

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

**PÜBERTAL JİNEKOMASTİ OLGULARINDA
PLAZMA KİSSPEPTİN DÜZEYİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Mustafa Arif ALUÇLU**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Yaşar ŞEN**

**ELAZIĞ
2011**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Erdal YILMAZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Doç. Dr. Yaşar ŞEN

Danışman

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Erdal YILMAZ

Prof. Dr. A. Denizmen AYGÜN

Prof. Dr. Kutbeddin DEMİRDAĞ

Doç. Dr. Saadet AKARSU

Doç. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

İTHAF

Bu tez; hastaları için uykusuz kalan, yorgun olmasına karşın hasta ve hasta sahiplerine halen güler yüzlü kalabilen, her türlü alt yapı eksikliği ve olanaksızlıklara rağmen elinden gelenin en iyisini yapabilmeye çalışan, kendi sağlığından daha çok hastalarının sağlığını düşünen, hastasının ve devletin menfaatleri için hayatını bile risk altına alan tüm onurlu doktorlara ithaf edilmiştir.

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında asistanlığım süresince tecrübe ve fikirlerinden yararlandığım, yetişmemde emeği olan, eğitimime katkıları bulunan başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Erdal YILMAZ'a, tezimin her aşamasında desteğini ve yardımını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Yaşar ŞEN'e, bölüm hocalarım olan Prof. Dr. A. Denizmen AYGÜN'e, Doç. Dr. Saadet AKARSU'ya, Doç. Dr. Yaşar DOĞAN'a, Doç. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE'ye, Doç. Dr. Mehmet KILIÇ'a, uzmanlık eğitimimde katkıları olan Prof. Dr. Nimet KABAKUŞ'a ve Doç. Dr. Erdal TAŞKIN'a, örneklerin çalışılmasındaki katkılarından dolayı Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Bilal ÜSTÜNDAĞ'a, asistanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma ve yardımcı sağlık personelimize ve tüm hayatım boyunca bana destek olan aileme teşekkür ederim.

FÜBAP Proje No:1967

FÜBAP tarafından desteklenmiştir

ÖZET

Pübertal jinekomasti, erkeklerde meme bezinin tek ya da iki taraflı olabilen iyi huylu proliferasyondur. Jinekomasti gelişiminin östrojen ve androjenler arasındaki dengesizliğe bağlı olduğu düşünülmektedir.

Kisspeptin, 145 aminoasitli bir peptid olup hipotalamus-hipofiz-gonad ekseninin önemli düzenleyicisidir. Kisspeptinin GPR54 reseptörüne bağlanması sonucunda fosfolipaz-C aktive olmakta, bunun sonucunda GnRH nöronlarından gonadotropin salınımı gerçekleşmektedir.

Günümüze kadar pübertal jinekomastinin patogenezi tam olarak ortaya konulamamıştır. Pübertenin başlatılmasında kisspeptinin önemli rolü olduğu bilinmektedir. Pübertal jinekomasti ise pübertenin erken evresinde ortaya çıktığına göre kisspeptinin jinekomasti patogenezi içinde olası bir rolü bulunabilir. Çalışmanın amacı kisspeptin ile jinekomasti arasında bir ilişkinin olup olmadığı ortaya koymaktır.

Çalışma Fırat Üniversitesi Hastanesi Çocuk Endokrin Bilim Dalı'na başvuran ve pübertal jinekomasti tanısı konulan, 9–18 yaşları arasındaki 40 erkek çocukta yapıldı. Yaşları benzer 30 sağlıklı erkek adölesandan kontrol grubu oluşturuldu. Katılımcılardan sabah aç karnına uygun koşullarda alınan serumlardan kisspeptin düzeyleri ELİZA yöntemiyle çalışıldı.

Pübertal jinekomasti ve kontrol grupları arasında antropometrik ölçümler, püberte evreleri, serum gonadotropin ve östradiol düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Buna karşın pübertal jinekomasti grubunda kontrol grubuna göre hem kisspeptin (0.77 ng/mL, 0.54 ng/mL, $p<0.05$) hem de testosteron düzeyleri (253.9 ng/dL, 117.9 ng/dL, $p<0.001$) anlamlı derecede yüksek idi.

Sonuç olarak kisspeptin düzeyinin pübertal jinekomastili olgularda daha yüksek olması kisspeptinin jinekomasti gelişiminde önemli bir rol oynadığına işaret etmektedir.

Anahtar kelimeler: Jinekomasti, kisspeptin, püberte

ABSTRACT

PLASMA KISSPEPTIN LEVELS IN PUBERTAL GYNECOMASTIA CASES

Gynecomastia is a benign proliferation of the mammary gland in males which might be unilateral or bilateral. It has been thought that the development of gynecomastia is due to the imbalance of between estrogens and androgens.

Kisspeptin is a polypeptide that consisting 145 aminoacids and has an important role in regulation of the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis. Binding of kisspeptin to GPR54 receptor results to activating of phospholipase-C and as a result of this, gonadotropins are released from the GnRH neurons.

The pathogenesis of pubertal gynecomastia has not be shown exactly until today. The role of kisspeptin in puberty is known. Because of pubertal gynecomastia occurs in the early stages of puberty, there can be a role of kisspeptin in the development of gynecomastia. The target of this study is to reveal a relationship between kisspeptin and gynecomastia.

This study is performed on 40 boys who are between 9-18 years old and referred to Firat University Medicine School Department of Pediatrics Endocrinology and diagnosed as gynecomastia. Control group is formed from 30 healthy adolescent boys who are in same ages. The plasma kisspeptin levels are studied from the serums of participants that are taken in appropriate conditions at the morning on an empty stomach. The plasma kisspeptin level of participants is studied by the ELISA method.

Significant difference has not been found between anthropometric quantitatives, puberty stages, plasma gonadotropin and estrogen levels ($p>0.05$). Plasma kisspeptin (0,77 ve 0,54 ng/mL, $p<0,05$) and testosterone (253.9 ng/dL, 117.9 ng/dL, $p<0.001$) levels were significantly higher in pubertal gynecomastia group more than control group.

At the result higher levels of kisspeptin in pubertal gynecomastia group support that kisspeptin has an important role in development of pubertal gynecomastia.

Key words: Gynecomastia, kisspeptin, puberty

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
BAŞLIK	i
ONAY	ii
İTHAF	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	viii
RESİM ve ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1. Jinekomasti	1
1.1. Pübertal Jinekomasti Tanımlaması ve Genel Bilgiler	1
1.2. Pübertal Jinekomasti Patogenezi	3
1.3. Pübertal Jinekomasti Tanısı	4
1.4. Pübertal Jinekomasti Tedavisi	7
2. Erkeklerde Püberte	7
3. Kisspeptin	9
3.1. Öpücük Çikolata: Kisspeptin	9
3.2. Gonadotropin Salgılatıcı Hormon ve Kisspeptin	10
2. GEREÇ VE YÖNTEM	14
2.1. Hasta ve Kontrol Grubu	14
2.2. Örneklerin Toplanması ve Çalışılması	14
2.3. İstatistiksel Analizler	15
3. BULGULAR	16
4. TARTIŞMA	20
5. SONUÇLAR	23
6. KAYNAKLAR	24
7. EKLER	30
8. ÖZGEÇMİŞ	34

TABLO LİSTESİ

	SAYFA
Tablo 1. Jinekomasti nedenleri	5
Tablo 2. Pübertal ve patolojik jinekomastilerin ayırıcı tanısı	6
Tablo 3. Erkeklerde pubik kıllanmanın Tanner evreleri	8
Tablo 4. Jinekomasti ve kontrol grubunda antropometrik ölçümler	16
Tablo 5. Jinekomasti ve kontrol grubunda fizik muayene bulguları	16
Tablo 6. Meme ve pubik evre yüzdeleri	17
Tablo 7. Jinekomasti ve kontrol grubunda hormon düzeyleri	18
Tablo 8. Jinekomastili grupta Spearman's rho korelasyon test sonuçları	19

RESİM ve ŞEKİL LİSTESİ

	SAYFA
Resim 1. Jinekomastili çocuk	2
Resim 2. Lipomastili çocuk	2
Şekil 1. Meme gelişiminin Tanner evreleri	6
Şekil 2. Erkekke hipotalamus-hipofiz-gonad ekseni	8
Şekil 3. Kisspeptin öncüsünden aktif kisspeptin formlarının oluşumu	10
Şekil 4. Kisspeptinin hipotalamus-hipofiz-gonad ekseni üzerine etkisi	11

KISALTMALAR LİSTESİ

E₂	: Estradiol (Östradiol)
FSH	: Follicule stimulating hormone (Folikül uyarıcı hormon)
GnRh	: Gonadotropin-Releasing hormon (Gonadotropin salgılatıcı hormon)
HHG	: Hipotalamus-hipofiz-gonad
KG	: Kontrol grubu
LH	: Luteinizing hormone (Lüteinizan hormon)
PJ	: Pübertal jinekomasti
PJG	: Pübertal jinekomasti grubu
SHBG	: Seks hormon bağlayıcı globülin
T	: Total testosteron
USG	: Ültrasonografi
VKİ	: Vücut kitle indeksi

1. GİRİŞ

1. Jinekomasti

1.1. Pübertal Jinekomasti Tanımlaması ve Genel Bilgiler

Jinekomasti, erkekte meme dokusunun tek veya çift taraflı palpe edilmesi olarak tanımlanır (1). Yunanca “jine” (kadın) ve “mastia” (meme) sözcüklerinden köken almakta ve “kadın gibi göğüslere sahip olmak” anlamına gelmektedir. Jinekomasti glandüler meme dokusunun proliferasyonu ile karakterize bir durumdur. Klinik olarak jinekomasti demek için glandüler meme dokusu çapının 0,5 cm’yi geçmesi gerekmektedir (2).

Jinekomasti yaşamın üç ayrı zaman aralığında; yenidoğan, püberte ve yaşlılık döneminde sıklıkla izlenebilmektedir. Bu dönemler içerisinde ise en sık püberte döneminde görülmektedir (2).

Erkeklerde ve kadınlarda rüdimenter meme dokusunun hormonlara yanıtı bakımından bir farklılık yoktur. Bununla birlikte meme dokusundaki gelişme cinsel farklılaşmanın bir belirtisidir. Bu nedenle kadınlarda meme dokusunun görünür hale gelmesi pübertenin bir bulgusu olarak kabul edilirken, erkeklerde ise bir bozukluk olarak kabul edilmektedir (3).

Püberte döneminde görülen jinekomastiye pübertal jinekomasti (PJ) veya fizyolojik jinekomasti denilmekte ve püberte dönemindeki erkeklerin %70’inde saptanmaktadır (4).

