

### GİRİŞ

Jinekomasti, erkek meme dokusunun fizyolojik yada patolojik nedenlerle iyi huylu proliferasyonu ve kadın memesine benzer bir görünüm kazanmasıdır.<sup>1</sup> Gyne (kadın) ve mastos (meme) kelimelerinin birleşmesinden oluşur. Tek taraflı veya iki taraflı olabilir. Genellikle fizik muayenede meme başının altında palpabl bir kitle olarak tespit edilir. Diğer klinik özellikleri ise; areola çapında artış, erkek toraks profilini bozan meme hacminde artış, anormal inframamarian katlantı varlığı, meme ucu-areola kompleksinin inframamarian katlantı ya da daha aşağıya sarkması ve memeler arasında asimetrisinin olmasıdır.<sup>2</sup>

Jinekomasti genellikle çocuklukta, ergenlikte ve ortaları yaştaki erkeklerde görülür. Psödojinekomasti, genellikle şişman erkeklerde görülür ve glandular proliferasyon olmaksızın yağ birikimi ile karakterlidir. Jinekomasti, az görülse de, mutlaka meme kanserimundan ayırd edilmelidir. Erkeklerde meme kanseri, daha az görülür. Genellikle tek taraflı olur. Meme bası çevresinden daha sık olarak diğer lokalizasyonlarda yerleşir. Kitle serttir ve sıklıkla meme basında akıntı, çekinti ve aksiller lenfadenopati ile birliktedir.<sup>3</sup>

Meme büyümesine sebep olan daha nadir diğer durumlar nörofibrom, lenfanjiom, hematom, lipom ve dermoid kistlerdir.

### PATOGENEZ

Jinekomastinin esas nedenleri, androjen üretiminde azalma, östrojen üretiminde artma veya artmış östrojen prekürsörleridir. Androjen reseptör blokajı ve androjenlerin seks hormon bağlayıcı globuline (SHBG) bağlanmasındaki artış ise diğer nedenlerdir.

Erkek ve kadın memesinin glandüler dokusu, hormonal uyarıya yanıt farkı göstermemektedir. Glandüler proliferasyon ve duktal diferansiyasyon miktarı, hormonal uyarının süresi ve devamlılığı, hormonal ortam ve meme dokusunun duyarlılığı gibi bireysel etkenlere bağlıdır.

Östrojenler, duktal epitelyal hiperplaziyi, duktus uzaması ve dallanmasını, periduktal fibroblastların proliferasyonunu ve vaskülarite artışını uyarırlar. Erkek ve kadın memesinde östrojen ile karşılaşma sonrası histolojik görünüm birbirine benzerdir. Fark olarak kadınlarda; luteal faz progesteronu, erkeklerde görülmeyen asiner gelişimi meydana getirir.<sup>4</sup>

Jinekomasti ile ilişkili değişkenliklere östrojenin uyarıcı etkisi ile androjenin inhibe edici etkisi arasındaki dengesizliğin sebep olduğu düşünülmektedir.<sup>5,6</sup>

Östrojen androjen dengesini sağlayan faktörler:

- Plazenta, adrenal bezler ve testislerde steroid ve prekürsörlerinin üretimi
- Yağ dokusunda olduğu gibi ekstrasgladular androjen-östrojen dönüşümü
- SHBG nin dolaşımdaki konsantrasyonu
- Hormon hedef hücrelerinin yanıt yeteneği

### Gebelik

Gebelik sırasında plasenta dehidroepiandrosteron ve dehidroepiandrosteronsulfatı östron ve östradiol'e dönüştürür. Bu ikisi fetal dolaşıma katılarak memenin glandular proliferasyonunu uyararak geçici yenidoğan jinekomastisine sebep olurlar.

### Erkeklerde Östrojen

Yetişkin erkeklerde testislerden dolaşımdaki testosteronun %95'i, östradiolün %15'i ve östronun %5'ten azı direkt olarak salgılanır. Adrenal bez tarafından salgılanan ana androjen androstenadion'dur. Dolaşımdaki östradiol ve östronun çoğunluğu testesteron ve androstenadionun ekstrasgladular değişimi ile oluşur. Bu dönüşüm karaciğer, deri, yağ dokusu, kas dokusu, kemik ve böbrek gibi aromataz enzimi içeren dokularda meydana gelir. Aynı zamanda testesteron ile androstenadion, östradiol ile östron arasında 17 hidroksi steroid dehidrogenaz enzimi aracılığı ile dönüşümlerde olur.<sup>4,7,8</sup>

## SHBG (Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin)

Dolaşıma katılan androjen ve östrojenlerin çoğu SHBG'ye sıkı, albumine gevsek olarak bağlanır. SHBG androjenlere östrojenlere göre daha yüksek afinite gösterir. Bu da östrojenlerin SHBG den dolaşıma daha kolay salınmasına neden olur. Zayıf olarak bağlı veya bağlı olmayan androjen ve östrojenler hedef hücrelerde hormon etkisinin oluşmasına sebep olur.<sup>9,10</sup>

## Östrojen Androjen Dengesizliği

Serbest östrojenlerde artış, serbest androjenlerin endojen üretiminde azalma, serbest östrojen/serbest androjen oranında artış, androjen duyarsızlığı veya östrojen benzeri etki gösteren ilaç alımı östrojen-androjen dengesizliğine yol açabilir. Jinekomastili bazı hastalarda dolaşımda normal androjen konsantrasyonları varken meme dokularında artmış östrojen duyarlılığı mevcuttur. Bu meme dokusunun kendisinde androjenlerin östrojenlere artmış aromatisasyonunu yansıtır olabilir. Jinekomastide pubik bölge deri fibroblastlarında artmış aromataz aktivitesi saptanmıştır.<sup>11</sup>

## JİNEKOMASTİ SEBEPLERİ

### Fizyolojik Jinekomasti

Genellikle çocuklarda ve ergenlik döneminde görülür. Çoğu vakada kendiliğinden çözüme ulaşan bir durumdur.<sup>12</sup>

### Yenidoğan Dönemi

Bu dönemdeki jinekomastinin %60-90'ının sebebi anne karnında maruz kalınan yüksek östrojen miktarıdır.<sup>13</sup> Doğum sonrası jinekomasti 2-3 hafta içinde geriler.

### Ergenlik Dönemi

İkinci pik ergenlik esnasında görülür. Görülme sıklığı %4-69 arasında değişir.<sup>12,14-19</sup> Bu geniş aralığın sebebi normal subareolar glanduler doku, gözlemci farklılıkları ve daha önemli olarak değerlendirilen ergenlerdeki yaş dağılımı arasındaki farklılıklardır. Jinekomastisi olan ergenlik dönemindeki çocuklar ile normal çocuklar karşılaştırıldığında; testosteron, östradiol, östron veya gonadotropin düzeylerinin aynı olduğu birçok çalışmada görülmüştür.<sup>15,17,20,21</sup> Bununla beraber bazı çalışmalarda jinekomasti gelişen çocuklarda, ergenliğin başlangıcında östradiol konsantrasyonunda geçici yükseklik olduğunda gösterilmiştir.<sup>15</sup> Bu çocuklardaki östradiol seviyelerindeki değişikliğin sebebi adrenal androjenlerin östrojene dönüşümündeki artışa bağlı olarak 24 saatlik östradiol konsantrasyonunda kesin artışlar olabilir.<sup>18,22</sup> Adrenal androjen sekresyonu hipotalamik-pituiter-gonadal yolun (gona-

darş) olgunlaşmasından önce ve bundan bağımsız olarak adrenarş sırasında artar.

Ergenlik döneminde, serum östradiol konsantrasyonları testosteron konsantrasyonundan önce erişkin düzeyine ulaşır. Buna bağlı olarak ergenlik jinekomastisinin sebebi olarak östrojen/androjen oranındaki geçici dengesizlikte gösterilebilir.<sup>18,21,23,24</sup>

Ergenlik jinekomastisi genellikle 10-12 yaş arasında başlar, 13-14 yaşta pik yapar. Tanner evrelemesi 3 ve üstüdür. Başlangıçtan itibaren 6 ay-2 yıl arasında kendiliğinden düzeler, genellikle 18 ay içinde geriler. Bazı durumlarda dirençli ergenlik jinekomastisi olarak erişkin dönemlerde uzanabilir. 17 yaş sonrası direnç nadirdir.

