

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

**PUBERTAL JİNEKOMASTİLİ ERGENLERDE SERUM VİTAMİN  
D DÜZEYİ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Melis PEHLİVANTÜRK KIZILKAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Nuray KANBUR**

**ANKARA**

**2014**

## TEŞEKKÜR

Tezimin oluŐumundaki değerli katkıları ve emekleri nedeniyle başta tez danıŐmanım Prof. Dr. Nuray Kanbur olmak üzere, Prof. Dr. Hasan Özen, Prof. Dr. Orhan Derman ve Yrd. Doç. Dr. Sinem Akgül'e, çalışma örneklerinin zamanında ve hatasız Şekilde sonuçlandırılmasındaki katkıları nedeniyle Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'na ve Klinik Patoloji Laboratuvarı'na, çalıŐmamdaki hastaların bulunmasında büyük yardımları olan Dr. Laden Jafari'ye, projeye maddi destek sağlayan Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne ve son olarak her zaman destekleri ile yanımda olan eŐime, aileme ve arkadaŐlarıma teŐekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Pehlivanturk-Kizilkan, M. Pubertal jinekomastili ergenlerde serum vitamin D düzeyi değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2014.** AMAÇ: Ergenlik döneminde meme dokusunun proliferasyonu uyaran ve durduran hormonlar arasındaki dengesizliğin pubertal jinekomasti gelişimine neden olduğu düşünülse de, pubertal jinekomastinin fizyopatolojisi tam olarak bilinmemektedir. Ergenlik döneminde meme bezinin normal gelişmesinde ve düzgün fonksiyon göstermesinde vitamin D'nin önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada vitamin D eksikliğinin pubertal jinekomasti gelişimine etkisinin araştırılması planlanmıştır. YÖNTEM: Bu çalışmaya, Ekim 2013-Mart 2014 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Ergen Sağlığı Bilim Dalı'na pubertal jinekomasti nedeniyle başvuran ya da fizik muayenesinde pubertal jinekomasti saptanan 11 ile 17 yaşlar arasındaki 50 ergen ve 54 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Her iki grubun serum 25-hidroksi vitamin D düzeyleri ölçülerek birbirleriyle karşılaştırılmıştır. SONUÇLAR: Pubertal jinekomasti grubunda ortalama vitamin D düzeyi  $14,03 \pm 6,38$  (5,0-32,5) ng/mL, kontrol grubunda ise  $15,19 \pm 6,49$  (5,0-33,2) ng/mL olarak saptanmıştır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,361$ ). Vitamin D düzeyi sınıflamasına göre pubertal jinekomasti grubunda ergenlerin %66'sında eksiklik, %14'ünde yetersizlik saptanırken, %20'sinin vitamin D düzeyi yeterli sınırlarda ölçülmüştür. Bu oranlar kontrol grubu için sırasıyla %53,7, %29,6 ve %16,7 olarak bulunmuştur. Vitamin D düzeylerine göre oluşturulan bu alt gruplara dağılım açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p=0,158$ ). TARTIŞMA: Her ne kadar pubertal jinekomastisi olan ergenler ile sağlıklı ergenler arasında serum 25(OH)D düzeyi açısından anlamlı bir farklılık saptanmamış olsa da, pubertal jinekomasti grubundaki ergenlerde yüksek oranda vitamin D eksikliği ve yetersizliği bulunmuştur. Jinekomastinin patofizyolosinde rol oynayan mekanizmalar ve jinekomastinin histolojik özellikleri göz önünde bulundurulduğunda, vitamin D sinyal yolağındaki veya vitamin D reseptörü ile etkileşimdeki bir aksaklığın jinekomasti gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Vitamin D'nin jinekomasti gelişimindeki etkisinin aydınlatılabilmesi için ileri çalışmalar gerekmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Pubertal jinekomasti, 25-hidroksivitamin D, vitamin D eksikliği

## ABSTRACT

**Pehlivanurk-Kizilkan, M. Evaluation of serum vitamin D levels in adolescents with pubertal gynecomastia. Hacettepe University Medical Faculty Department of Pediatrics, Thesis in Pediatrics, Ankara, 2014.** BACKGROUND: Although an imbalance between the proliferative and antiproliferative hormones is thought to be the cause of pubertal gynecomastia, the exact physiopathology remains unclear. Vitamin D plays an important role in the normal development and proper functioning of the mammary gland in puberty. The aim of this study is to determine the effect of vitamin D deficiency in the development of pubertal gynecomastia. METHOD: This study was performed in the Division of Adolescent Medicine at Hacettepe University Ihsan Dogramaci Children's Hospital, between October 2013 and March 2014. 50 adolescents with pubertal gynecomastia and 54 healthy controls between the ages 11 to 17 were included. Serum 25-hydroxyvitamin D levels were measured and compared between the two groups. RESULTS: Mean vitamin D level was  $14.03 \pm 6.38$  (5.0-32.5) ng/mL in the pubertal gynecomastia group and  $15.19 \pm 6.49$  (5.0-33.2) ng/mL in the control group ( $p=0.361$ ). According to the vitamin D status classification while 20% of the pubertal gynecomastia group were found to be sufficient, 66% were deficient and 14% were insufficient. These ratios were respectively 16.7%, 53.7% and 29.6% in the control group ( $p=0.158$ ). CONCLUSION: Although the difference between the serum 25-hydroxyvitamin D levels of adolescents with pubertal gynecomastia and healthy adolescents was not statistically significant; the incidence of vitamin D deficiency and insufficiency was very high in the pubertal gynecomastia group. When the histological properties and pathophysiological mechanisms of gynecomastia are considered, it might be assumed that an interruption in the vitamin D signal pathway or in the interaction of vitamin D with its receptor might be contributing factors in the development of gynecomastia. Further studies are needed for the clarification of vitamin D's effect on the development of gynecomastia.

**Key Words:** Pubertal gynecomastia, 25-hydroxyvitamin D, vitamin D deficiency

## İÇİNDEKİLER

|  | <b>Sayfa</b> |
|--|--------------|
| TEŞEKKÜR                                     | iii          |
| ÖZET   | iv           |
| ABSTRACT                                     | v            |
| İÇİNDEKİLER                                  | vi           |
| SİMGELER ve KISALTMALAR                      | vii          |
| TABLolar                                     | ix           |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ                             | x            |
| 2.GENEL BİLGİLER                             | 1            |
| 2.1. Jinekomasti                             | 3            |
| 2.1.1. Pubertal Jinekomasti                  | 3            |
| 2.1.2. Patofizyoloji                         | 4            |
| 2.1.3 Histopatoloji                          | 4            |
| 2.1.4. Jinekomasti Değerlendirilmesi         | 8            |
| 2.1.5. Jinekomasti Tedavisi                  | 8            |
| 2.2 Vitamin D                                | 9            |
| 2.2.1 Vitamin D Metabolizması ve Fizyolojisi | 12           |
| 2.2.2. Vitamin D Eksikliği                   | 12           |
| 2.2.3. Vitamin D'nin Meme Epitel Dokusunda   | 14           |
| Selüler ve Moleküler Etkileri                | 17           |
| 2.3. Vitamin D ve Jinekomasti                | 20           |
| 3. OLGULAR VE YÖNTEM                         | 23           |
| 3.1. Olgu Grubu                              | 23           |
| 3.2. Vitamin D Ölçümü ve Değerlendirilmesi   | 23           |
| 3.2 Verilerin Değerlendirilmesi              | 24           |
|  | 25           |

|   |    |
|---|----|
| 4. BULGULAR   | 27 |
| 4.1. Çalışma ve Kontrol Grubuna Ait Özellikler                      | 27 |
| 4.2 Pubertal Jinekomasti ve Vitamin D İlişkisinin Değerlendirilmesi | 30 |
| 5. TARTIŞMA   | 33 |
| 6. SONUÇ ve ÖNERİLER  | 43 |
| 7. KAYNAKLAR  | 45 |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|            |   |
|------------|---|
| 1,25(OH)D  | <i>1,25-dihidroksivitamin D</i>   |
| 24,25(OH)D | <i>24,25-dihidroksivitamin D</i>  |
| 25(OH)D    | <i>25-hidroksivitamin D</i>   |
| AAP        | <i>Amerikan Pediatri Akademisi</i>  |
| BKİ        | <i>Beden kitle indeksi</i>  |
| CYP24A1    | <i>24-hidroksilaz</i>   |
| CYP27B1    | <i>1-alfa hidroksilaz</i>   |
| DHT        | <i>Dihidrotosteron</i>  |
| DHEAS      | <i>Dihidroepiandrosteron-sülfat</i>   |
| E2         | <i>Östrodiol</i>  |
| ES         | <i>Endokrin Topluluğu</i>   |
| FSH        | <i>Folikül stimüle edici hormon</i>   |
| HCG        | <i>İnsan koryonik gonadotropin</i>  |
| HEEADSSS   | <i>Akronim; <b>H</b>ome (ev), <b>E</b>ducation/Employment (Eğitim/İş), <b>E</b>ating (Yeme tutumu), <b>A</b>ctivities (akranlarla aktivite), <b>D</b>rugs (Madde kullanımı), <b>S</b>exuality (Cinsellik), <b>S</b>uicide/depression (İntihar ve depresyon) ve <b>S</b>afety (güvenlik)</i> |
| HPLC       | <i>Yüksek performanslı sıvı kromatografisi</i>  |
| IOM        | <i>Institute of Medicine</i>  |
| KDOQI      | <i>National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>  |
| LH         | <i>Lüteinize edici hormon</i>   |
| PIT-1      | <i>Hipofizer transkripsiyon faktörü-1</i>   |
| PRL        | <i>Prolaktin</i>  |
| SHBG       | <i>Seks hormon bağlayıcı globülin</i>   |
| sT4        | <i>Serbest tiroksin</i>   |
| TSH        | <i>Tiroid stimüle edici hormon</i>  |
| VDR        | <i>Vitamin D reseptörü</i>  |

**TABLolar DİZİNİ**

| <b>Tablo</b>  | <b>Sayfa</b> |
|---|--------------|
| 2.1. 25-hidroksivitamin D seviyelerine göre vitamin D durumunun sınıflaması   | 16           |
| 4.1. Pubertal jinekomastisi olan ergenler ve sağlıklı ergenlerin yaş ve antropometrik özellikler açısından karşılaştırılması                          | 27           |
| 4.2. Pubik kıllanma evresinin çalışma ve kontrol grupları içerisindeki dağılımı   | 27           |
| 4.3. Çalışma ve kontrol gruplarında testis hacimlerinin dağılımı  | 28           |
| 4.4. FSH, LH, E2 ve testosteron değerlerine ait veriler   | 29           |
| 4.5. DHEAS, Prolaktin, SHBG, TSH ve sT4 değerlerine ait veriler   | 29           |
| 4.6. Pubertal jinekomastisi olan ergenler ve sağlıklı kontrollerin vitamin D serum düzeyi açısından ortalama ve medyan değerlerinin karşılaştırılması | 30           |
| 4.7. Pubertal jinekomastisi olan ergenler ile sağlıklı ergenlerin vitamin D eksikliği sınıflaması açısından karşılaştırılması                         | 31           |
| 4.8. Vitamin D düzeyi ile pubetal jinekomasti disk çapı arasındaki ilişki   | 32           |



## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Vitamin D fizyolojisi oldukça güncel ve ilgi çeken bir araştırma alanıdır ve vitamin D'nin vücuttaki etkileri ve hastalıkların patogenezindeki yeri konusunda literatürde çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların büyük bir kısmı vitamin D'nin meme dokusundaki etkileri üzerine odaklanmıştır.

Pubertal jinekomasti, ergenlik döneminde görülen fizyolojik nedenlere bağlı meme dokusunun iyi huylu proliferasyonudur. Ergenlik döneminde çok sık olarak görülen pubertal jinekomastinin patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Başlıca etken olduğu düşünülen mekanizma, proliferasyonu uyaran ve durduran hormonlar arasında bir dengesizlik sonucu, memenin ileri duktal uzama ve dallanma göstermesidir (1). Pubertal jinekomastinin histolojik bulguları arasında duktuslarda hiperplazi, periduktal dokunun enflamatuar hücrelerle infiltrasyonu, periduktal ve stromal bağ dokusunda artış ve ileri dönemde fibrotik değişiklikler yer almaktadır (2). Ergenlik döneminde meydana gelen östrojen seviyesindeki artışın, testosteron seviyeleri erişkin düzeye ulaşmadan önce gerçekleşmesi sonucu geliştiği düşünülen pubertal jinekomastinin, ergenliğin ilerlemesiyle birlikte artan testosteroonu bağı hormonal dengesizliğin ortadan kalkmasıyla gerilediği düşünülmektedir (3,4).

Puberte, gebelik ve laktasyon dönemlerindeki normal meme gelişiminde, meme bezinin düzgün fonksiyon göstermesinde, vitamin D'nin önemli rol oynadığı bilinmektedir. Genel olarak vitamin D'nin meme epitel hücreleri üzerinde proliferasyon, farklılaşma ve apoptozis düzenleyicisi olarak etki ettiği bilinmektedir. Vitamin D eksikliğinde ve vitamin D reseptörünün yokluğunda pubertal meme dokusunda artmış duktal uzama ve dallanma gözlenmiştir. Bu etkileri vitamin D'nin apoptozis ve proliferasyon üzerindeki etkilerinden çok, östrojen ve progesteron reseptörlerinin ifadesini azaltarak bu hormonlara karşı meme dokusunun yanıtını düzenlemesine bağlı olduğu düşünülmüştür (5,6).

Tüm bu bulgulardan yola çıkıldığında vitamin D endokrinolojik yolağının; özellikle puberte dönemindeki meme gelişiminde önemli bir yeri olduğu sonucu çıkarılabilir. Puberte dönemindeki ergenlerde en sık görülen meme bezinin gelişimiyle ilgili değişiklik pubertal jinekomastidir; ancak vitamin D'nin pubetal jinekomasti gelişimine etkisi konusunda literatürde yapılmış bir çalışma yoktur. Buradan yola çıkılarak bu çalışmada, vitamin D eksikliğinin jinekomasti gelişimine etkisini araştırmak amacıyla, pubertal jinekomasti nedeniyle başvuran ya da fizik muayenede pubertal jinekomasti saptanan ergenlerin serum vitamin D düzeylerinin, sağlıklı ergenlerle karşılaştırılması hedeflenmiştir. Çalışmadan elde edilecek sonuçların jinekomasti patofizyolojisinin aydınlatılmasına katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Jinekomasti

Jinekomasti, erkek glandüler meme dokusunun iyi huylu proliferasyonudur. Değişik kaynaklarda görülme sıklığı farklılık göstermektedir. Yaşları 18-26 arasında değişen 954 sağlıklı genç erkek üzerinde yapılan bir çalışmada 2 cm üzerinde jinekomasti diski olanların oranı %40,5 olarak bulunmuştur (7). Benzer bir çalışmaya hastanede yatmakta olan, yaşları 27 ile 92 arasında değişen 214 erkek dahil edilmiştir ve 2 cm üzerinde jinekomasti diski olanların oranı %65 olarak bulunmuştur (8). Jinekomasti tek taraflı ya da iki taraflı; ağrılı ya da ağrısız olabilir. Asimetri görülebilir. Çoğu zaman tanı, fizik muayene ile konulur. Hasta elleri başının altında olacak şekilde sırt üstü yatış pozisyonundayken, başparmak ve işaret parmağı ile meme dokusunun muayene edilmesi, meme başı altında, en az 0,5 cm çapında, lastik kıvamlı, fibroglandüler diskin palpasyonuna olanak sağlar. Bu diskin palpe edilmemesi ve yalnızca adipoz doku bulunması durumunda lipomastiden (psödo-jinekomasti) söz edilir (2,3,9).

Jinekomasti, fizyolojik ve patolojik olmak üzere iki grup altında incelenebilir. Fizyolojik jinekomasti grubu olguların büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Fizyolojik jinekomastide altta yatan herhangi bir patoloji yoktur ve yenidoğan, ergenlik ve ileri yaş olmak üzere üç farklı dönemde görülmektedir. Metabolik, endokrin, genetik, onkolojik nedenlere bağlı ya da ilaç ile tetiklenmiş jinekomastiler patolojiktir (9). İkincil seks karakterleri gelişmeden ortaya çıkan jinekomasti, “prepubertal” olarak adlandırılır ve jinekomasti olgularının %5’lik kesimini oluşturmaktadır. Her ne kadar bu olgularda genellikle altta yatan bir patoloji saptanamasa da, mutlaka ileri inceleme yapılması gerekmektedir. Eksojen östrojenlere maruz kalınması başlıca suçlanan mekanizmadır (10).

