

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

**TAMOKSİFEN TEDAVİSİ VERİLEN PUBERTAL JİNEKOMASTİLİ
ERGENLERİN TEDAVİ YANITLARI VE ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

Dr. Elif Sümeyra SABANCI

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

**ANKARA
2019**

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

**TAMOKSİFEN TEDAVİSİ VERİLEN PUBERTAL JİNEKOMASTİLİ
ERGENLERİN TEDAVİ YANITLARI VE ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

Dr. Elif Sümeyra SABANCI

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Nuray KANBUR

**ANKARA
2019**

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, Prof Dr. Nuray Kanbur danışmanlığında tarafımdan retildeğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Dr. Elif Sümeyra SABANCI

TEŞEKKÜR

Tezimin plan aşamasından, basıldığı güne kadar bana yol göstermiş olması, örnek bilim insanı kimliği ile eğitimime ve bilim dünyasına yaptığı değerli katkıları nedeniyle değerli hocam **Prof.Dr. Nuray Kanbur'a**,

Adolesan Bilim Dalı'ndaki eğitimim boyunca tecrübeleri ile yolumu aydınlatan, tez sürecinde her zaman desteklerini hissettiğim, ayrıca bu çalışmaya katılan hastaların tedavi ve takip sürecini yürütmüş olan çok değerli hocalarım **Prof. Dr. Orhan Derman, Doç. Dr. Sinem Akgül ve Dr.Öğr. Üyesi Melis Pehlivanürk Kızıllan'a**,

Hem profesyonel hem de dostça destekleri nedeniyle bu süreçte her zaman yanımda olduklarını hissettiren **tüm pediatri çalışma arkadaşlarıma**,

Tanıdığım günden bu yana her koşulda yanımda olduğu için **Barış Birinci'ye**,

Hayatım boyunca sevgileriyle koşulsuz destek ve güven veren, iyi bir bilim insanı olmadan önce, iyi bir insan olmam gerektiğini her fırsatta vurgulamaları nedeniyle **aileme** teşekkürlerimi sunarım..

ÖZET

SABANCI E.S. Tamoksifen tedavisi verilen pubertal jinekomastili ergenlerin tedavi yanıtları ve etkileyen faktörler. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara, 2019. Pubertal jinekomasti, erkek ergenlerde görülen memede iyi huylu glandüler doku büyümesidir. Sıklıkla spontan gerilemekle birlikte seçilmiş olgularda tamoksifen tedavisi kullanılmaktadır. Çalışmamızda tamoksifen tedavisi verilen pubertal jinekomastili ergenlerin başlangıç yakınmaları, klinik ve laboratuvar bulguları, ilaç yan etkileri, tedaviye yanıtları ve etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. 2006-2018 yılları arasında, tamoksifen tedavisi verilen 83 pubertal jinekomastili ergenin verileri arşiv ve bilgisayar sisteminden retrospektif olarak değerlendirildi. Tamoksifen tedavisi ile ergenlerin % 93,7'sinde iyi yanıt alındığı ve karaciğer transaminazlarında, lökosit ve trombosit sayılarında anlamlı bir değişim olmadığı gösterildi. Tedavi başlangıcında, ergenlerin %70,9'unun Tanner evre 3 veya 4 de olduğu ve Tanner evresi 5 olan ergenlerde meme diskinde tam kaybolma oranının daha yüksek olduğu gösterildi. Başlangıç meme disk çapları 3 cm veya üzerinde olan ergenlerin, birinci aydan altıncı aya kadar her ay için ayrı ayrı, o aya ait disk çaplarının başlangıca göre değişimleri, başlangıç disk çapı 3 cm' in altında olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Ergenlerin meme disk çaplarında tedavinin dördüncü, beşinci ve altıncı aylarında anlamlı küçülme görüldü. Sonuç olarak, kliniğimizden daha önce rapor edildiği gibi, pubertal jinekomastili olgularda tamoksifen tedavisinin etkin ve güvenilir olduğu tekrar gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada, olgu sayımızın daha yüksek ve yeterli olması, daha önceki çalışmalarımızda yapılamayan detaylı analizlere de olanak sağlamıştır. Literatürde tamoksifen tedavi süresi 4-6 ay olarak önerilmekteydi ancak bu çalışma ile tedavi başladıktan sonra optimal etkinin elde edilmesi için tedaviye 6 ay devam edilmesi gerektiği belirlenmiştir. Ayrıca, tamoksifen tedavisi için endikasyon kabul edilen disk çapı boyutunun 4 cm yerine, 3 cm olarak belirlenmesi önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: pubertal jinekomasti, tamoksifen

ABSTRACT

SABANCI E.S. Response to tamoxifen treatment and affecting factors in adolescents with pubertal gynecomastia. Hacettepe University Department of Pediatrics, Speciality Thesis in Pediatrics, Ankara, 2019. Pubertal gynecomastia is the growth of benign glandular tissue in the breast in male adolescents. Although it spontaneously regresses, tamoxifen treatment is prescribed in selected cases. In this study, we aimed to evaluate the initial symptoms, clinical and laboratory findings, side effects of and responses to tamoxifen treatment, and affecting factors in adolescents with pubertal gynecomastia. Between 2006 and 2018, 83 adolescents with pubertal gynecomastia who treated with tamoxifen were evaluated retrospectively from the archive and the electronic medical records. Response to tamoxifen treatment was good in 93.7% of adolescents and no significant changes were found in the liver transaminases, leukocyte and platelet counts. At the initiation of the treatment, 70.9% of adolescents were in Tanner stage 3 or 4 and the rate of complete resolution the gynecomastia disc was higher in adolescents with Tanner stage 5. In the adolescents with the initial disc diameters equal to or greater than 3 cm.s, the reduction in disc diameter compared to the initial diameter for each month was significantly higher than in the ones with the initial dimeters lower than 3 cm.s. The diameters of gynecomastia discs in adolescents showed significant reduction with the fourth, fifth and sixth months of tamoxifen treatment. In conclusion, as previously reported from our clinic, tamoxifen treatment in pubertal gynecomastia has been shown to be effective and safe. However, the fact that the number of cases was higher and more adequate in this study, allowed for more detailed analyzes that was not possible in our previous studies. In the literature, the duration of tamoxifen treatment was recommended as 4-6 months, but with this study, it was determined that the treatment should be continued for 6 months in order to achieve optimal effect. In addition, it is recommended that the disc diameter size accepted as an indication for tamoxifen treatment should be 3 cm instead of 4 cm.

Keywords: pubertal gynecomastia, tamoxifen

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	11
1.Giriş	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1. Jinekomasti Histolojisi	5
2.2. Jinekomasti Fizyopatolojisi	6
2.3. Jinekomasti Nedenleri	7
2.3.1. Östrojen Fazlalığı	11
2.3.2. Androjen Yetersizliği	12
2.3.3. Serum Androjen/Östrojen Oranında Değişiklik	13
2.3.4. Azalmış Androjen Aktivitesi	17
2.4. Jinekomastinin Ayırıcı Tanısı	17
2.5. Jinekomastide Tanısal Yaklaşım	17
2.5.1. Öykü	18
2.5.2. Fizik Muayene	18
2.5.3. Jinekomastide Laboratuvar ve Radyolojik Değerlendirme	19
2.6. Jinekomasti Tedavisi	21
2.6.1. Gözlem	21
2.6.2. Farmakolojik Tedavi	21
2.6.3. Cerrahi Tedavi	25
3. Hastalar ve yöntem	27
3.1. Çalışma Grubu	27
3.2. İstatistiksel Yöntem	28
3.3. Etik Kurul Onayı	28
4.Bulgular	29
5.Tartışma	40
6.Sonuçlar	48
KAYNAKÇA	49

SİMGELER VE KISALTMALAR

β : Beta

Δ : Delta

VKİ: Vücut kitle indeksi

ALT : Alanin aminotransferaz

AST : Aspartat aminotransferaz

TSH : Tiroid sitümölan hormon

FSH : Folikül sitümölan hormon

LH: Luteinize edici hormon

E2: Östrojen

PRL: Prolaktin

DHEASO4: Dehidroepiandrosteron sülfat

SHBG: Cinsiyet hormonu bağlayıcı globulin

β -hCG : Human koryonik gonadotropin

AFP : α -fetoprotein

BT: Bilgisayarlı tomografi

MR: Manyetik rezonans

USG: Ultrasonografi

SERM: Spesifik östrojen reseptör modölatörleri

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Erişkinlerdeki başlıca jinekomasti nedenleri. (Sayfa 8)

Şekil 2.2. Jinekomastide tanı algoritması (Sayfa 20)

Şekil 4.1. Hastaların çalışmaya dahil edilme süreci (Sayfa 29)

Şekil 4.2. Tamoksifen tedavisi başlanan hastaların aylık izlemleri (Sayfa 31)

Şekil 4.3. Tamoksifen tedavisi endikasyonları (Sayfa 34)

Şekil 4.4. Başlangıç meme disk çapları ≥ 3 cm olan hastalarda aylık Δ disk çapları (Sayfa 38)

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Başlıca jinekomasti nedenleri. (Sayfa 9)

Tablo 2.2. Jinekomastiye neden olan ilaçlar. (Sayfa 10)

Tablo 4.1. Başvuru anındaki takvim yaşı, kemik yaşı, meme disk çapları, antropometrik ölçümleri ve laboratuvar tetkik sonuçları. (Sayfa 30)

Tablo 4.2. Hastaların birinci ve altıncı aylar arasında antropometrik ölçümleri, laboratuvar değerleri ve meme disk çapları. (Sayfa 33)

Tablo 4.3. Hastaların Tanner evrelerine göre testis volümü, başvuru ve tedavi sonu disk çapları ölçümleri. (Sayfa 35)

Tablo 4.4. Tedavi yanıtına göre; hasta sayısı, takvim yaşı, kemik yaşı, başlangıç ve tedavi sonu disk çapları, tedavi süreleri. (Sayfa 35)

1. GİRİŞ

Jinekomasti erkekte meme glandüler dokusunun artışı olup çeşitli nedenlere bağlı olarak androjen ve östrojen düzeyi ve/veya etkisinde meydana gelen değişikliklerle ilişkilidir; sıklıkla idiopatiktir (1). Hayatın belli dönemlerinde görülme sıklığı artmakla beraber en sık görüldüğü dönem pubertal dönemdir (2). Bu dönemde jinekomasti sıklıkla fizyolojiktir ancak ergenlik döneminin beden algısı, özgüven ve cinsel kimliğinin oluştuğu kritik bir dönem olması nedeniyle ergenin hayatında önemli bir sorun olarak görülebilir (3). Genel olarak 1-2 yıl içerisinde kendiliğinden geriler ancak bazı hastalarda çözülme süresi oldukça uzun sürebilir (4).

Östrojen fazlalığı, reseptör duyarlılığında artış, androjen yetersizliği ve androjen aktivitesinde azalma jinekomasti fizyopatolojisinde rol alan temel mekanizmalardır. Obezite, hipogonadizm, bazı tümörler, çeşitli sistemik hastalıklar, organ yetmezlikleri, ilaçlar, özellikle ergenler arasında kullanımı sıklaşan performans artırıcı maddeler de bu mekanizmalar üzerinden jinekomasti nedeni olarak görülebilir. Ayırıcı tanısında lipomasti önemlidir (5-10).

Hastalar sıklıkla memede ağrı, hassasiyet ve kozmetik nedenler ile doktora başvururlar. Jinekomasti tanısında öykü ve fizik muayenede meme diskinin palpe edilmesi önemlidir (11). Disk çapı büyüklüğü tedavi belirleyici bir unsurdur (12).

Pubertal jinekomastide spontan gerileme ihtimali olduğu için gözlem önemli bir basamaktır. Belli endikasyonlarda farmakolojik ve cerrahi tedavi kullanılmaktadır (7, 13). Farmakolojik tedavide kullanılan başlıca ilaçlar selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM), aromataz inhibitörleri, androjen benzeri ajanlar olmakla beraber klinikte ve hastanemizde en sık kullanılan ajan SERM grubunda yer alan tamoksifendir (13, 14).

Bu çalışmada, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ergen Sağlığı Bilim Dalı polikliniğinde takip edilen ve tamoksifen tedavisi verilen pubertal jinekomastili ergenlerin başlangıç yakınmaları, klinik ve laboratuvar bulguları, ilaç yan etkileri, tedaviye yanıtları ve etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Jinekomasti erkekte meme glandüler dokusunun çeşitli faktörlere bağlı olarak artması olup, ilk kez 1848'de Basedow tarafından tanımlanmıştır. Jinekomastinin ilk kayıtları, Kral Tutankamon ve akrabalarının görüntülerinin jinekomasti ile tasvir edildiği 18. Mısır Hanedanı'na kadar izlenebilir (15).

Jinekomasti altta yatan bir hastalığa veya kullanılan bir ilaca bağlı olabilir. Hastaların yaklaşık %25'inde jinekomasti nedeni belirlenememektedir (1).

Yenidoğan, puberte ve yaşlılık olmak üzere yaşamın üç döneminde jinekomasti görülme sıklığı artar (16). İntrauterin dönemde plasenta dehidroepiandrosteron ve dehidroepiandrosteron sülfatı östron ve östrodiol dönüştürür. Bunlar fetal dolaşıma geçerek memenin glandüler proliferasyonunu uyarmaktadır. Yenidoğanda tahmin edilen %60-90 oranında geçici jinekomasti görülmektedir (17-19). En önemli jinekomasti zirvesi ergenlik döneminde ve bu dönemdeki jinekomasti sıklıkla fizyolojiktir. Yaşlılık döneminde sık görülmesi ise primer testiküler yetmezlik, androjen eksikliği, östrojen/androjen oranının yükselmesi, vücut yağ oranının artmasına bağlı androjen öncüllerinin yağ dokuda östrojene dönüştürülmesi, hayat boyu kullanılan ilaçlar, geçirilen hastalıklar, fetal maruziyeti gibi çeşitli nedenlere bağlıdır. Paraşütçülerde de jinekomasti sıklığı artmıştır; paraşüt iplerinin aniden açılarak göğüs duvarına çarpmasına bağlı kronik travmaya sekonder jinekomasti olduğu düşünülmektedir (20).

Pubertal jinekomasti prevalansı % 3,9-64,6 arasında değişmektedir (16). Etiyolojisinin multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir; meme dokusunda androjen/östrojen oranının azalması, aromataz enzim aktivitesinde artış, enzim duyarlılığında artış gibi nedenlere bağlı olabilir. Östrojen meme dokusunu uyarıp duktal epitelyal hiperplazi, meme kanallarında uzama ve dallanma, periduktal fibroblast proliferasyonu ve angiogenezi sağlarken androjenler bu durumları antagonize etmektedir ve aralarındaki dengede herhangi bir bozulma olması jinekomastiyle sonuçlanabilir. Pubertal jinekomasti hastaların yaklaşık üçte ikisinde bilateral görülmekle beraber asimetric gelişim de görülebilir. Nydick'in yaptığı bir çalışmada, pubertal jinekomasti sıklığı %65 olarak belirtilmiştir. Hastaların

%23,3'ünde jinekomasti tek taraflıdır ve %15,2'si sağdadır (21). Pubertal jinekomasti ile dışardan östrojen alımına ve kronik hastalıklara bağlı jinekomasti genellikle bilateral ve diffüz görülmektedir. İdiyopatik vakalar ve hormon dışı ilaçlara bağlı jinekomastinin ise genellikle tek taraflı olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular ile etiyolojik faktörlerin jinekomastinin görünümü ve büyüme paterni üzerinde temel bir etkiye sahip olduğunu düşünülmektedir (22).

Jinekomasti tipik olarak erkek sekonder cinsiyet özelliklerinin başlamasından en az altı ay sonra ortaya çıkar ve en yüksek sıklık Tanner evre 3-4'te görülür (13). Güvenç ve arkadaşlarının Ankara'da yaptığı bir çalışmada 646 ergen değerlendirilmiş ve herhangi bir evrede saptanan jinekomasti prevalansı %34,6 olarak bulunmuş, vakaların %60,2'sinin Tanner evre 4'te olduğu görülmüştür (23). Kumanov ve arkadaşları jinekomastinin 5-10 ml arasında testis hacmine sahip çocuklarda daha yaygın olduğunu göstermiştir (24). Esenboğa ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise jinekomasti insidansı Tanner evre 3'te zirve yapmış ve hastaların %74,6'sında meme diski bilateral palpe edilmiştir (3).

Ergenlik dönemi, beden algısı ve cinsel kimliğin oluştuğu kritik bir dönemdir ve bu dönemde gelişen pubertal jinekomasti, ergenlerde psikolojik sorunlara yol açabilir (4). Esenboğa ve arkadaşlarının jinekomastisi olan 47 ergende yaptığı bir çalışmada hastaların meme görünümünden büyük oranda rahatsızlık duyduğu ancak tüm beden algılarının bozulmadığı ve cinsel kimliklerinin olumsuz etkilenmediği gösterilmiştir. Buna karşın yüzme gibi spor faaliyetlerinden kaçınma, bol kıyafetler tercih etme, yaz döneminde tatil öncesinde görüntüden rahatsızlık duyarak hemen çözüm isteme eğiliminde oldukları gözlenmiştir (3). Jinekomastisi olan ve sadece cerrahi tedavi planlanan 24 hastada yapılan bir çalışmada hastaların uyum bozukluğu (%79,2), anksiyete bozukluğu (%16,7), distimi (% 16,7), genelleştirilmiş anksiyete bozukluğu (% 4,2) ve sosyal fobi (% 4,2) gibi psikiyatrik problemleri olduğu görülmüştür (4). Hastaların meme büyümesini gizlemek için geniş bir tişört içerisine bir veya birden fazla sıkı tişört giyme, omuzlarını düşürerek kollarını göğüs üzerinde tutma, plastik bant veya koli bandı ile göğsü sarma, kilo vermek amacı ile aç kalma, şiddetli egzersiz programlarına katılma gibi davranışlarda bulunduğu bilinmektedir. Jinekomastisi olan

bazı hastaların memelerini kesmek istediğini söylediği; kendine zarar verme ve öz kıyım düşünceleri olduğu; dışlanma, okul devamsızlığı, yeme bozukluğu, cinsiyet fobisi, depresyon gibi durumlarla karşılaştığı belirtilmiştir (4, 25).

Ergenlerin %75'inden fazlasında jinekomasti kendiliğinden düzelir ancak gerileme süresi değişkendir. Hastaların çoğu 1-2 yıl içinde gerileme yaşamasına rağmen bazen ergenliğin sonuna kadar çözülme tam olmayabilir. Böbrek yetmezliği veya hipogonadizm gibi altta yatan bir durumun neden olduğu jinekomastilerde tedavi altta yatan patolojinin düzeltilmesini amaçlar. Pubertal jinekomastinin tedavisinde ise belli endikasyonlarda ilaç tedavisi ve cerrahi kullanılabilir (26).

Jinekomasti meme kanseri riskini artırmaz (7, 27, 28). Erkeklerde yaşam boyu meme kanseri görülme riski % 0.1'dir (28). Erkeklerde meme kanserini artıran risk faktörleri arasında Klinefelter sendromu (29), göğüs-toraks bölgesine radyasyon maruziyeti, ailede meme kanseri öyküsü, BRCA2 gen mutasyonu bulunmaktadır (30).