Jinekomasti çoğunlukla ergenlik gelişmesi hızlı olan çocuklarda görülmektedir. Başlangıçta memede geçici bir duyarlılık ve kızlardaki yumru safhasını (evre II) andıran göğüs büyümesi söz konusudur. Meme büyümesi genellikle bilateral, bazen de tek taraflı olabilmektedir. İlâveten memede hafif veya belirgin subareolar hiperplaziye rastlanmaktadır. Pübertal jinekomastide glandüler dokunun çapı genellikle 4 cm’den ufaktır (5).

Vakaların çoğunda jinekomasti birkaç ayda tedavi olmadan kendiliğinden kaybolabilmekte fakat bazen 2 yıldan daha uzun sürebilmektedir. Eğer disk boyutu ≥ 5 cm ve meme evresi kızlardaki Tanner III-IV düzeylerinde ise bu durum “pübertal makrojinekomasti” olarak adlandırılmaktadır, işte böyle olgularda medikal bazen de cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır (5-7).

Jinekomasti genellikle lipomasti ile karıştırılmaktadır. Lipomastide memedeki yağ dokusu artmakta ve bu durum psödojinekomasti olarak bilinmektedir (Resim 1 ve 2). Jinekomastide en önemli muayene yöntemi palpasyonla meme dokusundaki diskin hissedilmesidir. Disk palpe edilirse gerçek jinekomasti, ele gelmezse lipomasti olarak yorumlanmalıdır (7, 8).



Resim 1. Jinekomastili çocuk (Takipli hastalarımızdan)



Resim 2. Lipomastili çocuk (Takipli hastalarımızdan)

1.2. Pübertal Jinekomasti Patogenezi

Kızlarda meme gelişiminde esas rolü östrojen oynamaktadır. Ancak PJ'li olgularda fizyopatolojik durum tam olarak bilinmemektedir. Öne sürülen nedenlerden biri östrojen düzeyindeki artıştır. Ancak PJ'li olguların çoğunda östrojen fazlalığı gösterilememiştir (9). Diğer bir görüş ise östrojen/androjen oranındaki östrojen lehine olan artıştır. Bu artışın özellikle ergenlik çağındaki erkek çocuklarda meme hipertrofinin henüz başladığı ancak testosteron düzeylerinin tam olarak artmadığı dönemde önemli bir rol oynadığı ifade edilmektedir (10). Fakat bunun da PJ patogenezi tek başına açıklamada yeterli olmadığı bilinmektedir. Diğer bir görüş ise pübertede artan androjenlerin periferik dokularda östrojene aromatisasyonu sonucu jinekomasti oluşturmaktadır (10). Bir diğer görüş ise meme dokusunun anormal bir şekilde östrojene lokal duyarlılığının artmasıdır.

Jinekomasti hipogonadotropik hipogonadizmde nadir, gonadotropin düzeylerinin yüksek olduğu sendromlarda ise sık bir bulgudur (1). Hipergonadotropik hipogonadizmde artmış gonadotropin düzeylerinin testiste göreceli bir östrojen artışına ve salgılanmasına neden olduğu sanılmaktadır (1).

Gecikmiş püberte olgularında jinekomasti görülme sıklığı değişmektedir. Örneğin 3-beta hidroksisteroid dehidrogenaz ve 17-beta hidroksisteroid dehidrogenaz enzim eksikliklerinin olduğu testosteron sentez kusurlarında, ayrıca Klinefelter sendromunda jinekomasti oldukça sıktır (11). Bunların dışında 11-beta hidroksilaz enzim eksikliğine bağlı doğumsal adrenal hiperplazide; adrenal androjenlerinin periferde aromatisasyonu sonucu östrojen ve östrojen/androjen arasında rölatif bir artış sonucu jinekomasti ortaya çıkmaktadır (12).

Tiroid bezinin fonksiyon bozuklukları jinekomastiye sebep olabilmektedir. Hipertiroidide proteine bağlı androjen artmakta, buna karşın serbest testosteron düzeyi azalmakta ve böylece östrojen/androjen oranı değişerek jinekomasti oluşabilmektedir (13, 14). Hipotiroidide mekanizma tam açık değildir. Ancak östrojen metabolizmasındaki yavaşlama ve testosteron düzeylerindeki düşmeye bağlı jinekomasti geliştiği düşünülmektedir (15).

Bazı karaciğer hastalıkları ve uzun süreli açlık hallerinde jinekomasti gelişebilmektedir. Burada androstenedionun hepatik klirensinde azalmasının ve periferde östrojene aromatisasyonunun rol oynadığı bilinmektedir (16).

Periferik aromataz artışı C19 steroidlerinin periferde östrojene dönüşümlerine sebep olmakta bu da otozomal dominant veya X'e bağlı ailevi jinekomastiye sebep olmaktadır (17).

Kızlarda galaktore görülebilmektedir. Ancak erkeklerde jinekomastiye galaktore eşlik ediyorsa, bu durumda prolaktinoma ve diğer maligniteler düşünülmelidir (18).

Östrojen içerikli veya endojen östrojen oluşumunu artırıcı, testosteron sentezini inhibe edici veyahut ta bilinmeyen etkileriyle bazı ilaçlar jinekomastiye neden olabilmektedir (19).

Jinekomastide patofizyoloji açık olmayıp pek çok neden jinekomastiye yol açabilir (Tablo 1) (20).

1.3. Pübertal Jinekomasti Tanısı

Olguların birçoğuna öykü ve fizik muayene ile tanı konulabilmektedir. Nadiren ileri tetkik gerekebilmektedir. Tanısal yaklaşımın ilk basamağı olan öyküde jinekomastinin başlama zamanı, süresi, ilerleme hızı, geçirdiği hastalıklar, aile öyküsü ve kullanılan ilaçlar sorulmalıdır. Sistemik muayenede vücut ağırlığı, somatik gelişim, sistemik bir hastalığa ait bulgular dikkatle denetlenmeli, sekonder cinsel özellikler, testis hacmi ve meme büyümesi de aynen kız çocuklarında olduğu gibi Tanner evrelemesine göre evrelendirilmelidir (Şekil 1) (21).

Meme muayenesi yaparken başparmakla işaret parmağı arasında meme dokusu, meme başı hizasında ve areolar bölgede hafifçe ovalanmalıdır. Jinekomastide meme glandüler dokusu meme başı merkez olacak şekilde, areola altında, deri ve derialtı dokulara yapışmayan ve serbestçe hareket edebilen karakterde ele gelmektedir. Muayene esnasında sert, lastik kıvamında, hareketli disk benzeri bir tepecik palpe edilirse gerçek jinekomasti, disk palpe edilmezse lipomasti olarak kabul edilir.

Pübertal jinekomasti zaman zaman patolojik jinekomasti ile karıştırılabilmektedir. Ancak bazı özellikler bu iki durumu birbirinden ayırt etmede klinisyenlere yeterince yardımcı olabilir (Tablo 2) (7).

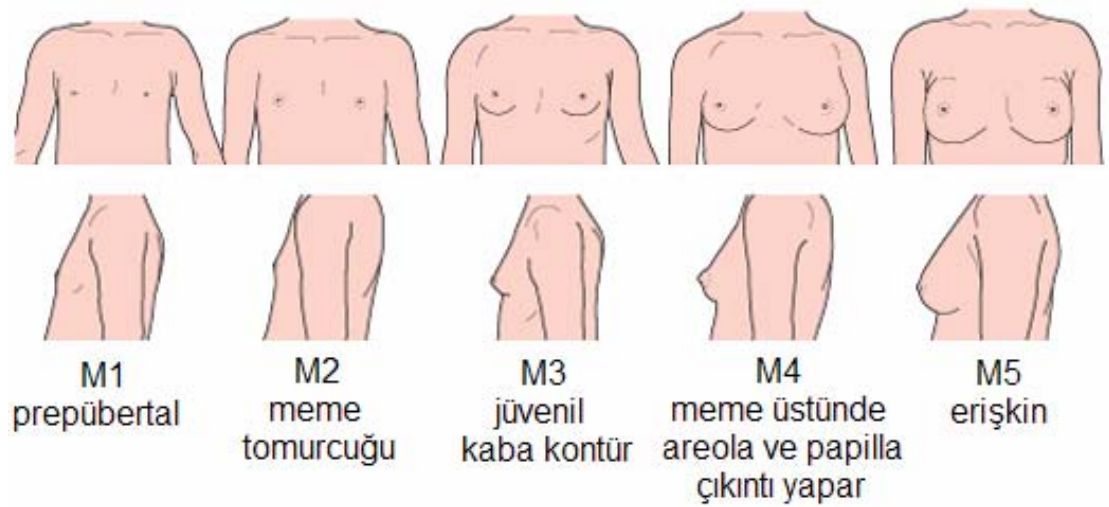
Tablo 1. Jinekomasti nedenleri

-
- Fizyolojik jinekomasti
 - Yenidoğan döneminde
 - Ergenlik döneminde
 - Yaşlılık döneminde
 - Patolojik jinekomasti
 - Testosteron eksikliği
 - Doğumsal anorşi
 - Klinefelter sendromu
 - Testosteron sentez kusurları
 - Androjen direnci
 - Sekonder testis yetersizliği
(travma, kastrasyon, viral orşit, nörolojik ve granüloamatöz hastalıklar)
 - Artmış östrojen yapımı
 - Testisten östrojen salgılanmasındaki artış
 - Testis tümörleri
 - Gerçek hermafroditizm
 - Periferik aromataz için sübstrat artışı
 - Adrenal hastalıklar
 - Karaciğer hastalığı
 - Açlık
 - Tirotoksikoz
 - Periferik aromataz artışı (ailevi jinekomasti)
 - İlaçlar
 - Hormonlar: Östrojenler, anabolik steroidler, gonadotropinler, klomifen
 - Testosteron antagonistleri: Ketokonazol, spironolakton, simetidin
 - Sitotoksik ilaçlar: Busulfan, metotreksat, prokarbazin, siklofostamid, klorambusil, vinkristin, D-penisilamin
 - Antitüberküloz ilaçlar: İzonyazid, etiyonamid
 - Kardiyovasküler ilaçlar: Dijital, metildopa, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, kalsiyum kanal blokörleri, amiyodaron
 - Psikotik ilaçlar: Trisiklik antidepresanlar, diyazepam, haloperidol, fenotiyazin
 - Uyarıcılar: Marihuana (esrar), eroin, amfetamin, alkol
 - Prolaktinoma
 - İdiyopatik
-

Tablo 2. Pübertal ve patolojik jinekomastilerin ayırıcı tanısı

Özellik	Pübertal Jinekomasti	Patolojik Jinekomasti
Başlangıç	10-18 yaş	<10 yaş
İlaç öyküsü	Yok	Var
Aile öyküsü	Geçici tipte	Sürekli tipte
Kronik hastalık	Yok	Var
Genital hastalık	Yok	Orşit, testis travması, kriptorşidizm
Püberte başlangıcı	Jinekomastiden önce	Jinekomastiden sonra
Fizik inceleme	Normal, sağlıklı	Malnütrisyon, hipertiroidizm
Testisler	II-IV evrede	Testisler ufak ve asimetric
Memedeki kitle	Meme başı altında	Sert ve asimetric, bölgesel LAP

Jinekomasti tanısı konulan olgularda ayırıcı tanı için bir takım tetkikler yapılmaktadır. Bunlar arasında serum hormon analizleri olarak folikül uyarıcı hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH), östradiol (E₂), total testosteron (T), serbest testosteron, seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG), dihidroepiandrosteron sülfat, prolaktin, insan koryonik gonadotropin, tiroid uyarıcı hormon, total tetraiyodotironin, serbest tetraiyodotironin yer almaktadır. Bazı olgularda ise alfa-föto protein, karsinoembriyonik antijen, meme ultrasonografisi (USG), adrenal USG, testis USG, karyotip incelemelesi, kafa grafisi, bilgisayarlı beyin tomografisi ve kraniyal manyetik görüntülemeye ihtiyaç duyulabilir (2).



