

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

PUBERTAL JİNEKOMASTİ VE SERUM ÇİNKO DÜZEYİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.Fatma İSGANDAROVA

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2018

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

PUBERTAL JİNEKOMASTİ VE SERUM ÇİNKO DÜZEYİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.Fatma İSGANDAROVA

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr.Orhan DERMAN

ANKARA
2018

TEŞEKKÜR

Eğitimimde ve tezimin oluşturulmasında bana bilgi ve deneyimlerini aktaran, her konuda desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Orhan Derman'a,

Uzmanlık eğitiminin son bir yılı boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, eğitimim süresince edindiğim bilgilerin olgunlaşmasında desteğini gördüğüm ve asistanı olmaktan onur ve mutluluk duyduğum Prof. Dr. Nuray Kanbur'a,

Tezimin oluşumundaki değerli katkıları ve emekleri nedeniyle Doç. Dr. Sinem Akgül'e, Uzm. Dr.Yasemin Düzçeker'e, Uzm. Dr. Melis Pehlivan Türk Kızıllan'a,

Birlikte çalışmaktan her zaman onur ve mutluluk duyduğum değerli asistan doktor arkadaşlarıma ve bölümümüzün psikolog, sekreter, hemşire ve personeline, çalışmama katılan bütün hastalarıma,

Bugünlere gelmemde, hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, fedakarlıkları ve bana duydukları güven ile yaşamımın her döneminde yanımda olan, ne yapsam da haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim aileme teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

İsgandarova, F., Pubertal jinekomasti ve serum çinko düzeyi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tezi, Ankara, 2018. Bu çalışmada, serum çinko düzeyleri ile pubertal jinekomasti arasında ilişki olup olmadığını araştırmak amaçlanmıştır. Çalışmamız kesitsel ve olgu kontrol çalışması olarak Ocak 2017 ile Ekim 2017 tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Ergen Sağlığı Bilim Dalı'nda yürütülmüştür. Pubertal jinekomasti nedeniyle polikliniğimize başvuran ya da fizik muayenesinde pubertal jinekomasti saptanan 10 ile 20 yaşlar arasındaki ergenler çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların serum çinko değerleri karşılaştırılmıştır. Pubertal ve patolojik jinekomastinin ayrımı açısından, tüm olguların böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerine, östrojen, total testosteron, DHEAS, β -HCG, FSH, LH, SHBG, prolaktin düzeylerine ve tiroid fonksiyon testlerine bakılmıştır. Serum çinko düzeyleri atomik absorpsiyon spektrofotometri metodu ile ölçülmüştür. Çalışmaya pubertal jinekomastisi olan 54 hasta ve 55 sağlıklı ergen olmak üzere toplam 109 olgu dahil edilmiştir. Pubertal jinekomasti grubundaki ergenlerin yaş ortalaması $14,2 \pm 1,7$ (min-maks: 9,8-17,8) yıl, kontrol grubunun ise $15,8 \pm 1,4$ (min-maks: 13,3-20) yıl olarak tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Pubertal jinekomastisi olan olguların hormonal değerlendirilmesinde beta-HCG değerleri tüm hastalarda 2 mIU/ml altında saptanmıştır. Bu ergenlerde bakılan FSH, LH, östradiol, testosteron, DHEAS, SHBG, prolaktin, TSH, sT4 değerleri normal sınırlarda bulunmuştur. Pubertal jinekomasti grubunda ortalama çinko düzeyi $99,42 \pm 19,35$ (42-143,00) $\mu\text{g/dl}$, kontrol grubunda ise $108,94 \pm 21,33$ (71,19-167,20) $\mu\text{g/dl}$ olarak saptanmıştır ($p = 0,016$). Testosteron seviyesi ile serum çinko seviyesi arasında düşük derecede pozitif yönde bir korelasyon saptanmıştır ($r = 0,321$, $p = 0,22$). Prolaktin ile serum çinko seviyesi arasında ise negatif yönde bir korelasyon saptanmıştır ($r = -0,291$, $p = 0,040$). Çalışmamızın sonuçlarına göre serum çinko seviyesi pubertal jinekomastisi olan olgularda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Çinko seviyesi arttıkça testosteron seviyesi artmakta, prolaktin seviyesi ise azalmaktadır. Bizim çalışmamızdaki serum çinko seviyesi ile testosteron düzeyi arasında pozitif korelasyon bulunması, çinko eksikliği saptanan 2 hastada çinko tedavisi sonrası jinekomastide gerileme görülmüş olmasından yola çıkarak çinko seviyesi düşük olan olgularda çinko replasmanının yapılması pubertal jinekomasti yönetiminde göz önünde bulundurulması gerekebilir.

Anahtar sözcükler: jinekomasti; çinko; testosteron; puberte; prolaktin

ABSTRACT

İsgandarova, F., Evaluation of interaction between serum zinc levels and pubertal gynecomastia, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatrics, Ankara, 2018. The aim of this study was to investigation association between serum zinc levels and pubertal gynecomastia. The study was conducted as a cross-sectional and case control study between the January 2017 and October 2017 in the Division of Adolescent Medicine, Department of Pediatrics, Hacettepe University İhsan Doğramacı Children's Hospital. One hundred and nine adolescents between the ages of 10 and 20 years were included. The serum zinc levels of the cases were compared. Estrogen, total testosterone, DHEAS, β -HCG, FSH, LH, SHBG, prolactin levels, renal and liver function tests, and thyroid function tests were measured in all cases to differentiate pubertal gynecomastia from pathological gynecomastia. Serum zinc levels were measured by the atomic absorption spectrophotometry method. A total of 109 patients, comprising 54 patients with pubertal gynecomastia and 55 healthy adolescents, were included in the study. The mean age of adolescents in the pubertal gynecomastia group was $14,2 \pm 1,7$ (min-max: 9,8-17,8) years and the mean age of the control group was $15,8 \pm 1,4$ (min - max: 13.3 - 20) years ($p < 0.001$). Beta-HCG levels were found to be lower than 2 mIU/ml in all patients. FSH, LH, estradiol, testosterone, DHEAS, SHBG, prolactin, TSH, fT4 levels were within the normal limits. The mean zinc level in the pubertal gynecomastia group was found as $99,42 \pm 19,35$ (42-143,00) $\mu\text{g/dl}$ in the gynecomastia group and $108,94 \pm 21,33$ (71,19 - 167,20) $\mu\text{g/dl}$ in the control group ($p=0.016$). A positive correlation was found between the testosterone level and the serum zinc levels ($r=0.321$, $p=0.22$). There was a correlation between prolactin and serum zinc level on the negative side ($r=0,291$, $p=0,04$). In the light of our results, serum zinc level seems to be lower in cases with pubertal gynecomastia compared to the control group. As the zinc level increases, testosterone level increases and prolactin level decreases. In our study, there was a positive correlation between serum zinc level and testosterone level. In 2 cases in which zinc deficiency was detected, after zinc therapy, gynecomastia regression was observed. From this point of view, zinc replacement should be considered in the management of pubertal gynecomastia when zinc level is low.

Key words: gynecomastia; zinc; testosterone; puberty; prolactin

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
TABLolar LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Jinekomasti Tanımı	3
2.2. Jinekomasti Görülme Sıklığı	3
2.3. Jinekomasti Histolojisi	4
2.4. Jinekomasti Patofizyolojisi	5
2.5 Jinekomasti Etiyolojisi	6
2.5.1. Patolojik Jinekomasti	6
2.5.2. Fizyolojik Jinekomasti	12
2.6. Jinekomastili Hastaların Değerlendirilmesi	14
2.6.1. Öykü ve Fizik Muayene	14
2.6.2. Jinekomastide Laboratuvar Tetkikler	16
2.6.3. Ayırıcı Tanı	18
2.7. Pubertal Jinekomasti Tedavisi	19
2.7.1. Gözlem	19
2.7.2. Farmakoterapi	20
2.7.3. Cerrahi tedavi	21
2.8. Pubertal Jinekomastide Prognoz	22
2.9. Çinkonun biyolojik etkileri	22
2.10. Çinko Homeostazı	23
2.11. Çinko eksikliği	27
2.11.1. Çinko eksikliğinin etiyolojisi	27
2.11.2. Çinko eksikliğinde klinik bulgular	28

2.12. Çinko ve Hipogonadizm	29
2.13. Pubertal Jinekomasti ve Çinko	30
3.GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Çalışma Diyaznı	31
3.2. Değerlendirme Ölçekleri ve Ölçüm Yöntemleri	31
3.3. İstatistiksel Analiz	32
4.BULGULAR	33
4.1. Çalışma ve Kontrol Gruplarına Ait Özellikler	33
4.2. Pubik Kılınma evreleri	33
4.3. Hormonal Parametreler	34
4.4. Pubertal Jinekomasti ve Çinko İlişkisinin Değerlendirilmesi	35
4.5. Korelasyon Analizleri	36
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ	44
7. KAYNAKLAR	45

KISALTMALAR

AAS : Atomik absorpsiyon spektrometri

DHEA : Dehidroepiandesteron

DHEA-S : Dehidroepiandesteron Sülfat

DHT : Dihidrotestosteron

FSH : Folikül Stimüle Edici Hormon

GH : Growth Hormon

HCG : Human Chorionic Gonadotropin

KBY : Kronik böbrek yetmezliği

LH : Lüteinize edici hormon

PPI : Proton pompa inhibitörü

SHBG : Seks Hormonu Bağlayıcı Globülin

TSH : Tiroid Stimüle Edici Hormon

VKİ : Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil		Sayfa
2.1.	Jinekomastili hastaların fizik muayenesi	15
2.2.	Jinekomastisi olan hastaların değerlendirilmesi	18
2.3.	Jinekomasti tedavi algoritması	19
2.4.	Çinko homeostazı	24



TABLOLAR LİSTESİ

Tablo	Sayfa
2.1. Jinekomasti oluşumundaki patofizyolojik mekanizmalar	5
2.2. Jinekomasti sebepleri	8
2.3. Jinekomastiye sebep olan ilaçlar ve etki mekanizmaları	11
2.4. Jinekomastiye sebep olan ilaçlar	12
2.5. Çinko eksikliği sebepleri	28
4.1. Olguların klinik ve demografik özellikleri	33
4.2. Olguların pubik kıllanma evrelerinin karşılaştırılması	34
4.3. Jinekomasti grubunun hormonal parametreleri	34
4.4. Gruplar arası serum çinko değerlerinin karşılaştırılması	35
4.5. Çinko düşüklüğü saptanan vakaların özellikleri	35
4.6. Çinko düzeyi ile pubetal jinekomasti disk çapı arasındaki ilişki	36
4.7. Pubertal jinekomastisi olan ergenlerin testiküler hacimleri ile serum çinko düzeyleri karşılaştırıldığında,	36
4.8. Korelasyon Analizleri	37

1.GİRİŞ

Jinekomasti, erkek memesinin glandüler proliferasyonudur. Fizyolojik ya da patolojik olabilmektedir. Neonatal, pubertal ve yaşlılık dönemindeki jinekomastiler fizyolojik jinekomasti olarak sınıflandırılır. Neonatal jinekomasti, maternal östrojenlerin fetusa geçmesi sonucu oluşmaktadır. Haftalar aylar içerisinde kendi kendini sınırlar ve genellikle tedavi gerektirmez. Yaşlılık döneminde görülen jinekomasti ise plazma testosteronun düşmesi, periferde androjenlerin östrojene dönüşmesi (aromatizasyon) ve sonuçta plazma östrojen/testosteron oranının artması nedeniyle meydana gelebilmektedir (1).

Pubertal jinekomasti, ergenlik döneminde görülen fizyolojik nedenlere bağlı olarak meme dokusundaki iyi huylu proliferasyonu tanımlamaktadır. Ergenlik döneminde çok sık olarak görülen pubertal jinekomastinin patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Başlıca neden olarak, proliferasyonu uyaran ve durduran hormonlar arasında bir dengesizlik sonucu olduğu düşünülmektedir (1). Ergenlik döneminde östrojen düzeylerindeki artışın, testosteron seviyeleri erişkin düzeylere ulaşmadan önce gerçekleşmesi sonucu geliştiği düşünülen pubertal jinekomastinin, ergenliğin ilerlemesiyle birlikte artan testostereona bağlı hormonal dengesizliğin ortadan kalkmasıyla gerilediği düşünülmektedir (2,3). Adolesan erkeklerde mutlak östrojen artışının sebep olduğu patolojik jinekomasti az görülmekle birlikte testis tümörleri, kronik böbrek yetmezliği, hipertiroidizm, aşırı ekstraplandüler aromataz aktivitesi, siroz, malnütrisyon, primer ve sekonder hipogonadizm etiyolojiden sorumlu olabilmektedir (4,5).

Çinko, esansiyel bir mineral olup önemli proteinlerin yapısına girmekte, enzimlerin aktif bölgelerine bağlanmakta, katalitik bölgelerinde anahtar rol oynamaktadır. İntraselüler bir düzenleyici olup moleküler etkileşimlerde proteinler için yapısal destek sağlamakta, biyolojik membranların ve iyon kanallarının stabilitesini ve bütünlüğünü korumakta, nükleik asit veya diğer gen düzenleyici proteinlerde yapısal element olarak rol oynamakta, karbonhidrat, protein, lipid, nükleik asit, hem sentezi, gen ekspresyonu, üreme ve embriyogeneziste görev almaktadır (6-8). Aynı zamanda lüteinize edici hormon (LH) ve foliküler stimüle edici hormon (FSH) sentez ve sekresyonunda, gonadal diferensiasyonda, testiküler

seminiferöz tübüllerin büyüme ve gelişiminde, spermatogenez, testiküler streoidogenez, androjen metabolizması ve androjenlerin steroid reseptörleriyle ilişkisinde, aromataz enzim aktivitesinde önemli rolleri olduğu bilinmektedir. Hipogonadizm,  inko eksikliğinin insanlarda ve hayvanlarda önemli bir bulgusudur (6-8). Bu çalışmalardan elde edilen bulgulara dayanarak, serum çinko düşüklüğünün testosteron seviyesinde azalma ve rölatif östrojen artışına sebep olarak pubertal jinekomastinin etiyopatogenezinde rol alabileceğini düşünüyoruz. Sonuç olarak, bu çalışmada serum çinko eksikliğinin pubertal jinekomasti etiyopatogenezinde rolü olup olmadığını araştırmak amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Jinekomasti Tanımı

Jinekomasti erkeklerde yaygın olarak görülebilen meme dokusunun glandüler proliferasyonu ile giden klinik durumdur. Jinekomasti kelimesinin kökü Yunancadan gelmektedir, "Jine" kadın, "Mastia" meme anlamına gelir. Erkeklerde kadın memesinin görülmesinin ifadesidir. İlk defa 2. yüzyılda Galen tarafından kullanılmıştır; ancak jinekomasti ile ilgili ilk kayıtlar milattan önce 18. yüzyılda Mısır hanedanlarında kral Tutankamuh ve onun jinekomastili akrabalarının tasvirlerinde görülmektedir (9).

Tek taraflı, çift taraflı ve/veya asimetrik olabilir. Hayatın 3 döneminde sık görülür: yenidoğan, ergenlik ve yaşlılık. Erkeklerde, özellikle ergenlerde, önemli derecede psikolojik strese veya depresyona sebep olması nedeniyle iyi ele alınması gerekmektedir (10).

2.2. Jinekomasti Görülme Sıklığı

Jinekomasti unilateral veya bilateral konsantrik meme büyümesine sebep olan meme glandüler dokusunun iyi huylu proliferasyonudur ve hayatın 3 döneminde daha sık görülür (2). İlk zirve, yenidoğan döneminde östrojenlerin transplasental yol ile fetüse geçişi sonucu görülür, 1 yaşa kadar yenidoğanların tamamına yakınında kendiliğinden kaybolur (1,11). Bir çalışmada yenidoğan döneminde asemptomatik jinekomastinin prevalansı %60 ile %90 arasında bulunmuştur (12). İkinci fizyolojik zirve, ergenlik döneminde 10 ile 16 yaşlar arasında olur ve %4-69 sıklığında görülür (9). 10 yaştan önce ve geç ergenlik döneminde de görülebilmekle birlikte 13-14 yaşlarda pik yapar. Adolesanın yaşı ile jinekomasti görülme sıklığı arasında 10-13 yaşlarında pozitif korelasyon, 14-19 yaşlarda negatif korelasyon vardır (13). Tipik olarak jinekomasti sekonder seks karakterlerinin başlamasından enaz 6 ay sonra ortaya çıkar ve Tanner evre 3 ve 4'te daha sık görülür (13,14). On yedi yaş üzerinde persistan jinekomasti insidansı %10'dur. Daha önceki çalışmalarda adolesan erkeklerde jinekomasti sıklığı daha yüksek bildirilmiştir. Ancak 2007 yılında Kumanov ve arkadaşlarının yapmış olduğu 10 ile 19 yaşlar arasında 6200 erkeğin

dahil edildiği çalışmada bu yaş grubunda jinekomastinin görülme sıklığı %4 olarak bulunmuştur (13).