### 2.1.1. Pubertal Jinekomasti

Ergenlikte görülen fizyolojik jinekomasti, pubertal jinekomasti olarak adlandırılmaktadır. Pubertal jinekomasti prevalansı farklı yayınlarda %3,9 ile %69 arasında değişiklik göstermektedir (4). Jinekomasti tanısında temel alınan fibroglandüler doku boyutlarının merkezden merkeze farklılık göstermesinin buna neden olduğu düşünülmektedir (11). Ankara’da 646 ergen üzerinde yapılan bir çalışmada, 0,5 cm disk çapı jinekomasti olarak kabul edilmiş ve puberte sırasında jinekomasti görülme sıklığı %34,6 olarak saptanmıştır (12). Pubertal jinekomasti erken ve orta ergenlik döneminde sık olarak görülmektedir. 14 yaşından sonra görülme sıklığı giderek azalmaktadır. Genellikle ikincil seks karakterleri ortaya çıktıktan altı ay sonra, Tanner evre 3-4’te ve testiküler hacim iki taraflı 5-10 ml olduğu dönemde gelişir (13). Olguların %90’ı kendiliğinden 1-3 yıl içerisinde gerilemektedir (2). Persistan jinekomasti olgularının ise %58’inde aile öyküsü bulunmaktadır (14). Öykü, fiziksel ve cinsel gelişim basamaklarının değerlendirilmesi ve fizik muayene ile hasta ayrıntılı bir şekilde değerlendirildikten sonra, disk çapının 4 cm.in altında olduğu ve herhangi bir patolojinin saptanmadığı durumlarda, ilk aşamada daha ileri tanısal test yapılmasına gerek yoktur (15) . Aile durum hakkında bilgilendirilmeli, endişeleri yatıştırılmalı ve hasta izleme alınmalıdır.

### 2.1.2. Patofizyoloji

Jinekomasti her ne kadar çoğu zaman fizyolojik olup, kendiliğinden gerilese de; eşlik edebilecek diğer hastalıklar ve hastaların yaşayabilecekleri psikolojik stres düşünüldüğünde, altta yatan patofizyolojinin iyi bilinmesi; normal gelişimsel durumların, önemli patolojilerden ayırımında yol gösterici olacaktır. Jinekomasti patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır; ancak östrojen ve serbest androjen dengesinin meme dokusunda östrojen lehine bozulmasının jinekomasti gelişimine neden olduğu düşünülmektedir.

## **Fizyolojik Jinekomasti Patofizyolojisi**

Yenidoğan döneminde gelişen geçici jinekomasti %60-90 oranında görülmekte ve genellikle kendiliğinden 1-2 hafta içerisinde gerilemektedir. Gebelik sırasında maternal ve fetal kaynaklı dehidroepiandrosteron ve dehidroepiandrosteron-sülfatın plasenta tarafından östrojene dönüştürülerek fetal dolaşıma katılmasının bu duruma neden olduğu düşünülmektedir (14,16).

Ergenlik dönemi boyunca ise testosteron seviyesinde yaklaşık 30 kat, östrojen seviyesinde ise yaklaşık üç kat kadar bir artış gözlenmektedir (1). Erken-orta ergenlik döneminde, bu hormonal değişiklikler sırasında, testosteron salgısı erişkin düzeye ulaşmadan önce, testis ve periferik dokular tarafından görece daha fazla miktarda östrojen üretilmesi durumunda pubertal jinekomasti gelişebilir. Ergenlik ilerledikçe artan androjenik hormonlar sayesinde genellikle jinekomasti kendiliğinden geriler (2,4). Adrenal androjenlerin ve gonadal testosteronun, aromataz enzimi aracılığıyla periferde östrojene dönüşümünün artması suçlanan diğer bir mekanizmadır (17). Bu teorileri desteklemek üzere yapılan çalışmalarda, jinekomastisi olan ve olmayan ergenlerin hormonal seviyeleri karşılaştırıldığında, çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda jinekomasti grubunda azalmış serbest testosteron ve daha yüksek östrojen seviyeleri bulunurken, diğer çalışmalarda iki grup arasında farklılık saptanmamıştır (4,18,19). Bu durum başka teorilerin ortaya atılmasına neden olmuştur. Bu teorilerden biri, jinekomasti gelişen erkeklerin meme dokusunun normal östrojen seviyelerine karşı duyarlılıklarının artmış olmasıdır (1).

Son yıllarda pubertal jinekomasti patogeneziyle ilişkilendirilen diğer bir konu ise adipoz doku kaynaklı bir hormon olan leptinin etkisidir. Bir çalışmada pubertal jinekomasti nedeniyle izlenen sağlıklı, obezitesi olmayan ergenlerde leptin düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptanmıştır. Leptinin doğrudan meme epitel hücrelerini uyardığı, aromataz aktivitesini artırarak östrojen salınımını kolaylaştırdığı ve meme dokusunun östrojen duyarlılığını artırdığı düşünülmektedir (20).

Başka bir çalışmada da, leptin reseptör genindeki bir polimorfizmin jinekomastiye yatkınlığı artırabileceği saptanmıştır (21).

Fizyolojik jinekomasti tiplerinden biri olan senil jinekomastinin en temel nedeni, ileri yaşla beraber gelişen testiküler atrofi sonucu testosteron yetersizliğinin oluşmasıdır. Yaşla birlikte adipoz dokuda meydana gelen artış da, androjenik hormonların östrojene çevrilmesini artırarak jinekomasti gelişimine katkıda bulunmaktadır (16,22).

### **Patolojik Jinekomasti Patofizyolojisi**

Östrojen ve serbest androjen dengesinin bozulmasına yol açabilecek patolojik süreçler üç başlık altında incelenebilir. Bunlardan ilki östrojenin testosterona göre görece arttığı, ikincisi androjen yetersizliğine yol açan, üçüncüsü ise östrojen ya da androjen reseptör duyarlılıklarına etki eden durumlardır.

Östrojen fazlalığı, doğrudan ya da dolaylı olarak östrojen üretimini artıran tümörler, kronik hastalıklar, eksojen östrojene maruz kalınması ve bazı ilaçların kullanımı sonucunda gelişebilir. Östrojen fazlalığına yol açan tümörlere örnek verilecek olursa, Leydig hücreli tümörler doğrudan testisten östrojen salınımını artırırken; insan koryonik gonadotropin (“human chorionic gonadotropin”, hCG) salgılayan gonadal ya da gonad dışı tümörlerde ise testiste lüteinize edici hormon (LH) uyarımı yapan hCG nedeniyle östrojen üretimi artar. Sertoli hücreli tümörler ve testiküler germ hücreli tümörler aromataz aktivitesini artırarak, periferik dokularda östrojene dönüşümü hızlandırır. Adrenokortikal tümörlerin sentezlediği düşük androjenik etkiye sahip androstenedion, dihidroepiandrostenedion gibi hormonlar, periferik dokularda östrojene çevrilir.

Hipertiroidizm, obezite gibi kronik hastalıklar aromataz aktivitesini artırarak östrojen fazlalığına yol açar. Klinefelter sendromu, “aromataz fazlalığı sendromu” gibi hastalıklarda da benzer mekanizma söz konusudur. Aromatizasyondaki artışın

jinekomasti gelişimine yol açmasında; bu yolla sistemik dolaşımdaki östrojenin artmasından çok, meme yağ dokusunda üretilen östrojenin parakrin etkilerinin daha etkili olduğu düşünülmektedir.

Birçok kronik hastalığın jinekomasti gelişiminde rolü olduğu bilinmektedir. Karaciğer hastalıklarında östrojenlerin karaciğerde yıkımı azaldığından, kronik böbrek yetmezliğinde ise üremi varlığında testis işlevlerinin bozulması sonucu jinekomasti görülebilmektedir. Jinekomastiye yol açan ilaçların temel etkisi ise seks hormon bağlayıcı globülin (“sex hormon binding globülin”, SHBG) üzerinedir. Testosteron, östrojene göre SHBG’ye daha sıkı bir şekilde bağlanmaktadır. Bu bağlanmayı bozacak spirolakton gibi ilaçların kullanılması durumunda, dolaşımda serbest östrojen seviyesi testosterona göre daha çok artacaktır. Diğer bir neden olan androjen yetersizliği; Klinefelter sendromu, testosteron sentezinde görevli enzimlerin eksikliği gibi kalıtsal ya da testosteron biyosentezini bozacak ilaç kullanımı gibi kazanılmış hipogonadotropik hipogonadizm sonucu ortaya çıkmaktadır. Burada jinekomasti gelişimi, hem testosteron eksikliğine hem de testosteron eksikliği sonucu artan LH salgısının Leydig hücrelerini östrojen sentezi konusunda uyarmasına bağlıdır. Radyasyon, travma, santral sinir sistemi tümörleri gibi santral hipogonadotropik hipogonadizme neden olan hastalıklarda tüm seks hormonları düşüktür; ancak periferik aromatisasyonun devam etmesi, görece yüksek östrojen seviyelerine neden olur. Hiperprolaktinemi, gonadotropinlerin sentezini baskılaması nedeniyle bu grup içerisinde yer almaktadır. Aromatisasyonu artırarak vücutta östrojen fazlalığına yol açan ve jinekomasti gelişimine neden olan durumlar ise, hem SHBG seviyelerini artırarak hem de testosteronun östrojene dönüşmesini sağlayarak androjen yetersizliğine yol açarlar.

Bazı vakalarda ise, etkilenmiş meme dokusunda östrojene artmış duyarlılık ya da göreceli olarak androjenlere karşı direnç belirtilmiştir. Digoksin gibi bir takım ilaçlar ve marihuana gibi bazı maddeler, östrojene yapısal benzerlikleri nedeniyle meme dokusundaki östrojen reseptörlerini uyararak meme proliferasyonunu tetikleyebilirler. Androjen reseptör genindeki mutasyonlar sonucu oluşan androjen duyarsızlığı

sendromunda ise karşılanamayan östrojen etkisi sonucu jinekomasti gelişebilir. Bicalutamide gibi bazı ilaçlar androjen reseptör blokörü olarak etki ederek jinekomastiye neden olurlar (2-4,14,23,24).

### **2.1.3. Histopatoloji**

Histolojik olarak jinekomasti, rudimenter duktus sisteminin epitelyal ve mezenkimal bileşenlerinin iyi huylu proliferasyonu olarak tanımlanabilir. Üç histolojik alt tipi bulunmaktadır. Florid (aktif) tip, ara tip ve fibröz (kronik) tip. Aktif dönemde hastalar sıklıkla ağrı ve hassasiyet nedeniyle başvurur ve jinekomasti yakınması yakın zamanda başlamıştır. Bu hastaların patolojik incelemelerinde epitelyal dokularda ve duktuslarda hiperplazi, periduktal dokunun enflamatuvar hücrelerle infiltrasyonu sonucu periduktal ve stromal bağ dokusunda artış ve ödem gösterilmiştir. Bu enflamasyon sıklıkla ortalama altı ay (4-12 ay) içerisinde geriler ve fibrozis ile iyileşir. Bu dönem fibrotik dönem olarak adlandırılır ve genellikle hastaların uzun süreden beri olan, herhangi bir klinik bulgu vermeyen ve sıklıkla fizik muayene sırasında rastlantısal olarak saptanan jinekomastileri vardır. Bu dönemde yapılan histolojik incelemelerde; epitelyal proliferasyonun geri planda olduğu dilate duktuslar, periduktal fibrozis, stromal hiyalinizasyon ve artmış subalveolar yağ dokusu saptanmıştır. Florid tip ve fibrotik tip değişikliklerin iç içe geçtiği durumlar ise ara tip olarak adlandırılmaktadır (3,25).

### **2.1.4. Jinekomasti Değerlendirilmesi**

Jinekomasti yakınmasıyla başvuran bir ergende öykü ve fizik muayene, ayırıcı tanı yapılmasında çok önemlidir. Ayırıcı tanıda akla getirilmesi gereken hastalıklar arasında lipom, hemanjiyom, hematoma, yağ nekrozu, nörofibrom, lenfanjiyom, sebace kist, dermoid kist gibi benign hastalıklar ve karsinomlar yer almaktadır (4,14). Her ne kadar bu yaş grubunda malign hastalık riski çok düşük olsa da, öykü ve fizik muayene bu ayrımın yapılmasında çok yönlendirici olacaktır. Jinekomasti yakınmasının süresi, eşlik eden akıntı, deri değişiklikleri ya da ağrı varlığı, ayrıntılı ilaç, geçirilmiş hastalık



ve aile öyküsü mutlaka öyküde yer almalıdır. Madde kullanımı ya da eşlik edebilecek psikososyal stres yönünden ergenle mutlaka yalnız da görüşülmelidir.

Fizik muayenede, meme başının altı dışında bir yerleşim, düzensiz sınırlı ya da çok sert kitle palpe edilmesi, meme başında çekilme ya da retraksiyon, 4 cm'nin üzerinde boyut ve hızlı büyüme öyküsü, belirgin asimetri, aksillar lenfadenopati varlığı dikkat edilmesi gereken noktalarlardır. Tiroit bezi ve karın maynesine özen gösterilmelidir. Ayrıntılı genitoüriner sistem muayenesi yapılması, testiküler kitle, varikosel ya da inmemiş testis varlığı açısından araştırılması önemlidir. Tanner evrelendirilmesi muayeneye mutlaka dahil edilmeli, testis hacimleri ölçülmeli ve virilizasyon yeterliliği kontrol edilmelidir (2-4).

Tüm bu bulgulardan yola çıkılarak, jinekomastinin ayırıcı tanısında laboratuvar ve radyolojik incelemelerden yararlanılabilir. İlk basamak olarak bakılması önerilen laboratuvar testleri kaynaklar arasında değişkenlik göstermekle beraber; LH, testosteron, hCG, östrodiol, tiroit fonksiyon testleri ve dihidroepiandrosteron olarak sıralanabilir. LH ve testosterona sirkadiyan ritim göstermeleri nedeniyle sabah bakılmalıdır. Bu testlere düşünülen patolojiye bağlı olarak karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, prolaktin, karyotip analizi eklenebilir. Testosteron düşüklüğü saptanması durumunda, serbest testosteron ya da SHBG değerlerine de bakılmalıdır (3,23). Ön planda karsinom olduğu düşünülüyorsa, ergenlik yaş grubunda ultrasonografi yardımcıdır. Erişkinlerde kullanılan mamografi ya da ince iğne aspirasyon biyopsisi gibi yöntemler önerilmemektedir (4,26). Testis kaynaklı bir kitleyle ilgili laboratuvar ya da fizik muayene şüphesi varsa skrotal ultrasonografi yapılmalıdır (27).

### **2.1.5. Jinekomasti Tedavisi**

Pubertal jinekomasti olgularının %90'ı kendiliğinden 1-3 yıl içerisinde geriler. Jinekomasti disk çapının 4 cm'den küçük olduğu ve altta yatan başka bir patolojik bozukluk şüphesinin olmadığı durumlarda, hastalar bilgilendirilip, endişeleri

yatıştırılmalı ve üç ay aralıklarla izleme alınmalıdır. Disk çapı 4 cm'den küçük olmasına rağmen, dört ay içerisinde kendiliğinden gerileme gerçekleşmezse ya da eşlik eden belirgin ağrı ya da psikososyal stres ve kaçınma varsa o zaman tedavi gündeme gelebilir. Disk çapı 4-6 cm arasındaysa medikal tedavi, 6 cm'den büyükse cerrahi tedavi önerilmektedir. Medikal tedavi ile sıklıkla 6 ay içerisinde gerileme gerçekleşir (15). Ergen yaş grubunda medikal tedavinin etkinliği ve uzun dönemde, sadece izlem yapılan hastalara üstünlüğü konusunda çok az sayıda randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışma bulunmaktadır ve jinekomastinin tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde kullanılabilir evrensel bir ölçek bulunmamaktadır (4). Medikal tedaviye hastanın vereceği cevabın değerlendirilmesinde, jinekomasti ortaya çıkış süresi önemlidir. Bir yıldan daha uzun bir zaman geçmesi durumunda, fibrozis riski nedeniyle medikal tedaviye yanıt az olabilir. Medikal tedavinin en etkili olduğu dönemin, aktif yakınmanın eşlik ettiği ilk altı aylık enflamatuar dönem olduğu düşünülmektedir.