### Erişkinlik Dönemi

Üçüncü pik orta ve ileri yaştaki erkeklerde görülür. En yüksek görüldüğü dönem 50-80 yaşları arasındadır. %24-65 oranında etkilenme görülür.<sup>23,25-29</sup>

Erişkin hastalarda ise jinekomastinin sebepleri şunlar olabilir:<sup>12</sup>

- Dirençli ergenlik jinekomastisi %25
- İlaçlar %10-25
- Herhangibir anormallik tespit edilemeyen durumlar %25
- Siroz veya malnütrisyon %8
- Primer hipogonadizm %8
- Sekonder hipogonadizm %2
- Testis tümörleri %3
- Hipertiroidizm %1.5
- Kronik böbrek yetmezliği %1

## Patolojik Jinekomasti

### Neoplazmlar

#### Testiküler Tümörler

Testiküler tümörlerin %95'ini germ hücreli tümörler oluşturur Bu tümörlerin başlangıcında %2.5-6 arasında hastada jinekomasti gözlemlenir.<sup>30</sup> Jinekomasti human koryonik gonadotropinin (hCG) koryokarsinomdan veya tümördeki trofoblastik hücrelerden salgılanmasıyla bağlantılıdır.

hCG'nin yüksek düzeyleri testislerde 17,20-liyaz ve 17-hidroksilaz aktivitelerini düzenleyen sitokrom p450c17 enziminin, leydig hücre disfonksiyonu yüzünden inhibe edilememesinden kaynaklanır.<sup>31</sup> hCG ayrıca androjen prekürsörlerini östron ve östradiole çeviren leydig hücre aromataz aktivitesini uyarır. Net sonuç ise östradiol düzeyinde testosteron üretimine göre rölatif bir artıştır.

Jinekomasti, tümörün teşhisi esnasında zayıf bir belirtidir. Başarılı bir cerrahi tedavi, kemoterapi veya radyasyon tedavisinden sonra da %15 oranında görülebilir, fakat sağkalım üzerine etki etmez.<sup>32,33</sup> Bu tür jinekomasti kemoterapi veya radyasyona sekonder hipogonadizm se-

bebi ile oluşur ve serumda hiç hCG bulunmaz. Genellikle bir yıl içerisinde kendiliğinden düzelir.<sup>33</sup>

Jinekomasti ayrıca tüm testis tümörlerinin %2 sini oluşturan leydig hücreli tümörlere sahip hastaların %20-30 unda görülebilir.<sup>34</sup> Bu tümörler 6-10 yaşlarında erken ergenliğe girmiş çocuklar ile 26-35 yaşlarında testiküler kitle, jinekomasti, impotans ve libido kaybı şikayeti ile gelen erişkin hastalarda görülür. Bu tümörlerin yaklaşık %10 u maligndir. Leydig hücreli tümörler, artmış miktarda östradiol salgırlar ve androjen prekürsörlerini östrojene aromatize ederler.<sup>35,36</sup> Erişkinlerde artmış östradiol düzeylerinin gonadotropin salgısını inhibe ederek sekonder hipogonadizme yol açması sonucu testosteron üretimi azalır.

Testisin sertoli hücreli tümörlerinde artmış aromataz aktivitesi olur. Böylece androstenedionun, östron ve östradiole çevrilmesi sonucunda jinekomasti ve feminizasyon oluşur. Bu tümörler otozomal dominant olan Peutz-Jegher's sendromu ve Carney kompleksinin sporadik olarak veya manifestasyonu sonucu olarak çıkabilir.

#### *Feminizan Adrenakortikal Tümörler*

Oldukça nadir görülen, vakaların %75'i malign ve ortalama 1.5 yıllık sağkalım oranları olan tümörlerdir. 52 hastalık bir seride %98 oranında jinekomasti, %58 oranında palpabl tümör ve %50 oranında testiküler atrofi olduğu görülmüştür.<sup>37</sup> Dehidroepiandrosteron sülfat, 17-hidroksiprogesteron ve östradiolün serum düzeyleri artmışken, total ve serbest testosteron düzeyleri azalmıştır. Üriner 17-ketosteroid düzeyi genellikle belirgin derecede artar. Gonadotropin düzeyleri ise genellikle normal veya düşüktür. Tümör tarafından östrojenlerin artmış sekresyonu ve adrenal androjenlerin periferik aromatazasyon ile östrojene dönmesinin birleşimi sonucunda jinekomasti oluşur.

#### *Ektopik hCG Salgılanması*

Nontroblastik neoplazmların %18'inde, immunreaktif hCG serum düzeyinde artış gözlenir.<sup>38</sup> hCG düzeyi genellikle ılımlı olarak yükselir ve hastaların çoğunda biyolojik olarak aktif olan hCG'nin serbest beta alt grubu, biyolojik olarak aktif intakt moleküle göre arttığı için kliniğe hCG'nin artışına yönelik bulgu yansımaz. Bununla beraber birkaç istisnai durum vardır:

- hCG salgılayan hepatoblastomalar nedeni ile çocuklarda erken ergenlik olabilir.<sup>38</sup>
- Erişkinlerde akciğerin büyük hücreli karsinomu, mide kanseri, renal hücreli karsinom ve bazen hepatomalarda jinekomasti ve serum hCG düzeylerinde belirgin yükseklikler görülebilir.

Jinekomastinin patogenezi testisin hCG salgılayan germ hücreli neoplazmı ile benzerdir.

### **Erkek Hipogonadizmi**

#### *Primer Hipogonadizm*

Klenifelter sendromu gibi konjenital bir anomaliye bağlı olabileceği gibi, testosteronun biyosentetik yolunda oluşan enzimatik bir defekte veya testiküler travmaya, enfeksiyona, infiltratif bozukluklara, vasküler yetmezliğe ve yaşlılığa bağlı oluşabilir. Testosteron oluşumundaki azalma nedeniyle serum testosteron konsantrasyonunda azalma ve bunu telafi etmek için LH salgısında artış olur. LH düzeyindeki artış, 17-20- liyaz ve 17 hidroksilaz aktivitelerinde inhibisyonla birlikte leydig hücrelerinde uyarılmaya ve testosteronun östradiole aromatazasyonunda artışa sebep olur. Net sonuç ise testosteron sekresyonuna göre östradiolün daha fazla artmasıdır.<sup>30</sup>

#### *Sekonder Hipogonadizm*

Hipotalamik veya pituitar anormallikler sonucu oluşur ve jinekomasti ile bağlantılı olabilir. Bu hastalarda testislerden düşük testosteron oluşum oranı ve düşük östradiol oluşumuna yol açan LH yetersizliği vardır. Bununla beraber adrenal korteks ekstraplandüler dokuda aromataze edilecek östrojen prekürsörlerini üretmeye devam eder ve sonuçta östrojen/androjen dengesizliği oluşur.

Hiperprolaktinemili erkeklerde, prolaktinin gonadotropinlerin salgılanmasını azaltıcı etkisi sebebi ile sekonder hipogonadizme yol açarak jinekomasti gelişebilir. Prolaktin meme dokusunda süt üretimini uyarır fakat tek başına jinekomastiye yol açmaz.

#### **Aşırı Aromataz Sendromu**

Ailesel ergenlik öncesi jinekomasti, aromataz aktivitesinin artması sonucu aşırı östrojen salgılanmasına neden olan nadir bir durumdur. Bu bozukluk p450 aromataz geninin (CYP19) heterozigot bozukluklarına veya polimorfizmine bağlıdır. Otozomal dominant olarak kalıtılır.<sup>39-43</sup>

Jinekomastinin diğer sebeplerine bağlı tedavilerinde sınırlı başarısı olan aromataz inhibitörleri bu bozuklukta kullanılabilir.<sup>43</sup>

#### **Androjen Duyarsızlık Sendromları**

Androjenin hedef dokularındaki intraselüler androjen reseptörlerinin defektine veya yokluğuna bağlı olarak oluşan bir grup bozukluktur.<sup>44</sup>

#### **Gerçek Hermafroditizm**

Gerçek hermafroditler hem testiküler hemde ovaryan doku barındırırlar. Jinekomasti ovaryan dokudan salgılanan aşırı östrojen sekresyonuna bağlıdır.<sup>45</sup> Buna ek olarak artmış östrojen üretimi, intratestiküler p450c17 aktivitesi kadar LH sekresyonunu da baskılar ve böylece testosteron üretimini azaltır.

