

Adolesan Jinekomasti

ADOLESCENT GYNECOMASTIA: REVIEW

Dr. Ayhan ABACI,^a Dr. Atilla BÜYÜKGEBİZ^a

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları BD, Endokrin ve Adolesan Ünitesi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İZMİR

Özet

Adolesan jinekomasti, erkeklerde memedeki duktal yapıların proliferasyonu sonucu oluşan ve sıklıkla da benign seyirli bir meme büyümesidir. Fizyolojik bir durum olarak kabul edilmektedir. Adolesan jinekomasti, puberte dönemindeki erkeklerin %70'inde saptanmaktadır. Jinekomasti gelişimindeki asıl nedenin, doku düzeyindeki östrojen ve androjen arasındaki dengesizlikten kaynaklandığı kabul edilmektedir. Adrenal ve testisten artan östrojen üretimi, androjen prekürsörlerin artan aromatzasyonu, seks hormon bağlayıcı globulinden östrojenin ayrılmasına neden olan durumlar plazma serbest östrojen düzeylerini artırarak bu dengesizliğe neden olmaktadır. Laboratuvar değerlendirmede öncelikli olarak testosteron, östrodiol, gonodotropin, prolaktin ve tiroid fonksiyon testleri yapılmaktadır. Jinekomasti tedavisinde gözlem, medikal tedavi ve cerrahi (mastektomi) olmak üzere 3 yaklaşım vardır.

Anahtar Kelimeler: Jinekomasti, puberte, östrojen, androjen

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26:296-308

Abstract

Adolescent gynecomastia is the benign enlargement of the male breast due to the proliferation of ductal tissue. Adolescent gynecomastia is usually considered a physiologic condition. Gynecomastia can be detected in up to 70% of boys during puberty. An imbalance in the ratio of estrogen to androgen tissue levels is postulated as a major cause in the development of gynecomastia. This imbalance may be the result of an increase in free plasma estrogens due to an augmented synthesis in the testes or adrenal glands, to enhanced aromatization of precursors or to displacement from sex hormone-binding proteins. Laboratory evaluation should include the measurement of testosterone, estradiol, gonadotropin, and prolactin levels and thyroid function tests. There are three management considerations for gynecomastia: reassurance, drug therapy and surgery (mastectomy).

Key Words: Gynecomastia, puberty, estrogens, androgens

Adolesan jinekomasti, erkeklerde sıklıkla alta yatan endokrin bir patoloji, hastalık ve ilaç kullanım öyküsü olmaksızın gelişen ağrılı, hassas, tek veya çift taraflı başlangıç gösterebilen memedeki glanduler yapının geçici proliferasyonu ile karakterize klinik bir durumdur.¹⁻⁸

Neonatal dönem, pubertal dönem ve yaşamın geç dönemi olmak üzere yaşamın 3 döneminde fizyolojik jinekomasti sık görülmektedir.^{1,2,4}

Neonatal Jinekomasti

Yenidoğanların %60-90'ında görülmektedir.^{2,4,7} Anneden transplasental yolla geçen östrodiolün etkisi ile oluşan ve çapı 2 cm kadar ulaşabilen geçici meme büyümesidir.^{1,2,4,7} Büyük çoğunluğunda, jinekomasti 1 yıl içinde spontan olarak gerilemektedir.¹ Prematür bebeklerde ise sıklıkla doğumda meme gelişimi saptanmazken, yaşamın ilk 2-3. aylarında meme dokusu palpe edilebilir seviyeye gelmektedir. Term bebeklerin %6'sında laktojenik hormonların etkisi ile meme başından az miktarda sıvı gelebilmekte ve doğumdan sonra östrojen düzeylerinin azalması ile birlikte spontan düzelmektedir. Ancak bazı kız olgularda gelişen meme büyümesi 6-24. aylara kadar sebat edebilmekte veya büyümeye devam etmektedir (Prematüre Telarş). Meme dokusunun 2 yaşına kadar sebat etmesi veya meme dokusunun tekrar

Geliş Tarihi/Received: 17.10.2005 Kabul Tarihi/Accepted: 27.03.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Atilla BÜYÜKGEBİZ
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları BD,
Endokrin ve Adolesan Ünitesi, 35340, Inciralti, İZMİR
atilla.buyukgebiz@gmail.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

büyümesinin hormonal faktörlerden çok annedeki faktörlerden kaynaklandığı öne sürülmüştür.⁴

Prepubertal Jinekomasti

Jinekomasti nedeniyle refere edilen olguların %5'ini oluşturmaktadır. Sekonder seks karakterleri gelişmesizin tek veya çift taraflı meme gelişimi ile karakterize bir durumdur.⁹⁻¹¹ Etiyolojide farklı nedenler öne sürülmekte ve altından patoloji çıkma olasılığı yüksektir. Kongenital adrenal hiperplazi (11-beta hidroksilaz defekti), artmış aromataz enzim aktivite sendromu (hiperaromataz sendromu), ilaçlar, adrenal ve testiküler tümörler, östrojen ile tedavi edilen hayvansal gıdalar, östrojen içeren kremler ve saç için kullanılan malzemeler, büyüme hormon tedavisi uygulanımı bunlardan bazılarıdır (Tablo 1).⁷⁻¹⁴

Bacher ve ark. tarafından 29 prepubertal jinekomastili olgu etiyoloji açısından araştırılmış ve olguların 26'sı idiyopatik jinekomasti tanısı alırken yalnız 2 olguya artmış aromataz enzim aktivite sendromu tanısı konmuştur.⁹

Pubertal Jinekomasti

Pubertal dönemdeki jinekomasti genel prevalansının %4-69, adult hastalarda ise %33-66 arasında değiştiği rapor edilmektedir.^{2,4} Transient pubertal jinekomasti 10-16 yaş arasındaki erkeklerde daha sık görülmektedir, 13-14 yaşları arasında ve Taner Evre III-IV'te pik yapmaktadır.^{2-4,7,8}

Patogeneizde, östrojen düzeyinin testosteron düzeyinin göre göreceli olarak yüksek olması öne sürülmektedir.²⁻⁴ Pubertal dönemde görülen jinekomastinin büyük bir kısmı benign seyirlidir. Olguların çoğunda semptomlar ilk 3 yıl içinde spontan olarak gerilerken %10'nunda spontan gerileme olmamaktadır.³ Pediatrik endokrin kliniğimizde, 2002-2005 yılları arasında meme gelişimi şikayeti başvuran ortalama başvuru yaşları 3-16 yaş arası olan 55 hastamızın verileri retrospektif olarak incelendiğinde, olgularımızın %85'i pubertal jinekomasti, %7'si prepubertal jinekomasti, %3'ü hiperprolaktinemi, %3'ü Klinefelter sendromu tanısı almıştır. Prepubertal jinekomasti saptanan hastaların yapılan endokrin incelemelerinde herhangi bir endokrin patolojiye rastlanılmamıştır.

Tablo 1. Jinekomasti nedenleri.^{1-4,6,7,10,17,30}

1- Fizyolojik
Neonatal
Pubertal
Yaşlılık
2- Patolojik
a- İdiyopatik
b- Azalmış Testosteron Sentezi
b-1- Primer gonadal yetersizlik (Konjenital)
Anorşi
Klinefelter sendromu
Hermafroditizm
Testosteron sentez defektleri
b-2- Primer gonadal yetersizlik (Akkiz)
Viral orşit
Kastrasyon
Granulamatöz hastalık
Radyasyon, kemoterapi
Travma
b-3- Hipotalamo-hipofizer yetersizliğe bağlı testiküler yetersizlik
İnfarkt
Enfeksiyon
Tümör
c- Androjen Reseptör Defektine Bağlı Androjen Rezistansı
d- Kronik Hastalıklar
Kistik fibrozis
Kronik böbrek yetersizliği
HIV
Herpes zoster
Siroz
Tirotoksikoz
e- Artmış Serum Östrojen Miktarı
e-1-Artmış aromatazasyon
Sertoli hücre tümörü
Testiküler germ hücreli tümör
Leydig hücreli tümör
Adrenokortikal tümör
Hermafroditizm
Testiküler feminizasyon
Artmış aromataz enzim aktivite sendromu
Hipertiroidizm
Karaciğer hastalığı
Açlık sonrası beslenme
Obezite
Puberte
Yaşlılık
17-oxosteroid redüktaz yetersizliği
e-2-Östrojenin seks hormon bağlayıcı globinden ayrılması
Spironolakton
Ketakonozol
e-3-Azalmış östrojen metabolizması
Siroz (?)
e-4-Ekzojen kaynak
Topikal östrojen kremleri ve losyonları
Östrojene maruziyet
e-5-Etopik hCG üretimi
Koriokarsinom
e-6-Ektopik hCG üretimi
Akciğer kanseri
Karaciğer kanseri
Böbrek kanseri
Mide kanseri
f- Diğer Nedenler
Fizyolojik stres
Spinal kord hasarı
Malnutrisyon
Myotonik distrofi
Alkolizm