Şekil 1. Meme gelişiminin Tanner evreleri

1.4. Pübertal Jinekomasti Tedavisi

Jinekomastide tedavi etiyolojiye yöneliktir. Pübertal jinekomastili çocuğa bu durumun geçici olduğu anlatılmalıdır. Ancak psişik sorunlara neden olan ve uzayan vakalarda tedavi gerekebilir. Yakın zamana kadar bu vakalarda tek seçenek cerrahi rezeksiyonken, son yıllarda çeşitli tıbbi tedaviler ön plana geçmiştir (1). Pübertal jinekomastinin medikal tedavisinde kullanılan antiöstrojenler (tamoksifen) ve danazol (zayıf androjen) ile değışken sonuçlar bildirilmiştir (22-24). Aromataz inhibitörü testolakton veya anastrozol için de benzer sonuçlar geçerlidir. Ancak danazolun yan etkileri tedavi seçiminde hatırdta tutulmalıdır. (22-24).

2. Erkeklerde Püberte

Püberte fiziksel, ruhsal, sosyal ve hormonal olarak çocukluk çağından yetişkinliğe geçiş dönemidir. Erkeklerde pübertal değışiklikler genellikle kemik yaşı 11 olduğunda ortaya çıkmaktadır. Pübertede oluşan fiziksel değışiklikler; ikincil cinsel özelliklerin belirginleşmesi, vücut yağ dağılımının değışimi, iskelet gelişiminde hızlanma ve spermatogenezin başlamasını içermektedir (1).

Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), 10 aminoasidden oluşan peptid yapısında bir hormon olup hipotalamustan hipofize epizodik boluslar halinde salgılanmaktadır. Görevi hipofiz bezinden gonadotropinlerin (folikül uyarıcı hormon ve lüteinizan hormon) salınımını sağlamaktır. Lüteinizan hormon ise testislerde Leydig hücrelerinden testosteron sentezini başlatır. Dolaşıma verilen testosteron SHBG'ye bağlanmakta, etki edeceği hücelere geldiğinde ise SHBG'den ayrılarak hücre içine difüze olduktan sonra ya 5 alfa redüktaz enzimi ile dihidrotestosterona dönüştürülerek ya da doğrudan etkisini göstermektedir. Testosteronun bir kısmı ise aromataz enzimi ile östrojene dönüştürülmektedir. Erkeklerde FSH testislerde Sertoli hücrelerini etkileyerek sperm sentezi üzerine etkili olmaktadır. Testosteron negatif geri denetim mekanizması ile GnRH salınımını denetlemektedir. Sertoli hücrelerinden salgılanan bir protein olan inhibin ise FSH salınımı üzerine inhibitör etki gösterir (Şekil 2) (25).

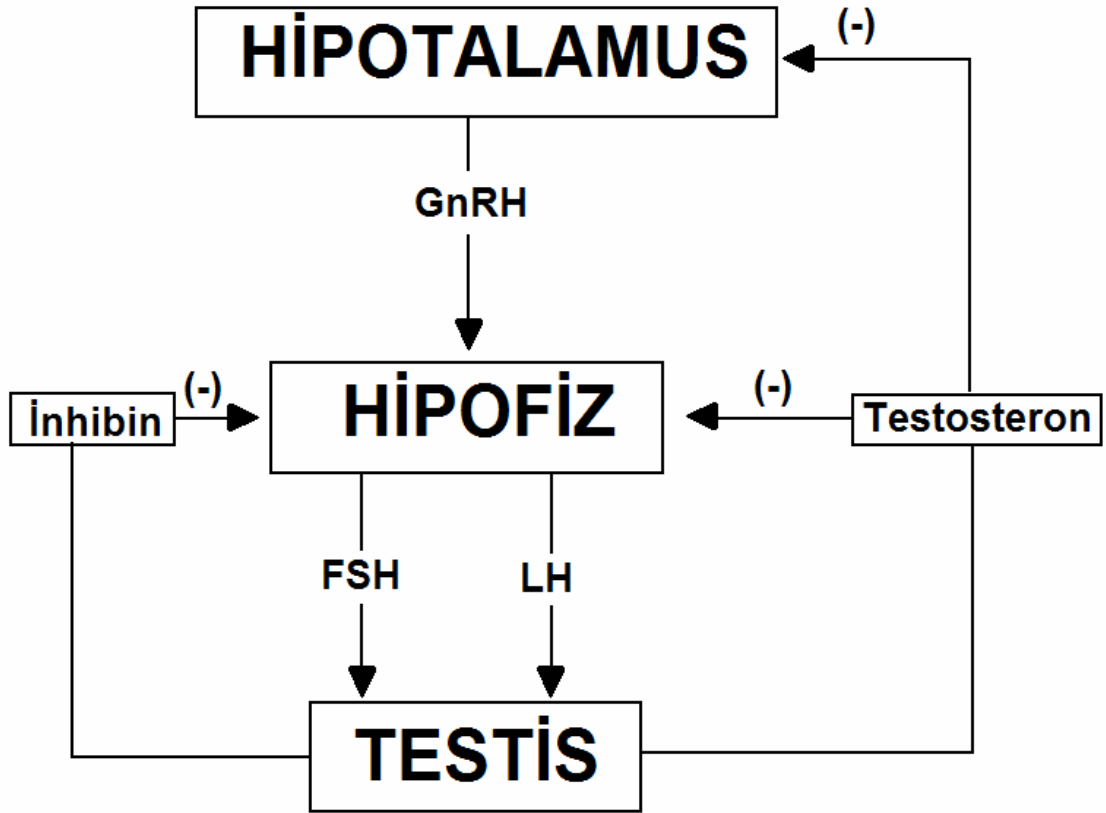
Erkek çocuklarda pübertenin ilk belirtisi testis hacminin artmasıdır (26). Testis hacimleri Prader orşidometresi ile ölçülmektedir. Prader orşidometresi boyutları 1 mL'den 25 mL'ye artan 12 adet tahta veya plastik tespih taneciğinden oluşur. Testis hacimleri 4 mL ve üzerindeyse pübertenin başlamış olduğu kabul

edilir. Testis hacimleri Tanner'e göre prepübertal evre 1'de < 4 mL, evre 2 pübertede 4-9 mL, evre 3 pübertede 10-14 mL, evre 4 pübertede 15-19 mL ve evre 5 pübertede >20 mL'dir (25).

Erkeklerde pubik kıllanma genital gelişimle yakın zamanlı başlamakta ve Tanner'e göre evrenmektedir (Tablo 3) (25).

Tablo 3. Erkeklerde pubik kıllanmanın Tanner evreleri

P1:	Prepübertal, pubik kıllanma yok
P2:	Uzunlamasına büyüyen, seyrek, hafif pigmente, düz veya hafif kıvrımlı, penis tabanı çevresinde yerleşimli ince tüyler vardır
P3:	Kıllar oldukça koyu, kalın ve daha kıvrıktır. Pubisin birleşme yerlerine seyrek olarak yayılmıştır
P4:	Kıllar erişkin tiptedir ama daha az yer kaplar
P5:	Erişkin



Şekil 2. Erkeklerde hipotalamus-hipofiz-gonad eksenini

3. Kisspeptin

3.1. Öpücük Çikolata: Kisspeptin

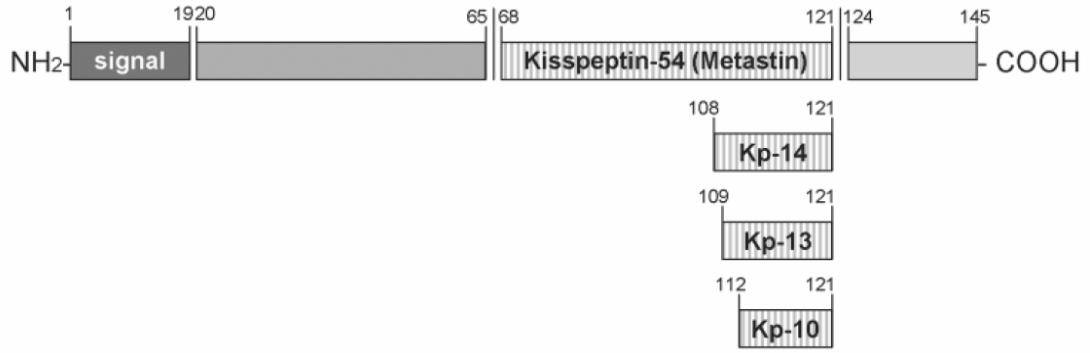
Lee ve arkadaşları 1996'da melanom tümör metastazlarında KiSS-1 genini rapor etmişlerdir (27, 28). West ve arkadaşları ise 1998'de KiSS-1 geninin kromozomal lokalizasyonunu bulmuşlardır (29). Kisspeptin/GPR54 sisteminin fonksiyonları, keşfinden birkaç yıl sonra daha iyi anlaşılmıştır. Sistemin ilk elemanı, KiSS-1 geni olarak tanımlanmıştır. Ancak 2001 yılına kadar kisspeptinin yan ürünleri ortaya konulamamıştır (27-29).

Amerika Birleşik Devletleri'nin Pensilvanya eyaletinin Hershey kentinde GPR54 hormonu ve hormonu kodlayan KiSS-1 geni keşfedilince şehrin en meşhur ürünü olan Hershey Kiss (öpücük) çikolatası adından esinlenerek "kisspeptin" olarak adlandırılmıştır. "Kiss" kelimesindeki "ss" takısı "suppressor sequence" meme kanseri ve melanomdaki süpresör diziyi ifade etmektedir (30).

Bilim adamları 2003 yılında kisspeptin hormonunun eksikliğinde hayvanların cinsel olgunluğa ulaşamadığını keşfettikten sonra, kisspeptinin hayvanlarda ve insanlarda pubertenin başlangıcında çok önemli rol oynadığını ortaya koymuşlardır (30).