**Siroz**

Sirotik hastalarda jinekomasti %67 oranında görülmele birlikte aynı popülasyondaki kontrol hastalarından belirgin derecede farklıdır.<sup>46,47</sup> Androstenedionun adrenal bezlerden artmış üretimi, androstenedionun östrona artmış aromatisasyonu, sirozlu hastalarda jinekomasti gelişmesini açıklayabilir.<sup>48</sup> Buna ek olarak pek çok hasta yüksek dozda spironolakton kullanmaktadır.

**Açlık**

II. dünya savaşı sonrasında serbest kalan esir Amerikan askerleri üzerinde pek çok çalışma yapılmıştır. Bunların %10'unda açlık sırasında jinekomasti gelişirken, serbest kalıp beslenmeye başladıktan 2-3 ay sonra %5-50 arasında memede hassasiyet, ağrı ve büyüme olduğu görülmüştür.<sup>49</sup> Beslenmeye başlamadan önce %80 impotans, %85 azalmış libido, %73 testiküler atrofi olduğu gözlemlenmiştir.<sup>50</sup>

Açlık sırasında gonadotropin ve testosteron düzeyleri azalırken, adrenal prekürsörlerden normal östrojen üretiminin devam etmesine bağlı olarak jinekomasti gelişimi görülür. Beslenme sırasında gonadotropin artışı, testosteron sekresyonunda ve östradiol üretiminde artışa sebep olarak normal ergenliği taklit eder.<sup>50</sup> Böylece tekrar beslenmeye bağlı jinekomasti gelişen hastaların "ikinci ergenlik" e girdikleri söylenebilir.

**Kronik Böbrek Yetmezliği**

Jinekomasti hemodiyaliz tedavisi olan hastaların %50 sinde görülür.<sup>51</sup> Jinekomastinin primer sebebi leydig hücreleri disfonksiyonudur. Serum testosteron düzeyleri düşüktür, gonadotropinler artmıştır, ayrıca LH'nin metabolik temizlenmesi azalmıştır.<sup>52</sup> Jinekomasti, renal transplantasyondan sonra, gonadal fonksiyonların gelişimi ile ve/veya siklosporin gibi transplantasyon sonrası ilaç kullanımı ile de oluşabilir.

**Hipertiroidizm**

Graves hastalığına bağlı hipertiroidizmlilerde jinekomasti %25-40 oranında bildirilmekle birlikte sadece bir çalışmada esas görülme sıklığının %10'dan az olduğu söylenmiştir.<sup>53-56</sup> Leydig hücrelerinde testostere göre artmış östradiol üretimi ile birlikte serum LH düzeyleri genellikle yüksektir. Ayrıca ekstrasplandüler dokularda testosteronun östradiole ve androstenedionun östrona artmış aromatisasyonu da olur.<sup>57</sup> Bu durum artmış SHBG konsantrasyonuna yol açar. Serbest testosteron düzeyinin yükselmesine rağmen normal veya düşük olarak görülür. Böylece azalmış serbest androjen düzeyi ve östrojenlerin aşırı üretiminin birleşimi ile jinekomasti oluşur.

**Bitkisel Ürünler**

Çay ağacı yağı ve lavanta yağı gibi bitki türevli yağlar cilt koruyucu ürünlerde (losyon, sabun ve şampuan) bulunur ve jinekomasti ile bağlantılıdır. Jinekomasti gelişen ergenlik öncesi üç çocukta bu yağları içeren cilt koruma ürünlerinin defalarca kullanıldığı gösterilmiştir.<sup>58</sup> Yapılan in vitro çalışmalarda bu yağların zayıf östrojenik ve antiandrojenik özellikleri olduğu ve kullanımının kesilmesi ile jinekomastinin düzeldiği görülmüştür. Toplumdaki bu komplikasyonun oranı tam olarak bilinmese de bu ürünlere düzenli olarak maruz kalmaktan kaçınılması gerektiğini önerebiliriz.

**HAART**

Yüksek derecede aktif retroviral tedavi (HAART) alan HIV li erkek hastalarda memenin büyümesi, genellikle lipodistrofiye bağlı lipomasti veya psödojinekomastiye bağlı olur.<sup>59</sup>

**İlaçlar**

Jinekomasti ile bağlantılı pek çok ilaç vardır (Tablo 9-1). Östrojen ve antiandrojenler gibi ilaçların patofizyolojik mekanizmaları tam olarak aydınlatılmıştır. Bununla beraber spironolakton gibi diğer ilaçlarda mekanizma daha karışıktır. Spironolaktonun, östradiole aromatisasyonunu artırır, testislerdeki testosteron üretim oranını azaltır, SHBG den testosteronu çıkartır ve böylece onun metabolik temizlenme oranını artırır. Spironolakton ayrıca androjen reseptörlerine bağlanan antiandrojen gibi davranarak testosteron ve dehidrotosteronun yerine geçer veya bağlanmasını engeller.<sup>60,61</sup>

Kalp yetmezliği için düşük doz spironolaktonun (25-50 mgr/gün) kullanıldığı plasebo-kontrollü bir çalışmada, endokrin yan etkiler (jinekomasti, meme ağrısı, impotans ve azalmış libido) plasebo grubunda %3 oranındayken, çalışma grubunda %10 oranında saptanmıştır.<sup>62</sup>

Jinekomasti; karaciğer yetmezliği veya aldosteron fazlalığı nedeni ile yüksek doz spironolakton ( $\geq 100$  mg/gün) alan her erkekte görülür.<sup>63</sup>

Bunun tersine, yeni bir selektif aldosteron antagonisti olan epleronone ile kalp yetmezliği olan 6500 hastada yapılan bir araştırmada; jinekomasti, impotans veya meme ağrısının kontrol grubu ile eşit olduğu görülmüştür.<sup>64</sup>

Tabloda listelenen ilaçlar ile jinekomasti arasında kesin bir ilişki saptanamamıştır. Varsayılan ilişki epidemiyolojik çalışmalara veya az sayıda hasta üzerinden yapılan çalışmalara dayanmaktadır.<sup>61</sup>

Aynı sınıftaki ilaçlar aynı derecede jinekomastiye sebep olmaz. Kalsiyum kanal blokerleri içerisinde jinekomastiye nifedipin en fazla sebep olurken, diltiazem en az sebep olur.<sup>61,65</sup>

H2 reseptör blokerleri ve proton pompa inhibitörleri içinse; jinekomasti görülme sıklığı simetidın ve ranitidin de en yüksek iken omeprazolde en düşüktür.<sup>66</sup>

**Tablo 9-1:** Jinekomasti ile Bağlantılı İlaçlar**Antiandrojenler/Androjen Sentez İnhibitörleri**

- Siproteron asetat
- Flutamid, bikalutamid, nilutamid
- Finasterid, dutasterid
- Spironolakton
- Ketokanazol
- Lavanta yağı
- Çay ağacı yağı

**Antibiyotikler**

- Etiyonamid
- İzonyazid
- Ketokanazol
- Metronidazol

**Antiülser İlaçları**

- Simetidin
- Ranitidin
- Omeprazol

**Kemoterapötik İlaçlar**

- Alkali edici ajanlar
- Metotreksat
- Vinka alkaloidleri
- Kombine kemoterapi
- İmatinib

**Kötüye Kullanılan İlaçlar**

- Alkol
- Amfetaminler
- Eroin
- Marijuana
- Metadon

**Hormonlar**

- Androjenler
- Anabolik steroidler
- Koryonik gonadotropin
- Östrojenler
- Büyüme hormonu

**Psikoaktif İlaçlar**

- Diazepam
- Haloperidol
- Fenotiazin
- Trisiklik antidepresanlar

**Diğerleri**

- Auranofin
- Dietilpropion
- Domperidon
- Etreinat
- HAART tedavisi
- Metoklopramid
- Fenitoin
- Penisilamin
- Sulindak
- Teofilin

**Kardiyovasküler İlaçlar**

- ACE inhibitörleri: kaptopril, enalapril
- Amiodarone
- Kalsiyum kanal blokerleri: diltiazem, nifedipin
- Digitoxin
- Metildopa
- Reserpin

Jinekomasti, prostat kanseri sebebi ile östrojen veya antiandrojen tedavi alan hastaların %50'sinde görülür.