2.1. Jinekomasti Histolojisi

Meme dokusu glandüler epitel ve periduktal bağ dokusundan oluşur. Jinekomastide, gelişmemiş duktus sisteminde epitel proliferasyonu, stroma ve bağ dokuda ödem ve hiperplazi olur. Meydana gelen histolojik değişiklikler altta yatan sebepten çok geçen süre ile ilişkilidir.

Jinekomasti gelişimi, geçen süreye göre florid dönem, ara dönem ve fibrozis dönemi olarak üç evreye ayrılır; her evrede farklı histolojik değişiklikler görülür. İki yıldan daha kısa süren jinekomastide yumuşak bağ doku içinde belirginleşen kanallar kaybolabilir; bu dönem florid dönem olarak adlandırılır. Jinekomastinin daha uzun süre devam etmesi durumunda periduktal fibrozis ve hyalinizasyon daha hakim hale gelir ve meme dokusunda geri dönüşsüz değişiklikler olur; bu dönem fibrozis dönemi olarak adlandırılır. Bu dönemde yapılan histolojik incelemelerde epitelyal proliferasyonun geri planda olduğu dilate duktuslar, periduktal fibrozis, stromal hyalinizasyon ve artmış subalveolar yağ dokusu saptanabilir. Florid ve fibrotik dönemin iç içe geçtiği durumlar ise ara dönem olarak adlandırılmaktadır ve evreler için tanımlanan süreler bireysel farklılıklar gösterebilir (11, 31).

2.2. Jinekomasti Fizyopatolojisi

Pubertal jinekomastinin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Östrojenin meme kanallarının gelişimi, uzaması, dallanması ve periduktal fibroblast proliferasyonunu sağlayarak meme gelişimini uyardığı; androjenlerin ise bu etkiyi antagonize ettiği bilinmektedir (32). Başlangıçta jinekomastinin sebebinin bu iki hormon arasındaki dengesizlik olduğu ileri sürülmüştür (33). Östrojen, lüteinize edici hormon (LH) sekresyonunu azaltarak Leydig hücrelerinde testosteron yapımını azaltmaktadır (34, 35). Östrojen/androjen oranının artması, aromataz enzim aktivitesinin artması ve meme dokusunda östrojene duyarlılığın artması da jinekomastiye sebep olabilmektedir.

Dolaşımdaki östrojenin büyük bir kısmı adrenal androjenlerin ve gonadal testosteronun aromataz enzimi ile ekstragonadal dokularda östrodiol dönüşümüyle sağlanmaktadır (13, 36). Östrojen testislerdeki P450c17 enzim aktivitesini inhibe ederek testosteron üretiminin daha da azalmasına neden olur. Orta-geç ergenlikte testis kaynaklı testosteron miktarı erişkindeki düzeye henüz ulaşmadığından periferik dokular tarafından üretilen östrojen göreceli olarak daha fazladır ve jinekomastiye neden olabilir (18). Jinekomastili erkeklerde meme dokusu östrojen etkilerine daha duyarlı olabilir; uzamış neonatal jinekomastisi olan hastalar kalıcı jinekomastiye daha eğilimli olabilirler.

Obezite, düzensiz ve kötü beslenme artmış yağ dokusuna bağlı aromatazasyon artışı ve buna bağlı östrojen/testosteron dengesizliği nedeniyle jinekomastiye neden olabilir. Jinekomastili hastalarda yağ dokusunda artmış aromataz aktivitesi gösterilmiştir (37). Birçok çalışmada obezite ve jinekomasti arasında yakın ilişki bulunmuştur. Yüksek vücut kitle indeksi jinekomastiyi artıran bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (5).

Beş yüz otuz altı jinekomastili ergen üzerinde yapılan bir çalışmada jinekomastinin başlangıç evresinde cinsiyet hormonu bağlayıcı globülin (*sex hormone binding globulin*- SHBG) düzeyi yüksek, serbest testosteron düzeyi düşük saptanırken östrojen ve östrojen/androjen oranlarında bir değişiklik olmadığı belirtilmiştir (38).

Testosteron, SHBG'ye östrojene göre daha sıkı bağlanır. Bu nedenle SHBG yüksekliğinde östrojen düzeyi görece yüksektir (2, 21).

Farklı çalışmalarda jinekomastisi olan ve olmayan ergen hastalar karşılaştırıldığında hormon profillerinde çelişkili sonuçlar görülmektedir. Pubertal jinekomastisi olan ergenlerde östrodiol konsantrasyonu diğer ergenlerden hafifçe yüksek, serbest testosteron düzeyi düşüktür; SHBG profillerinde fark saptanmamıştır (38).

Pubertal jinekomastili olgularda sağlıklı obez olmayan kontrol grubuna göre leptin düzeyi daha yüksek bulunmuştur (39). Leptin reseptörleri meme epitel hücrelerinde bulunmaktadır, bu nedenle meme gelişimi üzerinde uyarıcı bir etkisi olduğu düşünülmektedir. Leptinin meme dokusu ve yağ dokuda aromataz enzim aktivitesi üzerine artırıcı bir etkisi olduğu bilinmektedir; dolaşımdaki ve memedeki östrojen konsantrasyonunu artırarak östrojen/androjen oranını değiştirebilir.

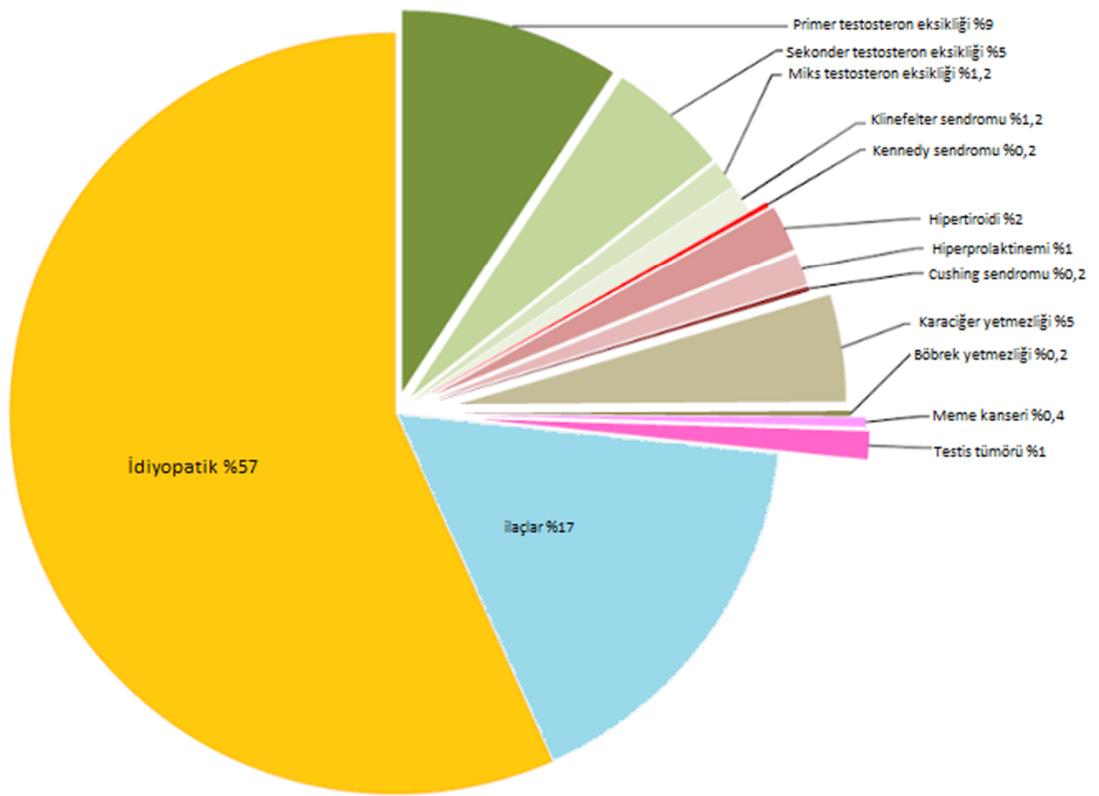
Pubertal jinekomastinin gelişiminde genetiğin etkisi bilinmemesine rağmen Lawrence ve arkadaşları jinekomastili ergenlerin yaklaşık yarısının aile öyküsünün olduğunu bildirmiştir. Prevalans siyah ve beyaz ırkta benzerdir (13).

Memede büyüme şikayeti olan ergenlerin büyük bir kısmında benign pubertal jinekomasti olmasına rağmen bazı patolojik süreçler hormonal dengeyi bozarak erkek meme dokusunun anormal büyümesine neden olabilir (40). Bunlara patolojik jinekomasti denir. Fizyolojik pubertal jinekomastinin doğrulanması için olası patolojik nedenlerin ekarte edilmesi gerekir.

2.3. Jinekomasti Nedenleri

Jinekomasti nedenleri fizyopatolojik mekanizmaya göre östrojen fazlalığı, androjen yetersizliği, androjen aktivitesinde azalma ile ilişkili olarak gruplanabilir.

Erişkinlerdeki jinekomasti nedenleri şekil 2.1'de şematize edilmiştir (8). Ayrıca başlıca jinekomasti nedenleri tablo 2.1'de (10), jinekomastiye neden olan ilaçlar tablo 2.2'de gösterilmiştir (6, 7).



Şekil 2.1. Erişkinlerdeki başlıca jinekomasti nedenleri (8).

Tablo 2.1. Başlıca jinekomasti nedenleri (10).

<i>Gelişimsel/fizyolojik</i>
Neonatal
<i>Pubertal</i>
Yaşlılıkla ilişkili
<i>İlaç ilişkili</i>
<i>Hipogonadizm (azalmış androjen sentezi veya artmış androjen direnci)</i>
Primer
Edinilmiş (travma, enfeksiyon, torsiyon, radyasyon maruziyeti, kızamık, kemoterapi)
Konjenital
Sekonder
İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm
Kallman sendromu
Hipofizer yetmezlik (infarkt, enfeksiyon, neoplazi)
<i>Tümörler (artmış östrojen üretimi)</i>
Steroid üreten (adrenal, testis)
İnsan koryonik gonadotropin (<i>human chorionic gonadotropin</i> -HCG) üreten (testis ve diğer dokular)
Aromataz üreten (testis)
Bronkojenik karsinom
<i>Sistemik</i>
Tirotoksikozis (değişmiş testosteron/östrojen bağlanması)
Renal yetmezlik (edinilmiş testiküler yetmezlik)
Siroz (periferal aromataz için artmış substrat)
Adrenal (adrenokortikotropik hormon-ACTH eksikliği ya da konjenital adrenal hiperplazi)
<i>Konjenital hastalıklar</i>
Klinefelter sendromu
Testosteron sentezi enzim defektleri (geç başlangıçlı olabilir)
Kaybolan testis sendromu (anorşi)
Androjen direnci sendromları
Gerçek hermafroditizm ve ilişkili durumlar
Artmış periferal doku aromataz aktivitesi

Ailesel
Diğer
HIV
Göğüs duvarı travması
Psikolojik stres
Spinal kord hasarı
Malnütrisyon/refeeding (periferal aromatisasyon için artmış substrat)
Herpes zoster enfeksiyonu
Kistik fibrozis
Alkolizm
Miyotonik distrofi
İdiyopatik

Tablo 2.2. Jinekomastiye neden olan ilaçlar (6, 7).

Hormonlar
Östrojen, anabolik steroidler, koriyonik gonadotropin, büyüme hormonu
Psikoaktif ilaçlar
Trisiklik antidepressanlar, diazepam, fenotiazin, haloperidol
Kardiyak ilaçlar
Rezerpin, dijital, metil dopa, kalsiyum kanal blokörleri, amiodaron, ACE inhibitörleri
Antitüberküloz ilaçlar ve antibiyotikler
Etionamid, tiasetazon, izoniazid, metronidazol
Testosteron antagonistleri
Ketokonazol, spironolakton, simetidin, dilantin, flutamid, finasterid, lavanta yağı
Antitümör ilaçlar
Busulfan, vinkristin, nitroüreler, prokarbazin, metotreksat, siklofosfamid, klorambusil
Antiülser ilaçlar
Ranitidin, simetidin, proton pompa inhibitörleri
Diğer maddeler (amfetamin , eroin, marihuana , methadon, sentetik kanabinoidler), performans artırıcı ilaçlar ve alkol

2.3.1. Östrojen Fazlalığı

Dolaşımda bulunan östrojenin fazlalığı direkt olarak meme dokusunun büyümesini uyarır. Aynı zamanda LH'yı baskılayarak androjen/östrojen oranında değişikliğe neden olur. Dolaşımdaki östrojen düzeyindeki artış endojen fazla yapımı veya eksojen alımı ile ortaya çıkabilir (5).

2.3.1.1. Testiküler Kaynaklı Östrojen Sekresyonu

Testiküler tümörlerin %95'ini germ hücreli tümörler oluşturur. Bu tümörlerin başlangıcında %2.5-6 arasında hastada jinekomasti gözlemlenir (41).

Leydig hücreli tümör

Leydig hücreli tümör testisin nadir görülen bir tümörüdür ve büyük kısmı (%85-90) iyi huyludur. Her yaşta görülebilir ancak daha çok genç ve orta yaşlı bireylerde ortaya çıkar. Leydig hücreli tümör östrodiol sekresyonu yapar, bu durum kanda östrojen düzeyinin artmasına ve LH salınımının baskılanmasına neden olur. LH baskılanması ile testisten testosteron üretimi azalır. Östrojen aynı zamanda SHBG üretimini ve glikolizasyonunu artırarak serbest testosteronun azalmasına ve androjen/östrojen oranının düşmesine neden olur. Tümör dokusu genellikle küçüktür ve fizik muayenede fark edilmeyebilir. Skrotal ultrasonografi tümör yerinin saptanmasında yardımcı olur. Tedavisi cerrahidir (42).

Sertoli hücreli tümör

Sertoli hücreli tümör testisin nadir görülen bir diğer tümörüdür. Genellikle iyi huyludur. Peutz-Jeghers sendromlu hastalarda sertoli hücreli tümör görülme olasılığı artmıştır (43, 44). Tümör hücrelerinin aromataz enzim aktivitesi vardır; östrojen üretir ve kanda östrojen düzeyinde artışa neden olur. Jinekomasti, ileri kemik yaşı, hızlı büyüme bu tümörün karakteristik özellikleridir.

HCG salgılayan tümör

LH'ya yapı ve testis üzerine etki bakımından benzer olan HCG plasental bir hormondur. Leydig hücrelerinden androjen sentezini uyarır ve dolaşımdaki androjen prekürsörlerini östron ve östradiole çeviren leydig hücre aromataz aktivitesini uyarır. Sonuçta östradiol düzeyinde testosteron üretimine göre rölatif bir artış görülür.

Testisin birçok germ hücreli malign tümörü ve karaciğer, akciğer, böbrek ve mide karsinomları da ektopik HCG sekresyonu yapabilir.

2.3.1.2. Adrenal Bez Kaynaklı Aşırı Östrojen Sekresyonu

Feminize edici adrenal tümör

Testis kaynaklı Leydig hücreli tümörden farklı olarak daha malign karakterlidir ve daha az diferensiyasyon gösterir. Tanı anında hastaların yaklaşık yarısında ele gelen kitle mevcuttur. Genellikle genç ve orta yaşlı erkeklerde görülür. Kanser hücreleri direkt östrojen sekresyonu yapabilmekle beraber dehidroepiandrosteron (DHEA), 17-hidroksiprogesteron, androstenedion gibi steroid prekürsörlerinin salınımı ve bunların periferik dokuda aromatisasyon ile östrojene dönüşümünü de artırır. Leydig hücreli tümörlerde olduğu gibi östrojen artışı LH'yı baskılar, total ve serbest testosteron düzeyleri azalmıştır. Üriner 17-ketosteroid düzeyi genellikle belirgin derecede artar. Gonadotropin düzeyleri ise genellikle normal veya düflüktür. Tümör tarafından östrojenlerin artmış sekresyonu ve adrenal androjenlerin periferik aromatisasyon ile östrojene dönmesinin birleşimi sonucunda jinekomasti oluşur. Bir çalışmada 52 adrenal tümörü olan hastanın %98'inde jinekomasti saptanmıştır (45).

Tanıda abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) yardımcı olabilir. Plazmada DHEAS veya androstenedion düzeyinin artmış olması ve idrarda 17-ketosteroid öatılımı tanı için ipucu verebilir.

2.3.1.3. Eksojen Östrojen alımı

Östrojen erkeklerde en çok prostat kanseri tedavisinde kullanılır. Testosteron prostat kanser hücrelerinin çoğalmasına neden olmaktadır. Tedavi için verilen östrojen negatif geri besleme ile LH salınımını ve testosteron üretimini azaltmaktadır. Bu tedavi sırasında sıklıkla memede gerginlik, ağrı, büyüme gözlenir (11).

2.3.2. Androjen Yetersizliği

2.3.2.1. Primer Hipogonadizm

Primer testiküler yetmezlik testosteron üretim azlığı veya yokluğu ile kendini gösterir. Problem testis kaynaklıdır; konjenital veya edinsel olabilir.

Testosteron eksikliği pozitif geri besleme ile serum LH düzeyinde artışa neden olur, bu da aromataz enzimini uyararak testiste bulunan Leydig hücrelerinden

östrodiol sentezinin artışı sağlar. Östrojen artışı SHBG seviyelerini artırır. SHBG'nin serbest testosterona afinitesi östrojene göre 2-5 kat daha fazladır. Böylelikle serbest testosteron daha da azalır. Bu hastalara dışarıdan testosteron verilmesi çoğunlukla jinekomastinin gerilemesini sağlar.

Klinefelter sendromu, erkeklerde primer hipogonadizm ve infertiliteye neden olan en sık kromozomal hastalıktır. 1/660 sıklıkta görülür. Bu hastalarda %50-70 oranında jinekomasti görülmektedir. Klinefelter Sendromlu hastaların %90'ı 47, XXY karyotipindedir; %10 kadarı mozaik karakterde olabilir. Testis hacmi 4 mL'den küçüktür; azospermi, hipergonadotropik hipogonadizm, öğrenme güçlüğü, jinekomasti ve kriptorşidizm vardır. Hastalar jinekomasti ve meme kanseri gelişme riski açısından takip edilmelidir. Klinefelter sendromunda meme kanseri görülme sıklığının arttığı kesin olarak gösterilmiştir (46, 47).

2.3.2.2. Sekonder Hipogonadizm

Sekonder hipogonadizmin en sık nedeni travma, hipofiz tümörü, radyoterapi gibi nedenlerle hipofizin hasarlanmasıdır. Konjenital veya edinsel olabilir. Düşük LH nedeni ile serum testosteron düzeyi azalmıştır. Androjen üretiminde azalmaya bağlı östrojen düzeyi görece yüksektir. Primer hipogonadizmden farklı olarak LH yükselmez, aromataz enzim aktivitesinde ve östrojen seviyesinde artış olmaz. Bu nedenle jinekomasti primer hipogonadizme göre daha nadir görülür (2).

