

BÖLÜM 38

ERKEN PUBERTE (PUBERTE PREKOKS); TANI VE TEDAVİ

Burak BAYRAKTAR¹

1. GİRİŞ

Ergenlik, bir çocuğun vücudunun cinsel üreme yeteneğine sahip yetişkin bir vücuda dönüştüğü fiziksel değişim sürecidir ve beyinden gonadlara doğru hormonal sinyallerle başlar. Ergenlik, büyümenin sağlıklı ve normal bir parçasıdır. Çocuklar arasında puberte başlangıç yaşı için geniş bir aralık vardır ve bu aralığın dışında gelişen puberte, erken gelişen veya gecikmiş puberte olarak kabul edilir. Ergenlik zamanına etki eden faktörler arasında aile öyküsü, genetik, yaşam tarzı, beslenme ve çevresel maruziyetler bulunmaktadır [1]. Pubertal zamanlama anormalliklerinin arkasındaki mekanizmalar çeşitlidir ve çoğu hala tam olarak anlaşılamamıştır.

2. TANIMLAR

Normal pubertal gelişim, sırasıyla hipotalamik-hipofizer-adrenal ve hipotalamik-hipofizer-gonadal eksenlerin aktivasyonu ile tetiklenen adrenarş ve gonadarş olmak üzere iki fazda meydana gelir [2]. Adrenarş, tipik olarak 6-9 yaşlar arasında, kızlarda erkeklerden daha erken görülen, ergenliğin en erken belirtisidir [2, 3]. Adrenal korteksin zona retikülarisinin dehidroepiandrosteron (DHEA) ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) gibi androjenleri üretmesiyle başlar [4]. Gonadarş, hipotalamustan gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) pulsatil salınımıyla başlar [5]. GnRH salınımındaki ilk artışı hangi sürecin tetiklediği belirsizliğini korumaktadır. Erkeklerde ergenliğin görünür ilk belirtisi testis büyümesi iken, kadınlarda görünür ilk belirti meme gelişimidir.

Adrenarş: Adrenal androjen üretiminin aktivasyonudur (koltuk altı ve kasık kılları, vücut kokusu ve akne).

Gonadarş: Bilinmeyen ilk tetikleyici → GnRH ↑ aktivatörleri ve / veya ↓ inhibitörleri → pulsatil GnRH salgısı → ön hipofiz bezinden ↑ FSH ve ↑ LH → Testislerde leydig ile sertoli hücrelerinin, overlerde teka ile granüloza hücrelerinin uyarılması ile meydana gelir.

Telarş: Meme gelişiminin başlamasıdır. Esas tetikleyicisi overlerden salgılanan östradiol'dür.

Pubarş: Kasık kıllanmasının başlamasıdır. Adrenal androjen üretiminin aktivasyonu ile başlar.

Menarş: Menstruasyonun başlangıcıdır. Ergenliğin ilk zamanlarında menstruasyon kana-

¹ Op. Dr. Burak BAYRAKTAR, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü drburakbayraktar@gmail.com



da fizyolojik olarak daha erken başladığı üzerine tartışmalar devam etmektedir.

- Sekiz yaşından küçük kız veya dokuz yaşından küçük erkek çocuklarda sekonder seks gelişimi varlığında mutlaka değerlendirme gerekir. Başvuru sırasındaki yaş azaldıkça değerlendirmenin kapsamı artmalıdır.
- GnRH agonistleri ile tedavi, kısa ve uzun vadede daha uygun, etkili ve güvenli dozajlarla son yıllarda önemli ilerleme göstermiştir.
- İnkomplet erken pubertal gelişimde hastanın yakından izlenmesi yeterlidir.

