

PUBERTE NÖROENDOKRİNOLOJİSİ VE GONADOTROPİN SALGILATICI HORMON NÖRONLARI

Ahmet Yardımcı, Haluk Keleştimur

Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Elazığ

ÖZET

Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), puberte oluşumunda temel olarak rol oynayan ve hipotalamusta çeşitli nöron gruplarından salınan bir hormondur. GnRH nöronları, belirli aralıklarla salınım yapmakta ve bu nedenle "Puls Jeneratörü" olarak adlandırılmaktadır. Kisspeptin ve reseptörü olan KiSS1R, GnRH salınımında anahtar faktörlerdir. Kisspeptin ile uyarılan GnRH salınımı ile birlikte ön hipofiz üreme hormonları olan luteinleştirici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) salgılır. Ön hipofizden salınan bu hormonlar, gonadların gelişmesini, işlevlerini yerine getirmesini ve olgunlaşmasını sağlar. Puberte oluşumundan önce juvenil duraklama süreci içerisinde GnRH puls jeneratörü baskılanmıştır ve gonadotropin salınımı engellenmiştir. Engelin kalkması ile birlikte puberte meydana gelmektedir. Puberte oluşumu ile

beraber GnRH salınımının sıklığı ve genliği artar ve bunun sonucu LH ve FSH salınımları da artar. Sonuç olarak ikincil cinsel özellikler meydana gelir. Puberte oluşumunda bir diğer önemli etken olarak ortaya çıkan hormon leptindir. Leptin düzeyi, vücut enerji deposu ile orantılı olup temel işlevi beyini vücut enerji rezervinden haberdar etmek ve obezite gelişimini engellemektir. Puberte oluşumunda leptin, bir enerji sinyali olarak görev yapar ve yeterli düzeyde enerji miktarına ulaşıldığında puberte öncesi artmakta ve yokluğunda puberte gecikmektedir. Bu derlemede, puberte ve GnRH nöronları arasındaki ilişki, puberte oluşumunun öncesi ve sonrasında meydana gelen hormonal değişimler ve olası puberte oluşum mekanizması tartışılacaktır.

Anahtar kelimeler: Puberte, GnRH, kisspeptin, LH, FSH. Nobel Med 2019; 15(2): 17-24

PUBERTY NEUROENDOCRINOLOGY AND GONADOTROPIN RELEASING HORMONE NEURONS

ABSTRACT

Gonadotropin releasing hormone (GnRH) is a hormone that plays a key role in the development of puberty and is secreted from various neuronal groups in the hypothalamus. GnRH neurons are called "Pulse Generator", since they secrete at regular intervals. Kisspeptin and its receptor KiSSIR are key factors in the control of GnRH secretion. GnRH secretion, which is stimulated by kisspeptin secretion, leads to the release of anterior pituitary reproductive hormones, luteinizing hormone (LH), and follicle stimulating hormone (FSH). These hormones, which are secreted from the anterior pituitary, ensure that gonads develop, perform their functions, and get mature. Prior to puberty development, the GnRH pulse generator is suppressed in the interval of juvenile quiescence, and

gonadotropin secretion is inhibited. Puberty occurs by the end of this inhibition. The frequency and amplitude of GnRH secretion increase by the development of puberty, and consequently, secretion of LH and FSH increases as well. As a result, secondary sex characters arise. Another important factor in puberty development is the hormone 'leptin'. Leptin levels are proportional to body energy reserve and the main function is to inform the brain about body's energy reserve and to prevent the development of obesity. In puberty development, hormone leptin plays a role as energy signal. The level of leptin increases before puberty, when energy reserves reach a sufficient level, and puberty delays in its absence. In this review, we discuss the relationship between puberty and GnRH neurons, the hormonal changes that occur before and after puberty development, and the possible mechanism that underlies puberty development.