2.3.2.3. Tersiyer Hipogonadizm

Hipotalamus kaynaklı hormon eksikliği durumunda hipogonadotropik hipogonadizm görülür. Bu durumda tüm cinsiyet hormonları düşüktür ancak periferik aromatazasyonun devam etmesi nedeniyle östrojen seviyesi görece yüksektir. En sık görülen tipi idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm ve anosminin eşlik ettiği Kallman sendromudur (2).

2.3.3. Serum Androjen/Östrojen Oranında Değişiklik

2.3.3.1. Senil (Yaşlılığa Bağlı) Jinekomasti

Yaşlılık döneminde, 50-80 yaşlar arasında, jinekomasti sıklıkla görülür. Yaşa bağlı hafif primer testiküler yetmezlik, androjen eksikliği, östrojen/androjen oranının artması, vücut yağ oranının artmasına bağlı androjen öncüllerinin yağ dokuda

östrojene dönüştürülmesi, SHBG seviyesinin artması, hayat boyu kullanılan ilaçların toksik etkisi, geçirilen hastalıklar, fitalat maruziyeti gibi çeşitli nedenlere bağlı olabilir.

2.3.3.2. Refeeding'e Bağlı Jinekomasti

Malnütrisyon ve hızlı kilo kaybı hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın baskılanması yoluyla jinekomastiye neden olur. Uygun beslenme ve kilo alımı sonucu gonadotropin salınımı ve gonad fonksiyonları normale dönebilir. Jinekomasti de malnütrisyonun düzeltilmesi ile birlikte 1-2 yıl içerisinde geriler (48).

2.3.3.3. Kronik Böbrek Hastalıkları

Kronik böbrek hastalığının oluşturduğu üremi, testiküler hasara neden olarak testesteron üretimini azaltır. Hemodiyaliz uygulanan hastaların %50'sinde primer Leydig hücre disfonksiyonuna bağlı jinekomasti saptanmıştır. Böbrek yetmezliği testesteron düzeyinde azalmaya, androjen/östrojen oranında artışa ve gonadotropinlerde artışa neden olur. Böbrek transplantasyonu ile hormonal denge normale dönebilir ancak diyaliz devam ettiği sürece jinekomastinin gerilemesi beklenmez. Ayrıca böbrek nakli yapılmış hastalarda kullanılan siklosporin de jinekomastiye neden olabilir (17).

2.3.3.4. Karaciğer Hastalıkları

Karaciğer hasarına bağlı östrojenin metabolize edilememesi ve SHBG artışı jinekomastiye neden olabilir. Alkol ile ilişkili karaciğer hastalığı olan hastalar jinekomasti açısından özellikle risk altındadır; alkoldeki fitoöstrojenler ve etanol tarafından testosteron üretiminin doğrudan inhibisyonu östrojen/androjen oranının bozulmasına neden olur (1).

2.3.3.5. Hipertiroidi

Hipertiroidide SHBG ve prolaktin artışı ile birlikte androjenlerin östrojene aromatisasyonu artar ve jinekomasti görülebilir. Genellikle ötiroid durum sağlandığında jinekomasti geriler (49).

2.3.3.6. İlaçlar

Jinekomastinin en sık görülen sebeplerinden biri ilaç kullanımınıdır. İlaçlar en sık SHBG üzerine etki ederek, testesteron biyosentezini bozarak, androjen reseptörünü

bloke ederek veya meme dokusunda östrojen reseptörlerini uyararak jinekomastiye neden olur.

Ergen yaş grubunda ilaçların kötüye kullanımı ile jinekomasti arasında pozitif bir ilişki vardır. Performans artırıcı ilaçların kullanımı ergenler arasında son yıllarda hızla artış göstermektedir. Özellikle sosyal medya ve televizyonun erkeklerde kaslı vücudu özendirilmesi, ebeveynlerin ve spor koçlarının rekabetçi baskısı, risk alma ve yenilmez hissetmenin yaşa bağlı gelişimsel ödünleyici özellikleri nedeni ile ergenlerde performans artırıcı ilaçların kullanımı artmıştır. Steroid öncülleri (*dehydroepiandrosterone, androstenedione*), besin takviyeleri (protein/amino asitler, kreatin, β -hidroksi β -metilbütirik asit), uyarıcılar (efedrin, kafein/guarana) ve insan büyüme hormonu, eritropoietin, *Actovegin* (baldır kanı ekstresi) gibi ürünler bu amaçla kullanılan maddelerdir. Bu ilaç ve maddelerin jinekomasti ile ilişkisini gösteren yeterli çalışma olmamakla birlikte anabolik androjenik steroid kullanımının kalıcı veya tekrarlayan jinekomasti yaptığına dair bulgular vardır (50). İlaç kullanımı ile jinekomasti ilişkisini inceleyen bir vaka serisinde vücut geliştirme amaçlı spor yapan, anabolik steroid ve beraberinde alkol kullanımı olan bir hastada testis tümörü ve tek taraflı jinekomasti saptanmış, vücut geliştirme amaçlı spor yapan ve anabolik steroid kullanan başka iki vakada jinekomasti, yaygın akne ve oligospermi olduğu tespit edilmiştir (51).

Esrar kullanımı da birkaç çalışmada jinekomasti ile ilişkilendirilmiş; hiperprolaktinemi ve hipogonadizme neden olarak jinekomasti yapabileceği düşünülmüştür (8). Bununla birlikte östrojen ile kanabinoidlerin kimyasal yapıları da benzerdir (52). Esrar kullanımının oligospermi ve libido kaybı yaptığı, uzun süreli (20 ay üzeri) kullanımda plazma testosteron düzeyinde düşmeye neden olduğu bilinmektedir (53). Bipolar bozukluk, şizofreni gibi durumlarda kullanılan atipik bir antipsikotik olan risperidon da hiperprolaktinemi yaparak jinekomastiye neden olabilir. Ancak hiperprolaktinemi ile jinekomasti arasındaki ilişkiyi açıklayan yeterli kanıt yoktur (54). Alkol kullanımının karaciğer tutulumundan bağımsız olarak Leydig hücrelerine toksik etkisi ile primer testosteron eksikliğine ve jinekomastiye neden

olduğu düşünölmektedir (55). Alkolik karaciğer hastalığının gelişimi klinik tabloyu daha da kötüleştirir.

Yüksek derecede aktif retroviral tedavi alan HIV'li erkek hastalarda jinekomasti ve lipodistrofiye bağlı psödojinekomasti görölebilmektedir. Bununla birlikte HIV olan birçok hastanın madde kullanımı, alkol kullanımı, karaciğer hastalığı olması gibi jinekomastiye neden olabilen ek faktörler de mevcuttur (56).

2.3.3.7. Çevresel Faktörler

Pubertal jinekomasti fitalat içeren ürönlere doğrudan temas ve kullanım yoluyla ya da dolaylı olarak diğer ürönlere sızma veya genel çevre kirliliği nedeniyle maruz kalmaya bağlı meydana gelebilir. Kimyasallar hormon reseptörlerine bağlanabilir ve doğrudan agonist veya antagonist olarak görev yapabilir, dolaylı agonist veya antagonist eylemler uygulayabilir veya allosterik bölgelere bağlanabilir ve çok düşük konsantrasyonlarda beklenmedik etkiler oluşturabilir (57). Ayrıca hormonların sentez veya metabolizması, serum içinde veya membranlar boyunca taşınması veya yıkımını da etkileyebilir.

Çay ağacı yağı ve lavanta yağı gibi bitki türevli yağlar cilt koruyucu ürönlere (losyon, sabun ve şampuan) bulunur. Prepubertal dönemde jinekomasti gelişen üç vakalık seride hastaların bu yağları içeren cilt koruma ürönlere defaatle kullandığı gösterilmiştir (58).

Yapı malzemeleri, ev eşyaları, giyim eşyaları, kozmetik ürönlere, eczacılık ürönlere, besin takviyeleri, mumlar, temizlik malzemeleri ve böcek ilaçları, tıbbi cihazlar, çocuk oyuncakları, kil, gıda ambalajları, otomobiller gibi birçok ürönlere fitalat içerdiiği ve antiandrojenik ve/veya östrojenik endokrin bozucu özelliklerinin olduğu gösterilmiştir (59). Her ne kadar jinekomasti grubunda maruziyet belirgin olarak daha yüksek olsa da, maruz kalan grupta pubertal gelişim, testis büyüklüğu ve hormon evreleri üzerinde olumsuz bir etki saptanmamıştır. Bu nedenle kimyasalların ergenlikteki hızlı büyüme ve artan meme dokusu duyarlılığı döneminde hormon seviyelerini etkilemek yerine reseptör veya hücre içi gen regölasyonu yoluyla pubertal jinekomastiye yol açabileceği düşünölmüştür.

2.3.4. Azalmış Androjen Aktivitesi

Androjenin hedef dokulardaki intrasellüler reseptörlerin parsiyel veya tam duyarsızlığına bağlı ortaya çıkan hastalık grubudur. Bunlar androjen duyarsızlık sendromları olarak adlandırılır. Androjen duyarsızlık sendromları 46,XY cinsel farklılaşma bozukluklarının en sık nedenidir, androjen reseptör gen mutasyonlarına bağlı olarak ortaya çıkar ve X'e bağlı resesif kalıtılır. Hastaların fenotipi androjen direncinin derecesine göre tamamen normal bir kızıdan infertil bir erkeğe kadar değişebilebilir ve jinekomastiyle seyredebilir (60).

Kennedy sendromu, androjen reseptör geninde artmış CAG tekrarına bağlı reseptör duyarlılığının düşmesiyle seyreden, X'e bağlı resesif geçişli, insidansı 1/40.000 olan nadir bir hastalıktır. Üst ve alt ekstremitelerde distal ve proksimal kaslarda güçsüzlük, dizartri, disfaji, dilde atrofi ve fasikülasyonlar, çiğneme ve yüz kaslarında güçsüzlük gibi klinik bulguları vardır. Bulgular orta yetişkin yaşlarda belirginleşir ve yavaş ilerler. Olguların yarısından fazlasında jinekomasti ve testiküler atrofi görülür (7, 8).

2.4. Jinekomastinin Ayırıcı Tanısı

Jinekomasti ayırıcı tanısında akla gelmesi gereken hastalıklar arasında lipom, hemanjiom, hematoma, yağ nekrozu, nörofibrom, lenfanjiom, sebace kist, dermoid kist gibi benign hastalıklar ve karsinomlar yer almaktadır.

Ayrıca jinekomastinin lipomastiden ayırt edilmesi gerekir. Lipomasti, psödojinekomasti olarak da adlandırılabilir, bilateral veya unilateral olarak ortaya çıkabilir ve çoğunlukla obezite ile ilişkilidir (2). Yağ dokusu ile ayırt edilmesi fizik muayene ile mümkündür; gerçek jinekomastide subareolar dokunun altında, kızlarda meme gelişimi Tanner-Evre 2' de görülen meme tomurcuğuna benzer bir meme diski ele gelir veya kadın memesine benzeyen fibroglandüler doku koleksiyonu olabilir (17).

2.5. Jinekomastide Tanısal Yaklaşım

Pubertal jinekomastide nadir olarak görülen patolojik nedenleri ayırt etmek için ayrıntılı öykü ve fizik muayene önemlidir. Öykü ve fizik muayenedeki belli bulgular ileri laboratuvar ve radyolojik değerlendirme için uyarıcı olmalıdır.

Jinekomastili hastaların hastaneye başvuru sebebi sıklıkla ağrı, hassasiyet, görüntü değişikliğine bağlı psikososyal etkilenme ve meme kanseri şüphesidir (2, 18, 21).

Florid dönemde hastalar sıklıkla memede ağrı ve hassasiyet ile başvurur. Jinekomasti bu dönemde genellikle 4-12 ay içinde geriler. Fibrotik dönemdeki hastalarda ise jinekomasti genellikle ağrılı değildir ve ergen kozmetik nedenlerle başvurmamış ise fizik muayene sırasında rastlantısal olarak saptanır; genellikle başka bir klinik bulgu vermez.

2.5.1. Öykü

Jinekomastili hastada jinekomasti süresi, iki veya tek taraflı yerleşim, eşlik eden meme akıntısı, meme başı veya ciltte değişiklik olması, ağrı, virilizasyon bulguları, skrotal şişlik veya skrotal kitle varlığı, kriptoorşidizm sorgulanmalıdır. Meme büyüme hızının belirlenmesi önemlidir. Hızlı büyüme fizyolojik jinekomastinin bir özelliği değildir ve daha ayrıntılı değerlendirme yapılmasını gerektirir. Hızlı ilerleyen ya da yeni başlayan jinekomastide ağrı daha sık görülür.

Öyküde jinekomastisi olan akraba varlığı, ailede karaciğer ve/veya böbrek hastalığı öyküsü, kötüye kullanılan ilaçlar, madde kullanımı ve fitalat içeren bitkisel ve kozmetik ürün maruziyeti sorgulanmalıdır.

Puberte ergenlerin fiziksel görünümünde değişimlerin olduğu hassas bir dönemdir. Beden algısının da geliştiği bu dönemde ergenler diğer insanların görüşlerine özellikle hassastır. Jinekomastili ergenlerde mental sağlık durumu, beden algısı, depresyon ve jinekomastinin günlük hayatı etkileme derecesi değerlendirilmelidir (16); her ergen hastada önerildiği gibi ayrıntılı bir "HEEADSSS" (*home, education/employment, eating, activities, drugs, sexuality, suicidal ideation, safety*) sorgulaması yapılmalıdır.

2.5.2. Fizik Muayene

Fizik muayene antropometrik ölçümler ile başlamalı; her hastanın boyu, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi değerlendirilmelidir. Ayrıntılı sistemik muayene ile sistemik hastalık belirtileri değerlendirilmeli, tiroit bezi palpasyonu yapılmalıdır. Ek olarak pubertal gelişim değerlendirilmeli, genital muayene yapılmalı, virilizasyon bulguları

ve testiküler boyutların tutarlılığı değerlendirilmelidir. Genital muayene pubik kıllanma, penis büyüklüğü, skrotal gelişim, testis büyüklüğü ve yüzeyinin değerlendirilmesini içerir. Testiküler hacim Prader orşidometrisi kullanılarak değerlendirilir.

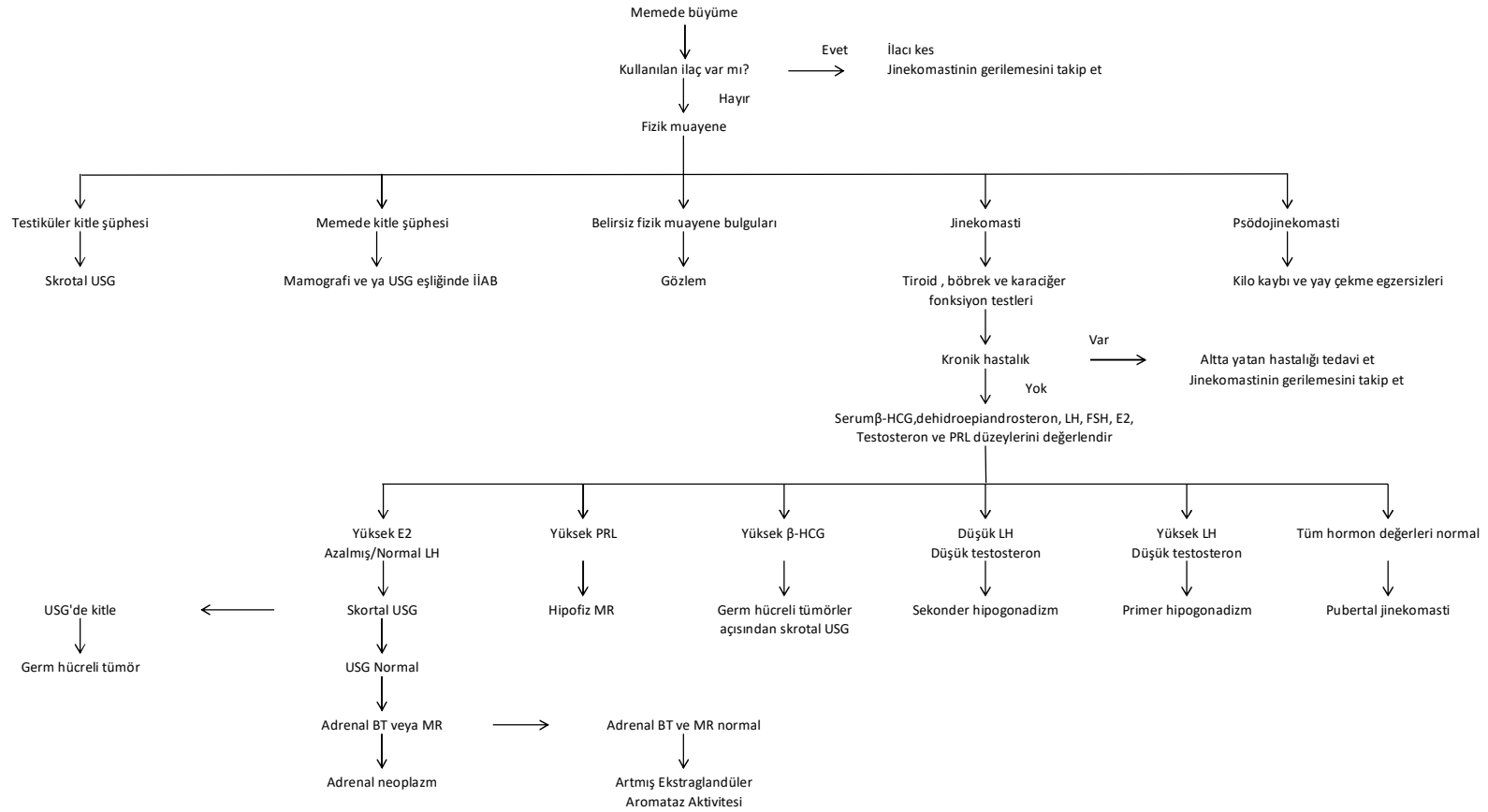
Jinekomastinin tek veya iki taraflı yerleşim göstermesi, meme diskinin boyutları ve hassasiyet varlığı değerlendirilmelidir. Jinekomastide subareolar glandüler dokunun oluşturduğu disk palpasyonda kıvrılmış ip gibi bir his verir. Palpasyonla disk belirlendikten sonra mezur yardımı ile hem vertikal hem de horizontal ölçümler ile disk çapı belirlenir. Disk meme başı merkez olacak şekilde areola altında hareketlidir; deri ve deri altındaki dokulara yapışık değildir. Lipomastide ise meme dokusu yumuşaktır. Subareolar dokunun anterior aksiller kat veya diğer subkutan dokularla karşılaştırılması, gerçek jinekomastinin psödojinekomastiden ayırt edilmesine yardımcı olabilir (17). Fizik muayene ile lipomasti ve jinekomastinin ayrımı kolayca yapılabilir.