Çalışmalarda prevalansla ilgili bu kadar farkın olması, jinekomasti tanımında meme boyutu için standart kriterin olmaması, seçilmiş hasta sayısı, etnik ve bölgesel farklılıkların olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Jinekomasti tanımı için meme boyutu ölçümleri 0,5 cm ile 2 cm arasında değişmektedir (9). Literatürde vücut kitle indeksi (VKİ) jinekomasti arasında ilişki ile ilgili çelişkili sonuçları olan çalışmalar mevcuttur. Bazı araştırmacılar jinekomastili ergenlerin büyük kısmının kilolu olduğunu (15,16), diğerleri ise ince yapılı, kısa boylu ve düşük VKİ'ye sahip olduğunu savunmuşlardır (13, 17).

Jinekomastinin üçüncü fizyolojik zirvesi 50-80 yaşlarda görülür ve %70 sıklığında görülmektedir (18,19).

Jinekomastinin bilateral olması daha sık görülmektedir (18,19). Hastaların ortalama 2/3'ünde simetrik veya asimetrik şekilde bilateral jinekomasti görülür. Tek taraflı jinekomasti prevalansı %35-45'tir (13,20). Siyah ve beyaz ırkta jinekomasti prevalansı benzerdir (17). Genetik faktörlerin jinekomasti oluşumu üzerinde etkisi tam olarak bilinmemekle birlikte, Lawrence ve arkadaşları jinekomastili ergenlerin yarısında pozitif aile öyküsü olduğunu göstermiştir (14).

2.3. Jinekomasti Histolojisi

Doğumda erkek ve kadın meme dokusu histolojik olarak aynı olup majör laktiferöz kanallardan oluşmaktadır. Laktiferöz kanallar ve onların sonlandığı lobüller bir lobu oluşturur ve loblar bağ dokusu ile birbirinden ayrılır. Çocukluk döneminde herhangi bir değişiklik görülmezken ergenlik döneminde her iki cinsiyette ileri diferansiasyon olur. Östrojen ve androjen reseptörleri hem erkek hem de kadın meme dokusunda mevcuttur. Östrojen meme dokusu proliferasyonunu uyarırken, androjenler inhibe etmektedir. Erkek meme dokusunda geçici olarak androjen/östrojen oranındaki değişiklik sonucunda laktiferöz kanallarda ve çevre mezenkimal dokuda proliferasyon ve buna bağlı jinekomasti ortaya çıkmaktadır (9, 15). Jinekomastinin erken evresi duktal epitelyal hiperplazi, periduktal stromal ve konnektif doku artışı, inflamasyon, ödem ve stromal fibroblastik proliferasyon ile karakterizedir. Tüm bu değişiklikler jinekomasti oluşumundan sonraki ilk 6 ayda

görülür, memede ağrı ve hassasiyet de bu dönemde görülür. Geç evre ise inflamatuvar yanıt olmaksızın stromal fibrozis ile karakterizedir ve ağrısız olur (11). Puberte ilerledikçe serum androjen seviyesinin yükselmesi ile büyümüş meme dokusunda gerileme ve atrofi görülmektedir.

2.4. Jinekomasti Patofizyolojisi

Jinekomasti çoklu hormonal değişiklikten kaynaklanan kompleks bir prosestir. Meme dokusu seviyesinde östrojen ve androjen aktivitesi arasındaki dengesizliğin altta yatan esas patofizyolojik mekanizma olduğu düşünülmektedir (21). Östrojenler meme dokusu büyümesini güçlü bir şekilde uyarırken, androjenlerin zayıf inhibe edici etkisi vardır. Kadın ve erkek meme dokusunun hormonal stimülasyona cevabı aynıdır, glandüler proliferasyon ve duktal diferansiasyonun derecesi bireysel olarak meme dokusunun hassasiyetine, hormonal etkinin devamına ve şiddetine bağlıdır. Jinekomasti etiyojisini aydınlatmaya çalışan araştırmacılar farklı hipotezler ileri sürmüştür: östrojen seviyesinde artış, serbest testosteron düşüklüğü, östrojen/testosteron oranında değişiklik, yüksek aromataz aktivitesine bağlı periglandüler yağ dokusu ve stromada testosteronun östrojene dönüşümündeki artış, düşük dehidroepiandesteron sülfat (DHEAS)/östrojen oranı, meme dokusu sensitivitesinde ve lokal etkide değişiklik (2,21,22). Ancak hala çoğu hasta için sebep aydınlatılmış değildir.

Tablo 2.1. Jinekomasti oluşumundaki patofizyolojik mekanizmalar (23)

Östrojen artışı
• Direkt salınım (testislerden/adrenallerden/plasentadan)
• Prekürsörlerden ekstraplandüler aromatisasyon sonucu
• Metabolizmada azalma
• Ekzojen alım
Endojen serbest androjenlerde azalma
• Salınımında azalma
• Metabolizmada artış
• Seks hormonu bağlayıcı globüline (SHBG) bağlanmada artış
Serum androjen/östrojen oranında değişiklik
• Ergenlik, yaşlanma, yeniden beslenmeye bağlı jinekomasti, karaciğer sirozu
• Hipertiroidi, ilaçlar, böbrek yetmezliği, diyaliz
Androjen reseptör defekti
Meme dokusunda artmış hassasiyet

Östrojen, meme dokusunda büyüme hormonu gibi etki gösterir ve bu nedenle erkeklerde östradiol artışı duktal epitelyal hiperplazi, duktal uzama ve dallanma, periduktal fibroblast proliferasyonu ve vaskülaritede artış yaparak meme dokusunda büyümeye sebep olur. Erkeklerde östrojen seviyesindeki artış östrojen salgılayan tümörlerden (Leydig hücreli, sertoli hücreli testis tümörleri, *human chorionic gonadotropin* (HCG) salgılayan ve adrenokortikal tümörler) veya daha çok ekstragonadal androjenlerin östrojenlere dönüşümünden kaynaklanmaktadır (24).

Meme dokusunda lokal doku faktörleri de önem arzedeabilir: aromataz aktivitesinde artış (lokal östrojen üretiminde artışa ve östrojen parçalanmasında azalmaya sebep olabilir); androjen ve östrojen reseptörlerinin sayısında ve aktivitesindeki değişiklikler (11).

Östrojenler SHBG'ye androjenlere kıyasla daha düşük afinite ile bağlanır. Bazı ilaçlar SHBG'ye bağlanmak için testosterondan daha çok östrojenle yer değiştirerek serbest östrojen miktarında artışa sebep olur ve östrojen/testosteron dengesini bozar. Benzer şekilde hipertiroidi ve kronik karaciğer hastalığı gibi SHBG seviyesinde artışa sebep olan bazı sistemik hastalıklar biyolojik aktif testosteronun serbest östrojene nispetde azalmasına sebep olur (2).

Östrojen reseptörlerine agonistik, androjen reseptörlerine antagonistik etki gösteren bazı ilaçların ve çevresel etkenlerin de jinekomastiye sebep olduğu bilinmektedir (2, 22, 25). Aynı zamanda meme dokusunda prolaktin reseptörleri de olduğu için hiperprolaktinemiye sebep olan durumlar da jinekomastiye yol açabilir. Prolaktin aktivasyonu meme dokusunda östrojen ve progesteron reseptörlerinde artış, androjen reseptörlerinde azalma yaparak da jinekomastiye sebep olabilir (26).

2.5 Jinekomasti Etiyolojisi

Jinekomasti etiyolojisinde yer alan hastalıklar ve ilişkili mekanizmalar Tablo 2'de gösterilmiştir.

2.5.1. Patolojik Jinekomasti

Patolojik jinekomasti östrojen fazlalığı, androjen eksikliği ve androjen direncine bağlı olabilir. İlaçlar, sistemik hastalıklar, iyi huylu ve kötü huylu tümörler ve hipogonadizm de patolojik jinekomasti nedenlerindendir.

2.5.1.1. Persistan Pubertal Jinekomasti

Ergenlerde fizyolojik jinekomasti ortaya çıktıktan 6 ay ile 2 yıl arasında arasında geriler. Semptomların 2 yıldan daha uzun devam etmesi veya 17 yaştan sonra da devam etmesi durumunda ileri araştırma gereklidir. Altta yatan başka hastalıklar veya jinekomasti ile ilişkili ilaç veya madde kullanımı etiyolojik faktör olarak bulunabilir.

2.5.1.2. Tümörler

Testiküler Leydig hücreli tümör ve adrenokortikal neoplazilerde östrojenin endojen üretiminde artış görülür. Trofoblastik doku içeren germ hücreli testis tümörlerinde, testisin sertoli hücreli ve seks kord hücreli tümörlerinde östrojen öncüllerinin aromatzasyonunda artış görülür. Testiküler tümörler nadir görülmesine karşın testiküler tümör tanısı alan hastaların %10'u yalnızca jinekomasti ile prezente olabilir (9, 27). Başka bir çalışmada meme cerrahisi için başvuran 175 erkekte %3'ünde tümör bulunmuştur (9). Adrenal kaynaklı tümörler östrojen ve östrojen öncülleri sentezleyerek östrojen ve testosteron seviyeleri arasında dengenin bozulmasına yol açıyor. Aynı zamanda serum HCG seviyesindeki artışa sebep olan HCG salgılayan testiküler germ hücreli, karaciğer, gastrik ve bronkojenik karsinomlarda da jinekomasti görülmektedir.

Tablo 2.2. Jinekomasti sebepleri (28)

İdiopatik İlaç ilişkili Serum östrojen seviyesinde yükselme • Endojen üretiminde artış ○ Leydig veya Sertoli hücreli tümör ○ Eutopik veya ektopik HCG salgılayan tümörler ○ Adrenokortikal tümör • Aromatizasyonda artış ○ Yaşlanma ○ Obezite ○ Hipertiroidi ○ Karaciğer Hastalığı ○ Ailesel veya sporadik <i>aromataz excess sendrom</i> ○ Klinefelter sendromu ○ Testiküler tümör ○ Adrenal tümör ○ Açlık sonrası yeniden beslenme • Ekzojen kaynaklar ○ Topikal östrojen içeren kremler ○ Oral östrojen alımı • Östrojenin SHBG 'den koparılması ○ İlaçlar (spironolakton ve ketokonazol gibi) • Azalmış östrojen metabolizması ○ Siroz	Testosteron sentezinde azalma: • Primer gonadal yetmezlik ○ Travma ○ Radyasyon ○ İlaçlar ○ Orşit ○ Klinefelter sendromu ○ Konjenital anorşi • Sekonder hipogonadizm ○ Hipotalamik hastalıklar ○ Pituitar yetmezlik ○ Kalmann sendromu • Androjen aktivitesinde azalma ○ Androjen reseptör defekti ○ Anti-androjen ilaçlar Diğer : • Kronik böbrek yetmezliği • Karaciğer hastalığı • HIV • Kronik hastalıklar • Meme dokusu hassasiyetinde artış • Çevresel faktörler ○ Mumyalanma için kullanılan maddeler ○ Lavender ve çay ağacı yağı
--	--

2.5.1.3. Hipogonadizm

Jinekomasti primer hipogonadizmlili hastaların tek başvuru şikayeti olabilir. Klinefelter sendromlu hastaların %50'sinde jinekomasti bulunmuştur (28). Bu hastalarda meme dokusunda büyüme androjen üretiminde azalma ve aynı zamanda aromataz aktivitesindeki artışa bağlıdır (1, 28). Kadın vücut tipi olan, ikincil seks karakterleri gelişmemiş, testisleri küçük olan ve jinekomasti nedeniyle başvuran ergenlerde Klinefelter sendromu düşünülmelidir (28).

Primer hipogonadizm testosteron üretiminde azalma ile kompensatuar olarak LH artışına sebep olur ki, bu da leydig hücre stimülasyonu, 17,20 liyaz ve 17 hidroksilaz aktivitesinde azalma, testosteron östrojen aromatizasyonunda artış ve sonuç olarak östradiol/testosteron oranında artışa sebep olur (25).

Sekonder hipogonadizmde LH üretimindeki bozukluk sonucu testislerden testosteron ve estradiol üretimi azalmıştır; ancak buna karşın adrenal korteksten östrojen öncüllerinin üretimi devam ettiği için ekstraglandüler aromatisasyon artışı östrojen ve androjen inbalansı ile sonuçlanır (25).

2.5.1.4. Hipertiroidi

Hipertiroidili hastalarda SHBG seviyesindeki artış ve aromatisasyondaki artış östrojen/androjen oranında değişiklikten sorumlu olan esas mekanizmalardır. Jinekomasti hipertroidi tanısı alan hastaların %10-40'da görülmekte ve nadiren de olsa ilk başvuru şikayeti olabilmektedir (29,30). Hasta ötiroid olduktan sonra 1-2 ay içerisinde jinekomasti gerilemektedir.

2.5.1.5. Kronik Böbrek Yetmezliği

Kronik böbrek yetmezliğinde (KBY) üremi, direkt olarak testiküler hasar yaparak testosteron konsantrasyonunda azalmaya ve FSH, LH düzeylerinde artışa sebep olarak, hormonal dengeyi östrojen lehine değiştirir (31). Malnütrisyon kronik böbrek yetmezliği hastalarının %40'ında görülür ki bu da jinekomastiye sebep olabilmektedir (32).

2.5.1.6. Siroz

Karaciğer hastalıkları ve sirozda jinekomasti oluşumuna yolaçan mekanizmalar, adrenal bezden androstenedion üretiminde artış sonucu androjen östrojen aromatisasyonunda artış ve estronun estradiole dönüşümde artış, aynı zamanda adrenal androjenlerin ve östrojenlerin karaciğerle temizlenmesinde azalma ile birlikte SHBG seviyesinde artıştır. Sirotik hastalarda tedavide spironolakton kullanılması bu durumun biraz daha belirginleşmesine sebep olmaktadır (11, 33). Alkol kullanımına bağlı karaciğer hasarı olan hastalar fitoöstrojenlerin ve etanolün testosteron üretimine direkt baskılayıcı etkisi ile jinekomasti için daha büyük risk altındadır.

2.5.1.7. Malnütrisyon

Malnütrisyon gonadotropinler ve testosteron seviyesinde azalma yaparak jinekomastiye sebep olmaktadır (11). Kistik fibrozis, ülseratif kolit, karaciğer hastalıkları, edinilmiş immün yetmezlik sendromları, KBY gibi malnütrisyonu sebep olan kronik hastalıklar jinekomasti ile ilişkilidir. Bu dönemde hepatik yetmezlik sebebiyle, östrojen yıkımında bozukluk olması nedeniyle östrojen/androjen oranında artış görülür (20). Malnütrisyon olan hastaların yeniden beslenmesi zamanı östrojen ve androjen üretimi artırır.

2.5.1.8. Androjen Reseptör Duyarsızlığı

Parsiyel veya komplet androjen duyarsızlığı sendromu olan hastalarda androjen reseptör yapısında ve fonksiyonlarındaki kusur östrojenlerin meme dokusunda kontrolsüz etkisine yol açıyor.

2.5.1.9. İlaçlar ve Madde Kullanımı

Persistan pubertal jinekomastiden sonra, fizyolojik olmayan jinekomastinin en sık rastlanan sebebi ilaç ve madde kullanımudur. Antipsikotikler, antiretroviraller ve prostat kanseri tedavisinde kullanılan ilaçlar en sık karşılaşılan ajanlardır. Anabolik steroid kullanımı geri dönüşümsüz jinekomastiye sebep olmaktadır. Testosteron inhibitörlerinin enjeksiyonu doğal testosteron üretimini baskılar ki, bu da enjeksiyon siklusları arasında geçen zamanda östrojen predominansına sebep olur. Bunun önlenmesi için tamoksifen ve aromataz inhibitörlerinin kullanılması önerilmektedir. Performans artırıcı suplementasyonların içinde bulunan Lavanta, çay ağacı yağı, tribulus terrestris jinekomasti ile ilişkili bulunmuştur (34). Digoksin ve mariyuana bulunan fitoöstrojenler östrojene benzer etkiyle östrojen reseptörünü uyarak memede büyümeye sebep olabilir (35). Mariyuana, heroin ve amfetaminlerin kullanımı da geri dönüşümsüz jinekomastiye sebep olmaktadır. Soya tüketiminin 300 mg/gün'ün üzerinde olması da jinekomastiye sebep olabilir (36). Jinekomastiye sebep olan ilaçlar ve jinekomasti oluşumundaki etki mekanizmaları Tablo 2.3 ve Tablo 2.4'te verilmiştir (26).

Tablo 2.3. Jinekomastiye sebep olan ilaçlar ve etki mekanizmaları

Jinekomasti mekanizma	oluşumundaki	İlaçlar
Serum östrojen artışı		Östrojenler , topikal preparatlar dahil aromatize olabilen androjenler, HCG
Östrojen benzeri etki Testosteron veya dihidrotestosteron aktivitesinde azalma		Digitoksin, bitkisel ürünler GNRH agonist antagonistleri, Leydig hücre hasarı ve inhibisyonu, Ketokonazol, metronidazol, sprinololakton, kemoterapi, finasterid, dutasterid
Androjen reseptor blokerleri		Flutamid, bikalutamid, spironolakton, simetidin, mariyuana
Prolaktin artışı		Antipsikotik ajanlar, metaklopramid, verapamil
Mekanizma belli olmayan		İzoniazid, amiodaron, antidepresanlar, GH, PPI, retroviral tedavi

GH: Growth Hormon (Büyüme Hormonu), **PPI:** Proton pompa inhibitörü

Tablo 4’de Jinekomastiye sebep olan ilaçlar ve kullanım alanları verilmiştir.