**İdiyopatik**

Erişkinlerde jinekomasti genellikle multifaktöryel sebeplere bağlıdır. Yaş ilerledikçe vücuttaki yağ oranı giderek artar. Yağ dokusu testosteronun, östradiole; androstenedionun östrona ekstraglandüler aromatisasyonunun yapıldığı aktif bir yerdir. Buna ek olarak testislerin yaşlanmasıyla testosteron üretimindeki azalma ile SHBG düzeyindeki artış, serbest testosteron düzeylerinde düşüğe ve LH düzeyinde artışa sebep olur.<sup>67,68</sup> Bu iki faktör “idiyopatik” jinekomastiye sahip olan pek çok hastayı açıklar. Yaşlı erkekler, gençlere göre jinekomastiye yol açabilecek pek çok ilaç kullanırlar.

**HİSTOLOJİ**

Histolojik çalışmalar etyolojiden bağımsız olarak glanduler proliferasyonun hormonal uyarının süresi ve devamlılığına bağlı olduğunu göstermiştir. Histolojik tablo zamanla değişiklik göstermektedir.

Başlangıçta belirgin duktal epitelyal hiperplazi, proliferasyon ve duktuslarda uzama, stromal ve periduktal bağ dokuda artış ve periduktal inflamatuvar hücrelerde proliferasyon vardır. Ayrıca yaygın periduktal ödem ve stromal fibroblastik proliferasyon görülür. Bu durum jinekomastinin erken veya florid evresidir. Genellikle başlangıçtan sonraki ilk 6 ayda görülür, ağrı ve hassasiyet ile ilişkilidir.<sup>25,69-71</sup>

12 veya daha fazla ay sonra meme dokusu geç evreye girer. Bu evrede duktusların sayısında hafif artış, duktuslarda belirgin dilatasyon var iken epitelyal hücre proliferasyonu çok azdır veya yoktur. Aynı zamanda stroma miktarında artış stromal fibrozis görülür. İnflamatuvar reaksiyon ortadan kalkmıştır. Bu evrede ağrı ve hassasiyet nadirdir.

Geç fibrotik evrede herhangi bir medikal tedavinin belirgin gerileme sağlaması beklenmez. Bu nedenle medikal tedavi erken evrede denenmelidir.

**Jinekomastinin Sınıflaması**

**Sınıf I:** Çap ve protrüzyon artışı areolaya sınırlı kalmıştır.

**Sınıf II:** Tüm meme yapılarının hipertrofisi, meme ucua-reola kompleksi inframamarian katlantıdan yukarıdadır.

**Sınıf III:** Tüm meme yapılarının hipertrofisi, meme ucua-reola kompleksi inframamarian katlantı hizasında , erkek tüberöz memesi de dahildir.

**Sınıf IV:** Tüm meme yapılarının hipertrofisi, meme ucua-reola kompleksi inframamarian katlantıdan 1cm den daha fazla aşığıdadır.<sup>72</sup>

## JİNEKOMASTİ TEDAVİSİ

### Genel Prensipler

Jinekomastinin tedavisi, etyolojisine, devam süresine, şiddetine ve memede hassasiyet olup olmamasına göre değişir. Birçok vakada jinekomasti herhangi bir tedavi uygulamaksızın geriler.

### Spontan Regresyon

Erişkinlerde ve gençlerde 6 aydan kısa süre önce ani olarak ortaya çıkan jinekomasti genellikle kendiliğinden geriler.<sup>73</sup> Birçok hastada yalnızca takip etmek uygun bir yaklaşımdır.

### Ergenlik Jinekomastisi

Genellikle 10-12 yaşları arasında gelişen, 13-14 yaşlarında %65 oranı ile en sık görülme sıklığına ulaşan ve %85-90 oranında 6 ay-2 yıl arasında kendiliğinden gerileyen benign fizyolojik bir durumdur.

### Erişkinler

Erişkinlerde jinekomastinin kendiliğinden gerilemesi sık görülür. Bir yayında çeşitli sebeplerden jinekomasti gelişen hastaların %85'inin kendiliğinden gerilediği bildirilmiştir.<sup>73</sup>

Ağrı genellikle şiddetli değildir. Kıyafetle temas sonucunda çeşitli derecelerde memenin duyarlılığı ve memebaşının hassasiyetine sık rastlanır. Eğer bu durum şiddetli ise erken dönemde medikal tedaviye başlanabilir.

İlaç veya altta yatan tedavi edilebilir bir bozukluğa (hipogonadizm, hipertiroidizm) bağlı olarak oluşan jinekomastide ilaç tedavisi kesilerek ve/veya altta yatan hastalık tedavi edilerek meme muayenesi ile birlikte kontrol uygun tedavi yaklaşımıdır (Tablo 9-2).

### Jinekomastinin Devam Süresi

İlk yaklaşımı etkileyecek en önemli faktördür. Histolojik çalışmalar, memedeki glandüler değişikliklerin etyolojiden bağımsız olarak birbirinin aynı olduğunu ve glandüler proliferasyonun genişliğinin uyarının şiddetine ve süresine bağlı olduğunu göstermiştir. Erken evrede, (ilk 6 ay) zaman içinde histolojik görünüm duktal hiperplazi ve periduktal inflamasyona doğru değişir. Bu zaman içerisinde jinekomasti en fazla semptomatik ve en tedavi edilebilir durumdadır. 12. aydan sonra inflamatuvar reaksiyonun kaybolduğu ve geç fibrozisin oluştuğu görülür.

Geç fibrotik dönemde medikal tedavi çok etki göstermez. Onun için eğer uygulanacaksa erken evrede uygulanmalıdır.

### İlaçlardan Uzak Durmak

Jinekomastiden korunma ve tedavi etmek için en basit yol buna sebep olabilecek ilaçlardan uzak durmaktır. Bu ilaçlara bağlantılı riskler değişkendir. Jinekomasti 25 mgr/gün spironolakton alan hastaların %10 nunda olu-şurken,<sup>62</sup> ileri evre prostat kanseri için antiandrojen tedavi alan hastaların %50'sinden fazlasında oluşur.

Aynı sınıf ilaçlarda jinekomasti görülme oranı değişir.

- Kalsiyum kanal blokerlerinden verapamil ve nifedipinde en yüksek sıklıkta görülürken diltiazemde en az sıklıkta görülür.<sup>74</sup>
- H2 reseptör blokerlerinden simetidinde en sık görülürken ranitidinde en az görülür.
- Proton pompa inhibitörlerinden omeprazolde lansoprole göre daha sık görülür.<sup>75</sup>

### Tedavi

#### İzlem

Jinekomasti genellikle kendiliğinden gerilediği için birçok ergen ve erişkin dönemdeki hasta için uygulanan tedaviler kesildikten ve/veya altta yatan hastalıklar tedavi edildikten sonra tek başına izlem ilk seçenektir. Bununla beraber ciddi meme büyümesi sonucu şiddetli ağrısı, hassasiyeti ve/veya rahatsızlığı olan hastalarda medikal tedavi uygulanmalıdır.

Dirençli jinekomastilere de müdahale etmek gerekir. İlaç tedavisi ve memenin glandüler dokusunun cerrahi olarak çıkarılması tedavi seçenekleridir.<sup>76,77</sup> Medikal tedavi jinekomastinin aktif fazında erken evrede etkilidir, fibrotik dönemlerde etki etmez. Fibrotik döneme ulaşıldığında cerrahi tedavi uygulanır.