Senil Jinekomasti

Yaşamın geç döneminde, 50-85'li yaş aralığında görülen meme büyümesidir.^{1,3,7} Sağlık sorunu nedeniyle yatan yaşlı hastaların %70'inde görüldüğü rapor edilmektedir.¹⁵ Yaşla birlikte azalan gonadal fonksiyonlar sonucu testosteron sentezi azalmaktadır. Ayrıca yaşla birlikte artan yağ dokusu androjenlerin periferik aromatzasyonunu arttırmakta ve östrojene/androjen oranını değiştirerek senil jinekomasti gelişimine katkı sağlamaktadır. Diğer jinekomasti yapıcı neden olarak, yaşla birlikte artan kronik hastalıklar nedeniyle jinekomasti yapıcı etkisi olan ilaçların kullanımının artması öne sürülmektedir.^{3,16}

Etiyoloji ve Patofizyoloji

Adolesan jinekomasti patofizyolojisinde, pubertenin erken dönemlerinde yüksek östrojen-androjen oranlarının ve düşük seviyelerdeki serbest östrojene karşı artmış meme dokusu duyarlılığının rol oynadığı öne sürülmektedir.^{2,4,7,17}

Öne sürülen hipotezlere rağmen etiyojisi tam bilinmemektedir. Sıklıkla alta yatan kronik bir hastalık, endokrinopati ve ilaç kullanım öyküsü saptanamamaktadır. Jinekomasti etiyojisiinde tek faktörün sorumlu olmadığı ve birden fazla faktörün sorumlu olduğuna dair görüşler mevcuttur.^{2,16} Etiyolojide, sıklıkla etkilenen erkeklerde pubertal dönemde lokal veya sistemik dolaşımdaki testosteron/östrodiol oranının geçici olarak tersine dönmesi sorumlu tutulmuştur.^{2,7,8,18,19}

Etiyoloji, fizyolojik, farmokolojik, patolojik ve idiyopatik jinekomasti olarak sınıflandırılmaktadır.¹⁶ Hormonal etiyojiiye göre şu ana kadar sınıflandırma yapılmamıştır.¹⁶ Sher ve ark.nın yaptıkları çalışmada, meme gelişimi nedeniyle pediatrik endokrin kliniğine refere edilen 60 adolesan hastanın yapılan incelemeleri sonucunda %12'sinde endokrin patoloji, %13'ünde sistemik hastalık, %75'inde ise herhangi bir etiyojii faktör saptanamamıştır (İdiyopatik jinekomasti).²⁰ Fizyolojik jinekomasti oluşumunda öne sürülen etiyojii faktörler aşağıda sıralanmıştır.^{2,4}

1. Normal konsantrasyonda bulunan serbest östrojene karşı artmış meme dokusu duyarlılığı.

Androjen reseptör anormallığı (Androjen insensitivite sendromu) veya bazı kullanılan ilaçlara bağlı olarak androjenik etkinin azalması ve bunun sonucu östrojenik etkinin artmasıdır.

2. Dolaşımda serbest androjen düzeylerinin azalması

- Adrenal bezden androjen sekresyonunun azalması
- Testisten androjen sentezinin azalması
- Androjen metabolizmasının ve klirensinin artması

3. Dolaşımda serbest östrojen düzeyinin artması

4. Östrojen klirensinin ve metabolizmasının azalması

- Androjenlerin artmış periferik ve lokal aromatzasyonu sonucu östrodiol düzeyinin artması
- Seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyindeki değişimler
- Ekzojen östrojen kullanımı
- Maternal-fetal-plasental yapıdan, testisten ve adrenal bezden direkt olarak östrojen sentezinin artması (Adrenal ve testis dokusundan direkt olarak salgılanan serbest östrojen miktarının artması veya testis dokusundan yeterince androjen sentezlenmemesinin bir sonucu olarak östrojen/androjen dengesizliğinin oluşması)

Vücutta östrojen ve androjen arasında bir denge vardır. Jinekomasti patolojisinden en sık bu dengenin bozulması sorumlu tutulmaktadır. SHBG'nin testosterona afinitesi östrojene göre 2-5 kat daha yüksektir. SHBG düzeyinde meydana gelen değişimler östrojen ve androjen arasındaki dengeyi bozmaktadır.^{6,7} Obezite, sigara ve besinsel faktörler de bu oranı değiştirebilmektedir. Obez hastalarda SHBG seviyesi azalmakta serbest östrojen konsantrasyonu artarak jinekomasti gelişimine katkıda bulunmaktadır. Yüksek fibrinli ve düşük yağlı gıda tüketimi östrojen miktarını arttırmaktadır.⁶ Pubertal dönemde östrojen artışının jinekomasti saptanan hastalarda daha yüksek olduğu rapor edilmektedir. Ancak tüm bu bulgu ve hipotezlere rağmen pubertal jinekomastinin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Öne sürülen teoriler-

den biri, pubertenin erken döneminde hipofizden salgılanan gonodotropinler testisi sadece gece uyarılmaktadırlar. Dolayısıyla öğleden sonra ve akşam saatlerinde kandaki testosteron düzeyi azalmaktadır. Buna karşılık aynı dönemde adrenal salgılanan androjenler periferik aromatisasyonla östrojene dönüşmekte ve östrojen seviyeleri testostere göre gün boyu yüksek düzeylerde kalmaktadır. Bu nedenle gece ve sabahın erken saatlerinde östrojenlerin memede büyümeyi uyarıcı etkisi testosteron ile baskılanabilirken günün diğer bölümünde ise meme dokusu östrojenlerle uyarılmakta ve pubertal dönemde jinekomasti gelişimine neden olmaktadır. Pubertenin ilerlemesi ile testis gece ve gündüz diurnal biçimde uyarılmakta ve gün içerisinde testosteron seviyeleri de yüksek kalarak jinekomasti gerilemektedir.^{4,8}

Lee ve ark.nın yaptıkları çalışmada pubertal evresi aynı olan pubertal jinekomastili hastaların östrojen düzeyleri jinekomastisi olmayan kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve arada istatistiksel fark saptanmamıştır.²¹ Biro ve ark.nın 536 jinekomastili çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada, başlangıç evresinde SHBG düzeyini yüksek, serbest testosteron düzeyini düşük saptarlarken, östrojen ve östrojen/androjen oranlarında herhangi bir değişikliğin olmadığını saptamışlardır.²² La Franchi ve ark., pubertal jinekomastili olgularının bazılarında (11/16) östrojen/testosteron oranlarının arttığını saptamışlardır.²³ Ayrıca, izole östrojen artışı ile giden durumlarda hipofizer Luteinizan hormonu (LH) sekresyonunu inhibe olarak testiküler testosteron sekresyonunu azalmaktadır. Bunun sonucu olarak östrojen/androjen dengesi daha da bozulmaktadır.⁴

Patolojik Jinekomasti (Organik Nedenler)

Farklı metabolik bozukluklarda (feminizan adrenal tümör, uzun açlık sonrası beslenme, alkolik siroz), akkiz (orşit, testiküler travma, böbrek yetersizliği vs.) ve konjenital hipogonadal durumlarda (Klinefelter sendromu, androjen rezistansı, konjenital anorşi vs.), endokrin bozukluklarda (konjenital adrenal hiperplazi, hipertiroidizm, hipotiroidizm) ve östrojenin arttığı durumlarda (bronkojenik karsinom, gerçek hermafroditizm, testiküler tümör) görülen jinekomasti tipidir (Tablo 1).^{2,4,16}