Tablo 2.4. Jinekomastiye sebep olan ilaçlar

Hormonlar • Aromatize olabilen androjenler • HCG • Östrojenler • Büyüme hormonu • Anabolik steroidler • GnRH agonist/antagonistleri Anti-androjenler • Flutamid, bikalkutamid • Finasterid, dutasterid • Spironolakton Antibiotikler • Isoniazid • Ketokonazol • Metronidazol Anti-ülser ilaçlar • Simetidin, ranitidin • Proton pompa inhibitörleri Kemoterapevtik ilaçlar • Alkilleyici ajanlar • Metotreksat • Vinka alkaloidleri	Kardiyovasküler ilaçlar • Digitoksin • Verapamil, diltiazem, nifedipin • Amiodaron • Kaptopril, enalapril Psikoaktif ilaçlar • Diazepam • Antipsikotik • Antidepresanlar Uyuşturucu maddeler • Mariyuana • Alkol • Amfetaminler • Heroin, metadon Diğerleri • Metoklopramid • Fenitoin • Proteaz inhibitörleri • Statinler • Teofillin
---	--

2.5.2. Fizyolojik Jinekomasti

2.5.2.1. Yenidoğan Jinekomastisi

Yenidoğan jinekomastisi %69-90 sıklığında, transplasental maternal östrojen maruziyetine bağlı olarak görülür. Plasenta anneden ve fetüsten alınan dihidroepiandesteron (DHEA) ve dihidroepiandesteron sülfat (DHEAS), estron (E1) ve estradiol (E2) dönüştürülür. E1 ve E2 fetal dolaşıma geçerek meme glandüler dokusu proliferasyonunu uyarır ve geçici neonatal jinekomastiye sebep olur. Bu durum doğumdan sonraki birkaç hafta içerisinde kendiliğinden gerilemektedir (24).

2.5.2.2. Senil Jinekomasti

Yaşlılıkla birlikte adipoz doku artışına bağlı olarak 50-80 yaşlar arasındaki erkeklerde %25-65 sıklıkta görülür (24). Adipoz dokuda aromataz enziminin artması ve yaşlılıkla birlikte androjen düzeyinde azalma ve aromataz enzim aktivitesinde artışa bağlı androjen östrojen dönüşümünde artış görülür.

2.5.2.3. Pubertal Jinekomasti

Pubertal jinekomasti endokrinopati veya ilaç etkisi gibi herhangi bir etiyolojik faktör ile ilişkili olmadan ergenlik döneminde başlayan iyi huylu meme dokusu proliferasyonudur (9). Pubertal jinekomastinin sebebi belli olmamakla birlikte, östrojenlerin meme dokusunda proliferasyonu uyarıcı ve androjenlerin antagonize edici etkisinden yola çıkarak, çoğu araştırmacı pubertal jinekomastinin bu iki hormon arasındaki dengesizlik sonucunda ortaya çıktığını düşünmektedir (37). Pubertenin sonuna kadar östrojen seviyesinde 3 kat, testosteron seviyesinde 30 kat artış görülmektedir (28). Erken puberte döneminde östrojen seviyesindeki artış testosterona göre daha hızlı olduğu için östrojen/testosteron oranında geçici olarak artış görülür (28, 38).

Östrojen seviyesindeki yükseklik aromataz enzimi ile adrenal kaynaklı androjenlerin ve gonadal testosteronun periferik dokularda östradiola dönüşümündeki artışa bağlı olabilir (9). Daha önce yapılan jinekomastisi olan ve olmayan ergenlerin hormonal profilini karşılaştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (17,39, 40). Cinsiyet hormon düzeyinde fark bulunamayan, serbest testosteron düzeyinde düşüklük, östradiol konsantrasyonunda hafif yükseklik saptanan çalışmalar mevcuttur. Buna ek olarak bu erkeklerde serum östrojen düzeyi normal olmasına karşın meme dokusunda artmış hassasiyet olabilir (41). Jinekomastisi olan erkeklerin meme dokusunun doğuştan östrojene daha hassas olması görüşünden yola çıkarak uzamış neonatal jinekomastisi olan hastalar diğerlerine göre daha çok persistan pubertal jinekomasti olma eğilimindedirler (28). Son zamanlarda leptin pubertal jinekomasti gelişiminde potansiyel rolü olması nedeniyle dikkat çekmektedir. Obez olmayan jinekomastili ergenlerde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında leptin düzeyi önemli derecede yüksek bulunmuştur. Bu ilişki olabilecek birçok farklı mekanizma ile açıklanabilir. Meme epitel hücrelerinde leptin

reseptörleri olduğu için leptin direkt uyarıcı etki edebilir, meme dokusunda ve yağ dokusunda aromataz enzim aktivitesini arttırmakla dolaşımdaki ve meme dokusundaki östrojen konsantrasyonunda artışa ve östrojen/androjen oranında değişikliğe sebep olabilir. Aynı zamanda meme dokusunda östrojen reseptör aktivasyonu yapabilir ve östrojen sinyalini arttırabilir (42).

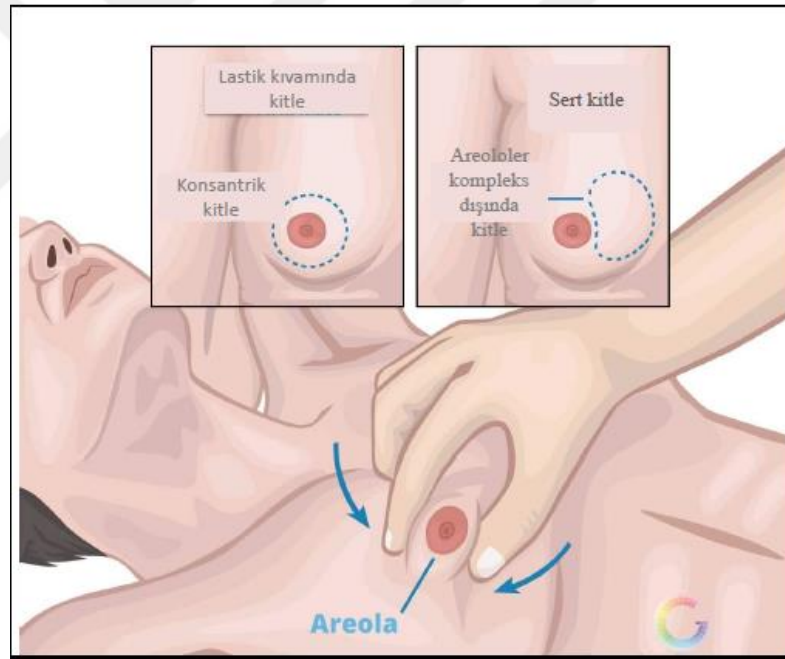
2.6. Jinekomastili Hastaların Değerlendirilmesi

2.6.1. Öykü ve Fizik Muayene

Göğüste ağrı, utangaçlık, meme kanseri korkusu jinekomastili hastaların temel başvuru şikayetleri olmakla birlikte bazı hastalarda rutin fizik muayene sırasında saptanırlar. Jinekomasti nedeniyle başvuran ergenlerde jinekomastiye memede büyümeye sebep olabilecek diğer durumlardan ayırt etmek amacıyla öncelikle ayrıntılı öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Öyküde semptomların başlanma zamanı, süresi, meme dokusunda hassasiyet ve ağrı, büyümede artış ve meme ucundan akıntının olup olmadığı, ilaç, suplementasyon, madde kullanımı, özgeçmişinde ve soygeçmişinde inmemiş testis, kabakulak enfeksiyonu geçirme, karaciğer, böbrek hastalıkları ve jinekomasti aile öyküsü sorgulanmalıdır. Öyküde jinekomastiye sebep olabilecek ilaç, madde, suplementasyon kullanımı öğrenilirse daha pahalı ileri değerlendirme gereksinimi önlenebilir. Persistan pubertal jinekomastisi olan hastaların %58'inde jinekomasti aile öyküsü olduğu bilinmektedir. Bir vaka serisinde memede büyüme şikayeti ile başvuran hastaların %83'de predispozan olabilecek tıbbi durumlar ve sebep olabilecek ilaçların sadece öykü ve fizik muayene ile saptanabildiği gösterilmiştir. Bu vaka serisinde tüm meme kanserleri muayenede dominant kitle veya malignite düşündürecek diğer bulgularla tanınmıştır (43-47).

Fizik muayene boy, vücut ağırlığı, feminizasyon bulguları, Tanner evrelemesi, meme dokusu, karaciğer, lenf nodları, genital organlar ve tiroid muayenelerini içermelidir. Memede büyüme şikayeti ile gelen her erkeğin değerlendirilmesinde ilk basamak jinekomastinin psödojinekomastiden ayırt edilmesi ve meme karsinomunun dışlanmasıdır. Genellikle bilateraldir, bazen unilateral olabilir. Subareolar yağ dokusu artışı psödojinekomastiye, hareketsiz sert kitle meme karsinomunu düşündürür. Psödojinekomasti meme glandüler dokusunda

büyüme olmadan subareolar yağ dokusu artışı durumudur (43). Jinekomasti muayenesinde hasta elleri kafasının arkasında sırtüstü yatarak yapılmalıdır (Şekil1). Meme dokusu muayene eden hekimin baş ve işaret parmakları arasında yavaşça tutularak palpe edilir. Gerçek jinekomastili hastalarda subareolar meme ucu ve areolar kompleksle konsantrik yerleşimli jelatin kıvamında, hareketli ve disk şeklinde meme dokusu palpe edilir. Psödojinekomastide ise parmaklar birleştirilirken herhangi bir direnç görülmez. Meme muayenesinde simetrinin değerlendirilmesi ve meme kıvamı karsinom açısından önemlidir. Meme karsinomu palpasyonda daha serttir ve meme ucu areolar kompleks dışında yer alır. Ciltte çukurlaşma, meme ucu retraksiyonu, yerdeğişmesi, kanaması ve lenfadenopati ile birlikte olur ve daha çok tektaraflı olur.



Şekil 2.1. Jinekomastili hastaların fizik muayenesi

Şüpheli durumda jinekomasti ve meme karsinomunu ayırt etmek için meme ultrasonografisi ve mamografi yapılmalıdır (1). Mamografi memenin benign ve malign lezyonlarını ayırt etmede %90 sensitivite ve spesifiteye sahiptir (44). Ancak adolesanlarda kullanılmaz. Radyolojik incelemelerle şüpheli kalındığı durumlarda

tanısal değerdendirmede bir sonraki basamak ince iğne aspirasyon biyopsisi veya kor biyopsidir (45).

Obezitenin androjenlerin östrojene periferik dönüşümünün artması ile jinekomasti sıklığında artışa sebep olduğu bilinmektedir ve bu nedenle antropometrik ölçümlerle obezitenin saptanması tanıya yardımcıdır.

Genitoüriner sistem muayenesinde Tanner evrelemesi, testis volümleri, testislerde kitle ve testis sınırlarında düzensizliğe özellikle dikkat edilmesi gerekir (46,47). Dikkatlice yapılmış olan genital muayene ile testiküler tümörler, travma, inmemiş testis, varikosel tespit edilebilir. Kumanov ve arkadaşlarının 2007 yılında yapmış olduğu bir çalışmada sol taraflı varikoseli olan erkeklerde jinekomastinin daha sık görüldüğü bulunmuştur. Jinekomasti ve varikosel arasında önemli derecede pozitif korelasyon olduğu gösterilen bu çalışmada varikoselin testikuler fonksiyonlarda progresif şekilde azalmaya sebep olabileceği düşünülmektedir (17).

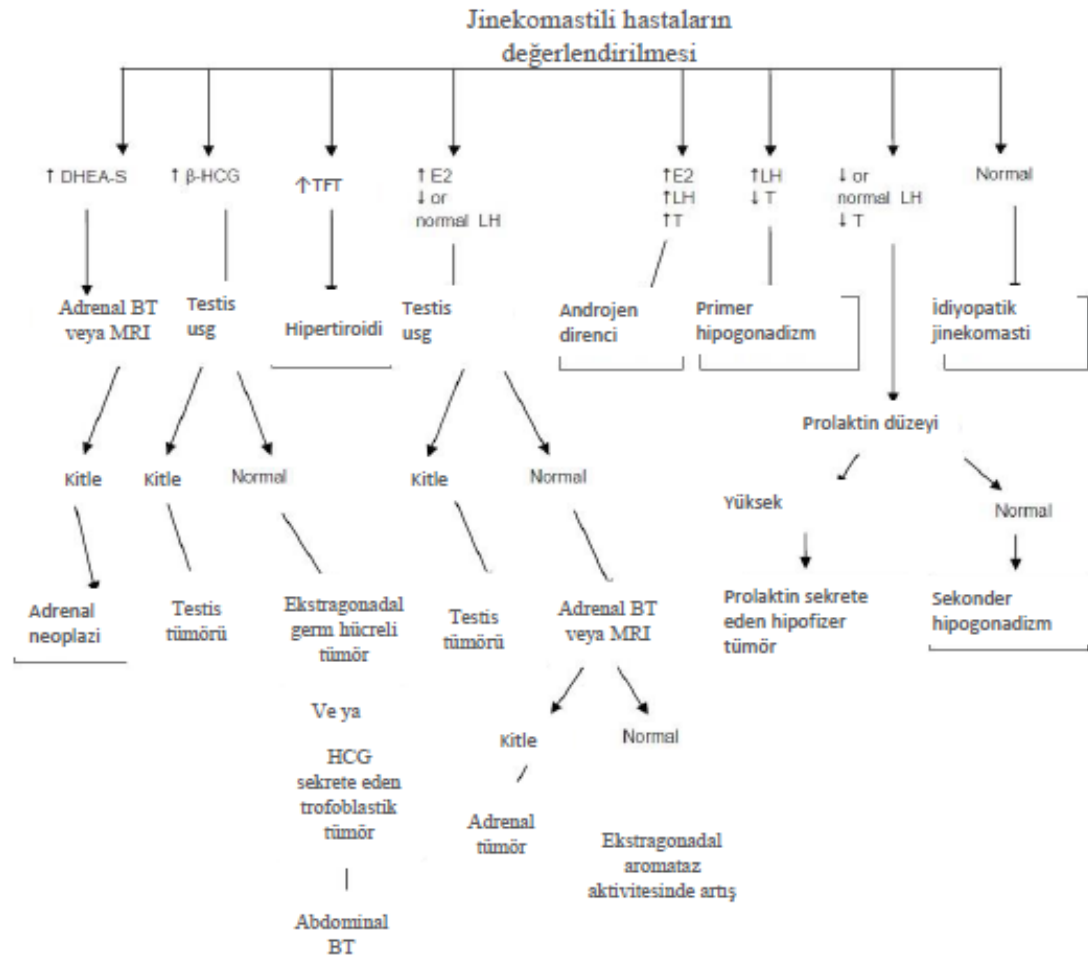
2.6.2. Jinekomastide Laboratuvar Tetkikler

Öykü ve fizik muayene laboratuvar tetkikler ve görüntüleme yöntemleri için yolgöstericidir (Şekil2). Hastaların değerdendirilmesinde jinekomasti ile ilişkili sistemik nedenlerin belirlenmesi için karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyon testleri bakılmalıdır. Serum Beta HCG, DHEAS, 17 ketosteroid testiküler, adrenal ve diğer tümörleri ekarte etmek için bakılır. Total ve serbest testosteron, estradiol, LH, FSH primer ve sekonder hipogonadizmden kaynaklanan hormonal dengesizliği göstermede yararlıdır. Total testosteron ölçümü için serum örneği testosteron salınımindaki sirkadyan ritm nedeniyle sabah 07:00 ile 09:00 arasında alınmalıdır (48). Serbest testosteron, SHBG düzeyinde değişiklik olduğu zaman bakılır. Serbest testosteron ölçümü için eşit ultrafiltrasyon veya diyaliz tekniği gerekmektedir. Ancak bu metotlar komplike olması nedeniyle son zamanlarda klinik pratikte rutin uygulanmamaktadır. Serum serbest testosteron seviyesini total testosteron ve SHBG seviyesinden ayırmak için standart denklem metodu pratikte kullanılan en basit ve güvenilir metottur (49, 50). Serum testosteron düzeyinde düşüklük ve LH yüksekliği primer testikuler yetmezliği düşündürür. Testosteron düşüklüğü ve uygunsuz şekilde LH düşüklüğü veya normal olan hastalarda prolaktin, tiroid stimüle edici hormon (TSH) ve serbest T4 düzeyleri değerdendirilmelidir. Hiperprolaktinemi

saptanırsa ve ikincil nedenler dışlanırsa veya prolaktin düzeyi 150 ng/dl'in üzerinde olursa prolaktinoma veya sella tursikada yer kaplayan lezyon ekartasyonu yapılmalıdır. Bunun için gadolinyumlu manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile hipotalamhipofizer görüntüleme yapılır (48). Benzer şekilde hipogonadotropik hipogonadizmi olan ve total testosteron düzeyi 150 ng/dl'den düşük olduğunda hipofizer tümör ekartasyonu için hipotalamohipofizer MRG çekilmelidir.