Fizik muayenede cinsel gelişimin prepubertal olması, virilizasyon yetersizliği, meme başının altı dışında bir yerde disk palpe edilmesi, düzensiz sınırlı ya da sert kitle palpe edilmesi, meme başında çekilme, hızlı büyüyen meme dokusu, belirgin asimetri, aksiller lenf nodu saptanması, testiküler kitle saptanması patolojik jinekomastiyi düşündürür. Bu hastalarda ileri tetkikler gereklidir.

2.5.3 Jinekomastide Laboratuvar ve Radyolojik Değerlendirme

İlk laboratuvar tetkikleri LH, FSH, testosteron, östrodiol, β -HCG düzeyleri ile tiroit fonksiyon testlerini içermelidir. Ekstragonadal kitle şüphesi varsa AFP ve HCG bakılmalıdır. Bu testler ile birlikte şüphelenilen patolojiye bağlı olarak karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri; serbest testosteron, SHBG, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), prolaktin düzeyleri; karyotip analizi; kemik yaşı tayini için el bilek grafisi istenebilir. Testiküler kitle şüphesi olan her hastaya mutlaka skrotal ultrasonografi yapılmalıdır. Meme ultrasonografisi, malignite şüphesinde ve kistik veya düzensiz sınırlı disk palpe edildiğinde gereklidir. Mamografinin veya ince iğne aspirasyon biyopsisinin tanısal değerlendirmede yeri yoktur.

Tanısal yaklaşım algoritması Şekil 2.2'de gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Jinekomastide tanı algoritması (3, 61)

2.6. Jinekomasti Tedavisi

Pubertal jinekomastili hastaların %90'ında zaman içinde spontan gerileme görülür. Vakaların %10'dan azında jinekomasti kalıcıdır, bu nedenle tıbbi tedavi sadece seçilmiş vakalarda endikedir (2). Tedavide dünya çapında kabul edilip uygulanan bir protokol olmamakla birlikte sıklıkla kabul gören bazı tedavi uygulamaları vardır.

Daha uzun jinekomasti süresi ile epitel büyümesi daha yavaş ilerlerken periduktal fibrozis ve hiyalinizasyon daha belirgin hale gelir. Artan fibrozis nedeni ile uzun süreli jinekomasti farmakolojik tedaviye daha az cevap verme eğilimindedir. Altı santimetreden daha büyük meme diski çapı varlığında cerrahi tedavi önerilir.

Patolojik jinekomastide altta yatan nedenin düzeltilmesi tedavi edicidir. Hipertiroidi, hepatik disfonksiyon veya hipogonadizm gibi bir durum varsa bunun tedavisi jinekomastide düzelmeye sağlayacaktır. Eğer etiyolojik faktör ilaç ise ilacın kesilmesi jinekomastide gerilemeyi sağlar.

2.6.1. Gözlem

Pubertal jinekomastiye yaklaşımın temelinde bilgilendirme ve gözlem yer alır. Pubertal jinekomastinin, normal gelişimin bir parçası olduğu, yüksek ihtimalle kendiliğinden gerileyeceği anlatılarak hastaya güven verilmeli; belirli aralıklar ile meme dokusunun küçülüp küçülmediği gözlenmelidir.

2.6.2. Farmakolojik Tedavi

Jinekomastinin farmakolojik tedavisi sadece belli koşullar altında endikedir. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ergen Sağlığı Bilim Dalı kliniğinde uygulanan farmakolojik tedavi endikasyonları; meme disk çapının 4-6 cm olması; 4 cm'den küçük olduğu durumlarda en az 1 senedir jinekomastinin devam etmesi; ağrı, utanma, sosyal ve fiziksel fonksiyon kısıtlılığına neden olan duygusal stres, psikososyal etkilenme gibi faktörlerin olması olarak belirlenmiştir (12). Farmakolojik tedavinin en etkili olduğu dönem histolojik bulguların geri dönüşlü olduğu, aktif yakınmanın eşlik ettiği, fibrozisin henüz başlamadığı florid dönemdir. Bu nedenle tedavide geç kalınmaması özellikle önemlidir. Erken tedavi, fiziksel semptomları veya emosyonel stresi olan erkeklerde

yararı en üst düzeye çıkarır. Florid dönemde farmakoterapi ile sıklıkla ilk 6 ayda jinekomastide gerileme görülmektedir (14, 18, 19).

Jinekomastide kullanılacak ilaçlar östrojen reseptör modülatörleri (tamoksifen, raloksifen), aromataz inhibitörleri (testolakton, anastrozol) ve androjenler (testosteron, dihidrotestosteron, danazol) olarak gruplanabilir (62, 63).

Selektif Östrojen Reseptör Antikorları

Klomifen ve etamoksitriptetol ilk üretilen antiöstrojen ajanlar olup 1958'de fare deneylerinde postkoital kontrasepsiyonda başarılı bulunmuştur. Ancak klinik kullanımda etamoksitriptetolün oldukça toksik olduğu, klomifen sitratın ise antiöstrojenik olmasına rağmen ovülasyonu indüklediği görülmüş ve klomifen sitrat kısırlık tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Bununla birlikte trifeniletillen izomeri olarak tamoksifen, yan etkisi az olan bir oral kontraseptif arayışı ile üretilmiştir. Farelerde östrojen gibi davrandığı görülürken sıçanlarda antiöstrojenik etkili olduğu gösterilen tamoksifenin 1970'lerde insanlarda meme kanseri tedavisinde ve ovulasyon indüklenmesinde başarılı bir ilaç olduğu görülmüş ve İngiltere'de klinik pratikte kullanılmaya başlanmıştır. Tamoksifen ve sonrasında bulunan raloksifen gibi östrojen reseptörlerine bağlanarak kimi dokularda östrojenik kimi dokularda antiöstrojenik etki gösteren ilaçlar spesifik östrojen reseptör modülatörleri (SERM) olarak adlandırılır.

Tamoksifen meme dokusunda antiöstrojenik etki gösterirken, östrojenik etkiyle kemik dokuyu korur, osteoporozu önler ve kan lipid seviyesini düşürür. Uterusta hem antiöstrojenik hem östrojenik etkileri gösterilmiştir (64).

1990'larda tamoksifen verilen sıçanlarda karaciğer tümörlerinde artış saptanmış ancak insanlarda böyle bir etki gösterilmemiştir (65). İnsan çalışmalarında postmenopozal tamoksifen kullanımının endometriyum kanseri riskini dört kat artırdığı saptanmıştır (66). Yine menopoz sonrası kadınlarda yapılan prospektif çalışmalarda tamoksifen kullanımının osteoporoz ve kolon kanseri riskini azalttığı, kan pıhtılaşmasını minimal olmak üzere koroner kalp hastalığı ve endometriyum kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir (64, 67).

SERM, antiöstrojenik etkisi sadece meme dokusunda olduğu için jinekomasti tedavisinde tercih edilir. Günümüzde jinekomasti tedavisinde en yaygın kullanılan ve en iyi yanıt alınan ilaç tamoksifendir (62, 68, 69). Günde 2 kez 10-20 mg kullanılır ve tedavi 6-8 ay kadar devam ettirilir. Tedavinin başarı oranının %50-80 arasında değiştiği bildirilmiştir (13). İlacın bulantı, kusma gibi gastrointestinal sistem bulguları ile birlikte sıcak basması, cilt döküntüsü gibi yan etkileri olabilir. Tedavi sırasında aylık tam kan sayımı ile lökopeni ve trombositopeni yönünden hasta takip edilmelidir. Karaciğer fonksiyon testleri de ayda bir değerlendirilmelidir.

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Ergen Sağlığı Ünitesi'nde 1992-2002 tarihleri arasında takip edilen ve tamoksifen tedavisi alan 37 vakada ilaca bağlı yan etki görülmemiştir. Üç vakada relaps saptanmış, iki hastada ise yanıt alınmadığı için başlangıç dozu olan günde 2 kez 10 mg yerine günde 2 kez 20 mg ile tedavi sürdürülmüştür (3, 69, 70). Yine kliniğimizde daha önce tamoksifenin uzun dönem yan etkilerinin araştırılması amacıyla yapılan başka bir çalışmada en az 3 ay tamoksifen tedavisi almış 10 ergen ortalama 4,6 yıl takip edilmiş, herhangi bir yan etki saptanmamıştır (19). Kliniğimizde yapılan bir başka çalışmada 6 ay süre ile tamoksifen tedavisi verilmiş, meme diski kaybolmuş ancak lipomastinin devam etmesi nedeni ile cerrahi yapılmış 3 hastanın patoloji incelemesinde jinekomastiye dair bir duktal proliferasyon saptanmamış, sadece yağ dokusu izlenmiştir. Bu durum tamoksifen tedavisinin histolojik olarak da etkili sonuç verdiği göstergesi olarak yorumlanmıştır (71).

Raloksifen sitoplazmik östrojen reseptörüne yüksek afinite ile bağlanarak yarışmalı antagonizma ile etki gösteren SERM grubu bir ilaçtır. Tamoksifen gibi dokuya spesifik etki gösterir. Raloksifen metafizyal hücreler üzerinde östrojenik, *in vitro* epifizyal hücreler üzerinde ise antiöstrojenik etkiye sahiptir, postmenopozal dönemde osteoporozun önlenmesinde kullanılır (72). Ayrıca kemik olgunlaşmasını geciktirerek büyüme üzerinde olumlu etki gösterebilir (72). Postmenopozal dönemdeki hastalarda sık görülen yan etkileri sıcak basması, bacak krampları, venöz tromboembolidir. Jinekomastide kullanımına dair yeterli çalışma olmamakla birlikte, bir çalışmada yaş ortalaması 14 olan 10 hastaya 60 mg/gün, günde tek doz olacak

şekilde 3-9 ay süre ile raloksifen tedavisi verilmiş; jinekomasti diskinde % 66 oranında küçülme görüldüğü bildirilmiştir. Bu 10 hastanın 7 sinde 3. ayda küçülmenin başladığı bildirilmiştir. (13). Ancak SERM grubu içerisinde daha çok çalışma yapılan ve daha iyi tolere edilebilen tamoksifen daha sık tercih edilmektedir.

Klomifen sitrat özellikle oligospermisi olan erkeklerde kullanılan bir SERM'dir. Tedavi dozu 50-100 mg/gün'dür; 100 mg/gün verildiğinde daha iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir (73). Jinekomasti tedavisinde etkinliği için yapılan çalışmalar kısıtlıdır. Yirmi sekiz hasta ile yapılan bir çalışmada 6 ay tedavi sonrası 14 hastada başarılı sonuç elde edildiği gösterilmiştir (74). On iki ergenin dahil edildiği bir başka çalışmada 50 mg/gün klomifen sitrat 1-3 ay süreyle verilmiş; 5 hastada meme dokusunda küçülme saptanırken 5 hastanın cerrahi tedaviye ihtiyacı olduğu belirtilmiştir (74). On dokuz jinekomastili ergen hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada 8.haftada hastaların %38'inde küçülme olduğu, 5 hastada jinekomastinin tekrarladığı ve cerrahi tedavi uygulandığı bildirilmiştir(75). Klomifen sitratın yan etkileri arasında sindirim sistemi yakınmaları, döküntü, görme problemleri, hızlanmış saç dökülmesi ve bozulmuş spermatogenez sayılabilir; yan etki profili nedeni ile sık tercih edilmezler (9, 75).

Aromataz İnhibitörleri

Pubertal jinekomasti tedavisi için östrojen üretimini inhibe etmek üzere aromataz inhibitörleri kullanılabilir. Testolakton, anastrozol, letrozol gibi ilaçlar bu gruptadır; kemik ve yağ dahil tüm dokulardaki östrojen etkisini azaltırlar.

Aromataz inhibitörleri androjenlerin östrojenlere periferel aromatazasyonunu engelleyerek jinekomastiyi azaltır (53). Testolaktonun 2-6 ay süresince günde 2 kez 150 mg olarak kullanımının pubertal jinekomastili erkeklerde meme boyutunun küçülmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (76). Testolaktonun jinekomastide kullanımı ile ilgili herhangi bir randomize kontrollü çalışma yayınlanmamıştır. Başka bir aromataz inhibitörü olan anastrozol ile ilgili bir çalışmada 5 hastaya 1-6 ay arasında tedavi verilmiş ve disklerde küçülme olduğu, 1 hastada disk tamamen kaybolduğu bildirilmiştir (77). Pubertal jinekomastisi olan 80 hasta üzerinde yapılan çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada anastrozol 1 mg/gün 6ay kullanılmış, anastrozol ve

plasebo grubunda, meme hacmindeki azalma ve hassasiyette rahatlama açısından benzer olduğu gösterilmiştir (40).

Dihidrotestosteron (DHT) Heptanoat

Dihidrotestosteron heptanoat periferde aromatize olmayan, dolaşımdaki androjen oranını artırarak jinekomastiyi azaltan ancak intramusküler kullanılan bir preparattır. Jinekomastide tedavi yanıtının iyi olmaması, invaziv olması ve ulaşılabilirliğinin zor olması nedeni ile tercih edilmemektedir. Jinekomastili vakaların DHT enjeksiyonları ile tedavi edildiği bir çalışmada olguların % 75'inde lezyonlarda azalma olduğu ve % 25'inde tam çözülme olduğu bildirilmiştir (78).

Danazol

Danazol gonadotropinlerin hipofizer salgılanmasını baskılayarak östrojen üretimini inhibe eden ve androjen oranını artıran bir preparattır. Yetişkin idiopatik jinekomastide randomize, plasebo kontrollü bir çalışma ile etkinliği test edilmiş ve jinekomasti tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir fakat kilo alımı başta olmak üzere terleme, ödem, akne gibi yan etkileri nedeniyle kullanımı kısıtlıdır (79). Tamoksifen ve danazolün etkinliğini karşılaştıran retrospektif bir çalışmada tamoksifen ile tedavi edilen 23 hastanın 18'inde (% 78,2) tam iyileşme görülmüş ve danazolden daha üstün bulunmuştur (80).

2.6.3. Cerrahi Tedavi

Jinekomastinin 12 aydan uzun sürmesi durumunda stromal hiyalinizasyonun artması ve "irreversible" fibrotik dokunun ortaya çıkması nedeniyle farmakoterapiye yanıt azalmaktadır (12). Pubertal jinekomastide bazı kaynaklarda cerrahi önerilmeden önce iki yıla kadar gözlem yapılması önerilmektedir (8, 22). Meme disk çapı 6 cm'den büyükse, farmakoterapiye direnç varsa, hastada psikososyal etkilenme yüksekse ve farmakoterapiye uyumsuzluk varsa cerrahi tedavi önerenler vardır (7). Hastalar, kozmetik problemler nedeni ile oluşan psikososyal problemler ön planda olduğunda cerrahi tedavi istemi ile başvurmakta, bu hastalarda cerrahi tedavi daha erken planlanabilmektedir (4, 18). Kasielska ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada cerrahi uygulanan hastalarda duygusal rahatsızlık, kadınlarla ilişkilerde güçlük, günlük aktiviteyi sınırlandırma, alay edilme, utanma ve dışlanma duygusunda belirgin

iyileşme olduğu bildirilmiştir (81). Yaş ortalaması 28 olan 111 hasta ile yapılan bir çalışmada cerrahi tedavi sonrası hastaların yaşam kalitesinde belirgin artış olduğu gösterilmiştir (82).

Cerrahi operasyon yöntemi meme boyutuna ve yağ dokusu büyüklüğüne bağlıdır (7). Klasik cerrahi yaklaşım meme koruyucu subkutan mastektomidir (83). Yarı daire şeklinde periareolar insizyonla gerekiyorsa *liposuction* ile birlikte yapılabilir (26). Yeterli kan dolaşımını sağlamak ve meme ucunun geri çekilmesini önlemek için areolanın altındaki dokuyu korumak esastır (84). Cerrahi sonrası en sık karşılaşılan komplikasyonlar meme başında uyuşukluk ve areolanın pektoral kasa yapışmasıdır (85). Bunun dışında hematoma, yara yeri enfeksiyonu, insizyon yerinde gerginlik, meme başı asimetrisi, hipertrofik skar ve jinekomastinin tekrarlama riskini azaltmak için pubertenin tamamlanıp hormonal denge sağlandıktan sonra cerrahi tedavi uygulanması önerilmektedir (12).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Bu çalışmaya Ocak 2006-Ocak 2018 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ergen Sağlığı Bilim Dalı polikliniğine başvuran; memelerde şişlik, hassasiyet, ağrı, görüntü değişikliği gibi fiziksel ve emosyonel rahatsızlıklar ya da meme kanseri endişesi ile gelen veya şikayeti olmadığı halde rutin kontrolleri sırasında rastlantısal olarak jinekomastisi tespit edilen; 11-18 yaşları arasında fizik muayenede meme diski olan ve tamoksifen tedavisi verilen toplam 82 erkek ergen dahil edildi. Hastaların yakınmaları, klinik ve laboratuvar bulguları ile jinekokomasti süresi retrospektif olarak değerlendirildi ve not edildi. Hastalar bilgisayar sistemi ve arşivden 01.01.2006-31.12.2018 arasındaki Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'ne başvuran tüm hastalar arasından 'memenin hipertrofisi' (ICD tanı kodu N62), 'memede tanımlanmamış kitle' (ICD tanı kodu N63) ve memenin tanımlanmış diğer bozuklukları (ICD tanı kodu N64.8) tanı kodları alan hastalar Ekim 2018-Mart 2019 tarihleri arasında tarandı. Toplam 1775 hasta verisine ulaşıldı. Tekrarlayan 584 başvuru çıkarıldı. Kalan 1191 hasta içerisinde diğer bölümlere başvuran 635 hasta çalışmadan çıkarıldı. 556 hasta Ergen Sağlığı Ünitesi'ne başvurdu, bunların 114'ü kız hastaydı. Toplam 442 erkek ergen hasta bu üç ICD tanı kodundan en az birisini almış ve pubertal jinekomasti tanısı ile izlenmişti. Bu hastaların dosyaları tek tek taranarak pubertal jinekomasti tanısı ile tamoksifen tedavisi almış olan 83 erkek ergen çalışmaya dahil edildi. Sol ve sağ meme disk boyutları ayrı ayrı değerlendirildi ve uzun çap ölçümleri dikkate alındı. Hasta bilgilerine Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'ne ait bilgisayar kayıtları ve hasta dosyaları kullanılarak ulaşıldı.

Her hastanın başvuru anında ve takibe geldiği her ay ölçülmüş olan vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi, ideal vücut ağırlık yüzdesi not edildi. Başvuru sırasındaki Tanner evrelendirmesi değerlendirildi, değerlendirme için pubik kıllanma evresi esas alındı. Vücut ağırlığı, boy ve vücut kitle indeksi ölçümlerinin değerlendirilmesinde *Centers of Disease Control and Prevention* (CDC) verileri kullanıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ ağırlığın (kg), boyun metre cinsinden karesine oranı olarak hesaplandı. $[VKİ = \text{Ağırlık (kg)} / \text{Boy}^2(\text{m}^2)]$

VKİ değerinin yaşıa göre persentil değerleri yine CDC verilerine göre değerlendirildi. Persentil gruplarında istatistiksel değerlendirme yapmak için yeterli sayıda olgu olmaması nedeniyle VKİ persentillerine göre 4 grup oluşturuldu. VKİ ≤ 15 p olanlar zayıf; 15-85p olanlar normal kilolu; 85-95p olanlar fazla kilolu ve ≥ 95 p olanlar obez olarak gruplandırıldı. Ayrıca VKİ z-skorunun $< +1$ olması normal kilolu olma, $\geq +1$ olması fazla kilolu olma, $\geq +2$ olması ise obezite olarak değerlendirildi.