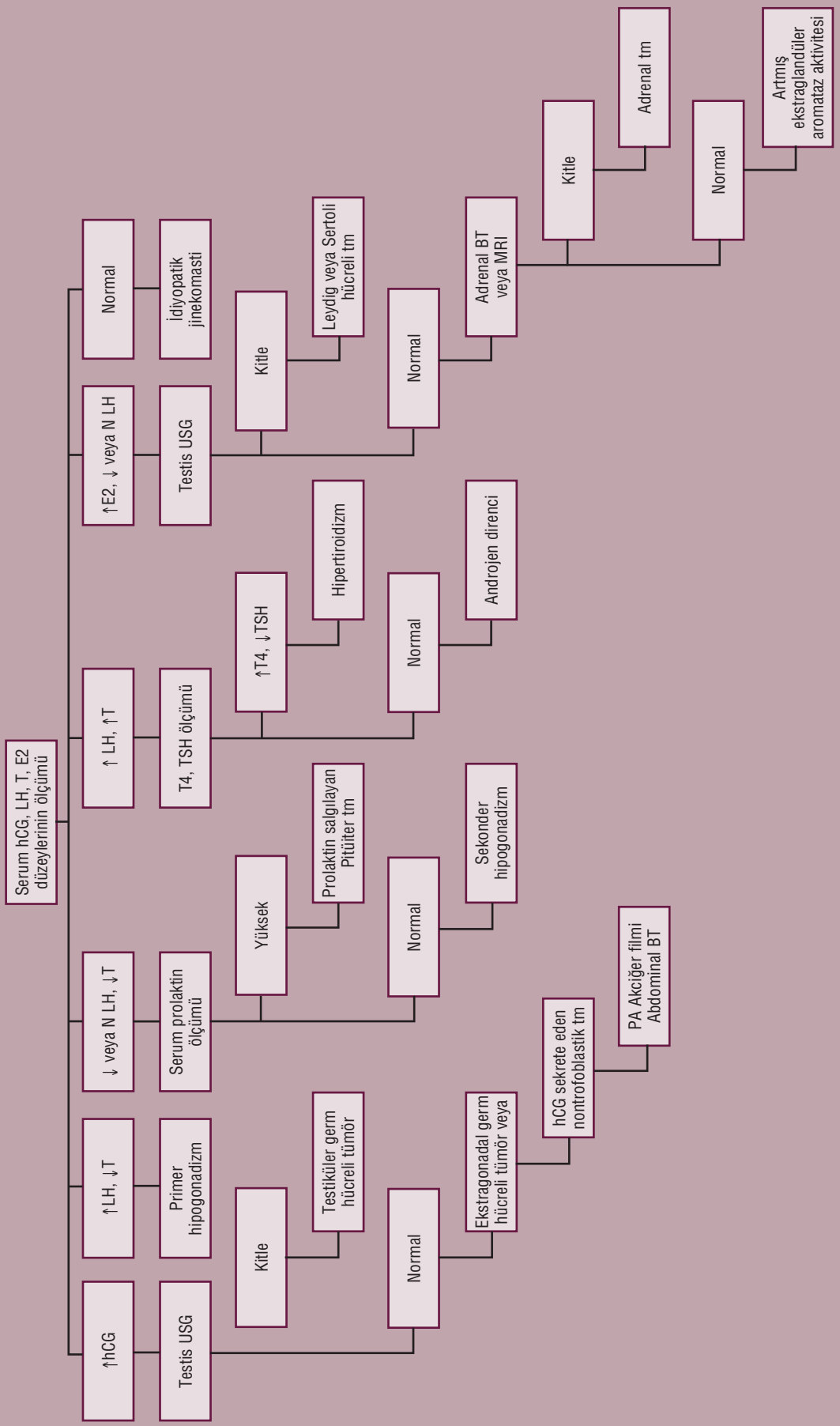
#### İlaç Tedavisi

Androjenler, selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM) ve araomataz inhibitörleri olarak üç tip ilaç tedavisi denenebilir fakat bunların her biri için klinik çalışma verileri sınırlıdır. Bu ilaçların hiçbiri jinekomastiyi tam olarak geriletmez fakat kısmi gerileme yapar ve hassasiyeti giderir.

#### Androjenler

Hipogonadal erkeklerde testosteron uygulaması jinekomastiyi düzeltir.<sup>76,78,79</sup> Fakat ögonadal erkeklerde kullanımını testosteronun östrodiol aromatisasyonu sebebi ile jinekomastinin ağırlaşmasına yol açacağı için kullanılmaz. Çeşitli kontrollü olmayan çalışmalarda aromatize edilemeyen androjen olan dehidrotosteron (DHT) un, jinekomastinin tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir ve bazı ülkelerde uygulanmaktadır.<sup>80,81</sup>

Tablo 9-2: Jinekolojinin Değerlendirilmesi



N, Normal; hCG, Human koryonik gonadotropin; LH, Luteizan hormon; T, Testosteron; E2, Östradiol; T4, Tiroksin; TSH, Tiroid stimüle edici hormon (Braunstein, GD. N Engl J Med 1993;328:490).

### **Selektif Östrojen Reseptör Düzenleyicileri**

Klinik çalışma verilerinin yetersiz olmasına rağmen tamoksifen ve raloksifen gibi selektif östrojen reseptör düzenleyicilerinin (SERM) jinekomastide adolesan ve erişkinlerde meme volümünü azalttığı görülmüştür. Bununla beraber tam bir meme küçülmesi mümkün olmamıştır.

#### **Ergenlik Jinekomastisi**

SERM tedavisi hassasiyetle giden ciddi jinekomastisi olan ergenlik dönemindeki çocuklarda kullanılır. Tamoksifen 10-20 mgr/ gün, raloksifen 60 mgr/gün olarak kullanılır.

#### **Erişkinlerde Jinekomasti**

Tamoksifen (günde 2 kez 10 mgr) veya plasebo uygulanan 16 hastalık 2 randomize çalışmanın sonucunda memenin hassasiyetinde ve büyüklüğünde tamoksifen grubunda bir azalma olduğu fakat tam bir gerileme olmadığı saptanmıştır.<sup>82,83</sup> Bu çalışmalarda epigastrik sıkıntı hissi ve bulantı gibi birkaç yan etki bildirilmesine rağmen yan etkilerin minimal olduğu görülmüştür.

Özet olarak SERM'lerin meme dokusunda tam bir gerilemeye yol açamamakla birlikte jinekomastili hastalarda etkili olduğu söylenebilir. SERM'ler içinde ise en çok çalışma yapılan ve daha iyi tolere edilebilen tamoksifen genellikle kullanılır.

### **Aromataz İnhibitörleri**

Teorik olarak aromataz inhibitörlerinin östrojen biosentezini bloke ederek östrojen-androjen oranını azaltması sonucu jinekomastide etkili olacağı düşünülür.<sup>84</sup> Bununla beraber klinik çalışmalarda bu ilaçların ergenlikte ve prostat kanserli erkeklerde olan jinekomastide önemli bir klinik fayda sağlamadığı gösterilmiştir. Bunun sebebi bilinmemektedir.

Aromataz inhibitörleri ile ilgili en iyi veri ergenlik jinekomastisi olan 80 çocuk üzerinde yapılan çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır (anastrozol 1 mgr/gün- 6ay kullanılmış).<sup>85</sup> Bu çalışmanın sonucunda, anastrozol ve plasebo grubunda, meme hacmindeki azalma ve hassasiyette rahatlatma aynı olarak bulunmuştur.

Bu verilere dayanılarak ergenlik jinekomastisinde aromataz inhibitörlerinin kullanılması önerilmez.

### **Cerrahi**

Cerrahi tedavi spontan olarak veya ilaç tedavisi ile gerilemeyen, önemli derecede rahatsızlık veren, fizyolojik sıkıntı yaratan, 12 aydan uzun süren jinekomastili hastalarda önerilir.<sup>77,86</sup> Bununla beraber, ergenlik dönemindeki hastalarda meme dokusunda tekrar bir büyümeye yol açabileceği için erişkin testis büyüklüğüne ulaşana ve ergenlik dönemi tamamlanana dek cerrahi pek önerilmez.

Cerrahi tedavinin amaçları şunlardır:

1. Toraksın düzleştirilmesi
2. İnframamarian katlantının ortadan kaldırılması
3. Meme ucu-areola kompleksinin doğru pozisyona ve boyuta getirilmesi
4. Deri fazlasının giderilmesi
5. Her iki hemitoraksın ve areolanın simetrisinin sağlanması
6. Skarların gizlenmesi

Cilt eksizyonu, belirgin jinekomastide veya kilo kaybı sonucu ortaya çıkan meme dokusu sarkmasında uygulanır.<sup>86,87,88</sup> Fazla cilt dokusu transvers elips olarak yağ ve glandüler doku ile birlikte çıkarılır. Meme ucu-areola kompleksi tam kat greft olarak alınır ve uygun anatomik pozisyona yerleştirilir. Alternatif olarak meme ucu-areola kompleksi etrafındaki cilt ve kan kaynağı ile kalır ve fazla dokular çıkarıldıktan sonra uygun anatomik pozisyona yerleştirilir.<sup>87</sup>

Bunun dışında eksizyon, liposuction, deri küçültülmesi ameliyatları hastalığın evresine göre uygulanabilir.<sup>77,86,89</sup>

Cerrahi tedavinin potansiyel komplikasyonları, ciltte oluşabilecek beslenme bozuklukları, kontür düzensizlikleri, hematoma-seroma oluşumu, meme ucu-areola bölgesinde hissizlik olabilir.<sup>77,87-91</sup> Bununla beraber deneyimli bir cerrahi ekip tarafından yapılan olgularda bu oran oldukça düşer.<sup>87</sup>

### **Prostat Kanseri**

Erişkin jinekomastisinin en sık sebeplerinden biri prostat kanseri tanısı ile androjenden yoksun bırakılma tedavisinin uygulanmasıdır.

