

# ERKEKDE KISA SÜRELİ MARIHUANA (ESRAR) KULLANIMININ BEKLENMEDİK ETKİLERİ: JİNEKOMASTİ VE OLİGOASTENOSPERMİ

## Unpredictable Effects of Short Term Marihuana (Cannabis) Use in a Male: Gynecomastia and Oligoasthenospermia

Dr. Taner Bayraktaroğlu<sup>1</sup>, Dr. Eksal Kargı<sup>2</sup>, Dr. Çetin Yeşilli<sup>3</sup>, Dr. Gamze Numanoğlu<sup>4</sup>, Dr. Ali Borazan<sup>1</sup>,  
Dr. Yücel Üstündağ<sup>5</sup>

### ÖZET

Bu çalışmada kısa süreli marihuana (esrar) kullanımı sonrası oligoastenospermi ve jinekomasti belirlenen bir olgunun sunulması amaçlanmıştır.

**Olgu:** Otuzbir yaşında erkek, yaklaşık 20 günlük sol göğüs meme başı altında kitle yakınması ile başvurdu. Kitlenin ortaya çıkmaya başlamasından önceki yaklaşık 15 gün boyunca günlük esrar kullanımı tanımlamaktaydı. Fiziki muayene de sol meme areola altında hassas olmayan, çevre dokuya fikse olmamış 50 mm'lik kitle palpe edildi. Hastanın serum östradiol düzeyi yüksek bulundu. Ayrıca; sperm sayısının azalmış ve motilitesinin kaybolmuş olduğu saptandı. Meme ultrasonografisinde; sol memede 45 x 35 x 25 mm'lik kitle vardı. Belirlenen kitlenin total eksizyonu ile yapılan patolojik inceleme ile hipertrofik meme dokusuna ait fibroadipoz doku içinde duktal yapılarında kistik genişlemeler dikkati çekti. Atipi veya displazi bulgusu mevcut değildi. Hastaya bu bulgularla jinekomasti tanısı konuldu ve ek tedavi planı yapılmadı. Hasta rutin poliklinik kontrollerine çağrıldı. Bu bir yıllık dönemde esrar hiç kullanmayan hastada jinekomasti bulgusu tekrarlamadı. Medikal tedavisiz bir yıllık takipte olgunun jinekomasti açısından herhangi bir yakınması yoktu ve serum estradiol seviyesi normal bulundu. Ayrıca; kontrol sperm analizinde düzelmeye başladığı saptandı. Bu olgu, bize kısa dönem esrar kullanımı ile bile jinekomasti ve oligoastenospermi gelişebileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Marihuana, esrar, jinekomasti, oligoastenospermi.

### SUMMARY

We aimed to present a case with oligoasthenospermia and gynecomastia after short term use of marihuana (cannabis).

**Case:** Thirty one years-old male admitted with complaint of sensation of mass in his left breast for the last 20 days. He was using cannabis for 15 days before noticing the mass. At physical examination; he had a subareolar non-tender mass in his left breast which was approximately 50 millimeters in diameter and without signs of fixation into surrounding tissue. The patient had elevated serum estradiol levels. Sperm analysis revealed decreased sperm count and loss of sperm motility. Breast sonography revealed a hypoechoic mass 45x35x25 millimeters in diameters in his left breast. Abdominal and scrotal sonographic examinations were normal. Total excision of the defined mass revealed hypertrophic mammary glands with cystic dilatations of several ductal structure in a fibroadipose tissue. There was no sign of atypia and or dysplasia. Gynecomastia was diagnosed and no further treatment was planned. He was called for routine follow up. During the next one year, he did not use cannabis and gynecomastia did not reappear. His control serum estradiol levels were decreased to normal ranges. Moreover; control sperm analyses were also evaluated as nearly normal. This case suggests that even short term use of cannabis can lead to gynecomastia and oligoasthenospermia.