Hastaların ilk başvurusu sırasındaki laboratuvar bulgularından tam kan sayımı (lökosit ve trombosit sayısı); transaminazlar (ALT ve AST), FSH, LH, total testosteron (östradiol, SHBG, prolaktin, β -HCG, DHEA-SO4 ile tiroid fonksiyon testleri sonuçları not edildi. Ayrıca tedavi endikasyonu, tedavi süresi ve dozu ile birlikte ek hastalık varlığı değerlendirildi. Takip edilen aylardaki tam kan sayımı ve transaminaz düzeyi sonuçları, görölen ilaç yan etkileri ve meme disk boyutu ölçölerek tedavi yanıtı yine dosya ve bilgisayar notlarından elde edilerek değerlendirildi.

3.2. İstatistiksel Yöntem

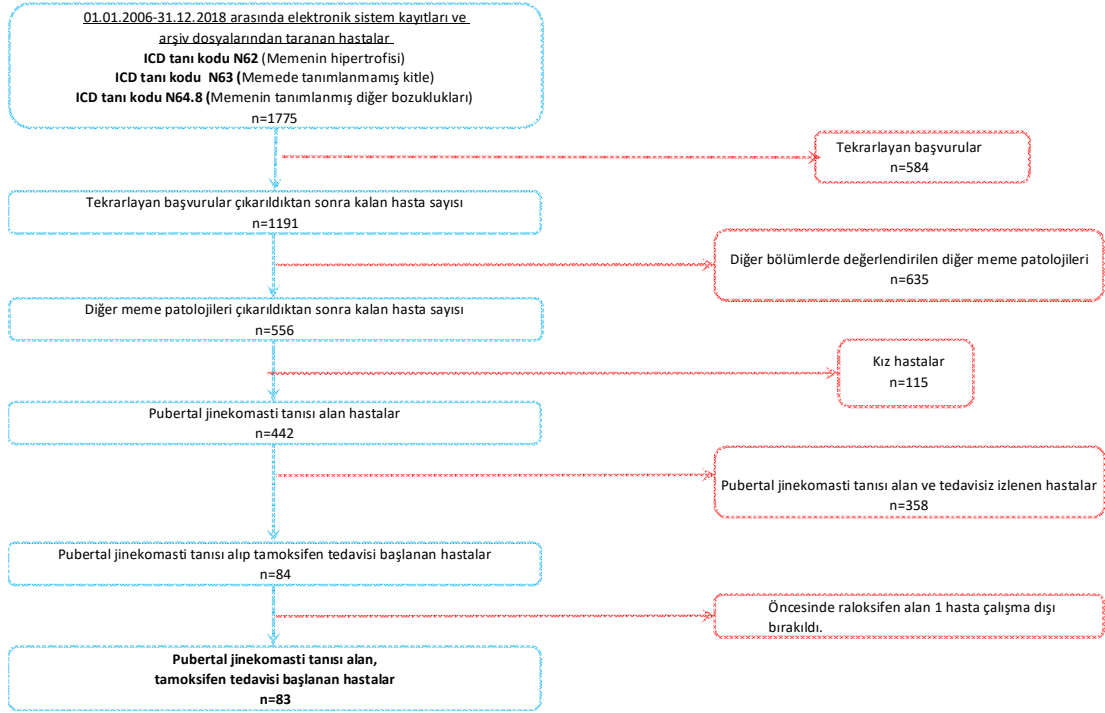
Çalışma verileri *SPSS 23.0* programı kullanılarak analiz edildi. Normal dağılım gösteren veriler için ortalama \pm standart sapma; normal dağılım göstermeyenler için ortanca en büyük ve en küçük değerler hesaplandı. Nitelik belirten değişkenler arasındaki ilişki Ki-kare testi ile incelendi. Gruplar karşılaştırılırken normal dağılım gösteren veriler için iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (bağımsız gruplarda t testi), normal dağılmayan veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki sayısal değişken arasındaki ilişkiyi incelemek için normal dağılım gösteren verilerde Pearson korelasyon katsayısı, normal dağılım göstermeyenlerde ise Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. Tüm veriler için $p < 0.05$ olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

3.3. Etik Kurul Onayı

Bu GO18/1119-21 kayıt numaralı çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi Giriřimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 11.12.2018 tarihinde onay almıştır.

4.BULGULAR

Çalışmaya Ergen Sağlığı Bilim Dalı'nda pubertal jinekomasti nedeni ile tamoksifen tedavisi başlanan 83 ergen dahil edildi.



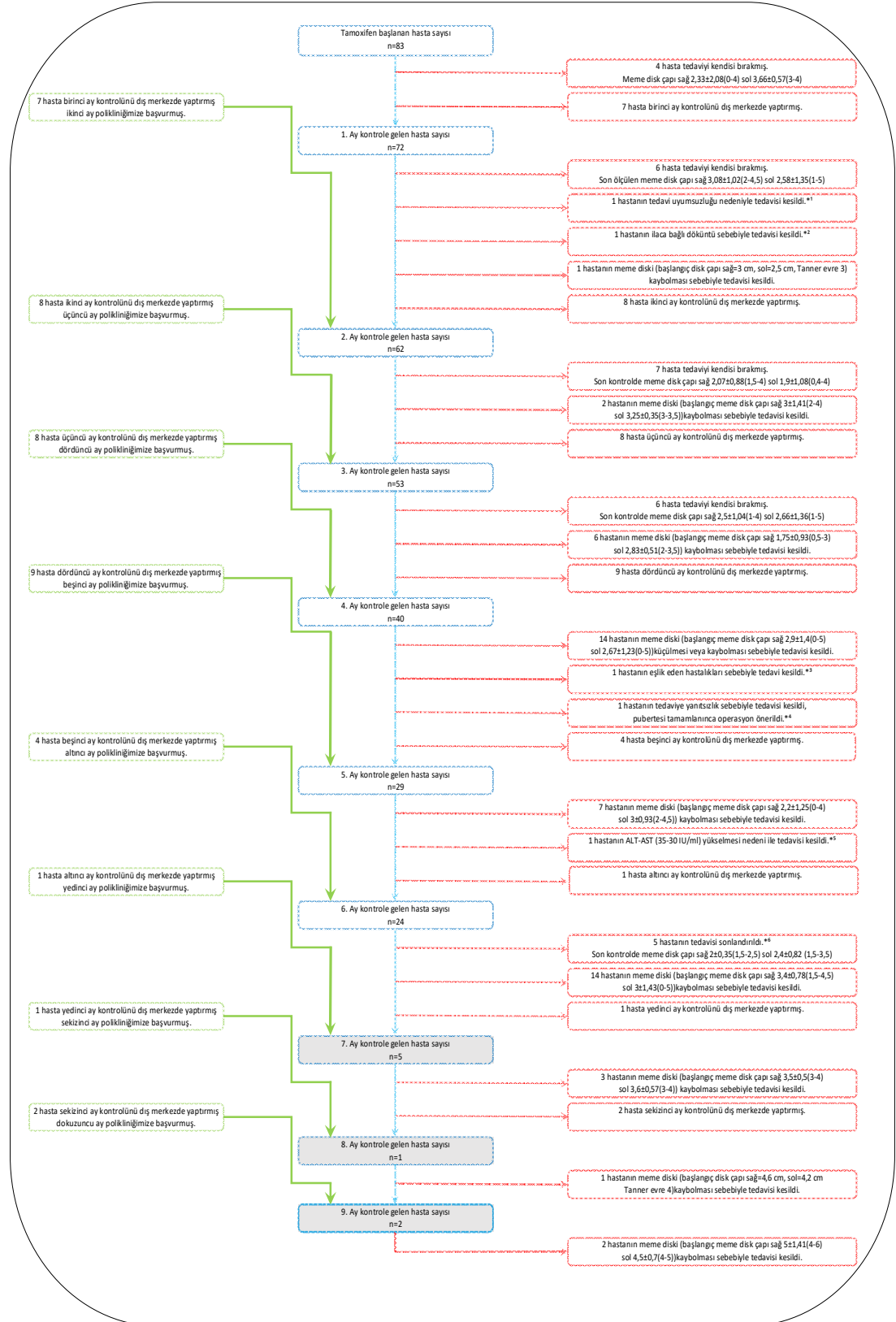
Şekil 4.1. Hastaların çalışmaya dahil edilme süreci

Kliniğimizde ‘memenin hipertrofisi’ (ICD tanı kodu N62), ‘memedede tanımlanmamış kitle’ (ICD tanı kodu N63) ve memenin tanımlanmış diğer bozuklukları (ICD tanı kodu N64.8) tanı kodlarından en az birisini alarak, pubertal jinekomasti tanısı ile takip edilen 442 hastanın 84’üne (%19) tamoksifen tedavisi başlanmıştır.

Hastaların yaşları, antropometrik ölçümleri ve başvuru sırasındaki meme disk çapları, testis volümleri, tam kan sayımı sonuçları, ALT ve AST değerleri, hormon düzeyleri ve kemik yaşları tablo 4.1’de verilmiştir. Pubertal jinekomasti nedeni ile tamoksifen tedavisi başlanan hastaların hormon düzeyleri ile başlangıç disk çapları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.1. Başvuru anındaki takvim yaşı, kemik yaşı, meme disk çapları, antropometrik ölçümleri ve laboratuvar tetkik sonuçları.

	Sayı	Ortalama ± standart sapma (en düşük-en yüksek değer)
Takvim yaşı(yıl)	83	14,126 ± 1,43 (11,16-17,58)
Kemik yaşı(yıl)	26	14,3±1,51 (12-17)
Vücut ağırlığı(kg)	81	64±13,58 (32-113,5)
Boy(cm)	81	165,97±8,8 (144-190)
Vücut kitle indeksi(kg/cm ²)	81	23,09±3,89 (14,91-34,17)
VKİ persentil %	81	0,745±0,25 (0,01-1)
VKİ z skoru	81	0,96±0,93 (-2,61-3,48)
Sağ disk çapı (cm)	79	3,139±1,25 (0-6)
Sol disk çapı (cm)	79	3,133±1,13 (0-5)
Beyaz küre sayısı (x10 ³ /µL)	77	6,806±1,57 (3,9-11,5)
Trombosit sayısı (x10 ³ /µL)	77	285,6x10 ³ ±66,3x10 ³ /(149x10 ³ -479x10 ³)
ALT (U/L)	78	18,99±9,04 (8-53)
AST (U/L)	77	23,86±5,53 (15-46)
FSH (mIU/mL)	82	3,226±2,04 (0,77-13,69)
LH (mIU/ml)	81	2,086±1,34 (0-6,81)
Östrodiol (pg/ml)	55	21,52±11,0 (0-59,19)
Total testosteron (ng/dl)	78	247,6±187, (3,25-892,99)
DHEASO4 (µg/dl)	66	186,0±97,94 (27,5-489)
Prolaktin (ng/ml)	70	9,940±4,44 (3,02-24,8)
TSH (uIU/ml)	78	4,006±10,9 (0,81-98,4)
SHBG (nmol/L)	60	29,62±18,92 (10-126)
β-HCG (mIU/ml)	67	1,222±0,43 (0,09-2)



Şekil 4.2. Tamoksifen tedavisi başlanan hastaların aylık izlemleri

*¹ 14 yaşında, 1 seneden uzun süren memede şişlik şikayeti ile başvuran hastanın, 3,5x3 cm bilateral jinekomastisinin olduğu, Tanner evresinin 3 olduğu, tamoksifen tedavisi başlandığı, 1. ayından sonra tedavisini düzenli kullanmaması nedeni ile tedavisinin kesildiği, son meme disk çaplarının 2x2 cm olduğu, çakmak gazı soluması, sinirlilik hali olması nedeni ile Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığına yönlendirildiği dosyasından öğrenildi.

*² 14 yaşında, alerjik riniti olduğu bilinen, her iki memede ağrı ve şişlik şikayeti ile başvuran hastanın, sağda 3 cm, solda 1 cm çaplarında jinekomastisi saptandığı, Tanner evresinin 4 olduğu ve tamoksifen tedavisi başlandığı, 1 ayın sonunda döküntüsünün olması nedeni ile ilacının kesildiği ve kesilmesi ile döküntülerinin tekrarlamadığı, birinci aydan itibaren hastanın ilaçsız izlendiği ve dördüncü ayında disklerin her ikisinin de kaybolduğu dosyasından öğrenildi.

*³ 13,5 yaşında her iki memede şişlik nedeni ile dış merkezde subtotal mastektomi yapıldığı bilinen hastanın, operasyondan 6 ay sonra memede şişlik ile başvurduğu, sağda 2,5 cm, solda 2 cm çaplarında bilateral jinekomastisinin olduğu, Tanner evresinin 4 ve obez olduğu, tamoksifen tedavisi başlandığı, hastanın ikinci ve üçüncü ay takiplerinde hipertansiyon ve dislipidemi tespit edildiği, antihipertansif ilaç ve metformin başlandığı, Çocuk Endokrinoloji Bölümü ile birlikte tamoksifen tedavisinin kesilmesinin kararlaştırıldığı ve puberte sonunda cerrahi tedavi önerildiği dosyasından öğrenildi.

*⁴ 15 yaşında, 8 aydır her iki memede şişlik şikayeti ile başvuran hastanın, 5 cm çapında bilateral jinekomastisi olduğu, Tanner evresinin 3 olduğu, boy kısalığı ve osteopenisi saptandığı ve tamoksifen tedavisi ile eş zamanlı oral kalsiyum ve D vitamini replasmanı başlandığı, tedavisinin dördüncü ayında sağ meme disk çapının 4 cm sol meme disk çapının 3 cm'e gerilediği ve pubertesi tamamlandığında cerrahi önerilerek tedavisinin kesildiği dosyasından öğrenildi.

*⁵ 15 yaşında, her iki memede şişlik şikayeti ile başvuran hastanın, sağda 4 cm, solda 3 cm çapında meme diski olduğu, Tanner evresinin 4 olduğu, tamoksifen tedavisi başlandığı ve tedavisinin dördüncü ayında disk çaplarında belirgin küçülme olmaması nedeni ile (sağ 4 cm, sol 3,5 cm) tamoksifen dozunun 2x20 mg olarak artırıldığı, beşinci ayında ALT/AST (30/35 IU/ml) yükselmesi nedeni ile tedavisinin kesildiği ve pubertesi tamamlandığında cerrahi tedavi önerildiği dosyasından öğrenildi.

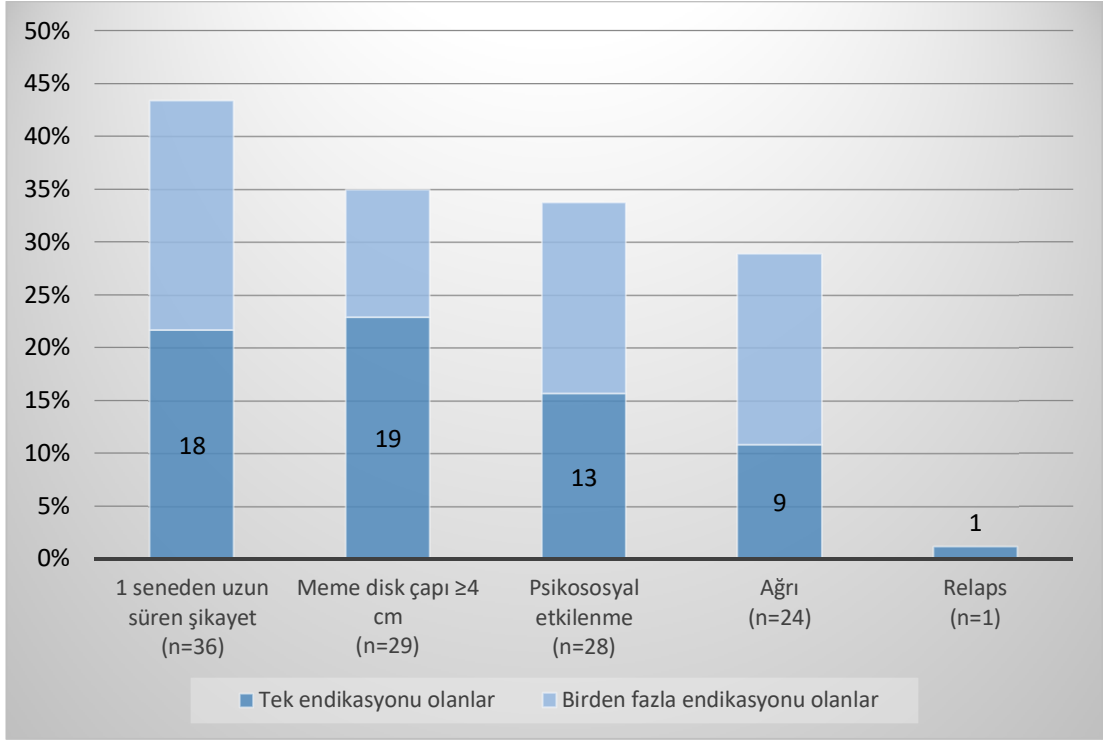
*⁶ Başlangıçta öngörülen 6 aylık tedavinin sonunda, 5 hasta ve ailesi ile tedavinin sonlandırılması veya 2 ay daha uzatılabileceği tartışılmış, kesilmesine karar verilmiştir.

Tamoksifen kullanan hastaların takibinde ilk 6 ay boyunca, aylık antropometrik ölçümleri, karaciğer transaminazları (ALT-AST), beyaz küre ve trombosit sayıları, sağ ve sol meme disk çapları Tablo 4.2'de verilmiştir. Pubertal jinekomasti nedeni ile tamoksifen kullanan hastaların aylık ALT-AST, beyaz küre ve trombosit sayılarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir(p>0,05).

Tablo 4.2. Hastaların birinci ve altıncı aylar arasında antropometrik ölçümleri, laboratuvar değerleri ve meme disk çapları.