Gonadotropin releasing hormon (GnRH) agonistleri ile kombine antiandrojen tedavi uygulanan hastalarda yaklaşık %15 oranında jinekomastiye rastlanır. Antiandrojen tedavi tek başına uygulandığında daha yüksek dozlarda verildiğinden bu oran %75'lere çıkar.<sup>92</sup>

İlaç tedavisi ve radyoterapi jinekomasti oluştuktan sonra sınırlı fayda sağlar, bu nedenle tedavinin temel amacı jinekomasti oluşmasını engellemek olmalıdır. Koruma için farmakolojik tedavi (antiandrojenler veya aromataz inhibitörleri) veya radyoterapi kullanma stratejileri uygulanmaktadır.<sup>92-94</sup> Veriler tamoksifen kullanımının, RT'nin daha kolay uygulanmasına neden olduğunu ve tamoksifenin androjenik etkisini değiştirme riskinin olmasına rağmen RT'ye göre daha üstün olduğunu göstermektedir.

### **Tamoksifen**

Tamoksifenin antiandrojen bağlantılı jinekomastiden korunmada etkili olduğunu üç klinik çalışma göstermiştir.<sup>94-96</sup> Tamoksifen antiandrojen tedavi sırasında kullanılmalıdır. İlaç kesildikten sonra etkisi devam etmez.<sup>97</sup>



**Anastrazol**

Anastrazol antiandrojen bağlantılı jinekomastiyi azaltır fakat etkisi tamoksifenden daha azdır.<sup>96</sup>

**Radyoterapi**

Proflaktik radyoterapi antiandrojen bağlantılı jinekomastiyi tüm erkeklerde değil bazılarında azaltır.<sup>93</sup>

**Tamoksifen ve RT**

Radikal prostatektomiden sonra tek başına proflaktik radyoterapiye göre tamoksifenle birlikte yapılan konkomitant tedavinin yüksek doz antiandrojen tedavi alan hastalarda daha etkili olduğu görülmüştür.<sup>94,95</sup>

**ÖZET**

- Jinekomasti histolojik olarak memenin glanduler dokusunun benign proliferasyonu ve klinik olarak meme başından kaynaklanan sert veya lastik kıvamında konsantrik bir kitlenin varlığı olarak tanımlanır. Glanduler proliferasyon olmadan yağ depolanması olarak tanımlanan psödojinekomasti sıklıkla obez erkeklerde görülür.
- Jinekomasti yenidoğanlarda ve ergenlik döneminde yaygındır. Yenidoğanlardaki jinekomastinin %60-90'ının sebebi anne karnında maruz kalınan yüksek östrojen miktarıdır. İkinci pik ergenlik döneminde görülür. Ergenlik dönemindeki erkeklerin yaklaşık %65'ini etkiler, vakaların hemen tümünde spontan regresyon görülür.
- Jinekomastinin temel mekanizmaları androjen üretiminde azalma östrojen üretiminde artma veya artmış östrojen prekürsörlerinin östrojene periferik dönüşümünün artmasıdır. Androjen reseptör blokajı ile karşılanmamış östrojen aktivitesinin artması da diğer bir mekanizmadır.
- Jinekomasti ile ilişkili değişkenliklere östrojenin uyarıcı etkisi ile androjenin inhibe edici etkisi arasındaki dengesizliğin sebep olduğu düşünülmektedir.
- Jinekomastinin, meme yağ dokusundaki artışa bağlı olarak oluşan psödojinekomastiden ayırd edilmesi gerekir.
- Buna ek olarak jinekomastinin diğer meme kitlelerinden, özellikle meme kanserinden ayırd edilmesi gerekir.
- Eğer bu ayırım fizik muayene ile yapılamıyorsa mamografi çekilebilir.
- Dikkatli bir öykü alımı, fizik muayene ve birkaç tanısal test ile hastaların çoğunda jinekomasti sebebi anlaşılabilir.
- Eğer hasta gençse ve normal fiziksel ve genital muayene bulguları varsa, bu yüksek oranda ergenlik

jinekomastisidir. 6 aylık aralarla yapılacak fizik muayeneler ile bu durumun kalıcı olup olmadığı anlaşılır.

- Hastaya jinekomastiye sebep olabilecek herhangi bir ilaç kullanıp kullanmadığı sorulmalıdır.
- Karaciğer, böbrek ve hipertiroidizm (kilo kaybı, taşikardi, guatr, tremor, egzoftalmus) hastalığı semptomları sorgulanmalıdır. Ayrıca hipogonadizm bulguları (impotans, azalmış libido, testis büyüklüğünde değişiklik) de sorgulanmalıdır.
- Abdominal kitle, adrenokortikal karsinomu; testiküler kitle veya testisin büyüklüğünde veya kıvamındaki değişiklikler ise neoplazmi düşündürülebilir.
- Eğer jinekomasti yakın zamanda ortaya çıkmışsa veya ağrılı ve hassas ise, klinik değerlendirmede sebep net olarak açıklanmıyorsa, hCG, LH, testosteron ve östradiolün serum düzeyleri ölçülmelidir.
- Yaşlı hastalarda hipogonadizm sık olarak bulunduğu için sabah testosteron düzeyi ölçülmelidir. Eğer düşükse serbest testosteron ve LH düzeyine bakılmalıdır.
- Fizik muayene esnasında ortaya çıkan asemptomatik jinekomastide Tablo 9-2'deki patolojik durumlar araştırılmalıdır.
- Histolojik çalışmalar, etyolojiden bağımsız olarak glanduler proliferasyonun hormon uyarısının süresi ve devamlılığına bağlı olduğunu göstermiştir. Histolojik tablo zamanla değişiklik göstermektedir. Başlangıçta proliferasyon ve inflamasyon ön plandayken sonrasında fibrozis gelişir. Geç fibrotik evrede herhangi bir medikal tedavinin belirgin regresyon sağlaması beklenmez.
- Jinekomastinin tedavisi, etyolojisi, süresi, şiddeti ve memede hassasiyetin olup olmaması gibi birçok faktöre bağlıdır. Jinekomasti 12 aydan uzun sürerse, meme dokusu fibrotik hale gelerek medikal tedavinin etki edemeyeceği bir hal alır.

**Ergenlik Dönemi**

- Jinekomasti, ergenlik dönemindeki pek çok hastada spontan gerileyeceği için 3-6 ay arası takip önerilir.
- Glandüler dokudan kaynaklanan ciddi meme büyümesi olan ve buna bağlı ciddi ağrı ve hassasiyeti olan hastalarda üç aylık SERM tedavisi önerilir. Raloksifen ile yeterli deneyim olmadığı için tamoksifen (10 mgr/günde iki kez) kullanılır.
- Etkili olmadığı gösterildiği için aromataz inhibitörleri kullanılmaz.

## Erişkinler

- Jinekomiastisi olan erişkinlerde ilaca bağlı olanlarda ilaç kesilerek ya da altta yatan hipogonadizm, hipertiroidizm gibi hastalıklar tedavi edilerek hasta takibe alınır.
- Sebebi bulunamayan, üç aydan fazla süren, semptomatik jinekomastilerde hassasiyetin giderilmesi için SERM kullanılabilir. Raloksifen ile yeterli deneyim olmadığı için tamoksifen (10 mgr/günde iki kez) kullanılır.
- Etkili olmadığı gösterildiği için aromataz inhibitörleri kullanılmaz.
- Dirençli jinekomastili hastalarda (<1-2 yıl) meme dokusu fibrotik olduğu ve ilaca yanıt vermeyeceği için cerrahi tedavi önerilir.