Komplet ve parsiyel androjen duyarsızlığı durumlarında serum testosteron, LH ve östradiol düzeylerinde yükseklik saptanır. Östradiol yüksekliği LH düşüklüğü ile birlikte görüldüğünde östrojen salgılayan Leydig ve Sertoli hücreli tümörler ve adrenal neoplaziler akla getirmektedir. Bu nedenle hem testiküler hem de adrenal görüntüleme gerekmektedir. Bazı çalışmalar klinik muayene sırasında gözden kaçabilecek testiküler tümörlerin gösterilmesi için rutin testiküler ultrason önermektedir (51). Ancak genel olarak fizik muayenede malignite şüphesi olan hastalara ultrason yapılması önerilmektedir (52).

Öykü, fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerinde herhangi bir neden saptanmadığı takdirde idiyopatik jinekomasti tanısı konulur(3).



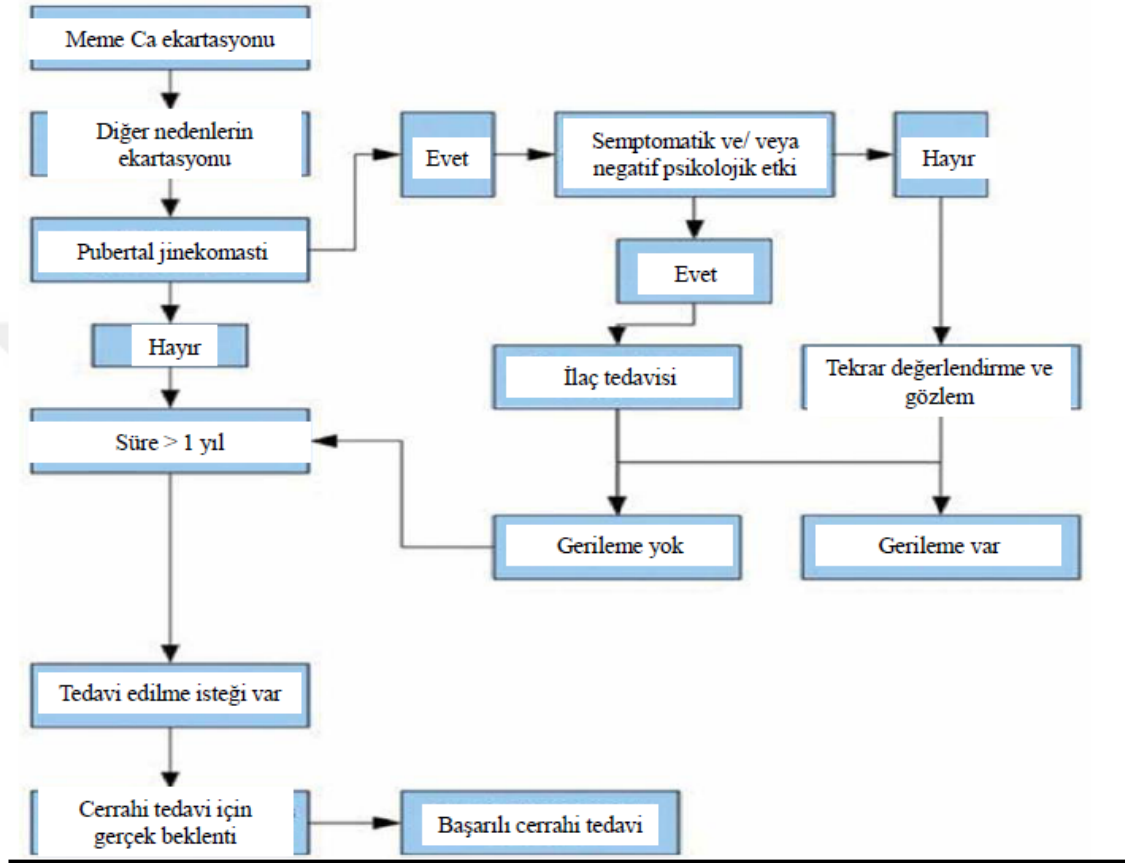
Şekil 2.2. Jinekomastisi olan hastaların değerlendirilmesi

2.6.3. Ayırıcı Tanı

Memede kitle şikayeti ile başvuran erkeklerde jinekomasti ile birlikte lipoma, hemanjiom, nörofibrom, lenfanjiom, dermoid kist, psödojinekomasti, meme karsinomu ve diğer iyi huylu durumlar ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Mayo Klinik'te 2007 yılında yapılan, erkeklerde 5 yıllık mamografi bulgularını değerlendiren bir derlemede mamografi yapılan hastaların sadece %1'inde malignite görülmüştür. Vakaların büyük kısmı benign sebeplerle ilişkili bulunmuştur; jinekomasti, lipomasti, dermoid kist, sebasöz kist, lenfoplazmositik infiltrasyon, duktal ektazi, hematoma ve yağ nekrozu (53).

2.7. Pubertal Jinekomasti Tedavisi

Pubertal jinekomastide 3 tedavi seçeneği vardır: gözlem, farmakoterapi ve cerrahi düzeltme



Şekil 2.3. Jinekomasti tedavi algoritması

2.7.1. Gözlem

Pubertal jinekomasti geçici bir durumdur ve vakaların %90'ında 3 yıl içerisinde kendiliğinden gerileme görülmektedir. Bu nedenle kendi kendini sınırlayan ve asemptomatik olan bu durumda belli aralıklarla izlem ve hastayı rahatlatmak en iyi yaklaşımdır (12). Takip aralıkları için yeterli kanıt olmamakla birlikte 3 ay aralıklarla izlem uygundur (54). Zosi ve arkadaşlarının 2002 yılında yapmış olduğu bir çalışmada pubertal jinekomastili ergenleri 5 yıl takip ederek progresyon açısından değerlendirmiştir. Hastalar 3 grupta incelenmiştir: Grup A hafif jinekomastisi olan (<6 cm) 15 hasta, Grup B orta derecede jinekomastisi olan (6-11 cm) 5 hasta ve Grup C ciddi jinekomastisi (11 cm) olan 6 hasta. Bu çalışmada hafif jinekomastinin tüm

ergenlerde gerilediği, orta dereceli jinekomastili hastalarda %20 ve ciddi jinekomastili hastalarda ise %40 oranında persiste ettiği ve ileri girişim gerektirdiği gösterilmiştir. Ağrı sadece yeni oluşan ve hızlı ilerleyen vakalarda görülmüştür (55). Persistan jinekomasti memede ağrı, utangaçlık, emosyonel stress, sosyal ve fiziksel fonksiyonlarda kısıtlamaya sebep olduğunda ilaç tedavisi ve cerrahi tedavi düşünülmektedir (23).

2.7.2. Farmakoterapi

Jinekomasti etiyolojisinde rolü olduğu düşünülen hormonal dengesizliği düzeltmek için farklı farmakolojik ajanlar kullanılmaktadır. Medikal tedavi 3 olası yol ile mevcut androjen östrojen dengesizliğini düzeltmeye amaçlanmıştır: (a) meme dokusunda östrjen etkisini bloke etmek (klomifen, tamoksifen, raloksifen); (b) androjen verilmesi (testosteron, dihidrotestosteron [DHT], danazol); (c) östrojen üretiminin inhibisyonu (anastrozol, testolakton) (56).

Androjen tedavisi olarak verilen testosteron fayda görülmemesi ve aynı zamanda östradiol aromatzize olarak meme dokusunda uyarıcı etki yapabileceği düşünülmekte ve bu nedenle kullanılmamaktadır (1, 23). DHT nonaromatzize androjen olarak jinekomasti tedavisinde kullanılmaktadır. Kuhn JM ve arkadaşlarının 1983 yılında yapmış olduğu, 19-63 yaş arasında 40 persistan jinekomastisi olan ve 4-12 hafta süresi boyunca günde 2 kez perkutan DHT alan hastanın ortalama %50'de parsiyel gerileme, %25'de tam gerileme olduğu görülmüştür. Meme dokusunda hassasiyet tedavi başlamasından sonra 1-2 hafta içerisinde gerilemiştir ve ilacın herhangi bir yan etkisi görülmemiştir (57). Danazol zayıf androjenik etkiye sahip olup, gonadotropinlerin hipofizer salınımını baskılamakla östrojen üretimini azaltır (58). Danazol idiopatik jinekomastisi olan erişkinlerde randomize, plasebo kontrollü çalışmalarda denenmiş, jinekomastide etkili olduğu gösterilmiş, ancak kilo alımı ve diğer yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır (59).

Aromataz inhibitörleri östrojen sentezini bloke ederek östrojen/androjen oranında düşüklüğe sebep olur. Anastrozol potent ve yüksek selektif aromataz inhibitörüdür ve pubertal jinekomastili hastalarda yüksek efektif ve iyi tolere edilebilir ilaçtır (60,61). Testolakton pubertal jinekomastide denenmiş ve pozitif

sonuçlar elde edilmiştir. Ancak mevcut çalışmalar küçük ve kontrolsüz çalışmalar olduğu için klinik pratikte kullanılmıyor (18).

Östrojen reseptör modulatorleri daha efektif ve güvenilir ajanlar olarak gözükmektedir. Literatürde selektif östrojen reseptör inhibitörü olan tamoksifen kullanımının persitan pubertal jinekomastide meme glandüler dokusunu küçültmekte etkili olduğu ve güvenle kullanılabileceği ile ilgili çok sayıda yayınlar vardır (54,62,63). Lawrence ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 22 ergenden 20'sinde tamoksifen tedavisi sonrası meme dokusunda %50'den fazla küçülme olduğu gösterilmiştir (14). Benzer olarak hastanemizde 2003 yılında Derman O. ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 20 mg/gün tamoksifen tedavisi alan 37 ergenin hepsinde meme boyutlarında küçülme ve ağrısında azalma olduğu gösterilmiştir (64).

Medikal tedaviye jinekomastinin hangi evresinde başlanması hastaların tedaviye cevabını etkiler. Jinekomastinin erken evreleri meme glandüler dokusunun proliferasyonu ile karakterizedir ve bu dönemde medikal tedaviye başlanması daha etkili olur. Jinekomasti oluşumunun üzerinden 1 yıl geçtikten sonra doku inaktif ve fibrotik olur ve sonuç olarak ilaç tedavisine cevap vermez (1). İlaçla ilişkili jinekomasti varlığında mümkünse sebep olan ilaç kesilmelidir. Meme dokusundaki hassasiyetde azalma ve glandüler dokuda yumuşama ilaç kesilmesinden sonraki 1 ay içerisinde görülür (1,2). Sekonder sebeplerde ise altta yatan hastalık belirlenip tedavi edilirse jinekomasti de gerileyecektir (23).

Literatüre bakıldığında ergenlerde jinekomasti tedavisi ile ilgili veriler sınırlıdır. Çok az randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışma mevcuttur. Medikal tedavinin tekbaşına izlemden daha etkili olduğunu gösteren uzun süreli izlem verileri yetersizdir. Bu nedenle iyi tasarlanmış, prospektif, plasebo kontrollü çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

2.7.3. Cerrahi tedavi

Cerrahi tedavi son seçenek olarak ciddi rahatsızlığı, psikolojik stres, kozmetik sorunları olan ve 12 aydan uzun devam eden durumlarda olan jinekomastili ve malignite şüphesi olan hastalara sunulmaktadır (11, 65). Puberte tamamlanmadan önce tekrarlama riski olduğu için cerrahi düzeltme yapılması önerilmemektedir (26,

65). Cerrahide amaç, minimal skarla normal erkek toraks görüntüsünü sağlamaktır (59). Cerrahi teknik, jinekomastinin dercesine ve meme dokusu komponentlerinin dağılımına ve hacmine göre seçilir (59). En sık kullanılan teknik subkutanöz mastektomidir ki, liposakşınla (*liposuction*) birlikte veya tekbaşına periareoler veya transareoler yaklaşımla glandüler doku eksizyonu yapılır. Önemli derecede glandüler doku hipertrofisi olmayan hastalarda tekbaşına liposakşın (*liposuction*) yeterli olabilir (66). İlerlemiş vakalarda cilt rezeksiyonu gerekebilir. Son yıllarda yeni daha az invaziv teknikler ortaya çıkmaktadır ki bu tekniklerle ameliyat komplikasyonlarında azalma ve daha hızlı iyileşme sağlanabilir (66,67). Ameliyat komplikasyonu olarak ciltte retraksiyon, skar, hematoma, hiperestezi ve kanlanmada azalma nedeniyle meme asimetrisi, meme ucu nekrozu görülebilmektedir (68).

2.8. Pubertal Jinekomastide Prognoz

Jinekomasti hastalarının prognozu iyidir. Tedavi ve tedavi seçeneği kararı mevcut durumun hastaların hayat kalitesini ve ruhsal sağlığını etkileme derecesine ve kozmetik olarak düzeltme isteğine göre verilmelidir. Tanısal yaklaşım ve tedavi stratejileri ile ilgili öneriler uzman görüşü, vaka serileri, gözlemsel çalışmalar gibi kanıt düzeyi düşük olan araştırmalara dayalıdır ve ileri araştırmalar gerekmektedir.

2.9. Çinkonun biyolojik etkileri

Çinko çeşitli biokimyasal reaksiyonlarda önemli rolü olan esansiyel eser elementtir. 300'den fazla enzimin ve 1000'den fazla transkripsiyon faktörünün yapısına girer. İnsan organizmasında bilinen üç ana görevi vardır: katalitik, yapısal ve regülatuar (69). Enzimlerin aktif bölgelerine bağlanır ve katalitik bölgelerinde anahtar rol oynar. Karbonik anhidraz, alkalen fosfatase, superoksit dismutaz enzimlerinin normal fonksiyon görmesi için çinkoya gereksinim vardır.

İntraselüler bir düzenleyici olup moleküler etkileşimlerde proteinler için yapısal destek sağlar. Redoks aktivitesi olması nedeniyle bağlandığı proteini dayanıklı hale getirir. *Zinc finger* proteinlerinin 1985 yılında tanımlanması ile çinkonun yapısal rolü gösterilmiştir (69). Hücre diferansasyonu, proliferasyonu, sinyal iletimi, hücre adhezyonu ve transkripsiyonunda işlev yapan çok sayıda proteinde *zinc finger* motifi içerir.

Çinkonun üçüncü esas fonksiyonu gen ekspresyonu regülasyonudur (69). Promoter regülatuar gen bölgesinde metal birleştirici transkripsiyon faktörü (MTF) ve metal cevap elemanı (MRE) komponentleri var. MTF sitozolde veya çekirdekte MRE bölgesine bağlanarak transkripsiyonu uyarmak için çinkoya gereksinim duyuyor.

Çinkonun karbonhidrat, protein, lipid, nükleik asit, gen ekspresyonu, üreme ve embriogenezisde de görevleri vardır (70, 71). DNA sentezi için hücre siklusunun G1 II.fazında çinkoya gereksinim vardır. DNA sentezinde rolü olan bazı enzimlerin sentezi için çinko gerekmektedir, örneğin, DNA polimerazın aktivitesi için esansiyeldir. Çinko eksikliği olan fare embriyonlarında DNA polimeraz aktivitesi kontrollere göre düşük bulunmuştur. Diğer bir enzim timidin kinaz ise DNA sentez yolağında DNA prekürsörü olarak görev yapmaktadır. Çinko eksikliği olan farelerde timidin kinaz aktivitesinin azaldığı ve çinko verildikten sonra düzeldiği gösterilmiştir (71-72). Diyetle bağlı çinko eksikliğinin DNA sentezini bozarak gelişme geriliğine neden olduğu çok iyi bilinmektedir. Maternal çinko eksikliğinde görülen konjenital malformasyonlardan defektif DNA sentezinin sorumlu olabileceği düşünülmektedir (73). Bununla birlikte çinko varlığında RNA polimeraz RNA içerisindeki dört ribonukleozidin hepsinin polimerizasyonunu katalize eder. Çinko eksikliği total RNA içeriğini değiştirmez; ancak mRNA sentezinin kompazisyonunu değiştirir (70).

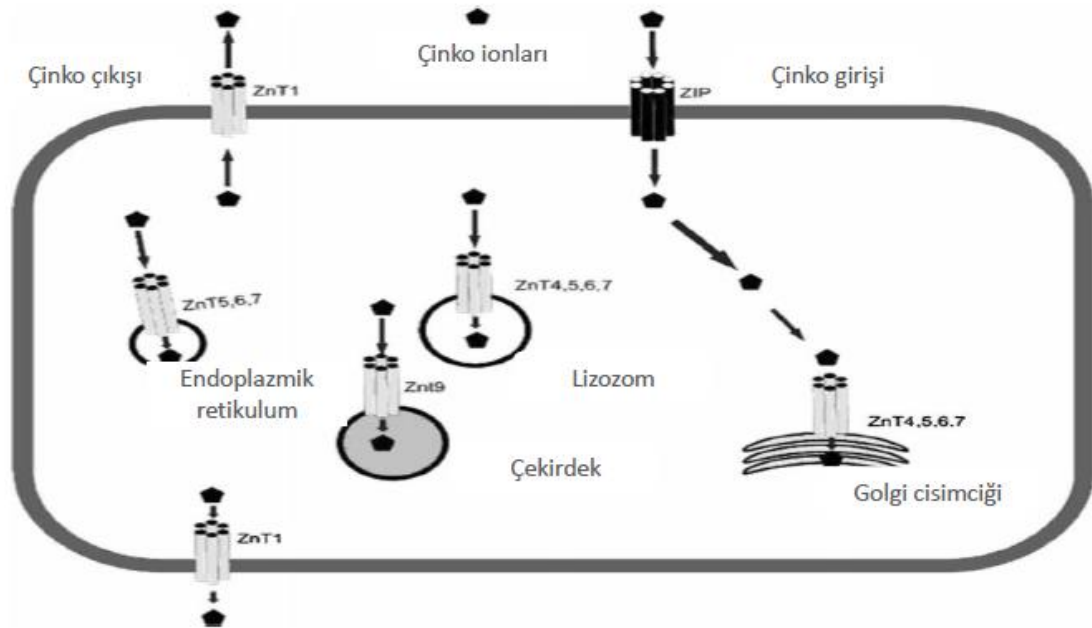
Çinkonun serbest radikal oluşumu ve oksidatif stresten koruyucu rolü de vardır. Oksidatif hasarın neden olduğu kutanöz ve romatolojik inflamatuvar hastalıklar, alkolizm, karaciğer sirozu ve kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde rol oynar. Çinko antioksidan etkilerini 2 mekanizma ile sağlar: (1) Redoks stabil olan çinko, kritik selüler ve ekstraselüler bölgelerde demir ve bakır gibi redoks reaktif olan metallerin yerine geçer; (2) Serbest radikallerden koruyan, sülfhidrilden zengin proteinler olan metallothioneinlerin sentezini indükler. Çinko antioksidan etkili bir enzim olan süperoksit dismutazın ve dokuları serbest radikallerin zararlı etkilerinden koruyan metallothioneinlerin yapısında yer alır (71).