	Ortalama ± Standart Sapma (En Düşük Değer - En Yüksek Değer)					
	1. Ay	2. Ay	3. Ay	4. Ay	5. Ay	6. Ay
Vücut ağırlığı (kg)	64,32 ± 12,98 (38,00 - 113,50)	66,62 ± 12,90 (39,00 - 112,00)	66,82 ± 13,43 (39,00 - 112,00)	68,71 ± 12,80 (48,50 - 114,00)	66,29 ± 12,81 (39,00 - 92,80)	65,77 ± 12,64 (42,00 - 92,50)
Boy (cm)	167,34 ± 7,76 (151,00 - 186,50)	167,26 ± 8,87 (146,00 - 191,00)	167,95 ± 8,99 (149,50 - 191,00)	168,90 ± 8,59 (150,00 - 187,00)	167,39 ± 8,37 (148,00 - 182,00)	167,00 ± 8,03 (151,00 - 182,00)
VKİ(kg/cm ²)	22,84 ± 3,54 (15,52 - 33,00)	23,33 ± 4,73 (0,00 - 35,46)	23,57 ± 3,79 (16,85 - 36,26)	24,38 ± 4,06 (16,90 - 37,14)	23,49 ± 3,32 (17,24 - 29,72)	23,44 ± 3,40 (17,58 - 29,00)
VKİ z Skoru	0,84 ± 0,91 (-2,11 - 2,28)	1,03 ± 0,85 (-2,42 - 2,46)	1,08 ± 0,79 (-1,33 - 2,52)	0,99 ± 0,98 (-2,63 - 2,53)	1,00 ± 0,97 (-2,36 - 2,01)	0,96 ± 0,94 (-2,13 - 2,01)
VKİ % persentil	0,75 ± 0,24 (0,02 - 0,99)	0,80 ± 0,21 (0,01 - 0,99)	0,82 ± 0,20 (0,10 - 0,99)	0,79 ± 0,23 (0,01 - 0,99)	0,80 ± 0,24 (0,01 - 0,98)	0,78 ± 0,24 (0,02 - 0,98)
Beyaz küre sayısı (x10 ³ /µL)	7,09 ± 1,79 (3,80 - 13,30)	6,61 ± 1,61 (4,00 - 11,80)	6,76 ± 1,80 (4,00 - 14,00)	6,50 ± 1,59 (4,00 - 10,90)	6,80 ± 1,43 (4,10 - 9,60)	6,65 ± 1,31 (4,00 - 9,80)
Trombosit sayısı (x10 ³ /µL)	263,91 ± 54,42 (166,00 - 447,00)	263,05 ± 63,85 (180,00 - 525,00)	255,08 ± 43,33 (170,00 - 343,00)	247,25 ± 49,17 (157,00 - 351,00)	256,72 ± 71,02 (160,00 - 483,00)	251,04 ± 44,39 (182,00 - 333,00)
ALT (U/L)	16,44 ± 7,88 (3,00 - 55,00)	16,73 ± 6,83 (6,00 - 41,00)	20,21 ± 7,89 (9,00 - 39,00)	19,03 ± 8,78 (10,00 - 50,00)	18,79 ± 6,63 (10,00 - 35,00)	22,68 ± 10,32 (11,00 - 50,00)
AST (U/L)	23,39 ± 7,31 (13,00 - 70,00)	23,42 ± 4,28 (16,00 - 38,00)	26,73 ± 14,20 (17,00 - 121,00)	24,87 ± 8,71 (15,00 - 66,00)	24,69 ± 4,33 (17,00 - 33,00)	25,36 ± 4,32 (20,00 - 35,00)
Sağ disk çapı (cm)	2,60 ± 1,13 (0,00 - 5,00)	2,24 ± 1,19 (0,00 - 5,00)	1,80 ± 1,41 (0,00 - 4,00)	1,45 ± 1,35 (0,00 - 4,00)	1,36 ± 1,17 (0,00 - 4,00)	0,95 ± 1,14 (0,00 - 4,00)
Sol disk çapı (cm)	2,54 ± 1,07 (0,00 - 5,00)	2,06 ± 1,15 (0,00 - 4,50)	1,83 ± 1,33 (0,00 - 5,00)	1,37 ± 1,29 (0,00 - 4,00)	1,33 ± 1,01 (0,00 - 3,50)	0,84 ± 1,25 (0,00 - 4,00)

Tamoksifen tedavisine başlama endikasyonları Şekil 4.3’de verilmiştir. Seksen üç hastanın 36’sında (%44) 1 seneden uzun süren memede şişlik şikayeti olması, 29’unda (%35) meme disk çapı 4 cm’den büyük olması, 28 hastaya (%34) psikososyal etkilenmesinin belirgin olması, 24 hastanın (%29) ağrısı olması, 1 hastaya (%1,2) jinekomasti relapsı olması nedeni ile tamoksifen tedavisi başlanmıştır. Hastaların yakınma süresi ortalama 35 aydır.



Şekil 4.3. Tamoksifen tedavisi endikasyonları

Çalışmamızda hastaların 29’u başvuru anında Tanner evre 4’te (%36,7), 18’i Tanner evre 5’te (%22,8) idi. Tanner evrelemesine göre hastaların sayısı, testis volümü, başvuru ve tedavi sonunda sağ ve sol meme disk çapları tablo 4.3’te verilmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların Tanner evrelerine göre testis volümü, başvuru ve tedavi sonu disk çapları ölçümleri.

Tanner evresi (Pubik kıllanmaya göre)	Hasta sayısı *	Testis volümü (cm ³)	Başvuru sağ disk çapı (cm)	Başvuru sol disk çapı (cm)	Tedavi sonu sağ disk çapı (cm)	Tedavi sonu sol disk çapı** (cm)
2	5	8±2(6-10)	3,5±0,7(3-4,5)	3,6±0,9(3-5)	1,4±1,1(0-2,5)	1,7±1,4(0-3) ^{ab}
3	27	12,4±4,41(6-20)	3,4±1,1(0,5-6)	3,3±1(1-5)	1,5±1,4(0-4)	1,2±1,4(0-5) ^{ab}
4	29	17,44±4,27(12-25)	3,1±1,4(0-5)	3,4±0,8(2-5)	1,5±1,4(0-4,5)	1,8±1,3(0-5) ^a
5	17	22,5± 3,16(15-25)	2,8±1,4(0-5)	2,4±1,6(0-5)	0,5±0,8(0-2)	0,6±0,9(0-2,5) ^b

* Beş hastanın genital sistem muayenesi kayıtlardan bulunamamıştır.

** Ortak harfi bulunmayan değerler istatistiksel olarak farklı bulunmuştur (p<0,05).

Sağ ve sol başvuru disk çapları arasında Tanner evrelerine göre istatistiksel anlamlı fark yoktur (p>0,05). Tedavi sonu sağ disk çapları arasında fark yokken, tedavi sonu sol disk çapları, Tanner evre 4 ve Tanner evre 5'te istatistiksel olarak birbirinden farklı bulunmuştur (p<0,05) ancak bu evrelerin her ikisi de disk çapları açısından evre 2 ve 3'ten farklı değildir (Tablo 4.3). Hastaların ortalama tedavi süresi 4.1±2,01 (1-8) ay idi. Tedavi yanıtına göre; hasta sayısı, takvim yaşı, kemik yaşı, başlangıç ve tedavi sonu disk çapları ve tedavi süreleri Tablo 4.4'te verilmiştir. Seksen üç hastanın 23'ü tedavi sürecini kendi isteği ile bırakmıştır (Şekil 4.2). Bu hastaların ortalama tedavi süreleri 2,66±1,9 aydı.

Tablo 4.4. Tedavi yanıtına göre; hasta sayısı, takvim yaşı, kemik yaşı, başlangıç ve tedavi sonu disk çapları, tedavi süreleri.

Disk durumu	Hasta sayısı	Takvim yaşı(yıl)	Kemik yaşı(yıl)	Başlangıç sağ disk çapı(cm)	Başlangıç sol disk çapı(cm)	Tedavi sonu sağ disk çapı(cm)	Tedavi sonu sol disk çapı(cm)	Tedavi süresi(ay)
Tam kaybolmuş	27	14,6±0,7(12-17,6)	13,9±1,45(12-17)	3±1,3 (0-5)	2,9±1 (0-4,5)	0,2±0,6 (0-2)	0,3±0,6(0-3)	4,8±1,9(1-8)
Küçülme var	47	13,8±1,61(12-16,9)	14,5±1,61(12-17)	3,3±1,2 (0-6)	3,3±0,9 (1-5)	1,5±1,1 (0-4)	1,6±0,7(0-5)	4,2±1,9(1-8)
Büyüme var	5	14,5±1,7(12-16,3)	15,5±0,7(15-16)	2,8±1,3 (1-4,5)	3,2±0,6 (2-4,5)	3,8±0,6 (3-4,5)	3,4±1,2 (2-5)	2,8±1,8(1-5)

Tamoksifen tedavisi önerilen 83 hastanın 4'ü birinci ay kontrolüne gelmemiştir. Bu nedenle tedavi önerilen bu hastaların tedaviye başlamamış oldukları

veya bir aydan kısa süreli kullanarak bıraktıkları düşünülmüştür ve disk boyutu değerlendirmesine alınamamıştır. Diğer 79 hastanın, tedavi sonunda 74'ünde (%93,67) diskin tamamen kaybolduğu veya disk çapında küçülme olduğu görüldü.

Tamoksifen tedavisi alan hastalar tedavi yanıtına göre 'tam kaybolmuş' ve 'küçülme var' şeklinde iki gruba ayrılarak karşılaştırıldığında bu iki grup arasında kemik yaşı, başlangıç disk çapları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Ancak tedavi sonu disk çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gösterildi ($p<0,05$). Bununla birlikte meme diskleri 'tam kaybolmuş' olan grupta takvim yaşının 'küçülme var' olan gruba göre daha büyük olduğu istatistiksel anlamlı bulundu ($t=2,11$ $p=0,041$). Büyüme olan 5 hasta, vaka sayısının az olması nedeni ile istatistiksel karşılaştırmaya dahil edilememiştir. Meme disk çapında büyüme görülen 5 hastaya ait bilgiler aşağıda kısaca özetlenmiştir:

- 16 yaşında, her iki memede şişlik nedeni ile başvuran hastanın, bilateral disk çaplarının 4,5 cm, Tanner evresinin 4 olduğu ve fazla kilolu olduğu, tamoksifen tedavisinin birinci ayının sonunda memede büyümenin devam etmesi nedeni ile tedaviyi kendi isteği ile kestigi dosyasından öğrenildi.

-14 yaşında, psikososyal etkilenmesinin belirgin olduğu, kemik yaşının 15 ile uyumlu, Tanner evresinin 5, sağda 3,5 cm, solda 2,5 cm disk çapının olduğu, 3 aylık tamoksifen tedavisi sonunda disk çaplarının bilateral 3 cm olduğu, tekrar kontrole gelmediği, telefon ile arandığı, hastanın tekrar kontrole gelmek istemediği dosyasından öğrenildi.

-12 yaşında, jinekomasti nedeni ile psikososyal etkilenmesi ön planda olan hastanın, meme disk çaplarının sağda 2 cm, solda 3 cm meme diskinin olduğu, Tanner evresinin 3 olduğu, tamoksifen tedavisinin birinci ayı sonunda disklerinin aynı boyutta kaldığı, tedavisine aynı dozda devam edilmesi önerildiği, hastanın tekrar kontrole gelmediği görüldü.

-Diğer iki hasta sayfa 35'te, Şekil 4.2 'de *³ ve *⁵ olarak işaretlenmiş ve bahsedilmiştir.

Hastaların tedavi süresi ile başlangıç disk çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p>0,05$).

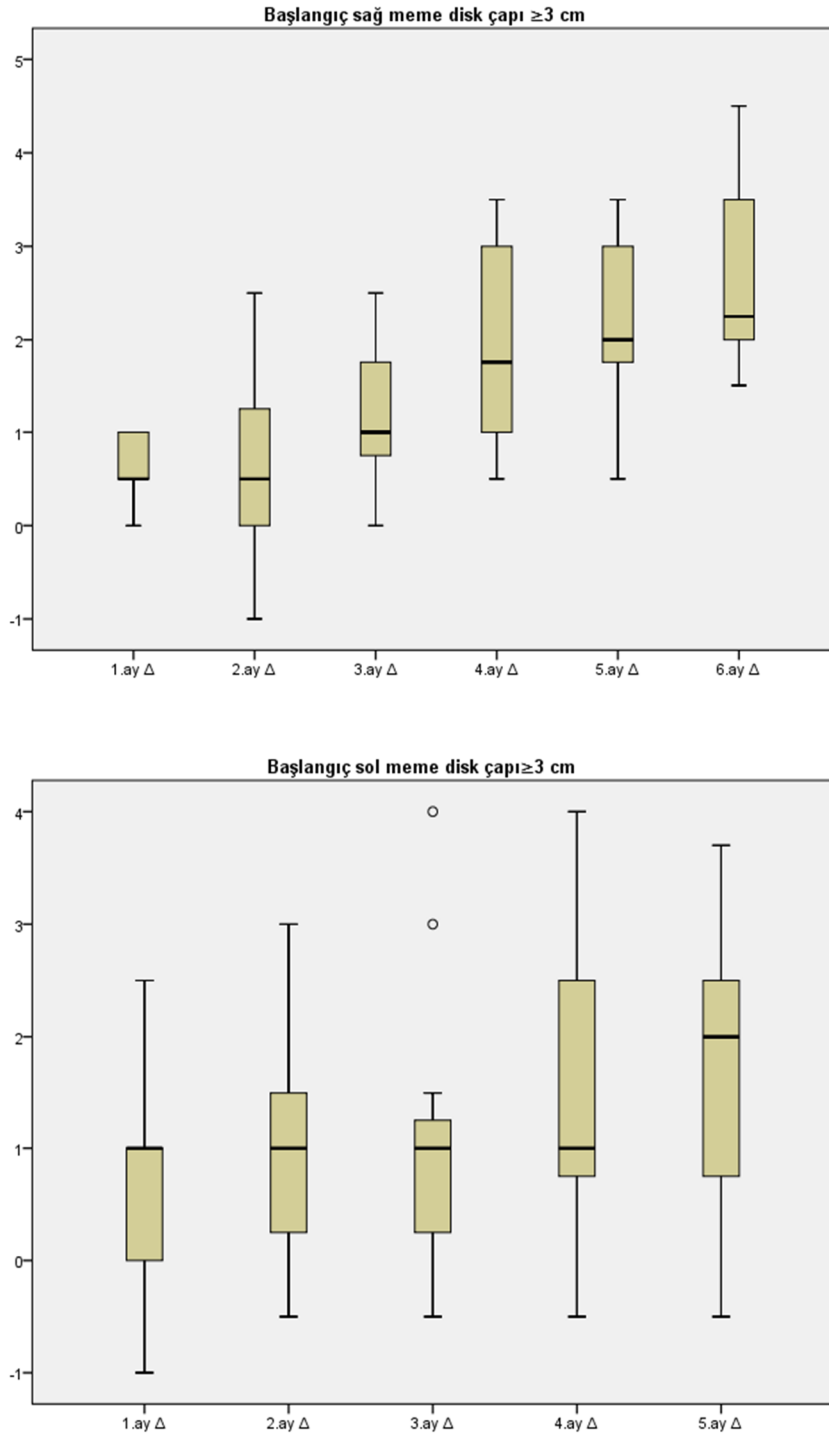
Hastaların başlangıç sağ meme disk çapları ile tamoksifen tedavisinin dördüncü, beşinci ve altıncı aylarında ölçülen sağ meme disk çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gösterildi (Sırasıyla; $p=0,007$, $p=0,004$, $p=0,000$) ancak bir, iki ve üçüncü aylarda anlamlı fark bulunmadı. Başlangıç sol meme disk çapları ile tamoksifen tedavisinin beşinci ve altıncı aylarında ölçülen sol meme disk çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gösterilmiştir (Sırasıyla; $p=0,045$, $p=0,006$) ancak bir, iki, üç ve dördüncü aylarda anlamlı fark bulunmadı.

Hastaların başlangıç disk çaplarından, belirlenen herhangi bir aydaki disk çapı ölçümü çıkarıldığı zaman elde edilen fark o ay için Δ (Delta) disk çapı olarak tanımlandı ve buna göre sağ ve sol memede ayrı ayrı olmak üzere başlangıç disk çapları ile tedavi süresince aylık Δ disk çapları arasındaki ilişki değerlendirildi. Bu değerlendirme yapılırken, iki ayrı gruplandırma kullanılarak karşılaştırmalar yapıldı. İlk gruplandırma disk çapı ≥ 3 cm ve < 3 cm olanlar şeklinde iken, ikinci gruplandırma başlangıç disk çapları ≥ 4 cm ve < 4 cm olanlar şeklinde yapıldı.

Başlangıç meme disk çapları ≥ 3 cm olan hastaların, her ay (1-6) için aylık Δ disk çapları, başlangıç disk çapı < 3 cm olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sağ meme disk çapları için $t=-4,9$, $p<0,05$, sol meme disk çapları için $t=-2,13$, $p<0,05$).

Başlangıç sağ meme disk çapı ≥ 3 cm olan hastalarda birinci ay Δ disk çapı, dördüncü ve beşinci ay Δ disk çaplarından istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0,05$) (Şekil 4.4). Başlangıç sol meme disk çapı ≥ 3 cm hastalarda birinci ay Δ disk çapı, üçüncü ve dördüncü ay Δ disk çaplarından istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0,05$) (Şekil 4.4).

Başlangıç meme disk çapı < 3 cm olan hastalarda aylık Δ disk çapları arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0,05$).



Şekil 4.4. Başlangıç meme disk çapları ≥ 3 cm olan hastalarda aylık Δ disk çapları

Başlangıç meme disk çapları ≥ 4 cm olan hastaların, bir, iki ve dördüncü aylardaki Δ disk çapları, başlangıç disk çapı < 4 cm olan hastalara göre istatistiksel

olarak anlamlı olarak yüksek bulundu (sağ meme disk çapları için $t=-3,87$, $p>0,05$, sol meme disk çapları için $t=-2,33$ $p<0,05$).

Başlangıç meme disk çapları ≥ 4 cm ve < 4 cm olanlarda aylık Δ disk çapları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tedavi başlanan 83 hastanın 38'i (%45,8) fazla kilolu (VKİ=85-95p) veya obezdi (VKİ ≥ 95 p). Fazla kilolu/obez olan ve olmayan hastaların; tedavi öncesi, tedavinin birinci ve ikinci ayları meme disk çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (sağ disk çapları için $p=0,016$, sol disk çapları için $p=0,025$). Tedavinin üçüncü ayından itibaren fazla kilolu/obez olanlar ile olmayanların meme disk çapları arasında fark olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Fazla kilolu/obez olan ve olmayan hastaların arasında aylık Δ disk çapları arasında anlamlı fark bulunmadı ($t=-0,834$, $p>0,05$).

5.TARTIŞMA

Kliniğimizde, 2006 ile 2018 yılları arasında 442 erkek ergen pubertal jinekomasti tanısı almış ve bunların 84'üne (%19) tamoksifen tedavisi başlanmıştır. Bu ergenlerin kalan 358'ine (%81) medikal tedavi verilmeden takip edilmiştir. Literatürde pubertal jinekomastinin spontan regresyon oranı %90 civarında bildirilmiştir (21). Kliniğimizde pubertal jinekomastisi olup tedavisiz izlenenlerin oranı (%81); pubertal jinekomastinin spontan gerileme oranının biraz altındadır. Ancak bu oran tamoksifen tedavisi başlamak için belirlenen endikasyonların ne kadar seçici olduğunu ve spontan regresyon olmama riski bulunan hastalara odaklanarak tedavi başlandığını da yansıtmaktadır.