Testosteron Biyosentez Defektleri

Testosteron sentezinde görev alan 20,22-desmolaz (p-450 scc), 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz, 17 α -hidroksilaz (p-450 c17), 17,20 desmolaz (p-450 c17) veya 17 β -hidroksisteroid dehidrogenaz (17-ketoreduktaz) enzim defektlerinde testosteron düzeyi azalmakta ve artan androjen prekürsörleride periferik aromatisasyonla östrojene dönüşerek jinekomasti gelişimine neden olmaktadır.^{2-4,6,7}

Hipogonadizm

Jinekomastili olguların %8'inden primer hipogonadizm, %2'sinden sekonder hipogonadizm sorumlu tutulmaktadır.⁷ Primer hipogonadizmde testosteron düzeyinin düşmesi sonucu artan LH hormonu, testisten östrodiol sentezini artırarak ve östrojen/androjen oranlarını değiştirerek jinekomastiye neden olmaktadır.^{1,2} Varikosel, testiküler 17 β -OH steroid dehidrogenaz enzim aktivitesini etkileyerek testosteron yapımını azaltmakta ve jinekomastiye neden olmaktadır.⁶ Testiküler etilenmenin olduğu radyoterapi, kemoterapi, kabakulak orşiti ile giden durumlarda da jinekomasti gelişebilmektedir.¹⁻³

Hipertiroidizm

Hipertiroidizmliler erkeklerin %10-40'ında jinekomasti görülmektedir.^{1,2} Olguların bazılarında hipertiroidin klinik bulguları saptanamamaktadır (Occult Hipertiroidi). Artmış tiroid hormonları iki farklı mekanizma ile östrojen/androjen oranlarını arttırmaktadır. Birincisi, direkt olarak aromataz enzim aktivitesini artırarak östrojen sentezini arttırmaktadır. İkincisi ise, hipertiroidide SHBG düzeyini artmakta ve buna sekonder olarak dolaşımdaki serbest testosteron düzeylerini azaltmaktadır.^{1,2,4,6}

Hiperprolaktinemi

Hiperprolaktinemide, galaktore sık görülen bir patolojidir. Prolaktin, meme gelişimi için gerekli bir büyüme faktörü olmadığı için bu patolojiye sıklıkla eşlik etmemektedir. Yüksek prolaktin düzeylerinin jinekomasti patogeneğinde direkt rolünün olmadığı bildirilmesine karşın, nadiren hiperprolaktinemi olgularda jinekomastinin gelişebileceği bildirilmiştir.² Antipsikotik ilaç kulla-

nımına bağlı hiperprolaktinemi gelişen olgularda jinekomasti tanımlanmıştır.²⁴ Prolaktinin ayrıca hipotalamo-hipofizer-gonadal aksı baskılayarak hipogonadizm oluşturmakta ve göreceli androjen yetersizliğine neden olarak jinekomasti patogenezinde indirekt rol oynamaktadır.²

Kronik Böbrek Yetersizliği (KBY) ve Hepatik Siroz

KBY olan hastaların %1'inde ve hepatik siroz gelişmiş hastaların ise %8'inde görüldüğü rapor edilmektedir.^{6,7}

Alta yatan mekanizmanın nedeni tam bilinmemekle birlikte, KBY'de üreminin etkisine bağlı gelişen testiküler hasarlanma sonucu, serum testosteron düzeyi azalmakta ve östrodiol düzeyi artmaktadır.^{1,6,8} KBY'de jinekomasti gelişiminden, değişen LH sekresyonu ile birlikte testosteron sentezinin azalması ve göreceli olarak östrojen düzeyinin artması sorumlu tutulmaktadır.^{3,25} Transplantasyonla olayın reversible olduğu bildirilmektedir.^{1,6,25}

Hepatik sirozda, östrodiol ve östron oranlarının artmış veya normal olabileceği bildirilmektedir. Sirozda periferik dolaşımda östrojenin taşınmasından sorumlu olan SHBG artmasına bağlı olarak serbest testosteron miktarındaki azalmanın jinekomasti patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür.^{3,26} Alkole bağlı karaciğer rahatsızlıklarında kullanılan alkolün ayrıca hipotaloma-hipofizer-gonadal aksı inhibe ederek serum testosteron düzeyini azaltabileceği bildirilmektedir. Alkol kullanımı, periferik aromatisasyonu artırarak androjenlerin östrojene dönüşümünü arttırmaktadır.¹ Bütün bunlara ilaveten bazı alkol ürünlerinin içerdiği fitoöstrojenlerinde jinekomasti gelişiminde etkisinin olduğu öne sürülmektedir.^{1,6,27}

İlaçlar

Kullanılan ilaçlar jinekomasti gelişiminin %10-25'inden sorumlu tutulmaktadır.^{1,7} Şu ana kadar jinekomastiye neden olan 300'den fazla ilaç tanımlanmıştır. Kullanılan ilaçların neden olduğu jinekomasti mekanizması ilaçlara göre farklılıklar göstermektedir. İlaçlar, gonadlardan testosteron sentezini etkileyerek, androjenlerin sensitivitesini değiştirerek, testislerden östrojen üretimini artırarak, direkt östrojen benzeri etkiler oluşturarak veya

SHBG'ine bağlanarak serbest östrojen miktarlarını artırarak etkilerini meydana getirmektedirler.^{1,6,16} Teröpatik dozda kullanılan bazı testosteron preparatları periferik aromatisasyonla östrojene dönüşerek jinekomastiye neden olabilmektedir. Ancak aromatize olmayan dihidrotestosteron ve metiltestosteron gibi diğer testosteron analoglarında jinekomastiye neden olabilecekleri bildirilmektedir. Bazı ilaçlar ise çoklu mekanizmalar ile jinekomastiye neden olmaktadır. Örneğin spironolakton hem androjen antagonist benzeri etki göstermekte hem de testislerden testosteron sentezini azaltmaktadır (17- α -hidroksilaz enzim aktivitesini azaltarak).^{1,3,6,7} Siproteron asetat, simetid, flutamid, spironolakton gibi bazı ilaçlar ise meme dokusunda androjenlerin etkisini reseptör düzeyinde bloke ederek jinekomastiye neden olmaktadır.⁷

Ancak, jinekomastiye neden olan birçok ilacın hangi mekanizma ile jinekomastiye neden oldukları bilinmemektedir.³ Jinekomasti yapan ilaçlar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Feminizan Tümörler

Feminizan adrenal tümörler ve leydig hücreli tümörlerde yüksek miktarlarda sentezlenen östrojenler jinekomastiye neden olmaktadır.^{2-4,6-8}

Leydig Hücreli Tümörler

Leydig hücreli tümörler nadir görülmektedirler.^{1,2,4,6} Çocuklardaki klinik seyri benignedir.^{1,2,28} Orta yaşta daha sık görülmektedir. Tümör dokusundan salgılanan östrojen hipofizer LH suprese etmekte ve testosteron sentezini azaltmaktadır. Göreceli olarak yükselen östrojen konsantrasyonu da jinekomastiye neden olmaktadır.⁷ Leydig hücreli tümörler küçüktür ve genellikle palpe edilememektedir.^{1,2,4,8} Tedavisi cerrahidir.^{1,28}

Östrojen Sekrete Eden Adrenal Tümörler

Nadir görülmekle birlikte malign seyrlidir. Saptandıklarında büyük boyutlardadır. Olguların yarısında palpe edilen abdominal kitle mevcuttur. Büyük miktarlarda östrojen prekürsörü olan androstenodion, dehidroepiandrostenodion ve dehidroepiandrostenodion-sülfat (DHEA-SO₄) sekrete etmektedirler. Bazı tümörler human koryonik gonadotropin (hCG) sekrete ederek östrojen sente-