**Key words:** Marihuana, cannabis, gynecomastia, oligoasthenospermia

Bağımlılık Dergisi 2004; 5: 35-39

Journal of Dependence 2004; 5: 35-39

<sup>1</sup> Yrd. Doç. Dr. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fak. İç Hastalıkları AD

<sup>2</sup> Yrd. Doç. Dr. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fak. Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi AD

<sup>3</sup> Yrd. Doç. Dr. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fak. Üroloji AD

<sup>4</sup> Yrd. Doç. Dr. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fak. Patoloji AD

<sup>5</sup> Doç. Dr. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fak. İç Hastalıkları AD

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Yrd. Doç. Dr. Taner Bayraktaroğlu, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 67600 Zonguldak – TÜRKİYE

Elektronik Posta Adresi / E-mail address: baytaner@yahoo.com Telefon / Phone: +90 (372) 261 01 69 / 1595

5 Kasım 2003'te alınmış, 29 Ocak 2004'te kabul edilmiştir. / Received November 5, 2003; accepted for publication January 29, 2004.

## GİRİŞ

Marihuana (Marijuana, esrar), Cannabis sativa adlı bitkinin çiçek tohumundan ve kurutulmuş yapraklarından elde edilir ve psikoaktif etkileri için yaygın olarak kullanılır (1). Epidemiyolojik çalışmalarda yaşam boyu en az bir kez esrar kullanımının %12, İngiltere'de %41, İrlanda'da %37, İtalya'da %19, Danimarka'da %17, Ukrayna'da %14, Polonya'da %8, İsveç'te %6, Finlandiya'da %6 ve Macaristan'da %4, Türkiye'de ise %1.2 – 4 olarak bildirilmektedir (2,3).

Esrar psikoaktif ve keyif verici etkisini %0.5 – 5 oranında içerdiği, yağda erirliği yüksek tetrahidrokannabinol (THC) ile ortaya çıkarır. Solunum yolu veya ağızdan alındığında psikolojik ve fiziksel etkileri dakikalar içerisinde belirir. Plazmada yarılanma ömrü kısa süreli kullanıcılarda 56 saat, uzun süreli kullanıcılarda ise 29 saat olmaktadır (4). Kısa veya uzun süreli kullanımı sırasında immün sistem, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi ve kognitif fonksiyonlar üzerinde birçok etkileri bulunmaktadır (1). İnsanlarda ve hayvan deneylerinde uzun süreli THC kullanımı sonucu testosteron salınımında azalma, sperm üretimi, hareketliliği ve canlılığında bozukluk, adet döngüsünde düzensizlik yaptığı saptanmıştır (5-10). Kısa süreli esrar kullanımı prolaktin salgısını azalttığı, uzun süreli kullanımda kadınlarda ovulasyonun baskılandığı, galaktoreye ve erkeklerde de jinekomastiye neden olduğu bildirilmektedir (5, 11-13). Literatürde üreme sisteminde endokrin etkilerinin daha çok uzun süreli esrar kullanımı sonucunda ortaya çıktığı belirtilmektedir (11).

Bu yazımızda kısa süreli esrar kullanımı sonrası oligoastenospemili ve jinekomastili bir olgunun sunulması amaçlanmıştır.

## OLGU

Otuzbir yaşında erkek, dört yıl önce sağ üreterolitotomi, iki yıl önce sol testiküler varikosel ve takiben hidrosel ameliyatı geçirmiş olan üroloji takibindeki olgu, son 20 gündür giderek ortaya çıkan sol meme başı altında kitle yakınması ile önce plastik cerrahisi, sonra endokrinoloji polikliniğine başvurmuştu. Psikiyatrik sorgusunda, kitlenin ortaya çıkmasından önceki 15 gün boyunca esrar kullanımı olduğu saptandı. Hastanın deneme amaçlı esrar içimi, rahatlık ve uyku oluşturacak düzeyde ve günlük bir sigara içimi miktarındaydı. Alkol ve ilaç kullanımı yoktu. Soygeçmişinde de özellik yoktu. Sistem sorgusunda kitlenin belirginleşmesi sırasında libidoda artışlar ve azalmalar ifade etmekteydi. Fiziki muayenede genel durum iyi, boy 1.70 m, ağırlık 66 kg, vücut kitle indeksi 23 kg/m<sup>2</sup>, arteriyel kan basıncı 120/80mmHg, nabız 84/dk ritmik, cildi normaldi. Sol meme areola altında hassas olmayan, çevre dokuya fikse olmamış 50x40x30 mm'lik, diskoid ve orta sertlikte kitle palpe edildi. Aksiller lenfadenomegali, hepatosplenomegali ve testiküler kitle saptanmadı. Kardiyovasküler, solunum, gastroin-

testinal, kas-iskelet ve santral sinir sistemi muayenesi normal bulundu.