2.10. Çinko Homeostazi

Çinko daha çok kas, kemik, prostat ve göz dokularında olmak üzere tüm dokularda bulunabilir. Kandaki düzeyi yaşa, gebelik durmuna, cinsiyete ve günün

saatlerine göre değişkendir. Çinko homeostazında esas mekanizmalar gastrointestinal sisteme salınımı ve absorpsiyonudur. Diğer mekanizmalara üriner sistemden atılımı ve dokularda dağılımıdır.

Çinko absorpsiyonunda alınan besinlerin içeriği, çinko miktarı ve vücudun gereksinimine göre 2 mekanizma devreye girebilir (72). Çinkonun besinlerle alımı düşük olduğunda ekzokrin pankreastan metallerin salgılanması artar ki, bunlar intestinal lümende çinkoya bağlanarak emilimini artırır (73). İntestinal lümendeki çinkonun diyetten alınan ve bağırsak salgılarından gelen iki önemli kaynağı vardır. Fitik asit, kalsiyum, kadmiyum, bakır, civa gibi eser elementlerin varlığı çinko emilimini azaltırken, glukoz artırır. Hücrelerin gereksinimine göre pasif difüzyon ve taşıyıcılarla hücre içine alınır. İntestinal epitel hücrelerinde çinko intraselüler metallerin salgılanmasıyla bağlanır, hücre içi organellere taşınır veya bazolateral membrandan dolaşıma geçer.



Şekil 2.4. Çinko homeostazı

Hücresel ve sistemik çinko dengesinin kontrolü tüm biyolojik sistemler için hayati önem taşımaktadır. Son yıllarda çinko metabolizmasında sorumlu olduğu düşünülen bazı insan genleri saptanmıştır. Bu genler metallerin salgılanması, zinc

transporter 4 (ZNT4), Zrt- and Irt-like protein (ZIP) gen ailesi ve zinc finger proteinlerdir (70, 73-78).

Çinko dengesi çinko taşıyıcıları ve çinko bağlayan moleküllerle sağlanıyor (79). Hücresel çinkonun çoğu kısmı yüksek bir afiniteyle proteinlere, MT'lere, glutatyon'a (GSH) sistein, histidin ve difosfat molekülleri içeren diğer hücresel komponentlere bağlı olup aktif formu olan serbest çinko nispeten daha azdır (75,80). Çinko hücrelerin içine veya dışına bir seri taşıyıcı protein aracılığıyla hareket ettirilir. Bu taşıyıcı proteinler ortamdaki çinkoyu temin ederler, hücreleri çinko toksisitesinden korurlar ve metabolik işlevler için yeterli miktarda çinko elde edilmesini sağlarlar. Bilinen iki çinko taşıyıcı protein vardır: (1) ZIP ailesi: çoğunlukla hücre zarında yerleşimlidir ve çinkoyu hücre içine alma ve sitozoldeki çinko miktarını sağlamak görevleri vardır. İnsanda 12 adet ZIP kodlayan gen gösterilmiştir; ZnT4 ailesi: 14 üyesi vardır ve çinkonun hücre dışına, organellere veya sekretuar vezikül ve granüllere taşınmasından sorumludur (78). Bu taşıyıcıların ekspresyonlarını çinko düzeylerindeki değişiklikler, hormonlar ve sitokinler düzenliyor (81-83). Taşıyıcılarda oluşan mutasyonlar ve ekspresyonlarında veya fonksiyonlarında meydana gelen düzensizlikler, birçok hastalığın ortaya çıkması ile ilişkili bulunmuştur (84).

Metallotiyoneinler (MT'ler) : Sisteinden zengin, düşük molekül ağırlıklı, metal bağlayıcı proteinlerdir. Kadmiyum, civa, çinko gibi ağır metaller, oksidatif stres, IL-1, interferon, iyonize radyasyon, hormonlar (glukokortikoidler), organik çözücüler (etanol, hekzan) ve antikanser ajanlar gibi uyarılarla ekspresyonları artar (74,75). MT-1, MT-2, MT-3 ve MT-4 olmak üzere dört metallotiyonein vardır: MT-1 ve MT-2 hemen hemen her dokuda eksprese olur (75). Potansiyel homeostatik mekanizmalarının kataliz, depolama, detoksifikasyon ve immün sistemin regülasyonu olduğu düşünülmektedir (77). MT-3 nöron proliferasyonunu inhibe eden ve sadece beyinde eksprese olan bir izoformdur. Ancak nonspesifik olarak tüm hücrelerin proliferasyonunu inhibe ettiği düşünülmektedir. MT-4 çok katlı yassı epitelin diferansiyasyonunu indükleyen bir proteindir. Spesifik olarak dil ve deri gibi epitelyal hücrelerde eksprese olur (75). Metallotiyoneinlere bağlı haldeki çinko kadmiyum, bakır ve civa gibi ağır metallere bağlı toksisiteyi azaltır. İntraselüler

metal homeostazını sağlar, oksidatif strese korur, apoptozu önler. Çinko konsantrasyonu metalotiyonein indüksiyonu ile artar (74).

Zinc finger protein: *Zinc finger* protein, transkripsiyonda görevli olan TF-III A (transkripsiyon faktör III A)'da çinkonun yerleştiği bölgedir. DNA çift heliksinin büyük oluğuna yerleşir ve DNA bazları ile temasa geçer. Nükleik asitler ve diğer regülatör proteinlerde yapısal olarak görev alır. Transkripsiyon metalleri ile gen regülasyonu arasında köprü görevi yapar. Nükleik asit polimeraz ve süperoksit dismutazın yapısında yer alır. DNA'da özgün bağlanma bölgesine bağlanarak gen regülasyonunda görev alır (70). Gfi-1B zinc finger protein: Eritroid seriye özgü gen ekspresyonunu modüle ederek eritroid hücre büyümesinde önemli bir düzenleyici olarak görev yapar. Eritropoez sırasında transkripsiyonu düzenler. İmmatür eritroblastların proliferasyonunu destekler. Hematopoetik kök hücre ve megakaryositer seri gelişiminde potansiyel rol alıp normal eritropoezi sağlar (84).

2.11. Çinko eksikliği

2.11.1. Çinko eksikliğinin etiyolojisi

Çinko eksikliği konjenital ve kazanılmış olabilir. Akrodermatitis enteropatika intestinal çinko transporterleri olan ZIP 4 proteinini kodlayan gende mutasyon sonucu oluşan çinko emilimindeki doğumsal bozukluk sonucu oluşur ve nadir görülür.

Besinlerle alınan çinkonun yalnız %15-30'u duodenumdan emilir, geri kalan %70'i dışkı ile atılır. İdrar ve ter yoluyla da bir miktar kayıp vardır. Metabolizmasında başlıca rol oynayan organ karaciğerdir (85).

Diyetle alım azlığı, luminal (intestinal), mukozal ve sistemik faktörler çinko eksikliğinin ekzojen nedenleridir (70). Çinko eksikliği, büyümenin hızlı olduğu dönemler, hamilelik, pretermlik ve yaşlılık gibi fizyolojik nedenlerle olabildiği gibi karaciğer hastalıkları, malabsorbsiyon sendromları ve uzun süre parenteral beslenme gibi patolojik nedenlerle de olabilir (85). Bazı besinler, vitaminler ve mineraller çinko emilimini etkileyerek çinko eksikliği veya fazlalığına neden olabilirler. Fitatlar, fosfatlar, lifli besinler, kalsiyum, oksalat, bakır, kadmiyum, inorganik demir, kalay ve toprak çinko emilimini azaltırken; proteinler, şarap, metiyonin, D vitamini, B6 vitamini ve D-penisilamin emilimini artırır (85). Diyetleri tahıl ve tahıl mamullatları gibi yüksek fitat içeren besinlerden oluşan Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde yaşayan kişilerde çinko eksikliği riski çok daha yüksektir (75).

Çinko eksikliğinin sebepleri Tablo 5'te verilmiştir (86).

Tablo 2.5. Çinko eksikliği sebepleri

1.Yetersiz alım • Çinko içeriği düşük diyet • Hayvansal proteinden fakir gıdalar (vejeterianlar) • Gıdaların işlenmesi zamanı çinko kaybı • Uzun süreli intravenöz beslenme • Besin alım eksikliği 2.Malabsorbsiyon • Konjenital(Akrodermatitis enteropatika) • Kazanılmış a. Emilimini azaltan besinlerin alımı (fitatlar, lifli gıdalar) b. Malabsorbsiyon sendromları (karaciğer yetmezliği, pankreas yetmezliği, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, kısa bağırsak sendromu) c. İlaçlar, şelatörler(penisillamin, EDTA)	3. Kayıp • Gastrointestinal sıvılarla (diyare, intestinal fistül) • İdrarla (karaciğer sirozu, DM, böbrek hastalıkları, hemolitik anemi, intravenöz beslenme, katabolizmada artış (travma, enfeksiyon, cerrahi), diüretikler, sodyum polifosfat • Diğerleri (yanık, hemodiyaliz) 4.Çinko gereksiniminde artış • Gebelik, yenidoğan 5.Açıklanamayan • Konjenital timus yetmezliği • Mongolizm
---	---

2.11.2. Çinko eksikliğinde klinik bulgular

Çinko eksikliğinde büyüme-gelişme geriliği, hipogonadizm, hepatosplenomegali, parakeratoz, alopesi, yara iyileşmesinde gecikme, konjenital anomaliler, intrauterin büyüme geriliği, enfeksiyonlara duyarlılıkta artma, bozulmuş nörofizyolojik performans ve koku, tat duyusu bozukluğu gibi klinik bulgular ortaya çıkar (85).

Klinik bulgular sebepten bağımsız olarak çinko eksikliğinin ciddiyetine bağlıdır. Hafif eksiklik olan vakalar koku duyusunda azalma, sperm sayısında azalma, serum testosteron seviyesinde düşüş kilo kaybı bulguları ile ortaya çıkar. Orta derece eksiklik dengesiz beslenme, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, malabsorbsiyon sendromları ile ilişkili olarak ortaya çıkar ki bu hastalarda gelişme geriliği, gonadal gelişimde gecikme, cilt bozuklukları, anoreksiya, somnolens, yara iyileşmesinde gecikme, hiposmi görülür. Ciddi çinko eksikliğinde

ise büllöz veya püstüler dermatit, diyare, alopesi, mental değişiklikler ve immün yetmezlik nedeniyle tekrarlayan enfeksiyonlarla ortaya çıkar, bu durum akrodermatitis enterpatika, uzun süreli yüksek kalorili parenteral nutrisyon veya penisillamin tedavisine bağlı görülür.

2.12. Çinko ve Hipogonadizm

Çinkonun LH ve FSH sentez ve sekresyonunda, gonadal diferensiasyonda, testiküler seminiferöz tübüllerin büyüme ve gelişiminde, spermatogenez, testiküler streoidogenez, androjen metabolizması ve androjenlerin steroid reseptörleriyle ilişkisinde, aromataz enzim aktivitesinde önemli rolleri olduğu bilinmektedir. Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda ciddi çinko eksikliğinin serum FSH, LH, testosteron ve progesteron düzeyinde azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir (86-89). Fare deneylerinde testosteron eksikliğinin Leydig hücre harabiyetine bağlı olabileceği ile ilgili sonuçlar elde edilmiştir. Yirmi dört adet fare üzerinde yapılmış olan bir çalışmada çinkodan fakir diyetle beslenenlerde serum testosteronun dihidrotestosterona ve dihidrotestosteronun 3-alfa-diola dönüşümünün azaldığı, testosteronun östrojen dönüşümünün arttığı, serum testosteron ve LH düzeylerinde azalma ve östrojen reseptör sayısında artış olduğu gösterilmiştir (90).

Hamdi ve arkadaşları tarafından Suudi Arabistan'da yapılmış olan çalışmada ise ciddi derecede çinkodan fakir beslenen farelerde serum testosteron, progesteron düzeylerinde ve testiküler dokunun HCG ile stimülasyonu sonucu androjen üretiminde azalma görülmüş, aynı zamanda testislerin kuru ağırlığı, seminiferöz tübüllerin çapı, sertoli ve germ hücre sayısı önemli derecede düşük saptanmıştır (91). Çinde 2016 yılında Qinging Chu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, çinkodan fakir beslenen farelerde çinko eksikliğinin ZnT7 ekspresyonunu down-regüle ederek testosteron sentezinde rol alan StAR, p450scc ve 3-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz enzimlerinin ekspresyonunu azalttığı ve serum testosteron düzeyinde düşüşe sebep olduğu gösterilmiştir (92). Çinko desteği verilerek yapılan klinik çalışmalarda eksperimental olarak çinko yoksunluğu olan erkeklerde Leydig hücrelerinden testosteron sentezinin düzeldiği görülmüştür (93-99). Çinkonun testiküler steroidogenez, Leydig hücre fonksiyonları ile birlikte hipotalamo

hipofizer gonadal aksın normal fonksiyonu için gerekli olduğunu gösteren çok sayıda çalışmalar vardır (72, 100).

İnsanlar üzerinde yapılan çalışma sayısı kısıtlı olmakla birlikte serum ve saç telinde bakılan çinko miktarı ile serum testosteron seviyesi arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (93-97). Halsted JA. ve arkadaşlarının 1972 yılında yaptığı çalışmada 15 erkek ve 2 kadın hastanın dahil edildiği hastalar 3 grup halinde 6-12 ay süre izleme alınmıştır. Birinci gruptaki hastalara sadece iyi dengelenmiş ve hayvansal protein içeren diyet ve plasebo kapsüller; ikinci grupdakilere aynı diyet ve 27 mg elementar çinkoya denk çinko sulfat; üçüncü gruba ise herhangi bir ek besin desteği olmadan sadece diyet verilmiştir. Çinko suplementasyonu alan gruptaki erkeklerde belirgin şekilde boy uzaması ve cinsel fonksiyonların daha erken düzeldiği görülmüştür (101).

2.13. Pubertal Jinekomasti ve Çinko

Ergenlik döneminde östrojen düzeylerindeki artışın, testosteron seviyeleri erişkin düzeylere ulaşmadan önce gerçekleşmesi sonucu geliştiği düşünülen pubertal jinekomastinin, ergenliğin ilerlemesiyle birlikte artan testostereona bağlı hormonal dengesizliğin ortadan kalkmasıyla gerilediği düşünülmektedir. Ergenlik döneminde östrojen ve testosteron arasındaki dengesizliğe sebep olabilecek herhangi bir durum jinekomastiye sebep olabilmektedir. Hipogonadizm, çinko eksikliğinin insanlarda ve hayvanlarda önemli bir bulgusudur (7,8, 72). Bu çalışmalardan elde edilen bulgulara dayanarak, serum çinko düşüklüğünün testosteron seviyesinde azalma ve rölatif östrojen artışına sebep olarak pubertal jinekomastinin etiopatogenezinde rol alabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızın amacı, serum çinko düzeyi ile pubertal jinekomasti arasında ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Diyaznı

Çalışmamız kesitsel ve olgu kontrol çalışması olarak Ocak 2017 ile Ekim 2017 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Ergen Sağlığı Bilim Dalı'nda yürütülmüştür. Pubertal jinekomasti nedeniyle polikliniğimize başvuran ya da fizik muayenesinde pubertal jinekomasti saptanan 10 ile 20 yaşlar arasındaki 54 ergen ve 55 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların serum çinko değerleri ve puberte evreleri karşılaştırılmıştır.

Bu çalışma için hem pubertal jinekomasti hem de kontrol grubundaki tüm ergenlerden ve ailelerinde sözel ve yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır. GO 17/446 kayıt numarası ile Hacettepe Üniversitesi Girişimsel olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışma için onay alınmıştır.

Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmaya meme disk çapı 0.5 cm ve üzerinde, sağlıklı, ergenlik gelişimi başlamış, (Marshall Tanner evre II-V) olan pubertal jinekomastili ergenler ve kontrol grubu olarak 14 yaşını doldurmuş veya puberte evresi Tanner evre 4 ve 5 olan erkek ergenlerden jinekomasti hikayesi olmayan ve çalışmaya katılmaya gönüllü olanlar dahil edilmiştir.