Tablo 2. Jinekomastiye neden olan ilaçlar.^{2,7,13,17,30}

Hormonlar	Kardiyovasküler İlaçlar
Androjen ve anabolik steroidler	Amiodaron
Koryonik gonadotropinler	ACE inhibitörleri (Kaptopril, Enalapril)
Östrojen	Digitoksin
Büyüme hormonu	Diltiazem
Testosteron Antagonistleri	Metildopa
Ketakanazol	Nifedipine
Spironalakton	Reserpin
Simetidin	Spironalakton
Dialantin	Verapamil
Flutamid	İlaç Alışkanlığı
Siproteron asetat	Alkol
Finasterid	Amfetamin
Antibiyotik	Eroin
Etionamd	Marijuana (Fitoöstrojen)
İzoniasit	Metadon
Ketakonazol	Psikiyatrik İlaçlar
Metranidazole	Diazepam
Antiülser İlaçlar	Haloperidol
Simetidin	Fenotiazine
Ranitidin	Trisiklik antidepressan
Omeprazol	Risperidon
Kemoterapötik İlaç Kullanımı	Diğer
Nitrozüre	Domperidon
Prokarbazin	Metaklorpropamid
Kloroambusil	Fenitoin
Busulfan	Penisilamin
Metotreksat	Teofilin
Vinka alkaloidleri (Vinkristin)	Sulindac
Kombinasyon kemoterapisi	

zini arttırlarken bazı tümörler direkt östrojen salgılayarak jinekomasti patogeneğinde rol oynamaktadırlar.^{1,2,4,6-8}

İdiyopatik Nedenler

Olguların %25-75'inde herhangi bir patoloji saptanmamaktadır.^{2,7} Testosteron, östrojen, LH, Folikül stimulan hormon (FSH) ve SHBG düzeyleri normal sınırlardadır. Jinekomasti gelişen bu hastaların meme dokusunda aromataz enzim aktivitesinin yüksek olduğuna dair görüşler mevcuttur. Jinekomasti saptanan bireylerde jinekomastisi olmayanlara göre yapılan pubik deri fibroblast kültüründe aromataz enzim aktivitesinin yüksek olduğu saptanmıştır. İdiyopatik jinekomasti tanısı ayrıntılı klinik ve laboratuvar incelemede herhangi bir patoloji saptanmadığı zaman konmalıdır.^{6,7} Özellikle obez hastalarda saptanan jinekomastinin büyük çoğunluğunun idiyopatik olduğu saptanmıştır.²⁹

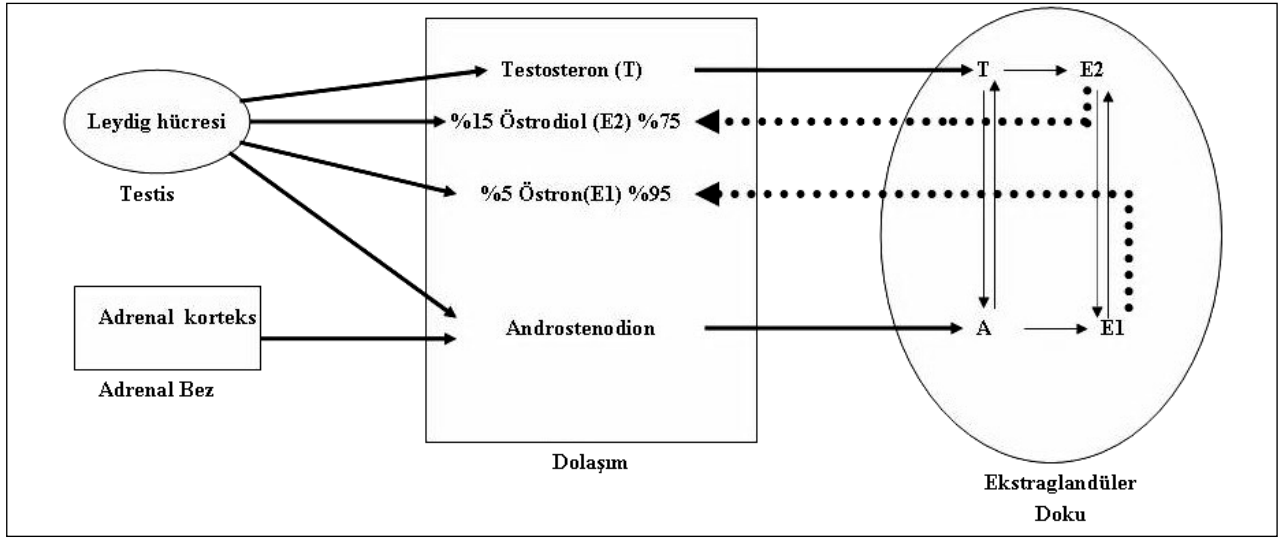
Jinekomastisi olan ve olmayan pubertal dönemdeki erkeklerde, seks hormon düzeylerinde istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Diğer çalışmalarda ise jinekomastisi olan adolesan erkeklerde östrodiol düzeylerinin olmayanlara göre hafif derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Gonadal kökenli testosteron ve adrenal androjenlerin bazı erkeklerde artmış periferik aromatazasyona uğrayarak göreceli östrojen yüksekliğine neden olarak jinekomasti patogeneğinde rol oynadığı da öne sürülmüştür.⁴

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda olguların %7.7'sinde jinekomasti süresinin 2 yıl veya daha uzun süre persiste kalabildiği bildirilmektedir. Olguların 1. yılından sonra histolojik olarak fibrotik değişikliklerin meydana geldiği gösterilmiştir. Bu nedenle semptom süresi uzayan olgularda spontan rezolüsyon oranlarının ve medikal tedaviye yanıt oranlarının azaldığı rapor edilmektedir.⁷

Jinekomastide Aromataz Enziminin Rolü

Erkeklerde östrojen üretiminde esas rol alan aromataz (östrojen sentetaz enzimi) enzimidir. Erkeklerde östrojenin ana kaynağı adipoz dokudaki aromataz enzim aktivitesidir. Dolaşımdaki östronun %5'inden azı ve östrodiolün %15'i testislerden direkt olarak sentezlenmektedir. Geri kalan östrodiol testosterondan, östron ise adrenal androjenlerin (androstenedion) ekstrapandüler periferik aromatazasyonu ile sentezlenmektedir (Şekil 1).^{3,7,30,31} Aromataz enzimi CYP19 gen ürününden oluşmuş kompleks bir enzimdir. Aromataz sitokrom p450 (p450_{arom}) enzimi steroid substratlarının c19 terminaline bağlanarak kendi yapısında bulunan A halkasını fenolik halkaya çevirmektedir. CYP19 geni de 15q21 kromozomunda lokalize olup 10 eksondan oluşmaktadır. P450_{arom} enzim regülasyonu ise dokuya spesifiktir ve bulunduğu dokudaki aktivitesi değişkenlik gösterebilmektedir. Aromataz enzim aktivitesi olan dokular, meme dokusunu oluşturan stromal hücreler, plasenta, over, testis, beyin, deri fibroblastları ve yağ dokusudur.^{3,7,8,31}

Örneğin, adult dönemde testosteron düzeyi 30 kat daha yüksek iken östrodiol düzeyi artan yağ



Şekil 1. Ekstraglandüler aromataz enzim aktivitesi ve östrojen üretim kaynağı.^{3,6,7,30}

dokusunun etkisi ile prepubertal döneme göre 3 kat daha yüksek saptanmaktadır. Adrenal andojenlerin periferik aromatazasyona uğrama hızları ve üretilen substratların miktarı da jinekomastinin gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. Feminizan adrenal tümörlerde jinekomastinin gelişimi, direkt tümör dokusundan sentezlenen östrodiol artışına ve artmış androjenlerin periferik aromatazasyonu sonucu artan östrojene bağlanmıştır. Epidemiyolojik çalışmalar, jinekomasti prevalansının özellikle vücuttaki yağ dokusu ile yakın ilişkisi olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalar, memedeki glandüler doku kitlesi ile vücut kitle indeksi arasında yakın ilişkisi olduğunu göstermiştir.^{4,31} Yağ dokusunda aromataz enzim aktivitesinin varlığı nedeniyle obezite ile birlikte jinekomastinin görülme sıklığının arttığı rapor edilmektedir.³¹ Erkeklerde testisten sentezlenen testosteronun aromatazasyonu ile östrodiol sentezlenirken yağ dokusundaki aromataz enzim aktivitesi ile androstenediondan östron sentezlenmektedir.⁶

Artmış Aromataz Enzim Aktivite Sendromu (Familiyal aromataz fazlalığı sendromu)