KAYNAKLAR

1. E. V. Bräuner, A. S. Busch, C. Eckert-Lind, T. Koch, M. Hickey, A. Juul, Trends in the Incidence of Central Precocious Puberty and Normal Variant Puberty Among Children in Denmark, 1998 to 2017, *JAMA Netw. Open.* 3 (2020) e2015665. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.15665>.
2. N. Vijayakumar, Z. Op de Macks, E. A. Shirtcliff, J. H. Pfeifer, Puberty and the human brain: Insights into adolescent development, *Neurosci. Biobehav. Rev.* 92 (2018) 417–436. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.06.004>.
3. F. M. Biro, S. M. Pinney, B. Huang, E. R. Baker, D. Walt Chandler, L. D. Dorn, Hormone Changes in Peripubertal Girls, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99 (2014) 3829–3835. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4528>.
4. M. R. Palmert, D. L. Hayden, M. J. Mansfield, J. F. Crigler, W. F. Crowley, D. W. Chandler, P. A. Boepple, The Longitudinal Study of Adrenal Maturation during Gonadal Suppression: Evidence That Adrenarche Is a Gradual Process, (n. d.) 7.
5. L. Breehl, O. Caban, Physiology, Puberty, StatPearls Publishing, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534827/> (accessed February 28, 2021).
6. J. -C. Carel, Precocious puberty and statural growth, *Hum. Reprod. Update.* 10 (2004) 135–147. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmh012>.
7. MeSH Browser, (n. d.). <https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?name=precocious%20puberty> (accessed February 28, 2021).
8. A. S. Kota, S. Ejaz, Precocious Puberty, in: StatPearls, StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544313/> (accessed February 28, 2021).
9. M. Berberoğlu, Erken Puberte, *Türkiye Çocuk Hastalıkları Derg.* 4 (2010) 56–64.
10. A. -S. Parent, G. Teilmann, A. Juul, N. E. Skakkebaek, J. Toppari, J. -P. Bourguignon, The Timing of Normal Puberty and the Age Limits of Sexual Precocity: Variations around the World, Secular Trends, and Changes after Migration, *Endocr. Rev.* 24 (2003) 668–693. <https://doi.org/10.1210/er.2002-0019>.
11. G. Teilmann, C. B. Pedersen, T. K. Jensen, N. E. Skakkebaek, Prevalence and Incidence of Precocious Pubertal Development in Denmark: An Epidemiologic Study Based on National Registries, (n. d.) 8.
12. L. Soriano-Guillén, R. Corripio, J. I. Labarta, R. Cañete, L. Castro-Feijóo, R. Espino, J. Argente, Central Precocious Puberty in Children Living in Spain: Incidence, Prevalence, and Influence of Adoption and Immigration, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95 (2010) 4305–4313. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1025>.
13. S. H. Kim, K. Huh, S. Won, K. -W. Lee, M. -J. Park, A Significant Increase in the Incidence of Central Precocious Puberty among Korean Girls from 2004 to 2010, *PLOS ONE.* 10 (2015) e0141844. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141844>.
14. J. Le Moal, A. Rigou, A. Le Tertre, P. De Crouy-Channel, J. Léger, J. -C. Carel, Marked geographic patterns in the incidence of idiopathic central precocious puberty: a nationwide study in France, *Eur. J. Endocrinol.* 178 (2018) 33–41. <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0379>.
15. M. Cisternino, T. Arrigo, A. M. Pasquino, C. Tinelli, F. Antoniazzi, L. Beduschi, G. Bindi, P. Borrelli, V. De Sanctis, G. Farello, F. Galluzzi, L. Gargantini, D. Lo Presti, M. Sposito, L. Tatò, Etiology and Age Incidence of Precocious Puberty in Girls: A Multicentric Study, *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 13 (2000). <https://doi.org/10.1515/JPEM.2000.13.S1.695>.
16. S. Pedicelli, P. Alessio, G. Scirè, M. Cappa, S. Cianfarani, Routine Screening by Brain Magnetic Resonance Imaging Is Not Indicated in Every Girl With Onset of Puberty Between the Ages of 6 and 8 Years, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99 (2014) 4455–4461. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2702>.
17. S. S. Mogensen, L. Aksglaede, A. Mouritsen, K. Sørensen, K. M. Main, P. Gideon, A. Juul, Pathological and Incidental Findings on Brain MRI in a Single-Center Study of 229 Consecutive Girls with Early or Precocious Puberty, *PLoS ONE.* 7 (2012) e29829. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029829>.
18. A. A. Nella, P. B. Kaplowitz, M. S. Ramnitz, R. Nandagopal, Benign vaginal bleeding in 24 prepubertal patients: clinical, biochemical and imaging features, *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 27 (2014). <https://doi.org/10.1515/jpem-2013-0415>.
19. C. E. Elks, K. K. Ong, R. A. Scott, Y. T. van der Schouw, J. S. Brand, P. A. Wark, P. Amiano, B. Balkau, A. Baricarte, H. Boeing, A. Fonseca-Nunes, P. W. Franks, S. Grioni, J. Halkjaer, R. Kaaks, T. J. Key, K. T. Khaw, A. Mattiello, P. M. Nilsson, K. Overvad, D. Palli, J. R. Quirós, S. Rinaldi, O. Rolandsson, I. Romieu, C. Sacerdote, M. -J. Sanchez, A. M. W. Spijkerman, A. Tjonneland, M. -J. Tormo, R. Tumino, D. L. van der A, N. G. Forouhi, S. J. Sharp, C. Langenberg, E. Riboli, N. J. Wareham, The InterAct Consortium, Age at Menarche and Type 2 Diabetes Risk: The EPIC-InterAct study, *Diabetes Care.* 36 (2013) 3526–3534. <https://doi.org/10.2337/dc13-0446>.
20. F. R. Day, C. E. Elks, A. Murray, K. K. Ong, J. R. B. Perry, Puberty timing associated with diabetes, cardiovascular disease and also diverse health outcomes in men and women: the UK Biobank study, *Sci. Rep.* 5 (2015)