Jinekomasi tedavisinde; androjenler, antiöstrojenler ve aromataz inhibitörleri kullanılabilir. Androjenler arasında testosteron, dihidrotestosteron ve donazol literatürde jinekomasti tedavisinde denenmiş ilaçlardır. Testosteron, periferik dokularda aromatize olarak östrojene dönüşmesi nedeniyle tedavide artık kullanılmamaktadır (4,11). Dihidrotestosteron (DHT) aromatize edilemeyen testosteron türevidir. DHT ile tedavi edilen pubertal jinekomasti olgularının %50'sinde kısmi gerileme, %25'inde tam gerileme ve meme hassasiyetinin 1-2 hafta içinde geçtiği görülürken; hiçbir olguda yan etki gözlenmemiştir (28). Danazol zayıf androjenik etkilidir ve etkisini gonadropin sentezini baskılayıp östrojen üretimini azaltarak gösterir. Donazol etkili olduğu gösterilmiş olsa da; ödem, akne ve kilo alımı gibi çok fazla yan etkiye çok açması nedeniyle ilk aşamada artık tercih edilmemektedir (29,30). Ayrıca pubertal jinekomastide etkili olmadığını gösteren yayınlar mevcuttur (31).

Antiöstrojenik etkisi olan ajanlar klomifen sitrat ve tamoksifenidir. Klomifen sitratın, yapılan çalışmalarda değişken sonuçlar elde edilmesi nedeniyle kullanımı önerilmemektedir (4). Selektif östrojen reseptör modülatörü olan tamoksifen ise en

yaygın kullanılan ve tedavide en etkili olduğu düşünölen ajanlardan biridir (32). Oral yolla günde 20 mg dozunda kullanılması randomize ve randomize olmayan çalışmalarda hastaların %80'inde kısmi gerilemeye, %60'ında ise tam gerilemeye neden olduğu gösterilmiştir (17,32-34). Tedaviyi alan hastalarda hemen hemen hiç yan etki bildirilmemiş olması tercih edilmesindeki nedenlerden biridir (35).

Kliniğimizde yapılan bir çalışmada, pubertal jinekomasti nedeniyle tamoksifen kullanan yaşları 10 ile 16 arasında değişen, 37 ergen değerlendirilmiştir. Bu ergenlerin hepsi tedaviden fayda görmüş, hiçbirinde cerrahiye ihtiyaç duyulmamış ve tamoksifen tedavisi altında hiçbir yan etki gözlenmemiştir (36). Tamoksifenin uzun dönem yan etkilerinin araştırılması amacıyla kliniğimizde yapılan başka bir çalışmada, en az üç ay tamoksifen tedavisi almış 10 ergen ortalama 4,6 yıl (2,5-7 yıl) boyunca izlenmiş ve hiçbirinde önemli bir yan etki saptanmamıştır (35). Tamoksifen tedavisi altında, jinekomasti yakınması tekrarlayan ya da yeterince küçölme gerçekleşmediği için memnuniyetsizlik belirten hastalar olmuştur. Yine kliniğimize yapılan bir çalışmada altı ay boyunca tamoksifen kullanan ve bu süre sonunda fizik muayenelerinde jinekomasti diski palpe edilmeyen, sadece lipomastileri saptanan; ancak bu yanıtın hastalar tarafından yeterli bulunmaması nedeniyle cerrahi gerçekleştirilmiş üç vakanın patoloji incelemelerinde jinekomastiye ait duktal proliferasyon gözlenmemiş, sadece adipoz doku izlenmiştir. Bu durum tamoksifen tedavisinin histolojik olarak da etkili sonuçlar doğurduğunun bir göstergesi olabilir (37).

Aromataz inhibitörlerinden testolakton ve anastrozol, periferde androjenlerin östrojene dönüşümünü engelleyerek etki ederler. Yapılan çalışmaların bir kısmında etkili oldukları gösterildiyse de, etkisiz olduklarını saptamış çalışmalar da bulunmaktadır ve bu çalışmaların hiç biri randomize, plasebo kontrollü çalışmalar değildir (4,38).

Ergenlik yaş grubunda cerrahi; kendiliğinden gerileme süresi geçmesine rağmen düzelmeyen, medikal tedaviye yanıt vermeyen ve ergende ciddi psikolojik sıkıntı ve

işlev kaybı yaratan jinekomasti varlığında tercih edilebilir. Burada dikkat edilmesi gereken nokta, cerrahi öncesinde ergenlik gelişiminin tamamlanmış olması gerekliliğidir. Aksi takdirde jinekomastinin tekrarlama riski bulunmaktadır (24,39). Cerrahi sonrası, çıkarılan dokunun patolojik incelemesi çok önemlidir (25).

## **2.2. Vitamin D**

### **2.2.1. Vitamin D Metabolizması ve Fizyolojisi**

Vitamin D daha çok kemik metabolizması üzerinde fosfat ve kalsiyum düzenlenmesindeki fizyolojik rolüyle bilinse de, vücutta birçok başka biyolojik aktivitede de önemli görevleri olan steroid yapıda bir hormondur. Deri epitel hücrelerinde sentezlenebildiği ve besinlerde çok az miktarda bulunduğu için, gerçek anlamda bir vitamin olarak kabul edilmemiştir (40).

Vitamin D'nin en sık bulunan formları, yan zincirlerinde bazı değişiklikler olması nedeniyle yapısal farklılık gösteren vitamin D3 (kolekalsiferol) ve vitamin D2 (ergokalsiferol)'dir. Vitamin D3, derinin epitel tabakasında ultraviyole ışınları aracılığıyla 7-dehidrokolesterolden sentezlenir ve vücudun vitamin D ihtiyacının yaklaşık %50'si bu şekilde karşılanır. Geriye kalan kısım ise bitkisel besin kaynaklarından vitamin D2 ve hayvansal besin kaynaklarından vitamin D3 formunda alınır (41). Vitamin D3, hem sentezlenebilir olması hem de diyet ile alınabilmesi nedeniyle vücudun temel vitamin D kaynağını oluşturur. Güneşin altında yirmi dakika kalınmasıyla yaklaşık 20,000 IU vitamin D3 üretilebilir; ancak bu süre uzadıkça üretim baskılanacak ve vitamin D intoksikasyonunun önüne geçilmiş olunacaktır (42,43). Ultraviyole ışınlarının etkisiyle 7-dehidrokolesterol'ün sadece %17'si vitamin D'ye dönüşür. Daha fazla miktarda güneşe maruz kalınması durumunda, oluşan vitamin D kalselik aktivitesi olmayan lumisterol ve taçisterol gibi ürünlere yıkılır ya da tekrar 7-dehidrokolesterol'e çevrilir (44). Burada melanin de önemli bir görev görmektedir. Melanin deride gerçekleşen vitamin D3 dönüşümünün etkinliğini azaltması nedeniyle,

deri pigmentasyonu artmış olan bireylerin daha çok güneşe maruz kalmaları gerekmektedir (45).

Vitamin D ve metabolitleri, dolaşımında bu moleküllere afinitesi çok yüksek olan ve yapı olarak albümine çok benzeyen vitamin D bağlayıcı proteine bağlı olarak bulunur. Deride sentezlenen vitamin D, oral alınan vitamin D'ye göre dolaşımında 2-3 kat daha uzun süre kalabilir. Bunun nedeni oral alınan vitamin D'nin şilomikronlar aracılığıyla önce lenfatik sisteme daha sonra venöz sisteme katılması ve vitamin D bağlayıcı proteine %60 oranında bağlanması nedeniyle, geriye kalan lipoproteine bağlı kısmın hızla dolaşımdan temizlenmesidir. Deride sentezlenen vitamin D ise vitamin D bağlayıcı proteine yaklaşık %100 oranında bağlanır (46).

Vitamin D<sub>2</sub> ve D<sub>3</sub>, vitamin D bağlayıcı protein aracılığıyla karaciğere taşındıktan sonra, 25  $\alpha$ -hidroksilaz enzimi tarafından sırasıyla 25-hidroksivitamin D<sub>2</sub> ve 25-hidroksivitamin D<sub>3</sub>'e [25(OH)D, kalsidiol] metabolize edilir. Daha sonra 25(OH)D başta böbrekler ve plasenta olmak üzere bazı dokularda 1 $\alpha$ -hidroksilaz (CYP27B1) aracılığıyla aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D<sub>2</sub> ve D<sub>3</sub>'e [1,25(OH)D kalsitriol] dönüştürülür. 1,25(OH)D hücreye girdikten sonra, steroid ve tiroit hormon reseptörlerine dizilim benzerliği gösteren, nükleer reseptör ailesinin bir üyesi olan vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanır. Oluşan kompleks, retinoid reseptör X ile bir heterodimer oluşturduktan sonra, ilgili gen üzerindeki vitamin D duyarlı elemanlara bağlanarak gen ifadesini düzenler.

Bu etkileşimin, kalsiyum ve fosfor metabolizması ve kemik sağlığı üzerine olan etkileri kadar; immün fonksiyonlar, hücre proliferasyonu, farklılaşması ve apoptozu gibi moleküler düzeyde başka birçok etkisi olduğu ve aralarında otoimmün ve enfeksiyöz hastalıklar, maligniteler, diyabet, hipertansiyon, şizofreni ve multiple skleroz gibi hastalıkların bulunduğu birçok hastalığın patogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir (47-49). Kalsitriol, bir sitokrom p450 enzimi olan 24-hidroksilaz (CYP24A1) enzimini

uyararak, vitamin D yıkım ürünü olan biyolojik olarak inaktif 24,25(OH)D yapımını artırırken, 1 $\alpha$ -hidroksilaz enzimini baskılar ve böylece kendi yapımını azaltır.

### 2.2.2. Vitamin D Eksikliği

Vitamin D eksikliği olarak tanımlanabilecek, serum vitamin D düzeyinin hangi aralıklarda olduğu tartışmalı bir konudur ve özellikle çocukluk yaş grubunda, bu konuda yapılmış fazla sayıda çalışma yoktur. Vitamin D eksikliğinin gösterilmesinde; 2-3 hafta kadar olan uzun yarılanma ömrü, dolaşımında fazla miktarda bulunması, depo görevi görmesi ve başka etkenlerle etkileşiminin az olması nedeniyle, genellikle 25(OH)D ölçümü yapılır. 25(OH)D; diyetle alınan, güneşin etkisiyle sentezlenen ve adipoz dokuda depolandıktan sonra karaciğerde dönüştürülen toplam vitamin D düzeyini yansıtması nedeniyle, vitamin D düzeyinin değerlendirilmesinde en iyi belirteçtir (50).

Öte yandan vitamin D eksikliğinde, serum 25(OH)D düzeyi düşükken; 1,25(OH)D düşük, normal ya da yüksek olabileceği için, 1,25(OH)D iyi bir belirteç değildir. Bunun nedeni normalde vücutta dolaşım halinde bulunan 1,25(OH)D'nin, 25(OH)D'ye göre 100-1000 kat daha düşük seviyelerde olması ve az miktarda 25(OH)D'nin bile yeterli miktarda 1,25(OH)D oluşturabilmesidir. Vitamin D eksikliğindeki hipokalsemiye ikincil gelişen hiperparatiroidi nedeniyle, doku 1 $\alpha$ -hidroksilaz enziminin aktive olması sonucu 1,25(OH)D seviyesi yüksek de bulunabilir. Sadece ağır vitamin D eksikliğinde 1,25(OH)D seviyesi düşer (40).

Her ne kadar 25(OH)D, vitamin D eksikliğinin gösterilmesinde en iyi belirteç olsa da; ölçümünde kullanılan yöntemlerle ilgili problemler, vitamin D eksikliği ya da yetersizliğinin doğru şekilde belirlenebilmesini güçleştirmektedir. Bunun için radyoimmünolojik yöntemler, ardışık kütle spektroskopisi ve yüksek performanslı sıvı kromatografisi ("high-performance liquid chromatography", HPLC) gibi çok sayıda yöntem bulunmaktadır. Farklı yöntemlerle ölçülen düzeyler arasında ve laboratuvarlar arasında oluşan farklılıklar, doğrulukları konusunda şüphe yaratmaktadır. Bu yöntemler

içerisinde hem vitamin D2'yi hem de vitamin D3'ü ayırt edebilmesi nedeniyle, HPLC altın standart yöntem olarak belirtilmiştir; ancak uzun zamanda sonuç vermesi, klinik olarak uygulama güçlüğü ve her yerde bulunmaması dezavantajlarıdır (51,52). 25 (OH) D seviyelerinin mevsim, yaşanılan enlem, güneş etkisi ve besinsel alım gibi dış etmenlerle değişim göstermesi de ölçüm güçlüğüne neden olan diğer problemlerdir.

Vitamin D eksikliği, Amerikan Pediatri Akademisi ("American Academy of Pediatrics", AAP) ve "National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative" (KDOQI) yönergelerine göre 15 ng/ml altındaki 25(OH)D düzeyleri olarak tanımlanmaktadır. Endokrin Topluluğuna ("Endocrine Society", ES) göre ise 20 ng/ml'den düşük serum 25(OH)D düzeyleri eksiklik olarak kabul edilmektedir; ancak toplumun sadece %3'lük kesiminin vitamin D düzeylerinin bu seviye üzerinde olması ve belirlenen değerin bilimsel verilere yeterince dayanmaması eleştiri konusu olmuştur (53). Vitamin D eksikliği sıklıkla kas güçsüzlüğü, kemik ağrısı ya da artmış kırık riski gibi bulguları nedeniyle klinik olarak daha kolay tanımlanabilmektedir. Öte yandan bir grup hastada vitamin D düzeyi düşük olmasına rağmen, eksiklik düzeyinde değildir ve çoğu zaman vitamin D eksikliğini düşündürecek bir klinik bulgu eşlik etmemektedir. Bu durum vitamin D yetersizliği olarak tanımlanmıştır.

Son yıllarda vitamin D yetersizliğinin sağlık üzerine etkisine, özellikle de mineral metabolizması dışı etkilerine yönelik çok sayıda çalışma yürütülmüştür. AAP tarafından çocukluk yaş grubunda 20 ng/ml altındaki 25(OH)D düzeyleri, vitamin D yetersizliği olarak tanımlanır. Bu düzey ES ve KDOQI yönergelerine göre 30 ng/ml altı olarak tanımlanmıştır. Erişkinlerde ise 10 ng/ml altı eksiklikken, 10-30 ng/ml arası yetersizlik olarak kabul görmektedir (40,49,54,55) . Vitamin D sınıflaması Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 2.2. 25-hidroksivitamin D seviyelerine göre vitamin D durumunun sınıflaması (Lee JY, 2013)**

| Vitamin D Durumu     | 25(OH)D Seviyeleri (ng/ml ) |       |       |                  |
|----------------------|-----------------------------|-------|-------|------------------|
|                      | AAP,<br>IOM                 | ES    | KDOQI | Erişkin,<br>NEJM |
| <b>Ağır Eksiklik</b> | ≤ 5                         | -     | < 5   | -                |
| <b>Eksiklik</b>      | ≤ 15                        | ≤20   | 5-15  | < 20             |
| <b>Yetersizlik</b>   | 15-20                       | 21-30 | 16-30 | 20-30            |
| <b>Yeterlilik</b>    | 20-100                      | 31-60 | >30   | 31-60            |
| <b>Fazlalık</b>      | > 100                       | -     | -     | -                |
| <b>İntoksikasyon</b> | > 375                       | -     | -     | > 150            |

\*AAP: “American Academy of Pediatrics”, Amerikan Pediatri Akademisi; IOM: “Institute of Medicine”; ES: “Endocrine Society”, KDOQI: “National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative”; NEJM: “New England Journal of Medicine”

Vitamin D eksikliğine yol açabilecek çok fazla etken vardır. Bunların başında besinler ile alımın azalması yer almaktadır. Ultraviyole B ışınları aracılı kütanöz vitamin D sentezini azaltan etkenler arasında yaşanan enlem ve yükseklik, mevsim, hava kirliliği, güneş koruyucu kullanma, deri pigmentasyonu, yaşlanma gibi nedenler bulunmaktadır. Kültürel özellikler ya da kanser korkusu nedeniyle güneşe yeterince maruz kalmayan kişiler, vitamin D eksikliği için adaydır. Gelişmiş ülkelerde bile güneş koruyucu kullanma, aşırı giyinme ya da dışarıda az zaman geçirme, kış mevsiminde olma ya da vitamin D içeren gıdalardan az beslenme (vegan diyet) gibi etkenler nedeniyle vitamin D eksikliği görülmeye devam etmektedir. Besinsel eksikliğin dışında vitamin D, emilim bozuklukları, karaciğerde hidroksilasyon yetersizliği ya da bazı ilaçlar tarafından sitokrom p450 sisteminin uyarılmasıyla gelişen artmış yıkım nedeniyle de eksik olabilir (40,45).