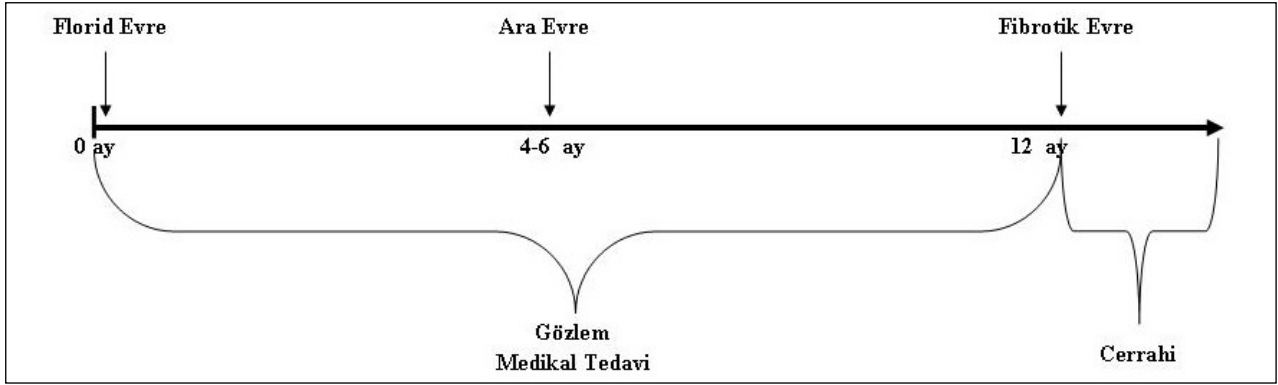
Jinekomasti etiyojisinde, aile öyküsü sıklıkla saptanmamaktadır. Ancak hiperaromataz sendromu olan olguların aile öykülerinde benzer patoloji öyküsüne sık rastlanılmaktadır.⁹ Hiperaromataz sendrom insidansının prepubertal dönemde daha yüksek olduğu bildirilmektedir.¹⁰

Hiperaromataz sendromu, famiyal, genetik geçişli (X-bağlı resesif, otozomal dominant) heterojen bir bozukluktur.^{2,8}

Erkeklerde heteroseksüel prekoksitaya ve jinekomastiye neden olurken, kızlarda puberte prekoksaya neden olmaktadır. Moleküler mutasyon açık olmamakla birlikte p450_{arom} genin etkilendiği düşünülmektedir. Genin etkilenmesine bağlı olarak aromataz enzim aktivitesi 100 kat artmıştır.^{2,31} Bu rahatsızlık azalmış serum testosteron seviyelerine rağmen erkeklerin libidolarını ve fertilitelerini etkilememektedir. Bu sendromda, artmış periferik aromataz enzim aktivitesine bağlı olarak, serum C19 androjenlerinin östrojene dönüşüm hızları artmıştır.

Histoloji

Jinekomastinin histolojik seyri aktif (Florid), aktif-inaktif (Ara evre) ve inaktif (Fibrotik) evre olmak üzere 3 evreden oluşmaktadır.^{16,17} Florid evre, duktal epitelyal yapıların proliferasyon ile karakterize hiperplastik evredir. Florid evrenin erken fazında stromal yapı gevşek ve ödemlidir. Duktal yapıların hiperplazisi ve proliferasyon sonucu duktal yapılar dallanmış ve uzamıştır.^{2,7,16} Florid evre, ortalama 4-12 ay sürmekte olup florid evreyi takiben duktal yapıların daha az belirgin olduğu fibrozis ve hyalinizasyonun belirgin olmasına başladığı ikinci ve üçüncü evre başlamaktadır.



Şekil 2. Jinekomasti gelişim evreleri ve süreleri.

Fibrotik evre, 1 yıldan uzun sürmektedir (Şekil 2).^{7,16} Ara evre, bu iki yapının farklı oranlarda görüldüğü evredir.^{1,16} Literatürde, bazı jinekomasti patolojilerine asiner yapılarında (lobuler diferansiyasyonun) eşlik ettiği olgular tanımlanmıştır.¹¹

Klinik özellikleri

Jinekomasti, genellikle hastanın kendisi ve e-beveynleri tarafından tesadüfen saptanır. Sıklıkla asemptomatik olmakla beraber bazı olgularda başlangıç esnasında meme bölgesinde ağrı ve dokunmakla hassasiyet olabilmektedir. Memedeki glandüler dokunun hacmine ve gelişim hızına göre meydana gelen hassasiyet ve ağrı değişkenlik gösterebilmektedir.¹⁶ Glandüler doku çapı sıklıkla 4 cm'ın altındadır.⁸ Tek taraflı başlangıç gösterebileceği gibi çift taraflı başlangıç da gösterebilir. Olguların %25-75'inde başlangıç bilateraldir.^{7,16,19} Biro ve ark.nın yaptıkları çalışmada olguların %55'nin bilateral başlangıç gösterdiği saptanmıştır. Unilateral başlangıç gösteren olgularda sıklıkla sol meme dokusunda büyüme meydana gelmektedir.²² Glandüler doku çapı 5 cm ve üzerinde ise makrojinekomasti olarak ifade edilmektedir ve sıklıkla spontan gerilememektedir.¹⁹ Kliniğimizde, pubertal jinekomasti tanısı alan olgularımızın meme gelişimlerinin %43'ünün bilateral, %57'sinin ise unilateral başlangıç gösterdiği saptanmıştır. Başvuran olgularımızın çoğunda glandüler disk çapı 4 cm altında saptanırken 4 olgumuzda makrojinekomasti (>5 cm) saptanmıştır.

Birçok olgudaki meme gelişimi ilk 6 ay içinde, %75'i 2 yıl içinde, %90'nı 3 yıl içinde spontan

olarak gerilemektedir.^{8,19} Endokrin bir patoloji saptanmayan pubertal jinekomasti olgularında jinekomastinin ağırlık derecesi veya uzun süre sebat etmesi (%10), hastaların grup içi faaliyetlerinin (yüzme vs.) ve/veya sosyal aktivitelerinin bozulmasına neden olarak ileri dönemde psikolojik sorunların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir.^{3,4}

Ayırıcı Tanı

Meme kanseri

Meme tümörleri, jinekomastinin nadir bir nedenidir. Sıklıkla tek taraflı ve asimetric bir görünüm oluşturmaktadır.² Erkeklerde görülen malignansilerin %0.2'sini meme kanserleri oluşturmaktadır.¹ Jinekomastiye bağlı görülme oranının %1 olduğu bildirilmektedir.^{6,7} Klinferterli hastalarda meme kanser gelişim riskinin 20 kat daha yüksek olduğu bildirilmektedir.³¹ Klinferterli bu hastalarda, meme kanser riskinin jinekomasti süresinin uzunluğuna bağlı mı geliştiği yoksa açıklanamamış genetik faktörlerin mi sorumlu olduğu tam anlaşılamamıştır.³ Bu hastalarda meme kanser gelişme riskinin yüksek olması nedeniyle cerrahi olarak eksizyonel tedavi yöntemi önerilmektedir.¹⁶ Tek taraflı sert, fiske, etrafı düzensiz, üzerindeki deride veya meme başında deformasyon oluşturmuş, meme başı akıntısına neden olan meme sertliklerinde meme kanserinin ekarte edilmesi için ince iğne biyopsisi önerilmektedir.⁷

Pseudojinekomasti (Lipomasti= Yağlı Meme Dokusu)