## Prostat Kanseri Hastalar

- İleri evre prostat kanseri sebebi ile yüksek doz antiandrojen tedavi alacak hastalarda jinekomastiden korunmak için tamoksifen önerilebilir.
- Korunma için etkisi olmadığı gösterildiğinden aromataz inhibitörleri önerilmez.

## KAYNAKLAR

- Braunstein, GD. Pubertal gynecomastia. In: Pediatric Endocrinology, Lifshitz, F (Ed), Marcel Dekker, New York, 1996, p. 197.
- Braunstein, GD. Gynecomastia. N Engl J Med 2007; p.357:1229.
- Moore, MP. Male breast cancer. In: Diseases of the Breast, Harris, JR, Lippman, ME, Morrow, M, Hellman, S (Eds), Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996, p. 859.
- Wilson, JD, Aiman, J, MacDonald, PC. The pathogenesis of gynecomastia. Adv Intern Med 1980; 25:1.
- Rocheffort, H, Garcia, M. The estrogenic and antiestrogenic activities of androgens in female target tissues. Pharmacol Ther 1983; 23:193.
- Edmondson, HA, Glass, SJ, Soll, SN. Gynecomastia associated with cirrhosis of the liver. Proc Soc Exp Biol Med 1939; 42:97
- Smals, AG. Gynaecomastia. Neth J Med 1987; 31:47.
- Weinstein, RL, Kelch, RP, Jenner, MR, et al. Secretion of unconjugated androgens and estrogens by the normal and abnormal human testis before and after human chorionic gonadotropin. J Clin Invest 1974; 53:1.
- Rose, LI, Underwood, RH, Newmark, SR, et al. Pathophysiology of spironolactone-induced gynecomastia. Ann Intern Med 1977; 87:398.
- Grosso, DS, Boyden, TW, Pamerter, RW, et al. Ketoconazole inhibition of testicular secretion of testosterone and displacement of steroid hormones from serum transport proteins. Antimicrob Agents Chemother 1983; 23:207.
- Bulard, J, Mowszowicz, I, Schaison, G. Increased aromatase activity in pubic skin fibroblasts from patients with isolated gynecomastia. J Clin Endocrinol Metab 1987; 64:618.
- Braunstein, GD. Gynecomastia. N Engl J Med 1993; 328:490.
- Schmidt-Voigt, J. Brustdrüenschwellungen bei männlichen Jugendlichen des Pubertätsalters (Pubertätsmakromastie). Z Kinderheilkd 1941; 62:590.
- Nydick, M, Bustos, J, Dale, JH Jr, Rawson, RW. Gynecomastia in adolescent boys. JAMA 1961; 178:449.
- Lee, PA. The relationship of concentrations of serum hormones to pubertal gynecomastia. J Pediatr 1975; 86:212.
- Fara, GM, DelCorvo, G, Bernuzzi S, et al. Epidemic of breast enlargement in an Italian school. Lancet 1979; 2:295.
- Harlan, WR, Grillo, GP, Cornoni-Huntley, J, Leaverton, PE. Secondary sex characteristics of boys 12 to 17 years of age: The U.S. Health Examination Survey. J Pediatr 1979; 95:293.
- Moore, DC, Schlaepfer, LV, Paunier, L, Sizonenko, PC. Hormonal changes during puberty: V. Transient pubertal gynecomastia: Abnormal androgen-estrogen ratios. J Clin Endocrinol Metab 1984; 58:492.
- Biro, FM, Lucky, AW, Huster, GA, Morrison, JA. Hormonal studies and physical maturation in adolescent gynecomastia. J Pediatr 1990; 116:450.
- Knorr, D, Bidlingmaier, F. Gynaecomastia in male adolescents. Clin Endocrinol Metab 1975; 4:157.
- Bidlingmaier, F, Knorr, D. Plasma testosterone and estrogens in pubertal gynecomastia. Z Kinderheilkd 1973; 115:89.
- Large, DM, Anderson, DC. Twenty-four hour profiles of circulating androgens and oestrogens in male puberty with and without gynaecomastia. Clin Endocrinol 1979; 11:505.
- Nuttall, FQ. Gynecomastia as a physical finding in normal men. J Clin Endocrinol Metab 1979; 48:338.
- LaFranchi, SH, Parlow, AF, Lippe, BM, et al. Pubertal gynecomastia and transient elevation of serum estradiol level. Am J Dis Child 1975; 129:927.
- Williams, MJ. Gynecomastia. Its incidence, recognition and host characterization in 447 autopsy cases. Am J Med 1963; 34:103.
- Carlson, HE. Gynecomastia. N Engl J Med 1980; 303:795.
- Niewoehner, CB, Nuttall, FQ. Gynecomastia in a hospitalized male population. Am J Med 1984; 77:633.
- Murray, NP, Daly, MJ. Gynaecomastia and heart failure — Adverse drug reaction or disease process? J Clin Pharm Ther 1991; 16:275.
- Georgiadis, E, Papandreou, L, Evangelopoulou, C, et al. Incidence of gynaecomastia in 954 young males and its relationship to somatometric parameters. Ann Hum Biol 1994; 21:579.
- Tseng, A Jr, Horning, SJ, Freiha, FS, et al. Gynecomastia in testicular cancer patients. Prognostic and therapeutic implications. Cancer 1985; 56:2534.
- Forest MG, Lecoq A, Saez JM. Kinetics of human chorionic gonadotropin-induced steroidogenic response of the human testis. II. Plasma 17-alpha-hydroxyprogesterone, delta-4-androstenedione, estrone, and 17-beta-estradiol: Evidence for the action of human chorionic gonadotropin on intermediate enzymes implicated in steroid biosynthesis. J Clin Endocrinol Metab 1979; 49:284
- Turner, AR, Morrish, DW, Berry, J, MacDonald, RN. Gynecomastia after cytotoxic therapy for metastatic testicular cancer. Arch Intern Med 1982; 142:896.
- Gabrilove, JL, Nicolis, GL, Mitty, HA, Sohval, AR. Feminizing interstitial cell tumor of the testis: Personal observations and a review of the literature. Cancer 1975; 35:1184.
- Bercovici, J-P, Tater, D, Khoury, S, et al. Leydig cell tumor with gynecomastia: Hormonal effects of an estrogen-producing tumor. J Clin Endocrinol Metab 1981; 53:1291.