Keywords: Puberty, GnRH, kisspeptin, LH, FSH. Nobel Med 2019; 15(2): 17-24

GİRİŞ

Puberte ve adölesan sıklıkla çocukluktan yetişkinliğe gelişimsel geçişi belirtmek amacıyla birbirlerinin yerine kullanılmasına rağmen aslında farklı kavramlardır. Puberte, üreme yeteneğinin kazanılması ve yetişkinliğe geçişte meydana gelen anatomik, davranışsal ve fizyolojik değişimleri kapsayan ortak bir terimdir. Adölesan ise sadece reproduktif olgunlaşmayı değil aynı zamanda bilişsel, duygusal ve sosyal olgunlaşmayı da kapsayan çocukluk ve yetişkinlik arasındaki dönemdir.^{1,2} Puberte, önemli somatik ve davranışsal değişimlerle ilişkilendirilen, yeterli reproduktif kapasiteye ulaşılan ve gonadal eksenin tamamen uyandığı gelişimsel bir dönemdir.³ Bu dönem hipotalamo-hipofizer gonadal eksenin (HHG) olgunlaşmasıyla beraber başlar. Cinsiyete bağlı olarak dış görünümde meydana gelen değişiklikler, iç genital organlarda gelişme, boyda uzama, kemik-kas kitlesinde artışla devam eder ve tam olarak üreme kapasitesinin kazanılması ile sonlanır.⁴ Puberte başlangıcı pulsatil gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salınımının sıklık ve genliğindeki artışla karakterize edilir.²

1. GnRH ve GnRH Nöronları

Puberte oluşumunda önemli bir rol oynayan GnRH nöronlarının büyük bir kısmı, embriyonik 6-6,5. haftalar arasında olfaktöryel plaktan köken alır ve sonrasında buradan kaynaklanan hücreler preoptik alan (POA) ve mediobazal hipotalamus (MBH) çevresi olmak üzere önbeyine göç eder ve burada

kolonize olur.^{5,6} KAL-1 geninde meydana gelen mutasyon sonucu oluşan Kallmann sendromunda, görülen hipogonadotropik hipogonadizm (HH) vakalarının büyük bir çoğunluğu anozmi veya hipozmi ile bağlantılı olduğu için bu durum aynı zamanda, koku duyusu ile üreme işlevleri arasındaki yakın ilişkiyi de göstermektedir.⁷ GnRH nöronlarının beyindeki lokalizasyonu, türler arasında bazı varyasyonlara sahip olmasına rağmen büyük ölçüde benzerdir.⁶ Yapılan çalışmalar, GnRH nöronlarının büyük bir kısmının aksonal projeksiyonlarını median eminens ve organum vaskulozum lamina terminalis (OVLT) kapiller ağına gönderdiğini göstermiştir. Bu gibi gözlemler, postnatal dönemde GnRH'nin temel rolünün hipotalamus-hipofiz-portal dolaşımına salınımı aracılığıyla gonadotropin işlevini düzenlemek olduğunu göstermiştir.⁷ Median eminense projekte olan GnRH nöronları, memeli beyinde çoğunlukla septal bölgeler, POA, Brocanın köşegen bandı ve MBH'da bulunur.⁶ Primat ve insanlarda ise GnRH nöronları, arkuat nükleus (ARC), MBH ve daha kaudal olarak retrokiazmatik alanda bulunur.⁷ GnRH, salınım öncesi median eminense bulunan nöronal terminallerde depolanır. Daha sonra burada bulunan nöronal terminallerden hipotalamus-hipofiz portal sistemine salınır.⁸ Yapılan çalışmalar, memelilerde GnRH'nin en çok median eminense bulunduğunu göstermiştir.⁶ Hipotalamus, median eminens ve hipofiz arasındaki anatomik bağlantı, hipofizde gonadotropin salınımının hassas bir şekilde kontrol edilmesini sağlar.⁹ GnRH, 10 aminoasitten oluşan ve temel olarak MBH ve POA'da sentezlenen bir dekaeptittir.

Varlığı ilk kez memelilerde gösterilmiş ve 16 farklı formu izole edilmiştir.^{6,9} Hipofizyotropik GnRH'nın aminoasit dizisinin kobay hariç memelilerin büyük bir kısmında aynı olduğu bilinmektedir.⁹ GnRH, folikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinleştirici hormonun (LH) sentez ve salınımını kontrol eder.¹⁰ Temel olarak gonadal eksenin kontrolünde rol oynar ve üretkenliğin devamı için GnRH salınımı şarttır. GnRH olmaksızın gonadotrop ve gonadlar işlevsel değildir.⁶ Kallmann sendromunda GnRH eksikliği sonucu görülen HH bu duruma örnek olarak gösterilebilir.⁷