Vitamin D eksikliğinin ön plana çıktığı dönemlerden biri de, kemik metabolizmasında meydana gelen hızlanma sonucu ihtiyacın artması nedeniyle ergenlik



dönemidir. Ergenler arasında vitamin D eksikliğinin görölme sıklığı ve vitamin D düzeyine etki eden etmenler konusunda yapılmış az sayıda çalışma vardır. Dong ve ark. (56) tarafından Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılmış bir çalışmaya göre 14-18 yaşlar arasındaki 559 ergen (%49 kız) incelenmiş ve yetersizlik olarak kabul edilen vitamin D düzeyi 30 ng/mL altında olanların oranı %56,4, eksiklik olarak kabul edilen vitamin D düzeyi 20 ng/mL altındakilerin oranı %28,8 olarak bulunmuştur. Vitamin D eksikliğinin siyah ırkta ve obezitesi olan ergenlerde daha fazla olduğu, fiziksel aktiviteyle ise ters orantılı olduğu gösterilmiştir. Yine ABD'de Gordon ve ark. (57) tarafından yapılan benzer bir çalışmaya 307 ergen dahil edilmiş ve 15 ng/mL altındaki vitamin D düzeyi oranı %24,1, 20 ng/mL altındaki vitamin D düzeyi oranı ise %42,0 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada vitamin D eksikliğini etkileyen etmenler mevsim, cinsiyet ve etnik grup olarak saptanmıştır.

### **2.2.3. Vitamin D'nin Meme Epitel Dokusundaki Selüler ve Moleküler Etkileri**

Vitamin D'nin biyolojik işlevlerde görev aldığı hedef organlarından biri de meme bezidir. Vitamin D'nin meme dokusundaki etkileri incelendiğinde, epitel dokuda proliferasyon, farklılaşma ve apoptozis düzenleyicisi olarak görev yaptığı görölmektedir. Bu sayede vitamin D, meme bezinin çeşitli hormonların etkisi altında gelişim gösterdiği dönemlerde, kontrolsüz proliferasyonu ve farklılaşmayı engellemek için büyümeyi durdurucu ve düzenleyici yönde etki etmektedir. Vitamin D'nin düzenlenmesi puberte, gebelik ve involüsyon dönemlerindeki meme dokusunun uygun glandüler gelişimi için gereklidir (6,58-61).

Vitamin D'nin meme dokusundaki etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için, meme dokusundaki fizyolojisi hakkında da bilgi sahibi olmak gerekir. Vitamin D'nin dolaşımdaki temel formu olan 25(OH)D, meme dokusu tarafından eksprese edilen "megalin" ve "cubilin" proteinleri tarafından endositoz ile hücre içine alınır. Normal meme dokusundaki epitel hücreler, fizyolojik dozlarda 25(OH)D<sub>3</sub> ile karşılaştıklarında, mitokondriyel bir enzim olan CYP27B1'i sentezleyerek, aktif metabolit olan

1,25(OH)D'nin oluşmasını sağlar. 1,25(OH)D ise etkilerini VDR'ye bağlanarak gösterir (62). VDR, vitamin D sinyal yolağında çok önemli bir yere sahiptir. VDR gen ifadesi meme dokusu tarafından da dinamik olarak gerçekleştirilmekte ve VDR, epitelyal ve stromal bileşenleri içerecek şekilde meme bezinde birçok mikroçevrede görev almaktadır (61).

VDR'nin meme dokusunun normal gelişimi üzerindeki etkileri hakkında az sayıda çalışma bulunmakla birlikte, bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar oldukça aydınlatıcıdır. VDR'nin meme bezi gelişimi sırasında negatif büyüme düzenleyicisi görevi gördüğü ve 1,25(OH)D gibi VDR agonistlerinin, östrojen ilişkili duktal proliferasyonu, duktal dallanmayı ve neoplazm öncülü lezyonların gelişimini engellediği gösterilmiştir. *VDR*/*VDR*<sup>-</sup> farelerde, puberte ve gebelik döneminde meme bezlerinin gelişim hızında artış ve laktasyon sonrası dönemdeki involüsyon hızında ise azalma saptanmıştır. Yine benzer şekilde VDR agonistlerinin, meme stromal ve epitelyal hücrelerinin proliferasyonlarını düzenleyerek sağkalımlarına etki ettiği ve meme kanseri gelişimini engelleyici yönde etkilerinin olduğu hayvan deneyleriyle gösterilmiştir. Bu bulgulardan yola çıkılarak, VDR'nin meme dokusu üzerinde proliferasyon, farklılaşma ve apoptozisi düzenleyici etkileri olduğu anlaşılmıştır (6,60,61).

Welsh ve ark.nın yaptığı bir çalışmada (63); 12, 14 ve 16 aylık *VDR*/*VDR*<sup>-</sup> ve *VDR*/*VDR*<sup>+</sup> tipteki fareler, VDR'nin yaşlanmakta olan meme bezindeki etkilerinin değerlendirilebilmesi için; epitel ve stromal dokulardaki değişiklikler, steroid hormon seviyeleri ve sinyal yolları açısından karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada VDR yokluğunun, puberte ve laktasyon döneminde dallanmayı artırırken; yaşla birlikte beklenenin aksine yağ dokusunda atrofiye, epitelyal duktal dallanmada dejenerasyona ve kronik enflamasyona yol açtığı gösterilmiştir. Sorumlu tutulan mekanizma, apoptotik sinyal yollarının aktivasyonu ve enerji harcanmasının artması sonucu yaşlanmanın hızlanması ve yaşla birlikte gelişen östrojen eksikliğinin meme bezinde atrofik değişikliklere yol açmasıdır. Meme bezinde östrojen ve progesteron reseptörlerinin ifadesinde değişiklik meydana gelmemiş; ancak yaşlanmayla birlikte overyen

yetmezliğe bağlı serum 17 beta östrodiol seviyeleri, pubertal dönemdeki hem VDR'si olan ve hem de olmayan farelere göre belirgin azalmıştır. Bu çalışma sonucunda, VDR'nin memenin gelişim gösterdiği dönemlerdeki büyümeyi baskılayıcı etkilerine ek olarak, glandüler homestazi korumada farklı mekanizmalar üzerinden tüm yaş dönemlerinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (63).

VDR'nin meme bezi üzerindeki bu etkileri serum kalsiyum düzeyinden ve kalsiyum metabolizması üzerindeki endokrinolojik kontrolden bağımsız bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda hipokalsemi sağlandıktan sonra, beslenme ile serum kalsiyum seviyeleri normale dönen farelerin meme bezinde bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir (61,64).

VDR sinyal yolağının bir diğer etkisi ise enflamasyonun düzenlenmesi ve kontrol altına alınmasıdır. *VDR* -/- fareler üzerinde yapılan çalışmalardan, VDR'nin T-lenfosit ve sitokin profilinde ve antikor cevabının düzenlenmesinde etkili olduğu yönünde bilgiler edinilmiştir (65,66). Welsh ve ark. (63), *VDR* -/- farelerin meme bezlerinin mikroskopik incelemesinde, çok sayıda "dens" lezyon saptamıştır. Bu lezyonların hematoksilen-eozin ile boyanması, ön planda kronik enflamasyonu düşündürülen enflamatuar hücre infiltrasyonunu göstermiştir.

Yapılan çalışmalarda pubertal meme gelişimi sırasında insan meme epitel hücrelerinde ve stromasında VDR ve 1 $\alpha$ -hidroksilaz enziminin varlığı gösterilmiştir (61,67,68). 25(OH)D'nin insan memesinde adipoz dokuda depolanıyor olması, adipoz dokunun 1,25(OH)D dönüşümü üzerinde etkili olduğunu ve meme epitel hücre büyümesi ve farklılaşmasının kontrolünde görev aldığını düşündürmüştür. Ching ve ark tarafından, meme küçültme ameliyatı sonrasında elde edilen meme dokularından üretilen adipositler ve *VDR* +/+ ve *VDR* -/- tipteki fareler üzerinde yapılan bir çalışmada; hormon uyarısı altında adipoz dokunun da VDR ve 1-alfa hidroksilaz sentezlediği ve 25(OH)D'yi aktif hale dönüştürerek, VDR aracılı epitelyal hücre proliferasyonunun kontrolüne katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Adipoz dokunun aynı

zamanda, otokrin ve parakrin sinyal yolları aracılığıyla VDR- 1,25(OH)D tarafından uyarılan bir hedef gen olan 24-hidroksilaz (CYP24A1) aktivasyonuna neden olduğu saptanmıştır. Meme adipoz dokusunun, VDR sinyal yolağı üzerinden gen ifadesini düzenleyerek, 1,25(OH)D aracılı meme duktal epitelinin büyümesinin düzenlenmesinde baskılayıcı yönde görev aldığı anlaşılmıştır (69).

### **2.3. Vitamin D ve Jinekomasti**

Proliferasyon, farklılaşma ve apoptozisi düzenleyici etkilerin özellikle puberte döneminde gözlenmesi, vitamin D eksikliğinin yukarıda anlatılan mekanizmalar üzerinden pubertal jinekomastinin fizyopatolojisinde sorumlu olabileceğini düşündürmektedir.

Jinekomasti gelişiminde temel olarak proliferasyonu uyarıcı ve durduran hormonlar arasındaki dengenin bozulması sorumlu tutulsa da, pubertal jinekomastinin fizyopatolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Meme bezinin gelişimi, temel olarak puberte döneminde bezin ileri derecede duktal uzama ve dallanma göstermesiyle gerçekleşir. Gelişmekte olan bezin epitelyal ve stromal bileşenlerine ait sinyal yolları arasındaki etkileşim, meme dokusu morfogenezi olarak da adlandırılabilir. Bu süreçte görev aldığı bilinen majör pubertal hormonlar duktal uzamayı sağlayan östrojen ve dallanmayı kontrol eden progesterondur. Son birkaç yılda başka steroid hormonların, peptid yapıdaki büyüme faktörlerinin ve reseptörlerin de meme bezi gelişimde görevli olduğu saptanmıştır. Vitamin D ve ligandı olduğu VDR'nin farklılaşma, apoptozis ve hücre siklusu üzerindeki etkileri bilinmektedir ve gelişmekte olan bezdeki endokrin sistemle olan ilişkisi hakkında çalışmalar yapılmaktadır (5,58-60,68,70,71).

Vitamin D'nin metabolizması üzerinde östrojen ve androjenik hormonların etkileri incelendiğinde, bu konuda yapılmış fazla sayıda çalışma bulunmamakla beraber, 25(OH)D sinyal yollarının meme bezinde östrojen ve progesteron reseptör metabolizmasının düzenlenmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Bu etkinin daha

çok CYP27B1 aktivitesi üzerine olduğu ve östrojen ve progesteronun büyümeyi uyarıcı etkisini engellediği düşünülmektedir(6,61) .

Stoica ve ark. (72) 1999'da, 1,25(OH)D'nin in vitro meme kanseri hücrelerinde, östrojen reseptörünün ifadesini azalttığını göstermişlerdir. Swami ve ark. (73) ise, 2000'de yayınlanan çalışmalarında, 1,25(OH)D'nin meme kanseri hücrelerinde östrojen reseptörüne ek olarak, progesteron reseptörlerinin ifadesini de azalttığını göstermişlerdir. Zinser ve ark. (61), pubertede normal meme bezinin gelişmesinin düzenlenmesinde vitamin D sinyal yollarının etkisini değerlendirmiştir. Meme gelişiminin değişik dönemlerdeki fareler üzerinde yapılan bu çalışmada, *VDR*-/*VDR*- farelerin kontrol grubuna göre hem in vivo ortamda hem de organ kültürlerinde, çok daha fazla miktarda duktal uzama ve dallanma gösterdikleri saptanmıştır. Benzer şekilde 1,25(OH)D yokluğunda, hem *VDR*-/*VDR*- hem de kontrol grubundaki farelerin organ kültürlerinde, 1,25(OH)D'ye maruz bırakılanlara göre çok daha fazla miktarda lateral dallanma ve alveolar tomurcuklanma gözlenmiştir. Bu çalışmada meme bezlerinin histopatolojik incelemelerinden ve organ kültürlerinden elde edilen veriler, 1,25(OH)D'nin *VDR* aracılığıyla meme bezi gelişiminde doğrudan etkisi olduğunu ve *VDR* yokluğunda, meme dokusunun östrojen ve progesteron gibi eksojen hormonlara artan yanıtını göstermiştir. Tüm bu bulgular, vitamin D ve *VDR* arasındaki ilişkinin meme gelişimindeki önemini göstermektedir.

Jinekomasti patofizyolojisinde proliferasyonu uyarıcı ve durdurucu hormonlar arasındaki dengenin bozulması sonucu meme dokusunun glandüler ve stromal bileşenlerinin fazla miktarda çoğalma göstermesi yer almaktadır. 1,25(OH)D'nin *VDR* aracılığıyla meme bezinin pubertal gelişiminde büyümeyi durdurucu yönde etki ettiği düşünüldüğünde, vitamin D eksikliğinin jinekomasti nedenlerinden biri olabileceği hipotezi kurulabilir.

Literatüre bakıldığında, vitamin D'nin jinekomasti gelişimine etkisi ya da tedavisindeki yerine yönelik bir çalışma saptanmamıştır. Ancak farelerde yapılan ve

yukarıda ayrıntılı olarak anlatılan çalışmalar, vitamin D'nin insan meme dokusunun normal gelişimine de önemli etkilerinin olduğunu düşündürmektedir. Vitamin D endokrinolojik yolağının, meme epitel dokusunda proliferasyon, farklılaşma, apoptozis düzenleyici etkileri ve östrojen, progesteron gibi hormonlara karşı meme dokusunun cevabını düzenlediği düşünülerek, bu çalışmada pubertal jinekomasti nedeniyle başvuran ergenlerde serum vitamin D düzeylerinin ölçülerek, vitamin D eksikliğinin jinekomasti gelişimine etkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

### 3. OLGULAR VE YÖNTEM

#### 3.1. Olgu Grubu

Bu çalışma, Ekim 2013- Mart 2014 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Ergen Sağlığı Bilim Dalı'nda yapılmıştır. Bölümümüze pubertal jinekomasti nedeniyle başvuran ya da fizik muayenesinde pubertal jinekomasti saptanan 11 ile 17 yaşlar arasındaki 50 ergen ve 54 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir.

Hem pubertal jinekomasti, hem de kontrol grubundaki tüm ergenlerden ve ailelerinden bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Bu çalışma için GO 13/506 kayıt numarası ile Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Bu çalışma 014 T01 101 001 proje numarasıyla Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

#### Çalışmaya dahil edilme koşulları:

- Disk çapı 0,5 cm ve üzerinde pubertal jinekomastisi olan,
- Sağlıklı olan,
- 11-18 yaş arasındaki,
- Ergenlik gelişimi başlamış (Marshall Tanner evre II-V) ergenler

#### Çalışmaya dahil edilmeme koşulları:

- Sistemik kronik, endokrinolojik, genetik ya da onkolojik hastalığı olan,
- Ergenlik gelişimi başlamamış,
- Düzenli ilaç kullanımı ya da eksojen östrojen maruziyeti olan,
- Madde kullanımı ya da madde kullanım öyküsü olan ergenler

Her iki gruptaki ergenlerin vücut ağırlığı ve boyları ölçülerek kaydedilmiştir. Vücut ağırlığının (kg), boyun karesine (m<sup>2</sup>) bölünmesiyle beden kitle indeksleri (BKİ) hesaplanmıştır. Yaşa göre BKİ değerleri 95. persentil üzerinde olan ergenler obez olarak

kabul edilmiştir (74). Ayrıntılı sistemik fizik muayeneleri ve Marshall-Tanner yöntemine göre pubertal evrelemeleri yapılmıştır. Prader orşidometresi kullanılarak testis hacimleri ölçülmüştür. Daha objektif ölçüm yapılabilmesi adına, pubertal jinekomastisi olan ergenlerin jinekomasti disk boyutları aynı kişi tarafından hem vertikal hem de horizontal düzlemde ölçülerek kaydedilmiştir. Bu ölçümler sonucunda 0,5-1 cm arası evre I (hafif hipertrofi), 1-3 cm arası evre II (orta dereceli hipertrofi ) ve 3 cm'nin üzeri evre III (ileri hipertrofi) olarak kabul edilmiştir. Disk çaplarına göre evrelendirme yapılırken iki taraflı tutulum varsa, her ikisinin de çapları ölçüldükten sonra en büyük çapa göre karar verilmiştir.

Jinekomasti disk çapı 2 cm üzerinde olan ergenlerde ve çapı 2 cm altında olduğu halde öykü ve fizik muayene ile patolojik ve pubertal jinekomasti ayrımının yapılamadığı durumlarda; serum östrojen, total testosteron, SHBG, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-SO<sub>4</sub>),  $\beta$ -HCG, folikül stimüle edici hormon (FSH), LH, prolaktin, tiroit stimüle edici hormon (TSH) ve serbest tiroksin düzeylerine (sT<sub>4</sub>) bakılmıştır. Bu değerlendirmeler sonucu herhangi bir patoloji saptanması durumunda, hastalar gerekli tedavi başlanarak izleme alınmış ve çalışma dışı bırakılmıştır.