Galanin reseptörleriyle tanımlanan G proteinlerinden birisi olan ve 1999'da ilk kez ratta keşfedilen GPR54 (*AXOR12* veya *hot7t175*) beyin, hipotalamus, limbik sistem, hipofiz bezi, spinal kord, plasenta, pankreas, kalp, kas, böbrek, karaciğer, bağırsak, timüs ve akciğerde gösterilmiştir. 2001'de dört bağımsız araştırma grubu KiSS-1 geninin ürünü olan GPR54 için yüksek afiniteli peptidi keşfetmiş ve bu peptide meme kanseri ve melanomanın metastazını baskıladığı için *metastin* (*kisspeptin-54*) adını vermişlerdir (31).

Daha sonraları kisspeptin-54'ün daha kısa formlarının da olduğu saptanmış ve bunların hepsine birden *kisspeptinler* denilmiştir. KiSS-1 geninin kodladığı ortak prekürsöre prepro-kisspeptin denir. KiSS-1 proteini 145 aminoasitli bir peptiddir. 19 aminoasitli sinyal proteini içerir. 54 aminoasitli santral bölgesi vardır. Arg-Phe-NH₂ C-terminal sekans karakteristiği olan kisspeptin C-terminal fragmanlarına göre kisspeptin-54, 14, 13 ve 10 olarak adlandırılmaktadır (Şekil 3). Bu fragmanların hepsi GPR54'e bağlanarak etkisini göstermektedir (32-33).



Şekil 3: Kisspeptin öncüsünden aktif kisspeptin formlarının oluşumu

3.2. Gonadotropin Salgılatıcı Hormon ve Kisspeptin

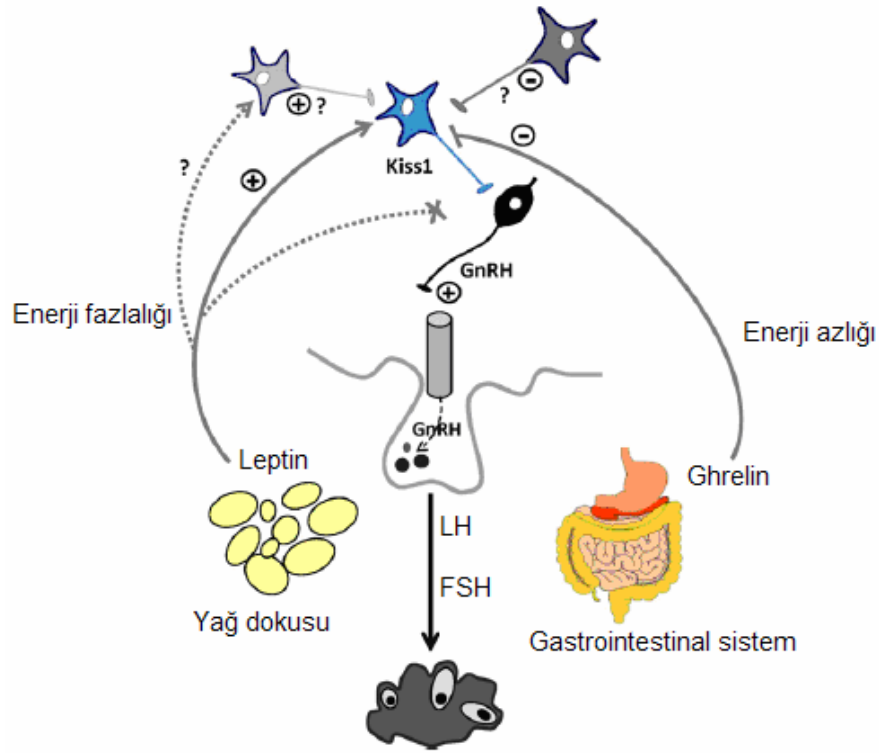
Kisspeptin üreten nöronların GnRH ve LH için potansiyel salgılatıcı oldukları bilinmektedir. Gonad hormonları negatif geri denetim mekanizması ile GnRH salınımını denetlediğinden, GnRH analogları prostat kanseri, meme kanseri, over kanseri, endometriyozis, uterus fibroidleri, püberta prekoks ve infertilite tedavisinde kullanılmaktadır (34).

Kisspeptin/GPR54 eksikliği olan farelerin dolaşımında gonadotropin konsantrasyonlarının düşük, infertilitenin ve anormal cinsiyet gelişiminin daha sık olduğu gösterilmiştir (35). İnsanlarda da GPR54 mutasyonlarının hipogonadotropik hipogonadizme sebep olduğu bilinmektedir (36).

Hayvan modellerinde kisspeptinin santral veya periferik verilmesinin hipotalamus-hipofiz-gonad (HHG) eksenini uyardığı ortaya konulmuştur (35). Prepubertal ve erişkin kemirgenlerde kisspeptin-10 veya kisspeptin-54'ün intraserebroventriküler enjeksiyonunun hem erkek hem dişide dolaşımdaki lüteinizan hormon ve folikül uyarıcı hormon konsantrasyonlarını artırdığı (Şekil 4), GnRH antagonistlerinin ise kisspeptinin LH, FSH üzerine olan santral ve periferik etkilerini bloke ettiği gösterilmiştir (35).

Navarro ve ark. (36) kisspeptin-10'u fareye intraserebroventriküler enjekte ederek uzun süreli stimulan etkisini ilk kez rat modelinde göstermişlerdir.

Thompson ve ark. (37) kisspeptin-10'u erkek ratlara intravenöz enjekte ederek intraserebroventriküler enjeksiyon gibi uzun etkili stimülasyonunu göstermişlerdir.



Şekil 4: Kisspeptinin hipotalamus-hipofiz-gonad eksenine etkisi

Shabab ve ark. (38) kisspeptin-10'u agonadal maymunlara santral veya periferik enjeksiyonu ile plazma LH seviyesinde sadece geçici bir artış göstermişlerdir.

Han ve ark. (39) erkek ve dişi farelerde kisspeptin ve reseptörünün rolünü incelemişlerdir. Pubertal periyod süresince kisspeptin aktivasyonunun GnRH'ı anlamlı artırdığı gösterilmiş ve GnRH nöronları için esas aktivatörün kisspeptin olduğu belirtilmiştir.

Kinoshita ve ark. (40) çalışmalarında kisspeptin 54'ün ratlarda intraserebroventriküler enjeksiyonunun LH salınımında daha potent stimulan olduğunu göstermişler.

Thompson ve ark. (41) periferik olarak intravenöz enjekte edilen kisspeptin 54'ün, kisspeptin-10 ve kisspeptin-14'e göre daha potent olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da kisspeptin-54 kullanıldı.

Pheng ve ark. (42) kisspeptin-54 ile C-terminal dekapeptid fragman kisspeptin-10'u, santral veya periferik yolla erkek farelere enjekte ederek etkilerini göstermişler. O çalışmada düşük (0,1 nmol) dozda intraserebroventriküler enjekte

edildiğinde plazma LH seviyesini arttığı, ancak intraserebroventriküler verilen kisspeptin-10'un LH seviyesini artırmadığı, dozu 10 kat fazla (1 nmol) verildiğinde ise kisspeptin-10'un da LH seviyesini artırdığı, ancak intraserebroventriküler enjeksiyon kadar artırmadığı gözlenmiştir. Sonuçta LH salınım aktivitesindeki farklılığın peptidlerin degradasyonu ile olabileceğini ve C-terminal dekapeptidden ziyade aktif alanın kisspeptin 54'te olduğu ileri sürülmüştür.

Dhillon ve ark. (43) sağlıklı bireylere intravenöz kisspeptin uyguladıklarında herhangi bir yan etkiye rastlamamışlar ancak LH, FSH ve testosteron seviyelerinde ise anlamlı bir artış görmeleri üzerine, kisspeptinin HHG eksenini üzerindeki rolünün perçinleştiğini ifade etmişlerdir.

Funes ve ark. (44) GPR54 geni disrupsiyonu yapılan farelerde üreme organlarında belirgin küçülme göstermişler. Erkek ve dişi farelerin üreme organları dışında beyin, medulla spinalis, tiroid bezi, lenf nodları, pankreas ve mide gibi organlarda ise herhangi bir bozukluğa rastlamamışlar. Ayrıca dişi farelerde gecikmiş menarş ve parsiyel meme gelişimi, erkek farelerde ise küçük testis ve penis saptanmıştır. Üreme sistemi ve memenin etkilenmesi pübertal jinekoma patogeneğinde kisspeptinin önemli bir rol oynayabileceğine işaret etmektedir.

Plant ve Ramaswamy (45) çalışmalarında Rhesus maymununda püberte öncesi dönemde her saat bir dakika 2 mikrogram kisspeptin-10'u intravenöz infüzyonu pülsatil uygulayarak, GnRH'nin endojen indirekt göstergesi olan LH sekresyonunu arttırarak idiyopatik püberta prekoksya neden olduklarını rapor etmişlerdir. Hipotalamustan pülsatil salgılanan GnRH'nin (46-47) püberteye kadar duraksayıp, püberte ile birlikte pülsatil salınmaya başladığı bilinmektedir. Bu çalışmada maymunda püberte oluşmamışken, kisspeptinin pülsatil verilmesiyle doğal GnRH salınımına benzer LH salınımının artması ve sonuçta erken pübertenin ortaya çıkması, püberte üzerinde kisspeptinin en önemli faktör olduğunu göstermektedir.

Meczekalski ve ark. (48) GnRH analogları ve antagonistleri gibi kisspeptin/GPR54 sisteminin de agonist ve antagonistlerinin farklı terapötik etkileri olabileceğini, örneğin GPR54 agonistlerinin gecikmiş pübertede püberteyi başlatabileceğini ve anovulatuvar kadınlarda ovülasyon indüksiyonu için kullanılabileceğini, GPR54 antagonistlerinin ise gonadotropin bağımlı püberta prekoksya faydalı olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Castellano ve ark. (49) pübertenin başlangıcında, gonadotropik eksenin vücut enerji depolarıyla ilişkisinin kritik olduğu ve negatif enerji dengesinin üreme ekseninde doğrudan hipotalamik KiSS-1 sistemini hedef alabileceği hipoteziyle prepübertal farelerde kısa süreli açlık oluşturmuşlar ve sonuçta hipotalamustaki KiSS-1'de azalma ve reseptörü olan GPR54'de artış saptamışlardır.

Elektrofizyolojik çalışmalar kisspeptinin eksitator rolünün, GnRH nöronları üzerinde potasyum kanallarını kapatmak, selektif olmayan katyon kanallarını açmak ve böylece GnRH nöronları depolarize etmek suretiyle gerçekleştirdiğini ortaya koymuştur (50-51). Sentetik GPR54 antagonisti verildiğinde ise GnRH salınımının durduğu, kisspeptin uygulamasına rağmen LH salınımının azaldığı gösterilmiştir (52). Kisspeptinin koyun, rat, fare gibi hayvanlara ve insanlara verilmesiyle de benzer sonuç ortaya çıktığı ispat edilmiştir (30). Ayrıca gonadotropin salgılatıcı hormon üzerinde eksitator olarak rol oynayan kisspeptinin invitro çalışmalarda GPR54 sistemindeki mutasyonla kazandığı aktivasyonun intrasellüler sinyal artımına yol açarak santral erken püberteye neden olduğu kanıtlanmıştır (53).