Memede tek taraflı kitle öntanısıyla yapılan tetkiklerde; karaciğer fonksiyonları normal, prolaktin, folikül stimüle edici hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), serbest ve total testosteron, kortizol,  $\alpha$ -fetoprotein,  $\beta$ -human-koryonikgonadotropin ( $\beta$ -hCG) düzeyleri normal saptandı. Estradiol düzeyi iki ayrı zamanda yüksek (58.2 - 61.5 pg/ml, laboratuvar sınırları 11 – 44 pg/ml) bulundu. Testiküler ameliyatı sonrası üroloji polikliniğindeki kontrolünde spermogram normal sınırlarda bulunmuştu. Endokrinoloji polikliniğine başvuruda sperm sayısının azalmış ve motilitesinin de kaybolmuş olduğu saptandı (Tablo 1). Memenin sonografik incelemesinde sol meme lojunda 45 x 35 x 25 mm'lik hipertrofik meme dokusu içinde 10 mm çaplı hipoekoik halolu heterojen nodüler görünüm tespit edildi. Abdominal ve skrotal sonografik incelemede patolojik bulgu saptanmadı. Kısa sürede gelişen kitlenin neoplazik oluşum riski açısından doku tanısı elde edebilmek için areola çevresi insizyonla girilerek kitle total eksize edildi. Memedeki kitlenin histopatolojik incelemesinde; fibroadipoz doku içerisinde yer yer kistik genişlemeler gösteren, bir kısmında apokrin metaplastik özellikler bulunan duktus yapıları, birkaç alanda gevşek hyalinize bağ dokusuyla çevrili asinus yapıları jinekomasti olarak değerlendirildi. Medikal tedavisiz bir yıllık takipte jinekomasti açısından herhangi bir yakınma ve patolojik bulgu tespit edilmedi. Bir yıllık takip sonunda oligoastenospeminin düzelmeye başladığı saptanırken (Tablo 1) estradiol düzeyi normal sınırlarda bulundu.

## TARTIŞMA

Cannabis türevlerinin tıbbi ve eğlence amaçlı kullanımı eski çağlardan beri bilinmektedir. Doğal şekli tıbbi kullanım için uygun olmasa da sentetik cannabinoit türevleri (İngiltere'de nabilone, Amerika'da dronabinol) multiple sklerozda, omurilik yaralanmasında, kronik ağrıda, kanser tedavisi ile ilişkili bulantı ve kusmalarda kullanımı son zamanlarda gündemdedir (11). Eğlence amaçlı ve uyarıcı etkisi için cannabis kullanım sıklığı Batı Avrupa ülkelerinde gençler arasında son on yılda belirgin artış göstermiştir. Okul çağı 15-16 yaşındaki çocukların %40'ının, 18 yaş öğrencilerin %59'dan fazlasının en az bir kez kullandığı bildirilmektedir (11, 14). Türkiye'de 9 büyük ilde 11.989 ilköğretim ve 12.270 ortaöğretim öğrencisi arasında yapılan araştırmada ilköğretim öğrencileri arasında cannabis türevi olan esrarın kullanımı %1.2, ortaöğretim öğrencilerinde ise %4.0 saptanmıştır (2).

Cannabinoit'lerin etkileri alkol, trankilizanlar (yatıştırıcılar), opioidler ve LSD (lysergic acid dietylamide) gibi hallusinojenlerin etkilerine benzerdir (15). Cannabisin kısa süreli kullanımına bağlı psikomotor ve kognitif fonksiyonlarda bozukluk oluşturması yanında anksiyete, panik bozukluk, akut psikoz, şizofreninin artması, suça yatkınlıkta artış yapabildiği, uzun süreli

**Tablo 1: Spermogram Sonuçları**

Spermogram	-1 ay	0*	1. ay	1. yıl
Perhiz süresi	4 gün	3 gün	4 gün	4 gün
Sperm sayısı (milyon/ml)	20	1	6	16
Motilite (%)	55	0	30	50
- İleri hızlı hareketli	0	0	0	0
- Yavaş doğrusal olmayan hareketli	45	0	20	33
- Yerde hareketli	10	0	25	17
- Hareketsiz	45	0	50	50
Aglutinasyon	Yok	Yok	Yok	Yok
Hacim (ml)	4	3	4	4
Görünüş ve kıvam	Normal	Normal	Normal	Normal
pH	8	8	8	8
Lökosit (milyon/ml)	0	0	0	0
Diğer hücreler (milyon/ml)	0	Eritrosit 0.01	0	0