Dışlama Kriterleri

- Kronik bir hastalığı olan
- Son 1 yılda çinko ya da çinko içeren ilaç kullanma hikayesi olan
- Eksojen östrojen maruziyeti (sistemik veya topikal)
- Madde kullanımı ya da madde kullanım öyküsü olan ergenler

3.2. Değerlendirme Ölçekleri ve Ölçüm Yöntemleri

Her iki gruptaki ergenlerle “HEEADSSS” [Akronim; Home (ev), Education/Employment (Eğitim/İş), Eating (Yeme tutumu), Activities (akranlarla aktivite), Drugs (Madde kullanımı), Sexuality (Cinsellik), Suicide/depression (İntihar ve depresyon) ve Safety (güvenlik)] psikososyal görüşmesi yapılmış ve madde

kullanımı ya da yeme tutum bozuklukları gibi sonuçlara etki edebilecek etmenler açısından risk taşımamalarına dikkat edilmiştir .

Her iki gruptaki ergenlerin ayrıntılı fizik muayeneleri yapılarak, vücut ağırlıkları ve boyları ölçülerek kaydedilmiştir. Vücut ağırlığının boyun metre karesine (m^2) bölünmesiyle VKİ hesaplanmıştır. Marshall Tanner yöntemine göre pubertal evrelemeleri yapılmıştır. Prader orşidometresi kullanılarak testis hacimleri ölçülmüştür. Pubertal jinekomastisi olan ergenlerin meme disk boyutları ölçülerek 0,5 – 1 cm arası evre 1 (hafif hipertrofi), 1 – 3 cm arası evre 2 (orta dereceli hipertrofi), 3 cm üzeri olanlar evre 3 (ileri hipertrofi) olarak kabul edilmiştir. Disk çaplarına göre evrelendirme yapılırken ikitaraflıysa her iki tarafın meme disk çapları ölçülerek en büyük çapa göre karar verilmiştir.

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

Çalışmaya dahil edilen pubertal jinekomastili ve sağlıklı ergenlerde serum çinko düzeyleri Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında atomik absorpsiyon spektrofotometri (AAS) metodu ile çalışılmıştır.

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin tümü bilgisayar ortamına kaydedildikten sonra, istatistiksel değerlendirme SPSS ‘Statistical Package for Social Sciences’ (SPSS Inc. Chicago IL) v21 programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı veriler ortalama, standart sapma, sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı kontrol edildikten sonra gruplar arası karşılaştırma için Student’s t testi ya da Wilcoxon signed rank test kullanılmıştır. Üç ve daha fazla grubun karşılaştırmasında ise Tek Yönlü Anova Analizi yapılmış, farkın hangi gruptan kaynaklandığını bulmak için ise post hoc analizi yapılmıştır. Korelasyon analizleri için ise Pearson ya da Spearman korelasyon analizi yapılmıştır. Güven aralığı %95 düzeyine göre p değeri 0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

4.1. Çalışma ve Kontrol Gruplarına Ait Özellikler

Çalışmaya pubertal jinekomastisi olan 54 hasta ve 55 sağlıklı ergen olmak üzere toplam 109 olgu dahil edilmiştir. Pubertal jinekomasti grubundaki ergenlerin yaş ortalaması $14,2 \pm 1,7$ (min - maks: 9,8 - 17,8) yıl, kontrol grubunun ise $15,8 \pm 1,4$ (min - maks: 13,3 - 20) yıl olarak tespit edilmiştir. Grupların klinik ve demografik verileri Tablo 4.1’de özetlenmiştir. Gruplar arasında yaş ve VKİ yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ($p < 0,05$), vücut ağırlığı ve boy yönünden anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 4.1. Olguların klinik ve demografik özellikleri

Değişkenler	Jinekomasti Grubu (N=54)	Kontrol Grubu (N=55)	P değeri
Yaş (yıl)	$14,2 \pm 1,7$ (9,8-17,8)	$15,8 \pm 1,4$ (13,3-20)	P<0.001
Vücut ağırlığı (kg)	$61,6 \pm 13,5$ (40,5-89)	$61,19 \pm 11,5$ (42-89)	0,839
Boy (cm)	$166,2 \pm 8,7$ (146-184)	$156,1 \pm 50,4$ (149-191)	0,150
VKİ (kg/m^2)	$22,2 \pm 4,2$ (15,2-32,4)	$20,6 \pm 2,8$ (15,6-26,4)	0,018

- VKİ: Vücut kitle indeksi
- Veriler n,%, (min-max) olarak verilmiştir.
- Bold p değerleri istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

4.2. Pubik Kılınma evreleri

Çalışmaya katılan olguların pubik kılınma evrelerinin karşılaştırılması Tablo 4.2’de özetlenmiştir. Jinekomasti grubunda evre 2 ve evre 3 olguların oranı kontrol grubuna göre daha fazla saptanmıştır ($p < 0,001$).

Tablo 4.2. Olguların pubik kıllanma evrelerinin karşılaştırılması

Evre	Jinekomasti Grubu (N=54)	Kontrol Grubu (N=55)	Total (N=109)	P değeri
2	8 (14,8)	0 (0)	8 (7,4)	P<0,001
3	16 (29,6)	0 (0)	16 (14,8)	
4	17 (31,5)	23 (42,6)	40 (37)	
5	13 (24,1)	31 (57,4)	44 (40,7)	

Çalışmaya katılan olguların 39'unda (%72,2) jinekomasti çift taraflıyken, 13'ünde (%27,8) tek taraflı saptanmıştır. Tek taraflı jinekomastisi olanların %53'ünde jinekomasti sağ taraflıyken, %47'sinde sol tarafta saptanmıştır. Pubertal jinekomasti disk boyutlarına göre ergenlerin 8'i (%14,8) evre 1, 30'u (%55,6) evre 2, 14'ü (%25,9) evre 3 olarak bulunmuştur. Tamoksifen tedavisi 3'ü (%25) evre 2, 9'u (%75) evre 3 jinekomasti olmak üzere toplam 12 olguya (%22,2) verilmiştir.

4.3. Hormonal Parametreler

Pubertal jinekomastisi olan olguların hormonal değerlendirilmesinde beta-HCG değerleri tüm hastalarda 2 mIU/ml altında saptanmıştır. Bu ergenlerde bakılan FSH, LH, östradiol, testosteron, DHEAS, SHBG, prolaktin, TSH, sT4 değerleri normal sınırlarda bulunmuştur (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Jinekomasti Grubunun hormonal parametreleri

Parametre	Normal Değerler	Laboratuvar Değeri
FSH (mIU/ml)	(1,2 - 19,3)	3,09 ± 1,99 (0,62 - 11,46)
LH (mIU/ml)	(1,2 - 8,6)	2,49 ± 1,36 (0,07 - 5,31)
E2 (pg/ml)	(20 - 60)	22,25 ± 11,85 (10,70 - 63,06)
Testosteron (ng/dl)	(10 - 572)	293,28 ± 190,45 (29,85 - 892,90)
DHEAS (µg/dl)	(20-555)	190,89 ± 92,19 (53,90-490,31)
Prolaktin (ng/ml)	(2,6-13,3)	7,18 ± 2,09 (3,03-12,15)
SHBG (nmol/l)	(13,9-86,6)	35,82 ± 20,82 (6,20-104,70)
TSH (µIU/ml)	(0,34-5,6)	2,20 ± 1,07 (0,85-6,45)
sT4 (pmol/l)	(7,8-14,4)	10,69 ± 1,63 (7,16-14,34)

4.4. Pubertal Jinekomasti ve Çinko İlişisinin Değerlendirilmesi

Tüm hastaların çinko düzeyi ortalama $104,23 \pm 20,83$ µg/dl (min-max: 42-167,20 µg/dl) ve median değeri 102,96 (42-167,20) olarak saptanmıştır. Pubertal jinekomasti grubunda ortalama çinko düzeyi $99,42 \pm 19,35$ (42 -143,00) µg/dl, kontrol grubunda ise $108,94 \pm 21,33$ (71,19 - 167,20) µg/dl olarak saptanmıştır. Çinko düzeylerinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,016$). Pubertal jinekomasti grubunda serum çinko değerleri kontrol grubuna göre daha düşük çıkmıştır (Tablo 9). İki hastada serum çinko düzeyi düşük olarak saptandı, çinko düzeyleri vaka 1 ve vaka 2 için sırasıyla 42µg/dl ve 53µg/dl olarak görüldü. Hastalara çinko tedavisi verildi. Bir ay sonra kontrol değerlendirilmesinde heriki vakada meme disk boyutlarında küçülme olduğu tespit edildi. Hastaların özellikleri Tablo 4.4’de özetlenmiştir.

Tablo 4.4. Gruplar arası serum çinko değerlerinin karşılaştırılması

Serum Çinko Düzeyi(µg/dl)	Jinekomasti Grubu (N=54)	Kontrol Grubu (N=55)	P değeri
Ortalama±standart sapma	99,42 ± 19,35 (42-143,00)	108,94 ± 21,33 (71,19- 167,20)	0.016
Medyan Değerler (min-max)	100,62 (42-143)	105,00 (71,19- 167,20)	

Tablo 4.5. Çinko düşüklüğü saptanan vakaların özellikleri

	Yaş (yıl)	Pubik Kılınma Evresi	BMI (kg/m ²)	Disk Çapı (Tedavi öncesi) (cm)	Disk Çapı (Tedavi sonrası) (cm)	Serum Çinko Düzeyi (µg/dl)
Vaka 1	13,5	4	21,12	3 x 3	2 x 2	42
Vaka 2	14,2	2	27,18	3 x 3	rezorbe olmuş ^a	53

- **a Meme diski resorbe olmuş ve hastada lipomasti olduğu boyut tam değerlendirilemedi**

Pubertal jinekomastili ergenler disk çapına göre üç alt gruba ayrılmıştır. Bu gruplar, çinko düzeyi açısından birbirleri ile karşılaştırılmış ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,152$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Çinko düzeyi ile pubetal jinekomasti disk çapı arasındaki ilişki

Değişken	Evre I (0,5-1 cm) (n=8)	Evre II (1-3cm) (n=30)	Evre III (> 3cm) (n=14)	P değeri
Çinko düzeyi (µg/dl)	103,74±15,65	102,27±17,15	88,78±23,35	0,152

Pubertal jinekomastisi olan ergenlerin testikuler hacimleri ile serum çinko düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldığında testis hacmi evre 4 (15- 19 ml) olanlarda ortalama 95±27µg/dl olarak en düşük, diğer gruplarda oldukça benzer düzeyler görülmüştür ve gruplar arasında serum çinko düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p = 0,785) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Pubertal jinekomastisi olan ergenlerin testiküler hacimleri ile serum çinko düzeyleri karşılaştırıldığında,

Değişkenler	Evre 2 (4 – 9ml) (N=6)	Evre 3 (10-14 ml) (N=8)	Evre 4 (15 -19 ml) (N=12)	Evre 5 (>20 ml) (N=28)	P değeri
Ortalama ± s.d	103 ±12	98±25	95±27	101±15	0,785
Median (min-max)	103,74 (88 -120)	107,90 (53-126)	96,19 (42-143)	101,23 (65-122)	

4.5.Korelasyon Analizleri

Hormon seviyeleri ile korelasyon analizlerine ait veriler Tablo 4.8’de özetlenmiştir. Testosteron seviyesi ile serum çinko seviyesi arasında hafif derecede pozitif yönde bir korelasyon saptanmıştır (r=0,321, p=0,22). Serum çinko seviyesi arttıkça testosteron seviyesinde de artış meydana gelmektedir. Prolaktin ile serum çinko seviyesi arasında ise negatif yönde bir korelasyon saptanmıştır (r=-0,291, p=0,04). Serum çinko seviyesi arttıkça prolaktin seviyesi azalmaktadır.

Tablo 4.8. Korelasyon Analizleri

Değişkenler	Çinko (64-118 mikrogram /dL)		
	Correlation Coefficient	Sig. (2-tailed)	N
T4 (7,86-14,41 pmol/L)	,295	,061	41
TSH (038-533 U _{iu} /ml)	,138	,340	50
FSH (0,7-18 miu/ml)	-,077	,588	52
LH (2.4-10 MIU/ml)	,125	,376	52
Estradiol (Alt;47 pg/ml)	,184	,197	51
Testosteron (235-812 ng/dl)	,321	,022	51
SHBG (13.9-86,6 nmol/L)	,236	,103	49
Androstenedion (0,6-3,1 ng/ml)	,169	,255	47
DHEASO4 (80-560 ug/dl)	,029	,844	48
Prolaktin (1.9-17,2 ng/ml)	-,291	,040	50
Beta-HCG (mIU/ml)	-,286	,051	47

Pubertal jinekomasti grubunda VKİ ile SHBG arasında ise yüksek derecede negatif bir korelasyon saptanmıştır ($r=-0,608$, $p<0,001$). VKİ arttıkça SHBG seviyesi azalmaktadır. VKİ ile serum çinko seviyesi arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon çıkmasa da negatif bir korelasyon dikkati çekmektedir ($r=-0,193$, $p=0,171$).

5. TARTIŞMA

Jinekomasti, erkek memesinin glandüler proliferasyonu olarak tanımlanmaktadır. Fizyolojik nedenlerle olabildiği gibi patolojik olarak da görülmektedir. Pubertal jinekomasti ise ergenlik döneminde görülen fizyolojik tipi olup patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır (1). Çinko, proteinlerin yapısına giren, enzimlerin aktif bölgesine bağlanarak anahtar rol oynayan esansiyel bir mineraldir. Çinkonun gonadal diferensiasyonda, testiküler steroidlerin sentezinde, spermatogenezde ve hormonların sentezlenmesindeki rolleri daha önce gösterilmiştir (6,7). Bu nedenle, bu çalışmamızda pubertal jinekomastisi olan çocukların serum çinko değerleri jinekomastisi olmayan sağlıklı çocuklar ile karşılaştırılmıştır. Çalışmamızın iki ana bulgusu vardır. Birincisi, jinekomastisi olan grupta serum çinko değeri kontrol grubuna göre daha düşük çıkmıştır. İkincisi, serum çinko değeri ile testosteron arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır.

Jinekomasti fizyolojik ve patolojik olarak görülebilir. Klinefelter sendromu gibi genetik hastalıklar ve diğer hipogonadizm nedenleri, östrojen üreten tümörler, karaciğer ve böbrek hastalıkları, tiroid fonksiyon bozuklukları, ilaç kullanımı, adrenal bez bozuklukları ve tümörleri patolojik jinekomasti nedenleridir (102). Pubertal jinekomasti ise endokrinolojik bir bozukluğun görülmediği fizyolojik jinekomastidir (103). Özellikle pubertal bulgular yokken görülen jinekomastinin, yani prepubertal jinekomasti, patolojik olma riski yüksek olduğundan dikkatli ve detaylı değerlendirilmesi gerekir (103). Bizim çalışmamızda sekonder nedenleri ekarte etmek için böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, testosteron, FSH, LH, SHBG gibi hormon seviyeleri ölçülmüş, ilaç kullanımı sorgulanmış ve çalışmamıza pubertal jinekomastisi olan olgular, yani fizyolojik jinekomastisi olanlar dahil edilmiştir.

Fizyolojik jinekomasti yenidoğan dönemi, pubertal dönem ve yaşlılık dönemi olmak üzere başlıca üç dönemde pik yapmaktadır. Geçici pubertal jinekomasti ise en sık görülen jinekomasti tipidir ve 10-16 yaş arası erkeklerde, özellikle 13-14 yaş arasında pik yapmaktadır (103). Biz de çalışmamıza pubertal jinekomastisi olan olguları dahil ettik. Jinekomasti grubumuzdaki olguların yaş ortalaması ise $14,2 \pm 1,7$ yıl olup görülme yaşı literatür ile uyumludur.

Genel olarak pubertal jinekomasti asemptomatiktir ve rastlantısal olarak saptanır. Diğer yandan dokunma ile hassasiyet görülebilir ve ağrı ile ortaya çıkar. Glandüler dokunun volümüne ve gerilim hızına göre semptomlar değişiklik gösterebilir. Tek taraflı görülebileceği gibi bilateral de görülebilir. Biro ve arkadaşlarının yürüttükleri 3 yıllık takipli çalışmalarında olguların %55'inde jinekomastinin bilateral görüldüğünü bildirmişlerdir (17). Ancak bilateral görölme sıklığı çalışmalara göre değişiklik göstermekle birlikte %25 ile % 75 arasında değişiklik göstermektedir (2, 17, 20). Bizim çalışmamızda ise olguların 39'unda (%72,2) jinekomasti çift taraflıyken, 13'ünde (%27,8) tek taraflı görülmüştür. Tek taraflı jinekomastisi olanların %53'ünde jinekomasti sağ taraflıyken, %47'sinde sol tarafta saptanmıştır. Jinekomasti semptomlarının değerlendirilmemiş olması ise çalışmamızın limitasyonlarından biridir.