2. GnRH Puls Jeneratörü

GnRH puls jeneratörünün, insan ve sıçanlar da dâhil olmak üzere birçok türde MBH'ta yerleşim gösterdiği bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda, bu durumu destekler nitelikte sıçan ve diğer bazı türlerde LH pulslarına eşlik eden eş zamanlı nöron ateşlemelerinin sadece MBH'da gerçekleştiği görülmüştür.¹¹ MBH'ta bulunan GnRH nöronlarında, LH salınımı öncesi eş zamanlı olarak oluşan ateşlemeler nedeniyle oluşan etki "GnRH Puls Jeneratörü" olarak adlandırılmıştır.¹² GnRH nöronlarının spontan olarak otoritm gösterdiği ve GnRH salınımında osilatör olarak görev aldığı iyi bilinmektedir.¹³ Pulsatil GnRH salınımının temel nedeni olan nöral mekanizmanın belirlenmesi, GnRH hücre gövdelerinin beyindeki yaygın dağılımı, bu nöronlara gelen afferent girişlerin fenotip ve kaynaklarının tanımlanmasını engellediği için oldukça zordur.¹⁰ Fakat GnRH nöronlarının beyinde bu halde dağılmış bir şekilde bulunmasının, GnRH nöronlarının koordineli bir şekilde bir puls jeneratörü olarak çalışmasını sağladığına inanılmaktadır.¹⁴

GnRH nöronlarının, beyinde bu şekilde dağılık bir vaziyette ve 800-2500 gibi nispeten az bir sayıda bulunması nedeniyle in vivo olarak çalışılması da oldukça zordur.¹² Bu nedenle, deneysel çalışmalarda daha çok immortalize GnRH nöronları kullanılmaktadır. Bu hücre hatlarından biri olan ve sıklıkla kullanılan immortalize GnRH nöronal hücre hattı (GT1) in vivo GnRH hücrelerinin birçok karakteristik özelliklerini gösterirler.¹⁵ Çok sayıda yapılan çalışma ile immortalize GT1 hücrelerinin, GnRH nöronları gibi pulsatil ve spontan bir şekilde GnRH saldıdığı gösterilmiştir.^{12,15} Yapılan bu çalışmalarda GnRH salınımını uyarıcı ve GnRH nöronlarında eş zamanlı olarak oluşan ateşlemelerin LH salınımından önce meydana geldiği görülmüş ve elde edilen sonuçlar GnRH puls jeneratörünün pulsatil LH salınımını kontrol ettiğini göstermiştir. GnRH üç farklı ritmik değişkenden etkilenir. İlk değişken mevsimseldir ve Haziran-Temmuz aylarında maksimuma ulaşmakta, kışın ve erken

ilkbahar aylarında en düşük seviyeye inmektedir. Oluşan olası etkinin güneş ışığından ziyade daha çok ısı artışına bağlı olduğu kabul edilmektedir. İkinci değişken sirkadyen ritmdir. Sabahın ilk saatlerinde testosteronun maksimum serum düzeyine ulaşmasını sağlar. Üçüncü değişken ise pulsatil salınım olup, GnRH'nın her 90-120 dakikada bir pik yapmasıdır. GnRH'nın bu mekanizmalardan etkilenmeyen düşük konsantrasyonlarda bazal salınımı da mevcuttur ve bu salınım LH'dan ziyade FSH salınımını etkilemektedir. Erkeklerde, GnRH salınımını kontrol eden ana hormon daha önce de belirtildiği gibi testosterondur. Testosteron, negatif geri besleme etkisini hem hipotalamus hem de hipofiz üzerinden göstermekte ve negatif geri besleme etkisi doğrudan veya metabolitleri olan dihidrotestosteron ve östradiol yoluyla olmaktadır.¹⁶ Pulsatil GnRH salınımı, GnRH nöronlarının içsel bir özelliği sonucu ortaya çıkar.¹⁷ Hipotalamustan GnRH'nın pulsatil bir şekilde salgılanması ve daha sonra hipofiz gonadotropolarından pulsatil LH ve FSH salınımı, normal reproduktif işlevlerin gelişiminin tamamlanması ve işlevsel gonadotropolar için gereklidir.^{5,17} Prepubertal dönemde GnRH salınımında meydana gelen artış puberteyi tetiklemektedir.⁵ GnRH salınımı pubertenin oluşması ile sınırlı olmadığı için endojen GnRH salınımı gelişimin başlarında zaten vardır. Bu nedenle puberte, GnRH salınımının yeniden aktivasyonu olarak görülebilir.⁷ GnRH'nın neden pulsatil bir şekilde salgılandığına ilişkin olarak primatlarla yapılan çalışmalarda, ekzojen olarak sürekli GnRH infüzyonunun başlangıçta LH salınımını uyardığı sonrasında ise LH seviyesinin sıfır seviyesine düşmesine neden olduğu belirlenmiştir. Bu durum gonadotropoların duyarsız hale gelmesi sonucu meydana gelir. Fakat daha sonra pulsatil şekilde GnRH uygulamasının, LH ve FSH salınımını yeniden eski seviyesine getirdiği görülmüştür. Bu yolla GnRH'nın pulsatil bir şekilde salınmasının normal gonadotropin salınımı için zorunlu olduğu anlaşılmıştır.¹⁸ Elde edilen bu sonuçları destekler nitelikte yapılan diğer çalışmalarda, pulsatil GnRH infüzyonunun seksüel olarak olgunlaşmamış dişi ve erkek maymunlarda prekoks puberteyi uyardığı, insan da dâhil diğer birçok memeli türünde ise pubertal GnRH veya gonadotropin salınımını veya her ikisini aynı anda artırdığı gözlenmiştir.¹⁹