\*0: Jinekomasti saptandığı zamanı göstermektedir.

kullanımda bağımlılık ve çekilme sendromu, uzun süreli kognitif bozukluk, çoklu madde kullanımına yatkınlık, bronşit, amfizem, akciğer ve orofarengeal kanser, kalp hastalıklarında ilerleme ve endokrin değişiklikler oluşabilmektedir (11).

Olgumuzda madde bağımlılığı olmayacak şekilde deneme ve keyif verici amaçla kısa süreli esrar kullanımını mevcuttu. Literatür bilgisi doğrultusunda bu kullanım süresi ile ilişkili olarak üreme organlarında bilhassa sperm yapımı ve antiandrojenik etkinin ortaya çıkması beklenmemektedir. Olgumuz birincil ve ikincil cinsiyet özelliklerini pubertede tamamlamış, yetişkin dönemde de esrar kullanımına kadar testikuler varikosel ve hidrosel ameliyatı geçirmiştir. Ameliyattan sonraki dönemde görüntüleme yöntemleri ile testise ait sorun saptanmamış, sperm sayısı ve hareketliliği normal bulunmuştur. Esrar kullanımı ile birlikte spermatogenez belirgin azalmış ve jinekomasti ortaya çıkmıştır. Olgumuzda, geçirdiği ameliyata ait komplikasyon ve başkaca bir neden bulunmadığından, saptadığımız endokrinolojik değişikliklerin ortaya çıkışını esrar kullanımının sağladığı düşüncesindeyiz.

Preklinik çalışmalarda cannabinoid türevlerinin etkileri spesifik CB1 ve CB2 reseptörleri aracılığıyla olduğu bildirilmektedir. Beyin ve periferde spesifik reseptörlerinden CB1 ile kognitif fonksiyonlar, hafıza, anksiyete, ağrı, duyuşal persepsiyon, motor koordinasyon ve endokrin fonksiyonlar üzerinde etkilerini ortaya çıkarır (16-18). CB2 reseptörleri dalak ve diğer periferel dokularda bulunarak Cannabinoid'lerin immunosupresif etkilerinden sorumludur (19). Ayrıca THC ile androjen reseptörüne bağlanarak antiandrojenik etkilerini göstermektedir. Cannabis içiminin anormal sperm morfolojisi, sperm sayısı ve motilitesinde azalmaya neden olduğu (6, 7, 16), kadınlarda ise ovulasyonu baskıladığı bilinmektedir (5, 6). Akut cannabis içimi prolaktin konsantrasyonunu azaltmasına rağmen kronik içme durumunda arttırdığı ve kadınlarda galaktore, erkeklerde de jinekomasti yaptığı saptanmıştır (5). Cannabis kullanımının endokrin etkileri yetişkinlerde az olmasına rağmen puberte öncesi erkek ve kızlarda belirgin ortaya çıkmaktadır. Strese karşı dayanıklılığı, sosyal ve kişisel gelişim ile cinsel olgunlaşmayı bas-

kıladığı bildirilmektedir (12). Yeterli bilgi olmasa da fertilité üzerine olumsuz etki yapabileceği bildirilmektedir (5). Esrarın içeriğinde bulunan THC'un erkeklerde spermatogenez baskıladığı, dolaşımdaki testosteron gibi hormonların konsantrasyonlarını azalttığı, cinsel davranışın bazı komponentlerini etkilediği insanlarda ve deney hayvanlarında gösterilmiştir (6, 8, 11, 20). Olgumuzda estradiol yüksekliği nedeni olarak esrar kullanımından başka bir endokrin neden bulunamamıştır. Esrarın antiandrojenik etkisi ile birlikte estradiol yüksekliğine neden olduğu belki de jinekomasti oluşumuna bu şekilde de katkıda bulunduğu düşünülebilir. Ayrıca takiplerinde serum estradiol düzeyinin normale geldiği saptanmıştır.