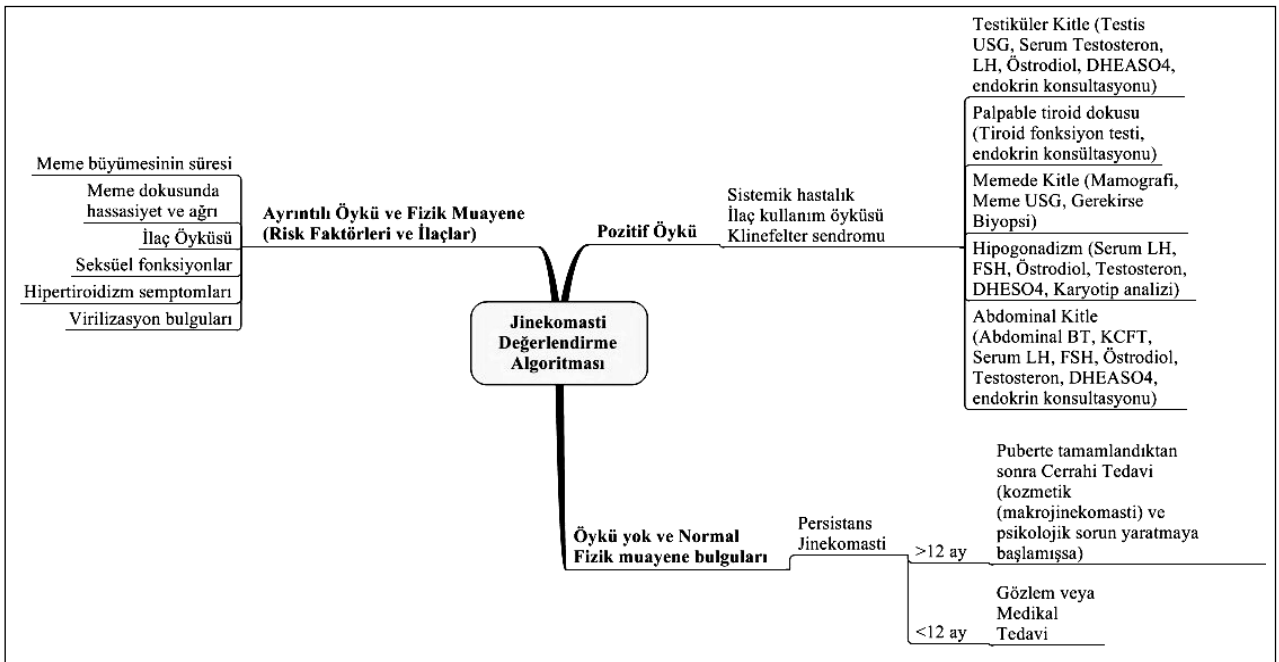
Daha çok obez çocuklarda görülmekte olup gerçek jinekomastiden ayırt edilmesi gerekmektedir. Obez erkeklerin vücut yağ kitlesinin fazla olması nedeniyle jinekomasti daha sık görülmektedir. Ayrıca aşırı kilolu (obez) hastalarda meme dokusundaki spontan regresyon süresinin daha uzun olduğu gözlemlenmiştir.⁴ Ancak, obez hastalardaki büyüyen meme dokusunun her zaman jinekomasti olarak algılanmaması gerektiği vurgulanmaktadır. Bu nedenle, obez hastalardaki subareolar diskin palpe edilip edilmemesi önemlidir. Palpe edilemiyorsa lipomasti (pseudojinekomasti) olarak değerlendirilmelidir. Bazen iki durumun ayırt edilmesi zor olabilmektedir.^{2,4,7}

Diğer ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken patolojiler; nörofibratozis, lenfanjioma, hematoma, lipom ve dermoid kistlerdir.^{3,4,7,17,31}

Tanısal Değerlendirme

Jinekomastinin değerlendirilmesinde, öncelikle ayrıntılı iyi bir öykü alınmalı ve fizik muayene yapılarak lipomastiden ayırt edilmelidir. Tüm olgulara ayrıntılı laboratuvar inceleme yapılması önerilmektedir. Öyküde hastanın alkol kullanıp kullanma-

dığı ve kullandığı ilaçlar tanımlanmalıdır. Alta yatan bazı hastalıklar açısından (hipertiroidizm, hipotiroidizm vs.), libido ve impotans kaybı açısından sorgulanmalıdırlar. Pseudo-jinekomastinin ekarte edilmesi açısından büyümüş olan meme dokusu mutlaka elle muayene edilmeli, meme başı altında sert bir diskin varlığı ve muayenenin ağırlı olup olmadığı değerlendirilmelidir.^{2,4,7,16} Aksiller adenopati ile birlikte tek taraflı sert, fikse bir lezyon palpe edilmesi durumunda mamagram ve biyopsi yapılmalıdır.^{3,7} Sekonder seks karakterlerinin gelişimi açısından mutlaka testis muayenesi yapılmalıdır. Puberte yaşına gelmiş, testisler bilateral küçük ve sert ise Klinefelter sendromu düşünülmeli ve karyotip analizi yapılmalıdır. Tek taraflı sert büyümüş bir testis varsa testis tümörü düşünülmelidir. Tüm bu bulgulara rağmen tanıya ulaşılamaz ise olası endokrin patolojiler açısından hastalara laboratuvar incelemeler yapılması önerilmektedir.^{2,3,7} Özellikle prepubertal dönemde başlayan jinekomastiler endokrin açıdan ayrıntılı olarak araştırılmalı ve klinik olarak yakından izlenmelidirler. Laboratuvar araştırmalar aşağıdakileri kapsamalıdır.^{1,7,8} Şekil 3'te jinekomasti yaklaşım algoritması özetlenmiştir.



Şekil 3. Jinekomasti değerlendirme algoritması.^{2-4,7,8,16,17}

- FSH, LH, total ve serbest testosteron
- PRL
- Tiroid fonksiyon testleri
- Serum β -hCG
- Karaciğer fonksiyon testleri
- Böbrek fonksiyon testleri (Kreatinin)
- Serum DHEA-SO₄ ya da idrarda 17-ketosteroid tayini (Feminizan adrenal tümör şüphesi?)
- Tümör şüphesinde görüntüleme yöntemleri (Akciğer direkt grafisi, bilgisayarlı tomografi (BT), ultrason (USG) vs.)

Serum hCG yüksek saptanan hastalara testis USG yapılmalı, patoloji saptanmaması durumunda ekstragonadal tümör açısından araştırılmalıdır. Akciğer direkt grafisi ve abdominal BT çekilerek ekstragonadal tümör aranmalıdır.^{3,4,17} Artmış östrojen düzeyleri, olası tümör (Leydig hücreli tümör vs.) yönünden, artmış LH düzeyine karşın düşük testosteron düzeyleri primer hipogonadizm açısından araştırılmalıdır. LH ve testosteron düzeyleri düşük bireyler ise sekonder hipogonadizm nedeni olabilecek hiperprolaktinemi yönünden araştırılmalıdır.^{3,4} Hiperaromataz sendromu düşünülen hastalarda tanıda aile öyküsü ve meme gelişiminin prepubertal olması önemlidir. Hiperaromataz sendromunda, fibroblast kültürlerinde androstenodionun östrona dönüşüm hızı test edilerek tanıya gidilebileceği gibi kesin tanı linkage analizleri ile aromataz (p450_{arom}) gen polimorfizlerinin araştırılması ile konmaktadır.³² Yapılan tüm endokrin testler normal ise idiyopatik jinekomasti tanımı kullanılabilir.³

Tedavi

Tedavi alta yatan patolojiye yönelik olmalıdır. İdiyopatik pubertal jinekomasti tedavisinde gözlem, ilaç tedavisi ve cerrahi olmak üzere üç yaklaşım vardır.^{2-4,8,17}

Etiyolojik bir neden saptanamamış pubertal jinekomasti tedavisinin temelini gözlem oluşturmaktadır. Pubertal jinekomastinin büyük bir kısmının ortalama 3 yıl gibi bir sürede spontan olarak gerileyebileceği göz önünde tutularak pubertal jinekomastili olguların 3-6 ay aralarla takip edil-

mesi önerilmektedir.² Hastaların büyük çoğunluğu tedavi gerektirmemektedir. Çünkü olguların birçoğundaki patoloji, medikal ve cerrahi yaklaşımsız spontan olarak gerilemektedir. Eğer sebep kullanılan medikal ilaçlar ise bunların değiştirilmesi alta yatan endokrin veya endokrin dışı patolojilerin tedavisinin yapılması önerilmektedir.

