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, östrojen-testosteron dengesinin bir şekilde östrojen lehine değişmesi ve meme dokusunun östrojen reseptörlerine duyarlılığının artması ile olabileceği bildirilmektedir (1). Jinekomasti, genellikle 14 yaşında ve Tanner evre 3'te zirve yapmaktadır (2).

Meme disk çapı 3- 4 cm den büyük olanlara veya daha küçük olduğu halde beden algısında bozulma ve psikolojik travma yaratmaya başlayanlara medikal tedavi önerilmektedir. Tamoxifen, jinekomasti tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçlardan biridir. Meme dokusunda, östrojene bağlanan bölgeler için yarışarak meme büyümesini azaltır (3). Tamoxifen selektif östrojen reseptör modülatörüdür ve bu reseptörler farklı dokular üzerinde hem agonist hem de antagonist etkiler gösterebilmektedir. Yetişkin kadınlarda yapılan çalışmalara göre, meme dokusu üzerinde antagonist etkiler gösterirken, lipid metabolizması ve endometrium üzerinde agonist etkiler göstermektedir (4).

Literatürde tamoxifen tedavisinin kemik metabolizması üzerindeki etkisi sadece erişkin bayanlarda çalışılmıştır (5). Erkeklerde ise sadece yetişkinlerde, etki mekanizması (östrojen reseptör modülatörü) benzer olan raloxifen tedavisine ait veri vardır. Tamoxifenin ergen erkeklerde kemik kitlesi üzerine etkileri net olarak bilinmemektedir.

Sağlıklı erkeklerde kemik homeostazı östrojenle sağlanmaktadır. Östrojen düzeyine göre iskelet maturasyonunu etkilemektedir. Yapılmış çalışmalar, kemiğin düşük doz östrojene maruz kaldığında epifizyal kondrosit proliferasyonu sağladığını gösterirken, yüksek dozlarda kondrosit proliferasyonunu engellediği, hatta apoptoza neden olduğu saptanmıştır (6).

Kliniğimizde pubertal jinekomasti tedavisinde, tamoxifen rutin pratiğimiz içinde kullanılmaktadır (7). Bu çalışmanın amacı, pubertal jinekomasti tedavisinde kullanılan tamoxifenin, ergenlerde kemik mineral dansitesi ve iskelet maturasyonu üzerine olumlu veya olumsuz etkilerinin değerlendirilmesidir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Jinekomasti Tanımı

Jinekomasti erkek meme dokusunun glandüler proliferasyonudur ve ilk defa 1848'de Basedow tarafından tanımlanmıştır (8). 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 ve meme dokusu düzeyinde östrojen-androjen etkisi arasındaki bir dengesizlikten kaynaklandığı ve multifaktoriyel olduğu düşünülmektedir (9).

2.2 Jinekomasti Görülme Sıklığı ve Pubertal Dönem

Pubertede erkeklerin %4-69'unda jinekomasti görülebilmektedir. Değişik çalışmalarda farklı insidans saptanmasının nedeni, disk çapı için kabul edilen kriterlerin farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Bu grup içinde jinekomasti en sık 13-14 yaşlarında görülür (1, 10). Pubertal jinekomasti genellikle ikincil seks karakteristikleri ortaya çıktıktan 6 ay sonra görülmektedir ve Tanner evre 3-4'te pik yapmaktadır (10). Güvenç ve diğ. (11) tarafından Ankara'da yapılan bir çalışmada, 646 ergen değerlendirilmiş ve herhangi bir evrede saptanan jinekomasti prevalansı %34.6 iken, pubertal evre 4'te %60.2 olarak bulunmuştur. Meme dokusundaki büyüme genellikle 1-2 yılda regresyon göstermektedir (12).

2.3 Jinekomasti Histolojisi

Meme dokusu, glandüler, duktal epitel ve periduktal bağ dokusundan oluşur. Jinekomastide duktal epitelin proliferasyonu, stromal ve konnektif dokunun ödemi ve hiperplazisi olur. Zamanla periduktal fibrozisin ve hyalinizasyonun daha belirgin olması meme dokusunda geri dönüşümsüz değişiklikler meydana getirir. Jinekomastideki histolojik değişiklikler altta yatan sebepten daha çok geçen süreye bağlıdır. Bir yıldan daha az zaman geçmiş olan durumlarda (flörid dönem), yumuşak konnektif doku içinde belirginleşen kanalların kaybolması görülürken, dört yıldan sonra stromada yoğun kollajen fibriller oluştuğu için, altta yatan sebep düzeltilse bile değişiklikler geri dönmez (fibrotik dönem) (13).

2.4 Pubertal Jinekomastinin Patogenezi

Pubertal jinekomastinin patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Östrojen meme dokusunu uyarıp meme kanallarının gelişimi, uzaması, dallanması ve periduktal fibroblast proliferasyonunu sağlarken; androjenler bu etkiyi antagonize etmektedir (14). Bu nedenle pubertal jinekomastinin patogenezinde bu iki hormon arasındaki dengesizlik öne sürülmüştür (15). Östrojen, LH (Lüteinize edici hormon) sekresyonunu azaltarak leydig hücreleri tarafından testosteronun yapımını azaltmaktadır (16, 17). Östrojen ayrıca, testosteron yapımı için şart olan 17 α hidroksilaz ve 17, 20 liaz aktivitesini inhibe ederek, intratestiküler steroidogenezi de baskılamaktadır (18).

Fakat pubertal jinekomastili ergenlerde artmış östrojen düzeyi veya hipogonadizm görülmemektedir. Bu nedenle, bu iki hormon arasındaki dengesizliği aydınlatmak için birçok farklı mekanizma önerilmiştir. Orta- geç ergenlikte testis kaynaklı erişkin testosteron düzeylerine ulaşılmadan, periferik dokular tarafından rölatif olarak daha fazla östrojen yapımı olmakta, bu ise bu dönemde görülen jinekomastiye neden olabilmektedir (1).

Dolaşımdaki östrojenin büyük bir çoğunluğu, adrenal androjenlerin ve gonadal testosteronun aromataz enzimi ile ekstra gonadal doku, özellikle yağ dokusundaki periferik dönüşümü ile sağlanmaktadır (19). Bu nedenle tartışılan diğer mekanizma ise, artmış yağ dokusuna bağlı aromataz artışı ve buna bağlı östrojen ve testosteron arasındaki dengesizlik oluşumudur. Bulun ve diğ. tarafından yapılan çalışmada, jinekomastili hastalarda adipoz dokuda artmış aromataz enzim aktivitesi gösterilmiştir (20). Birçok çalışmada obezite ve jinekomasti arasında yakın ilişki bulunmuştur. Yüksek vücut kitle indeksi'nin riski arttıran bir faktör olması, artmış yağ dokusundaki aromataz aktivitesi ile açıklanabilmektedir (21).

Tartışılan diğer bir mekanizma ise, etkilenen erkeklerin meme dokusunun östrojene daha duyarlı olmasıdır. Yapılan çalışmalar yenidoğan döneminde uzamış neonatal jinekomasti hastalarının persistan pubertal jinekomasti geliştirmek açısından daha risk altında olduğunu göstermiştir. Bu sonuç erkeklerde meme dokusunun östrojene karşı duyarlılığının arttığının göstergesidir (1).

Biro ve diğ. (22), 536 jinekomastili ergen üzerinde yaptıkları bir çalışmada, jinekomastinin başlangıç evresinde SHBG (Seks hormon bağlayıcı globulin)

düzenini yüksek, serbest testosteron düzenini düşük saptarken, östrojen ve östrojen/androjen oranlarında bir değışiklik olmadığını belirlemişlerdir. Böylece androjen oranında değışikliğe sebep olan birçok faktöre ek olarak, bu dönemde SHBG artışı, kanda bulunan serbest testosteronun daha da azalmasına neden olmaktadır. Sonuç olarak, pubertal jinekomastinin patofizyolojisinde, pubertenin erken döneminde yüksek östrojen-androjen oranlarının ve düşük seviyelerdeki serbest östrojene karşı artmış meme dokusu duyarlılığının rol aldığı öne sürülmektedir (23).

Son dönemde pubertal jinekomasti için tartışılan patogenezlere biri ise, leptin düzeyi ile olan ilişkisidir. Pubertal jinekomastili hastalarda leptin düzeyi, sağlıklı non obez kontrollere göre belirgin olarak artmış bulunmuştur. Leptin reseptörleri meme epitel hücrelerinde bulunmaktadır ve bundan dolayı leptinin meme dokusu üzerinde direk stimulan bir etkisi olduğu düşünülmektedir. Leptinin aynı zamanda aromataz enzimi aktivitesi üzerine artırıcı etkisi olduğu bilinmektedir ve böylece artmış östrojene neden olmaktadır (24).

Genetik faktörlerin pubertal jinekomasti üzerindeki etkisi iyi bilinmese de, Lawrence ve diğ. (25) tarafından yapılan bir çalışmada hastaların %58'inde pozitif aile öyküsü bulunmuştur.

2.5 Patolojik Jinekomasti

Memede büyüme şikâyetiyle başvuran ergenlerin birçoğunda benin pubertal jinekomasti olsa da, normal östrojen androjen dengesini bozup memede büyüme yapabilecek patolojik nedenler de bilinmelidir. Fizyolojik pubertal jinekomasti tanısının doğrulanması için, patolojik nedenlerin ekarte edilmesi gerekmektedir (1). Patolojik jinekomastinin bulgu ve belirtileri Tablo 2.2'de özetlenmiştir.

Patolojik jinekomasti patogenezi

I-Östrojen fazlalığı

II-Androjen yetersizliği

III- Serum androjen/östrojen oranında değışiklik (göreceli östrojen artışı)

IV-Azalmış androjen aktivitesi

2.5.1 Östrojen Fazlalığı

Dolaşımda bulunan östrojenin fazlalığı direk olarak meme dokusunda büyümeyi uyarır. Aynı zamanda LH supresyonu yaparak, androjen östrojen oranında da değişikliğe sebep olur. Dolaşımdaki östrojen miktarındaki artış ya endojen fazla yapımla veya ekzojen alımla ortaya çıkar (21).

A-Artmış östrojen sekresyonu

a-Testikuler kaynaklı östrojen sekresyon artışı

i. Leydig hücreli tümör

Leydig hücreli tümör testisin nadir görülen bir tümörüdür ve büyük kısmı (%85- %90) benin karakterdedir. Her yaşta görülebileceği gibi, daha çok genç ve orta yaş erkeklerde görülür. Leydig hücreli tümör direk östradiol sekresyonu yapar. Bu durum kanda östrojen düzeyinin artmasına ve LH supresyonuna neden olur. LH supresyonu da testisten testosteron üretiminin azalmasına neden olur. Östrojenler aynı zamanda SHBG üretimini ve glikolizasyonunu arttırarak, serum SHBG seviyesinde artmaya neden olur. Bu olay sonrasında serbest testosteron azalması ve androjen\östrojen oranında değişiklik olmaktadır. Tümör dokusu genellikle küçük olur ve elle muayene sırasında fark edilmeyebilir. Testiküler ultrasonografi tümör yerinin saptanmasında yardımcıdır. Tedavisi cerrahidir (26).

ii. Sertoli hücreli tümör

Sertoli hücreli tümör testisin nadir görülen tümörüdür. Genellikle benin karakterdedir. Erkek çocuklarda ve genç erkeklerde daha sık görülür. Peutz-Jeghers sendromlu hastalarda sertoli hücreli tümör görülebilir ve bu hastalığın karakteri olarak hızlı büyüme, ileri kemik yaşı ve jinekomasti görülür. Bu tümörler aromataz enzim aktivitesi fazlalığı yaparlar. Bu nedenle, östrojen üretimine ve dolayısıyla kanda östrojen miktarında artışa neden olurlar (26).

iii. Human koryonik gonadotropin (hCG) salgılayan tümörler

Bir plasental hormon olan hCG, yapısı ve testis dokusuna etkisi bakımından LH'a benzer. Leydig hücrelerinden androjen sentezini uyarır ve aromatazasyon ile östrojen düzeyleri yükselir. Ayrıca birçok hCG sekrete eden tümör dolaşımdaki steroid prekursorlerini alıp aromatazasyon ile aktif östrojene çevirebilmektedir.

Testisin birçok germ hücreli malin tümörü ve karaciğer, akciğer, böbrek ve mide karsinomları da ektopik hCG sekresyonu yapabilir (27).

b-Adrenal bez kaynaklı aşırı östrojen sekresyonu

i. Feminize edici adrenal tümör

Testis kaynaklı Leydig hücreli tümörden farklı olarak daha çok malin özellik ve daha az diferansiyasyon gösterir. Tanı anında hastaların yaklaşık yarısında ele gelen kitle olur. Görülme yaşı genellikle genç ve orta yaş erkeklerdir. Bu kanser hücreleri direk östrojen sekresyonu yapabilmekle beraber, DHEA (dehidroepiandrosteron) ve androstenedione gibi steroid prekursorlerinin salınımı ve bunların periferal dokuda aromatzasyon ile östrojene dönüşümünü arttırabilir. Leydig hücreli tümör de olduğu gibi, östrojen artışı LH'nın baskılanmasına ve ikincil bir yol ile de testosteronun baskılanmasına neden olabilir. Bu da östrojen- testosteron oranını değiştirebilir. Gabrielove ve diğ. (28) feminize edici 52 adrenal tümörlü hastanın %98 inde jinekomasti saptamıştır. Tanıda abdominal bilgisayarlı tomografisinin yeri vardır. İdrarda artmış 17 ketosteroid atılımı ve plazmada artmış DHEAS veya androstenedion görülür. Prognozu kötüdür. Öncelikle cerrahi tedavi ve sonrasında kemoterapatik ajanlar kullanılabilir.

B-Ekzojen östrojen alımı

Bilinçli olarak tedavi amaçlı östrojen alımı sözkonusudur ve erkeklerde en çok prostat kanseri tedavisinde olmaktadır. Testosteron prostat kanser hücrelerinin artmasına sebep olmaktadır. Dışarıdan verilen östrojen negatif feedback mekanizması ile LH salınımını, dolayısıyla testosteron üretimini azaltmaktadır. Genellikle bu tedavi sırasında memelerde ağrı, gerginlik hissi ve büyüme gözlenebilmektedir (29).

2.5.2 Androjen Yetersizliği

1-Primer hipogonadizm

Primer hipogonadizm, diğer adı ile primer testiküler yetmezlik, testosteron üretim azlığı veya yokluğu ile kendini gösterir. Testiküler kaynaklıdır, konjenital veya edinsel nedenlere bağlı görülebilmektedir.

Testosteron eksikliği pozitif feedback ile serum LH düzeyinde artışa sebep olur. Serum LH düzeyindeki artış aromataz enzimini uyararak, testis dokusunda bulunan Leydig hücrelerinden östradiol sentezinin artışına neden olur. Böylece hem androjenlerde azalma, hem de östrojende artış olmaktadır. Östrojen artışı SHBG seviyelerini artırır. Serbest testosteronun SHBG'e, serbest östrojene göre 2-5 kat daha fazla affinitesi olması nedeniyle ortamda az olan serbest (aktif) testosteron daha da azalır. Böylece östrojen testosteron oranı değişir. Bu hastalara dışarıdan testosteron verilmesi ile çoğunda jinekomasti gerileyebilmektedir.

Klinefelter Sendromu, erkeklerde primer hipogonadizm ve infertilite ile en sık beraberlik gösteren kromozomal hastalıktır. Bu grup hastada % 50-70 oranında jinekomasti görülür. Bu hastalarda risk 20 kata kadar artmıştır. Klinefelter Sendromlu hastaların %90'ı 47,XXY karyotipindedir, %10 kadarı da mozaik paternde olabilir (46,XY/47,XXY). Jinekomasti vakalarında meme kanseri görülme riskinde artışın net olarak gösterildiği tek durum Klinefelter Sendromudur. Bu hastalar, jinekomasti ve meme kanseri gelişme riski bakımından dikkatli takip edilmelidir (30).

2-Sekonder hipogonadizm

Hipofizer kaynaklı etkilenme (travma, hipofiz tümörü, radyoterapi vb.) sonucunda gelişen sekonder hipogonadizmde ise, düşük LH nedeniyle serum testosteron miktarında azalma olur. Konjenital veya edinsel nedenlere bağlı olabilir. Ancak primer hipogonadizmden farklı olarak, yüksek LH nedeniyle aromataz enzim aktivitesinde ve östrojen seviyesinde artış olmaz, sadece androjen üretiminde azalma olur. Bu nedenle primer hipogonadizmde östrojen/androjen oranındaki artma sekonder hipogonadizme göre daha fazladır ve primer hipogonadizmde jinekomasti daha sık görülür (3).

3- Tersiyer hipogonadizm

Hipotalamus kaynaklıdır. Hipogonadotropik hipogonadizm görülmektedir. Bu duruma en sık yol açan iki hastalık spektrumu Kallmann sendromu ve idiopatik hipogonadotropik hipogonadizmdir (31).

2.5.3. Serum Androjen/Östrojen Oranında Değişiklik

Yaşlılık (Senil) Jinekomastisi

Yaşlılık döneminde görülen jinekomasti en sık 50-80 yaşları arasında olur. Birçok neden bu duruma sebep olabilir. Yaş ilerledikçe hafif bir primer testiküler yetmezlik oluşur. Bunun sonucunda androjen eksikliğinin ortaya çıkması, östrojen/androjen oranının yükselmesi jinekomastiye yol acar. Diğer önemli sebep, yaş ilerledikçe vücut yağ oranının artmasıdır. Aromataz enziminin aktivitesinin varlığı ile androjen prekursorleri östrojene dönüşür. Yaş ilerledikçe SHBG seviyeleri artmakta, bu durum da serbest testosteron seviyesinin azalması ve dolayısıyla testosteron östrojen dengesinin değişmesini sağlamaktadır (32).