Her iki gruptaki ergenlerle “HEEADSSS” [Akronim; **H**ome (ev), **E**ducation/Employment (Eğitim/İş), **E**ating (Yeme tutumu), **A**ctivities (akranlarla aktivite), **D**rugs (Madde kullanımı), **S**exuality (Cinsellik), **S**uicide/depression (İntihar ve depresyon) ve **S**afety (güvenlik)] psikososyal görüşmesi yapılmış ve madde kullanımı ya da yeme tutum bozuklukları gibi sonuçlara etki edebilecek etmenler açısından risk taşımamalarına dikkat edilmiştir (75).

### 3.2. Vitamin D Ölçümü ve Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen pubertal jinekomastili ve sağlıklı ergenlerde, vitamin D düzeyinin belirlenmesinde 25-hidroksivitamin D düzeyleri ölçülmüştür. Vitamin D'nin



serum düzeyine etki edebilecek diğer etmenleri en aza indirgeyebilmek için, tüm ölçümler yaşanan bölge için mevsimsel olarak güneşin etkisinin benzer derecelerde seyrettiği Ekim-Mart ayları arasında yapılmıştır.

Tüm örnekler Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Klinik Patoloji Laboratuvarında Shimadzu Prominence marka HPLC cihazında çalışılmıştır. Buz içerisindeki EDTA'lı tüplere alınan venöz kan örnekleri, alındıktan en geç iki saat içerisinde 4000 g'de 4 dakika santrifüj edilerek plazmalarına ayrıştırılmıştır. Plazma örnekleri -80° C'de en fazla 24 saat depolanmıştır. Plazma örneklerinden ayrılan 400 µl, isopropranol-metanol karışımıyla deproteinize edildikten sonra presipite etme işlemi uygulanmıştır. Örnekler 2-8° C'de 15 dakika bekletildikten sonra 12000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilmiştir. Ayrılan 50 µl cihaz tarafından 264 nm dalga boyunda U.V detektörde okunmuştur. Bu analiz yöntemi için "intra-assay" varyasyon katsayısı 22,6 ng/ml altındaki ölçümler için %2,6, 41,9 ng/ml altındaki ölçümler için %1,5 olarak belirlenmiştir. "Inter-assay" varyasyon katsayısı ise 21,6 ng/ml altındaki ölçümler için %4,0, 42,2 ng/ml altındaki ölçümler için %3,6 olarak belirlenmiştir (76,77).

Çalışmaya katılan ergenlerin vitamin D düzeylerinin sınıflandırılmasında, Amerikan Pediatri Akademisinin yönergelerinden yararlanılmıştır. Bu yönergeye göre 5 ng/mL altı ağır eksiklik, 5-15 ng/mL arası hafif-orta eksiklik, 15-20 ng/mL arası yetersizlik ve 20 ng/mL üzerindeki değerler yeterli vitamin D düzeyi olarak belirtilmiştir (40).

### **3.3.Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi**

Pubertal jinekomastisi olan ergen grubu ve sağlıklı kontroller, 25(OH)D serum düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Ayrıca elde edilen sonuçların; jinekomasti boyutları, jinekomasti yakınmasının başlama zamanı, jinekomasti disk çapları ve puberte evresi ile ilişkileri değerlendirilmiştir.

Verilerin tümü bilgisayar ortamına kaydedildikten sonra, istatistiksel değerlendirme SPSS ‘Statistical Package for Social Sciences’ (SPSS Inc. Chicago IL) v21 programı kullanılarak yapılmıştır. Verilerin yorumlanmasında, her iki grup arasındaki nonparametrik benzerliklerin karşılaştırılması için “student” t test; pubertal jinekomasti ve vitamin D eksikliği arasındaki ilişkinin ve bu ilişki üzerinde etkili olabilecek diğer etmenlerin etkisinin değerlendirilebilmesi için ki-kare testi, Mann-Whitney U testi ve tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılmıştır. FSH, LH, östrodiol, testosteron, DHEAS, SHBG, prolaktin, TSH, sT4 değerleriyle ve jinekomasti süresiyle pubertal jinekomastili ergenlerin vitamin D düzeyi arasında bir ilişki olup olmadığına Spearman korelasyon analizi ile bakılmıştır. Vitamin D düzeyi sınıflamasına göre pubertal jinekomastili ergenlerin kendi içlerinde ve kontrol grubuyla aralarında farklılık olup olmadığının değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizinden yararlanılmıştır. 0,05’den küçük p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Çalışma ve Kontrol Gruplarına Ait Özellikler

Çalışmaya 50 pubertal jinekomasti olgusu ve 54 sağlıklı ergen katılmıştır. Pubertal jinekomasti grubundaki ergenlerin yaş ortalaması  $13,8 \pm 1,6$  (min- maks: 11,0-17,3) yıl, kontrol grubunun ise  $13,8 \pm 1,8$  (min- maks: 11,0-17,5) yıl olarak bulunmuştur. Yaş, vücut ağırlığı, boy, BKİ ve pubik kıllanma evresi parametreleri açısından iki grup arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.1 ve 4.2).

**Tablo 4.1. Pubertal jinekomastisi olan ergenler ve sağlıklı ergenlerin yaş ve antropometrik özellikler açısından karşılaştırılması**

|                      | Yaş (yıl)      | Vücut Ağırlığı (kg) | Boy (cm)       | BKİ (kg/m <sup>2</sup> ) |
|----------------------|----------------|---------------------|----------------|--------------------------|
| <b>Çalışma Grubu</b> |                |                     |                |                          |
| <b>ortalama±sd</b>   | $13,8 \pm 1,6$ | $57,0 \pm 14,3$     | $162 \pm 10,7$ | $21,4 \pm 3,5$           |
| <b>(min- maks)</b>   | (11,0-17,3)    | (32-89)             | (142-193)      | (14,8-28,3)              |
| <b>Kontrol Grubu</b> |                |                     |                |                          |
| <b>ortalama±sd</b>   | $13,8 \pm 1,8$ | $56,8 \pm 18,1$     | $162 \pm 13,8$ | $21,2 \pm 4,5$           |
| <b>(min- maks)</b>   | (11,0-17,5)    | (29-111)            | (131-186)      | (14,8-35,8)              |

**Tablo 4.2. Pubik kıllanma evresinin çalışma ve kontrol grupları içerisindeki dağılımı**

| Pubik kıllanma evresi | Jinekomasti n (%) | Kontrol n (%) | Total n (%) |
|-----------------------|-------------------|---------------|-------------|
| 2                     | 15 (30)           | 15 (28)       | 30 (29)     |
| 3                     | 15 (30)           | 13 (24)       | 28 (27)     |
| 4                     | 14 (28)           | 16 (30)       | 30 (29)     |
| 5                     | 6 (12)            | 10 (18)       | 16 (15)     |

Çalışmaya katılan ergenlerin 34'ünde (%68) jinekomasti çift taraflıyken, 16 (%32) ergende tek taraflı jinekomasti saptanmıştır. Tek taraflı jinekomastisi olanların %69'unda jinekomasti sağ taraftayken, %31'inde sol tarafta saptanmıştır. Pubertal jinekomasti disk boyutlarına göre, ergenlerin %30'u evre I, %38'i evre II ve % 32'si evre III olarak bulunmuştur.

Pubertal jinekomastisi olan ergenlerin pubik kıllanma evrelerine bakıldığında, evre 2 ve 3'ün %30'luk oranlarla en ön sırada oldukları görülmektedir. Evre 4 ise % 28'lik oranıyla oldukça benzer bir dağılıma sahiptir (Tablo 4.2). Çalışmaya katılan ergenlerin testiküler hacim dağılımlarının da her iki grup arasında benzer olduğu bulunmuştur (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3. Çalışma ve kontrol gruplarında testis hacimlerinin dağılımı**

|                            | Testis Hacimleri (ml ) |           |           |           |
|----------------------------|------------------------|-----------|-----------|-----------|
|                            | 4-5                    | 8-10      | 12-15     | 20-25     |
| <b>Çalışma grubu n (%)</b> | 4 (8,0)                | 9 (18,0)  | 17 (34,0) | 20 (40,0) |
| <b>Kontrol grubu n (%)</b> | 4 (7,4)                | 12 (22,2) | 18 (33,4) | 20 (37,0) |

Tüm ergenler içerisinde obezite (BKİ) görülme sıklığı %8,6 olarak bulunmuştur. Bu oran jinekomastisi olan ergenlerde %6, sağlıklı kontrollerde ise %11,1 olarak bulunmuştur. İki grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,354$ ). Obezitesi olmayanların vitamin D düzeyleri ortalama  $14,80 \pm 6,50$  (5,0-33,2) ng/ml, obezitesi olanların ise vitamin D düzeyleri ortalama  $12,23 \pm 5,32$  (5,9-20,1) ng/ml olarak bulunmuştur. Obezitesi olanların vitamin D düzeyi daha düşük bulunmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p= 0,195$ ).

Pubertal jinekomasti disk çapı 2 cm'nin üzerinde olan 26 ergende ve disk çapı 2 cm'nin altında olduğu halde pubertesinin çok yeni başlamış olması nedeniyle patolojik nedenlerin dışlanamadığı 2 ergende, hormonal değerlendirmeler de yapılmıştır. Hepsinde, bakılan  $\beta$ -HCG değerlerinin 0,5 mIU/ml altında olduğu saptanmıştır. Bu ergenlerde bakılan FSH, LH, östrodiol, testosteron, DHEAS, SHBG, prolaktin, TSH, sT4 değerleri normal sınırlarda bulunmuştur (Tablo 4.4. ve 4.5). Erkeklerde normal östrodiol seviyeleri 60 pg/ml altı olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda bakılan tüm östrodiol değerleri normal sınırlardadır; ancak 20 pg/ml altındaki değerler bu şekilde rapor edilmiş ve laboratuvar tarafından kantitatif olarak analiz edilmemiştir. Bu çalışmada östrodiol değeri 20 pg/ml altında olan ergenlerin oranı %76 olarak hesaplanmıştır. Geriye kalan 6 ergenin östrodiol değerlerinin ortalaması Tablo 4.4'de verilmiştir.

**Tablo 4.4. FSH, LH, E2 ve testosteron değerlerine ait veriler**

|                  | <b>FSH (n=28)</b><br>(1,2-19,3)<br>(mIU/ml) | <b>LH (n=28)</b><br>(1,2-8,6)<br>(mIU/ml) | <b>E2 (n=6)*</b><br>(20-60)<br>(pg/ml) | <b>Testosteron (n=28)</b><br>(10-572)<br>(ng/dl) |
|------------------|---|---|--|--|
| <b>Serum</b>     | 2,88 $\pm$ 1,74                             | 1,50 $\pm$ 1,14                           | 28,33 $\pm$ 10,25                      | 172,8 $\pm$ 154,3                                |
| <b>Değerleri</b> | (0,54-6,90)                                 | (0,2-3,74)                                | (20-46)                                | (10,0-585,4)                                     |

*FSH: Folikül stimüle edici hormon, LH: Lüteinize edici hormon, E2: Östrodiol*

*\* östrodiol değeri 20 pg/ml üstünde olan 6 ergenin östrodiol değerlerinin ortalaması*

**Tablo 4.5. DHEAS, Prolaktin, SHBG, TSH ve sT4 değerlerine ait veriler (n=28)**

|                  | <b>DHEAS</b><br>(20-555)<br>( $\mu$ g/dl) | <b>Prolaktin</b><br>(2,6-13,3)<br>(ng/ml) | <b>SHBG</b><br>(13,9-86,6)<br>(nmol/l) | <b>TSH</b><br>(0,34-5,6)<br>( $\mu$ IU/ml) | <b>sT4</b><br>(7,8-14,4)<br>(pmol/l) |
|------------------|---|---|--|--|--------------------------------------|
| <b>Serum</b>     | 144,3 $\pm$ 72,8                          | 8,5 $\pm$ 3,5                             | 30,6 $\pm$ 14,9                        | 2,26 $\pm$ 1,25                            | 12,9 $\pm$ 2,6                       |
| <b>Değerleri</b> | (44,4-369,9)                              | (3,3-14,5)                                | (11,0-67,0)                            | (0,46-4,84)                                | (9,0-18,5)                           |

*DHEAS: Dehidroepiandrosteron-sülfat, SHBG: "Sex hormon binding globülin", TSH: Tiroit stimüle edici hormon, sT4: Serbest tiroksin*

FSH, LH, östrodiol, testosteron, DHEAS, SHBG, prolaktin, TSH, sT4 değerleriyle, pubertal jinekomastili ergenlerin vitamin D düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığına bakılmıştır. Prolaktin seviyeleriyle vitamin D düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptanırken ( $p=0,03$ ); diğer hormonlar ve SHBG değerleri ile vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

#### 4.2. Pubetal Jinekomasti ve Vitamin D İlişkisinin Değerlendirilmesi

Pubertal jinekomasti grubunda ortalama vitamin D düzeyi  $14,03 \pm 6,38$  (5,0-32,5) ng/mL, kontrol grubunda ise  $15,19 \pm 6,49$  (5,0-33,2) ng/mL olarak saptanmıştır. Vitamin D düzeylerinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p=0,361$ ) (Tablo 4.6). Vitamin D değerlerinin dağılımına bakıldığında, bu dağılımın yeterince homojen olmadığı saptanmıştır. Bu nedenle medyan değerler hesaplanarak yapılan Mann-Whitney U analizinde de iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p=0,194$ ) (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6. Pubertal jinekomastisi olan ergenler ve sağlıklı kontrollerin vitamin D serum düzeyi açısından ortalama ve medyan değerlerinin karşılaştırılması**

| Vitamin                  | Vitamin D Serum Düzeyi [25(OH)D ng/mL] |                  |                  |
|--------------------------|--|------------------|------------------|
|                          | Çalışma Grubu                          | Kontrol Grubu    | Toplam           |
| <b>Değerlendirmesi</b>   |  |                  |                  |
| <b>Ortalama Değerler</b> | $14,03 \pm 6,38$                       | $15,19 \pm 6,49$ | $14,63 \pm 6,43$ |
| $\pm$ standart sapma     |  |                  |                  |
| <b>Medyan Değerler</b>   | 12,2                                   | 14,7             | 13,4             |
| (min-max)                | (5,0-32,5)                             | (5,0-33,2)       | (5,0-33,2)       |

Vitamin D düzeyi 5 ng/mL altında olan bir ölçüm olmadığı için, gruplar hafif-orta eksiklik, yetersizlik ve yeterlilik olmak üzere üçe ayrılmıştır. Çalışma ve kontrol

grupları arasında, vitamin D düzeylerine göre oluşturulan bu alt gruplara dağılım açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p=0,158$ ) (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7. Pubertal jinekomastisi olan ergenler ile sağlıklı ergenlerin vitamin D eksikliği sınıflaması açısından karşılaştırılması**

| <i>Vitamin D Düzeyi</i> | <b>Vaka Grubu</b> | <b>Kontrol Grubu</b> | <b>Toplam</b> |
|-------------------------|-------------------|----------------------|---------------|
| <i>Sınıflaması</i>      | <b>n (%)</b>      | <b>n (%)</b>         | <b>n (%)</b>  |
| <b>[25(OH)D ng/ml]</b>  |                   |                      |               |
| <b>Hafif-Orta Eksik</b> | 33 (66)           | 29 (53,7)            | 62 (59)       |
| <b>(5-14,9)</b>         |                   |                      |               |
| <b>Yetersiz</b>         | 7 (14)            | 16 (29,6)            | 23 (22)       |
| <b>(15-24,9)</b>        |                   |                      |               |
| <b>Yeterli</b>          | 10 (20)           | 9 (16,7)             | 19 (18)       |
| <b>(&gt;25)</b>         |                   |                      |               |

Bu çalışmada pubertal jinekomasti yakınmasının süresi ile vitamin D düzeylerinin ilişkisine de bakılmıştır. Yakınmanın başlamasından kliniğimize başvuru zamanına kadar geçen süre, ergenlerden ve ailelerinden alınan öyküye göre belirlenmiştir. Jinekomastisi muayene sırasında saptanan ( $n=5$ ) ya da yakınmasının başlama zamanını hatırlamayan ( $n=7$ ), toplam 12 ergen bu karşılaştırmanın dışında bırakılmıştır. Diğer olgularda ( $n=38$ ) jinekomasti yakınmasının başlangıcından kliniğimize başvuruya kadar geçen sürenin ortalaması 7,3 ay olarak hesaplanmıştır. Pubertal jinekomasti başvuru süresi ile vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $p=0,971$ ).