Roseweir ve ark. (35) hayvanlarda yaptıkları çalışmada peptid 234 adı verilen kisspeptin antagonistinin kisspeptin ve GnRH seviyelerini azalttığını rapor etmişlerdir.

Kisspeptinin püberte üzerine olan etkileri ve meme metastazını engelleyici özellikleri iyi bilinmektedir. Ancak kisspeptinin vücudun birçok bölgesinde reseptörü olmasına rağmen meme dokusunda olup olmadığı bilinmemektedir. Pübertal jinekomastinin püberte başladıktan sonra ortaya çıkması, buna rağmen fizyopatolojinin tam olarak ortaya konulamaması, altta yatan başka mekanizmaların olabileceğini düşündürmektedir.

Kisspeptinin meme tümörü metastazını baskıladığına göre meme hücreleri üzerine bir etkisi olduğu görülmektedir. Kisspeptinin pübertenin başlatılmasında çok önemli bir rol oynadığı ve meme metastazını baskıladığı göz önüne alındığında, PJ üzerine doğrudan ya da dolaylı yollardan etki edebileceğini akla getirmektedir. Bu çalışmanın amacı kisspeptin ile pübertal jinekomasti arasında böyle bir ilişkinin var olup olmadığını ortaya koymaktadır. Böyle bir ilişkinin varlığı PJ'nin tanı ve tedavisinde yeni ufuklar açabilir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Hasta ve kontrol grubu

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrinoloji polikliniğine başvuran ve PJ tanısı konulan 9-18 yaşları arasındaki erkek çocuklardan alınan kan örnekleri üzerinde gerçekleştirildi. Çalışmanın ilk aşamasını hastaların seçimi oluşturdu.

Memesinde büyüme şikayeti ile başvuran erkek hastaların ayrıntılı öyküleri alınıp ve fizik muayeneleri yapıldıktan sonra yaş, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi (VKİ), meme evresi, testis hacimleri ve pubik evreleri kaydedildi. Uygun görülenler çalışmaya dahil edildi ve tanısal amaçlı rutin tetkikleri istendi. Olguların meme ve genital gelişimi Tanner'e göre evrelendirildi. Jinekomasti sebebi, neoplazm (feminizan testiküler ve adrenal tümörler), gonad fonksiyon bozukluğu, androjen duyarsızlık sendromu, hiper/hipotiroidi, ilaçlar ve nörofibrom olanlar çalışmaya alınmadı.

Kontrol grubu, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğimize rutin muayene ve tarama amacıyla başvuran, çeşitli nedenlerden dolayı tetkik yapılması planlanan sağlıklı adölesanlardan oluşturuldu. Her olgu ve kontrol grubu için ailelerin ve yaşı uygun olanların yazılı onayları alındı.

Çalışmada 2 grup oluşturuldu:

Grup 1: Hasta grubu (pübertal jinekomastili 40 erkek)

Grup 2: Kontrol grubu (sağlıklı 30 erkek adölesan)

2.2. Örneklerin toplanması ve çalışılması:

Öykü, fizik muayene, laboratuvar bulgularıyla PJ tanısı kesinleşen olguların ve sağlıklı kontrol grubunun venöz kan örnekleri sabah saat 08⁰⁰-09⁰⁰ saatleri arasında, aç karnına 3 mL olacak şekilde Endokrinoloji ve Çocuk Polikliniği'nde alındı. Alınan kanın 1 mL'si hormon seviyesini belirlemek için kullanıldı. Jinekomasti tanısı alan olguların tamamında ayırıcı tanı için Endokrinoloji Polikliniği'nde rutin planlanan FSH, LH, E₂ ve T tetkikleri istenildi. Kontrol grubunun da 3 mL'lik kan örneğinin 1 mL'si de püberteye girip girmediklerini kesinleştirmek amacıyla çalışılması gereken FSH, LH, E₂ ve T düzeyleri için kullanıldı.

Kisspeptin düzeyi için jinekomastili ve kontrol gruplarından alınan kan örneklerine aşağıdaki laboratuvar protokolü uygulandı:

- 1) Rutin venöz kan alma tekniği ile hasta/katılımcılardan alınan kanlar K₂EDTA'lı hemogram tüplerine 2 mililitre kan konuldu.
- 2) Alınan hemogram tüpleri en geç 1 saat içinde soğuk santrifüj aletinde çevrilerek şekilli kan hücreleri ve plazması ayrıldı (+4 °C, 5000 rpm, 5 dakika).
- 3) Santrifüj edilen kan örneklerinin plazması, daha önceden hazırlanmış ve buzdolabının buzluk kısmında saklanan ve içinde kisspeptinin parçalanmasını inhibe eden proteaz inhibitör kokteyl solüsyonu içeren epandroflar içine konuldu ve bu epandroflar kisspeptin kitleri temin edilinceye kadar -80 °C'de saklandı.

Çalışmanın ikinci aşamasında yukarıdaki protokole göre alınıp saklanan bu kan örneklerinden üretici firmanın (Phoenix Pharmaceuticals Inc.) önerileri doğrultusunda kisspeptin düzeyleri, Fırat Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalında ELİZA yöntemiyle ölçüldü (KiSS-1 (112-121) Amide/Kisspeptin-10/Metastin (45-54) Amide (Human) EIA KIT, Katalog No:EK-048-56). Kisspeptin düzeyleri nanogram/mililitre cinsinden bulundu.

2.3. İstatistiksel Analizler

Sonuçlar SPSS 16.0 programıyla uygun istatistiksel metodlar kullanılarak değerlendirildi. Tüm veriler için ilk önce istatistiksel dağılımının normal olup olmadığı belirlendi. Dağılımı normal çıkan yaş, boy, östradiol ve testosteron düzeyi ve östradiol/testosteron oranı için bağımsız örnekleme T testi (independent-sample T test) kullanıldı. Dağılımı normal olmayan vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi (VKİ), kisspeptin, puberte evresi, meme evresi, testis hacmi, FSH ve LH için ise parametrik olmayan iki-bağımsız örnekleme Mann-Whitney U testi (nonparametric two-independent samples Mann-Whitney U test) kullanıldı. Jinekomasti ile çeşitli parametreler arasında anlamlı bir korelasyonun olup olmadığını ortaya koymak için de Spearman's rho testinden yararlandı.

Bağımsız örnekleme T testi sonuçları ortalama \pm standart sapma, nonparametrik iki-bağımsız örnekleme testi sonuçları medyan (interkuartil aralık) olarak belirtilirken korelasyon için rho (r) ifadesi kullanıldı. İstatistiksel metodlarda kullanılan testlerde p değerinin p<0.05 olması anlamlı olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

Jinekomasti ve kontrol grubunun antropometrik ölçümleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Jinekomasti ve kontrol grubunda antropometrik ölçümler

		PJG (n=40)	KG (n=30)	p
Yaş*	Ort ± SD (yıl) (alt-üst)	13.8±2.1 (9.1-17.8)	13.5±2.1 (9.3-16.9)	0.96
Boy*	Ort ± SD (cm) (alt-üst)	160.0±10.5 (140.0-187.0)	156.9±12.6 (128.5-185.0)	0.52
VA**	Medyan (kg) (alt-üst) (interkuartil aralık)	52.8 (32,2-123,0) (17.8)	51.4 (32,0-121,9) (16.6)	0.35
VKİ**	Medyan (kg/m ²) (alt-üst) (interkuartil aralık)	21.4 (16,0-38,4) (6.4)	20.9 (17,5-41,7) (4.3)	0.35

PJG: Pübertal jinekomasti grubu, KG: Kontrol grubu, Ort: Ortalama, SD: Standart sapma, VA: Vücut ağırlığı, VKİ: Vücut kitle indeksi, * Bağımsız örnekleme T testi uygulanan parametreler, ** Mann-Whitney U testi uygulanan parametreler

Benzer bir sonuç fizik muayene bulgularından meme evreleri, pubik kıllanma evreleri ve testis hacimleri aralarında da vardı ($p>0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Jinekomasti ve kontrol grubunda fizik muayene bulguları

		PJG (n=40)	KG (n=30)	p
Msağ*	Medyan (Evre) (alt-üst) (interkuartil aralık)	2.0 (1-5) (1)	-	-
Msol*	Medyan (Evre) (alt-üst) (interkuartil aralık)	2.0 (1-5) (1)	-	-
P*	Medyan (Evre) (alt-üst) (interkuartil aralık)	3.0 (1-5) (2)	2.0 (1-5) (2)	0.49
TVsağ*	Medyan (mL) (alt-üst) (interkuartil aralık)	8.0 (4-25) (13)	8.0 (4-25) (13)	0.79
TVsol*	Medyan (mL) (alt-üst) (interkuartil aralık)	8.0 (4-25) (13)	8.0 (4-25) (13)	0.79

PJG: Pübertal jinekomasti grubu, KG: Kontrol grubu, Msağ: sağ meme evre, Msol: sol meme evre, TVsağ: sağ testis hacmi, TVsol: sol testis hacmi, P: pubik kıllanma evresi, * Mann-Whitney U testi uygulanan parametreler

Pübertal jinekomastili grubunda yer alan hastalardan 4'ünde sağ, 9'unda sol ve 27'sinde ise her iki memede jinekomasti tespit edildi. Bu olguların Tanner'e göre evrelemesi şöyleydi; sağ meme için 9 vakada evre 1 (% 22.5), 14 vakada evre 2 (% 35.0), 16 vakada evre 3 (% 40.0), 1 vakada evre 5 (% 2.5); sol meme için 5 vakada evre 1 (% 12.5), 16 vakada evre 2 (% 40.0), 18 vakada evre 3 (% 45.0), 1 vakada evre 5 (% 2.5) (Tablo 6).

Tablo 6. Meme ve pubik evre yüzdeleri

Evre	PJG (n=40)			KG (n=30)		
	Sağ meme n (%)	Sol meme n (%)	Pubik n (%)	Sağ meme n (%)	Sol meme n (%)	Pubik n (%)
Evre 1	9 (22,5)	5 (12,5)	3 (7,5)	30 (100)	30 (100)	4 (13,3)
Evre 2	14 (35,0)	16 (40,0)	9 (22,5)	0 (0)	0 (0)	8 (26,7)
Evre 3	16 (40,0)	18 (45,0)	13 (32,5)	0 (0)	0 (0)	7 (23,3)
Evre 4	0 (0)	0 (0)	8 (20,0)	0 (0)	0 (0)	7 (23,3)
Evre 5	1 (2,5)	1 (2,5)	7 (17,5)	0 (0)	0 (0)	4 (13,3)

PJG: Pübertal jinekomasti grubu, KG: Kontrol grubu, n: katılımcı sayısı, %: katılımcı yüzdesi

Jinekomastili grup ve kontrol grup için pubik kıllanma evrelemesi sırasıyla: PJG'de: 3 vakada evre 1 (% 7.5), 9 vakada evre 2 (% 22.5), 13 vakada evre 3 (% 32.5), 8 vakada evre 4 (% 20.0), 7 vakada evre 5 (% 17.5); KG'de: 4 vakada evre 1 (% 13.3), 8 vakada evre 2 (% 26.7), 7 vakada evre 3 (% 23.3), 7 vakada evre 4 (% 23.3), 4 vakada evre 5 (% 13.3) bulundu (Tablo 6).