Refeeding (yeniden beslenme) Jinekomasti

Belirgin kilo kaybı ve malnütrisyon durumlarında hipotalamik-pitiuter- gonad aksı baskılanmakta ve hipogonadotropik hipogonadizm görülmektedir. Uygun diyet ile kilo alımı sonucunda da gonadotropin sekresyonu ve gonad fonksiyonları normale gelmektedir. Bu sırada mekanizması net bilinmeyen geçici östrojen androjen dengesizliği olmaktadır. Bu durum genellikle geçici olup, jinekomasti, hastalarda 1-2 yıl içinde kendiliğinden kaybolmaktadır (33).

Kronik Böbrek Yetmezliği

Üremi testiküler hasara yol açar. Testis dokusunda hasar sonucu testosteron üretimi azalırken, testosteronun metabolize olması artar. Hemodiyalize giren hastalarda plazma LH düzeylerinde yükselme, testosteronda ise azalma saptanmıştır. LH yüksekliği, hem testiküler yetersizliğe bağlı olarak, hem de gonadotropinlerin metabolik klirensinde azalma sonucu gerçekleşir. Sonuçta östrojen testosteron oranındaki artış jinekomastiye yol açar (34). Zamd ve diğ. (35) 78 kronik hemodiyaliz hastasının % 17.9'unda jinekomasti gözlemlenmiştir.

Karaciğer Hastalıkları

Jinekomasti karaciğer hastalıklarında, özellikle sirozlu hastalarda görülebilir. Sirozlu hastalarda testislerde atrofi geliştiği gözlenmiş, testosteron düzeyleri düşük bulunmuştur. Ayrıca SHBG'nin artması nedeniyle östrojenin testosterona oranının

artması ve karaciğer hücrelerindeki hasara bağlı olarak östrojenin metabolize edilememesi jinekomasti gelişiminden sorumlu tutulmuştur (36). Ancak 1990 yılında Cavanaugh ve diğ. (37) yaptıkları yaş kontrollü bir çalışmada, karaciğer hastalığı olanlar ile hastanede diğer hastalıklar nedeni ile yatan hastalar arasında jinekomasti görülme sıklığında belirgin bir fark olmadığı gösterilmiştir.

Hipertiroidi

Hipertiroidizmde, %10-40 hastada jinekomasti gelişir. Genellikle ötirod durumunda iken jinekomasti geriler. Hipertiroidizmde, SHBG düzeyleri artar. Testosteronun SHBG'ye östrojenden daha sıkı bağlanması nedeniyle, serbest östrojen miktarı artar ve bu durum hipertiroidizmde jinekomastiye yol açabilir (38).

İlaçlar

Tüm jinekomasti vakaları içinde yaklaşık %20-25'e varan oranla, en sık sebeplerden biri ilaç kullanımınıdır. Direk östrojen veya östrojen benzeri maddeler ile etkileşerek, testosteron sentezini veya etkilerini baskılayarak veya SHBG'ne bağlanarak östrojenin testosterona oranını artırırlar. İlaça bağlı jinekomasti, en çok kemoterapötik ajanların testis dokusuna zarar vermesi sonucu ortaya çıkan primer hipogonadizm sonucu görülmektedir. Bazı ilaçların ise hangi mekanizmayla jinekomastiye yol açtığı hala belirlenememiştir. Jinekomastiye yol açabilecek bazı ilaçlar Tablo 2.1'de gösterilmiştir (1, 39, 40).

Tablo 2.1. Jinekomastiye neden olan ilaçlar

Jinekomastiye neden olan ilaçlar		
Hormonlar	Kardiovasküler ilaçlar	Antibiotikler
Östrojen	Digoksin	İzoniazid
Testosteron	Verapamil	Metronidazol
Anabolik Steroidler	Kaptopril	Ketokonazol
Korionik gonadotropin	Metildopa	Antiülserler
Psikoaktif Ajanlar	Nifedipin	Simetidin
Fenotiazinler	Enapril	Omeprazol
Atipik antipsikotikler	Reserpin	Ranitidin
Diazepam	Minidoksil	Madde kullanımı
Haloperidol	Antiandrojenler	Marijuana
Trisiklik antidepresanlar	Siproteron	Alkol
Kemoterapötikler	Spirolakton	Metadon
Alkilizan ajan	Flutamid	Amfetamin
		Diğer tedaviler
		Fenitoin
		Penisilamin
		Teofilin

Tablo 29 numaralı kaynaktan alınmıştır

Çevresel Faktörler

Bazı çevresel faktörlerin antiandrojenik ve/veya östrojenik etkisi nedeniyle jinekomasti yapabileceği düşünülmektedir. Durmaz ve diğ. (41) tarafından Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Adolesan Bilim Dalında tanı alan 39 pubertal jinekomasti vakasında özellikle plastik maddelerin, kozmetik ürünlerin yapısında kullanılan fitalatların düzeyi araştırılmış ve pubertal jinekomasti grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

2.5.4 Azalmış androjen aktivitesi

Doku düzeyinde androjen aktivite azlığı (androjen reseptör defektleri)

Parsiyel veya komplet androjen duyarsızlığı sendromlarında, androjen reseptörlerindeki bozukluk nedeniyle artmış serum testosteron düzeyine rağmen dokuda androjen yanıtında azalma görülür. Böylece östrojen/androjen oranı östrojen lehine değişir (42).

Tablo 2.2. Patolojik Jinekomasti Bulgu ve Belirtileri

Neden	Belirti	Bulgu	Lab. Bulgusu
Tümörler			
Testiküler Leydig veya Sertoli hücreli tümör	Testiküler ağrı, büyüklük, azalmış libido	Testiküler kitle veya büyüme, kontralateral testiste atrofi, feminizasyon bulguları	Artmış β -hCG Skrotal USG' de kitle
Testicular Germ hücreli tümör	Testiküler ağrı, büyüklük,metastaz bulguları (örn. Sırt ağrısı, hemoptizi)	Testiküler Kitle	Artmış β -hCG Skrotal USG' de Kitle
Adrenokortikal Tümör	Kilo kaybı, azalmış libido, birlikte olabilecek cushing sendromu veya mineralocorticoid fazlalığının bulguları	Abdomende kitle, cushing sendromu bulguları, mineralokortikoid artışı (hipertansiyon)	Artmış E Azalmış LH Skrotal USG: N Adrenal BT/MR kitle
Ektopik HCG salgılayan tümör	Kilo kaybı, akciğer karsinomu ile solunum problemleri, hepatoselüler, gastrik, veya renal hücreli carsinomu ile abdominal semptomlar	Tümörün lokalizasyonuna bağlı	Artmış β -hCG Skrotal USG: N
Endokrinolojik Patoloji			
Primer Hipogonadizm	Libido azalması, erektil disfonksiyon, vazomotor semptomlar	Testis boyutunda azalma, ikincil seks karakteristiklerde gelişememe.	Azalmış LH Azalmış T
Sekonder Hipogonadizm	Libido azalması, erektil disfonksiyon, diğer pitüiter hormon eksikliğinin bulguları, baş ağrısı, görme bozukluğu	Azalmış testiküler hacim, görme alanı bozukluğu (tümöre bağlı)	Azalmış LH Azalmış T
Hipertiroidi	Kilo kaybı, çarpıntı, artmış terleme, artmış dışkılama, heyecanlanma, iştahsızlık, insomnia, sıcak intoleransı	Guatr, tremor, taşikardi, göz kapağında retraksiyon.	Artmış LH Artmış T Artmış T3 Azalmış TSH
Androjen duyarlılığı	Azalmış libido, infertilite	Hipospadias, ambigus genitalya, olası nörolojik bulgular (proksimal kas güçsüzlüğü, fasikülasyon ve tremor)	Artmış LH Artmış T Normal T3 Normal TSH
Famlyal veya sporadik aromataz fazlalığı sendromu	Yok	Prepubertal jinekomasti, çocukluk çağında boyda hızlı artış, son boy kısa, virilizasyon tamamlanmamış	
Sistemik Hastalıklar			
Renal Hastalık	Anoreksi, bulantı, kusma, oliguri, poliuri, pruritus	Letarji, asteriks, hipertansyon	Böbrek Fonksiyon bozukluğu (üre yüksekliği)
Karaciğer Hastalığı	Anoreksi, bulantı, kusma, kilo kaybı (veya asite bağlı kiloda artış)	Sarılık, büyümüş veya küçülmüş karaciğer, asit, ödem	Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme

2.6. Jinekomastinin Ayırıcı Tanısı

2.6.1 Lipomasti / Psödajinekomasti

Lipomasti erkek memesinde, glandüler dokunun değil, yağ dokusunun artmasıdır. Obezitenin jinekomasti için bir risk faktörü olduğu unutulmamalıdır ancak obez hastalarda memede subareolar disk palpe edilemiyorsa, lipomasti (psödajinekomasti) olarak değerlendirilmelidir. Bazen iki durumun ayırt edilmesi zor olabilmektedir (43).

2.6.2. Meme Kanseri

Bu yaş grubunda meme kanseri çok nadir görülen bir durum olmasına rağmen ayırıcı tanıda yer almalıdır (44). Meme kanserleri erkeklerde görülen kanserlerin %0,1' i oluşturmaktadır. Klinefelter sendromlu hastalar haricinde, jinekomasti saptanan erkeklerde jinekomastiye bağlı meme kanseri riskinde artış saptanmamıştır. Meme muayenesinde sert, cilde fikse, lezyon üzerinde ülserasyon olan, aksiller lenfadenopati olan ve memesinden kanlı akıntı gelenlerde, meme kanserinden şüphelenilerek lezyondan biyopsi yapılmalıdır. Tedavisinde hastalığın evresine göre cerrahi, kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanmaktadır (45).

Jinekomasti ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken diğer patolojiler; nörofibromatom, lenfanjiom, hematom, lipom ve dermoid kistlerdir (1).

2.7. Pubertal Jinekomasti Olgularının Değerlendirilmesi

Jinekomasti şikayeti olan ergende değerlendirmenin amacı, pubertal ve patolojik jinekomasti ayırımının yapılmasıdır. Çoğu kez ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene yeterli olmaktadır. Pubertal jinekomastisi olan, başka bir kronik hastalık öyküsü veya şüphesi olmayan, fizik muayenesi tamamen normal olan her olguda, hormonal değerlendirmenin kapsamı hala tartışma konusudur (9).

2.7.1 Öykü

Jinekomasti şikayetiyle başvuran ergende, şikayetin süresi, meme akıntısı, meme başı veya ciltte değişiklik, virilizasyon yetersizliğine ait bulgular, libido, impotans kaybı ve testiküler şişlik veya kitle varlığı sorgulanmalıdır. Özgeçmişine ait inmemiş testis, viral enfeksiyon öyküsü (örn: kabakulak) ve karaciğer veya böbrek

hastalığı sorgulanmalıdır. Olgunun soygeçmişinde, ailede jinekomasti öyküsü sorgulanmalıdır.

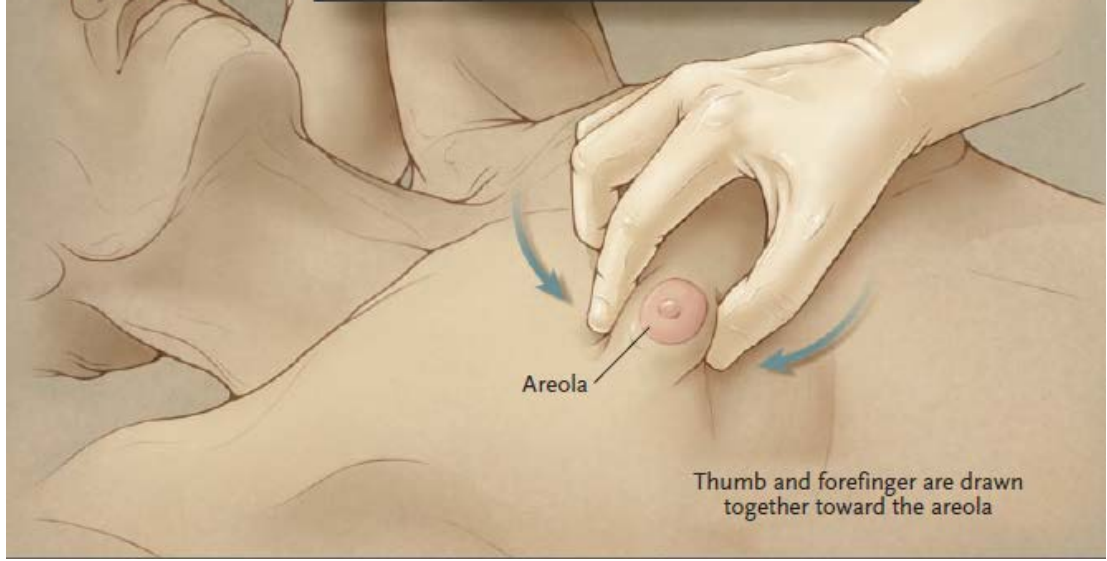
Her ergende önerildiği gibi ayrıntılı bir ‘HEADSSS’ (Home, Education/employment, Activities, Drugs, Sexuality, Suicidal Ideation and Safety) görüşmesi yapılmalıdır. HEADSSS bir ergenin psikososyal öyküsünü organize etmek için kullanılan bir akronimdir (46). Bu sorgulamanın içerisinde son dönemde kullanılan ilaçlar veya bitkisel ilaç kullanımı mutlaka öğrenilmelidir. Uyuşturucu/uyarıcı madde veya anabolik steroid kullanımı unutulmamalı ve bu nedenle ergenle HEADSSS sorgulaması ailesinden ayrı, tek yapılmalıdır.

Pubertal jinekomasti bir ergen için benden imgesinin çok önemli olduğu bir döneme denk gelmektedir. Bu dönemde dış görünüşündeki değişiklikleri son derece yakından takip eden genç için, karşı cinsin seks karakteri olarak tanımlanan “memelerde büyüme”, bazı psikolojik sorunların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Bu şikayetle başvuran her ergenin bu durumdan ne kadar etkilendiği değerlendirilmelidir (47). Kinsella ve diğ.(48) tarafından yapılan çalışmada, normal popülasyona kıyasla kaygı, depresyon ve sosyal fobi oranları anlamlı bir şekilde artmış bulunmuştur. Bölümümüzde yakın dönemde yapılan bir tez çalışmasında, jinekomastinin beden algısı ve cinsel kimlik üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Çalışmada beden algısında bozulma tespit edilmiş fakat cinsel kimliklerinde kadınsı yönde bir etkilenme saptanmamıştır. Bu çalışmanın önemli sonuçlarından biri de, ilk görüşmede yapılan ayrıntılı bilgilendirmenin beden algısı üzerinde olumlu yönde etkisinin gösterilmiş olmasıdır (49).

2.7.2 Fizik Muayene

Fizik muayene antropometrik ölçümlerle başlamalı ve her olgunun boy ve vücut ağırlığı kayıt edilmelidir. Meme dokusunun doğru muayene edilmesi önemlidir. Ergen yatar pozisyonda elini başının altında tutmalıdır. Muayeneyi yapan kişi başparmak ve işaret parmağını meme diskinin her iki yanından yavaşça yaklaştırmalıdır (Şekil 2.1).

Büyümüş meme dokusunun değerlendirilmesinde, jinekomasti, psödojinekomasti veya lipomasti ayrımı yapılmalıdır. Gerçek jinekomastisi olan hastada, meme başı ve areola altında lastik kıvamında bir disk ele gelmektedir (43).



Şekil 2.1. Doğru jinekomasti muayenesi (Braustein (1)'nden alınmıştır)

Lipomastide ise glandüler dokuda artış olmadan subareolar yağ dokusunda artış olup, disk ele gelmemektedir. Lipomastide ağrı veya hassasiyet beklenmez. Ergenlerde çok nadir de olsa meme tümörleri akılda tutulmalıdır. Jinekomastide doku yumuşak ve elastik kıvamda fakat genellikle sert değildir, etkilenmiş bölge areola ve meme başı altında hissedilmektedir ve vakaların %66 sında bilateralidir. Meme kansinomuunda ise ele gelen disk sert, areola dışında ve unilateral olmaktadır. Jinekomastide ciltte çukurlaşma veya meme başında retraksiyon görülmez. Jinekomastide ağrı beklenirken, meme kansinomuunda görülmemektedir. Memede eşlik eden akıntı mutlaka sorgulanmalıdır. Pubertal jinekomastide meme başı akıntısı görülmemektedir (43). Akıntısı olan hastalarda, ilaç ya da madde kullanımı mutlaka sorgulanmalı, yoksa hormonal patolojiler ekarte edilmelidir. Palpasyonla diski belirledikten sonra, cetvel yardımı ile hem vertikal, hem de horizontal disk çapları ölçülmelidir.

Meme muayenesinden sonra genitoüriner sistem muayenesi yapılmalıdır. Tanner evresi, testiküler hacim, testiste kitle veya düzensizlik açısından değerlendirilmelidir (9). Yapılan bir çalışmada varikoselin jinekomastili ergenlerde daha sık olduğu gösterilmiştir, bu nedenle varikosel muayenesi önerilmektedir (50). Puberte yaşına gelmiş, testisler bilateral küçük ve sert ise Klinefelter sendromu

düşünülmeli ve karyotip analizi yapılmalıdır. Tek taraflı sert büyümüş bir testis varsa testis tümörü düşünülmalıdır (42).

2.7.3 Jinekomastide Laboratuvar Tetkikleri

Pubertal jinekomastisi olan, başka bir kronik hastalık öyküsü veya şüphesi olmayan fizik muayenesi normal olan vakalarda hormonal değerlendirmenin kapsamı hala tartışma konusudur ancak pubertal jinekomasti tanısı patolojik jinekomastinin ekarte edilmesiyle konmaktadır. Hastanın cinsel gelişiminin prepubertal olması, virilizasyon yetersizliği, aşırı büyümüş veya kısa sürede hızlı büyüyen meme dokusu, takibe rağmen uzun süre devam eden disk varlığı veya testiste kitle saptanması patolojik jinekomastiye kuvvetle düşündürür (9).