Literatürde, klasik olarak pubertal jinekomastide tamoksifen başlama endikasyonu, meme disk boyutlarının 4-6 cm arasında olması olarak önerilmekteydi (14, 86). İlk kez Alagaratnam ve arkadaşları, meme disk çapları 4-6 cm arasında olan 61 erişkin hastada, tamoksifen tedavisi vermiş ve %80 oranında gerileme olduğunu bildirmiştir (86). Buna dayanarak meme disk çapı boyutları 4-6 cm arasında olanlara medikal tedavi başlanması, meme disk çapı 6 cm ve üzeri olan hastaların cerrahiye yönlendirilmesi önerilmekteydi (14). Disk çapı 4 cm'in altında olan hastalarda ise, endişelerini yatıştırarak, güven telkin edilip disk çaplarının klinik olarak izlenmesi önerilmekteydi. Kliniğimizde daha önce yapılan çalışmalar ile tamoksifenin, pubertal jinekomasti tedavisinde etkin ve güvenli olduğunun gösterilmesi ile daha küçük veya daha büyük disk boyutuna sahip bazı hastaların da tedavi için aday olabileceği düşünülmüş ve diğer endikasyonlar belirlenmiştir (12).

Kliniğimizde uygulanan farmakolojik tedavi endikasyonları; meme disk çapının 4-6 cm arasında olması; dört cm'den küçük olduğu durumlarda en az 1 senedir jinekomastinin devam etmesi; ağrı, utanma, sosyal ve fiziksel fonksiyon kısıtlılığına neden olan duygusal stres, psikososyal etkilenme gibi faktörlerin olması olarak belirlenmiştir (12).

Bu çalışmada retrospektif olarak değerlendirilen 83 ergenin, 36'sında (%44) 1 seneden uzun süren memede şişlik şikayeti olması, 29'unda (%35) meme disk çapı 4 cm'den büyük olması, 28'inde (%34) psikososyal etkilenmesinin belirgin olması,

24'ünde (%29) eşlik eden ağrısı olması ve 1 olguda (%1,2) jinekomasti relapsı olması nedeni ile tamoksifen tedavisi başlanmıştı.

Jinekomasti için ilaç tedavisinin zamanlaması tedavi yanıtında önemli bir faktördür. Jinekomasti 1 yıldan daha uzun süredir mevcut ise stromal fibröz doku oluşmaya başlamakta ve artan fibröz doku sonucunda meme dokusunun ilaca yanıt verme olasılığı azalmaktadır (22). Bu nedenle, bir yıldan uzun süredir var olan olgularda, boyutu dört cm'in altında bile olsa, medikal tedavinin ötelenmeden verilmesinin daha etkili olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda, ergenlere en sık tamoksifen (%44) tedavisi başlama endikasyonu 1 yıldan uzun süren şişlik şikayetinin olmasıydı. Bununla korele olarak hastaların ortalama yakınma süresi de 35 aydı. Meme dokusunun histolojik incelemesinin yapıldığı bir çalışmada jinekomastinin erken evrelerinde, duktal epitel hiperplazi, periduktal stromanın hiperplazisi ve artmış subareolar yağ içerdiği, 1 yıldan fazla şikayeti olanlarda ise periduktal fibrozis, stromal hyalinizasyon ve artmış subareolar yağ ile seyreltilmiş kanallar olduğu gösterilmiş (22, 87). Kliniğimizde yapılan bir çalışmada 1, 2 ve 3 yıldır jinekomastisi olan 3 hastaya 6 ay tamoksifen tedavisi verilmiş ve disklerin kaybolduğu görülmüştür. Ancak, tedavi sonunda diskler kaybolmasına rağmen, hastaların meme boyutlarından memnun olmamaları nedeniyle cerrahi tedavi uygulanmış ve çıkarılan dokuların patoloji sonuçlarında glandüler doku görülmemiş, sadece yağ dokusu bulunmuş ve tamoksifen tedavisinin histopatolojik olarak etkin olduğu ortaya konmuştu (71).

Çalışmamızda meme disk çapı dört cm ve üzeri olan 29 hasta vardı. Bir hastamızın başlangıç disk çapı 6 cm idi. Bu hastada standart dozda (2x10 mg) tedavi ile dördüncü ayın sonunda küçülme olmuş ancak yeterli bulunmadığından, tamoksifen dozu iki katına artırılarak disk çapları 3 ve 3,5 cm'e kadar gerilemiştir. Lawrence ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada disk çapı ortalaması 4,6 cm olan 22 hastanın 20'sinde disk çapında küçülme gözlenmiş, disk çapı büyük olan hastalarda %50 oranında bir küçülme olduğunu bildirmiştir (13). Bu nedenle 6 cm üzerindeki disk çaplarında doğrudan cerrahi tedavi önermek yerine öncesinde medikal tedavi hem

cerrahi skarı küçültmek, hem de puberte tamamlanana kadar hastanın sosyal ve fiziksel kısıtlılığını azaltarak benlik saygısını artırmak için önerilebilir.

Ağrı endikasyonu ile tedavi başlanan toplam 24 hasta mevcuttu ve tedavi başlandıktan sonra 1-2 ay içerisinde ağrı şikayetlerinde gerileme gözlenmişti. Memede ağrı olan ve tamoksifen tedavisi verilen hastalarda tedavi ile birlikte bir iki ay gibi kısa bir sürede cevap alındığı gösterilmiştir (69, 70, 88). Devoto ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 43 jinekomastili hastanın 20'sinde mastodini olduğu ve 3 ayda tüm hastaların ağrısının gerilediğini bildirmiştir (89). Ağrı, ergenlerde malignite açısından endişe oluşturabilir, fiziksel fonksiyonlarını etkileyebilir, erkek ergenlerde kadınsı bulunan 'meme büyümesi'ni sürekli gündeminde tutmasına neden olabilir. Hastaların endişelerinin yatıştırılması ve nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar gibi semptomatik tedavi verilmesi yerine tamoksifen verilerek ağrı şikayetlerinin tamamen giderilmesi ve ergenin günlük fonksiyonlarını daha hızlı kazanması/kaybetmemesi önemlidir. Bu nedenle, ağrı şikâyeti eşlik ettiğinde, yine jinekomasti disk boyutundan bağımsız olarak tamoksifen tedavisi başlanmıştır.

Seksen üç ergenin 13'ünde sadece psikososyal etkilenme endikasyonu ile tedavi başlanmıştı, toplam 28 ergende psikososyal etkilenme ile birlikte ek bir tedavi endikasyonu vardı. Ergenlik döneminde, bireyin bedensel ve cinsel bakımdan hoşnut olunacak bir beden algısına sahip olması ve bunu koruması en önemli ihtiyaçlarından birisidir. Bu benlik saygısı ve kimlik gelişimi açısından önem taşımaktadır. Erkek ergenlerde jinekomasti; dalga geçilme, utanma, sosyal ve fiziksel fonksiyon kısıtlılığına neden olan duygusal stres ile olumlu bir beden algısı kazanmayı engellemekte, gencin evde ve okulda uyumunu, başarısını olumsuz etkileyebilmektedir (90). Ergenin meme büyümesi ile aklına gelen sorulardan bir kısmı da 'kadınlık hormonları ile ilgisi var mı?' veya 'meme kanseri ile ilişkisi nedir?' gibi ergenin endişelerini de yanıtlamak gerekir. Ergende jinekomasti, önemli bir utanç ve psikolojik stres kaynağı oluşturmuş ise, özellikle günlük işlevselliğini etkiliyorsa, hekimin tamoksifen kullanımını dikkate alması önerilmektedir (12). Daha önce kliniğimizde yapılan bir çalışmada, jinekomastili hastaların kontrol grubuna göre

beden algısında bozulma olduğu ve psikolojik olarak etkilenmenin yüksek olduğu, tedavi başlanması sonrasında izlemde ilk ayından itibaren vücut algısında olumlu yanıtlar alındığı gösterilmiştir (3).

Bir hastanın, dış merkezde bilateral mastektomi yapılması sonrasında, memelerde tekrar büyüme olması nedeni ile kliniğimize başvurduğu, tamoksifen tedavisi başlandığı ancak takibinde metabolik problemlerin (dislipidemi, hipertansiyon) eşlik etmesi nedeni ile 4 ay sonunda tedavinin kesildiği görülmüştü. Bu problemlerin eşlik etmesi patolojik jinekomasti açısından şüphe uyandırıcı olmakla birlikte, bu olgunun kliniğimize başvurusunda Tanner evresi henüz 4'tü. Bu nedenle, olgu pubertal jinekomastinin relapsı olarak değerlendirildi. Cerrahi tedaviye puberte tamamlanmadan başvurulması, jinekomastinin tekrarlaması riski taşır ve bu nedenle cerrahi tedavi puberte tamamlandıktan sonra düşünölmelidir (12). Ayrıca, kliniğimizde medikal tedavi denenmeden, hiçbir hasta doğrudan cerrahi tedaviye yönlendirilmemiştir.

Tamoksifenin en sık bilinen yan etkileri, karaciğer transaminazlarını yükseltmesi, trombosit ve lökosit sayısını düşürmesidir. Çalışmamızda pubertal jinekomasti nedeni ile tamoksifen kullanan hastaların ALT-AST, beyaz küre ve trombosit sayılarının aylık ölçümlerinde fark olmadığı gösterildi. Bir hastanın tedavinin dördüncü ayından sonra ilaç dozu iki katına çıkarılmış, sonraki kontrolünde karaciğer enzimlerinde minimal bir artış görölmüş ve tedavisi kesilmiştir. Kullanılan doz ve sürelerde tamoksifenin öngörölen yan etkilerinin minimal olduğu daha önce kliniğimizde yapılan çalışmalarla da gösterilmiştir (12, 69). Derman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada pubertal jinekomastisi olan 37 ergene tamoksifen tedavisi verilmiş, tedavi sırasında aylık tam kan sayımı ve karaciğer transaminazları değerlendirilmiş, hiçbir hastada bu değerlerinde değişiklik saptanmamış, hastalar yan etkiler açısından 2 sene takip edilmiş ve herhangi bir yan etki bildirilmemiştir (69). Kliniğimizde yapılan bir başka çalışmada, pubertal jinekomasti nedeni ile tamoksifen tedavisi verilen 10 hasta tedavi sonrası ortalama 4,6 yıl takip edilmiş, herhangi bir yan etki kayıt edilmemiş ve tolere edilebilirliği yüksek bulunmuş ve hastaların büyüme

hızında gecikme olmadığı, cinsel gelişim (Tanner evre ve testis volümü) ve kemik yaşı üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (19).

Çalışmamızda hastaların hemen tamamında (%93,7) disk çapının küçüldüğü veya tamamen kaybolduğu görülmektedir. Kliniğimizde daha önce yapılan çalışmalarda sırasıyla 37, 21 ve 10 ergene pubertal jinekomasti nedeni ile tamoksifen verilmiş ve yanıtın %80 in üzerinde olduğu gösterilmişti (19, 69, 70). Literatürde diğer 36 ve 10 vakalı iki çalışmada tamoksifene yanıtın %70-80 civarında olduğu gösterilmiştir (68, 91). 2006-2018 yılları arasının tarandığı, kliniğimize ait bu en geniş olgu serisinde, tedavi başarısının %94 bulunması, tedavi etkinliğinin aslında daha önceki raporlarımızın da üstünde olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmada, olgu sayımızın daha yüksek ve yeterli olması, daha önceki çalışmalarımızda yapılamayan detaylı istatistiksel analizlere de olanak sağlamıştır. Hastaların başlangıç meme disk çapları ile ilk üç ay ölçülen meme disk çapları arasında anlamlı fark gözlenmezken; sağda ilk kez dördüncü ve solda da ilk kez beşinci aylardan itibaren meme disk çaplarındaki küçülmenin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterildi. Literatürde, pubertal jinekomasti olgularında tamoksifen tedavi süresinin 4-6 ay arasında olması gerektiği bildirilmekteydi (21, 86).

Çalışmamızda hastaların başlangıç meme disk çapları ile ilk üç ay ölçülen meme disk çapları arasında belirgin bir fark gözlenmezken; ilk kez (sağ) dördüncü ve (sol) beşinci aylarında meme disk çaplarında küçülmenin anlamlı olduğu görüldü. Tamoksifen tedavisinden optimal fayda sağlanabilmesi için tedavi süresinin 4-6 ay arasında olması gerektiği düşünülmekteydi ancak bu çalışmaya kadar literatürde bunu kanıtlayan bir çalışma yoktu. Daha önce kliniğimizde yapılan çalışmalarda da bu süre 4-6 ay olarak önerilmekteydi (12). Ancak literatürde, bu çalışmamız öncesinde, bu sürenin nasıl belirlendiğine ilişkin kanıt sunan bir çalışma yoktur. Bu çalışma ile elde edilen verilerin analizleri bize, tedavi başladıktan sonra optimal etkinin elde edilmesi için tedavi süresinin standart olarak 5 aydan uzun tutulması gerektiğini göstermektedir. Bu çalışma, daha öncesinde klinik gözlem ve deneyimlerimize bağlı

olarak, standart tedavi süresi olarak belirlediğimiz “6 ay” için bilimsel kanıt sunmuştur.

Devoto ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 27’si pubertal jinekomasti olan toplam 43 jinekomastili olguda başlangıç disk çapı 4 cm ve üzeri olan olgularda %50 oranında, disk çapı 4 cm altında olan hastalarda %90 oranında disklerin kaybolduğunu bildirmiştir (89). Disk çapı daha küçükken, daha erken başlanan tedavinin daha etkin olduğunu belirtmişlerdir (89).

Çalışmamızda, başlangıç meme disk çapları 3 cm veya üzerinde olan ergenlerin, birinci aydan altıncı aya kadar her ay için ayrı ayrı, o aya ait disk çaplarının başlangıca göre değişimleri, başlangıç disk çapı 3 cm’in altında olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Bununla birlikte, başlangıç disk çapları için 4 cm “cut-off” değeri alınarak yapılan ikinci gruplandırmada, 3 cm “cut-off” değeri ile yaptığımız gruplandırmada görülen bu etkinlik farkı gösterilemedi. Bu sonuç şunu göstermektedir: Literatürde bugüne kadar pubertal jinekomastide tamoksifen tedavisi başlanması için endikasyon olarak önerilen ve ampirik olarak belirlenmiş olan 4 cm disk çapı yerine; tedavi etkinliği göz önüne alınarak, 3 cm disk çapı tedavi endikasyonu olarak belirlenmelidir. Bu, çalışmamızın literatüre sunduğu yeni bir katkıdır.

Çalışmamızda, tamoksifen tedavisi başlanan ergenlerin %71’inin Tanner evresi 3 veya 4’tü. Pubertenin ortasında Tanner evre 3-4’te jinekomastinin zirve değerlerinin görüldüğü daha önceki çalışmalarda da rapor edilmiştir (3, 12). Ergenlerin tedavinin başlangıcındaki disk çapları ile Tanner evreleri arasında anlamlı ilişki yoktu. Ancak tedavi sonu disk çapları Tanner evreleri 4 ve 5 arasında anlamlı farklı idi ve ortalamaları sırası ile 1,8 cm ve 0,6 cm’di. Bu sonuç, puberte evresi ile tedavi yanıtının doğrudan ilişkili olduğunu göstermektedir. Pubertal jinekomasti Tanner evre 3 ve 4 de hem sıklık hem de büyüme hızı açısından zirvesini yapmakta ve pubertal büyümenin yavaşlaması ile birlikte evre 5’te daha hızlı küçülmektedir.

Erkek ergenlerde Tanner evre 2 ile 5 arası ortalama 3,05 yıl sürer (92). Bu süreçte hormonal denge sürekli değişmekte ve puberte tamamlanincaya kadar

meme de büyüme meyilin devam ettiği düşünülmektedir. Pubertenin erken evrelerinde de memede glandüler doku artma eğilimindedir (16) fakat meme dokusundaki glandüler dokunun büyümesi yani pubertal jinekomasti gelişmesinin maksimum olduğu dönem, pubertenin ortasında Tanner evre 3-4'dür (4, 93). Tamoksifenin etkisi ile, pubertal jinekomastinin büyümesi beklenen evrelerde bile memedeki glandüler dokuda azalma ve disk boyutlarında küçülme olmaktadır, ancak pubertenin sonlarına doğru glandüler doku artışı kendiliğinden de yavaşladığı için, tamoksifenin etkinliği daha görünür olmakta ve meme diskinin tamamen kaybolması daha fazla gözlenmektedir (19, 69). Çalışmamızda da, Tanner evre 4'e göre Tanner evresi 5 olan ergenlerde küçülme cevabı daha iyi alındı. Yine bununla korele olarak, meme diski tam kaybolmuş ergenlerin, küçülme olanlara göre takvim yaşı da anlamlı olarak daha büyük bulunmuştur.

Bu çalışmada, pubertal jinekomasti nedeni ile tamoksifen başlanan hastaların %45,8'i fazla kilolu veya obezdi ve bu oran genel popülasyona göre daha yüksekti. Türkiye'de 2018-2019 arasında yapılan kesitsel bir çalışmada, 14-18 yaş aralığında 1216 ergenin %26,1'inin fazla kilolu, %12,8'inin obez olduğu bildirilmiştir (94). Pubertal jinekomastili hastalarda adipoz dokuda aromataz enzimi ekspresyonunun daha fazla olduğu gösterilmiştir (37). Yağ dokusunda adrenal androjenlerin ve testosteronun, östrodiol ve östrona aromatisasyonu ile östrojen/androjen oranı artar (5, 95). Bu orandaki artış; laboratuvara yansımaya bile reseptör düzeyindeki duyarlılığın artmasına sebep olabilir. Bu durum fazla kilolu veya obezlerde jinekomastinin daha sık görülmesini ve disk boyutlarının daha büyük olmasını açıklayabilir. Bu çalışmada da fazla kilolu/obez olan ergenlerin tedavi öncesinde ve ilk iki aylık tedavi süresince meme disk çapları daha yüksek bulundu. Tedavinin üçüncü ayından itibaren ise fazla kilolu/obez olanlar ile olmayanların meme disk çapları arasında fark olmadığı görüldü. Bu veriler, tamoksifen tedavisinin fazla kilolu/obez ergenlerde tedavi başlangıcında disk boyutlarının daha hızlı küçüldüğünü ve tamoksifenin daha etkin olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmanın güçlü yönü, olgu sayımızın yüksek ve daha önceki çalışmalarımızda yapılamayan detaylı istatistiksel analizlere de olanak sağlayacak

kadar yeterli olmasıdır. Literatüre tedavinin disk boyutu-etkinlik ilişkisi ve tedavi süresine ilişkin kanıtlar sunmuştur. Tedavi süresince bazı hastaların şehir dışından katılımları nedeni ile tüm takiplerini kliniğimizde yapamamış olmaları ve dosya kayıt sisteminde az da olsa kayıp verilerin bulunması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır. Kayıtlarımız mükemmel olmamakla birlikte, dijital kayıt sistemine geçildikten sonra veri kaybı büyük oranda engellenmiştir. Ayrıca, kontrol grubunun olmaması da çalışmamızın bir kısıtlılığıdır. Kontrol grubu olarak, pubertal jinekomasti tanısı almış ancak tamoksifen tedavisi başlanmamış gruptan ergenler seçilmek istenmiş ancak retrospektif bir çalışma olması nedeni ile, tedavi verilmeyen hastaların kontrolleri 3 ayda bir yapıldığı için uygun eşleşme yapılamamıştır.