Medikal Tedavi

Medikal tedavi, jinekomasti başladıktan ilk 1 yıl içinde meme bölgesinde ağrısı, hassasiyeti olan ve hastada kozmetik açıdan psikolojik travma yaratmaya başlamış hastalara önerilmektedir.^{2,3,7} Kullanılan medikal tedavilerdeki amaç östrojen etkisini bloke etmek veya artmış olan östrojen/androjen oranını tersine çevirmektir.^{2,3} Bu amaçla, östrojen etkisini bloke eden veya östrojen/androjen oranlarını değiştiren ilaçlar kullanılmaktadır. Şu ana kadar literatürde başarı oranları farklı olan testosteron, dihidrotestosteron, testolakton, danazol, tamoksifen, klomifen sitrat, anastrozol, raloksifen gibi farklı medikal tedavi yaklaşımları denenmiştir. Ancak şu ana kadar pubertal jinekomasti tedavisinde onaylanmış bir ilaç halen yoktur.² Medikal tedavi jinekomastinin florid fazında önerilmektedir. Fibrotik fazında medikal tedavinin etkin olmadığı bildirilmektedir.⁷ Pubertal jinekomastide florid faz 2 yıl sürmesede medikal tedavinin ilk 2 yıl içinde başlanması önerilmektedir.⁸

Dihidrotestosteron: Dihidrotestosteron, testosterona göre periferde aromatize olmaması nedeniyle jinekomasti tedavisinde tercih edilmektedir. Dihidrotestosteron tedavisi intramusküler ve perkutanöz yolla uygulanmaktadır. Ancak, dihidrotestosteron preparatlarının intramusküler olması ve piyasada bulunma zorluğu nedeniyle sık kullanılan bir medikal tedavi değildir.³ Yapılan çalışmalarda jinekomastili hastaların %75'i dihidrotestosteron ile tedavi edilmiş ve hastaların %25'inde tam düzelme saptandığı gösterilmiştir.^{3,7,33}

Testolakton: Periferik aromataz enzim inhibitörüdür. Glandüler doku hacmini belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir.^{3,34} Etkinliği küçük çalışmalarda gösterilmiştir. Yan etkisinin az olduğu bildirilmektedir.³ Önerilen doz 3 x 150 mg, süre 2-6 aydır.^{8,34}

Danazol: Sıklıkla pelvik endometriozis ve memenin kistik hastalığında kullanılmaktadır.³⁵ Zayıf androjenik etkisi olan danazol hipofizer LH ve FSH sekresyonunu inhibe ederek etki göstermektedir.¹ Yaşları 13-82 arasında değişen 68 jinekomastili hastada danazol (400 mg/gün) ve tamoksifen (20 mg/gün) tedavisinin etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada tamoksifen tedavisinin meme hacminde %78, danazol tedavisinin ise %40 azalma sağladığı ve tamoksifen ile tedavi edilen grupta 18, danazol ile tedavi edilen grupta ise 8 hastada komplet regresyon meydana geldiği saptanırken, tamoksifen tedavisi alan grupta tekrarlama oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır.³⁶ Jones ve ark.nın yaptıkları çalışmada günde 2 doz 200 mg danazol tedavisi alan grup placebo grubu ile karşılaştırılmış, danazol tedavisi alan grubun daha az cerrahi tedavi gereksinimi gösterdiği saptanmıştır.³⁷ En önemli yan etkisinin kilo artışı olduğu bildirilmektedir. Diğer yan etkileri ödem, akne, krampdir.^{3,7,37} Önerilen doz adolesanlarda 200-400 mg/gün ve daha küçük çocuklarda 8-10 mg/kg/gün olup ortalama süre 2-3 aydır.³⁸

Anastrozol: Hipofizer adrenal aksı etkilemeyen selektif aromataz enzim inhibitörüdür. Meme kanserin tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak östrojenin yararlı metabolik etkilerini suprese etmesi nedeniyle tedavi seçeneği olarak kullanımı tartışmalıdır.^{2,4,38} Rhoden ve ark., testosteron replasman tedavisine anastrozol tedavisinin eklenmesi ile testosteronun indüklediği jinekomastili 2 olgusunu başarı ile tedavi ettiklerini bildirmişlerdir.³⁹ Riepe ve ark.nın yaptıkları çalışmada, anastrozol tedavisi ile pubetal jinekomastili 5 olgunun 4'ünde glandüler diskin belirgin şekilde gerilediği gösterilmiştir. Bu çalışmada, anastrozol tedavisine başlanması ile meme dokusundaki hassasiyetin 4. haftada azaldığı saptanmıştır.³⁸ Ploured ve ark.nın pubertal jinekomastili olgularda anastrozol tedavisinin iyi tolere edildiğini ve meme volumlerinde %50'den fazla azalma saptadıklarını saptamışlardır.⁴⁰ Önerilen güvenilir doz aralığı 1-10 mg/gün ve süre 6 aydır.^{2,38} Gastrointestinal yan etkiler, sıcak basması ve saçlarda incelme önemli yan etkileridir.²

Tamoksifen: Geleneksel olarak östrojen cevaplı meme kanserlerinin tedavisinde kullanılan

antiöstrojenik etkili bir ilaçtır.⁴¹ Tamoksifen tedavisinin danozal tedavisine göre daha güvenilir ve etkin olduğu bildirilmektedir.⁴² En önemli yan etkileri geçici lökositoz, trombositopeni, sıcak basması, bulantı, kusma, deri döküntüsü ve nadiren karaciğer toksisitesidir.^{8,41} Önerilen doz 10-40 mg/gün 1-2 kez ve süre 2-12 aydır. Olguların çoğunda tedaviye yanıtın ortalama 4. ayda alındığı bildirilmektedir.⁴¹

Tamoksifen tedavisinin, başarı oranının %50-80 arasında değiştiği rapor edilmektedir.^{43,44} Parker ve ark.nın yaptıkları çalışmada 10 hastanın tümünde tedaviye parsiyel yanıt alınmış ve tedavi kesildikten sonra rekürrens açısından takip edilen 8 hastanın birinde rekürrens saptanmıştır.⁴² Tamoksifen tedavisinin özellikle ağırlı dönemde ve kozmetik sorun yaratmaya başlayan hastalarda toksik etki yaratmadan cerrahi tedaviye alternatif bir tedavi yaklaşımı olarak güvenle kullanılabilceği belirtilmektedir.⁴¹

Klomifen sitrat: Selektif östrojen reseptör blokörüdür.³ En etkin dozun 100 mg/gün olduğu bildirilmektedir.⁴⁵ Araştırmalarda yan etki olmaksızın 6 aylık tedavi süresindeki tam başarı oranının %64 olduğu saptanmıştır. Ancak gastrointestinal ve görsel sorunlar yaratabileceği bildirilmektedir. Önerilen doz 50-100 mg olup süre 1-6 ay'dır.^{4,45,46}

Raloksifen: Postmonepozal kadınlarda osteoporoz tedavisinde kullanılan non-steroidal tip 1 anti-östrojenik etkisi olan yeni bir ilaçtır. Raloksifenin daha selektif östrojen reseptör modülatörü etkisinin olduğu, sitoplazmik östrojen reseptörlerine daha yüksek affinite ile bağlandığı ve kompetitif antagonist etkisinin olduğu bildirilmektedir. En sık görülen yan etkiler sıcak basması, bacak krampları ve venöz tromboembolizm riskidir.⁴¹ Lawrence ve ark.nın pubertal jinekomastisi olan hastalarda raloksifen ve tamoksifen tedavisi uygulayarak hangi tedavinin etkin olduğunu karşılaştırmışlar. Bu çalışmada raloksifen tedavisinin tamoksifen tedavisine göre daha etkin olduğu ve ortalama meme hacimlerinde ortalama %86 oranında küçülme sağladığı ve tedavi süresince de hiçbir hastada yan etki geliş-

mediğini saptamışlardır. Önerilen doz 60 mg/gün ve süre 2-12 ay'dır.⁴¹

Cerrahi Tedavi

Jinekomasti tedavisinde en etkin yöntem plastik cerrahi tedavidir. Etiyolojik faktör saptanmamış, başlama süresi 1 yılı geçmesine rağmen regresyonu olmayan ve jinekomasti nedeniyle psikososyal sorunları başlamış ve pubertesini tamamlamak üzere olan hastalara önerilmektedir.^{2,4,16} Glandüler doku çapı 6 cm ve üzerinde olan ve 4 yıldır sebat eden jinekomastisi olan olgulara kesin cerrahi girişim önerilmektedir.⁸

Periaerolar insizyon ve ilave liposuction yöntemi ile birlikte glandüler yapıların tamamının çıkartılmasına dayanan bir yöntemdir.^{2-4,16} Areolar insizyondan kaçınarak yapılan diğer yöntem ise ön aksiller bölgeden veya inframaryal kıvrımından iki insizyonla girilerek glandüler yapıların çekilerek çıkarılmasıdır. Bu yöntemin ilk yönetime göre daha kozmetik olduğu bildirilmektedir.³