Hem jinekomastili grupta hem de kontrol grubunda testis hacmi 8.0 (13) mL bulundu (Tablo 5).

Jinekomasti grup ve kontrol grubu için sırasıyla kisspeptin 0.77 (0.42) ve 0.54 (0.49) ng/mL; FSH: 2.8 (3.1) ve 2.2 (3.6) mIU/mL; LH: 2.0 (1.7) ve 1.2 (3.6) mIU/mL; E₂: 30.5±8.2 pg/mL ve 29.7±8.0; T: 253.9±166.2 ve 117.9±109.2 ng/dL bulundu (Tablo 7). Kisspeptin seviyesi PJG'de daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.05). Ancak FSH, LH ve E₂ ve E₂/T için benzer bir ilişki yoktu (p>0.05). Tam tersine testosteron seviyesi PJG'de daha yüksek idi (p<0.001) (Tablo 7).

Tablo 7. Jinekomasti ve kontrol grubunda hormon düzeyleri

		PJG (n=40)	KG (n=30)	P
Kisspeptin*	Medyan (ng/dL) (alt-üst) (interkuartil aralık)	0.77 (0,2-2,5) (0.42)	0.54 (0,1-3,4) (0.49)	0.04
FSH*	Medyan (mIU/mL) (alt-üst) (interkuartil aralık)	2.8 (0,2-14,0) (3.1)	2.2 (0,1-8,9) (3.3)	0.32
LH*	Medyan (mIU/mL) (alt-üst) (interkuartil aralık)	2.0 (0,1-4,7) (1.7)	1.2 (0,1-6,6) (3.6)	0.18
E₂**	Ort ± SD (pg/mL) (alt-üst)	30.5±8.2 (20.0-47.0)	29.7±8.0 (20.0-48.9)	0.49
T**	Ort ± SD (ng/dL) (alt-üst)	253.9±166.2 (20.0-665.0)	117.9±109.2 (20.0-347.0)	<0.001
E₂/T**	Ort ± SD (alt-üst)	0.25±0.31 (0.04-1.32)	0.46±0.55 (0.08-1.77)	0.07

PJG: Pübertal jinekomasti grubu, KG: Kontrol grubu, Ort: Ortalama, SD: Standart sapma, FSH: Folikül uyarıcı hormon, LH: Lüteinizan hormon, E₂: Östradiol, T: Total testosteron, * Mann-Whitney U testi uygulanan parametreler, ** Bağımsız örnekleme T testi uygulanan parametreler

Jinekomastili grubun verileri arasında korelasyonu ortaya koymak amacıyla Spearman's rho testi kullanıldı. Bu çalışmanın ana parametresi olan kisspeptin ile diğer parametreler arasında pozitif veya negatif anlamlı bir korelasyon bulunmadı (Tablo 8). Fakat yaş ile boy, vücut ağırlığı, pubik kıllanma, testis hacimleri ve testosteron düzeyi arasında; boy ile yaş, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, pubik kıllanma, testis hacimleri ve testosteron düzeyi arasında; vücut ağırlığı ile yaş, boy, vücut kitle indeksi, pubik kıllanma, testis hacimleri arasında; pubik kıllanma ile yaş, boy, vücut ağırlığı ve testosteron arasında; FSH ile LH ve testosteron arasında; LH ile FSH ve testosteron arasında; E₂ ile LH ve testosteron arasında; testosteron ile yaş, boy, pubik kıllanma, testis hacimleri, FSH, LH ve E₂ arasında pozitif korelasyonlar mevcuttu (Tablo 8).

Tablo 8. Jinekomastili grupta Spearman's rho korelasyon test sonuçları

Parametreler	Korelasyon katsayısı (r)	P
Yaş- Boy	0,74	<0.001
Yaş- Vücut ağırlığı	0,51	<0.001
Yaş- Pubik kıllanma	0,85	<0.001
Yaş- Testis hacimleri	0,97	<0.001
Yaş- Testosteron düzeyi	0,35	0.026
Boy- Yaş	0,74	<0.001
Boy- Vücut ağırlığı	0,75	<0.001
Boy- Pubik kıllanma	0,74	<0.001
Boy- Testis hacimleri	0,76	<0.001
Boy- Östradiol	0,34	0.029
Boy- Testosteron düzeyi	0,34	0.030
Vücut ağırlığı- Yaş	0,51	<0.001
Vücut ağırlığı- Boy	0,75	<0.001
Vücut ağırlığı- Vücut kitle indeksi	0,72	<0.001
Vücut ağırlığı- Pubik kıllanma	0,49	<0.001
Vücut ağırlığı- Testis hacimleri	0,51	<0.001
Vücut kitle indeksi- Vücut ağırlığı	0,72	<0.001
Pubik kıllanma- Yaş	0,85	<0.001
Pubik kıllanma- Boy	0,74	<0.001
Pubik kıllanma- Vücut ağırlığı	0,49	<0.001
Pubik kıllanma- Testis hacimleri	0,83	<0.001
Pubik kıllanma- Testosteron düzeyi	0,42	0.006
Testis hacimleri- Yaş	0,97	<0.001
Testis hacimleri- Boy	0,76	<0.001
Testis hacimleri- Vücut ağırlığı	0,51	<0.001
Testis hacimleri- Pubik kıllanma	0,83	<0.001
Testis hacimleri- Testosteron düzeyi	0,38	0.015
FSH düzeyi- LH düzeyi	0,59	<0.001
FSH- Testosteron düzeyi	0,49	<0.001
LH düzeyi- FSH düzeyi	0,59	<0.001
LH düzeyi- Östradiol düzeyi	0,44	0.004
LH düzeyi- Testosteron düzeyi	0,65	<0.001
Östradiol- Boy	0,34	0.029
Östradiol- LH düzeyi	0,44	0.004
Östradiol- Testosteron düzeyi	0,54	<0.001
Testosteron düzeyi- Yaş	0,35	0.026
Testosteron düzeyi- Boy	0,34	0.030
Testosteron düzeyi- Pubik kıllanma	0,42	0.006
Testosteron düzeyi- Testis hacimleri	0,38	0.015
Testosteron düzeyi- FSH	0,49	<0.001
Testosteron düzeyi- LH düzeyi	0,65	<0.001
Testosteron düzeyi- Östradiol	0,54	<0.001

4. TARTIŞMA

Pübortal jinekomasti, püberte dönemindeki erkeklerin %70'inde görülmektedir (1-12). Görülme yaşı pübertenin başlangıcından ortalarına doğru uzanan bir dönem olan 10-14 yaşlar arasındır (2-3, 6-7, 48). Bizim çalışmamızda sırasıyla yaş ortalaması pübortal jinekomastili grupta 13,8 yıl, kontrol grupta 13,6 yıl olup, bu değerlerin literatürde vurgulanan jinekomastinin pik yaptığı yaşla uyumlu olduğu görüldü (1-9, 54-55).

Bu çalışmamızda antropometrik ölçümlerden boy uzunluğu katılımcıların yaşları göz önüne alındığında normal persantil sınırları içindeydi. Vücut ağırlığı ve VKİ göz önüne alındığında gruplar arasında herhangi bir fark yoktu. Yaşın artmasıyla beraber vücut ağırlığı ve diğer parametrelerin de artması beklenen bir sonuç olup, benzer şekilde boy ile kilo, pubik kıllanma ve testis hacimleri, kilo ile yaş ve pubik kıllanma, testis hacimleri arasında pozitif korelasyon vardı. Hem pübortal jinekomastili grupta hem de kontrol grubunda ise 3 katılımcının vücut ağırlığı ve VKİ'nin persantil değerlerinin üstünde olması her iki grubun özelliklerinin çalışma için uygun olduğunu göstermek açısından anlamlıydı.

Kılıç'ın (56) yaptığı tez çalışmasında 61 pübortal jinekomastili adölesanın yaşları, vücut ağırlığı, boy, VKİ, testis hacmi ve cinsel gelişim evreleri ile olan ilişkisi incelenmiş, jinekomasti insidansının Tanner Evre III'te pik yaptığı ve genellikle bilateral olduğu gösterilmiştir. Jinekomastili olgularda; VKİ'nin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğuna dikkat çekilmiştir. Bizim çalışmamızda PJ'li olguların VKİ'nin, diğer çalışmalarda PJ tanısı alan olgulardaki kadar yüksek olmaması, jinekomastinin özellikle vücut ağırlığı ve VKİ normal olan adölesanlarda daha sık görüldüğünü ortaya koymuştur. Bu bulgu literatürle uyumlu olup, dolayısıyla jinekomasti gelişiminde yaş, boy, vücut ağırlığı ve VKİ'nin anlamlı bir etkisi yoktur.

Fizik muayenede 4 hastada sağ memede, 9 hastada sol memede, 27 hastada ise bilateral jinekomasti vardı. Jinekomastinin daha çok bilateral olması Kılıç'ın (56) tez çalışmasındaki veriyle benzerdi. Çalışmamızda hastalarımızın çoğunda pubik kıllanma evresi Tanner 3 olup bu sonuç da Kılıç'ın (56) sonucuyla uyumlu idi. Testis hacimleri ortalamasının 8 mL olması katılımcıların pübortal dönem içinde olduklarını göstermesi açısından anlamlıydı. Bu çalışmada pubik kıllanma ve testis hacimlerinin

kontrol grubuyla karşılaştırıldığında benzer olması bu parametrelerin jinekomasti üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığını desteklemektedir.

Pübertal jinekomastili ve kontrol grubunda FSH, LH, E₂ seviyesi arasında bir farkın olmaması bu hormonların jinekomasti gelişiminde rolü olmadığını düşündürmektedir. Pübertal jinekomasti grubunda testosteronun kontrol grubuna göre daha yüksek olması “Acaba PJ gelişiminde testosteronun bir rolü var mı?” sorusunu akla getirtmektedir. Ancak literatürde testosteronun yüksek değil aksine düşük bulunmasının anlamlı olduğu ifade edilmektedir.