Pubertal jinekomasti için birtakım mekanizmalar ileri sürülmüş olsa bile etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır (2, 104). Altta yatan kronik bir hastalık, endokrinolojik bozukluk ya da ilaç kullanımı görülmez. Etkenin multifaktöryel olduğu düşünülmektedir. Normalde vücutta östrojen ve androjenler arasında bir denge vardır ve bu dengenin bozulması jinekomasti oluşumunda oldukça önemlidir (2, 24, 103-106). Örneğin obezlerde SHBG seviyesi azalmaktadır ve serbest östrojen konsantrasyonu artmaktadır. Böylece jinekomasti gelişimine katkıda bulunmaktadır. Östrojenin artması jinekomastiye neden olmaktadır; ancak östrojen seviyesinin androjen seviyesine göre daha yüksek olmasının nedeni bilinmemektedir. Pubertenin erken dönemlerinde sadece gece hipofizden salgılanan gonadotropinler ile testis uyarılmaktadır. Dolayısı ile gün içerisinde öğleden sonra ve akşam saatlerinde kan testosteron düzeyi azalmaktadır. Diğer yandan, aynı dönemde adrenal glanddan salgılanan androjenler ise periferik aromatzasyon ile östrojene dönüştürülmektedir. Bu nedenle östrojen seviyeleri testosteron seviyelerine göre daha yüksek düzeylerde kalmaktadır. Gece ve sabah erken saatlerde östrojenlerin meme dokusunda büyümeyi stimüle edici etkisi testosteron tarafından baskılanabilirken, günün diğer saatlerinde meme dokusu östrojenler ile uyarılmaktadır ve pubertal jinekomasti gelişimine neden olmaktadır. Pubertenin ilerleyen dönemlerinde ise gece ve gündüz diurnal şekilde testisten testosteron salınımı olmakta ve gün içerisinde testosteron seviyeleri de yüksek kalmaktadır. Sonuç olarak jinekomasti gerilemektedir. Bir diğer

hipotezde meme dokusunun östrojenlere karşı artmış hassasiyetinin jinekomastiye neden olduğu üzerinde durulmaktadır (20, 24, 104). Ancak herkeste jinekomasti gelişmediğinden öne sürülen bu hipotezlerin doğruluğunun ileriki çalışmalar ile doğrulanması gerekmektedir. Bizim çalışmamızda normal sınırlarda olmakla birlikte VKİ, jinekomasti grubunda, kontrol grubuna göre daha yüksek çıkmıştır. Ayrıca jinekomasti grubunda VKİ ile SHBG arasında yüksek derecede negatif bir korelasyon saptanmıştır ($r=-0,602$, $p<0,001$). VKİ arttıkça SHBG seviyesi azalmaktadır. Bu durum yukarıda da belirtildiği gibi obezite ile jinekomasti arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Ancak yapılan hormon analizlerinde beta-HCG, FSH, LH, östradiol, testosteron, DHEAS, SHBG, prolaktin, TSH, sT4 değerleri normal sınırlarda bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda testosteron seviyesinin gün içerisindeki değişikliklerden etkilenmemesi için kan örnekleri sabah saatlerinde alınmıştır. Ölçüm yöntemi ve değişim katsayısının geçerli olması çalışma sonucunun geçerli ve güvenilir olması için oldukça önemlidir. Bu bağlamda, atomik absorpsiyon spektrofotometri (AAS), elementel analizlerde kullanılan önemli bir araçtır. Örnekteki aranan elementler, o elemente has dalga boyundaki ışığı soğurması yardımıyla bulunmaktadır. Katot lambada, aranan elementin dalga boyu genelde elementin kendisinin uyarılması ile elde edildiği için, örnekteki miktarlar için keskin sonuçlar verebilmektedir. Biz de çalışmamızda AAS yöntemini kullandık. Daha önce merkezimizde Erkekoğlu ve ark. (110) tarafından yürütülen çalışma için ölçüm yöntemi değişim katsayısı hesaplandığı ve %10'un altında bulunduğu için ayrıca güvenilirlik çalışması yapılmamıştır.

Pubertal jinekomasti mekanizmanın tam olarak aydınlatılamamış olması bu konuda yeni çalışmalar gereksinimini doğurmaktadır. Son yıllarda mikronutrisyonel eksikliklerin, bakır, çinko, manganez gibi esansiyel minerallerin normal bir büyüme periyodu ve puberte ile olan ilişkisi üzerinde durulmaktadır (107). Çinko esansiyel bir elementtir ve insan sağlığı için vazgeçilmezdir. Çinko, 200'den fazla enzimin yapısına katılmaktadır ve bu enzimlerden bazıları nükleik asit sentezine katılmaktadır. Çinko reproduksiyonda, seks hormon sentezinde, seksüel matürasyonda ve androjen metabolizmasında etkilidir. Ek olarak, optimal biyomekanik ve fizyolojik fonksiyonlar için önemlidir. Yapılan bir rat çalışmasında çinko eksikliğinin testosteronun östrojene hepatik aromatisasyonunu artırdığı,

böylece testosteronu azalttığı ve östrojen seviyesini arttırdığı gösterilmiştir (6-8, 108). Çinko eksikliğinin hipotalamik disfonksiyona neden olduğu gösterilmiş ve çinko eksikliği ile ilişkili hipogonadizm, Prasad Sendromu, daha önce literatürde tanımlanmıştır (109). Jinekomasti ve çinko arasındaki ilişkiye baktığımızda literatürde sadece bir çalışma bulunmaktadır (110). Erkekoğlu ve ark. (110) eser elementler ile jinekomasti arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yürüttükleri olgu kontrol çalışmasında jinekomastisi olan 42 hasta ve 21 sağlıklı çocuğu dahil etmişlerdir. Analizleri AAS kullanarak yapmışlardır. Sonuç olarak plazma çinko seviyesi jinekomasti grubunda ($81.36 \pm 17.43 \mu\text{g/dL}$) kontrol grubuna göre ($101.33 \pm 16.87 \mu\text{g/dL}$) daha düşük bulunmuştur. Ayrıca testosteron ile çinko arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Bizim çalışmamız, bildiğimiz kadarıyla, literatürdeki ikinci çalışma olma özelliği taşımaktadır. Erkekoğlu ve ark. tarafından yürütülen çalışmada bakır, manganez gibi parametrelere de bakılmıştır. Bizim çalışmamızda ise sadece çinko seviyelerine bakılmıştır. Ayrıca önceki çalışmada jinekomasti grubunda 42 hasta ve kontrol grubunda 21 sağlıklı çocuk bulunurken, bizim çalışmamızda jinekomasti grubunda 55, kontrol grubunda 54 olgu bulunmaktadır. Dolayısı ile çalışmamızın örneklem sayısının daha fazla olmasından dolayı gücü önceki çalışmaya göre daha fazladır ve bulgularımız Erkekoğlu ve ark. tarafından yapılan çalışma sonuçlarını desteklemektedir.

Bizim çalışmamızda Erkekoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı olarak testis volümü değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, pubertal jinekomastisi olan ergenlerin testikuler hacimleri ile serum çinko düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldığında testis hacmi evre 4 (15-19 ml) olanlarda ortalama $95 \pm 27 \mu\text{g/dl}$ olarak en düşük, diğer gruplarda oldukça benzer düzeyler görülmüştür ve gruplar arasında serum çinko düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p = 0,785$). Sağlıklı kontroller ile pubertal jinekomastili olan olguların testis volümlerinin karşılaştırılmış olmaması ise çalışmamızın limitasyonudur.

Çinkonun testislerde ve aksesuar seksüel glandlarda yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu ve erkek üreme sistemi için önemli role sahip olduğu daha önce gösterilmiştir. Çinko aynı zamanda LH ve FSH gibi hormonların sentezi için oldukça önemlidir (108). Dolaşımdaki testosteron hızlıca hepatosit membranından geçer ve aromataz enzimi ile östradiole ve DHT'ye dönüşür. Çinko

eksikliği dolaşımdaki LH ve testosteron seviyelerini azaltmakta, 5-alfa redüktaz ve aromatisasyon aktivitesini değiştirmektedir. Ayrıca çinko eksikliği olan ratlarda testosteronun östradiole artmış hepatik aromatisasyonu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise testosteron ile çinko seviyeleri arasında negatif bir korelasyon saptansa da ($p < 0,05$) çinko ile androstenedion, DHEA-S, prolaktin, beta-HCG, östradiol, LH, FSH ve TSH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (hepsi için $p > 0,05$). Sonuçlarımız bu hipotezi desteklemese de bu durum hasta popülasyonumuzun klinik ve demografik verileri ile ilişkili olabilir. Çalışmamıza dahil edilen pubertal jinekomastili olguların 8'i (%14,8) evre 1, 30'u (%55,6) evre 2, 14'ü (%25,9) evre 3 olarak bulunmuştur. Daha ileri evre jinekomastisi olan olgular dahil edilmiş olsaydı sonuçlarımız farklı çıkabilirdi. Erkekoğlu ve arkadaşlarının (110) yaptıkları çalışmada DHEAS seviyesi ile çinko seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulmuşlardır. DHEAS testosteron üretimi için ana kaynaktır. Bizim çalışmamızda ise bu çalışmanın aksine DHEAS ile çinko seviyesi arasından anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Yine, Erkekoğlu ve ark. VKİ ile çinko seviyeleri arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur. Bizim çalışmamızda jinekomastili hasta grubunda VKİ ile serum çinko seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon çıkmasa da aradaki negatif ilişki dikkati çekmektedir ($r = -0,193$, $p = 0,171$). Literatürde obezite ile serum çinko arasındaki ilişki daha önce çalışılmış, genel olarak obez bireylerde çinko seviyelerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bu düşüklüğün obez insanların genellikle karbonhidrat, şeker ve yağ ağırlıklı beslenmeleri nedeniyle görüldüğü ileri sürülmüştür. Bizim çalışmamızdaki hastaların VKİ değerleri normal sınırlardadır, obezite değerlerine ulaşmamıştır. Ayrıca çalışmamıza dahil edilen hastaların beslenme alışkanlıklarının ve günlük çinko alımlarının direkt ya da indirekt olarak değerlendirilmemiş olması çalışmamızın bir limitasyonu olarak belirtilmelidir.

Pubertal jinekomasti tedavisine baktığımızda genel olarak üç yaklaşım vardır; gözlem, ilaç tedavisi ve cerrahi tedavi. Etiyoloji saptanamayan olgularda ki büyük bir grubu oluşturmaktadır, tedavide takip önerilir. Yaklaşık %90'ı 3 yıl gibi bir sürede gerilemektedir. Bu nedenle 3-6 ay periodlarında kontrol önerilir. Altta yatan bir neden bulunur ise bunlar düzeltilmelidir (17, 20, 31, 105). Medikal tedavinin amacı ise jinekomasti fizyopatolojisini oluşturan östrojen/androjen oranları ve östrojen

duyarlılığının azaltılmasıdır. Medikal tedavi, pubertal jinekomasti başladıktan sonra ilk 1 yıl içinde meme bölgesinde ağrı, hassasiyeti olan ve kozmetik açıdan psikolojik travma yaşayan olgularda önerilmektedir. Medikal tedavi jinekomastinin florid fazında yani proliferatif fazında, fibrötik değişiklikler oluşmadan önerilmektedir. Fibrotik fazında medikal tedavinin etkin olmadığı bildirilmektedir. Testosteron, dihidrotestosteron, testolakton, danazol, tamoksifen, klomifen sitrat, anastrozol, raloksifen gibi farklı medikal tedavi ajanları denenmiş ve farklı sonuçlar elde edilmiştir (20, 23, 24, 105). Östrojen reseptör modülatörleri daha efektif ve güvenilir ajanlar olarak ön plana çıkmaktadır. Literatürde selektif östrojen reseptör inhibitörü olan tamoksifen kullanımının pubertal jinekomastide meme glandüler dokusunu küçültmekte etkili olduğu ve güvenle kullanılabileceği ile ilgili çok sayıda yayınlar vardır. Lawrence ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 22 ergenden 20'sinde tamoksifen tedavisi sonrası meme dokusunda %50'den fazla küçülme olduğu gösterilmiştir (14). Benzer olarak hastanemizde 2003 yılında Derman O. ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 20 mg/gün tamoksifen tedavisi alan 37 ergenin hepsinde meme boyutlarında küçülme ve ağrısında azalma olduğu gösterilmiştir (64). Bizim takip ettiğimiz hastalarda da medikal tedavi için daha önce etkinliği ve güvenilirliği gösterilen bir selektif östrojen reseptör inhibitörü olan tamoksifen tercih edilmiştir. Tamoksifen tedavisi 3'ü (%25) evre 2, 9'u (%75) evre 3 jinekomasti olmak üzere toplam 12 olguya (%22,2) verilmiştir. Medikal tedavi kriterlerinin çalışmamızda açıkça belirtilmemiş olması (ağrı, kozmetik nedenler) çalışmamızın limitasyonları arasında sayılabilir. Biz çalışmaya başlarken ergenlerde serum çinko eksikliğinin jinekomasti etiopatogenezinde rolü olup olmadığını ortaya koymayı amaçlamıştık; ancak çalışmamıza katılan ergenlerden toplam 2'sinde serum çinko düzeyi düşük olarak saptandığı için, örneklem sayısı azlığı nedeniyle bu şekilde bir analiz yapamadık. Çinko eksikliği saptanan her iki hastaya çinko tedavisi verilerek hastalar takip edildi. Tedavi sonrası izlemde 1ay sonra meme disk boyutlarında küçülme olduğu görüldü. Çinko seviyesi düşük olan olgularda çinko replasmanının yapılması pubertal jinekomasti yönetiminde göz önünde bulundurulması gerekebilir. Ancak bu durumun prospektif tipte geniş örneklem gruplarında yürütülen çalışmalar ile kanıtlanması gerekmektedir.

6. SONUÇ

- Pubertal jinekomasti adolesan bireylerde görülen fizyolojik bir jinekomasti tipidir.
- Olguların 39'unda (%72,2) jinekomasti çift taraflıyken, 13'ünde (%27,8) tek taraflı saptanmıştır. Tek taraflı jinekomastisi olanların %53'ünde jinekomasti sağ taraflıyken, %47'sinde sol tarafta saptanmıştır.
- Pubertal jinekomasti grubunda ortalama çinko düzeyi $99,42 \pm 19,35$ (42 -143,00) $\mu\text{g/dl}$, kontrol grubunda ise $108,94 \pm 21,33$ (71,19 - 167,20) $\mu\text{g/dl}$ olarak saptanmıştır. Çinko düzeylerinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,016$). Ancak 2 hastada serum çinko düzeyi düşük bulunmuş ve tedavi ile disk boyutlarında gerileme görülmüştür.
- Testosteron seviyesi ile serum çinko seviyesi arasında pozitif yönde bir korelasyon saptanmıştır ($r=0,321$, $p=0,22$). Serum çinko seviyesi arttıkça testosteron seviyesinde de artış meydana gelmektedir.
- Prolaktin ile serum çinko seviyesi arasında ise negatif yönde bir korelasyon saptanmıştır ($r=-0,291$, $p=0,040$). Serum çinko seviyesi arttıkça prolaktin seviyesi azalmaktadır.
- Çinko seviyeleri ile testiküler hacim arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.
- Serum çinko seviyesindeki düşüklük pubertal jinekomasti ile ilişkili olabilir. Ancak bu konuda yapılmış sınırlı sayıda çalışma vardır.
- Verilerimizin daha büyük örneklem gruplarında diğer hormon aktiviteleri ile ilişkisinin değerlendirildiği prospektif tipte ve uzun dönem takipli çalışmalar gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Braunstein, G.D. (1993), Gynecomastia. *N Engl J Med.*, 328, 490-495.
2. Braunstein, G.D. (2007), Clinical practice. Gynecomastia. *N Engl J Med*, 357, 1229-1237.
3. Nordt, C.A. ve DiVasta, A.D. (2008), Gynecomastia in adolescents. *Curr Opin Pediatr.*, 20, 375-382.
4. Bidlingmaier F ve Knorr D. (1973), Plasma testosterone and estrogens pubertal gynecomastia. *Z Kinderheilkd.*, 115, 89-94.
5. Ma N.S. ve Geffner M.E. (2008), Gynecomastia in prepubertal and pubertal men. *Curr Opin Pediatr.*, 20, 465-470.
6. Prasad A.S. (1966), Metabolism of zinc and its deficiency in human subjects. In: *Zinc Metabolism*. Prasad AS (Ed). New York: Springfield, pp 250-301.
7. Underwood E.J. (1971), Trace elements in Human and Animal Nutrition. Underwood EJ (Ed). New York: Academic, pp 208-252.
8. Prasad A.S. (1991), Discovery of human zinc deficiency and studies in an experimental human model. *Am J Clin Nutr.*, 53, 403-412.
9. Daniels I.R. ve Layer G.T. (2003), Testicular tumours presenting as gynaecomastia. *Eur J Surg Oncol.*, 29, 437-439.
10. Rew L., Young C., Harrison T. ve ark. (2015), A systematic review of literature on psychosocial aspects of gynecomastia in adolescents and young men. *J Adolesc.*, 43, 206-212.
11. Bembo S.A. ve Carlson H.E. (2004), Gynecomastia: its features, and when and how to treat it. *Cleve Clin J Med.*, 71, 511-517.
12. McKiernan J.F. ve Hull D. (1981) Breast development in the newborn. *Arch Dis Child.*, 56, 525-529.
13. Kumanov P., Deepinder F., Robeva R., ve ark. (2007), Relationship of adolescent gynecomastia with varicocele and somatometric parameters: a cross-sectional study in 6200 healthy boys. *J Adolesc Health.*, 41, 126-1231.
14. Lawrence S.E., Faught KA, Vethamuthu J, ve ark. (2004), Beneficial effects of raloxifene and tamoxifen in the treatment of pubertal gynecomastia. *J Pediatr.* 145, 71-76.
15. Georgiadis E., Papandreou L., Evangelopoulou C. ve ark. (1994), Incidence of gynaecomastia in 954 young males and its relationship to somatometric parameters. *Ann Hum Biol.*, 21, 579-87.