Literatürde belirtilen histopatolojik bulgulardaki değişim zamanı göz önünde bulundurularak, çalışma grubundaki ergenler pubertal jinekomasti yakınmasının başlama zamanı ile vitamin D ölçüm zamanı arasında altı ay varsa akut, altı aydan uzun zaman geçmişse kronik süreç olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Akut süreçte başvuran 26

ergenin ortalama vitamin D düzeyi  $13,18 \pm 5,60$  (5,0-27,1) ng/ml, kronik süreçte başvuran 12 ergenin ortalama vitamin D düzeyi  $15,13 \pm 6,68$  (7,5-29,5) ng/ml olarak bulunmuştur. Vitamin D düzeyleri açısından, akut ve kronik süreç grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p=0,354$ ).

Pubertal jinekomastili ergenler disk çapına göre üç alt gruba ayrılmıştır. Bu gruplar, vitamin D düzeyi açısından hem birbirleri ile hem de kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p=0,517$ ) (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8. Vitamin D düzeyi ile pubetal jinekomasti disk çapı arasındaki ilişki**

|                        | Vaka Grubu (n=50)              |                              |                                | Kontrol Grubu<br>(n=54) |
|------------------------|--------------------------------|------------------------------|--------------------------------|-------------------------|
|                        | Evre I<br>(0,5-1 cm)<br>(n=15) | Evre II<br>(1-3cm)<br>(n=19) | Evre III<br>( > 3cm)<br>(n=16) |                         |
| <b>Vitamin D</b>       | 13,14                          | 13,38                        | 14,75                          | 15,25                   |
| <b>düze yi (ng/ml)</b> | $\pm 3,65$                     | $\pm 6,12$                   | $\pm 7,17$                     | $\pm 6,52$              |

Son olarak obezite ve vitamin D eksikliği birlikteliğinin jinekomasti gelişimine etkisine bakılmıştır. Pubertal jinekomastili obez ergenlerle, kontrol grubundaki obez ergenler vitamin D düzeyi açısından karşılaştırıldığında; vitamin D düzeyleri sırasıyla  $13,63 \pm 5,82$  (8,8-20,1) ng/ml ve  $11,53 \pm 5,47$  (5,0-20,1) ng/ml olarak bulunmuş ve bu ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p=0,606$ ).



## 5. TARTIŞMA

Vitamin D, birçok hastalığın patogeneğinde rol oynadığı gösterilmiş ya da rolü olabileceği düşüncesiyle birçok araştırmanın içeriğinde yer almış, vücutta çok sayıda biyolojik aktivitede görev aldığı bilinen steroid yapıda bir hormondur. Vitamin D'nin metabolizması, fizyolojisi ve hastalıkların patogeneindeki yeri hakkında giderek artan miktarlarda bilgi edinilmektedir. Bu alanlar içerisinde ön plana çıkanlardan biri de vitamin D'nin meme dokusundaki düzenleyici etkileridir. Bu konuyla ilgili çalışmaların çoğu meme kanseri ile vitamin D ilişkisine dayanmakla birlikte, vitamin D'nin normal meme dokusunun fizyolojik gelişimi üzerindeki etkilerine yönelik çalışmalardan elde edilen bulgular dikkat çekicidir.

Jinekomastisi olan hastaların yaklaşık %50'sinde bir neden bulunmamaktadır (1). Bu durum jinekomasti gelişimine neden olan patofizyolojik yollar üzerine ileri araştırmalar yapılmasına neden olmuştur. Bir takım büyüme faktörleri veya leptin gibi hormonların etkili olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte, vitamin D eksikliğinin ya da vitamin D sinyal yollarının jinekomasti gelişimi üzerindeki etkisini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın planlanmasında temel alınan hipotez, vitamin D eksikliğinde gözlenen meme dokusundaki değişikliklerin, pubertal jinekomasti patofizyolosinde rol oynayan mekanizmalarla gösterdiği benzerliklere dayanmaktadır. Bu benzerliklerden ilki, vitamin D'nin normal pubertal meme dokusunun gelişimindeki etkilerini gösteren çalışmalarda saptanmıştır. Puberte sırasında meme dokusunun gelişimi, duktusların uzaması, çoğalması ve dallanmasına; yani duktal morfogeneze katkıda bulunan birçok etmene bağlıdır. Bu etmenlerden biri olan vitamin D'nin, duktal morfogenezi baskılayıcı yönde etki ettiği bilinmektedir. Vitamin D temel olarak meme dokusunda proliferasyonu, farklılaşmayı ve apoptozisi düzenlemektedir. VDR yokluğunda pubertal meme dokusunda gözlenen duktal dallanma ve uzamada artış olması ve bu bulguların jinekomastideki histolojik özelliklere benzerlik göstermesi, vitamin D eksikliğinin

jinekomasti patofizyolojisinde sorumlu olabilecek mekanizmalardan biri olabileceği düşüncesini doğurmuştur (5,6,61,68,78).

Meme dokusunun proliferasyonunu uyaran östrojen ve durduran serbest androjenlerin arasında bir dengesizlik oluşması sonucu jinekomasti geliştiği düşünülmektedir. İnsan meme kanser hücre kültürlerinde, vitamin D'nin östrojen ve progesteron reseptörlerini azalttığı ve bu şekilde meme dokusunun östrojen ve progesterona verdiği yanıtı düzenlediği saptanmıştır. Yine VDR yokluğunda normal pubertal meme dokusunda gözlenen proliferatif değişiklikler, östrojen ve progesterona karşı meme dokusunun artmış yanıt göstermesine bağlanmıştır. Jinekomasti patofizyolojisinde etkili olduğu düşünülen östrojene karşı artmış duyarlılık göz önünde bulundurulduğunda, vitamin D'nin meme dokusunun proliferasyonunu uyaran hormonlar üzerindeki bu düzenleyici etkisi nedeniyle, jinekomasti patofizyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmüştür (6,60,61).

Meme kanseri hücrelerinde, östrojenin VDR seviyelerinin düzenlenmesinde önemli rol oynadığı ve östrojen reseptörü pozitif olan meme kanserlerinin 1,25(OH)D aracılı büyüme düzenlenmesine daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Bu hücreler östrojene maruz bırakıldıklarında VDR seviyesi artarken, tamoksifenle tedavi edildiklerinde VDR seviyelerinde düşüş izlenmiştir. Östrojen gibi fizyolojik etmenlerle hücrede VDR miktarının artırılmasının, 1,25(OH)D aracılı gen ifadesine hücreyi daha duyarlı hale getirdiği saptanmıştır (5). Benzer şekilde jinekomasti gelişiminde östrojenin rolü ve tedavide kullanılan ilaçlar içerisinde en çok tamoksifenin etkili olduğunun gösterilmesi, VDR ilişkili büyüme düzenlenmesinin de jinekomasti gelişimine katkıda bulunduğunu düşündürmüştür. Bizim çalışmamızda tamoksifenin östrojen ve vitamin D ilişkisini etkileyerek sonuçlarda değişikliğe yol açabileceği düşüncesiyle, jinekomastisi nedeniyle tamoksifen kullanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Kronik böbrek yetmezliğinde, malabsorpsiyon sendromlarında ve malnütrisyonla gelişen jinekomastinin bir diğer nedeni de bu hastalıklara sıklıkla eşlik

eden vitamin D eksikliği olabilir. Bu hastalıklarda jinekomasti gelişimi, karaciğer fonksiyonlarının azalmasına bağlı östrojenin yeterli hızla yıkılmamasına ve fazla miktarda üretilen androjenlerin periferik aromatzasyonuna bağlanmıştır (22). Meme gelişiminin düzenlenmesinde östrojen ve vitamin D'nin birlikte etki ettiği düşünöldüğünde, bu iki hormon arasındaki dengenin bozulmasının jinekomasti gelişimindeki patofizyolojik basamaklardan biri olabileceği düşünölebilir.

Jinekomasti tedavisinde androjenler, antiöstrojenler ve aromataz inhibitörleri kullanılmaktadır; ancak bu tedavilerin çoğunda düşük bir oranda jinekomastide tam gerileme sağlanmaktadır. Birçok patolojik jinekomastinin gelişmesinden sorumlu mekanizma aşırı aromatzasyon olmasına rağmen, bu hastaların tedavisinde kullanılan aromataz inhibitörlerinin neden yeterli tedavi başarısını göstermediği bir diğer tartışma konusudur. Benzer şekilde aromataz inhibitörleri, prostat kanseri tedavisinde kullanılan antiandrojenler nedeniyle gelişebilecek jinekomastiyi de önleyememektedir (3). Tüm bunlar, jinekomasti gelişiminden sorumlu alta yatan başka etkenlerin olduğunu düşöndürmüştür.

VDR reseptör yokluğunda saptanan histopatolojik değışiklikler, jinekomasti histolojisine benzerlik göstermektedir. VDR -/- farelerin meme dokularının patolojik incelemelerinde, duktal uzama ve dallanmada artış ve ek olarak çoklu “dens” lezyonlar saptanmıştır. Bu lezyonların hematoksilen-eozin ile boyanması sonucu kronik enflamasyonu düşöndürecek enflamatuar hücre infiltrasyonu görölmüştür (63). Jinekomasti histolojisinde de benzer şekilde epitelyal dokularda ve duktuslarda hiperplazi, periduktal dokunun enflamatuar hücrelerle infiltrasyonu sonucu periduktal ve stromal bağ dokusunda artış gösterilmiştir (2,9).

Ergenlik döneminde alınan vitamin D ve kalsiyum miktarının, proliferatif benign meme hastalıklarının (“benign breast disease”, BBD) görölme sıklığı üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmaya, ergenlik dönemlerindeyken beslenmeyle ilgili bir anket çalışmasına katılan 29,480 kadın dahil edilmiş ve bu kadınlar içerisinde 682'sinde BBD

tespit edilmiştir. Bu çalışmada ergenlik dönemindeki total vitamin D alımı ile proliferatif BBD gelişimi arasında ters bir ilişki saptanmış ve en yüksek miktarlarda vitamin D tüketen kadınların proliferatif BBD geliştirme riski en düşük olarak bulunmuştur (79). Bu çalışmadan elde edilen bulgular, vitamin D eksikliğinin proliferatif meme hastalıklarına yatkınlığı artırdığını göstermiştir. Erkeklerdeki benign proliferatif meme hastalığı olarak tanımlanabilecek jinekomasti ve vitamin D arasında da benzer bir ilişki olabileceğini düşünmekteyiz.

Vitamin D endokrinolojik yolağının meme epitel dokusunda proliferasyon, farklılaşma, apoptozis düzenleyici etkileri, proliferasyonu uyaran hormonlara karşı meme dokusunun cevabını düzenlediği ve enflamasyonun kontrolündeki yerinden de yola çıkılarak, bu çalışmada pubertal jinekomastisi olan ergenlerde serum vitamin D düzeyleri ölçülerek, vitamin D eksikliğinin jinekomasti gelişimine etkisi araştırılmıştır.

Vitamin D düzeyi sınıflamasında kullanılacak çok sayıda yönerge bulunmaktadır ve serum 25(OH) D normal düzeylerinin hangi aralıklarda olduğuyula ilgili uluslararası bir fikir birliğine varılamamıştır. Bu çalışmada, vitamin D eksikliği ve yetersizliği için belirlenen sınırların Türkiye'deki vitamin D eksikliğinin belirlenebilmesi için yapılmış çalışmalardan elde edilen sonuçları daha iyi yansıtması nedeniyle AAP'nin yönergesi kullanılmıştır (40). Bu yönergeye göre sonuçlar yorumlandığında, pubertal jinekomastisi olan ergenlerde hem vitamin D eksikliği hem de vitamin D yetersizliğinin yüksek oranlarda olduğu görülmüştür.

Vitamin D yetersizliği Amerika Birleşik Devletleri toplumunun genelinde %50-80 arasında görülmektedir (80). 2007'de vitamin D üzerine çalışan uluslararası bir çalışma grubunda dünya nüfusunun büyük bir kısmının yeterli düzeyde vitamin D alamadığına karar verilmiştir (81). Benzer şekilde büyük ergen toplulukları üzerinde yapılan araştırmalar, vitamin D eksikliği ve yetersizliğinin ergenler arasında da sık olarak görüldüğünü göstermektedir (50,57). Türkiye'de yapılan çalışmaların sonuçları farklılık göstermektedir. Yaşları 1 ile 16 arasında değişen 849 sağlıklı çocuk üzerinde

Nisan ve Mayıs ayları arasında yapılan bir çalışmada, vitamin D düzeyi 20 ng/ml'nin altında olanların oranı %8 olarak bulunmuştur (82). Diğer çalışmalardan elde edilen sonuçlara bakıldığında, vitamin D yetersizliğinin yaz aylarında yapılan çalışmalarda %10 ve kış aylarında yapılan çalışmalarda %40 arasında değişkenlik gösterdiği görülmektedir (83,84).

Çalışmalar arasındaki bu farklılığın hem mevsimsel özelliklerden, hem de vitamin D ölçüm yöntemlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bizim çalışmamıza katılan 104 ergenin 25(OH)D düzeyleri incelendiğinde %59 eksiklik, %22 oranında ise yetersizlik saptanmıştır. Bu oranlar, hem Türkiye'de hem de diğer coğrafik bölgelerde yapılan çalışmalardan elde edilen birçok sonucun üzerindedir. Bu durum da Türkiye'de vitamin D eksikliği ve yetersizliğinin ergenleri etkileyen en önemli sağlık sorunlarından biri olduğunu daha da vurgular niteliktedir.

Bu çalışmada, vitamin D düzeyini değiştirebilecek diğer etmenlerin etkisi en aza indirilmeye çalışılmıştır. Yapılmış birçok çalışmada BKİ'nin vitamin D düzeyini etkilediği gösterilmiştir. Obezitesi olan kişilerin vitamin D düzeyi düşük olmaya eğilimlidir ve genellikle 10-20 ng/ml arasında ölçülür. Bunun nedeni tam bilinmemekle birlikte, obez kişilerin daha az miktarda egzersiz yapması ve güneşe daha az çıkmasının bu duruma neden olduğu düşünülmektedir (49). Yine bazı araştırmacılar tarafından yağda çözünen bir vitamin olması nedeniyle, vitamin D'nin yağ dokusunda biriktiği ve bu nedenle serumda daha düşük düzeylerde bulunduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda ağırlık ve vücut hacmindeki artışla, vücut yüzey alanındaki artışın orantısız olmaması nedeniyle, yeterli vitamin D serum seviyelerinin sağlanmasının kilo aldıkça zorlaştığı düşünülmektedir (85). Bizim çalışmamızda bu etkinin en aza indirebilmesi için vücut ağırlığı, boy ve BKİ gibi etmenler açısından grupların birbirleriyle benzer olmalarına dikkat edilmiştir. Her iki grubun obezite oranları arasında bir farklılık saptanmamıştır. Diğer çalışmalara benzer şekilde, bu çalışmada da obezitesi olanların vitamin D düzeyleri daha düşük olmakla birlikte, bu fark anlamlı bulunmamıştır. Bu durum obezitesi olanların sayıca çok az olmasına bağlanabilir.

Çalışmamızda her iki grup puberte ve testis hacimleri yönünden de benzer bulunmuştur. Pubertal jinekomastinin en sık Tanner evre 3-4'de ve testis hacimleri 5-10 ml iken görüldüğü bildirilmiştir (13). Çalışmamıza katılan pubertal jinekomastili ergenlerin puberte evrelerinin dağılımına bakıldığında, evre 2 ve 3'ün eşit oranda en fazla olduğu (%30, %30) ve evre 4'ün de bu oranlara çok yakın bir seviyede (%28) bulunduğu görülmektedir. Prevalans çalışmalarında olduğu gibi, burada da pubertal jinekomastinin pozitif kabul edildiği boyutların çalışmalar arasında farklı olmasının, sonucun farklı görünmesine neden olduğunu düşünüyoruz. Bizim çalışmamızda, vitamin D eksikliğinin, özellikle jinekomastinin ortaya çıkmasındaki tetikleyici etkisi araştırıldığından, küçük boyutlardaki jinekomasti diskleri de (0.5 cm ve üzerindeki) çalışmaya dahil edilmiştir. Bu nedenle Evre 2 deki ergen oranımız daha yüksektir. Ancak literatürde de belirtildiği gibi, özellikle Tanner Evre 3-4 de jinekomasti sıklığı ve boyutları artmaktadır ve kliniğimizde yapılan diğer çalışmaların verileri de bununla uyumludur (35,36).