Literatürde pübertal jinekomastinin östrojen ve androjen arasındaki dengesizlik sonucu oluştuğu, normalde androjenlerin meme dokusu üzerine östrojenlerin etkisini engellediği, tek başına östrojen fazlalığının jinekomastiye neden olamayacağını, jinekomastili çocukların çoğunda östrojen düzeylerinin yüksek bulunmadığı ifade edilmektedir. Bizim çalışmamızda testosteron düzeyinin jinekomastili grupta daha yüksek, ancak östrojen ve östradiol/testosteron düzeylerinin benzer bulunması, patogeneizde olası mekanizmaların başında gelen östradiolün rölatif artışının veya testosteron düşüklüğünün jinekomastiye sebep olduğunu iddia eden görüşleri desteklememektedir. Dolayısıyla bu sonuç literatürde öne sürülen mekanizmaların (2-9, 57-58) fizyopatolojiyi açıklamada yetersiz kaldığını, patogeneizde kisspeptin gibi farklı mekanizmaların ve peptidlerin rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmanın esas parametresi olan kisspeptin seviyesi PJG ve KG için sırasıyla 0.77 ng/mL (592.3 pmol/L) ve 0.54 ng/mL (415.3 pmol/L) bulundu ($p < 0,05$). Ancak kisspeptin düzeyi ile meme evresi de dahil olmak üzere diğer parametreler arasında pozitif veya negatif bir korelasyon yoktu. Çalışmamızda jinekomasti grubunda kisspeptinin daha yüksek bulunması, kisspeptinin PJ gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Kisspeptin bu görevini ya doğrudan meme dokusu üzerine etki ederek ya da kisspeptin reseptörlerinin sayısını veyahut da reseptör duyarlılığını artırmak suretiyle yapıyor olabilir.

Yukarıda PJ grubunda testosteron seviyesinin daha yüksek olmasının jinekomasti patofizyolojisiyle uyumlu olmadığını ifade etmiştik. Pübertal jinekomasti grubundaki bu artışa kisspeptin artışının eşlik etmesi “Acaba bu iki hormon arasında bir ilişki var mı?” sorusunu akla getirtmektedir. Kisspeptin

muhtemelen LH vasıtasıyla testis dokusundan daha fazla testosteron salgılatmakta, artan bu testosteron ise ya doğrudan ya da kisspeptinin etkisiyle meme dokusunda östrojene dönüştürülerek jinekomastiye katkı sağlamaktadır.

De Vries ve ark.'nın (59) çalışmasında santral erken püberteli kızların 31'inde plazma kisspeptin düzeyi ortalaması 14.62 ± 10.2 pmol/L, kontrol grubunu oluşturan prepübertal 14 kızda ise kisspeptin düzeyi ortalaması 8.35 ± 0.98 pmol/L bulunmuş ve bu değerlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise kisspeptin düzeyi PJ grubunda 592.3 ve KG'de ise 415.3 pmol/L olarak bulundu. Aynen yukarıdaki çalışmada olduğu gibi PJG'li grup ile KG kıyaslandığında anlamlı bir fark göze çarpmaktaydı. Bu çalışmadaki kisspeptin değerlerinin, De Vries ve ark.'nın (59) çalışmasındaki kisspeptin değerlerine göre çok daha yüksek olması, kisspeptin kitinden ve çalışma yöntemlerinden (RIA ve ELISA) kaynaklanmış olabilir. Hem De Vries ve ark.'nın santral erken püberteli kızlarda hem de bizim jinekomastili erkeklerde, kontrollere göre kisspeptin düzeylerinin yüksek olması her iki durumda da HHG aksının aktive olduğunu ve pübertenin başladığını göstermektedir.

Literatürde jinekomastili çocuklarda kisspeptin düzeyi ile ilgili herhangi bir çalışma olmamasına rağmen, bu hormonun püberte üzerindeki etkisi deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. İntraserebroventriküler ve periferik kisspeptin uygulanan ratlarda plazma FSH, LH düzeylerini arttığı tespit edilmiştir (30, 60-61).

Bu çalışma yapıncaya kadar literatürde PJ ile kisspeptin arasında bir ilişkinin olup olmadığını gösteren herhangi bir makale, derleme veya olgu sunumu yoktu. Kisspeptinin PJ olgularında yüksek bulunması, bundan sonra PJ'nin fizyopatolojisinde kisspeptinin de yer aldığı yeni bir modele ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Burada atılması gereken ilk adım, mastektomi yapılan PJ olgularının meme dokularında hem kisspeptin düzeylerini ölçen hem de kisspeptin reseptörlerinin varlığını ortaya koyan bir çalışmanın yapılmasıdır.

Literatür bilgileri ve bizim sonuçlarımız kisspeptinin hem pübertal hem de jinekomasti gibi sorunların gelişimde çok önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Fakat bu bilgiler daha büyük serili ve uzun takip gerektiren çalışmalarla desteklenmelidir.

5. SONUÇLAR

1. Pübertal jinekomasti en sık 13,8 yaşında görülmektedir.
2. Pübertal jinekomasti genellikle pubik kıllanma evre 3 ve testis hacmi 8 mL iken ortaya çıkmaktadır.
3. Jinekomasti gelişiminde; yaşın, boyun, vücut ağırlığının, vücut kitle indeksinin, pubik kıllanma evresinin ve testis hacminin etkisi yoktur.
4. Testosteron düzeyi jinekomastili grupta yüksek; FSH, LH, E₂ düzeyi ve E₂/T oranı ise kontrol grubuyla benzer bulunmuştur. Bu sonuç literatürde öne sürülen görüşlerin fizyopatolojiyi açıklamada yetersiz kaldığını göstermektedir.
5. Jinekomastili grupta kisspeptin düzeyinin daha yüksek olması, kisspeptinin PJ gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Kisspeptin bu görevini ya doğrudan meme dokusu üzerine etki ederek ya da kisspeptin reseptörlerinin sayısını veyahut da reseptör duyarlılığını artırarak yapıyor olabilir.
6. Jinekomastili grupta yüksek olan testosteron düzeylerine kisspeptin artışının eşlik etmesi, testosteronun ya kisspeptinin etkisiyle meme dokusunda östrojene dönüştürülerek ya da doğrudan etki ederek jinekomasti gelişimine katkı sağladığını düşündürmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Günöz H. Gonadlar ve hastalıkları. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler). Pediatri 2. Cilt. 4. baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2010: 1621-1624.
2. Ercan G. Pübertal jinekomasti. Adolesan Sağlığı Sempozyum Dizisi 2005: 43: 115-119.
3. Hatun Ş, Babaoğlu K. Pübertal jinekomasti. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi 2001: 10: 288-289.
4. Cinaz P. Pubertal sorunlar. Güncel Pediatri 2007: 14: 140-143.
5. Rapaport R. Disorders of gonads. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Stanton BF (Editors). Nelson Textbook of Pediatrics. 18th Edition, Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007: 2385-2386.
6. Derman O. Pubertal gynecomastia. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2006: 2: 40-44.
7. Derman O. Kanbur NÖ. Pübertal jinekomastinin patofizyolojik mekanizmaları ve tedavi uygulamaları. Çocuk Dergisi 2003: 3: 92-99.
8. Braunstein GD. Gynecomastia. N Eng J Med 2007; 357: 1229-1237.
9. Jull JW, Bonser GM, Dossett JA. Hormone excretion studies of males with gynaecomastia. Brit Med J 1964; 2: 797-799.
10. Yazici M, Sahin M, Bolu E, Gok DE, Taslipinar A, Tapan S, Torun D, Uckaya G, Kutlu M. Evaluation of breast enlargement in young males and factors associated with gynecomastia and pseudogynecomastia. Ir J Med Sci 2009; 1845-1853.
11. Johnson RE, Murad MH. Gynecomastia: Pathophysiology, evaluation, and management. Mayo Clin Proc 2009; 84: 1010-1015.

12. Bembo SA, Carlson HE. Gynecomastia: Its features, and when and how to treat it. *Cleveland Clinic Journal Of Medicine* 2004; 71: 511-517.
13. Ridgway EC, Maloof F, Longcope C. Androgen and oestrogen dynamics in hyperthyroidism. *Journal of Endocrinology* 1982; 95: 105-115.
14. Akıncı B, Çömlekçi A, Balcı P, Yeşil S. Gynaecomastia as the first complaint in a case of undiagnosed Graves' disease. *Turk Jem* 2007; 11: 59-61.
15. Karnath BM. Gynecomastia. *Hospital Physician* 2008; 44: 45-51.
16. Green JRB, Mowat NAG, Fisher RA, Anderson DC. Plasma oestrogens in men with chronic liver disease. *Gut* 1976; 17: 426-430.
17. Berkovitz GD, Guerami A, Brown TR, MacDonald PC, Migeon CJ. Familial gynecomastia with increased extraglandular aromatization of plasma carbon 19-steroids. *J Clin Invest* 1985; 75: 1763-1769.
18. Toprak D. Prolaktinoma: Olgu sunumu ve hiperprolaktinemiye güncel yaklaşım. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi* 2005; 9: 85-89.
19. Goldman RD. Drug-induced gynecomastia in children and adolescents. *Canadian Family Physician* 2010; 56: 344-345.
20. Abacı A, Büyükgebiz A. Adolesan jinekomasti. *Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler Dergisi* 2006; 26: 296-307.
21. Lissauer T, Clayden G (editors). Growth and puberty. *Illustrated Textbook of Paediatrics*. 3rd Edition, London: Mosby Elsevier, 2007: 171-174.
22. Riepe FG, Baus I, Wiest S, Krone N, Sippell FG, Partsch CJ. Treatment of pubertal gynecomastia with the specific aromatase inhibitor anastrozole. *Horm Res* 2004; 62: 113-118.
23. Novoa FJ, Boronata M, Carrilloa A, Tapiab M, Diaz-Cremadesb J, Chirinoc R. Effects of tamoxifen on lipid profile and coagulation parameters in male patients with pubertal gynecomastia. *Horm Res* 2002; 57: 187-191.

24. Shulman DI, Francis GL, Palmert MR, Eugster EA. Use of aromatase inhibitors in children and adolescents with disorders of growth and adolescent development. *Pediatrics* 2008; 121: 975-983.
25. Öcal G. Pubertal fizyoloji. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (Editörler). *Pedatrik Endokrinoloji*. 1. Basım, Ankara: Pedatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları, 2003: 137-153.
26. Bideci A. Erken puberte. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 2001; 10: 173-175.
27. Lee JH, Miele ME, Hicks DJ, Phillips KK, Trent JM, Weissman BE, et al. KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1731-1737.
28. Lee JH, Welch DR. Suppression of metastasis in human breast carcinoma MDA-MB-435 cells after transfection with the metastasis suppressor gene, KiSS-1. *Cancer Res* 1997; 57: 2384-2387.
29. West A, Vojta PJ, Welch DR, Weissman BE. Chromosome localization and genomic structure of the KiSS-1 metastasis suppressor gene (KiSS1). *Genomics* 1998; 54: 145-148.
30. Tena-Sempere M. GPR54 and kisspeptin in reproduction. *Human Reproduction Update* 2006; 12: 631-639.
31. Oakley AE, Clifton DK, Steiner RA. Kisspeptin signaling in the brain. *Endocrine Reviews* 2009; 30: 713-743.
32. Messenger S, Chatzidaki EE, Ma D, Hendrick AG, Zahn D, Dixon J, et al. Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54. *PNAS* 2005; 102: 1761-1766.
33. Reynolds RM, Logie JJ, Roseweir AK, McKnight AJ, Millar RP. A role for kisspeptins in pregnancy: facts and speculations. *Reproduction* 2009; 138: 1-7.
34. Durmaz A, Dikmen N. Kimyasal öpücük; Kisspeptin. *Arşiv* 2007; 16: 172-184.