Patolojik jinekomastinin ekartasyonu için istenecek tetkikler Tablo 2. 3'te verilmiştir. Muayenede testiküler kitlesi saptanan, β -hCG, östrojen veya testosteron düzeyi yüksek saptanan her hastaya mutlaka testiküler USG istenmelidir. Meme ultrasonografisi genellikle önerilmemektedir, tek endikasyonu malinite şüphesidir. Mamografi veya ince iğne aspirasyon biyopsisinin tanısal değerlendirmede hiç yeri yoktur (9).

Tablo 2.3. Endokrinolojik patolojiler açısından incelenmesi düşünülen hastalardan istenecek tetkikler

Tetkik	İstenme Nedeni
FSH, LH, total ve serbest testosteron	Pubertenin değerlendirilmesi
Prolaktin	Hiperprolaktinemi
Tiroid fonksiyon testleri	Hipertiroidi
Serum β -hCG	β -hCG salgılayan testiküler tümör
Karaciğer fonksiyon testleri	Kronik karaciğer hastalığı
Böbrek fonksiyon testleri	Böbrek yetmezliği
DHEAS ya da idrarda 17- ketosteroid	Feminizan adrenal tümör

2.8 Pubertal Jinekomasti Tedavisi

2.8.1. Gözlem

Etiyolojik bir neden saptanamamış pubertal jinekomasti tedavisinin temelini izlem oluşturmaktadır. Çapı 3cm'den küçük boyuttaki fizyolojik jinekomastili adölesanlara yalnızca güven verilmeli ve çapı üç ayda bir ölçülerek izlenmelidir.

2.8.2. Medikal Tedavi

Meme disk çapı 3- 4 cm den büyük olanlara, disk boyutu daha küçük olmakla birlikte ergenin beden algısında bozulma ve psikolojik travma gözlenen olgulara veya yine disk boyutu daha küçük olup bir yıldan uzun jinekomasti öyküsü olan ergenlere medikal tedavi önerilmektedir. Medikal tedaviye en iyi yanıtın “florid” dönem içinde olacağı akılda tutulmalıdır ve tedaviye henüz fibrotik dokunun oluşmadığı erken dönemde (florid dönem: ilk 6 ay –1 yıl) başlanmalıdır (3, 51).

Medikal tedavi seçenekleri:

- 1-Meme dokusunda östrojen reseptör blokajı (tamoxifen / raloksifen / klomifen)
- 2-Östrojen üretimini azaltmak (aromataz inhibitörleri: testolakton, anastrozol)
- 3-Dışarıdan androjen vererek androjen /östrojen oranını arttırmak.

Tamoxifen

Jinekomasti tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçlardan biridir. FDA (*Food drug administration*) onaylı rutin kullanım alanı meme kanseridir. Meme dokusu üzerinde östrojene bağlanan bölgeler için yarışarak meme büyümesini azaltır. Tamoxifen tedavisinin başarı oranının %50-80 arasında değiştiği rapor edilmektedir. Günde iki kez 10-20mg, 6-8 ay kadar kullanılmaktadır. En sık yan etkileri arasında bulantı, kusma gibi gastrointestinal sistem etkileri görülebilmektedir. İlaç kullanımı sırasında olgular aylık tam kan sayımı ile, olası geçici lökopeni ve trombositopeni yönünden izlenmelidir. Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme görülebileceğinden, aylık transaminaz ölçümleri yapılmalıdır (25). Bilim Dalımızda yapılan ve tamoxifenin uzun dönem komplikasyonlarını araştıran bir çalışmada, tamoxifen tedavisi kesildikten ortalama 4.6 yıl sonra olgular tekrar değerlendirilmiş ve hiçbir olguda uzun dönem yan etki saptanmamıştır (52).

Literatürde jinekomasti tedavisinde tamoxifen ile ilgili çalışma sayısı sınırlıdır ve ergenlerde yapılmış randomize plasebo kontrollü çalışma bulunmamaktadır, bu çalışmaların özeti Tablo 2.4'te verilmiştir.

Tablo 2.4. Pubertal Jinekomasti tedavisinde tamoxifen kullanımı ile ilgili çalışmalar

	Yıl	Tamoxifen günlük doz (mg)	Tedavi süresi (ay)	Hasta Sayısı	Başarı n/total (%)
Hanavadi	2006	10	3	13	10/13 (77)
Lawrence	2004	10-20	3-9	14	12/14 (86)
Khan (*)	2004	20	1.5-3	36	30/36 (83)
Derman	2003	20	6	39	34/37 (92)
Ting (*)	2000	20	3	23	18/23 (78)
McDermott	1990	20	2-4	6	3/6 (50)
Alagaratnam (*)	1987	40	2	61	49/61 (80)
Parker (*)	1986	10	1	10	7/10 (70)

*Erişkin çalışması

Derman ve diğ. (53) tarafından Bilim Dalımızda 1992-2002 tarihleri arasında takip edilen ve tamoxifen tedavisi alan 37 vakanın hiçbirinde yan etki görülmemiştir. Sadece üç vakada relaps saptanmıştır. Hastaların hiç biri cerrahiye yönlendirilmemiştir. Khan ve diğ. (54) tamoxifen kullandıkları jinekomastili olguların % 84 'ünde gerileme sağlamışlar ve yan etki görülmediğini bildirmişlerdir. Tamoxifen tedavisi için bildirilmiş en geniş vaka serisi Alagaratnam (55) tarafından 61 idiopatik jinekomastili hasta ile yapılmıştır. Hastalara 1-4 ay süreyle 40mg tamoxifen verilmiş, hastaların %80'inde tam regresyon sağlanmış, hiçbir hastada yan etki saptanmamıştır. Bölümümüzde yapılan diğer bir çalışmada ise tamoxifen tedavisi kullanmış fakat kozmetik açıdan memnun kalmadıkları için cerrahi tedavi uygulanan üç vakanın patoloji sonuçları incelenmiştir. Hastaların histopatolojik örneklerinde jinekomastiye ait hiçbir bulgu saptanmazken, sadece lipid dokusu bulunmuştur. Bu çalışmanın önemi ise tamoxifen kullanan hastalarda histopatolojik düzeyde tedavi etkinliğinin gösterilmesidir (51). Tamoxifenin erkeklerde kullanımı

sadece jinekomastiye sınırlı değildir. Erkek meme kanserinde etkili olduğu gösterilmiştir (56), ayrıca idiopatik erkek infertilitesinde (57), kısa pubertal erkeklerde boy potansiyelini artırmak için (58) ve çocuklarda gliomlar dahil tümör tedavisinde denenmiştir (59).

Raloxifen

Raloxifen menapoz sonrası kadınlarda osteoporozun engellenmesi için kullanılan non-steroid östrojen reseptör antagonistidir. Raloxifenin daha seçici östrojen reseptör modulator etkisinin olduğu, sitoplazmik östrojen reseptörlerine daha yüksek affinite ile bağlandığı ve kompetitif antagonist etkisinin olduğu bildirilmektedir. Lawrence ve diğ. (60) pubertal jinekomastili olgularda tamoxifen ile raloksifenin etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmada, meme dokusunda anlamlı küçülmeyi raloxifen ile %86 tamoxifen ile % 41 olarak bildirmişlerdir. Önerilen doz 60 mg/gün ve süre 2-12 aydır. Rutin olarak önerilmesi için, bu ilaçla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Klomifen sitrat

Seçici östrojen reseptör blokeridir. Tedavi dozu 50-100 mg/gün'dür, 1-6 ay arası kullanılır. LeRoith ve diğ. (61) 28 hastada yaptıkları çalışmada, yan etki olmaksızın altı aylık tedavi süresince tam başarı oranının %64 olduğu saptanmıştır. Gastrointestinal şikayetler, döküntü, görme problemleri en sık görülen yan etkilerdir. Yan etkilerinden dolayı pek tercih edilmezler (62).

Dihidrotestosteron heptanoat

Dolaşımdaki androjen oranını arttırarak görev yapmaktadır ve testosterona göre periferde aromatize olmaması nedeniyle tercih edilmektedir. Ancak, dihidrotestosteron preparatlarının intramüsküler uygulanıp invazif olması ve piyasada bulunma zorluğu nedeniyle sık kullanılan bir medikal tedavi değildir. Kuhn ve diğ.(63) 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 (64).

Danazol

Androjen miktarını arttırıp, LH ve FSH'nun pituiter salınımını inhibe eder. Diğer yan etkileri; yüzde akne, terleme ve kas kramplarıdır. Yan etkilerinden dolayı pek tercih edilmezler. Daniels ve diğ. (65) danazol tedavisinin etkinliğini % 81 olarak bildirmişlerdir. Jones ve diğ.(18) plasebo kontrollü çalışmada jinekomastili %75 olguda gerileme saptamıştır ancak danazol alan grupta belirgin kilo artışı olduğu gözlenmiştir.

Testolakton

Periferik aromataz enzim inhibitörüdür. Glandüler doku hacmini belirgin azalttığı gösterilmiştir. Günde 3 kez 150 mg verilir. Zachmann ve diğ., 22 pubertal jinekomastili olguda testolakton kullanmış ve meme dokusunda belirgin küçülme sağlarken, yan etki görülmediği bildirilmiştir (66).

Yeni jenerasyon aromataz inhibitörleri

Hipofizer adrenal aksı etkilemeyen seçici aromataz enzim inhibitörleridir. Meme kanserinin tedavisinde kullanılmaktadırlar (Örneğin; letrozole, anastrozole, fadrazole, fromestane (exemestane)).Yeni jenerasyon aromataz inhibitörleri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (67).

Pubertal jinekomasti tedavisinde birçok medikal tedavi yöntemi denenmiş ve başarılı oldukları gösterilmiş olsa da, FDA tarafından henüz onaylanmış ilaç tedavi yoktur (60).

2.8.3. Cerrahi Tedavi

Pubertal jinekomastide cerrahi tedavi, disk çapı 6cm'den büyük olan, medikal tedaviye cevap vermeyen dirençli jinekomastisi olan, dört yıldır sebat eden ve puberteyi tamamlamış olgularda düşünülmelidir. Östrojen androjen dengesizliği puberte tamamlanmadan devam edebileceğinden tekrarlama riski nedeniyle bu dönemde cerrahi müdahale önerilmemektedir (3). Liposuction ile birlikte subkutan mastektomi uygulanan hastalarda, hem başarılı sonuçlar elde edilmiş hem de kozmetik açıdan iyi bir görünüm sağlanmıştır (68). Cerrahi yaklaşım pubertal

jinekomasti tedavisinde en etkili seçenek olmasına rağmen, beraberinde getirdiği önemli risklerin göz ardı edilmemesi gerektiği de bildirilmektedir. Bunlardan en sık karşılaşılan komplikasyonlar, deride gerginlik, hipertrofik skar, hipoestezi, deri fazlalığı ve jinekomastinin tekrarlama riskidir. Bu cerrahi risklerden dolayı uygun vakalarda öncelikle ilaç tedavisi denenmelidir (25).

Gabra ve diğ. (69) persistan pubertal jinekomastili 39 hastada standart subkütan mastektomi uygulamışlar; hastaların üçünde hematoma, üçünde seroma, birinde yara enfeksiyonu, üçünde meme asimetrisi, birinde rezidüel şişme, birinde invertede meme başı görmüşlerdir. Hastaların % 88'i kozmetik görüntüsünü tatmin edici olarak bulurken, % 12'si tatmin edici bulmamıştır.

2.9 Pubertal Erkeklerde Boy Uzaması ve Kemik Olgunlaşması

Adolesans, hızlı iskelet gelişimi ile karakterizedir ve erişkin hayattaki total kemik kitlesinin yaklaşık % 37'si büyüme atağı sırasında kazanılır. Pubertede, her iki cinsiyette de, kemik mineral dansitesi ve total vücut kemik mineral içeriği hızla artar ve puberteden sonra zirveye ulaşır. Pubertede büyüme atağı ile birlikte, kemik büyüme hızı da artar. Lineer kemik büyümesi ve kemiğin yeniden şekillenmesi ile kemik yapım ve yıkım ürünlerinde artış gözlenir. Bu kronolojik yaştan çok pubertal evre ile ilişkilidir. Kızlarda Tanner Evre II-III, erkeklerde Tanner Evre III-IV'de kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicilerinin arttığı gösterilmiştir (70)

Erişkinlerde kemik dansitesinde 20 yaşından sonra artış olmadığı gösterilmiştir. Adolesan döneminin sonundaki kemik kitlesinin doruğu, hayatın ileri dönemlerindeki osteoporoz riski açısından ana belirleyicidir. (71).

Ergenlerde birçok faktör kemik sağlığını etkilemektedir. Bunları kısaca şöyle sıralayabiliriz;

Genetik Faktörler

Genetik faktörlerin kemik yoğunluğu üzerinde güçlü etkileri mevcuttur. Kişiler arasında zirve kemik yoğunluğunda farklılık olmasının en büyük etkeninin, genetik faktörler olduğu düşünülmektedir. Büyüme hormonu/IGF aksı ve reseptörleri ve seks steroid reseptörlerindeki polimorfizmlerin buna katkıda bulunduğu düşünülmektedir (72).

Büyüme Hormonu (BH)

BH'nin çocuk ve adolesanda, lineer büyüme üzerindeki etkisi iyi bilinmektedir ve longitudinal kemik büyümesini doza bağımlı uyarır. BH kemik üzerinde etkisini direk ve indirek yollardan gösterebilir. BH protein metabolizmasında anabolik bir etkiye sahiptir. Bu etki sonucu kas kitlesi ve gücü artar. Bu da egzersiz kapasitesinin, dolayısıyla kemik kitlesinin artmasına neden olur (73).

Tiroid hormonları

Tiroid hormonları büyümeyi hızlandırır. Yapılan çalışmalar tiroid hormonlarının hem direk hem de dolaylı yoldan büyümeye etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu etki kısmen pituiterden büyüme hormonunun sentezini arttırmalarına bağlı indirek olabileceği gibi, direkt olarak somatomedinlerin ve diğer kartilaj büyümesini düzenleyen faktörlerin sentezini arttırmasına bağlı da olabilir. Epifizyel plakta hipertrofik hücrelerin oluşumunda tiroid hormonları rol oynamaktadır. Hayvan deneylerinde ise longitudinal kemik büyümesini dolaşımdaki IGF-1 düzeylerini arttırarak uyardığı gösterilmiştir (74).

Seks Steroidleri

Seksüel matürasyon sırasında, artan kemik büyümesi için androjen ve östrojenlerin gerekli olduğu bilinmektedir. Hem östrojen hem de testosteron büyüme hormonu sekresyonunu artırır ve longitudinal kemik büyümesini stimüle edici etkilerinin bir kısmı büyüme hormonu regülasyonu yoluyla olmaktadır. İn vitro deneylerde seks steroidlerine en iyi cevabı, pubertenin erken fazlarındaki çocuklardan alınan kondrositler vermiştir. Bu da seks steroidlerine karşı cevabın yaşa ve pubertal gelişime bağlı olduğunu gösterir. Seksüel maturasyonun tamamlanması ile birlikte artan seks steroidleri, büyüme plaklarının kapanmasına ve iskelet matürasyonuna yol açtıklarından; kemiğin konsolidasyonuna ve longitudinal büyümenin durmasına neden olurlar. Kemik yaşının ilerlemesi ve epifizlerin kapanmasında majör rolü östrojen oynar (75).

Glukokortikoidler

Glukokortikoidlerin kemik metabolizması üzerindeki etkileri oldukça kompleks olup, konsantrasyona bağlı olarak direk ve indirek etki gösterirler. Fizyolojik konsantrasyonlarda osteoblast fonksiyonu üzerinde koruyucu bir etkiye sahipken, yüksek konsantrasyonları iskelet büyümesini bozup, kemik kitlesini azaltırlar (76).

Beslenme

Optimal kemik yapımı için, özellikle D, K ve C vitaminlerine ihtiyaç vardır. D vitamini, barsak mukozasından kalsiyum emilimini sağlar ve kemik yapımını uyarır. Vitamin D'nin doğal şekli kolekalsiferol (vitamin D3) günlük gıdalarla alınır veya derideki 7- dehidrokolesterolün ultraviyole ışığın etkisiyle vitamin D3'e dönüşmesinden elde edilir. Bu nedenle, adolesanlar güneş ışınlarından yeterince faydalanmaları konusunda uyarılmalıdırlar. İn vitro çalışmalarda kemik dokuda osteoklast sayısını ve aktivitesini artırarak, kemikten kalsiyum depolarının açığa çıkmasını sağladığı gösterilmiştir (74). Lehtone ve diğ. tarafından, 9-15 yaş arası 171 ergende yapılan longitudinal çalışmaya göre, D vitamini eksikliği saptanan vakaların, optimal zirve kemik yoğunluğuna ulaşamadıkları görülmüştür (77).

C vitamininin özellikle kolajen yapımında, K vitamininin ise osteokalsinde bulunan glutamik asidin gamma-karboksilasyonunda önemli rolü vardır (72). Adolesanların diyetleri C ve K vitaminleri açısından da gözden geçirilmelidir. D ve K vitaminleri yağda çözünen vitaminler olduklarından depo edilebilirler ancak C vitamini depo edilemez, bu nedenle diyetle düzenli olarak alınması önemlidir. Pubertede, diyetle alınan proteinler ile kemik kitlesi ve kalsiyum-fosfor metabolizması arasında önemli ilişkiler bulunmuştur (78).

