

Bölüm 27

PUBERTE PREKOKS

Prof. Dr. Zeynep Şıklar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı

Puberte erişkin döneme geçişte önemli bir yer tutan, fiziksel, psikolojik ve cinsel olgunluğa erişilerek üreme fonksiyonlarının kazanılması sürecidir. Bu süreçte kızlarda ovuluar menstrüel döngüler, erkeklerde ise olgun spermatogenezin tamamlanması söz konusudur. Puberteyi başlatan tüm mekanizmalar tam olarak ortaya konmamış olsa da, son dönemlerde ayrıntıları daha belirginleşen genetik kalıtsal ve nöroendokrin faktörlerin özellikle rol oynadığı bilinmektedir. Ayrıca genel sağlık, çevre, beslenme, cinsiyet, egzersiz vb faktörler de pubertenin başlamasında etkilidir (1).

Hipotalamus-hipofiz-gonad ekseninin aktive olması pubertenin başlaması ve tamamlanmasında esastır. Bu eksen kompleks bir gen ağı, nörotransmitterler ve glial nöronal etkileşimler ile birlikte düzenlenir. Puberteyi başlatan başlıca genetik mekanizmalardan biri Kisseptin ve Kisseptin reseptörü (KISS-1R)'dür. Hipotalamusda gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salgılayan nöronlarda yoğun olarak bulunan KISS1R, artan kisseptin varlığında aktive olur ve GnRH salınımı hem sıklık, hem amplitüd olarak artar. Kisseptin sinyal yolağının üstünde ise nörokinin B ve reseptörü (NK3R) bulunur. Nörokinin B puberteyi uyarıcı etkide bulunurken, dynorfin A puberteyi baskılayıcı özelliktedir. Bir diğer önemli puberte başlangıcına etkin olan protein ise "makorin ring finger protein 3" (MKRN3) dür. Ailesel gerçek puberte prekokslu bazı ailelerde MKRN3 geninde muatsyon saptanmıştır. Hipotalamusda bulunan pubertenin başlanmasında önemli rol alan peptidlerin yanı sıra leptin, ghrelin ve insülin gibi hormonların da pubertenin başlamasında etkisi bulunmaktadır. GnRH pulse jeneratörü uyarıcı ve baskılayıcı faktörlerin kontrolü altındadır. Baskılayıcı faktörler puberte başlangıcında azalırken, uyarıcı faktörlerin etkisi artmaktadır(1,2).

PERİFERİK PUBERTE PREKOKS TEDAVİSİ

Gerçek puberte prekoks oranla periferik puberte prekoks tedavisi çok daha güç olabilir. Konjenital adrenal hiperplazili olgularda glukokortikoid replasman tedavisi, over granuloza hücreli tümörlerde cerrahi olarak tümörün çıkarılması gibi esas nedene yönelik tedaviler etkin olsa da diğer nedenlere bağlı periferik puberte prekoks olgularda tam olarak etkin bir tedavi her zaman mümkün olmayabilir.

Aromataz inhibitörleri özellikle Mc Cune Albright sendromu ve erkeklerde testotoksikozda kullanılan ilaçlardır. Tedaviye cevap değişken olabilir (1,9).

KOMBİNE PUBERTE PREKOKS

Uzun süre yüksek düzeyde cinsiyet steroidine maruz kalan olgularda somatik gelişimin ve kemik yaşının ilerlemesi, sonuçta hipotalamo-hipofiz gonad ekseninin olgunlaşması söz konusudur. Konjenital adrenal hiperplazi, testotoksikoz, Mc Cune Albright sendromu gibi periferik puberte prekoks olgularda tedavi gecikir veya etkin tedavi sağlanamazsa gerçek puberte prekoks tabloya eklenir (6).

Sonuç olarak, puberte başlangıcı başlıca genetik kalıtsal özellikler ve özgün nöroendokrin sistem tarafından belirlenen bir süreçtir. Metabolik ve çevresel faktörler puberte başlama zamanına etkili olabilmektedir. Puberte prekoksun klinik başlangıcı heterojen olup, tipik olarak kızlarda 8 yaş, erkeklerde 9 yaşından önce puberte bulgularının görülmesi ile tanı konulur. Erken puberte bulguları saptanan olgularda gerçek puberte prekoks dışında periferik puberte prekoks veya inkomplet formlar (prematüre telarş, prematüre pubarş gibi) görülebilir. Gerçek puberte prekoks olgularda uzun etkili GnRHa etkin bir tedavi sağlarken, periferik puberte prekoks olgularda aromataz inhibitörleri kullanılmakta ve tedavi güçlükler gösterebilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Sultan C, Gaspari L, Maimoun L, Kalfa N, Paris F. Disorders of puberty. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018; 48:62-89.
2. Aguirre RS, Eugster EA. Central precocious puberty: From genetics to treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(4):343-354.
3. Klein DA, Emerick JE, Sylvester JE, Vogt KS. Disorders of Puberty: An Approach to Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2017; 96(9):590-599.
4. Giabicani E, Allali S, Durand A, Sommet J, Couto-Silva AC, Brauner R. Presentation of 493 consecutive girls with idiopathic central precocious puberty: a single-center study. *PLoS One.* 2013;8(7):e70931.

5. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR; ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group, Antoniazzi F, Berenbaum S, Bourguignon JP, Chrousos GP, Coste J, Deal S, de Vries L, Foster C, Heger S, Holland J, Jahnukainen K, Juul A, Kaplowitz P, Lahlou N, Lee MM, Lee P, Merke DP, Neely EK, Oostdijk W, Phillip M, Rosenfield RL, Shulman D, Styne D, Tauber M, Wit JM. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*. 2009;123(4):e752-62.
6. Berberoğlu M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition etiology, diagnosis and current management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*.2009;1(4):164-74.
7. Çatlı G, Anık A, Küme T, Çalan ÖG, Dündar BN, Böber E, Abacı A. Serum nesfatin-1 and leptin levels in non-obese girls with premature thelarche. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(8):909-13.
8. Novello L, Speiser PW. Premature Adrenarche. *Pediatr Ann*. 2018;47(1):e7-e11.
9. Menon PS, Vijayakumar M. Precocious puberty--perspectives on diagnosis and management. *Indian J Pediatr*. 2014; 81(1):76-83.