3. Kisspeptin ve Puberte

KISS-1 geni tarafından kodlanan 145 amino asitli bir protein olan kisspeptin, enzimatik olarak kisspeptin-54 veya metastin adı verilen bir peptidin yanı sıra 14, 13 veya 10 amino asitli daha kısa

peptidlere parçalanırlar ve topluca kisspeptin olarak adlandırılırlar.^{20,21} Bu peptitler, (kisspeptin 54, 14, 13 ve 10) üreme ve enerji metabolizmasıyla ilişkili çok sayıda işlevi olan arjinin (R) ve amit halde fenilalanin (F) içeren (Rfamid) peptit ailesinde yer almaktadır.²² Kisspeptinlerin hepsi ortak bir C-terminal dekapeptid (kisspeptin-10) taşırlar ve GPR54 reseptörüne bağlanarak agonist aktivite gösterdikleri bilinmektedir.²⁰ Kisspeptin-10, reseptör aktivasyonu için gerekli olan minimum kisspeptin dizisidir.⁹ GPR54 reseptörü, G-protein bağlı reseptörler (GPCR) ailesinde yer almaktadır. GPR54 reseptörünü kodlayan gen, Lee ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir.²³ İnsanda özellikle pankreasta, hipofizde, plasentada ve spinal kortta yüksek düzeyde eksprese edildiği görülmüştür. Bu nedenle endokrin işlevlerin düzenlenmesinde rol alabileceği düşünülmüştür.²⁰ Daha sonra 3 farklı araştırma grubu, 2001 yılında metastinin (kisspeptin-54) GPR54 adlı bir reseptöre ait ligand olduğunu bildirmiştir.^{20,24,25} Literatürde, GPR54 reseptörü yerine artık KiSS1R (kisspeptin reseptörü) terimi kullanılmaya başlanmıştır.²⁶ Kisspeptin nöronları, yetişkinlerde MBH ve POA'da bulunur. MBH'da bulunan kisspeptin nöronları, ARC'de yer alırlar. Kemirgenlerde ise anteroventral periventriküler (AVPV) nükleusta yerleşim gösterdikleri bilinmektedir. ARC'de yer alan kisspeptin nöronları, tüm türlerde tonik olan gonadotropik salınımın hipotalamik olarak kontrolünün önemli bir parçasıdır.¹⁹ Kisspeptin ve reseptörü GPR54, GnRH salınımının kontrolünde anahtar faktörler olarak öne çıkar. KiSS1R, temel olarak GnRH nöronlarının normal fizyolojik işlevleri için gereklidir.⁹ Birçok çalışmadan elde edilen sonuçlar kisspeptinin GnRH nöronlarını aktive eden hipotalamik yollar aracılığıyla gonadotropin salınımını uyardığını göstermiştir.²⁷ Kisspeptinlerin pubertal olgunlaşmada önemli bir rol aldığı ilk kez 2003'te insan ve farelerde kisspeptin reseptöründe meydana gelen mutasyon veya delesyon sonucu pubertenin oluşmaması ve bunun sonucunda infertilite görülmesi ile anlaşılmıştır.²⁸ Genetik olarak GPR54 delesyonlu farelerde, pubertal olgunlaşma yetersiz kalmaktadır. GPR54'den yoksun farelerin (GPR54^{-/-}, geni homozigot mutant) gonadotropin seviyeleri düşüktür ve dolayısıyla azalmış gonadal hormon salınımı ile karakterize edilen HH gösterirler ve puberteye erişemezler. Bunun sonucunda, erkek farelerde testisler gelişmemekte, dişi farelerde ise vajinal açıklık oluşumu gecikmekte ve ovaryumlarda antral folliküller gelişmemektedir. Bu farelerde hipotalamusta GnRH seviyesi normal olup, gonadotropin ve GnRH ekzojen verildiğinde cevap oluşturmaktadırlar.^{29,30} Ayrıca GPR54