Yetersiz protein alımının; gecikmiş iskelet büyümesine ve kemik kitlesi oluşumunda azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Bu nedenle; adolesanların diyetindeki protein içeriği iyi ayarlanmalı ve toplam kalori ihtiyacının % 20'si proteinlerden sağlanmalıdır (72).

Kalsiyum ve fosfor kemiğin mineralizasyonu için şarttır ve adolesansda kalsiyum- fosfor ihtiyacı artar (79). Diyetle alınacak bir günlük kalsiyum ihtiyacı 6-

10 yaş arasında 800 mg. iken; adolesanlarda ve genç erişkinlerde 1200-1500 mg'a çıkar. Bu nedenle adolesanlara kalsiyumdan zengin diyet almaları önerilmelidir (80).

Vücut Ağırlığı

Vücut ağırlığı kemiğin mineral yoğunluğu açısından önemlidir. Düşük vücut ağırlığı veya aşırı kilo kaybı osteoporoz riskini artırmaktadır. İskelet sisteminin taşıdığı mekanik yük kemik yapımını ve mineralizasyonunu arttırırken, yıkımını azaltır. Vücut ağırlığı düşük adolesanlarda, bu mekanik uyarı yetersizdir (80).

Fiziksel aktivite

Adolesanlarda fiziksel aktivitenin çeşitli iskelet bölgeleri üzerindeki etkileri çalışılmış ve büyümekte olan kemik kitlesinin, erişkin kemik kitlesine oranla; artan veya azalan mekanik yüke cevabının daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Egzersiz; kemik kaybını ve kırık riskini azaltırken, kemik dansitesini arttırır. Literatürde değişik sporların kemik gelişimi üzerindeki etkileri tartışılmıştır. Yük verilerek yapılan aktiviteler ve dirençli egzersizlerin osteoporozdan korunmada etkili olduğu ancak vücudun ağırlığının kemiklere transfer edilmediği sporların osteoporozu önlemede etkili olmadığı gösterilmiştir. Dirence karşı yapılan egzersizler ise kasları kuvvetlendirir ve kemiğin kuvvetlenmesini uyarır. Ayrıca fiziksel aktivite adolesanlarda büyüme hormonu salınımını uyarmaktadır (81).

Büyüme faktörleri

Çeşitli dokularda, çok sayıda büyüme faktörü gösterilmiştir. Büyüme faktörlerinin osteoblast progenitör hücrelerin aktivasyon, proliferasyon ve kontrolünde rol oynadığı bilinmektedir. Bu faktörlerin her birinin köken aldığı hücreler net değildir. Fakat büyük kısmının osteoblast, kan hücresi, kırık hücre kökenli olduğu bilinmektedir. Bunlar platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), insulin benzeri büyüme faktörleri I ve II (IGF-I ve II), transforming büyüme faktörü beta (TGF- β) ve kemik morfogenetik proteinleri (BMP)'dir (82).

Insulin like growth factor (IGF-I)

Insulin like growth factor- I (IGF-I) veya diğ.er adıyla somatomedin C, preosteoblastik proliferasyonu ve protein sentezini arttırırken, kollajen yıkımını azaltır. IGF-1 BH ile birlikte, epifizyel kondrositleri direk etkiler. BH, lokal IGF-1 üretimini uyarıp, kondrosit prekürsor hücrelerinin diferansiasyonunu indükleyerek, IGF-1'in proliferatif etkisine duyarlı hale getirir. IGF-1 longitudinal kemik oluşumunu uyarır, kemik döngüsünü aktive eder. Longitudinal büyüme kesildikten sonra ise erişkin kemik dokusunda remodelling'in devam etmesini sağlar. İn vitro çalışmalar, IGF-1'in önemli bir iskelet büyüme faktörü olduğunu, osteoblastlar üzerine anabolik etkilerini, osteoblast proliferasyon ve diferansiasyonu için güçlü uyarıcı olduğunu göstermiştir (83).

Kanbur ve diğ. tarafından Bilim Dalımızda yapılan çalışmada, sağlıklı ergenlerde pubertal gelişim, IGF-1 aksı ve kemik oluşumu ilişkisi incelenmiştir. Çalışmada serum IGF-1 ve IGF-1/IGFBP3 oranının pubertal evre arttıkça artığı ve zirvenin erkeklerde evre 4'te olduğu gösterilmiştir (84). Aynı ekip tarafından yapılan başka bir çalışmada ise serum IGF-1 ve IGF-1/IGFBP3 oranları ve seks steroidleri arasında anlamlı bir kolerasyon olduğu gösterilmiştir. Her iki cinsiyette seks steroidlerinin büyüme üzerindeki ana etkisi, IGF-1 ve IGF-1/IGFBP3 oranını artırarak olmaktadır (84).

2.10 Östrojenin Erkek Kemik Yapısı Üzerindeki Etkisi

Östrojenin kemik gelişimi ve büyüme üzerindeki etkisi tıp tarihinde hep tartışılmıştır. Östrojenin linear büyüme ve kemik yoğunluğundaki etkileri önce sadece bayanlarda çalışılmıştır çünkü erkek kemik gelişiminde yeri olmadığı düşünölmekteydi (85). 1960'lara kadar östrojenin sadece büyüme hormonunu baskıladığı ve böylece epifizlerin kapanmasına neden olduğu düşünölmekteydi. Bu dönemde klinikteki kullanım alanı, akromegali ve aşırı uzun boylu kızlarda epifizlerin erken kapanmasını sağlamaktı (6). Fakat 1965 yılında Frantz ve diğ. (86) tarafından yapılan çalışmada, östrojenin düşük dozlarda verilmesinin büyüme hormonunda artış ve böylece hastaların nihai boyunda artışa neden olduğu gösterildi. Böylece östrojenin kemik üzerinde bifazik etkisi olduğu sonucuna varıldı. Östrojen

düşük dozlarda verildiği zaman, intraselüler östrojen reseptörüne bağlanarak büyüme hormonu sekresyonunu uyarmakta ve böylece epifizin proliferasyon zonunda kondrositlerin büyümesini stimüle etmektedir. Buna kıyasla, östrojen daha yüksek dozlarla verildiği zaman hipertrofik zonda klonal ekspansiyon ve hücre proliferasyonunu inhibe etmektedir. Östrojen çok yüksek dozlarda verildiği zaman, hipertrofik kondrositlerde apoptoza neden olduğu ve büyüme plağında osteoblastik aktiviteyi artırdığı gösterilmiştir (6).

1994 yılına kadar kemik metabolizmasından sorumlu hormonların bayanlarda östrojen, erkeklerde ise testosteron olduğu düşünülmekteydi (87). Smith ve diğ.nin (88) vaka sunumu, hormonların kemik metabolizması üzerindeki etkisi açısından dönüm noktası olmuş ve çok tartışılan bu görüşün tekrar değerlendirilmesini sağlamıştır. Sunulan vaka, genu valgum nedeniyle hekime başvuran 28 yaşındaki bir erkek hastadır. 2.08 metre uzunluğundaki hastanın, çekilen grafilerinde epifizlerin kapanmadığı görülmüştür. Öyküsünden normal bir pubertal gelişim gösterdiği fakat ergenlik döneminde uzamasının hep lineer devam ettiği öğrenilmiş, incelemeler sonucunda hastada östrojen gen reseptör mutasyonu olduğu saptanmıştır. Kemik yapım ve yıkım belirteçlerinin arttığı, osteoporozunun olduğu ve kemik yaşının 15 ile uyumlu olduğu saptanmıştır. Bu vaka ile ortaya çıkan sonuç, erkekler için de östrojenin epifiz füzyonu, pubertal büyüme atağı ve kemik kitlesinin oluşmasında gerekli oluşudur. Bu raporu takiben, Carini ve diğ. (89) ve Bilezikian ve diğ. (90) tanımladıkları iki vakada yine epifiz açıklığı devam eden ve pubertal büyüme atağı yaşamayan erkek hastalarda aromataz enzim eksikliği saptamışlardır. Diğer vakadan farklı olarak, bu hastalara verilen östrojen tedavisi epifizlerde füzyon ve KMD'de artışa neden olmuştur.

Yapılan çalışmalar östrojen düzeyinin de önemini göstermektedir. Rochira ve diğ. nin (85) çalışmasında, aromataz enzim eksikliği saptanan vakalarda 25 µg/g transdermal estradiol (serum düzeyi: 88pmol/L) verildiği zaman KMD'de artış saptanırken, 12.5 µg/g verildiği zaman (serum düzeyi 55pmol/L) KMD'de azalma saptanmıştır. Bu sonuçlar erkeklerde sağlıklı kemik maturasyonu için serum estradiol düzeyinin 73 pmol/L ve üstünde olması gerektiğini göstermektedir. Östrojenin kemik metabolizması üzerinde 3 temel etkisi mevcuttur:

- 1- Kemik'te 'remodeling'i inhibe etmektedir. Östrojen azalması sonucu osteositlerin apoptozunda artış olmakta ve böylelikle kemik 'turnover'ında azalma olmaktadır.
- 2- Differansiyonu inhibe etmekte ve osteoklastların apoptozunu artırarak kemik reabsorbsiyonunu azaltmaktadır.
- 3- Osteoblast apoptozunu engelleyerek sellüler düzeyde kemik oluşumunu sağlamaktadır (6).

Hipogonadotropik hipogonadizm olan erkeklerde azalmış KMD, hatta konstitusyonel puberte gecikmesi olan hastalarda osteopeni riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Böylece cinsel maturasyon zamanının zirve kemik mineral dansitesi üzerinde belirleyici bir faktör olduğu gösterilmiştir (91).

2.11 Çocuk ve Ergenlerde Kemik Yoğunluğu ve değerlendirilmesi.

Osteoporoz, azalmış kemik kitlesi ve kemik dokusunun mikro yapısında bozulmayla karakterizedir ve bunun sonucunda kemik kırılabilirliğinde artışın eşlik ettiği sistemik iskelet sistemi hastalığı olarak tanımlanmıştır (92). Kemik yoğunluğu ölçümünde en yaygın olarak kullanılan yöntem Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometridir (DXA). DXA ile kemik yoğunluğu g/cm² olarak ölçülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yaşa, cinsiyete, vücut boyutuna göre düzeltilmiş bölgesel kemik mineral yoğunluğu Z skoru değerinin -2.5 SD altında olmasını osteoporoz, Z skorunun -1SD ile > -2.5 SD arasında olmasını osteopeni olarak tanımlamıştır (93). Erişkin bireylerde beklenen zirve kemik yoğunluğa olan standart deviasyon ise T skoru olarak ifade edilmektedir. DXA ile ölçülen kemik yoğunluğu T-skoru'nun -2' den az olması osteoporoz, T-skoru'nun -1 ve -2 arasında olması osteopeni olarak tanımlanmıştır (94).

Ancak bu tanımlama erişkinler için belirtilmiş olup henüz çocuklar için kabul görmüş bir tanımlama bulunmamaktadır. Çocuklar ve ergenler zirve kemik yoğunluğuna ulaşmadıklarından bu tanımlamayı kullanmak sorun oluşturmaktadır (95). Çocuklarda kemik dansitometre ile ilgili güncel öneriler 2007 yılında Uluslararası Klinik Dansitometre Birliği (ISCD) öncülüğünde yapılan '*Pediatric Consensus Development Conference on the use and interpretation of bone density studies in children*' başlıklı toplantı sonucunda ortaya konmuştur (96). Çocuklarda osteoporoz tanısı için düşük kemik mineral yoğunluğu ile birlikte, klinik olarak kırık

öyküsünün varlığının gerekli olduğunu bildirmiştir. Yaşa, cinsiyete, vücut boyutuna göre düzeltilmiş bölgesel kemik mineral yoğunluğu değeri olan, Z skorunun -2 ve daha az olması 'düşük mineral yoğunluğu' olarak tanımlanmıştır ve 'osteopeni' teriminin kullanımının çocuklarda önerilmediği belirtilmiştir. Aynı zamanda çocuklarda T skorunun yeri olmadığı belirtilmektedir (97).

2.12 Kemik Yoğunluğunu Ölçme Teknikleri

Kemik yoğunluğunun değerlendirilebilmesi ve tedaviye yanıtın takibi için kemik mineral yoğunluğunun kantitatif olarak ölçülmesine ihtiyaç vardır. Bu amaçla geliştirilmiş tetkikler şu şekilde sıralanabilir (98);

- 1- Radyografiler
- 2- Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DXA)
- 3- Single Photon Absorbsiyometri (SPA)
- 4- Dual Photon Absorbsiyometri (DPA)
- 5- Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (QCT)
- 6-Speed Of Sound (SOS) ve Broad Band Ultrasonic Attenuation (BUA) parametrelerini içeren 6 ultrasonografik ölçüm
- 7- Single Enerji X-Ray Absorbsiyometri (SXA)

2.13 Dual Enerjili X-Işını Absorsiyometri (DXA)

Günümüzde kemik yoğunluğu ölçümünde en yaygın olarak kullanılan yöntem DXA'dır. DXA yöntemi tanısal ölçümlerde en uygun seçenek olup KMD tarama yöntemleri arasında önceliğini korumaktadır. DXA Dünya Sağlık Örgütü'nün osteopeni ve osteoporoz sınıflandırması için kullandığı kriterler içerisinde yer almaktadır. DXA iki farklı enerji seviyesindeki X-ışınlarının vücut içindeki atenüasyon profillerinin ölçümü prensibine dayanmaktadır. Düşük enerjili ışınlar sadece yumuşak dokuları geçebilirken, yüksek enerjili ışınlar hem yumuşak dokuyu hem de kemik dokusunu geçerek dedektöre ulaşırlar. Düşük enerji seviyesindeki atenüasyon değerinden yüksek enerji seviyesindeki atenüasyon değeri çıkartılarak yumuşak dokunun etkisi ortadan kaldırılmaktadır. Bu sayede kemik ve yumuşak dokuyu geçebilen yüksek enerjili ışınların ne kadarının yalnızca kemiğe ait olduğu hesaplanabilmektedir. Sonuç olarak, KMD ölçüm yapılan alandaki kemik mineral

dansitesi olup birimi gr/cm^2 dir. KMD ölçümü için yüksek uzaysal çözünürlük gerekmediğinden, hastaya verilen radyasyon dozu çok düşüktür. Osteoporoz belirlenmesi için ideal iskelet sistemi bölgesinin seçimi tartışma konusu olmakla birlikte, osteoporotik değişikliklerin saptanmasında kemik turnover'ının en yüksek olduğu bölgelerin (trabeküler kemik) incelenmesinin en hassas sonuçlar vereceği hakkında fikir birliği mevcuttur. Yapılan longitudinal çalışmalar, ölçümü yapılan iskelet sistemi alanlarının (vertebra, femur, radius, kalkaneus veya tüm vücut) herhangi bir yerdeki fraktür riskinin saptanmasında yararlı olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte belirli bir bölgedeki fraktür riskinin belirlenmesinin en doğru yöntemi, bu bölgedeki KMD değerinin hesaplanmasıdır (99).

2.14 KMD Değerlerinin Yorumlanması

DXA yöntemi kullanılarak elde edilen KMD değerleri ve kırık varlığı dikkate alınarak DSÖ tarafından normal, osteopeni, osteoporoz ve yerleşmiş osteoporoz tanımları yapılmıştır.

SD: Standart sapma değerleri genç erişkin KMD ortalamalarına göredir. Normalden her bir standart sapma %10-15'lik kemik mineral kaybına ve kırık riskinin iki kat artmasına karşılık gelir. KMD skorlarının yorumlanmasında istatistiksel bilgiler (T ve Z skorları) kullanılmaktadır.

T-skoru: Ölçülen KMD-Genç erişkin KMD/Genç erişkin standart deviasyonu formülü ile hesaplanır. T skorundaki belirgin azalma, KMD değerinde önemli bir azalmayı ve artmış fraktür riskini göstermektedir. T-skoru hastada osteoporoz olup olmadığını gösterir. Çocuklarda tanısal yeri yoktur. Bunun nedeni ise T skoru, hastanın KMD ölçümünü sağlıklı genç erişkinle karşılaştırmasıdır. Bu nedenle zirve kemik yoğunluğuna ulaşmamış bireylerde kullanılmamalıdır (97).

Z-skoru: Ölçülen KMD-Kendi yaş grubu KMD/Kendi yaş grubu standart deviasyonu formülü ile hesaplanır. Erişkinler için rutin klinik uygulamalarda osteoporoz tanısında T skorunun kullanılmasından dolayı, Z skoru ölçümünün güncel kullanımı tartışmalıdır. Fakat Z-skoru, hastanın kemik kütlesinin yaşı için uygun olup olmadığını veya diğer faktörlerin aşırı düşük kemik kütlesine katkıda bulunabileceğini gösterdiğinden çocuklarda kullanımı daha değerlidir.

Mutlak KMD g/cm^2 cinsinden ifade edilen esas kemik dansitesidir. Longitudinal takipte kemik dansitesindeki yüzdelerin değişimini ölçmedeki en iyi parametredir (99).

3.OLGULAR VE YÖNTEM

3.1 Olgular

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Ergen Sağlığı Bilim Dalı'nda yapılmıştır. Mayıs 2010- Eylül 2012 tarihleri arasında, 10-17 yaşları arasında 175 olgu jinekomasti tanısıyla bölümümüzde izlenmiştir. Meme disk çapı 3 cm den büyük olan veya disk çapı daha küçük olduğu halde, bir yıldan uzun süredir jinekomasti öyküsü olan veya kozmetik açıdan psikolojik travma oluşmaya başlamış, 42 olguya Tamoxifen tedavisi başlanmıştır. Çalışmamızda bu olguların dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir.