Cerrahi yaklaşım pubertal jinekomasti tedavisinde en son seçenek olmasına karşın cerrahi yöntemin beraberinde getirdiği önemli risklerin göz ardı edilmemesi gerektiğide bildirilmektedir. Bunlardan en sık karşılaşılan ve görülme yüzdesi %53 olarak bildirilen deride gerginlik, hipertrofik skar, hipoestezi, deri fazlalığı ve jinekomastinin tekrarlama riskidir.^{3,4} Bu cerrahi risklerden dolayı 2. tedavi seçeneği olarak sıklıkla medikal tedavi önerilmektedir.³

KAYNAKLAR

- Bembo SA, Carlson HE. Gynecomastia: Its features, and when and how to treat it. *Cleve Clin J Med* 2004;71:511-7.
- Lazala C, Saenger P. Pubertal gynecomastia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:553-60.
- Mathur R, Braunstein GD. Gynecomastia: Pathomechanisms and treatment strategies. *Horm Res* 1997;48:95-102.
- Reiter EO, Braunstein GD. Gynecomastia. In: Pescovitz OH, Eugster EA, eds. *Pediatric Endocrinology: Mechanism, Manifestations, and Management*. 1st ed. Philadelphia USA: A Wolters Kluwer Company Lipincott Williams and Wilkins; 2004. p.350-9.
- Braunstein GD. Diagnosis and treatment of gynecomastia. *Hosp Pract (Off Ed)* 1993;28:37-46.
- Ismail AA, Barth JH. Endocrinology of gynecomastia. *Ann Clin Biochem* 2001;38(Pt 6):596-607.
- Braunstein GD. Gynecomastia. *N Engl J Med* 1993; 328:490-5.
- Mahoney CP. Adolescent gynecomastia. Differential diagnosis and management. *Pediatr Clin North Am* 1990; 37:1389-404.
- Einav-Bachar R, Phillip M, Aurbach-Klipper Y, Lazar L. Prepubertal gynecomastia: Aetiology, course and outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:55-60.
- Stratakis CA, Batista D, Sabnis G, Brodie A. Prepubertal gynecomastia caused by medication or the aromatase excess syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:779-80.
- Harigopal M, Murray MP, Rosen PP, Shin SJ. Prepubertal gynecomastia with lobular differentiation. *Breast J* 2005; 11:48-51.
- Felner EI, White PC. Prepubertal gynecomastia: Indirect exposure to estrogen cream. *Pediatrics* 2000;105:E55.
- Malozowski S, Stadel BV. Prepubertal gynecomastia during growth hormone therapy. *J Pediatr* 1995;126:659-61.
- Edidin DV, Levitsky LL. Prepubertal gynecomastia associated with estrogen-containing hair cream. *Am J Dis Child* 1982;136:587-8.
- Niewoehner CB, Nuttal FQ. Gynecomastia in a hospitalized male population. *Am J Med* 1984;77:633-8.
- Rohrich RJ, Ha RY, Kenkel JM, Adams WP Jr. Classification and management of gynecomastia: Defining the role of ultrasound-assisted liposuction. *Plast Reconstr Surg* 2003;111:909-23.
- Braunstein GD. Testes. In: Greenspan FS, Baxter JD, eds. *Basic & Clinical Endocrinology*. 4th ed. Lebonon: Appleton & Lange; 1994. p.391-418.
- Wilson JD, Aiman J, MacDonald PC. The pathogenesis of gynecomastia. *Adv Intern Med* 1980;25:1-32.
- Neuman JF. Evaluation and treatment of gynecomastia. *Am Fam Physician* 1997;55:1835-44, 1849-50.
- Sher ES, Migeon CJ, Berkovitz GD. Evaluation of boys with marked breast development at puberty. *Clin Pediatr (Phila)* 1998;37:367-71.
- Lee PA. The relationship of concentrations of serum hormones to pubertal gynecomastia. *J Pediatr* 1975;86:212-5.
- Biro FM, Lucky AW, Huster GA, Morrison JA. Hormonal studies and physical maturation in adolescent gynecomastia. *J Pediatr* 1990;116:450-5.
- LaFranchi SH, Parlow AF, Lippe BM, Coyotupa J, Kaplan SA. Pubertal gynecomastia and transient elevation of serum estradiol level. *Am J Dis Child* 1975;129:927-31.
- Kleinberg DL, Davis JM, de Coster R, Van Baelen B, Brecher M. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:57-61.
- Rodger RS, Morrison L, Dewar JH, Wilkinson R, Ward MK, Kerr DN. Loss of pulsatile luteinizing hormone secretion in men with chronic renal failure. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291:1598-600.
- Maruyama Y, Adachi Y, Aoki N, Suzuki Y, Shinohara H, Yamamoto T. Mechanism of feminization in male patients with non-alcoholic liver cirrhosis: Role of sex hormone-binding globulin. *Gastroenterol Jpn* 1991;26:435-9.

27. Gavalier JS, Rosenblum ER, Deal SR, Bowie BT. The phytoestrogen congeners of alcoholic beverages: Current status. *Proc Soc Exp Biol Med* 1995;208:98-102.
28. Masur Y, Steffens J, Ziegler M, Remberger K. Leydig cell tumors of the testis--clinical and morphologic aspects. *Urologe A* 1996;35:468-71.
29. Ersoz HO, Onde ME, Terekeci H, Kurtoglu S, Tor H. Causes of gynaecomastia in young adult males and factors associated with idiopathic gynaecomastia. *Int J Androl* 2002;25:312-6.
30. Braunstein GD. Aromatase and gynecomastia. *Endocr Relat Cancer* 1999;6:315-24.
31. Amory JK, Anawalt BD, Paulsen CA, Bremner WJ. Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2000;356:333-5.
32. Stratakis CA, Vottero A, Brodie A, et al. The aromatase excess syndrome is associated with feminization of both sexes and autosomal dominant transmission of aberrant P450 aromatase gene transcription. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1348-57.
33. Kuhn JM, Laudat MH, Roca R, Dugue MA, Luton JP, Bricaire H. Gynecomastia: Effect of prolonged treatment with dihydrotestosterone by the percutaneous route. *Presse Med* 1983;12:21-5.
34. Zachmann M, Eiholzer U, Muritano M, Werder EA, Manella B. Treatment of pubertal gynaecomastia with testolactone. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 1986; 279:218-26.
35. Madanes AE, Farber M. Danazol. *Ann Intern Med* 1982; 96:625-30.
36. Ting AC, Chow LW, Leung YF. Comparison of tamoxifen with danazol in the management of idiopathic gynecomastia. *Am Surg* 2000;66:38-40.
37. Jones DJ, Holt SD, Surtees P, Davison DJ, Coptcoat MJ. A comparison of danazol and placebo in the treatment of adult idiopathic gynaecomastia: Results of a prospective study in 55 patients. *Ann R Coll Surg Engl* 1990;72:296-8.
38. Riepe FG, Baus I, Wiest S, Krone N, Sippell WG, Partsch CJ. Treatment of pubertal gynecomastia with the specific aromatase inhibitor anastrozole. *Horm Res* 2004;62:113-8.
39. Rhoden EL, Morgentaler A. Treatment of testosterone-induced gynecomastia with the aromatase inhibitor, anastrozole. *Int J Impot Res* 2004;16:95-7.
40. Plourde PV, Reiter EO, Jou HC, et al. Safety and efficacy of anastrozole for the treatment of pubertal gynecomastia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4428-33.
41. Lawrence SE, Faught KA, Vethamuthu J, Lawson ML. Beneficial effects of raloxifene and tamoxifen in the treatment of pubertal gynecomastia. *J Pediatr* 2004; 145:71-6.
42. Parker LN, Gray DR, Lai MK, Levin ER. Treatment of gynecomastia with tamoxifen: A double-blind crossover study. *Metabolism* 1986;35:705-8.
43. Khan HN, Rampaul R, Blamey RW. Management of physiological gynecomastia with tamoxifen. *Breast* 2004;13:61-5.
44. McDermott MT, Hofeldt FD, Kidd GS. Tamoxifen therapy for painful idiopathic gynecomastia. *South Med J* 1990;83:1283-5.
45. LeRoith D, Sobel R, Glick SM. The effect of clomiphene citrate on pubertal gynecomastia. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1980;95:177-80.
46. Plourde PV, Kulin HE, Santner SJ. Clomiphene in the treatment of adolescent gynecomastia. Clinical and endocrine studies. *Am J Dis Child* 1983;137:1080-2.