11208. <https://doi.org/10.1038/srep11208>.
21. P. Prentice, R. M. Viner, Pubertal timing and adult obesity and cardiometabolic risk in women and men: a systematic review and meta-analysis, *Int. J. Obes.* 37 (2013) 1036–1043. <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.177>.
22. K. K. Ong, D. Bann, A. K. Wills, K. Ward, J. E. Adams, R. Hardy, D. Kuh, on behalf of the National Survey of Health and Development Scientific and Data Collection Team, Timing of Voice Breaking in Males Associated with Growth and Weight Gain Across the Life Course, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97 (2012) 2844–2852. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3445>.
23. E. J. Hamlat, J. P. Stange, L. Y. Abramson, L. B. Alloy, Early Pubertal Timing as a Vulnerability to Depression Symptoms: Differential Effects of Race and Sex, *J. Abnorm. Child Psychol.* 42 (2014) 527–538. <https://doi.org/10.1007/s10802-013-9798-9>.
24. D. Charalampopoulos, A. McLoughlin, C. E. Elks, K. K. Ong, Age at Menarche and Risks of All-Cause and Cardiovascular Death: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Am. J. Epidemiol.* 180 (2014) 29–40. <https://doi.org/10.1093/aje/kwu113>.
25. The LifeLines Cohort Study, The InterAct Consortium, kConFab/AOCS Investigators, Endometrial Cancer Association Consortium, Ovarian Cancer Association Consortium, PRACTICAL consortium, F. R. Day, D. J. Thompson, H. Helgason, D. I. Chasman, H. Finucane, P. Sulem, K. S. Ruth, S. Whalen, A. K. Sarkar, E. Albrecht, E. Altmaier, M. Amini, C. M. Barbieri, T. Boutin, A. Campbell, E. Demerath, A. Giri, C. He, J. J. Hottenga, R. Karlsson, I. Kolcic, P. -R. Loh, K. L. Lunetta, M. Mangino, B. Marco, G. McMahon, S. E. Medland, I. M. Nolte, R. Noordam, T. Ntule, L. Paternoster, N. Perjakova, E. Porcu, L. M. Rose, K. E. Schraut, A. V. Segrè, A. V. Smith, L. Stolk, A. Teumer, I. L. Andrusis, S. Bandinelli, M. W. Beckmann, J. Benitez, S. Bergmann, M. Bochud, E. Boerwinkle, S. E. Bojesen, M. K. Bolla, J. S. Brand, H. Brauch, H. Brenner, L. Broer, T. Brüning, J. E. Buring, H. Campbell, E. Catamo, S. Chanock, G. Che-nex-Trench, T. Corre, F. J. Couch, D. L. Cousminer, A. Cox, L. Crisponi, K. Czene, G. Davey Smith, E. J. C. N. de Geus, R. de Mutsert, I. De