Bölümümüzde, jinekomasti nedeniyle başvuran tüm olguların vücut ağırlıkları ve boyları ölçülmekte, sistemik fizik muayenesi yapılmakta, pubertal evrelemeleri Marshall-Tanner yöntemine göre belirlenmekte (Bkz. EK 1) ve jinekomasti disk çapı kayıt edilmektedir. Çalışmamızda vücut ağırlığı kilogram olarak elektronik tartı (Scale- Seca 220) kullanılarak, boy ölçümü ise Harpenden stadiometer kullanılarak metre olarak ölçülmüştür. Sol el bilek grafileri, Greulich ve Pyle radyografi atlasından faydalanılarak değerlendirilmiş ve kemik yaşları kayıt edilmiştir.

Pubertal ve patolojik jinekomastinin ayrımı açısından, tüm olguların östrojen, total testosteron seviyesi, DHEA-SO₄, β -HCG, FSH, LH, SHBG, prolaktin düzeylerine ve tiroid fonksiyon testlerine bakılmaktadır. Hormonal bozukluk tespit edilen hastalar, Pediatrik Endokrinoloji bölümüne yönlendirilmiştir ve çalışmaya alınmamıştır.

Tamoxifen tedavisi süresince, olgular aylık kontrollerle takip edilmektedir. Her kontrolde ilaç yan etkileri açısından tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri bakılıp, jinekomasti disk çapları kayıt edilmektedir. Tedaviye maksimum 6 ay devam edilmektedir.

Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'nun 16.3.2012 tarihli HEK 12/12 proje numaralı, HEK 12/12-1 karar numaralı etik kurul çalışma onayı alındı. Ergenlere ve ailelerine sözlü ve yazılı bilgi verildi, bilgilendirilmiş onam formları alındı (Bkz. EK 2).

3.2 Yöntem

Tedavi başlamadan önce çift bölge KMD çekilen, tamoksifen tedavisi en az 4 ay devam eden ve tedavi tamamlandıktan sonra 2. ayda ikinci KMD'si çekilen tüm olguların dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir.

Tüm vakalarda KMD, DXA ile g/cm^2 olarak ölçülmüştür. Lumbar vertebra (L1-L4) ve sol proksimal femurda (femur boyun, femur wards, femur trokanter) ölçüm çift yönlü yapıldı. Değerlendirme için her iki bölgedeki toplam Z skoru ve mutlak KMD (g/cm^2) değeri kullanıldı. Cihaz olarak 'Lunar Prodigy with fan beam of x-ray' kullanıldı. Osteoporoz ve düşük kemik yoğunluğu tanısı 'Uluslararası Klinik Dansitometre Birliği' önerileri doğrultusunda yapılmıştır (96).

İlk KMD'den bir yıl sonra, vücut ağırlığı ve boyları tekrar ölçülmüştür. Tüm olgularda haftalık aktif spor süresi ve gün sayısı kayıt edilmiştir. Olguların günlük kalsiyum tüketimleri diyetisyen tarafından hesaplanmıştır. Greulich ve Pyle radyografi atlasından faydalanarak kemik yaşları tayini, 1.yılın sonunda tekrar yapılmış ve kör olarak değerlendirilmiştir. Tamoksifen tedavisinin iskelet maturasyonu üzerindeki etkisini değerlendirmek için, iskelet maturasyon hızı (kemik yaşının kronolojik yaşa oranı) hesaplanmıştır (58).

3.3 İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada normal dağılım gösteren sayısal veriler ortalama \pm standart deviasyon (SD); normal dağılım göstermeyenler, ortanca (min-max) olarak incelendi. Tamoksifen tedavi öncesi ve sonrası çekilen KMD'leri değerlendirmek ve iskelet maturasyon hızını değerlendirmek için bağımlı gruplarda t-test kullanıldı. Değerlendirme için lumbar vertebra ve sol proksimal femurda ölçülen mutlak KMD değeri (g/cm^2) ve standardize Z-skoru kullanıldı. Kalsiyum alımının ve fiziksel aktivitenin KMD değişimi üzerindeki etkisini, VKİ ve östrojen arasındaki etkiyi ve jinekomasti diskinin belirmesi ile tedaviye başlanması arasında geçen sürenin tedavi başarısına olan etkisini göstermek için Spearman korelasyon kat sayısı kullanıldı. $p < 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler IBM® SPSS® Statistics 21.0 programı (Chicago, Illinois, ABD) ile analiz edildi

4. BULGULAR

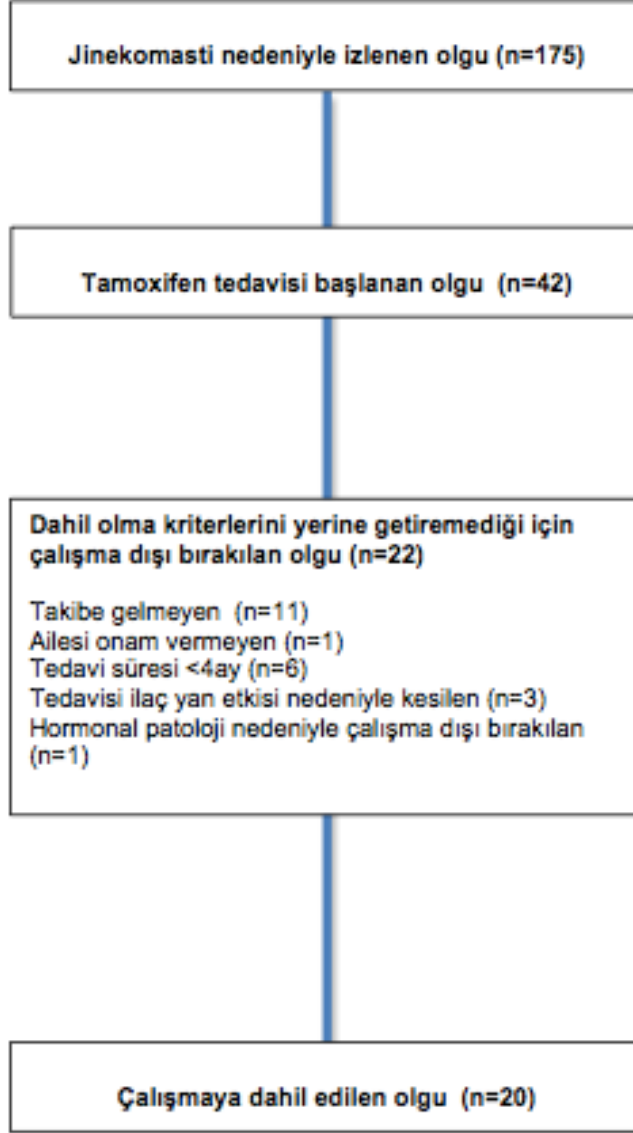
Çalışmamıza, bölümümüzde pubertal jinekomasti nedeniyle izlenen 175 olgudan, tamoxifen tedavisi başlanan toplam 42 olgu dahil edildi. Ancak çalışmaya dahil olma kriterlerini tam karşılamayan 22 olgu çalışmadan çıkarıldı. Bunlar;

- i- Takibe gelmediğinden çalışmaya dahil edilmeyen 11 olgu,
- ii- Ailesi onam vermediği için dahil edilmeyen 1 olgu,
- iii- Verilen tedaviye hızla yanıt veren ve tedavi süresi 4 aydan az olan 6 olgu,
- iv- Hormonal patoloji saptanan bir olgu (Hipotiroidi nedeniyle Pediatrik Endokrinoloji bölümüne konsulte edildi),
- v- Tedavisi ilaç yan etkisi nedeniyle kesilen 3 olgu.

Tamoxifen tedavisi, bir olguda ilaç erüpsiyonu nedeniyle kesildi. Tamoxifen kesildikten 5 gün sonra döküntü kendiliğinden kayboldu ancak ilaca tekrar başlanmadı. İkinci olguda, tamoxifen tedavisine başlanmasından 10 gün sonra makroskopik hematüri gelişti ve Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı tarafından değerlendirildi. Hematürisinin kullanılan tamoxifene bağlı olduğu düşünülmeyen ancak yapılan tetkiklerinde hematürüsünü açıklayacak bir neden bulunamadı. Makroskopik hematürisi 4. günde kendiliğinden düzelen hastanın izleminde hematürisi tekrar gözlenmedi. Bu olguda da tedaviye devam edilmedi. Üçüncü olguda ise, tedavinin 1. aylık izleminde lökopeni ve trombositopeni görüldü. Olgunun beyaz küre sayısı 3,200 μ L (4,300-10,300) ve trombosit sayısı 152,000 μ L (156,000-373,000) olarak saptandı. Periferik yaymasında atipik hücresi saptanmadı. Tedavisi kesilen hasta haftalık tam kan sayımı ile takip edildi. Sırası ile 4 haftalık beyaz küre sayıları 2,800/ 4,200/ 4,700/ 5,700 μ L ve trombosit sayıları 154,000/ 162,000/ 209,000/ 176,000 μ L saptandı. Tam kan sayımı normale dönen hastaya, tekrar tamoxifen tedavisi başlanmadı.

Çalışmaya dahil edilen olguların birinin tedavinin 4. ayında transaminazlarında yükselme, (ALT: 42 U/L (<26) ve AST: 32 U/L (<33)) saptandı. Tedavisine 2 hafta ara verildi. Transaminaz değerleri düzelen (ALT:32U/L, AST:24U/L) olgunun tedavisine tekrar başlandı ve sonraki izleminde karaciğer enzimleri normal seyretti. İki hafta ara verilmesine rağmen, toplam tamoxifen

kullanım süresi 6 ay olduğundan bu olgunun sonuçları çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen olguların akış kohort şeması Şekil 4.1’de verilmiştir.



Şekil 4.1. Çalışmaya alınan olguların kohort akış şeması

Çalışma grubunda yaş ortalaması $14y\ 4ay \pm 1.6$ (min: 12y 6ay- maks: 17y 3ay) olarak saptandı. Olguların boy uzunluğu ortalama $167\ cm \pm 7.5$ (min: 156cm- maks: 182cm), vücut ağırlığı ortalama $69.5kg \pm 10.9$ (min: 52kg- maks: 91kg), vücut kitle indeksi (VKİ) ortalama $24.6\ kg/m^2 \pm 3.7$ (min: 19.1- maks: 33.2) olarak saptandı. Olguların %40'ının VKİ i yaşlarına göre 95 percentilin üzerinde (obez)

(n=8), %25'inin VKİ 85-95 persentil aralığında (kilo fazlalığı) (n=5), %35'i ise 5-85 persentil aralığında (n=7) normal vücut ağırlığında değerlendirildi (Bkz. EK 3). Olguların özellikleri Tablo 4.1'te gösterilmiştir. Çalışmada patolojik jinekomastinin ekarte edilmesi için bakılan tüm hormon düzeyleri normal aralıkta bulundu. Hastaların VKİ ve östrojen düzeyi arasında istatistiksel olarak herhangi bir ilişki bulunamadı (P=0,802).

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan olguların özellikleri

	Ortalama \pm SD	Min-Maks
Yaş	14y 4ay \pm 1.6	12y 6ay-17y 3ay
Vücut ağırlığı (kg)	69.5 \pm 10.9	52-91
Boy (cm)	167 \pm 7.5	156-182
VKİ (kg/m ²)	24.6 \pm 3.7	19.1-33.2
Disk Çapı (cm)	3.3 \pm 0.7	2-5
Tedavi süresi (ay)	5.3 \pm 0.9	4-6
	Olgu sayısı (n)	Yüzde (%)
Tanner Evre		
Tanner Evre 2	1	5
Tanner Evre 3	9	45
Tanner Evre 4	6	30
Tanner Evre 5	4	20
Tedaviye yanıt		
Tam yanıt	15	75
Kısmi yanıt	3	15
Yanıt yok	2	10

Tüm olguların, jinekomasti dışında sistemik muayenesi doğaldı. Sadece bir olguda (%5) tek taraflı jinekomasti vardı, diğer tüm olgularda (%95) bilateral jinekomasti mevcuttu. Olgularda disk çapı ortalama boyutu $3,3 \text{ cm} \pm 0,7$ (min: 2cm- maks: 5cm) olarak ölçüldü ve başlangıçtaki disk çapı boyutu ve tedavi başarısı açısından anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0.15$).

Çalışmaya alınan olguların tamoxifen tedavisi başlanma endikasyonları:

- 7 olguda jinekomasti disk çaplarından herhangi birinin 3 cm ve üzerinde olması,
- 11 olguda jinekomasti disk çaplarından herhangi birinin 3 cm ve üzerinde olması ve jinekomasti disklerinin bir yıldan uzun süreli olması,
- 2 olguda ise jinekomasti disk çapları 2 cm olmasına rağmen, birine bu durumdan psikolojik etkilenme düzeyinin yüksek olması ve bilgilendirme ile kaygı düzeyinde azalma olmaması nedeniyle, diğerine ise jinekomasti disklerinin bir yıldan uzun süreli olması nedeniyle tedavi başlanmıştır.

Çalışma grubundaki ergenler, tamoxifen tedavisi süresince aylık kontrollerle izlenmiş ve her ergenin tedavi süresi, jinekomasti disklerinin küçülmesi ile değerlendirilen tedaviye yanıtı göre bireysel olarak belirlenmiştir. Jinekomasti diskleri kaybolduktan sonra veya tedavi 6 aya tamamlandığında, tamoxifen tedavisi kesilmiştir. Tedavi süresi 4 ayın altında olan olguların çalışma dışı bırakıldığı daha önce belirtilmişti. Çalışma grubundaki ergenlerin ortalama tedavi süresi $5.3 \text{ ay} \pm 0.9$ olarak saptandı. 5 olguda 4 ay (%25), 3 olguda 5 ay (%15), 12 olguda ise tedaviye 6 ay (%60) devam edildi.

Tedavi sonlandırıldığında “tedaviye yanıt” değerlendirildi:

- Tam yanıt: Olguların %75’inde ($n=15$) jinekomasti diskleri tam olarak kayboldu.
- Kısmi yanıt: Olguların %15’inde ($n=3$) jinekomasti diskleri, tedavi başlangıcına göre en az %50 küçüldü.

- Yanıtsız: Olguların %10'unda (n=2) jinekomasti diskleri tedavi başlangıcına göre %50 den daha az küçüldü.

Tedaviye tam yanıt alınan olgulardan birinde 3 ay sonra jinekomasti tekrarladı. Olgu tekrar değerlendirildi, hormonal inceleme yapıldı ve normal saptandı. Pubertal jinekomasti nedeniyle olgunun takibi devam etmektedir.

Çalışmamızda, ergenlerin pubertal jinekomasti disklerinin belirmesi ile tedaviye başlanması arasında geçen süre ortalaması 12,6 ay \pm 8.5 (min: 2ay- maks: 36ay) bulundu. Tedaviye yanıtsız kabul edilen iki olguda, bu süreler 12 ve 24 ay olarak belirlendi. Tedaviye kısmi yanıtı olan olguların ise, 2'sinde şikayet süresi 6 ay, 1'inde 3ay olarak saptandı. Jinekomasti diskinin belirmesi ile tedaviye başlanması arasında geçen sürenin tedavi başarısına olan etkisi incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı (p=0.65).

Olgularda günlük kalsiyum alımı ortalama 637 mg \pm 257 (min: 400mg- maks: 1200mg) olarak hesaplandı. Günlük kalsiyum alımı olguların verdiği bir günlük besin tüketim listesine göre diyetisyen tarafından hesaplandı.

Bir olguya, tedavi başlangıcında çekilen KMD'sinde Z skorunun -1.8 olması nedeniyle, günlük 500 mg kalsiyum içeren preperatla destek verilmiştir. Bir başka olgunun, öyküsünde tekrarlayan nefrolitiazis öyküsü olduğundan diyetindeki kalsiyumun günde 400 mg'a kısıtlandığı öğrenilmiştir. Olguların günlük kalsiyum alımının, mutlak KMD (g/cm^2) artışı üzerinde anlamlı istatistiksel etkisi gösterilemedi (Sol Femur KMD P=0,271, Lumbar bölge KMD için P=0,334).

Olguların günlük aktivitesi dışında kalan egzersiz sıklığı ve süresi sorgulandı. 14 olgu (70%) günlük aktivite dışında egzersiz yapmadığını, 1 (%5) olgu haftada 1-2 kez bir saat, 3 (%15) olgu haftada 3-4 kez bir saat, 2 (%10) olgu ise haftada 5-6 kez bir saat egzersiz yaptığını belirtmiştir. Egzersizin mutlak KMD (g/cm^2) artışı üzerinde anlamlı istatistiksel etkisi gösterilemedi (Sol Femur KMD P=0,692, Lumbar bölge KMD için P=0,913).

Tamoxifen tedavisi başlangıcında kemik yaşı 18 olan ve büyüme potansiyelini tamamlamış bir hasta hariç, tüm olguların tedavi öncesi ve tedavi bitiminden 1 yıl sonra yapılan boy ölçümleri, büyüme eğrilerine uygun bir şekilde

büyümeye devam ettiklerini göstermiştir. Olguların ortalama büyüme hızı 5.3 cm/yıl $\pm 2,26$ (min 1, max:10) olarak saptanmıştır.

Tüm olgularda değerlendirilen her iki kemik yaşı da, takvim yaşları ile uyumlu standart sapmalar aralığında bulunmuştur (Tablo 4.2). Tedavi öncesi ortalama iskelet maturasyon hızı 1,012 saptanırken $\pm 0,06$ (min: 0,897- maks: 1,150), tedavi sonrası 1,021 $\pm 0,06$ bulunmuştur (min: 0,903- maks: 1,43). Tamoxifen tedavisinin iskelet maturasyon hızı üzerinde etkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (P=1,112). Tedavi başlangıcında büyüme potansiyelini tamamlamış, kemik yaşı 18 olan hasta bu değerlendirmeye dahil edilmedi.