Çalışmamızda FSH, LH, E2, testosteron, SHBG, DHEAS, TSH ve sT4 serum değerleriyle vitamin D düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. 501 sağlıklı ergende yapılan bir çalışmada, %23'ünde pubertal jinekomasti saptanmış ve sağlıklı kontroller ile pubertal jinekomastisi olanlar arasında FSH, LH, testosteron, E2 ve prolaktin seviyelerinde bir farklılık saptanmamıştır (86). Bu hormonlar ve vitamin D ilişkisinin pubertal jinekomasti üzerindeki etkisini araştıran başka bir çalışma ise bulunamamıştır.

Çalışmamızda, prolaktin ve vitamin D düzeyleri arasında negatif yönde bir ilişki bulunmuştur. Bu veri, literatürdeki diğer çalışmalarla uyuşmamaktadır. Bu durum ergenlerin hepsinin prolaktin seviyelerinin normal aralıklarda olmasına bağlanabilir. Literatürde prolaktinin, 1 $\alpha$ -hidroksilaz enzimini uyararak vitamin D düzeylerini artırdığı gösterilmiştir (87). Prolaktinin otokrin ve parakrin etkilerle meme kanseri gelişimine neden olabileceği bulunmuştur. Hipofizer transkripsiyon faktörü-1 ("Pituitary transcription factor-1", Pit-1) hücre farklılaşmasında ve prolaktin sentezinde düzenleyici

etkileri olan bir transkripsiyon faktörüdür. Prolaktin ve vitamin D'nin meme dokusundaki etkilerini araştıran çalışmalarda, 1,25(OH)D'nin Pit-1 ifadesini azaltarak hücre çoğalmasını hem doğrudan hem de prolaktin sentezinde artışa neden olarak dolaylı yoldan uyardığı bulunmuştur (88).

Çalışmamızın en önemli sonucu; pubertal jinekomastisi olan ergenler ile sağlıklı ergenler arasında 25(OH)D serum düzeyi açısından anlamlı bir farklılık olmadığıdır. Yukarıda da tartışıldığı gibi vitamin D eksikliğinin jinekomasti gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürecek çok sayıda patofizyolojik mekanizma bulunmaktadır. Ancak çalışmamızda serum 25(OH)D düzeyinin pubertal jinekomastisi olan ergenler ve sağlıklı ergenler arasında anlamlı farklılık göstermemesi, vitamin D'nin serum düzeylerinin, doku düzeylerini ne kadar yansıttığı sorusunu akla getirmektedir.

Bu çalışmada vitamin D düzeyinin belirlenebilmesi için 25(OH)D ölçümü yapılmıştır. Serum 25(OH)D düzeylerinin, doku vitamin D düzeylerini ne kadar yansıttığı literatürde de tartışma konusudur. Vitamin D metabolizmasıyla ilgili olan CYP27B1 ve CYP24A1 enzimlerinin insana ait normal meme dokusunda bulunduğunu gösteren bir çalışmada, vitamin D'nin yıkımından sorumlu CYP24A1'in, vitamin D'nin aktif metabolitine çevrilmesinden sorumlu CYP27B1'e göre daha düşük oranlarda saptanması, vitamin D'nin normal meme bezinde depolanma eğiliminde olmasının bir göstergesi olarak yorumlanmıştır (89). Ching ve ark. (69) tarafından yapılan bir çalışmada dolaşımda yeterli miktarlarda 25(OH)D bulunması durumunda, meme adipoz dokusunda 25(OH)D depolanmasının sağlanacağı ve bu şekilde kalsiyum homeostazı bozulmadan meme dokusu içerisinde vitamin D sinyal yolağının aktif kalması sağlanarak, lokal büyümenin düzenlemesi işine katkıda bulunacağı düşüncesi ortaya atılmıştır. Ancak vitamin D'nin meme dokusunda depolanmasını sağlayacak serum 25(OH)D düzeyi konusunda kesin sınırlar çizilememiştir. Öte yandan çok düşük serum 25(OH)D düzeylerinde bile, paratiroid hormon ve kalsiyumun etkisi altında aktif metabolite çevrimin artarak, meme dokusundaki esas etkilerden sorumlu olan 1,25(OH)D'nin yüksek düzeylerde bulunabileceği gösterilmiştir. Serum 25(OH)D

düzeinden bağımsız olarak meme dokusunda vitamin D'nin etkilerinin görülebiliyor olması, çalışmamızda her iki grup arasında 25(OH)D düzeyleri açısından bir farklılık saptanmamış olmasının bir açıklaması olabilir. Her iki grupta da 25(OH)D düzeyleri düşük sınırlardadır, ancak vitamin D eksikliğinde jinekomasti gelişiminin nedeni doku düzeyinde aktif metabolite çevrilmeye ya da dokuda yeterli düzeyde depolanmayla ilgili problemlere dayanıyor olabilir.

1,25(OH)D'nin etkisini gösterebilmesi için VDR ile bir kompleks oluşturması gerekmektedir. İnsan meme dokusu üzerinde yapılan çalışmalarda normal meme dokusunda VDR protein ifadesi gösterilmiştir (90). Pubertal meme dokusunun düzgün gelişmesinde VDR'nin önemi bilinmektedir. Buradan yola çıkıldığında, jinekomasti gelişiminde sorumlu olan mekanizma ligand eksikliğinden çok, reseptörün kendi yapısındaki bir bozukluktan ya da genindeki bir polimorfizmden kaynaklanıyor olabilir. İn vitro yapılan çalışmalarda, VDR yokluğunda 1,25(OH)D'nin büyümeyi durdurucu yönde etki edemediği gösterilmiştir (5,61). Bu durumda, 25(OH)D seviyesinden bağımsız olarak reseptör düzeyindeki değişiklikler jinekomastiye neden olabilir. Bu teorinin desteklenebilmesi için jinekomasti nedeniyle cerrahi yapılmış hastaların meme dokularında VDR boyaması yapılması ya da jinekomastisi olan ergenlerde VDR polimorfizmine bakılması aydınlatıcı olabilir.

Literatürde vitamin D'nin pubertal jinekomasti gelişimi üzerindeki etkisini araştıran başka bir çalışma yoktur. Vitamin D'nin daha çok meme kanseri üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Benzer şekilde benign ve malign insan meme dokuları arasında vitamin D aktivitesini ve düzeyini karşılaştıran çalışmalar bulunmaktadır. Suetani ve ark. (91) tarafından yapılan bir çalışmada, aktif 1,25(OH)D ya da onun öncülü olan 25(OH)D uygulaması sonrasında, normal meme duktal hücrelerinin proliferasyonu etkilenmezken, daha yüksek proliferasyon oranına sahip meme kanseri hücrelerinde, eksojen 1,25(OH)D ile karşılaşan hücrelerin çoğalması durmuştur. Ancak meme kanseri hücreleri de inaktif bileşen olan 25(OH)D'ye karşı yanıtız kalmıştır. Bu durum



problemin ya 25(OH)D'nin 1,25(OH)D'ye dönüşümünde ya da vitamin D sinyal yollarında olduğunu düşündürmüştür.

İnsan meme kanseri hücre kültürlerinde 1,25(OH)D'nin etkisinin araştırıldığı çalışmaların bir kısmında vitamin D'nin fizyolojik dozlarda etki ettiğini gösterilmişse de, çoğunda fizyolojik dozun çok üzerindeki dozlarda proliferasyon ve farklılaşmayı baskılayıcı etkilerin ortaya çıktığı saptanmıştır. Bu durum da, asıl etkinin in vivo ortamda vitamin D serum düzeyinden çok, vitamin D sinyal yolağındaki değişikliklerden kaynaklandığını düşündürmektedir (92,93). Tüm bu çalışmalardan elde edilen bilgiler ve çalışmamızda her iki grup arasında serum 25(OH)D düzeyleri arasında farklılık bulunmaması, jinekomasti gelişimindeki mekanizmaların da, 25(OH)D'nin aktif metabolitine dönüşümünde ya da meme dokusu içerisindeki vitamin D sinyal yollarında bir problem olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda serum vitamin D düzeylerinin jinekomasti süresiyle ilişkisine de bakılmıştır. Jinekomastileri akut ve kronik süreçteki ergenlerin vitamin D düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Literatürde, vitamin D serum düzeylerinin meme kanseri üzerindeki etkilerini araştırmak üzere yapılan bir metaanalize göre, yüksek vitamin D düzeyleri düşük meme kanseri insidansı ile ilişkili bulunmamakla beraber, daha iyi sağkalımla ilişkilendirilmiştir. Benzer durum jinekomasti için düşünüldüğünde, gelişiminde olabilecek etkisinden çok, sonrasında kendiliğinden gerilemesi ya da medikal tedaviye daha iyi yanıt alınması gibi konular longitudinal klinik çalışmalar ile araştırılmaya açıktır (94). Jinekomasti süresi ve vitamin D düzeyi ilişkisinin daha iyi değerlendirilebilmesi için, ergenlerin daha uzun süre izlenmesinin ve başlangıçta vitamin D düzeyi daha düşük ölçülen ergenlerin, diğer ergenlerle jinekomasti gerileme süresi açısından karşılaştırılmasının gerekli olduğu düşünülmüştür.

Son olarak, erkek meme kanseri ve vitamin D ilişkisini araştıran bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Yine vitamin D eksikliğinin pubertal gelişimi nasıl etkilediğini gösteren hayvan deneylerinde erkek fareler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Tartışmalar kadınlardaki meme gelişimi ve vitamin D ilişkisine dayanıyor olsa da; erkek meme dokusunun lobüler yapılanma ve progesteron etkisi altında terminal dallanma göstermesi dışında, kadın meme dokusuna benzer histolojik yapılanma gösterdiği göz önünde bulundurularak, pubertal jinekomasti–vitamin D ilişkisi alanında ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir (95).

Sonuç olarak, bu çalışma pubertal jinekomasti gelişiminde vitamin D eksikliğini değerlendiren ilk çalışmadır. Her ne kadar pubertal jinekomastisi olan ergenler ile sağlıklı ergenler arasında serum 25(OH)D düzeyi açısından anlamlı bir farklılık saptanmamış olsa da, pubertal jinekomasti grubundaki ergenlerde yüksek oranda vitamin D eksikliği ve yetersizliği bulunmuştur. Vitamin D'nin kadın meme dokusundaki etkilerine yönelik şu ana kadar yapılmış çalışmalar incelendiğinde, vitamin D'nin normal pubertal meme dokusunun gelişiminde önemli bir yere sahip olduğu ve vitamin D sinyal yolağında meydana gelen bozukluklarda, puberte döneminde belirgin proliferatif değişikliklerin gerçekleştiği görülmektedir. Jinekomastinin patofizyolosinde rol oynayan mekanizmalar ve jinekomastinin histolojik özellikleri göz önünde bulundurulduğunda, vitamin D sinyal yolağının veya VDR ilişkili etkilerin jinekomasti gelişiminde sorumlu olabileceği ve vitamin D'nin jinekomasti gelişimdeki etkisinin aydınlatılabilmesi için ileri çalışmaların gerekli olduğu düşünülmektedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Pubertal jinekomasti grubundaki ergenlerin yaş ortalaması  $13,8 \pm 1,6$  (min- maks: 11,0-17,3) yıl, kontrol grubunun ise  $13,8 \pm 1,8$  (min- maks: 11,0-17,5) yıl olarak bulunmuştur. Yaş, vücut ağırlığı, boy, BKİ ve pubik kıllanma evresi parametreleri açısından iki grup arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır.
- Pubertal jinekomasti disk boyutlarına göre, ergenlerin %30'u evre I, %38'i evre II ve %32'si evre III olarak bulunmuştur.
- Tüm ergenler içerisinde obezite (BKİ) görülme sıklığı %8,6 olarak bulunmuştur. Bu oran jinekomastisi olan ergenlerde %6, sağlıklı kontrollerde ise %11,1 olarak bulunmuştur. İki grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,354$ ).
- Pubertal jinekomasti disk çapı 2 cm'nin üzerinde olan 26 ergende ve disk çapı 2 cm'nin altında olduğu halde pubertesinin çok yeni başlamış olması nedeniyle patolojik nedenlerin dışlanamadığı iki ergende, hormonal değerlendirmeler (FSH, LH, östrodiol, testosteron,  $\beta$ -HCG, DHEAS, SHBG, prolaktin, TSH, sT4) normal sınırlarda bulunmuştur.
- Prolaktin seviyeleriyle vitamin D düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptanırken ( $p=0,03$ ); diğer hormonlar ve SHBG değerleri ile vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.
- Pubertal jinekomasti grubunda ortalama vitamin D düzeyi  $14.03 \pm 6.38$  (5,0-32,5) ng/mL, kontrol grubunda ise  $15.19 \pm 6,49$  (5,0-33,2) ng/mL olarak saptanmıştır. Vitamin D düzeylerinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p=0,361$ ).

- Çalışma ve kontrol grupları vitamin D düzeylerine göre eksiklik, yetersizlik ve yeterlilik olmak üzere alt gruplara ayrılmıştır ve bunlara dağılım açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p=0,158$ ).
- Pubertal jinekomasti başvuru süresi ile vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $p=0,971$ ).
- Vitamin D düzeyleri açısından, akut ve kronik süreç grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p=0,354$ ).
- Pubertal jinekomastili ergenler disk çapına göre üç alt gruba ayrılmıştır. Bu gruplar, vitamin D düzeyi açısından hem birbirleri ile hem de kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p=0,517$ ).
- Çalışmamızda serum 25(OH)D düzeyinin pubertal jinekomastisi olan hastalar ve sağlıklı ergenler arasında anlamlı farklılık göstermemesi, vitamin D'nin serum düzeylerinin, doku düzeylerini ne kadar yansıttığı sorusunu akla getirmektedir.
- Vitamin D etkilerini VDR üzerinden göstermekte ve VDR bir transkripsiyon faktörü gibi etki ederek gen ifadesini düzenlemektedir. Pubertal jinekomasti gelişiminde vitamin D'nin etkisinin daha iyi değerlendirilebilmesi için, pubertal jinekomastili ergenlerde VDR polimorfizmine bakılmasının ya da histopatolojik olarak VDR varlığının araştırılmasının yol gösterici olabileceği düşünülmüştür.

## 7. KAYNAKLAR

1. Braunstein, G.D. (1993) Gynecomastia. *N Engl J Med*, 328 (7), 490-495.
2. Ma, N.S., Geffner, M.E. (2008) Gynecomastia in prepubertal and pubertal men. *Curr Opin Pediatr*, 20 (4), 465-470.
3. Braunstein, G.D. (2007) Clinical practice. Gynecomastia. *N Engl J Med*, 357 (12), 1229-1237.
4. Nordt, C.A., DiVasta, A.D. (2008) Gynecomastia in adolescents. *Curr Opin Pediatr*, 20 (4), 375-382.
5. Welsh, J., Wietzke, J.A., Zinser, G.M., Smyczek, S., Romu, S., Tribble, E. ve diğeri. (2002) Impact of the Vitamin D3 receptor on growth-regulatory pathways in mammary gland and breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 83 (1-5), 85-92.
6. Zinser, G.M., Welsh, J. (2004) Accelerated mammary gland development during pregnancy and delayed postlactational involution in vitamin D3 receptor null mice. *Mol Endocrinol*, 18 (9), 2208-2223.
7. Georgiadis, E., Papandreou, L., Evangelopoulou, C., Aliferis, C., Lymberis, C., Panitsa, C. ve diğeri. (1994) Incidence of gynaecomastia in 954 young males and its relationship to somatometric parameters. *Ann Hum Biol*, 21 (6), 579-587.
8. Niewoehner, C.B., Nuttal, F.Q. (1984) Gynecomastia in a hospitalized male population. *Am J Med*, 77 (4), 633-638.
9. Abaci, A., Büyükgebiz, A. (2007) Gynecomastia: review. *Pediatr Endocrinol Rev*, 5 (1), 489-499.
10. Einav-Bachar, R., Phillip, M., Aurbach-Klipper, Y., Lazar, L. (2004) Prepubertal gynaecomastia: aetiology, course and outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 61 (1), 55-60.
11. Daniels, I.R., Lyster, G.T. (2003) How should gynaecomastia be managed? *ANZ J Surg*, 73 (4), 213-216.
12. Guvenc, H., Yurdakok, M., Kinik, E., Büyükgebiz, A. (1989) The incidence of pubertal gynecomastia in boys living in the Ankara region. *Turk J Pediatr*, 31 (2), 123-126.