Jinekomasti, erkeklerde memenin kadın tipinde büyümesi durumudur. Glandüler, yağlı glandüler ve basit yağlı olmak üzere üç ana tipi vardır. Glandüler tipte meme dokusundan, basit yağlı tipte ise yağ dokusundan oluşur. Glandüler tipte, glandüler epitel proliferasyonu, stromal ve konnektif dokunun ödem ve hiperplazisi ile jinekomasti oluşmaktadır. Jinekomastide ağrı, şişkinlik ve gerginlik en çok başvuru nedenleridir. Memedeki büyüme hastayı kozmetik açıdan rahatsız etmekle beraber, meme kanseri olma riski de mevcuttur. Jinekomastide, östrojenlerin meme büyümesine stimüle edici etkisi fazladır (21,22). Ayrıca meme epitel hücrelerinde östrojenin stimuluvar etkisi ile androjenlerin inhibitör etkileri arasındaki dengedeki değişimden de ortaya çıktığı bildirilmektedir (23). Benzer şekilde jinekomasti gelişmesi östrojen ve androjen arasındaki oran (androjen azlığı) olarak da tanımlanmıştır (24). Uzun süreli esrar kullanımı ile jinekomastinin ortaya çıktığı bildirilmesine rağmen (13) uzun süreli kullanımla bir ilişki olmadığını ileri süren yayınlar da vardır (25). Klinik ve radyolojik değerlendirme sonrası ince iğne aspirasyon biyopsisi ile tanıya gidilmesi önerilmekteyse de erkeklerde uygun olmamaktadır (26). Olgumuzda kısa sürede giderek büyüyen kitle olması nedeniyle total eksizyonla doku tanısına gidilmiştir. Dikkat çekmeyecek insizyonla normal meme şekli sağlanmıştır.

Esrar, bilinmeyen mekanizmalarla etki yaparak jinekomasti ortaya çıkaran ilaç ve maddeler başlığı altın-

da yer almaktadır (27). Olgumuzda değerlendirmeler sonrası estradiol yüksekliği ve jinekomasti oluşmasında neden olarak esrar kullanımının olduğunu düşündük. Bilinmeyen mekanizmalar ve/veya estradiol yüksekliği beraber jinekomastinin ortaya çıkışını sağlamış olabilir. Oligoastenosperrinin nedeni esrar kullanımı ve geçirilmiş varikozel ameliyatı olabilir. Ancak olgumuzda Doppler ultrasonografik incelemede testiküler kan akımının normal olması, varikozel nüksünün izlenmemesi ve esrar kullanımı öncesi spermogramın normal saptanması oligoastenosperrinin esrar kullanımına bağlı olabileceğini kuvvetle desteklemektedir. Ameliyatla jinekomastili doku tamamen çıkarılmış olduğundan medikal tedaviye gerek duyulmadı. Ayrıca estradiol yüksekliği dışında hormonal olarak belirgin patoloji saptanmadı ve estradiol seviyelerinin bir yıllık takip sonunda düzelmiş olduğu tespit edildi. Olgumuzda ait oligoastenosperrimi ise düzelmeye başladı (Tablo 1), jinekomasti de tekrar gelişmedi.

Sonuç olarak, olgumuzda nadir nedenlerden esrarın kısa süreli kullanımı sonrası estradiol yüksekliği, oligoastenosperrimi ve jinekomasti ortaya çıkmıştır. Ayrıca memede tek taraflı kitle yapan nedenlerin gerçek jinekomastiden ayırıcı tanısı yapılırken esrar kullanımı ve bu kullanıma bağlı olduğunu düşündüğümüz estradiol yüksekliği dışında bir neden saptanmamıştır. Uzun süreli esrar kullanımı bulunan olgularda klinik ve laboratuvar olarak saptanabilecek endokrinolojik değişikliklerin kısa süreli esrar kullanımı sonrası ve/veya başka patolojilerle de ortaya çıkabileceği akıld tutulmalıdır.