Tablo 4.3'te tüm olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 2. ayda ölçülen mutlak KMD değerleri (g/cm^2), Z-skorları ve g/cm^2 'ye göre değişim yüzdesi verilmiştir. Bir olgu hariç, diğer tüm olgularda çekilen KMD'ler arasında kemik yoğunluğunda, her iki alan için artış saptandı. Mutlak KMD değeri (g/cm^2) olarak değerlendirildiğinde, her iki KMD arasında istatistiksel olarak anlamlı artış belirlendi ancak Z-skorları arasındaki fark incelendiğinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Tedavi öncesi lumbar vertebra için ortalama KMD değeri $0,971 \text{ g/cm}^2$, sol femur için $0,976 \text{ g/cm}^2$, tedavi sonrası lumbar vertebra için ortalama KMD değeri $1,028 \text{ g/cm}^2$, sol femur için $1,023 \text{ g/cm}^2$ olarak hesaplandı. Sonuçlar Tablo 4.4 ve 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.2. Olguların tamoxifen tedavisi öncesi ve 12. Ayda bakılan boy ve kemik yaşı değerleri

Olgu	Yaş	Boy		Kemik Yaşı	
		0.ay	12.ay	0.ay	12.ay
1	15y 9ay	180	187	15	16
2	14y 4ay	173	179	16	17
3	16y 2ay	170	176	17	18
4	16y 10ay	182	183	17	18
5	12y 11ay	167	172	13.5	15
6	14y 6ay	166	170	13	14
7	13y 10ay	160	166	13	15
8	12y 6 ay	158	166	13	14
9	13y 8ay	162	166	14	15
10	13y	175	181	14	16
11	13y 11ay	165	167	16	17
12	13y 3ay	178	182	13	14
13	17y 3ay	177	177	18	18
14	15y 6ay	158	168	15	16
15	13y 10ay	166	172	13.5	14
16	14y 2ay	165	170	14	15
17	14y 11ay	166	172	14	15
18	12y 10ay	156	162	13	14
19	14y 10ay	167	168	15	16
20	13y 3ay	165	172	14	15

Tablo 4.3. Olguların tedavi öncesi, sonrası lomber vertebra ve sol femur
KMD skoru (g/cm^2 , Z-Skoru) ve g/cm^2 'ye göre değişim yüzdesi

	KMD Lomber vertebra (g/cm^2) (Z-Skoru)			KMD Sol Femur (g/cm^2) (Z-Skoru)		
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Değişim Yüzdesi(%)	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Değişim Yüzdesi(%)
1	0,950 -1,2	1,075 -1,0	13,2	0,907 -1,1	0,945 -1,2	4,2
2	0,995 0,0	1,053 -0,2	5,8	0,919 -0,4	0,963 -0,5	4,8
3	1,161 -0,1	1,173 -0,3	1,03	1,017 -0,5	1,017 -0,7	0
4	1,215 0,0	1,245 0,1	2,5	0,985 -0,9	1,055 -0,5	7,1
5	0,950 0,2	1,030 0,5	8,4	0,951 0,2	1,015 0,5	6,7
6	0,919 -0,8	0,973 -0,7	5,9	0,909 -0,6	0,934 -0,6	2,75
7	0,915 -0,3	0,990 -0,1	8,2	0,895 -0,4	0,949 -0,2	6,03
8	0,704 -1,1	0,848 -0,4	20,4	0,956 0,7	1,041 1,1	8,9
9	1,064 0,9	1,175 1,1	10,4	1,012 0,6	1,095 0,9	8,2
10	1,033 0,8	1,125 1,1	8,9	1,037 0,9	1,087 1,0	4,8
11	1,010 0,3	1,113 0,6	10,2	1,151 1,6	1,260 2,1	9,5
12	0,944 0,3	1,032 0,6	9,3	1,020 0,9	1,123 1,5	10,1

13*	0,989 -1,7	0,902 -2,4	-8,8	1,123 0,0	1,091 -0,2	-2,8
14	0,881 -1,6	0,930 -1,7	5,6	0,804 -1,8	0,851 -1,7	5,8
15	0,958 0,0	1,013 -0,1	5,7	1,010 0,5	1,076 0,7	6,5
16	0,866 -0,9	0,973 -0,5	12,4	0,894 -0,6	0,949 -0,4	6,2
17	0,930 -0,9	0,936 -1,2	0,6	0,889 -0,9	0,950 -0,7	6,9
18	0,947 0,6	1,060 0,9	11,9	1,100 1,8	1,178 2,0	7,1
19	0,994 -0,4	1,000 -0,8	0,6	0,922 -0,6	0,939 -0,8	1,8
20	0,909 0,0	0,921 0,2	1,3	1,020 0,9	1,031 1,0	1,1

* KMD skorunda azalma saptanan tek olgu

Tablo 4.4. Tedavi öncesi ve sonrası KMD (g/cm²) değişimi

Tedavi öncesi ve sonrası KMD (g/cm ²) değişimi				
	Mean ± SD	t değeri ^a	p değeri	95% CI (Alt-Üst)
Sol femur	0,047 ± 0,05	-4,176	0,001*	-0,071 -0,024
Lumbar vertebra	0,057 ± 0,07	-3,600	0,002*	-0,090 -0,024

* İstatistiksel anlamlılık göstermektedir (p<0,05).

^a İstatistiksel t-değeri

Tablo 4.5. Tedavi öncesi ve sonrası KMD Z-Skoru değişimi

Tedavi öncesi ve sonrası KMD Z-Skoru değişimi				
	Mean ± SD	t değeri ^a	p değeri	95% CI (Alt-Üst)
Sol femur	0,140 ± 0,638	-0,982	0,339	-0,438 0,158
Lumbar vertebra	0,025 ± 0,486	-0,230	0,821	-0,253 0,203

^a İstatistiksel t-değeri

5. TARTIŞMA

Tamoxifen, selektif östrojen reseptör modülatörü olup, hem agonist hem de antagonist etkilere sahiptir. Yetişkin kadınlarda, meme dokusu üzerinde antagonist etkiler gösterirken, lipid metabolizması ve endometrium üzerinde agonist etkiler göstermektedir (4). Literatürde tamoxifen tedavisinin kemik dokusu üzerine etkileri de tartışılmış ve ‘anti- östrojenik etkileri olup kemik kaybına mı yol açıyor yoksa östrojenik etkileri olup kemik kaybını mı azaltıyor?’ sorusuna cevap aranmıştır (5). Yapılan in vitro çalışmalarda ve hayvan deneylerinde, tamoxifenin kemik üzerindeki etkisinin östrojene benzer olduğu, kemik rezorpsiyonu ve döngüsünü azaltırken kemik oluşumunu artırdığı gösterilmiştir. Ancak tamoxifenin insanlarda kemik dokusu üzerindeki etkileri ve mekanizmaları henüz tartışılmaktadır (100).

Tamoxifen tedavisinin kemik üzerindeki etkileri, önce hayvan çalışmalarıyla ortaya konmaya çalışılmıştır. Yapılan hayvan deneylerinde intakt overleri olan ve bilateral ooferektomi yapılmış sıçanlarda, tamoxifen tedavisinin kemik yoğunluğu üzerindeki etkisi incelenmiştir. Ooferektomi yapılan sıçanlarda tamoxifenin östrojen gibi ‘anti resorptif’ etkisi olduğu ve trabeküler ve kortikal kemik yapısını koruduğu gösterilirken, intakt overi olan sıçanlarda kemik yoğunluğunun belirgin azaldığı saptanmıştır (101). Bu da bize, tamoxifenin sıçan kemik dokusundaki östrojen reseptörleri üzerindeki agonistik etkisinin östrojenden daha zayıf olduğunu; böylece ortamda endojen östrojenler varken antagonist gibi davranırken, endojen östrojen yokken östrojenik etki gösterdiğini düşündürmektedir.

Tamoxifenin, erken evre meme kanseri için adjuvan olarak 5 yıl kullanımı önerilmektedir. Yapılan çalışmalar, bu endikasyonla uzun süre tamoxifen tedavisi kullanan erişkin bayanlarda, tedavinin kemik yoğunluğu üzerindeki etkisinin, hastanın menstural siklus durumuna göre değiştiğini göstermektedir. Postmenapozal hastalarda tamoxifen tedavisi kemik mineral yoğunluğunun korunması (östrojenik etki) ile sonuçlanırken, premenapozal kadınlarda yapılan çalışmalarda ise kemik kaybı (antiöstrojenik etki) ile sonuçlandığı gösterilmiştir (102). Love ve diğ. (5) tarafından yapılan bir çalışmada, post menapozal kadınlarda tamoxifenin KMD üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Tamoxifen alan grupta osteokalsin ve alkalen fosfataz düzeylerinde azalma olması, kemik turnover’ında azalma veya kemik remodeling’de azalma olarak yorumlanmış ve postmenapozal bayanlarda kullanıldığı

takdirde koruyucu olduğu sonucuna varılmıştır. Poweles ve diğ. (102) benzer bir çalışmada, hem premenapozal hem de postmenapozal bayanlarda aynı etkiyi incelemiştir. Tamoxifen tedavisi premenapozal hastalarda kemik kaybı ile sonuçlanırken (%1.44'lük kayıp), postmenapozal hastalarda kemik mineral yoğunluğunun korunduğu (%1.17 artış) gözlemlenmiştir. Tüm bu çalışmaların sonuçları, tamoxifenin sıçan kemik dokusundaki etkilerine benzer olarak, erişkin kadınlarda da kemik dokusunda östrojen reseptörleri üzerindeki agonistik etkisinin endojen östrojenlerden daha zayıf olduğunu göstermektedir.

Tamoxifen gibi selektif östrojen reseptör modölatörü olan raloxifenin, erkeklerde osteoporoz tedavisinde olası kullanımını değerlendirmek ve kemik yoğunluğuna etkisini araştırmak amacıyla, sağlıklı erişkin erkeklerde yapılan 2 çalışmada, düşük östrojen düzeyi olan olgularda kemik rezorbsiyonu azalırken, yüksek östrojen düzeyi olan olgularda kemik rezorbsiyonu artmış bulunmuştur (103).

Literatürde belirtildiği gibi, çalışmamızda da pubertal jinekomastinin 14 yaşında pik yaptığı ve Tanner evre 3-4'te ortaya çıktığı gösterilmiştir (3). Tanner evre 3-4, aynı zamanda, erkek ergenlerde pubertal kemik gelişiminin zirve yaptığı evrelerdir. Bu dönemde ergenler büyüdükçe kemik mineral dansitesi ve total vücut kemik mineral içeriğinin hızla arttığı ve bu artışın kronolojik yaştan çok pubertal evre ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (6). Boot ve diğ. (104) KMD'nin yaş ilerledikçe arttığını ve bu artışın pubertal dönemde zirve yaptığını göstermiştir. alışmalarına göre bu artış kızlarda 11yaş, erkeklerde ise 13 yaşında gözlemlenmiş ve Tanner evresi artıkça KMD'de istatistiksel anlamlı artış saptanmıştır. Bu nedenle, pubertal jinekomasti tedavisinde kullanılan tamoxifenin, erkek ergenlerin kemik dokusu üzerindeki etkilerinin araştırılması daha da önem kazanmaktadır.

Ayrıca, ergenlerde östrojen bifazik etki göstererek, düzeyine göre iskelet maturasyonunu etkilemektedir. Kemik düşük doz östrojene maruz kaldığında epifizyal kondrosit proliferasyonunun arttığı, yüksek dozlarda östrojenin ise kondrosit proliferasyonunu engellediği, hatta apoptoza neden olduğu saptanmıştır. Böylece östrojen epifiz üzerinde direk bifazik etkisiyle, düzeyine bağlı olarak, ergenin uzamasına ve kemik kitlesinin artmasına ya da epifizlerin kapanmasına neden olmaktadır (87). Östrojen reseptör defekti olan bir erkekte epifizlerin kapanmadığı ve ağır osteoporoz olduğu gösterilmiştir (88). Aynı klinik durum

aromataz enzim eksikliği (CYP19) olan iki vakada da gösterilmiştir. (87). Aromataz eksikliği olan bu vakaların birine, osteoporozu düzeltmek amaçlı östrojen tedavisi verilmiş, kemik yoğunluğundaki artışın östrojen dozuna bağlı olduğu gösterilmiştir (85).

Östradiolun kemik üzerindeki bifazik etkisi birçok çalışma ile ortaya konmuştur. Turner sendromu olan vakalarda bu bifazik cevap çok iyi bir şekilde gösterilmiştir. Ross ve diğ.(105) tarafından yapılan çalışmada düşük doz etinil östrojen verildiği zaman maksimum büyüme sağlarken, daha yüksek dozlar verildiği zaman büyümenin hiç artmadığı gösterilmiştir. Sağlıklı prepubertal erkeklerle yapılan çalışmada ise, 4 gün süreyle 3 farklı dozda etinil östradiol İV infüzyonla verilip, 3 hafta süreyle ulnar büyüme kayıt edilmiş ve sadece en düşük doz verilen hastalarda artış saptanmıştır (106). Erkeklerde östrojenin epifiz kapanmasındaki rolü anlaşıldıktan sonra, boy kısalığı olan erkeklerde boy potansiyelini artırmak için östrojen blokajı veya östrojen sentezini azaltmak için bir çok tedavi metodu araştırılmıştır. Bu tedaviler arasında aromataz inhibitörleri ve tamoxifen gibi selektif östrojen inhibitörleri yer almaktadır. Kreher ve diğ. (58) boy kısalığı şikayeti olan pubertal erkeklerde, boy potansiyelini artırmak için tamoxifeni kullanmışlar ve tedavi sonucunda iskelet maturasyon hızında azalma ve tahmini erişkin boyda artış olduğunu bildirmişlerdir ancak bu çalışmadaki olgular, aynı zamanda büyüme hormonu kullandıklarından, tamoxifen tedavisinin etkinliği tartışmalıdır.

Östrojenin bu bifazik etkisi nedeniyle, pubertal jinekomasti olgularında kullanılan tamoxifen tedavisinin, erkek ergenlerin kemik yoğunluğu üzerindeki etkilerinin yanısıra, epifiz plaklarına ve dolayısıyla iskelet maturasyonu ve nihai boy üzerine etkilerinin de, tedavi sürecinde önemle izlenmesinin gerektiği düşünülmektedir.

Literatürde tamoxifenin sağlıklı ergen erkeklerde kemik kitlesi ve iskelet maturasyonu üzerine etkilerini değerlendiren bir çalışma bulunamamıştır. Yukarıda açıklanan gerekçeler ile, kliniğimizde pubertal jinekomasti tedavisinde rutin pratiğimiz içinde kullandığımız tamoxifen tedavisinin, bu ergenlerin kemik gelişimleri üzerindeki olumlu veya olumsuz etkilerinin tespit edilmesi amacıyla, olgularımızın tamoxifen tedavisi öncesinde ve sonrasında KMD ölçümleri yapılmış ve kemik yaşı ölçümüyle iskelet maturasyonları incelenmiştir.

Tamoxifen tedavisi verdiğimiz olgularda, tedavi öncesi ve sonrasında lomber vertebra ve sol proksimal femurda ölçülen mutlak KMD değeri (g/cm^2) ve standardize Z-skoru analiz edildi. Çekilen KMD'ler, mutlak KMD (g/cm^2) olarak değerlendirildiğinde, her iki alan için, iki KMD arasında anlamlı bir artış saptandı. KMD'deki Z-skorları arasındaki fark incelendiğinde ise, mutlak KMD 'de (g/cm^2) olduğu gibi anlamlı artış bulunamadı.

KMD g/cm^2 olarak ölçüldüğü zaman, longitudinal takipte kemik dansitesindeki mutlak artışı göstermede en iyi parametredir. Z-skoru kullanıldığı zaman ise yaş, cinsiyet ve gelişimsel düzey de dikkate alınmaktadır. Bu nedenle, çalışmamızda mutlak KMD'deki artış anlamlı iken, Z-skorundaki artış farkının anlamlı olmaması, tamoxifen tedavisi alan bu ergenlerde yaş, cinsiyet ve pubertal gelişimlerine uygun ve beklenen düzeylerde KMD artışı olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Bu, çalışmamızın en önemli sonuçlarından biridir ve bu kadar düşük dozlarda tamoxifenin, erkek ergenlerde kemik yoğunluğu üzerine, olumlu ya da olumsuz etkisi bulunmadığını göstermektedir.

Tamoxifen tedavisinin kemik dokusu üzerindeki etkilerinde ilacın dozu kadar uygulanma süresi de önemli olabilir. Tamoxifen tedavisi meme kanseri hastalarında 5 yıl gibi uzun bir süre, 20-30 mg/gün dozunda kullanılmaktadır. Çalışmamızda ise tamoxifen, en fazla 6 ay verilmiş ve tedavi dozu günlük 20 mg'ı geçmemiştir. Erişkin bayanlarda yapılan çalışmalarda, KMD genellikle 2. yılın sonunda ölçülmüştür (5). Uluslararası Klinik Dansitometre Birliği, çocuklarda 6 aydan önce KMD'nin tekrar edilmesinin klinik bir değeri olmadığını belirtmektedir. Osteoporoz veya düşük kemik yoğunluğu saptanıp tedavi başlanan çocuklarda 6. ayda, tedavisiz izlenen çocuklarda ise 12. ayda KMD tekrarı önerilmektedir (107). Bu önerilere uygun şekilde, çalışmamızda tedavi bitiminden sonraki 2. ayda, yani tedavi süresine bağlı olarak ilk KMD den 6-8 ay sonra ikinci KMD çekilmiştir. Tedavi süresi 4 aydan az olan hastaların çalışma dışı bırakılmasının bir nedeni de budur.

Büyüme potansiyelini tamamlamış bir olgu hariç, tüm olguların büyüme eğrilerine uygun bir şekilde büyümeye devam ettikleri ve bakılan kemik yaşlarının takvim yaşlarına uygun standart sapmalar aralığında olduğu görülmüştür. İskelet maturasyon hızında anlamlı artış saptanmamıştır. İskelet maturasyonunda hızlı bir ilerleme, epifizlerin erken kapanmasına ve sonucunda nihai boyun kısa kalmasına

neden olabileceğinden, böyle bir etkinin olmadığı gösterilmesi çalışmanın önemli sonuçlarından biridir.