- 13.Kumanov, P., Deepinder, F., Robeva, R., Tomova, A., Li, J.,Agarwal, A. (2007) Relationship of adolescent gynecomastia with varicocele and somatometric parameters: a cross-sectional study in 6200 healthy boys. *J Adolesc Health*, 41 (2), 126-131.
- 14.Johnson, R.E.,Murad, M.H. (2009) Gynecomastia: pathophysiology, evaluation, and management. *Mayo Clin Proc*, 84 (11), 1010-1015.
- 15.Derman, O. (2012). Pubertal Jinekomasti. K. N. Derman O, Akgül S (Ed.). Ergen Sağlığı (s. 62-65). Ankara: Aydoğdu Ofset
- 16.Carlson, H.E. (2011) Approach to the patient with gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab*, 96 (1), 15-21.
- 17.Lawrence, S.E., Faught, K.A., Vethamuthu, J.,Lawson, M.L. (2004) Beneficial effects of raloxifene and tamoxifen in the treatment of pubertal gynecomastia. *J Pediatr*, 145 (1), 71-76.
- 18.Biro, F.M., Lucky, A.W., Huster, G.A.,Morrison, J.A. (1990) Hormonal studies and physical maturation in adolescent gynecomastia. *J Pediatr*, 116 (3), 450-455.
- 19.Ersoz, H., Onde, M.E., Terekeci, H., Kurtoglu, S.,Tor, H. (2002) Causes of gynaecomastia in young adult males and factors associated with idiopathic gynaecomastia. *Int J Androl*, 25 (5), 312-316.
- 20.Dundar, B., Dundar, N., Erci, T., Bober, E.,Buyukgebiz, A. (2005) Leptin levels in boys with pubertal gynecomastia. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 18 (10), 929-934.
- 21.Eren, E., Edgunlu, T., Korkmaz, H.A., Cakir, E.D., Demir, K., Cetin, E.S. ve diğ erleri. (2014) Genetic variants of estrogen beta and leptin receptors may cause gynecomastia in adolescent. *Gene*, 541 (2), 101-106.
- 22.Cuhaci, N., Polat, S.B., Evranos, B., Ersoy, R.,Cakir, B. (2014) Gynecomastia: Clinical evaluation and management. *Indian J Endocrinol Metab*, 18 (2), 150-158.
- 23.Dickson, G. (2012) Gynecomastia. *Am Fam Physician*, 85 (7), 716-722.
- 24.Barros, A.C.,Sampaio Mde, C. (2012) Gynecomastia: physiopathology, evaluation and treatment. *Sao Paulo Med J*, 130 (3), 187-197.
- 25.Lapid, O., Jolink, F.,Meijer, S.L. (2013) Pathological Findings in Gynecomastia: Analysis of 5113 Breasts. *Ann Plast Surg*.

- 26.Cakan, N.,Kamat, D. (2007) Gynecomastia: evaluation and treatment recommendations for primary care providers. *Clin Pediatr (Phila)*, 46 (6), 487-490.
- 27.Kolitsas, N., Tsambalas, S., Dimitriadis, F., Baltogiannis, D., Vlachopoulou, E., Vappa, S. ve diğ erleri. (2011) Gynecomastia as a first clinical sign of nonseminomatous germ cell tumor. *Urol Int*, 87 (2), 248-250.
- 28.Kuhn, J.M., Roca, R., Laudat, M.H., Rieu, M., Luton, J.P.,Bricaire, H. (1983) Studies on the treatment of idiopathic gynaecomastia with percutaneous dihydrotestosterone. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 19 (4), 513-520.
- 29.Gikas, P.,Mokbel, K. (2007) Management of gynaecomastia: an update. *Int J Clin Pract*, 61 (7), 1209-1215.
- 30.Khan, H.N.,Blamey, R.W. (2003) Endocrine treatment of physiological gynaecomastia. *BMJ*, 327 (7410), 301-302.
- 31.Daniels, I.R.,Layer, G.T. (2001) Gynaecomastia. *Eur J Surg*, 167 (12), 885-892.
- 32.Khan, H.N., Rampaul, R.,Blamey, R.W. (2004) Management of physiological gynaecomastia with tamoxifen. *Breast*, 13 (1), 61-65.
- 33.Hanavadi, S., Banerjee, D., Monypenny, I.J.,Mansel, R.E. (2006) The role of tamoxifen in the management of gynaecomastia. *Breast*, 15 (2), 276-280.
- 34.Ting, A.C., Chow, L.W.,Leung, Y.F. (2000) Comparison of tamoxifen with danazol in the management of idiopathic gynecomastia. *Am Surg*, 66 (1), 38-40.
- 35.Derman, O., Kanbur, N., Kilic, I.,Kutluk, T. (2008) Long-term follow-up of tamoxifen treatment in adolescents with gynecomastia. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 21 (5), 449-454.
- 36.Derman, O., Kanbur, N.O.,Kutluk, T. (2003) Tamoxifen treatment for pubertal gynecomastia. *Int J Adolesc Med Health*, 15 (4), 359-363.
- 37.Akgul, S., Kanbur, N., Gucer, S., Safak, T.,Derman, O. (2012) The histopathological effects of tamoxifen in the treatment of pubertal gynecomastia. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 25 (7-8), 753-755.
- 38.Plourde, P.V., Reiter, E.O., Jou, H.C., Desrochers, P.E., Rubin, S.D., Bercu, B.B. ve diğ erleri. (2004) Safety and efficacy of anastrozole for the treatment of pubertal

gynecomastia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 89 (9), 4428-4433.

39.Song, Y.N., Wang, Y.B., Huang, R., He, X.G., Zhang, J.F., Zhang, G.Q. ve diğeri. (2013) Surgical Treatment of Gynecomastia: Mastectomy Compared to Liposuction Technique. *Ann Plast Surg*.

40.Misra, M., Pacaud, D., Petryk, A., Collett-Solberg, P.F., Kappy, M., Drug ve diğeri. (2008) Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*, 122 (2), 398-417.

41.DeLuca, H.F. (2004) Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*, 80 (6 Suppl), 1689S-1696S.

42.Su, Z., Narla, S.N.,Zhu, Y. (2014) 25-Hydroxyvitamin D: Analysis and clinical application. *Clin Chim Acta*, 433C, 200-205.

43.Lips, P. (2006) Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol*, 92 (1), 4-8.

44.Holick, M.F. (1994) McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D--new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr*, 60 (4), 619-630.

45.Norman, A.W. (1998) Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D, and 25-hydroxyvitamin D: integral components of the vitamin D endocrine system. *Am J Clin Nutr*, 67 (6), 1108-1110.

46.Wacker, M.,Holick, M.F. (2013) Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol*, 5 (1), 51-108.

47.Basit, S. (2013) Vitamin D in health and disease: a literature review. *Br J Biomed Sci*, 70 (4), 161-172.

48.Hewison, M. (2012) An update on vitamin D and human immunity. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 76 (3), 315-325.

49.Rosen, C.J. (2011) Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med*, 364 (3), 248-254.

50.Heaney, R.P. (2005) The Vitamin D requirement in health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 97 (1-2), 13-19.



51. Binkley, N., Krueger, D., Cowgill, C.S., Plum, L., Lake, E., Hansen, K.E. ve diğeri. (2004) Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization. *J Clin Endocrinol Metab*, 89 (7), 3152-3157.
52. Lips, P., Chapuy, M.C., Dawson-Hughes, B., Pols, H.A., Holick, M.F. (1999) An international comparison of serum 25-hydroxyvitamin D measurements. *Osteoporos Int*, 9 (5), 394-397.
53. Rosen, C.J., Abrams, S.A., Aloia, J.F., Brannon, P.M., Clinton, S.K., Durazo-Arvizu, R.A. ve diğeri. (2012) IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 97 (4), 1146-1152.
54. Lee, J.Y., So, T.Y., Thackray, J. (2013) A Review on Vitamin D Deficiency Treatment in Pediatric Patients. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 18 (4), 277-291.
55. Holick, M.F., Binkley, N.C., Bischoff-Ferrari, H.A., Gordon, C.M., Hanley, D.A., Heaney, R.P. ve diğeri. (2011) Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 96 (7), 1911-1930.
56. Dong, Y., Pollock, N., Stallmann-Jorgensen, I.S., Gutin, B., Lan, L., Chen, T.C. ve diğeri. (2010) Low 25-hydroxyvitamin D levels in adolescents: race, season, adiposity, physical activity, and fitness. *Pediatrics*, 125 (6), 1104-1111.
57. Gordon, C.M., DePeter, K.C., Feldman, H.A., Grace, E., Emans, S.J. (2004) Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 158 (6), 531-537.
58. Welsh, J. (2007) Targets of vitamin D receptor signaling in the mammary gland. *J Bone Miner Res*, 22 Suppl 2, V86-90.
59. Welsh, J. (2011) Vitamin D metabolism in mammary gland and breast cancer. *Mol Cell Endocrinol*, 347 (1-2), 55-60.
60. Welsh, J. (2012) Cellular and molecular effects of vitamin D on carcinogenesis. *Arch Biochem Biophys*, 523 (1), 107-114.
61. Zinser, G., Packman, K., Welsh, J. (2002) Vitamin D(3) receptor ablation alters mammary gland morphogenesis. *Development*, 129 (13), 3067-3076.

62. Kemmis, C.M., Welsh, J. (2008) Mammary epithelial cell transformation is associated with deregulation of the vitamin D pathway. *J Cell Biochem*, 105 (4), 980-988.
63. Welsh, J., Zinser, L.N., Miannecki-Morton, L., Martin, J., Waltz, S.E., James, H. ve diğeri. (2011) Age-related changes in the epithelial and stromal compartments of the mammary gland in normocalcemic mice lacking the vitamin D<sub>3</sub> receptor. *PLoS One*, 6 (1), e16479.
64. Johnson, L.E., DeLuca, H.F. (2001) Vitamin D receptor null mutant mice fed high levels of calcium are fertile. *J Nutr*, 131 (6), 1787-1791.
65. Bruce, D., Whitcomb, J.P., August, A., McDowell, M.A., Cantorna, M.T. (2009) Elevated non-specific immunity and normal Listeria clearance in young and old vitamin D receptor knockout mice. *Int Immunol*, 21 (2), 113-122.
66. Froicu, M., Cantorna, M.T. (2007) Vitamin D and the vitamin D receptor are critical for control of the innate immune response to colonic injury. *BMC Immunol*, 8, 5.
67. Zinser, G.M., Welsh, J. (2004) Vitamin D receptor status alters mammary gland morphology and tumorigenesis in MMTV-neu mice. *Carcinogenesis*, 25 (12), 2361-2372.
68. Zinser, G.M., Welsh, J. (2004) Effect of Vitamin D<sub>3</sub> receptor ablation on murine mammary gland development and tumorigenesis. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 89-90 (1-5), 433-436.
69. Ching, S., Kashinkunti, S., Niehaus, M.D., Zinser, G.M. (2011) Mammary adipocytes bioactivate 25-hydroxyvitamin D(3) and signal via vitamin D(3) receptor, modulating mammary epithelial cell growth. *J Cell Biochem*, 112 (11), 3393-3405.
70. Welsh, J., Wietzke, J.A., Zinser, G.M., Byrne, B., Smith, K., Narvaez, C.J. (2003) Vitamin D-3 receptor as a target for breast cancer prevention. *J Nutr*, 133 (7 Suppl), 2425S-2433S.
71. Zinser, G.M., Tribble, E., Valrance, M., Urban, C.M., Knutson, J.C., Mazess, R.B. ve diğeri. (2005) 1,24(S)-dihydroxyvitamin D<sub>2</sub>, an endogenous vitamin D<sub>2</sub> metabolite, inhibits growth of breast cancer cells and tumors. *Anticancer Res*, 25 (1A), 235-241.

- 72.Stoica, A., Saceda, M., Fakhro, A., Solomon, H.B., Fenster, B.D.,Martin, M.B. (1999) Regulation of estrogen receptor-alpha gene expression by 1, 25-dihydroxyvitamin D in MCF-7 cells. *J Cell Biochem*, 75 (4), 640-651.
- 73.Swami, S., Krishnan, A.V.,Feldman, D. (2000) 1alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 down-regulates estrogen receptor abundance and suppresses estrogen actions in MCF-7 human breast cancer cells. *Clin Cancer Res*, 6 (8), 3371-3379.
- 74.Neyzi O, G.H., Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, Baş F. (2008) Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 51, 1-14
- 75.Goldenring JM, R.D. (2004) Getting into adolescent heads: An essential update. *Contemporary Pediatrics*, 21, 64.
- 76.Immunchrom. (2006) HPLC for the determination of 25-OH Vitamin D3 in plasma and serum. Immuchrom GPHC, Happenheim, 1-9.
- 77.Reichel, H., Koeffler, H.P.,Norman, A.W. (1989) The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *N Engl J Med*, 320 (15), 980-991.
- 78.Matthews, D., LaPorta, E., Zinser, G.M., Narvaez, C.J.,Welsh, J. (2010) Genomic vitamin D signaling in breast cancer: Insights from animal models and human cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 121 (1-2), 362-367.
- 79.Su, X., Colditz, G.A., Collins, L.C., Baer, H.J., Sampson, L.A., Willett, W.C. ve diğerleri. (2012) Adolescent intakes of vitamin D and calcium and incidence of proliferative benign breast disease. *Breast Cancer Res Treat*, 134 (2), 783-791.
- 80.Ginde, A.A., Liu, M.C.,Camargo, C.A., Jr. (2009) Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Arch Intern Med*, 169 (6), 626-632.
- 81.Norman, A.W., Bouillon, R., Whiting, S.J., Vieth, R.,Lips, P. (2007) 13th Workshop consensus for vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 103 (3-5), 204-205.
- 82.Hatun, S., Ozkan, B.,Bereket, A. (2011) Vitamin D deficiency and prevention: Turkish experience. *Acta Paediatr*, 100 (9), 1195-1199.

- 83.Olmez, D., Bober, E., Buyukgebiz, A.,Cimrin, D. (2006) The frequency of vitamin D insufficiency in healthy female adolescents. *Acta Paediatr*, 95 (10), 1266-1269.
- 84.Gultekin, A., Ozalp, I., Hasanoglu, A.,Unal, A. (1987) Serum-25-hydroxycholecalciferol levels in children and adolescents. *Turk J Pediatr*, 29 (3), 155-162.
- 85.Drincic, A.T., Armas, L.A., Van Diest, E.E.,Heaney, R.P. (2012) Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. *Obesity (Silver Spring)*, 20 (7), 1444-1448.
- 86.Mieritz, M.G., Sorensen, K., Aksglaede, L., Mouritsen, A., Hagen, C.P., Hilsted, L. ve diğeri. (2014) Elevated serum IGF-I, but unaltered sex steroid levels, in healthy boys with pubertal gynaecomastia. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 80 (5), 691-698.
- 87.Spanos, E., Colston, K.W., Evans, I.M., Galante, L.S., Macauley, S.J.,Macintyre, I. (1976) Effect of prolactin on vitamin D metabolism. *Mol Cell Endocrinol*, 5 (3-4), 163-167.
- 88.Perez-Fernandez, R., Seoane, S., Garcia-Caballero, T., Segura, C.,Macia, M. (2007) Vitamin D, Pit-1, GH, and PRL: possible roles in breast cancer development. *Curr Med Chem*, 14 (29), 3051-3058.
- 89.Lopes, N., Sousa, B., Martins, D., Gomes, M., Vieira, D., Veronese, L.A. ve diğeri. (2010) Alterations in Vitamin D signalling and metabolic pathways in breast cancer progression: a study of VDR, CYP27B1 and CYP24A1 expression in benign and malignant breast lesions. *BMC Cancer*, 10, 483.
- 90.Zinser, G.M., Suckow, M.,Welsh, J. (2005) Vitamin D receptor (VDR) ablation alters carcinogen-induced tumorigenesis in mammary gland, epidermis and lymphoid tissues. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 97 (1-2), 153-164.
- 91.Suetani, R.J., Ho, K., Jindal, S., Manavis, J., Neilsen, P.M., Pishas, K.I. ve diğeri. (2012) A comparison of vitamin D activity in paired non-malignant and malignant human breast tissues. *Mol Cell Endocrinol*, 362 (1-2), 202-210.
- 92.Kanazawa, T., Enami, J.,Kohmoto, K. (1999) Effects of 1alpha,25-dihydroxycholecalciferol and cortisol on the growth and differentiation of primary

cultures of mouse mammary epithelial cells in collagen gel. *Cell Biol Int*, 23 (7), 481-487.

93.Milani, C., Katayama, M.L., de Lyra, E.C., Welsh, J., Campos, L.T., Brentani, M.M. ve diğerleri. (2013) Transcriptional effects of 1,25 dihydroxyvitamin D(3) physiological and supra-physiological concentrations in breast cancer organotypic culture. *BMC Cancer*, 13, 119.

94.Kim, Y.,Je, Y. (2014) Vitamin D intake, blood 25(OH)D levels, and breast cancer risk or mortality: a meta-analysis. *Br J Cancer*.

95.Macias, H.,Hinck, L. (2012) Mammary gland development. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*, 1 (4), 533-557.