35. Bercovici, J-P, Nahoul, K, Ducasse, M, et al. Leydig cell tumor with gynecomastia: Further studies - the recovery after unilateral orchidectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61:957.
36. Braunstein, GD. Aromatase and gynecomastia. *Endocr Relat Cancer* 1999; 6:315.
37. Gabrilove, JL, Sharma, DC, Wotiz, HH, Dorfman, RI. Feminizing adrenocortical tumors in the male. a review of 52 cases including a case report. *Medicine (Baltimore)* 1965; 44:37.
38. Braunstein, GD. Placental proteins as tumor markers. In: *Immunodiagnosis of Cancer*, Herberman, RB, Mercer, DW (Eds), Marcel Dekker, New York 1990, p. 673.
39. Hemsell, DL, Edman, CD, Marks, JF, et al. Massive extraglandular aromatization of plasma androstenedione resulting in feminization of a prepubertal boy. *J Clin Invest* 1977; 60:455.
40. Berkovitz, GD, Guerami, A, Brown, TR, et al. Familial gynecomastia with increased extraglandular aromatization of plasma C19-steroids. *J Clin Invest* 1985; 75:1763.
41. 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.
42. Shozu, M, Sebastian, S, Takayama, K, et al. Estrogen excess associated with novel gain-of-function mutations affecting the aromatase gene. *N Engl J Med* 2003; 348:1855.
43. Binder, G, Iliev, DI, Dufke, A, et al. Dominant transmission of prepubertal gynecomastia due to serum estrone excess: hormonal, biochemical, and genetic analysis in a large kindred. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:484.
44. Quigley, CA, De Bellis, A, Marschke, KB, et al. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocr Rev* 1995; 16:271.
45. van Niekerk, WA. True hermaphroditism. In: *The Intersex Child*, Josso, N (Ed), Karger, Basel 1981, p. 80.
46. Edmondson, HA, Glass, SJ, Soll, SN. Gynecomastia associated with cirrhosis of the liver. *Proc Soc Exp Biol Med* 1939; 42:97.
47. Cavanaugh, J, Niewoehner, CB, Nuttall, FQ. Gynecomastia and cirrhosis of the liver. *Arch Intern Med* 1990; 150:563.
48. Gordon, GG, Olivo, J, Fereidoon, R, Southren, AL. Conversion of androgens to estrogen in cirrhosis of the liver. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 40:1018.
49. Jacobs, EC. Gynecomastia following severe starvation. *Ann Intern Med* 1948; 28:792.
50. Smith, SR, Chhetri, MK, Johanson, AJ, et al. The pituitary-gonadal axis in men with protein-calorie malnutrition. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41:60.
51. Freeman, RM, Lawton, RL, Fearing, MO. Gynecomastia: An endocrinologic complication of hemodialysis. *Ann Intern Med* 1968; 69:67.
52. Holdsworth, S, Atkins, RC, de Kretser, DM. The pituitary-testicular axis in men with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1977; 296:1245.
53. Chopra, IJ, Tulchinsky, D. Status of estrogen-androgen balance in hyperthyroid men with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38:269.
54. Ashkar, FS, Smoak WM, 3rd, Gilson, AJ, Miller, R. Gynecomastia and mastoplasia in Graves' disease. *Metabolism* 1970; 19:946.
55. Chan, WB, Yeung, VT, Chow, CC, et al. Gynaecomastia as a presenting feature of thyrotoxicosis. *Postgrad Med J* 1999; 75:229.
56. Bercovici, JP, Mauvais-Jarvis, P. Hyperthyroidism and gynecomastia: metabolic studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 35:671.
57. Olivo, J, Gordon, GG, Rafii, F, Southren, AL. Estrogen metabolism in hyperthyroidism and in cirrhosis of the liver. *Steroids* 1975; 26:47.
58. Henley, DV, Lipson, N, Korach, KS, Bloch, CA. Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils. *N Engl J Med* 2007; 356:479.
59. Gewurz, BE, Dezube, BJ, Pantanowitz, L. HIV and the breast. *AIDS Read* 2005; 15:392.
60. Rose, LI, Underwood, RH, Newmark, SR, et al. Pathophysiology of spironolactone-induced gynecomastia. *Ann Intern Med* 1977; 87:398.
61. Thompson, DF, Carter, JR. Drug-induced gynecomastia. *Pharmacotherapy* 1993; 13:37.
62. Pitt, B, Zannad, F, Remme, WJ, et al, for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The Effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:709.
63. Ghose, RP, Hall, PM, Bravo, EL. Medical management of aldosterone-producing adenomas. *Ann Intern Med* 1999; 131:105.
64. Pitt, B, Remme, W, Zannad, F, Neaton, J. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348:1309.
65. Tanner, LA, Bosco, LA. Gynecomastia associated with calcium channel blocker therapy. *Arch Intern Med* 1988; 148:379.
66. García Rodríguez, LA, Jick, H. Risk of gynaecomastia associated with cimetidine, omeprazole, and other antiulcer drugs. *BMJ* 1994; 308:503.
67. Smals, AG. Gynaecomastia. *Neth J Med* 1987; 31:47.
68. Swerdloff, RS, Wang, C. Androgen deficiency and aging in men. *West J Med* 1993; 159:579.
69. Andersen, JA, Gram, JB. Gynecomasty: histological aspects in a surgical material. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [A]* 1982; 90:185.
70. Nicolis, GL, Modlinger, RS, Gabrilove, JL. A study of the histopathology of human gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 32:173.
71. Bannayan, GA, Hajdu, SI. Gynecomastia: Clinicopathologic study of 351 cases. *Am J Clin Pathol* 1972; 57:431.
72. Cordova A., Moschella F. Algorithm for clinical evaluation and surgical treatment of gynaecomastia. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2008;61(1):41-9.
73. Treves, N. Gynecomastia; the origins of mammary swelling in the male: an analysis of 406 patients with breast hypertrophy, 525 with testicular tumors, and 13 with adrenal neoplasms. *Cancer* 1958; 11:1083.
74. Eckman, A, Dobs, A. Drug-induced gynecomastia. *Expert Opin Drug Saf* 2008; 7:691.
75. Carvajal, A, Macias, D, Gutierrez, A, et al. Gynaecomastia associated with proton pump inhibitors: a case series from the Spanish Pharmacovigilance System. *Drug Saf* 2007; 30:527.
76. Gruntmanis, U, Braunstein, GD. Treatment of gynecomastia. *Curr Opin Investig Drugs* 2001; 2:643.
77. Gikas, P, Mokbel, K. Management of gynaecomastia: an update. *Int J Clin Pract* 2007; 61:1209.

78. Dobs, AS, Meikle, AW, Arver, S, et al. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in comparison with bi-weekly injections of testosterone enanthate for the treatment of hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3469.
79. Testosterone treatment of men with alcoholic cirrhosis: a double-blind study. The Copenhagen Study Group for Liver Diseases. *Hepatology* 1986; 6:807.
80. Kuhn, J-M, Roca, R, Laudat, M-H, et al. Studies on the treatment of idiopathic gynaecomastia with percutaneous dihydrotestosterone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983; 19:513.
81. Eberle, AJ, Sparrow, JT, Keenan, BS. Treatment of persistent pubertal gynecomastia with dihydrotestosterone heptanoate. *J Pediatr* 1986; 109:144.
82. Parker, LN, Gray, DR, Lai, MK, Levin, ER. Treatment of gynecomastia with tamoxifen: A double-blind crossover study. *Metabolism* 1986; 35:705.
83. McDermott, MT, Hofeldt, FD, Kidds, GS. Tamoxifen therapy for painful idiopathic gynecomastia. *South Med J* 1990; 83:1283.
84. Braunstein, GD. Aromatase and gynecomastia. *Endocr Relat Cancer* 1999; 6:315.
85. 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.
86. Cordova, A, Moschella, F. Algorithm for clinical evaluation and surgical treatment of gynaecomastia. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008; 61:41.
87. Gioffre Florio, MA, Alfio, AR, Fama, F, et al. [Evaluation of complications and long-term results after surgery for gynecomastia]. *Chir Ital* 2004; 56:113.
88. El-Khatib, HA. A single stage liposuction and dermopexy for grade 3b and grade 4 pseudogynecomastia after massive weight loss: an observational study. *Int J Surg* 2007; 5:155.
89. Tashkandi, M, Al-Qattan, MM, Hassanain, JM, et al. The surgical management of high-grade gynecomastia. *Ann Plast Surg* 2004; 53:17.
90. Steele, SR, Martin, MJ, Place, RJ. Gynecomastia: complications of the subcutaneous mastectomy. *Am Surg* 2002; 68:210.
91. Mentz, HA, Ruiz-Razura, A, Newall, G, et al. Correction of gynecomastia through a single puncture incision. *Aesthetic Plast Surg* 2007; 31:244.
92. Di Lorenzo, G, Autorino, R, Perdona, S, De Placido, S. Management of gynecomastia in patients with prostate cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 2005; 6:972.
93. Dicker, AP. The safety and tolerability of low-dose irradiation for the management of gynecomastia caused by antiandrogen monotherapy. *Lancet Oncol* 2003; 4:30.
94. Di Lorenzo, G, Perdona, S, De Placido, S, et al. Gynecomastia and breast pain induced by adjuvant therapy with bicalutamide after radical prostatectomy in patients with prostate cancer: the role of tamoxifen and radiotherapy. *J Urol* 2005; 174:2197.
95. Perdona, S, Autorino, R, De Placido, S, et al. Efficacy of tamoxifen and radiotherapy for prevention and treatment of gynecomastia and breast pain caused by bicalutamide in prostate cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005; 6:295.
96. Boccardo, F, Rubagotti, A, Battaglia, M, et al. Evaluation of tamoxifen and anastrozole in the prevention of gynecomastia and breast pain induced by bicalutamide monotherapy of prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:808.
97. Fradet, Y, Egerdie, B, Andersen, M, et al. Tamoxifen as prophylaxis for prevention of gynecomastia and breast pain associated with bicalutamide 150 mg monotherapy in patients with prostate cancer: a randomised, placebo-controlled, dose-response study. *Eur Urol* 2007; 52:106.