Çalışmamızda sadece bir olgunun 2. KMD ölçümünde azalma saptanmış ve ileri tetkik edilmiştir. Ca:9.8 mg/dL (8.6-9.9), P:3.2 mg/dL (2.7-4.9), ALP:50 U/L(<129) ve D vitamini düzeyi 8.2 µg/L (20-120) bulunmuştur. D vitamini supplementi başlanan hastaya, kalsiyum ve D vitamininden zengin beslenme önerileri verilmiştir. Bu hastamız halen bölümümüzde izlenmektedir ve 1 yıl sonra KMD tekrarı planlanmıştır.

Sağlıklı kişilerde KMD'yi belirleyen etkenlerin genetik faktörler, hormonal statü, kalsiyum alımı, fiziksel aktivite ve vücut ağırlığı olduğu gösterilmiştir (104). Bu nedenle çalışmamızda KMD'yi etkileyebilecek diğer faktörler de incelenmiştir ve olguların günlük kalsiyum alımı ve fiziksel aktiviteleri sorgulanmıştır. Her ne kadar, bu iki faktörün KMD üzerinde olumlu etkileri literatürde net olarak gösterilse de (108), örneklem küçüklüğünden dolayı, çalışmamızda bu etki gösterilememiştir.

Çalışmamızın genel ergen sağlığı açısından önemli bir sonucu da, olgularımızdaki düşük kalsiyum tüketimidir. Ergenlerde önerilen günlük kalsiyum tüketimi 1,300 mg/gün olup (96) çalışma grubunda ortalama günlük kalsiyum tüketimi 629 mg olarak hesaplanmış ve düşük kalsiyum tüketimi olan ergenlere beslenme danışmanlığı verilmiştir.

Çalışmamızın en önemli eksikliği, kontrol grubunun olmaması sayılabilir. Kemik yoğunluğundaki g/cm^2 olarak ölçülen mutlak artışın, aynı yaş ve pubertal evrelerdeki kontrol grubu ile karşılaştırılması, sonuçlarımızın daha netlik kazanmasını sağlayabilirdi. Ancak kullanılan z skorlarının aynı yaş, cinsiyet ve pubertal gelişim düzeylerindeki ergenler üzerinde yapılan çalışmalardan elde edildiği düşünülerek, sağlıklı ergenlerde endikasyonsuz, 2 kez tekrarlanacak KMD'nin etik olmayacağı düşünülmüş, kontrol grubu alınmamıştır. Diğer bir kısıtlılık da, çalışma dışı kalan olgular nedeni ile, toplam olgu sayımızın azlığıdır. Yine de literatürde daha önce veri bulunmayan bir alanı aydınlattığı için sonuçlarımızın önemli olduğunu düşünüyoruz.

Tamoxifen, jinekomasti tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçlardan biridir ve başarı oranının %50-80 arasında değiştiği rapor edilmektedir (60). Bu çalışmada tamoxifenin tedavisinin başarı oranı, tedavi bitimindeki disk boyutuna göre

belirlenmiştir. Olgularımızın %75'inde tam yanıt, %15'inde kısmi yanıt saptanırken, sadece %10'unda tedaviye hiç yanıt alınamamıştır.

Sonuç olarak, bu çalışmada erkek ergenlerde kemik mineral yoğunluğu ve iskelet maturasyonunun tamoxifen tedavisinden etkilenmediği bulunmuş ve pubertal jinekomastide tamoxifen tedavisinin etkin olmasının yanında, pubertal kemik gelişimi açısından da güvenli olduğu gösterilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Jinekomasti 14 yaşında ve Tanner evre 3'te pik yapmaktadır.
2. Olgularda disk çapı ortalama boyutu 3,3 cm olarak ölçüldü, başlangıçtaki disk çapı boyutu ve tedavi başarısı açısından anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0.15$).
3. Tedavinin ortalama süresi 5.3 ay olarak saptandı. Olguların %75'inde ($n=15$) tam yanıt, %15'inde ($n=3$) kısmi yanıt, %10'unda ($n=2$) ise tedaviye yanıtızsız kaldı.
4. Olgularda jinekomasti başladıktan sonra tamoxifen tedavisinin başlama süresi ortalama 12.6 ay olarak saptandı. Jinekomasti diski belirledikten sonra olgularda tedaviye başlama süresi ve tedavi başarısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0.65$).
5. Olguların kalsiyum tüketimi ve fiziksel aktivite düzeyi ve kemik mineral yoğunluğu arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi.
6. Bir olgu hariç, diğer tüm olgularda çekilen KMD'ler arasında kemik yoğunluğunda, her iki alan için artış saptandı. Mutlak KMD değeri (g/cm^2) olarak değerlendirildiğinde her iki KMD arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı ($P=0,01$, $P=0,02$).
7. KMD'deki Z-skorumları arasındaki fark incelendiğinde, mutlak KMD 'de (g/cm^2) olduğu gibi anlamlı artış saptanmadı.
8. Çalışmamızda mutlak KMD'deki artış anlamlı iken, Z-skorundaki artış farkının anlamlı olmaması, tamoxifen tedavisi alan bu ergenlerde yaş, cinsiyet ve pubertal gelişimlerine uygun ve beklenen düzeylerde KMD artışı olduğu şeklinde yorumlanmıştır.
9. Olgularda verilen tamoxifen tedavisinin iskelet maturasyon hızına etkisi saptanmamıştır ($P=0.008$).
10. Çalışmanın literatüre en önemli katkısı tamoxifen tedavisinin ergenlerde kemik sağlığı açısından güvenli olduğunun gösterilmesidir. Kemik mineral yoğunluğu ve iskelet maturasyonunun tedaviden etkilenmediğinin gösterilmesi, tedaviyi kullanmak isteyen klinisyenler açısından önemli bir sonuçtur.

KAYNAKLAR

1. Braunstein, G. (1993). Gynecomastia. *The New England Journal of Medicine*, 328, 490-495.
2. Ma, N., Geffner, M. (2008). Gynecomastia in prepubertal and pubertal boys. *Current Opinion in Pediatrics*, 20, 465-470.
3. Derman O. (2000). Pubertal Jinekomasti. *Katkı Pediatri Dergisi*, 21(6), 788-801.
4. Marttunen, M. B., Hietanen, P., Tiitinen, A., ve Ylikorkala, O. (1998). Comparison of effects of tamoxifen and toremifene on bone biochemistry and bone mineral density in postmenopausal breast cancer patients. *Journal of Clinical Endocrinology ve Metabolism*, 83(4), 1158-1162.
5. Love, R. R., Mazess, R. B., Barden, H. S., Epstein, S., Newcomb, P. A., Jordan, V. C., ve diğ. (1992). Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 326(13), 852-856
6. Juul, A. (2001). The effects of oestrogens on linear bone growth. *Apmis*, 109(103), 124-134.
7. Derman, O., Kanbur, N., ve Kutluk, T. (2003). Tamoxifen treatment for pubertal gynecomastia. *International Journal of Adolescent Medicine and Health*, 15(4), 359
8. Von Kessel, F., Pickrell, K. L., Huger, W. E., ve Matton, G. (1963). Surgical treatment of gynecomastia: an analysis of 275 cases. *Annals of Surgery*, 157(1), 142-149
9. Nordt, C. A., ve DiVasta, A. D. (2008). Gynecomastia in adolescents. *Current Opinion in Pediatrics*, 20(4), 375-382.
10. Nydick, M., Bustos, J., Dale, J. H., Rawson, R. W. (1961). Gynecomastia in adolescent boys. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 178(5), 449-456.
11. Güvenç, H., Yurdakök, M., Kinik, E., ve Büyükgebiz, A. (1989). The incidence of pubertal gynecomastia in boys living in the Ankara region. *The Turkish Journal of Pediatrics*, 31(2), 123.

12. Mahoney, C. (1990). Adolescent gynecomastia. Differential diagnosis and management. *Pediatric Clinics of North America*, 37(6), 1389-1394
13. Nicolis, G. L., Modlinger, R. S., ve Gabrilove, J. L. (1971). A study of the histopathology of human gynecomastia. *Journal of Clinical Endocrinology ve Metabolism*, 32(2), 173.
14. Rochefort, H., ve Garcia, M. (1983). The estrogenic and antiestrogenic activities of androgens in female target tissues. *Pharmacology ve Therapeutics*, 23(2), 193.
15. Edmondson, H. A., Glass, S. J., ve Soll, S. N. (1939). Gynecomastia associated with cirrhosis of the liver. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med*, 42, 97.
16. Veldhuis, J. D., Sowers, J. R., Rogol, A. D., Klein, F. A., Miller, N., ve Dufau, M. L. (1985). Pathophysiology of male hypogonadism associated with endogenous hyperestrogenism. *New England Journal of Medicine*, 312(21), 1371-1375
17. Finkelstein, J. S., Neer, R. M., Biller, B. M., Crawford, J. D., ve Klibanski, A. (1992). Osteopenia in men with a history of delayed puberty. *New England Journal of Medicine*, 326(9), 600-604.
18. Jones, D. J., Holt, S., Surtees, P., Davison, D., ve Coptcoat, M. (1990). A comparison of danazol and placebo in the treatment of adult idiopathic gynaecomastia: results of a prospective study in 55 patients. *Annals of The Royal College of Surgeons of England*, 72(5), 296.
19. Macdonald, P. C., Madden, J. D., Brenner, P. F., Wilson, J. D., ve Siiteri, P. K. (1979). Origin of estrogen in normal men and in women with testicular feminization. *Journal of Clinical Endocrinology ve Metabolism*, 49(6), 905
20. Bulun, S. E., Noble, L. S., Takayama, K., Michael, M. D., Agarwal, V., Fisher, C., ve diğ. (1997). Endocrine disorders associated with inappropriately high aromatase expression. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 61(3-6), 133-139
21. Ersöz, H. (2002). Causes of gynaecomastia in young adult males and factors associated with idiopathic gynaecomastia. *International Journal of Andrology*, 25(5), 312-316.

22. Biro, F. M., Lucky, A. W., Huster, G. A., ve Morrison, J. A. (1990). Hormonal studies and physical maturation in adolescent gynecomastia. *The Journal of Pediatrics*, 116(3), 450-455.
23. Lazala, C., ve Saenger, P. (2002). Pubertal gynecomastia. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 15(5), 553-560.
24. Dunder, B., Dunder, N., Erci, T., Bober, E., ve Büyükgebiz A. (2005). Leptin levels in boys with pubertal gynecomastia. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism: JPEM*, 18(10), 929.
25. Lawrence, S. E., Arnold Faught, K., Vethamuthu, J., Lawson, M. L. (2004). Beneficial effects of raloxifene and tamoxifen in the treatment of pubertal gynecomastia. *The Journal of Pediatrics*, 145(1), 71-76.
26. Pearson, J. C. (1981). Endocrinology of testicular neoplasms. *Urology*, 17(2), 119-125
27. Carlson, H. E. (1980). Gynecomastia. *New England Journal of Medicine*, 303(14), 795-799.
28. Gabilove, J., Sharma, D., Wotiz, H., ve Dorfman, R. (1965). Feminizing adrenocortical tumors in the male: a review of 52 cases including a case report. *Medicine*, 44(1), 37-79.
29. Braunstein, G. (2007). Clinical practice. Gynecomastia. *The New England journal of medicine*, 357(12), 1229.
30. Smyth, C. M., ve Bremner, W. J. (1998). Klinefelter syndrome. *Archives of Internal Medicine*, 158(12), 1309.
31. Dissaneevate, P., Warne, G., ve Zacharin, M. (1998). Clinical evaluation in isolated hypogonadotrophic hypogonadism (Kallmann syndrome). *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism: JPEM*, 11(5), 631.
32. Donegan, W. L., ve Spratt, J. S. (2002). *Cancer of the breast 5 Ed*: Elsevier Health Sciences.
33. Jacobs, E. C. (1948). Effects of starvation on sex hormones in the male. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 8(3), 227.
34. Schmitt, G. W., Shehadeh, I., ve Sawin, C. T. (1968). Transient gynecomastia in chronic renal failure during chronic intermittent hemodialysis. *Annals of Internal Medicine*, 69(1), 73.

35. Zamd, M., Farh, M., Hbid, O., Zabari, M., Benghanem, G. M., ve Ramdani, B. (2004). *Sexual dysfunction among 78 Moroccan male hemodialysis patients: clinical and endocrine study.*
36. Green, G. (1977). Mechanism of hypogonadism in cirrhotic males. *Gut*, 18(10), 843-853.
37. Cavanaugh, J., Niewoehner, C. B., ve Nuttall, F. Q. (1990). Gynecomastia and cirrhosis of the liver. *Archives of Internal Medicine*, 150(3), 563.
38. Meikle, A. W. (2004). The interrelationships between thyroid dysfunction and hypogonadism in men and boys. *Thyroid*, 14(1), 17-25.
39. Goldman, R. D. (2010). Drug-induced gynecomastia in children and adolescents. *Canadian Family Physician*, 56(4), 344.
40. Cuculi, F., Suter, A., ve Erne, P. (2007). Spironolactone-induced gynecomastia. *Canadian Medical Association Journal*, 176(5), 620.
41. Durmaz, E., Özmert, E. N., Erkekoğlu, P., Giray, B., Derman, O., Hıncal, F., ve Yurdakök, K. (2010). Plasma phthalate levels in pubertal gynecomastia. *Pediatrics*, 125(1), e122-e129.
42. Narula, H. S., ve Carlson, H. E. (2007). Gynecomastia. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 36(2), 497-519.
43. Braunstein, G. D. (2007). Gynecomastia. *New England Journal of Medicine*, 357(12), 1229-1237.
44. Chang, H. L., Kish, J. B., Smith, B. L., ve Goldstein, A. M. (2008). A 16-year-old male with gynecomastia and ductal carcinoma in situ. *Pediatric Surgery International*, 24(11), 1251-1253.
45. Fentiman, I. S., Fourquet, A., ve Hortobagyi, G. N. (2006). Male breast cancer. *The Lancet*, 367(9510), 595-604.
46. Goldenring, J. M., ve Rosen, D. S. (2004). Getting into adolescent heads: an essential update. *Contemporary Pediatrics*, 21(1), 64-92.
47. Cakan, N., ve Kamat, D. (2007). Gynecomastia: evaluation and treatment recommendations for primary care providers. *Clinical Pediatrics*, 46(6), 487.
48. Kinsella Jr, C., Landfair, A., Rottgers, S. A., Cray, J. J., Weidman, C., Deleyiannis, F.ve diğ. (2012). The psychological burden of idiopathic adolescent gynecomastia. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 129(1), 1-7.

49. Esenboğa S. (2013) . *Adolesan yaş grubunda jinekomastinin beden algısı ve cinsel kimlik üzerine etkisinin araştırılması*. Uzmanlık Tezi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi.
50. Kumanov, P., Deepinder, F., Robeva, R., Tomova, A., Li, J., ve Agarwal, A. (2007). Relationship of adolescent gynecomastia with varicocele and somatometric parameters: a cross-sectional study in 6200 healthy boys. *Journal of Adolescent Health, 41*(2), 126-131.
51. Akgül, S., Kanbur, N., Güçer, Ş., Şafak, T., ve Derman, O. (2012). The histopathological effects of tamoxifen in the treatment of pubertal gynecomastia. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 25*(7-8),753-755.
52. Derman, O., Kanbur, N., Kılıç, İ., ve Kutluk, T. (2008). Long-term follow-up of tamoxifen treatment in adolescents with gynecomastia. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 21*(5), 449-454.
53. Derman, O., Kanbur, N., ve Kutluk, T. (2003). Tamoxifen treatment for pubertal gynecomastia. *International Journal of Adolescent Medicine and Health, 15*(4), 359.
54. Khan, H., Rampaul, R., ve Blamey, R. (2004). Management of physiological gynaecomastia with tamoxifen. *The Breast, 13*(1), 61-65.
55. Alagaratnam, T. (1987). Idiopathic gynecomastia treated with tamoxifen: a preliminary report. *Clinical Therapeutics, 9*(5), 483.
56. Wood, A. J., ve Osborne, C. K. (1998). Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *New England Journal of Medicine, 339*(22), 1609-1618.
57. Krause, W., Holland-Moritz, H., ve Schramm, P. (1992). Treatment of idiopathic oligozoospermia with tamoxifen—a randomized controlled study. *International Journal of Andrology, 15*(1), 14-18.
58. Kreher, N. C., Eugster, E. A., ve Shankar, R. R. (2005). The use of tamoxifen to improve height potential in short pubertal boys. *Pediatrics, 116*(6), 1513-1515
59. Walter, A. W., Gajjar, A., Reardon, D. A., Thompson, S. J., Langston, J. W., Jones-Wallace, D., Heideman, R. L. (2000). Tamoxifen and carboplatin for