35. Roseweir AK, Kauffman AS, Smith JT, Guerriero KA, Morgan K, Pielecka-Fortuna J, et al. Discovery of potent kisspeptin antagonists delineate physiological mechanisms of gonadotropin regulation. *The Journal of Neuroscience* 2009; 29: 3920-3929.
36. Navarro VM, Castellano JM, Fernández-Fernández R, Barreiro ML, Roa J, Sanchez-Criado JE, et al. Developmental and hormonally regulated messenger ribonucleic acid expression of KiSS-1 and its putative receptor, GPR54, in rat hypothalamus and potent luteinizing hormone-releasing activity of KiSS-1 peptide. *Endocrinology* 2004; 145: 4565-4574.
37. Thompson EL, Patterson M, Murphy KG, Smith KL, Dhillo WS, Todd JF, et al. Central and peripheral administration of kisspeptin-10 stimulates the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Journal of Neuroendocrinology* 2004; 16: 850-858.
38. Shahab M, Mastronardi C, Seminara SB, Crowley WF, Ojeda SR, Plant TM. Increased hypothalamic GPR54 signaling: A potential mechanism for initiation of puberty in primates. *PNAS* 2005; 102: 2129-2134.
39. Han SK, Gottsch ML, Lee KJ, Popa SM, Smith JT, Jakawich SK, et al. Activation of gonadotropin-releasing hormone neurons by kisspeptin as a neuroendocrine switch for the onset of puberty. *J Neurosci* 2005; 25: 11349-11356.
40. Kinoshita M, Tsukamura H, Adachi S, Matsui H, Uenoyama Y, Iwata K, et al. *Endocrinology* 2005; 146: 4431-4436.
41. Thompson EL, Murphy KG, Patterson M, Bewick GA, Stamp GWH, Curtis AE, et al. Chronic subcutaneous administration of kisspeptin-54 causes testicular degeneration in adult male rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291: 1074-1082.
42. Pheng V, Uenoyama Y, Homma T, Inamoto Y, Takase K, Yoshizawa-Kumagaye K, et al. Potencies of centrally- or peripherally-injected full-length

kisspeptin or its C-terminal decapeptide on LH release in intact male rats. *J Reprod Dev* 2009; 55:4: 378-382.

43. Dhillon WS, Chaudhri OB, Patterson M, Thompson EL, Murphy KG, Badman MK, et al. Kisspeptin-54 stimulates the hypothalamic-pituitary gonadal axis in human males. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6609-6615.
44. Funes S, Hedrick JA, Vassileva G, Markowitz L, Abbondanzo S, Golovko A, et al. The KiSS-1 receptor GPR54 is essential for the development of the murine reproductive system. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2003; 1357-1363.
45. Plant TM, Ramaswamy S. Kisspeptin and the regulation of the hypothalamic-pituitarygonadal axis in the Rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Peptides* 2009; 30: 67-75.
46. Grumbach MM. The neuroendocrinology of human puberty revisited. *Horm Res* 2002; 57: 2-14.
47. Terasawa E, Fernandez DL. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocr Rev* 2001; 22: 111-51.
48. Meczekalski B, Podfigurna-Stopa A, Genazzani AR. Why kisspeptin is such important for reproduction? *Gynecological Endocrinology* 2010; 1: 1-6.
49. Castellano JM, Navarro VM, Fernández-Fernández R, Nogueiras R, Tovar S, Roa J, et al. Changes in hypothalamic KiSS-1 system and restoration of pubertal activation of the reproductive axis by kisspeptin in undernutrition. *Endocrinology* 2005; 146: 9: 3917-3925.
50. Colledge WH. Kisspeptins and GnRH neuronal signalling. *Trends Endocrinol Metab* 2009; 20: 115-121.
51. Liu X, Lee K, Herbison AE. Kisspeptin excites gonadotropin-releasing hormone neurons through a phospholipase C/calcium-dependent pathway regulating multiple ion channels. *Endocrinology* 2008; 149: 4605-4614.

52. Gottsch ML, Cunningham MJ, Smith JT, Popa SM, Acohido BV, Crowley WF, et al. A role for kisspeptins in the regulation of gonadotropin secretion in the mouse. *Endocrinology* 2004; 145: 4073-4077.
53. Teles MG, Bianco SD, Brito VN, Trarbach EB, Kuohung W, Xu S, et al. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty. *N Engl J Med* 2008; 358: 709-715.
54. Şen Y, Bozdağ Ş. Pediatrik endokrinoloji ünitesine başvuran hastaların etiyolojik dağılımı. *FÜ Sağ Bil Derg* 2008; 22: 53-58.
55. Güvenç H, Yenioğlu H, Aygün AD, Kocabay K. Pubertal gynecomastia in eastern Turkish boys. *Turk J Med Res* 1996; 14: 26-28.
56. Kılıç M. Pubertal Jinekomastide PSA, FAI ve Seks Steroidlerinin İlişkileri. Uzmanlık Tezi, Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, 2008.
57. Bidlingmaier F, Knorr D. Plasma testosterone and estrogens in pubertal gynecomastia. *Eur J Pediatr* 1973; 115: 89-94.
58. Beck W. Normoprolactinemia in boys with marked gynecomastia. *Eur J Pediatr* 1981; 137: 41-44.
59. De Vries L, Shtauf B, Phillip M, Gat-Yablonski G. Kisspeptin serum levels in girls with central precocious puberty. *Clin Endocrinol* 2009; 71: 524-528.
60. Roseweir AK, Millar RP. The role of kisspeptin in the control of gonadotrophin secretion. *Hum Reprod Update* 2009; 15: 203-212.
61. Seminara SB, Messager S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JS, Jr., Shagoury JK, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med* 2003; 349: 1614-1627.

7. EKLER

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAY FORMU

Hekimin Açıklaması

Ergenlik çağında erkek çocuklarında meme büyümesi ile ilgili bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi 'Pübertal jinekomasti olgularında plazma kisspeptin düzeyi'dir.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakla serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Araştırmaya davet edilmenizin sebebi, kisspeptin adlı yeni bir proteinin ergenlik ve üreme hormonlarının düzenlenmesinde önemli bir role sahip olabileceği belirlenmiştir. Jinekomasti, pübertal sorunlardan birini oluşturmaktadır. Ancak patofizyolojisi tam olarak aydınlatılmamıştır. Özelliği pübertenin başlangıcında belirmesidir. Dolayısıyla püberteyi başlatan olayların pübertal jinekomasti üzerine de bir etkisi olabilir. Bu çalışma ile pübertenin başlangıcı ve devamında rolü olan kisspeptinin pübertal jinekomasti üzerinde belirleyici bir rolünün bulunup bulunmadığı ortaya konulmaya çalışılacaktır. Eğer araştırmayı kabul ederseniz, Doç. Dr. Yaşar ŞEN, Dr. Mustafa Arif ALUÇLU veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından kan numuneleri alınacaktır. Kilonuz, kan basıncınız, yaşınız, fizik muayene bulgularınız ve öz geçmişiniz kaydedilecektir. Bu kayıtlar kimliğiniz belirtilmeden, sadece tıp öğrencilerinin, ebelik, hemşirelik, sağlık memurluğu öğrencilerinin eğitimlerinde veya bilimsel nitelikteki yayınlarda kullanılabilir, asla başkalarına verilmeyecektir. Bu çalışmayı yapabilmemiz için koldan 3 ml kan almamız gerekmektedir. Alınan kanın 2 ml'sinden kisspeptin adı verilen hormonun düzeyine bakılacaktır. Püberteye girip girmediği kesinleştirilmesi gereken olgularda FSH, LH, E₂ ve T hormon düzeylerinin belirlenmesi gerekebilir ancak bu hormonlar için ek kan alınmayacaktır, kalan 1 ml kan bu hormonların plazma seviyelerini belirlemek için kullanılacaktır. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecek ve aynı zamanda size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler arasında iğne batmasına bağlı az bir acı duyma ve çok az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski yer almaktadır.

Yukarıda sayılanlar böylesi bir araştırmada görülebilecek risklerdendir. Ancak bunlardan en az zarar görmenizi sağlamak için elimizden geleni yapacağız. Çalışmanın devamı sırasında ortaya çıkabilecek sorun ve riskler katılımcının/hastanın kendisine ya da ebeveyn/sorumlusuna iletilmektedir.

Ölçülecek parametrelerin getireceği yararlarından en önemlisi; jinekomasti ile kisspeptin arasında bir ilişkinin bulunup bulunmadığının tespit edilmesidir. Şu anda bu çalışmanın hemen size ve çocuğunuza faydalı olup olmadığını bilmiyoruz. Ancak çalışma sonucunda ulaşılabilecek bulgular bu hastalığın oluşmadan önce tespitinde veya tedavisinde yeni açılımlar sağlayabilir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekme hakkına da sahipsiniz.

Katılımcının/Hastanın Beyanı

Sayın Dr. Mustafa Arif ALUÇLU, Doç. Dr. Yaşar ŞEN tarafından (Fırat Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı) yürüteceği ve tıbbi bir araştırma yapılabileceği belirtilerek bu araştırmalarla ilgili bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya bilgilendirilerek "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin büyük bir gizlilikle korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, isterse dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Mustafa Arif ALUÇLU'yu bana verdiği cep telefonu numarasından arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılım konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu imzalı form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı:

Adı- Soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Görüşme tanığı:

Adı- Soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim:

Adı- Soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

8. ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başladığım eğitimimi 1995 yılında bitirerek mezun oldum. 1995-1999 yılları arasında sırasıyla Şanlıurfa Ceylanpınar Sağlık Ocağı, Malatya Devlet Hastanesi Acil Servisi ve Malatya Sosyal Hizmetler İl Müdürlüğünde tabip olarak görev yaptım. 1999-2003 yılları arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalında, 2003-2006 yılları arasında ise İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında Uzmanlık Öğrencisi Doktor olarak görev yaptım. 2006 yılında Tıpta Uzmanlık Sınavı ile Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında Uzmanlık Öğrencisi Doktor olarak göreve başladım. Evli ve iki çocuk babasıyım.