#### KAYNAKLAR

- 1- Kumar RN, Chambers WA, Pertwee RG. Pharmacological actions and therapeutic uses of cannabis and cannabinoids. *Anaesthesia* 2001; 56: 1059-1068.
- 2- Ögel K, Uğuz Ş, Sır A, ve ark. Türkiye’de ilköğretim ve Ortaöğretim gençliği arasında esrar kullanım yaygınlığı. *Bağımlılık Dergisi* 2003; 4: 15-19.
- 3- Hibell B, Anderson B, Bjarnason T, et al. Alcohol and other drug use among students in 26 European countries. The Swedish Council for information on alcohol and other drugs, CAN. Council of Europa., Co-operation group to combat drug abuse and illicit trafficking in drug (Pompidou Group) 1995.
- 4- Busto U, Bendayan R, Sellers EM. Clinical pharmacokinetics of non-opiate abused drugs. *Clin Pharmacokinet.* 1989; 16: 1-26.
- 5- Hollister LE. Health aspects of cannabis. *Pharmacol Rev* 1986; 38: 1-20.
- 6- Maykut MO. Health consequences of acute and chronic marijuana use. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1985; 9: 209-238.
- 7- Nahas GG, Frick HC, Lattimer JK, Latour C, Harvey D. Pharmacokinetics of THC in brain and testis, male gametotoxicity and premature apoptosis of spermatozoa. *Hum Psychopharmacol.* 2002; 17: 103-113.
- 8- Nahas GG. Toxicology and pharmacology. In: Nahas GG, ed. *Marijuana in Science and Medicine.* New York: Raven Press, 1984; 109-246.
- 9- Dalterio S, Steger R, Mayfield D, Bartke A. Early cannabinoid exposure influences neuroendocrine and reproductive functions in mice: II. Postnatal effects. *Pharmacol Biochem Behav* 1984; 20: 115-123.
- 10- Dalterio SL, deRoos DG. Maternal cannabinoid exposure. Effects on spermatogenesis in male offspring. *Int J Androl* 1986; 9: 250-258.
- 11- Ashton CH. Adverse effects of cannabis and cannabinoids. *Br J Anaesth* 1999; 83: 637-649.
- 12- Copeland KC, Underwood LE, Van Wyk JJ. Marijuana smoking and pubertal arrest. *J Pediatr* 1980; 96: 1079-1080.
- 13- Harmon J, Aliapoulos MA. Gynecomastia in marijuana users. *N Engl J Med* 1972; 287: 936-1080.
- 14- Wright DJ, Pearl M. Knowledge and experience of young people regarding drug misuse, 1969-94. *BMJ* 1995; 309:20-24.
- 15- Ashton CH. Cannabis: Clinical and Pharmacological Aspects. Department of Health Report for the Advisory Council on the Misuse of Drugs, 1998.
- 16- Musty RE, Reggio P, Consroe P. A review of recent advances in cannabinoid research and the 1994 international symposium on cannabis and the cannabinoids. *Life Sci* 1995; 56: 1933-1940.
- 17- Herkenham M. Localization of cannabinoid receptors in brain and periphery. Pertwee R (editor). *Cannabinoid Receptors.* New York, Academic Press 1995; 145-166.
- 18- Adams IB, Martin BR. Cannabis; pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction* 1996; 91: 1584-1614.
- 19- Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 1993; 365: 61-65.
- 20- Stella N. How might cannabinoids influence sexual behavior? *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 3: 793- 795.

- 21- Grazer F. Body Counturing. McCarthy JG (editor). Plastic Surgery, Philadelphia: WB Saunders Company 1990; 6: 3964-4028.
- 22- McKinney P. Gynecomastia. Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHM (editors). Grabb and Smith's Plastic Surgery, 5th ed, Philadelphia: Lippincott – Raven. 1997: 753-757.
- 23- Charlson HE, Ippoliti AF. Cimetidine, an H<sub>2</sub>-antihistamine, stimulates prolactin secretion in man. J Clin Endocrinol Metab 1977; 45: 367-369.
- 24- Glass AR. Gynecomastia. Endocrinol Metab Clin North Am 1994; 23: 825-837.
- 25- Cates W Jr, Pope NJ. Gynecomastia and cannabis smoking. A nonassociation among US Army soldiers. Am J Surg 1977; 134: 613-615.
- 26- Joshi A, Kapila K, Werma K. Fine needle aspiration cytology in the management of male breast masses. Acta Cytol 1999; 43: 334-338.
- 27- Griffin JE, Wilson JD. Disorders of the testes and the male reproductive tract. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polosky KS (editors). Williams Textbook of Endocrinology, Tenth ed, Philadelphia: Saunders. 2003: 709-769