Vivo, J. Dennis, P. Devilee, I. dos-Santos-Silva, A. M. Dunning, J. G. Eriksson, P. A. Fasching, L. Fernández-Rhodes, L. Ferrucci, D. Flesch-Janys, L. Franke, M. Gabrielson, I. Gandin, G. G. Giles, H. Grallert, D. F. Gudbjartsson, P. Guénel, P. Hall, E. Hallberg, U. Hamann, T. B. Harris, C. A. Hartman, G. Heiss, M. J. Hoening, J. L. Hopper, F. Hu, D. J. Hunter, M. A. Ikram, H. K. Im, M. -R. Järvelin, P. K. Joshi, D. Karasik, M. Kellis, Z. Kutalik, G. LaChance, D. Lambrechts, C. Langenberg, L. J. Launer, J. S. E. Laven, S. Le-narduzzi, J. Li, P. A. Lind, S. Lindstrom, Y. Liu, J. Luan, R. Mägi, A. Mannermaa, H. Mbarek, M. I. McCarthy, C. Meisinger, T. Meitinger, C. Menni, A. Metspalu, K. Michailidou, L. Milani, R. L. Milne, G. W. Montgomery, A. M. Mulligan, M. A. Nalls, P. Navarro, H. Nevanlinna, D. R. Nyholt, A. J. Oldehinkel, T. A. O'Mara, S. Padma-nabhan, A. Palotie, N. Pedersen, A. Peters, J. Peto, P. D. Pharoah, A. Pouta, P. Radice, I. Rahman, S. M. Ring, A. Robino, F. R. Rosendaal, I. Rudan, R. Rueedi, D. Ruggiero, C. F. Sala, M. K. Schmidt, R. A. Scott, M. Shah, R. Sorice, M. C. Southey, U. Sovio, M. Stampfer, M. Steri, K. Strauch, T. Tanaka, E. Tikkanen, N. J. Timpson, M. Traglia, T. Truong, J. P. Tyrer, A. G. Uitterlinden, D. R. V. Edwards, V. Vitart, U. Völker, P. Vollenweider, Q. Wang, E. Widen, K. W. van Dijk, G. Willemsen, R. Winqvist, B. H. R. Wolffenbuttel, J. H. Zhao, M. Zoled-ziewska, M. Zygmunt, B. Z. Alizadeh, D. I. Boomsma, M. Ciullo, F. Cucca, T. Esko, N. Franceschini, C. Gieger, V. Gudnason, C. Hayward, P. Kraft, D. A. Lawlor, P. K. E. Magnusson, N. G. Martin, D. O. Mook-Kanamori, E. A. Nohr, O. Polasek, D. Porteous, A. L. Price, P. M. Ridker, H. Snieder, T. D. Spector, D. Stöckl, D. Toniolo, S. Ulivi, J. A. Visser, H. Völzke, N. J. Wareham, J. F. Wilson, A. B. Spurdle, U. Thorsteindottir, K. S. Pollard, D. F. Easton, J. Y. Tung, J. Chang-Claude, D. Hinds, A. Murray, J. M. Murabito, K. Stefansson, K. K. Ong, J. R. B. Perry, Genomic analyses identify hundreds of variants associated with age at menarche and support a role for puberty timing in cancer risk, *Nat. Genet.* 49 (2017) 834–841. <https://doi.org/10.1038/ng.3841>.
26. The PRACTICAL consortium, C. Bonilla, S. J. Lewis, R. M. Martin, J. L. Donovan, F. C. Hamdy, D. E. Neal, R. Eeles, D. Easton, Z. Kote-Jarai, A. A. Al Olama, S. Ben-lloch, K. Muir, G. G. Giles, F. Wiklund, H. Gronberg, C. A. Haiman, J. Schleutker, B. G. Nordestgaard, R. C. Travis, N. Pashayan, K. -T. Khaw, J. L. Stanford, W. J. Blot, S. Thibodeau, C. Maier, A. S. Kibel, C. Cybulski, L. Cannon-Albright, H. Brenner, J. Park, R. Kaneva, J. Batra, M. R. Teixeira, H. Pandha, M. Lathrop, G. Davey Smith, Pubertal development and prostate cancer risk: Mendelian randomization study in a population-based cohort, *BMC Med.* 14 (2016) 66. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0602-x>.