Sonuç olarak, kliniğimizde yapılan daha önceki çalışmalar ile bildirdiğimiz üzere, pubertal jinekomastili olgularda tamoksifen tedavisinin etkin ve güvenilir olduğu tekrar gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada, olgu sayımızın daha yüksek ve yeterli olması, daha önceki çalışmalarımızda yapılamayan detaylı analizlere de olanak sağlamıştır. Literatürde tamoksifen tedavi süresi 4-6 ay olarak önerilmekteydi ancak bu çalışma ile tedavi başladıktan sonra optimal etkinin elde edilmesi için tedaviye 6 ay devam edilmesi gerektiği belirlenmiştir. Ayrıca, tamoksifen tedavisi için endikasyon kabul edilen disk çapı boyutunun 4 cm yerine, 3 cm olarak belirlenmesi önerilmektedir.

6.SONUÇLAR

1. Pubertal jinekomasti tanısı alan ergenlerin % 19'una tamoksifen tedavisi başlanmıştır.
2. Tamoksifen tedavisi başlanan ergenlerin hormon düzeyleri ile başlangıç disk çapları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.
3. Tamoksifen tedavisi, önerilen süre ve dozlarda, karaciğer transaminazlarında, lökosit ve trombosit sayılarında anlamlı bir değişime neden olmamıştır.
4. Tamoksifen tedavisi başlanan ergenlerin %70,9'unun Tanner evresi 3 ve 4 idi. Tanner evresi 5 olan ergenlerde meme diskinde tam kaybolma oranı daha yüksektir.
5. Tamoksifen tedavisi ile ergenlerin % 93,7'sinde iyi yanıt alınmıştır.
6. Ergenlerin meme disk çaplarında tedavinin dördüncü, beşinci ve altıncı aylarında anlamlı küçülme görülmüştür. Tedavinin 6 aya tamamlanması etkinlik açısından önemlidir.
7. Başlangıç meme disk çapları 3 cm veya üzerinde olan ergenlerin, birinci aydan altıncı aya kadar her ay için ayrı ayrı, o aya ait disk çaplarının başlangıca göre değişimleri, başlangıç disk çapı 3 cm' in altında olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu.
8. Başlangıç meme disk çapları 4 cm veya üzerinde olan ergenlerin, başlangıç meme disk çapları 4 cm'in altında olan ergenlere göre aylık disk çapları değişimlerinde her ay için anlamlı bir fark görülmemiştir.
9. Pubertal jinekomasti nedeni ile tamoksifen başlanan ergenlerin %45,8'i fazla kilolu veya obezdi. Tedavinin ilk iki ayında fazla kilolu/obez hastalarda tedavi etkinliği daha yüksek bulundu.

KAYNAKÇA

1. Dickson G. Gynecomastia. American family physician. 2012;85(7).
2. O. D. Pubertal Jinekomasti. Katkı Pediatri Dergisi, Ankara. 2000;21:788-801
3. Esenboğa S. Adolesan yaş grubunda jinekomastinin beden algısı ve kimlik üzerine etkisinin araştırılması. 2013.
4. Kinsella CJ, Landfair A, Rottgers SA, Cray JJ, Weidman C, Deleyiannis FW. The psychological burden of idiopathic adolescent gynecomastia. Plast Reconstr Surg. 2012;129:1-7.
5. Ersöz HÖ, Önde ME, Terekci H, Kurtoglu S, Tor H. Causes of gynaecomastia in young adult males and factors associated with idiopathic gynaecomastia. International Journal of Andrology. 2002;312-6.
6. Fagerlund A, Lewin R, Rufolo G, Elander A, Santanelli di Pompeo F, Selvaggi G. Gynecomastia: A systematic review. J Plast Surg Hand Surg. 2015;49(6):311-8.
7. Kanakis GA, Nordkap L, Bang AK, Calogero AE, Bartfai G, Corona G, et al. EAA clinical practice guidelines-gynecomastia evaluation and management. Andrology. 2019.
8. Mieritz MG, Christiansen P, Jensen MB, Joensen UN, Nordkap L, Olesen IA, et al. Gynaecomastia in 786 adult men: clinical and biochemical findings. European journal of endocrinology. 2017;176:555-66.
9. Plourde PV, Kulin HE, Santner SJ. Clomiphene in the treatment of adolescent gynecomastia: clinical and endocrine studies. American Journal of Diseases of Children. 1983;137(11):1080-2.
10. Rohrich RJ, Ha RY, Kenkel JM, Adams WP, Jr. Classification and management of gynecomastia: defining the role of ultrasound-assisted liposuction. Plast Reconstr Surg. 2003;111(2):909-23; discussion 24-5.
11. Braunstein G. Gynecomastia. New England Journal of Medicine. 2007;357:1229-37.
12. Akgul S, Derman O, Kanbur N. Pubertal gynecomastia: years of progress - the Hacettepe experience. Int J Adolesc Med Health. 2017.
13. Lawrence SE, Faught KA, Vethamuthu J, Lawson ML. Beneficial effects of raloxifene and tamoxifen in the treatment of pubertal gynecomastia. J Pediatr. 2004;145(1):71-6.
14. Mahoney CP. Adolescent gynecomastia. Differential diagnosis and management. Pediatric Clinics of North America. 1990;37:1389-404.
15. Daniels I, Layer G. How should gynaecomastia be managed? ANZ J Surg. 2003;73:213-6.
16. Nordt CA, DiVasta AD. Gynecomastia in adolescents. Current Opinion Ped. 2008;20:375-82.
17. Bembo SA, Carlson HE. Gynecomastia: its features, and when and how to treat it. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2004;71:511.
18. Braunstein GD. Gynecomastia. New England Journal of Medicine. 1993;328:490-5.
19. Derman O, Kanbur N, Kilic İ, Kutluk T. Long-term Follow-up of Tamoxifen Treatment in Adolescents with Gynecomastia. Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism. 2008;21:449-53.
20. Von FK, Pickrell KL, Huger WE, Matton G. Surgical treatment of gynecomastia: an analysis of 275 cases. Annals of surgery. 1963;157:142-51.
21. Nydick M, Bustos J, Dale JH, Chester P, Rawson RW. Gynecomastia in adolescent boys. JAMA. 1961;178.
22. Bannayan GA, Hajdu SI. Gynecomastia: clinicopathologic study of 351 cases. American journal of clinical pathology. 1972;57(4):431-7.

23. Güvenç H, Yurdakök M, Kinik E, Büyükgebiz A. The incidence of pubertal gynecomastia in boys living in the Ankara region. *The Turkish journal of pediatrics*. 1989;31:123-6.
24. Kumanov P, Deepinder F, Robeva R, Tomova A, Li J, Agarwal A. Relationship of adolescent gynecomastia with varicocele and somatometric parameters: a cross-sectional study in 6200 healthy boys. *J Adolesc Health*. 2007;41(2):126-31.
25. Sollie M. Management of gynecomastia-changes in psychological aspects after surgery-a systematic review. *Gland Surg*. 2018;7(Suppl 1):S70-S6.
26. Monson LA, Brandt ML. Gynecomastia. *Pediatric Surgery*. Springer Surgery Atlas Series 2019. p. 107-12.
27. Volpe CM, Raffetto JD, Collure DW, Hoover EL, Doerr RJ. Unilateral male breast masses: cancer risk and their evaluation and management. *The American surgeon*. 1999;65:250.
28. Yu XF, Yang HJ, Yu Y, Zou DH, Miao LL. A Prognostic Analysis of Male Breast Cancer (MBC) Compared with Post-Menopausal Female Breast Cancer (FBC). *PLoS One*. 2015;10(8):e0136670.
29. Brinton LA. Breast cancer risk among patients with Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr*. 2011;100(6):814-8.
30. Laitman Y, Boker LK, Lipshitz I, Weissglas-Volkov D, Litz-Philipsborn S, Schayek H, et al. Cancer risks in Jewish male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast cancer research and treatment*. 2015;150:631-5.
31. Lapid O, Jolink F, Meijer SL. Pathological findings in gynecomastia: analysis of 5113 breasts. *Ann Plast Surg*. 2015;74(2):163-6.
32. Rochefort H, Garcia M. The estrogenic and antiestrogenic activities of androgens in female target tissues. *Pharmacology & therapeutics*. 1983;23:193-216.
33. Edmondson HA, Glass SJ, Soll SN. Gynecomastia Associated with Cirrhosis of the Liver. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1939;42:97-9.
34. Finkelstein JS, Neer RM, Biller BM, Crawford JD, Klibanski A. Osteopenia in men with a history of delayed puberty. *New England Journal of Medicine*. 1992;326:600-4.
35. Veldhuis JD, Sowers JR, Rogol AD, Klein FA, Miller N, Dufau ML. Pathophysiology of male hypogonadism associated with endogenous hyperestrogenism: evidence for dual defects in the gonadal axis. *New England Journal of Medicine*. 1985;312:1371-5.
36. Macdonald PC, Madden JD, Brenner PF, Wilson JD, Siiteri PK. Origin of estrogen in normal men and in women with testicular feminization. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1979;49:905-16.
37. Bulun SE, Noble LS, Takayama K, Michael MD, Agarwal V, Fisher C, et al. Endocrine disorders associated with inappropriately high aromatase expression. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 1997;61:133-9.
38. Biro FM, Lucky AW, Huster GA, Morrison JA. Hormonal studies and physical maturation in adolescent gynecomastia. *The Journal of pediatrics*. 1990;116:450-5.
39. Dundar B, Dundar N, Erci T, Bober E, Büyükgebiz A. Leptin levels in boys with pubertal gynecomastia. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2005;18:929-34.
40. Plourde PV, Reiter EO, Jou HC, Desrochers PE, Rubin SD, Bercu BB, et al. Safety and efficacy of anastrozole for the treatment of pubertal gynecomastia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(9):4428-33.
41. Tseng JR A, Horning SJ, Freiha FS, Resser KJ, Hannigan JR JF, Torti FM. Gynecomastia in testicular cancer patients prognostic and therapeutic implications. *Cancer*. 1985;56:2534-8.
42. Pearson JC. Endocrinology of testicular neoplasms. *Urology*. 1981;17:119-25.

43. Bulun SE, Rosenthal IM, Brodie AM, Inkster SE, Zeller WP, Digeorge AM, et al. Use of tissue-specific promoters in the regulation of aromatase cytochrome P450 gene expression in human testicular and ovarian sex cord tumors, as well as in normal fetal and adult gonads. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1993;77:1616-21.
44. Wilson DM, Pitts WC, Hintz RL, Rosenfeld RG. Testicular tumors with Peutz-Jeghers syndrome. *Cancer*. 1986;57:2238-40.
45. Gabrilove JL, Sharma DC, Wotiz HH, Dorfman RI. Feminizing adrenocortical tumors in the male: a review of 52 cases including a case report. *Medicine*. 1965;44:37-79.
46. Smyth CM, Bremner WJ. Klinefelter syndrome. *Archives of Internal Medicine*. 1998;158:1309-14.
47. Bojesen A, Gravholt CH. Klinefelter syndrome in clinical practice. *Nature Reviews Urology*. 2007;4:192.
48. Jacobs EC. Gynecomastia following severe starvation. *Annals of internal medicine*. 1948;28:792-7.
49. Bercovici JP, Mauvais-Jarvis P. Hyperthyroidism and gynecomastia: metabolic studies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1972;35:671-7.
50. Dandoy C, Gereige RS. Performance-enhancing drugs. *Pediatrics in review*. 2012;33:265.
51. Wollina U, Pabst F, Schönlebe J, Abdel-Naser MB, Konrad H, Gruner M, et al. Side-effects of topical androgenic and anabolic substances and steroids. A short review. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat*. 2007;16:117-22.
52. Harmon J, Aliapoulios MA. Gynecomastia in marijuana users. *The New England journal of medicine*. 1972;287:936.
53. Thompson DF, Carter JR. Drug-induced gynecomastia. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 1993;13:37-45.
54. Isaac G. Risperidone Use in Children: Gynecomastia, Hyperprolactinemia, and Other Controversies. *Psychiatric Annals*. 2015;45(4):204-11.
55. Castilla-García A, Santolaria-Fernández FJ, González-Reimers CE, Batista-López N, González-García C, Jorge-Hernández J, et al. Alcohol-induced hypogonadism: reversal after ethanol withdrawal. *Drug and alcohol dependence*. 1987;20:255-60.
56. Narula HS, Carlson HE. Gynaecomastia--pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(11):684-98.
57. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*. 2009;30(4):293-342.
58. Henley DV, Lipson N, Korach KS, Bloch CA. Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils. *New England Journal of Medicine*. 2007;356:479-85.
59. Durmaz E, Ozmert EN, Erkekoglu P, Giray B, Derman O, Hincal F, et al. Plasma phthalate levels in pubertal gynecomastia. *Pediatrics*. 2010;125(1):e122-9.
60. Gönc EN. 46, XY Cinsel Farklılaşma Sorunlarına Yaklaşım: Androjen Reseptör Bozuklukları. *Türkiye Klinikleri Pediatric Sciences-Special Topics*. 2011;7:30-4.
61. Dickson GGAfp, 85(7). Gynecomastia. *American family physician*. 2012;85.
62. Pehlivan Türk Kızılkın M. Pubertal Jinekomastili Ergenlerde Serum Vitamin D Düzeyi Değerlendirilmesi. 2014.
63. Akgül S. Pubertal Jinekomasti Olgularında Tamoxifen Tedavisinin Pubertal Kemik Gelişimi Üzerindeki Etkisi. 2014.
64. Jordan VC. Tamoxifen: a most unlikely pioneering medicine. *Nat Rev Drug Discov*. 2003;2(3):205-13.

65. Greaves P, Goonetilleke R, Nunn G, Topham J, Orton T. Two-year carcinogenicity study of tamoxifen in Alderley Park Wistar-derived rats. *Cancer Research*. 1993;53(17):3919-24.
66. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM, et al. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1994;86(7):527-37.
67. Investigators. WfWtWtHI. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-33.
68. Khan HN, Rampaul R, Blamey RW. Management of physiological gynaecomastia with tamoxifen. *Breast*. 2004;13(1):61-5.
69. Derman O, Kanbur NÖ, Kutluk T. Tamoxifen treatment for pubertal gynecomastia. *Int J Adolesc Med Health*. 2003;15:359-63.
70. Derman O, Kanbur NÖ, Tokur TE. The effect of tamoxifen on sex hormone binding globulin in adolescents with pubertal gynecomastia. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2004;17:1115-20.
71. Akgul S, Kanbur N, Gucer S, Safak T, Derman O. The histopathological effects of tamoxifen in the treatment of pubertal gynecomastia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25(7-8):753-5.
72. Sömjen D, Waisman A, Kaye AM. Tissue selective action of tamoxifen methiodide, raloxifene and tamoxifen on creatine kinase B activity in vitro and in vivo. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 1996;59:389-96.
73. Czajka I, Zgliczyński W. Gynecomastia-pathogenesis, diagnosis and treatment. *Endokrynologia Polska*. 2005;56(3):269-83.
74. LeRoith D, Sobel R, Glick SM. The effect of clomiphene citrate on pubertal gynaecomastia. *European Journal of Endocrinology*. 1980;95:177-80.
75. Stepanas AV, Burnet RB, Harding PE, Wise PH. Clomiphene in the treatment of pubertal-adolescent gynecomastia: a preliminary report. *The Journal of pediatrics*. 1977;90:651-3.
76. Zachmann M, Eiholzer U, Muritano M, Werder EA, Manella B. Treatment of pubertal gynaecomastia with testolactone. *European Journal of Endocrinology*. 1986;113:218-26.
77. Riepe FG, Baus I, Wiest S, Krone N, Sippell WG, Partsch CJ. Treatment of pubertal gynecomastia with the specific aromatase inhibitor anastrozole. *Horm Res*. 2004;62(3):113-8.
78. Kuhn JM, Roca R, Laudat MH, Rieu M, Luton JP, Bricaire H. Studies on the treatment of idiopathic gynaecomastia with percutaneous dihydrotestosterone. *Clinical endocrinology*. 1983;19:513-20.
79. Jones DJ, Holt SD, Surtees P, Davison DJ, Coptcoat MJ. A comparison of danazol and placebo in the treatment of adult idiopathic gynaecomastia: results of a prospective study in 55 patients. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1990;72:296.
80. Mousavi SR, Mousavi SM, Samsami M, Mahdikhah Z. Comparison of tamoxifen with danazol in the management of fibrocystic disease. *International Journal of Medicine and Medical Sciences*. 2010;2(10):329-31.
81. Kasielska A, Antoszewski B. Effect of operative treatment on psychosocial problems of men with gynecomastia. *Pol Przegl Chir* 2011;83:614-21.
82. Brafa A, Campana M, Grimaldi L, Nisi G, Brandi C, Lazzeri D, et al. Management of gynecomastia: an outcome analysis in a multicentric study. *Minerva chirurgica*. 2011;66(5):375.

83. Webster JP. Mastectomy for gynecomastia through a semicircular intra-areolar incision. *Annals of surgery*. 1946;124:557.
84. Boljanovic S, Axelsson CK, Elberg JJ. Surgical treatment of gynecomastia: liposuction combined with subcutaneous mastectomy. . *Scandinavian journal of surgery*. 2003;92:160-2.
85. Rahmani S, Turton P, Shaaban A, Dall B. Overview of gynecomastia in the modern era and the Leeds Gynaecomastia Investigation algorithm. *Breast J*. 2011;17(3):246-55.
86. Alagaratnam TT. Idiopathic gynecomastia treated with tamoxifen: a preliminary report. *Clinical therapeutics*. 1987;9:483-7.
87. Andersen JA, Gram JB. Male breast at autopsy. . *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica Series A: Pathology*. 1982;90:191-7.
88. Boo-Chai K. Painful gynecomastia treated with tamoxifen. . *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1980;65:251.
89. Devoto C, Madariaga A, Lioi C, Mardones N. Influence of size and duration of gynecomastia on its response to treatment with tamoxifen. *Rev Med Chil*. 2007;135:1558–65.
90. Kınık E, Derman O. Adolesan. *Katkı Pediatri Dergisi, Ankara*. 2000;21:720-41.
91. Parker LN, DR. G, MK. L, ER. L. Treatment of gynecomastia with tamoxifen: a double-blind crossover study. *Metabolism*. 1986;35:705-8.
92. Marshall WA, JM T. Variations in the Pattern of Pubertal Changes in Boys. *Archives of Disease in Childhood*. 1970;45:13-23.
93. Lapid O, van Wingerden JJ, Perlemuter L. Tamoxifen therapy for the management of pubertal gynecomastia: a systematic review. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2013;26(9-10):803-7.
94. Cam HH, Ustuner Top F. Overweight, obesity, weight-related behaviors, and health-related quality of life among high-school students in Turkey. *Eat Weight Disord*. 2019.
95. Berkovitz GD, Guerami A, Brown TR, MacDonald PC, Migeon CJ. Familial gynecomastia with increased extraglandular aromatization of plasma carbon19-steroids. *J Clin Invest*. 1985;75(6):1763-9.