16. van Bokhorst-De van der Schuer M.A., von Blomberg-van der Flier B.M., Riezebos R.K. ve ark. (1998), Differences in immune status between well-nourished and malnourished head and neck cancer patients. *Clin Nutr.* 17, 107-111.
17. Biro F.M., Lucky A.W., Huster G.A., ve ark. (1990), Hormonal studies and physical maturation in adolescent gynecomastia. *J Pediatr.*, 116, 450-455.
18. Nuttall F.Q.. (1979), Gynecomastia as a physical finding in normal men. *J Clin Endocrinol Metab.*, 48, 338-340.
19. Niewoehner C.B., Nuttall F.Q. (1984). Gynecomastia in a hospitalized male population. *Am J Med.* 77, 633-638.
20. Mahoney C.P. (1990), Adolescent gynecomastia. Differential diagnosis and management. *Pediatr Clin North Am.*, 37, 1389-1404.
21. Braunstein G.D. (1999), Aromatase and gynecomastia. *Endocr Relat Cancer.*, 6, 315-324.
22. Mathur R. ve Braunstein G.D. (1997), Gynecomastia: pathomechanisms and treatment strategies. *Horm Res.*, 48, 95-102.
23. Gikas P. ve Mokbel K. (2007), Management of gynaecomastia: an update. *Int J Clin Pract.*, 61, 1209-1215.
24. Johnson R.E. ve Murad M.H. (2009), Gynecomastia: pathophysiology, evaluation, and management. *Mayo Clin Proc.*, 84, 1010-1015.
25. Thompson D.F. ve Carter J.R. (1993), Drug-induced gynecomastia. *Pharmacotherapy.*, 13, 37-45.
26. Carlson H.E. (2011). Approach to the patient with gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab.*, 96, 15-21.
27. Harris M., Rizvi S., Hindmarsh J., ve ark. (2006), Testicular tumour presenting as gynaecomastia. *BMJ.*, 8, 837.
28. Carlson, H. E. (2011), Approach to the patient with gynecomastia. *J Clin. Endocrinol Metab.*, 96, 15-21.
29. Muthusamy E.. (1991), Hyperthyroidism with gynaecomastia, galactorrhoea and periodic paralysis. *Singapore Med J.*, 32, 371-372.
30. Becker K.L., Winnacker J.L., Matthews M.J., ve ark. (1968), Gynecomastia and hyperthyroidism. An endocrine and histological investigation. *J Clin Endocrinol Metab.*, 28, 277-285.
31. Lazala C., Saenger P. (2002), Pubertal gynecomastia. *J Pediatr Endocrinol Metab.*, 15, 553-560.

32. Mehrotra R., Kopple J.D., (2001), Nutritional management of maintenance dialysis patients: why aren't we doing better? *Annu Rev Nutr.*, 21, 343-379.
33. Deepinder F., Braunstein G.D. (2012), Drug-induced gynecomastia: an evidence-based review. *Expert Opin Drug Saf.* 11,779-795.
34. Jameel J.K., Kneeshaw P.J., Rao V.S., ve ark. (2004), Gynaecomastia and the plant product "Tribulis terrestris". *Breast.*, 13, 428-423.
35. Jargin, S. V. (2014), Soy and phytoestrogens: possible side effects. *GMS German Medical Science.*, 12, 18.
36. Messina M. (2010), Soybean isoflavone exposure does not have feminizing effects on men: a critical examination of the clinical evidence. *Fertil Steril.*, 93, 2095-2104.
37. Ersöz H.Ö., Önde M.E., Terekeci H. ve ark. (2002), Causes of gynaecomastia in young adult males and factors associated with idiopathic gynaecomastia. *Int J Androl.*, 25, 312-316.
38. Daniels I.R. ve Layer G.T. (2001), Gynaecomastia. *Eur J Surg.*, 167, 885-892.
39. LaFranchi S.H., Parlow A.F., Lippe B.M., ve ark. (1975), Pubertal gynecomastia and transient elevation of serum estradiol level. *Am J Dis Child.*, 129, 927-931.
40. Marynick S.P., Nisula B.C., Pita J.C Jr, ve ark. (1980), Persistent pubertal macromastia. *J Clin Endocrinol Metab.*, 50, 128-130.
41. Welch S.T., Babcock D.S., Ballard E.T. (2004), Sonography of pediatric male breast masses: gynecomastia and beyond. *Pediatr Radiol.*, 34, 952-957.
42. Dündar B., Dündar N., Erci T., ve ark. (2005), Leptin levels in boys with pubertal gynecomastia. *J Pediatr Endocrinol Metab.*, 18, 929-934.
43. Barros A.C. ve Sampaio Mde C. (2012), Gynecomastia: physiopathology, evaluation and treatment. *Sao Paulo Med J.*, 130, 187-197.
44. Evans G.F., Anthony T., Turnage R.H., ve ark. (2001), The diagnostic accuracy of mammography in the evaluation of male breast disease. *Am J Surg.*, 181, 96-100.
45. Westenend P.J. (2003), Core needle biopsy in male breast lesions. *J Clin Pathol.*, 56, 863-865.
46. Cakan N., Kamat D. (2007), Gynecomastia: evaluation and treatment recommendations for primary care providers. *Clin Pediatr (Phila).*, 46, 487-490.

47. Hines S.L., Tan W.W., Yasrebi M., ve ark. (2007), The role of mammography in male patients with breast symptoms. *Mayo Clin Proc.*, 82, 297-300.
48. Bhasin S. (2007), Secular decline in male reproductive function: Is manliness threatened? *J Clin Endocrinol Metab.*, 92, 44-45.
49. Wang C., Nieschlag E., Swerdloff R., ve ark. (2009), ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Int J Impot Res.*, 21, 1-8.
50. Vermeulen A., Verdonck L., Kaufman J.M. (1999), A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab.*, 84, 3666-3672.
51. Kolitsas N., Tsambalas S., Dimitriadis F., ve ark. (2011), Gynecomastia as a first clinical sign of nonseminomatous germ cell tumor. *Urol Int.*, 87, 248-250.
52. Munoz Carasco R., Alvarez Benito M., Muñoz Gomariz E., ve ark. (2010), Mammography and ultrasound in the evaluation of male breast disease. *Eur Radiol.*, 20, 2797-2805.
53. Hines S.L., Tan W.W., Yaserbi M., ve ark. (2007), The role of mammography in male patients with breast symptoms. *Mayo Clin Proc.*, 82, 297-300.
54. Derman O., Kanbur N.O., Tokur T.E. (2004), The effect of tamoxifen on sex hormone binding globulin in adolescents with pubertal gynecomastia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 17:1115-9.
55. Zosi P., Karakaidos D., Triantafyllidis G., ve ark. (2002), Natural course of pubertal gynecomastia *Endocrine Abstracts* (2002) 4 P18
56. Nordt C.A., Di Vasta A.D. (2008), Gynecomastia in adolescents. *Curr Opin Pediatr.*, 20, 375-382.
57. Kuhn J.M., Roca R., Laudat M.H., ve ark. (1983), Studies on the treatment of idiopathic gynaecomastia with percutaneous dihydrotestosterone. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 19, 513-520.
58. Khan H.N. ve Blamey R.Q. (2003), Endocrine treatment of physiological gynaecomastia. *BMJ.*, 327, 301-302.
59. Jones D.J., Holt S.D., Surtees P., ve ark. (1990), A comparison of danazol and placebo in the treatment of adult idiopathic gynaecomastia: results of a prospective study in 55 patients. *Ann R Coll Surg Engl.*, 72, 296-298.
60. Rahmani S., Turton P., Shaaban A., ve ark. (2011), Overview of gynecomastia in the modern era and the Leeds Gynaecomastia Investigation algorithm. *17*, 246-255.

61. Plourde P.V., Reiter E.O., Jou H.C., ve ark. (2004), Safety and efficacy of anastrozole for the treatment of pubertal gynecomastia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.*, 89, 4428-4433.
62. Akgül S., Derman O., Kanbur N. (2016), The effect of tamoxifen on pubertal bone development in adolescents with pubertal gynecomastia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 29,77-83.
63. Akgül S., Derman O., Kanbur N. (2017), Pubertal gynecomastia: years of progress - the Hacettepe experience. *Int J Adolesc Med Health.* doi: 10.1515/ijamh-2017-0011. (baskıda)
64. Derman O., Kanbur N.O., Kutluk T. (2003), Tamoxifen treatment for pubertal gynecomastia. *Int J Adolesc Med Health.*, 15, 359-363.
65. Bhasin S. Testicular Disorders. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 669-74. †
66. Courtiss, Eugene H. (1987), *Gynecomastia: Analysis of 159 Patients and Current Recommendations for Treatment Plastic and Reconstructive Surgery*; 1987
67. Zhu J ve Huang J. (2008), Surgical management of gynecomastia under endoscope. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.*, 18, 433-437.
68. Colombo-Benkman M., Buse B., Stern J., ve ark. (1999), Indications for and results of surgical therapy for male gynecomastia. *Am J Surg.*, 178, 60-63.
69. Prasad A.S.(1966),Metabolism of zinc and its deficiency in human subjects. In: *Zinc Metabolism*. Prasad AS (Ed). New York: Springfield, pp 250-301.
70. Arcasoy A. Çinko ve çinko eksikliği. *Ankara Talasemi Derneği Yayınları* 2002; 2. Baskı,1-23.
71. Rostan E.F., DeBuys H.V., Madey D.L., ve ark. (2002), Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin. *Int J of Dermatol.*, 4, 606-611.
72. Barceloux D. (1999),Zinc. *Clin Toxicol.*, 37(2):279–292.
73. Tapiero H. ve Tew K. (2003), Trace elements in human physiology and pathology: zinc and other metallothioneins. *Biomed Pharmacother.*, 57, 399–411
74. Onosaka S, Tetsuchikawahara N, Min K. Paradigm Shift in Zinc: Metal Pathology. *Tohoku J Exp Med* 2002; 196: 1-7.
75. Sato M., Kondoh M. (2002), Recent Studies on Metallothionein: Protection Against Toxicity of Heavy Metals and Oxygen Free Radicals. *Tohoku J Exp Med.*, 96, 9-22.

76. Kury S., Devilder M-C., Herve A-L., ve ark. (2001), Expression pattern, genomic structure and evaluation of the human SLC30A4 gene as a candidate for acrodermatitis enteropathica. *Hum Genet.*,109, 178-185.
77. Wang K., Zhou B., Kuo Y.M., ve ark. (2002), A novel member of a zinc transporter family is defective in acrodermatitis enteropathica. *Am J Hum Genet.*, 71, 66-73.
78. Harris E.D. (2002), Cellular transporters for zinc. *Nutr Rev.*,60, 121-124.
79. Foster M. ve Samman S. (1010), Zinc and redox signaling: perturbations associated with cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Antioxidants & redox signaling.* 13, 1549-1573.
80. Xu Z. ve Zhou J. (2013), Zinc and myocardial ischemia/reperfusion injury. *Biometals: an international journal on the role of metal ions in biology, biochemistry, and medicine.* 26, 863-878.
81. Begum N.A., Kobayashi M., Moriwaki Y., ve ark. (2002), Mycobacterium bovisBCGcellwall and lipopolysaccharide induce a novel gene, BIGM103, encoding a 7-TM protein: identification of a new protein family having Zn-transporter and Zn-metalloprotease signatures. *Genomics.*,80, 630-645.
82. Liuzzi J.P., Lichten L.A., Rivera S., ve ark. (2005), Interleukin-6 regulates the zinc transporter Zip14 in liver and contributes to the hypozincemia of the acute-phase response. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.*, 102, 6843-6848.
83. Kambe T, Hashimoto A, Fujimoto S. Current understanding of ZIP and ZnT zinc transporters in human health and diseases. *Cellular and molecular life sciences : CMLS.* 2014.
84. Osawa M., Yamaguchi T., Nakamura Y., ve ark. (2002), Erythroid expansion mediated by the Gfi-1B zinc finger protein:role in normal hematopoiesis. *Blood.*, 100, 2769-2777.
85. Saner G. (2002), Mikroelementler (Çinko). Edts. Neyzi O., Ertuğrul T., *Pediatrici*, 1. Cilt, 3. Baskı, İstanbul, 174-75.
86. Yanagisawa, H. (2002), Clinical aspects of zinc deficiency. *Japan Med AssocJ.*, 127, 261–268.
87. Croxford T.P.,McCormick N.H., Kelleher S.L. (2011), Moderate Zinc Deficiency Reduces Testicular Zip6 and Zip10 Abundance and Impairs Spermatogenesis in Mice. *J Nutr.*, 141, 359-365.
88. Hidioglou M., ve Knipfel J.E. (1984), Zinc in mammalian sperm:A review.*J Dairy Sci.*, 67, 1147-1156.

89. Stoltenberg M, Sorensen M.B., Danscher G., ve ark. (1997), Autometallographic demonstration of zinc ion in rat sperm cell. *Mol Hum Reprod.*, 3, 763-767.
90. Om A.S. ve Chung K.W. (1996), Dietary zinc deficiency alters 5 alpha-reduction and aromatization of testosterone and androgen and estrogen receptors in rat liver. *J Nutr.*, 126, 842-848.
91. Hamdi S.A., Nassif O.I., Ardawi M.S. (1997), Effect of marginal or severe dietary zinc deficiency on testicular development and functions of the rat. *Arch Androl.*, 38, 243-253.
92. Chu Q., Chi Z.H., Zhang X., ve ark. (2016), A potential role for zinc transporter 7 in testosterone synthesis in mouse Leydig tumor cells. *Int J Mol Med.*, 37, 1619-1626.
93. Yamaguchia S., Miuraa C., Kikuchib K., ve ark. (2009), Zinc is an essential trace element for spermatogenesis a Research Group for Reproductive Physiology. *Proc Natl Acad Sci USA.*, 106, 10859-10864.
94. Vivoli G., Fantuzzi G., Bergomi M., ve ark. (1990), Relationship Between Zinc In Serum And Hair And Some Hormones During Sexual Maturation In Humans The Science of the Total Environment., 95, 29-40.
95. Favier A.E. (1991), Hormonal Effects of Zinc on Growth in Children. The Humana Press, Inc. 0163-4984/92/3201-3-M)383
96. Chang C.S., Choi J.B, Kim H.J., ve ark. (2011), Correlation Between Serum Testosterone Level and Concentrations of Copper and Zinc in Hair Tissue. *Biol Trace Elem Res.*, 144, 264–271.
97. Kambe T., Narita H., Yamaguchi-Iwai Y., Hirose J., ve ark. (2002), Cloning and characterization of a novel mammalian zinc transporter, zinc transporter 5, abundantly expressed in pancreatic beta cells. *J Biol Chem.*, 277, 19049-19055.
98. Prasad A.S. (1991), Discovery of human zinc deficiency and studies in an experimental human model. *Am J Clin Nutr.*, 53, 403-412.
99. Millar M., Elcoate P., Fischer M., ve ark. (1960), Effect of testosterone and gonadotrophin injections on the sex organ development of zinc-deficient male rats. *Can J Biochem Physiol.*, 38:1457-1466.
100. Endre L., Beck F., Prasad A. (1990), The role of zinc in human health. *J Trace Elem Exp Med.*, 3, 337-375.
101. Halsted J.A., Ronaghy H.A., Abadi P., ve ark. (1972), Zinc deficiency in man: the Shiraz experiment. *Am J Med.*, 53, 277–284.

102. Leung A.K.C. ve Leung A.A.C. (2017), Gynecomastia in Infants, Children, and Adolescents. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov.*, 10, 127-137.
103. Cinaz P. (2011), Pubertal jinekomasti. *Turk Arch Ped.*, 46, 82-84.
104. Ismail A.A. ve Barth J.H. (2001), Endocrinology of gynaecomastia. *Ann Clin Biochem.*, 38, 596-607.
105. Diamantopoulos S., ve Bao Y. (2007), Gynecomastia and premature thelarche: a guide for practitioners. *Pediatr Rev.*, 28, e57-68.
106. Abacı A., ve Büyükgebiz A. (2006), Adelosan Jinekomasti. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.*, 26,296-308.
107. Hettiarachchi M., Liyanage C., Wickremasinghe R., ve ark. (2006), Prevalence and severity of micronutrient deficiency: a cross-sectional study among adolescents in Sri Lanka. *Asia Pac J Clin Nutr.*, 15, 56-63.
108. Prasad A.S. (1995), Zinc: an overview, *Nutrition.*, 11, 93–99.
109. Karaca Z., Tanriverdi F., Kurtoglu S., ve ark. (2007), Pubertal arrest due to Zn deficiency: the effect of zinc supplementation. *Hormones (Athens).*, 6, 71-74.
110. Erkekoglu P., Durmaz E., Kızılgün M., ve ark. (2017), Low zinc levels may contribute to gynecomastia in puberty. *J Trace Elem Med Biol.*, 44, 274-278.