- children with low-grade gliomas: a pilot study at St. Jude Children's Research Hospital. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 22(3), 247-251.
60. Lawrence, S. E., Arnold Faught, K., Vethamuthu, J., ve Lawson, M. L.(2004). Beneficial effects of raloxifene and tamoxifen in the treatment of pubertal gynecomastia. *The Journal of Pediatrics*, 145(1), 71-76.
 61. LeRoith, D., Sobel, R., ve Glick, S. (1980). The effect of clomiphene citrate on pubertal gynaecomastia. *Acta Endocrinologica*, 95(2), 177.
 62. Plourde, P. V., Kulin, H. E., ve Santner, S. J. (1983). Clomiphene in the treatment of adolescent gynecomastia: clinical and endocrine studies. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 137(11), 1080.
 63. Kuhn, J. M., Roca, R., Laudat, M. H., Rieu, M., Luton, J. P., ve Bricaire, H. (1983). Studies on the treatment of idiopathic gynaecomastia with percutaneous dihydrotestosterone. *Clinical Endocrinology*, 19(4), 513-520.
 64. Kuhn, J. (1983). Studies on the treatment of idiopathic gynaecomastia with percutaneous dihydrotestosterone. *Clinical Endocrinology*, 19(4), 513-520.
 65. Daniels, I. R., ve Layer, G. T. (2003). How should gynaecomastia be managed? *ANZ Journal of Surgery*, 73(4), 213-216.
 66. Zachmann, M., Eiholzer, U., Muritano, M., Werder, E. A., ve Manella, B. (1986). Treatment of pubertal gynaecomastia with testolactone. *European Journal of Endocrinology*, 113(4 Suppl), S218.
 67. Braunstein, G. (1999). Aromatase and gynecomastia. *Endocrine-Related Cancer*, 6(2), 315-324.
 68. Boljanovic, S., Axelsson, C., ve Elberg, J. (2003). Surgical treatment of gynecomastia: liposuction combined with subcutaneous mastectomy. *Scandinavian Journal of Surgery*, 92(2), 160-162
 69. Gabra, H., Morabito, A., Bianchi, A., ve Bowen, J. (2004). Gynaecomastia in the adolescent: a surgically relevant condition. *European Journal of Pediatric Surgery*, 14(1), 3-6.
 70. Kanbur, N. Ö., Derman, O., Şen, T. A., ve Kinik, E. (2002). Osteocalcin. A biochemical marker of bone turnover during puberty. *International Journal of Adolescent Medicine and Health*, 14(3), 235-244..
 71. Soyka, L. A., Fairfield, W. P., ve Klibanski, A. (2000). Hormonal

- determinant and disorders of peak bone mass in children. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85(11), 3951-3963.
72. Heaney, R., Abrams, S., Dawson-Hughes, B., Looker, A., Looker, A., Marcus, R., ve diğ. (2000). Peak bone mass. *Osteoporosis International*, 11(12), 985-1009.
73. Bonewald, L., ve Mundy, G. (1990). Role of transforming growth factor-beta in bone remodeling. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 250, 261-276.
74. Ohlsson, C., Isgaard, J., Törnelli, J., Nilsson, A., Isaksson, O., ve Lindahl, A. (1993). Endocrine regulation of longitudinal bone growth. *Acta Paediatrica*, 82(s392), 33-40.
75. Kanbur, N. Ö. (2000). Pubertede kemik gelişimi. *Katkı Pediatri Dergisi Adolesan Sayısı*, 21(6), 771-787.
76. Canalis, E., Lorenzo, J., Burgess, W., ve Maciag, T. (1987). Effects of endothelial cell growth factor on bone remodelling in vitro. *Journal of Clinical Investigation*, 79(1), 52
77. Lehtonen-Veromaa, M. K., Möttönen, T. T., Nuotio, I. O., Irjala, K. M., Leino, A. E., ve Viikari, J. S. (2002). Vitamin D and attainment of peak bone mass among peripubertal Finnish girls: a 3-y prospective study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 76(6), 1446-1453.
78. Shearer, M. J. (2000). Role of vitamin K and Gla proteins in the pathophysiology of osteoporosis and vascular calcification. *Current Opinion in Clinical Nutrition ve Metabolic Care*, 3(6), 433-438.
79. Kanbur, N. Ö., O. Derman ve E. Kınık. (2002). Pubertede kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 45, 1-9.
80. Cromer, B., ve Harel, Z. (2000). Adolescents: at increased risk for osteoporosis? *Clinical Pediatrics*, 39(10), 565-574..
81. Duncan, C. S., Blimkie, C. J., Cowell, C. T., Burke, S. T., Briody, J. N., ve Howman-Giles, R. (2002). Bone mineral density in adolescent female athletes: relationship to exercise type and muscle strength. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 34(2), 286-294.

82. Christenson, R. H. (1997). Biochemical markers of bone metabolism: an overview. *Clinical Biochemistry*, 30(8), 573-593.
83. Langford, K., ve Miell, J. (1993). The insulin-like growth factor-I/binding protein axis: physiology, pathophysiology and therapeutic manipulation. *European Journal of Clinical Investigation*, 23(9), 503-516
84. Kanbur, N. Ö., Derman, O., ve Kınık, E. (2004). Correlation of sex steroids with IGF-1 and IGFBP-3 during different pubertal stages. *The Turkish Journal of Pediatrics* 46(5), 315-321
85. Rochira, V., Faustini-Fustini, M., Balestrieri, A., ve Carani, C. (2000). Estrogen replacement therapy in a man with congenital aromatase deficiency: effects of different doses of transdermal estradiol on bone mineral density and hormonal parameters. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85(5), 1841-1845
86. Frantz, A. G., ve Rabkin, M. T. (1965). Effects of estrogen and sex difference on secretion of human growth hormone. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 25(11), 1470-1480.
87. Khosla, S. (2008). Estrogen and bone: insights from estrogen-resistant, aromatase-deficient, and normal men. *Bone*, 43(3), 414-417
88. Smith, E. P., Boyd, J., Frank, G. R., Takahashi, H., Cohen, R. M., Specker, B., ve diğ. (1994). Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *New England Journal of Medicine*, 331(16), 1056-1061.
89. Carani, C., Qin, K., Simoni, M., Faustini-Fustini, M., Serpente, S., Boyd, J., ve diğ. (1997). Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. *New England Journal of Medicine*, 337(2), 91-95.
90. Bilezikian, J. P., Morishima, A., Bell, J., ve Grumbach, M. M. (1998). Increased bone mass as a result of estrogen therapy in a man with aromatase deficiency. *New England Journal of Medicine*, 339(9), 599-603.
91. Finkelstein, J. S., Neer, R. M., Biller, B. M., Crawford, J. D., ve Klibanski, A. (1992). Osteopenia in men with a history of delayed puberty. *New England Journal of Medicine*, 326(9), 600-604.

92. Bianchi, M. L. (2007). Osteoporosis in children and adolescents. *Bone*, 41(4), 486-495.
93. Thomas, K. A., Cook, S. D., Bennett, J. T., Whitecloud III, T. S., ve Rice, J. C. (1991). Femoral neck and lumbar spine bone mineral densities in a normal population 3-20 years of age. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 11(1), 48.
94. Kanis, J., ve Kanis, J. (1994). Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. *Osteoporosis International*, 4(6), 368-381.
95. Shaw, N. J. (2008). Management of osteoporosis in children. *European Journal of Endocrinology*, 159 (1), S33-S39.
96. Baim, S., Leonard, M. B., Bianchi, M.-L., Hans, D. B., Kalkwarf, H. J., Langman, C. B., ve Rauch, F. (2008). Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference. *Journal of Clinical Densitometry*, 11(1), 6-21.
97. Bachrach, L. K., ve Sills, I. N. (2011). Bone densitometry in children and adolescents. *Pediatrics*, 127(1), 189-194.
98. Fordham, J. (2000). *Manual of bone densitometry measurements: an aid to the interpretation of bone densitometry measurements in a clinical setting*: Springer
99. Kutsal YG. (2005). Osteoporoz Tanısında Görüntüleme Yöntemleri ve Histomorfometri. *Osteoporoz. Kutsal YG (Ed). Güneş Kitabevi, Ankara*, 103-124.
100. Jordan, V. C., Phelps, E., ve Lindgren, J. U. (1987). Effects of anti-estrogens on bone in castrated and intact female rats. *Breast Cancer Research and Treatment*, 10(1), 31-35.
101. Sibonga, J. D., Evans, G. L., Hauck, E. R., Bell, N. H., ve Turner, R. T. (1996). Ovarian status influences the skeletal effects of tamoxifen in adult rats. *Breast Cancer Research and Treatment*, 41(1), 71-79.
102. Powles, T. J., Hickish, T., Kanis, J. A., Tidy, A., ve Ashley, S. (1996). Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy x-ray

- absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *Journal of Clinical Oncology*, 14(1), 78-84
103. Uebelhart, B., Herrmann, F., Pavo, I., Draper, M. W., ve Rizzoli, R. (2004). Raloxifene Treatment Is Associated With Increased Serum Estradiol and Decreased Bone Remodeling in Healthy Middle-Aged Men With Low Sex Hormone Levels. *Journal of Bone and Mineral Research*, 19(9), 1518-1524.
 104. Boot, A. M., de Ridder, M. A., Pols, H. A., Krenning, E. P., ve de Muinck Keizer-Schrama, S. M. (1997). Bone mineral density in children and adolescents: relation to puberty, calcium intake, and physical activity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82(1), 57-62.
 105. Ross, J. L., Long, L. M., Skerda, M., Cassorla, F., Kurtz, D., Loriaux, D. L., ve Cutler Jr, G. B. (1986). Effect of low doses of estradiol on 6-month growth rates and predicted height in patients with Turner syndrome. *The Journal of Pediatrics*, 109(6), 950-953
 106. Caruso-Nicoletti, M., Cassorla, F., Skerda, M., Ross, J. L., Loriaux, D. L., ve Cutler, G. B. (1985). Short term, low dose estradiol accelerates ulnar growth in boys. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 61(5), 896-898.106.
 107. Leib, E. S., Lewiecki, E. M., Binkley, N., ve Hamdy, R. C. (2004). Official positions of the international society for clinical densitometry. *Journal of Clinical Densitometry*, 7(1), 1-5.
 108. Andreoli, A., Monteleone, M., Van Loan, M., Promenzio, L., Tarantino, U., ve De Lorenzo, A. (2001). Effects of different sports on bone density and muscle mass in highly trained athletes. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 33(4), 507-511.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ İHSAN DOĞRAMACI ÇOCUK HASTANESİ

PUBERTE EVRELERİ

ERKEKLER

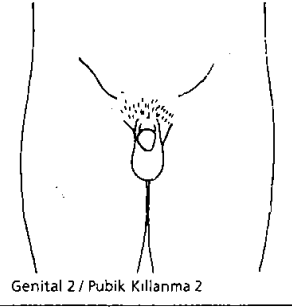
SOYADI: _____

ADI: _____

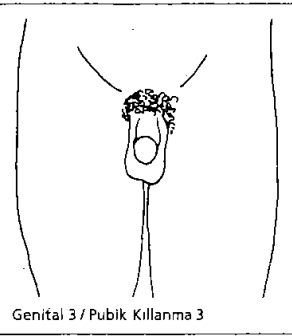
PROTOKOL NO: _____

DOĞUM TARİHİ: _____

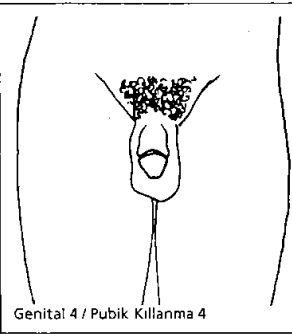
Genital ve Pubik Kılınma Evreleri



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.

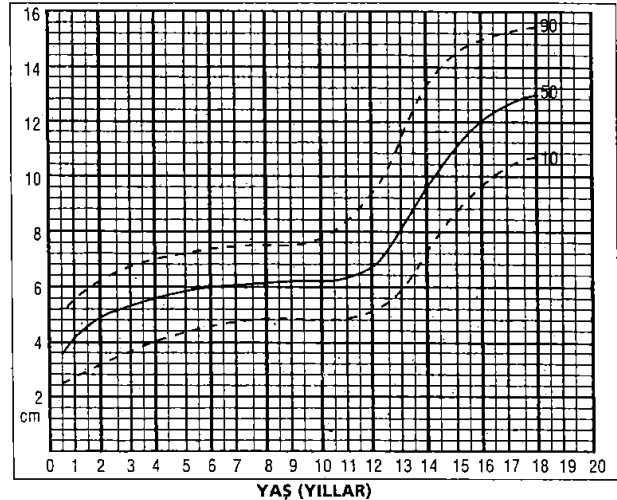
Evre 3. Penis uzamaya ve kalınlaşmaya başlar, skrotum ve testisler büyümeye devam eder.

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).





Sayı : B.30.2.HAC.0.20.05.04/341

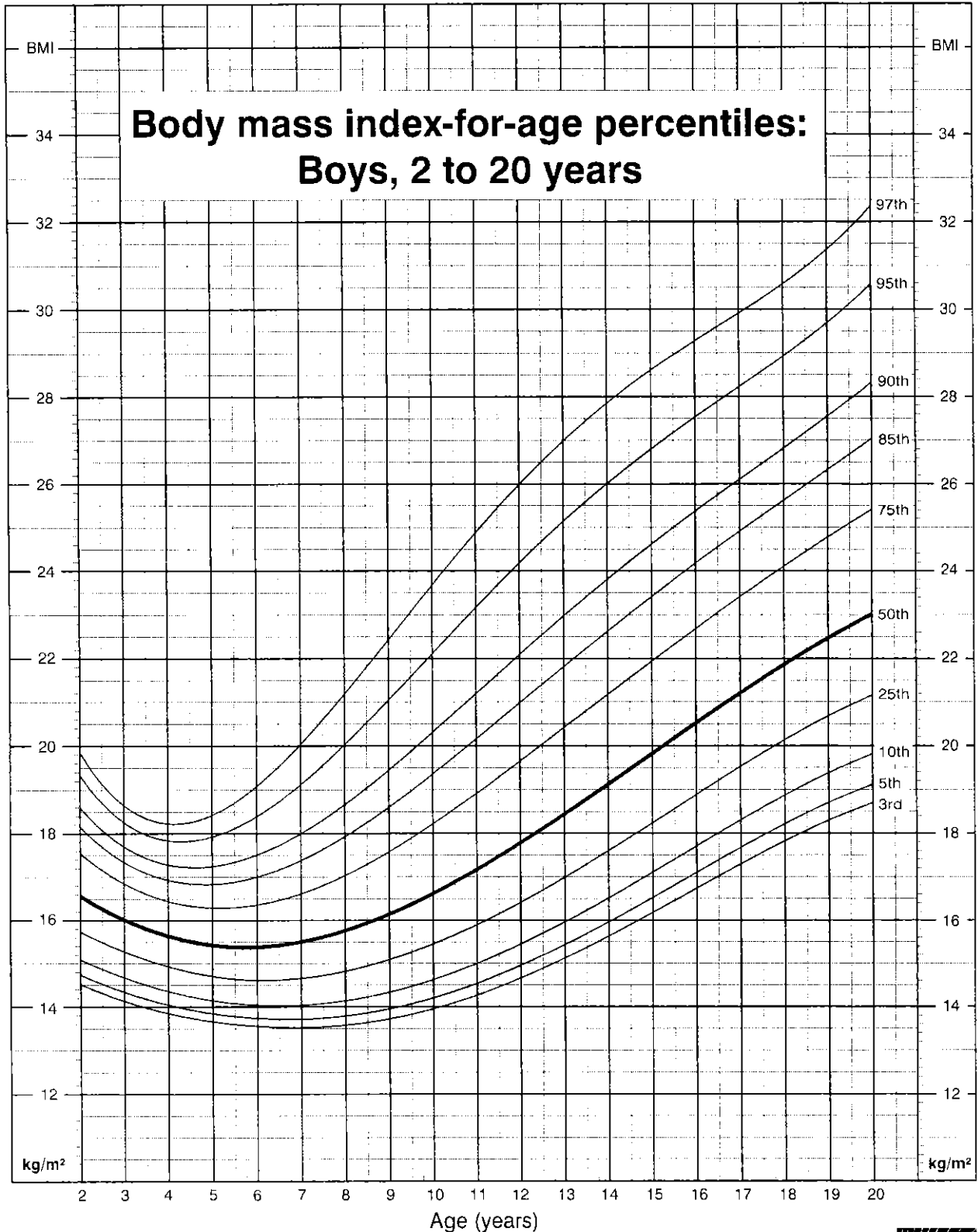
03 Mayıs 2012

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 13 NİSAN.2012 CUMA
Toplantı No : 2012/03
Proje No : HEK 12/12 (Değerlendirme Tarihi 16.03.2012)
Karar No : HEK 12/12-1

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Adölesan Ünitesi öğretim üyelerinden Prof. Dr. Nuray Kanbur'un sorumlu araştırmacısı olduğu, Prof. Dr. Orhan Derman ve Uzm. Dr. Sinem Akgül ile birlikte çalışacakları HEK 12/12 kayıt numaralı ve "**Pubertal Jinekomastr Hastalarında Tamoxifen Tedavisinin Kemik Mineral Dansitesi Üzerindeki Etkisi**" başlıklı proje önerisi Kurulumuzda değerlendirilmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- | | |
|---|---|
| 1. Prof. Dr. Nurten Akarsu (Başkan) | 9 Prof. Dr. Songül Vaizoğlu (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Nüket Örnek Büken (Üye) | 10. Doç. Dr. Ayşe Lale Doğan (Üye) |
| 3. Prof. Dr. Hakan S. Örer (Üye) | 11. Doç. Dr. R. Köksal Özgül (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Sevda F. Müftüoğlu (Üye) | 12. Doç. Dr. Cansın Saçkesen (Üye) |
| KATILMADI | KATILMADI |
| 5. Prof. Dr. Cenk Sükmensüer (Üye) | 13 Doç. Dr. Melahat Görduysus (Üye) |
| 6. Prof. Dr. Meral Aksoy (Üye) | KATILMADI |
| 7. Prof. Dr. Volga Bayrakçı Tunay (Üye) | 14. Doç. Dr. S. Kutay Demirkan (Üye) |
| 8. Prof. Dr. Yılmaz Selim Erdal (Üye) | 15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev Tunagöl (Üye) |
| | 16. Av. Meltem Onurlu (Üye) |



Published May 30, 2000.

SOURCE: Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion



SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

Figure 13. Individual growth chart 3rd, 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, 95th, 97th percentiles, 2 to 20 years: Boys body mass index-for-age