mutasyonlarının, kisspeptin yanıtına yönelik intrasellüler sinyallerin uzamış aktivasyonuna neden olarak insanlardaki puberte prekoksoluşmasına neden olduğu da bilinmektedir.²⁶ Kisspeptin-GPR54 ilişkisine yönelik olarak GPR54 geni bakımından mutant olan farelerde, kisspeptinin gonadotropin salınımını uyardığı görülmüş ve etkisini GPR54 reseptörü aracılığıyla gösterdiği anlaşılmıştır.²⁷ Bunun sonucunda GPR54 mutasyonları ile seksüel gelişim, reproduktif durum ve üretkenliği etkileyen tüm farklı gelişimsel fenotipik bozuklukların meydana geldiği görülmüş ve kisspeptin-GPR54 sisteminin GnRH nöronlarının aktif olduğu puberte ve erişkinlik, neonatal yaşam ve fetal gelişimde de gerekli olduğu anlaşılmıştır.³¹ Primatlar ve sıçanlar dâhil birçok türde kisspeptin uyarımı ve KiSS1 mRNA seviyesinin pubertede arttığı bilinmektedir. Benzer şekilde GPR54 ekspresyonu da pubertal gelişimde artar.²⁷ Sıçanlarda, AVPV ve ARC'de KiSS-1 mRNA seviyesi, puberte öncesi hem erkek hem de dişi sıçanlarda artmaktadır.⁵ Primatlarda da benzer şekilde GPR54 mRNA seviyelerinin juvenil dönemden midpubertal döneme kadar, KiSS-1 mRNA seviyelerinin ise puberteye girişle beraber arttığı bilinmektedir.³² Kısaca kisspeptin ve GPR54 aktivasyonu pubertal gelişim boyunca artar ve kisspeptin nöronlarının pubertede gonadal eksenin uyanmasında, yetişkinlikte ise üreme faaliyetlerinin düzenlenmesinde temel olarak rol alır.²⁷ Gonadal eksenin düzenlenmesinde seks steroidlerinin KiSS1 ve GPR54 genleri üzerinde düzenleyici olduğu bilinmektedir. Östrojen ve testosteron, hipotalamusta KiSS1 mRNA ekspresyonunu inhibe etmektedir. Oluşturulan bu inhibitör etki ise MBH'da bulunan ARC üzerinden gerçekleşmektedir. Sonuç olarak kisspeptin-GPR54 sisteminin GnRH nöronlarını uarması seks steroidlerinin negatif geri besleme etkisi ile kontrol edilmektedir. Daha sonra yapılan diğer çalışmalardan elde edilen sonuçlar, erkek sıçanlarda testosteronun kisspeptin salınımını ARC'de inhibe ettiğini, AVPV'de ise uyardığını göstermiştir.³³

4. Puberte Öncesi GnRH ve Gonadotropinlerin Salınımı

GnRH sekrete eden nöronlar, hamilelik döneminin 80. gününden itibaren işlevseldir. Pulsatil LH-FSH salınımları, bu günden itibaren başlar ve plazma düzeyleri ölçülebilir düzeye gelir. Gonadotropin seviyesi, hamilelik döneminin ortasında maksimuma ulaşır ve embriyonik 25-29. haftalara kadar plazma seviyeleri artar.^{5,13} Bu dönemde GnRH seviyesi, dişi fetüste 22-25. haftalarda, erkek fetüste ise 34-38. haftalarda maksimum seviyesine ulaşır.³⁴ Yüz

ellinci günden itibaren plasentaya ek olarak fetal gonadlardan sekrete edilen gonadal steroidlerle oluşturulan negatif geri besleme mekanizmasının gelişmesiyle hamilelik sonlarına doğru GnRH seviyesi düşer. Bu dönem içerisinde, erkek fetüste sistemik dolaşımda testosteron seviyesi dişi fetüsün östrojen seviyesine göre yüksek olduğu için hipofiz ve sistemik dolaşımındaki LH-FSH seviyesi dişi fetüse göre daha düşüktür.^{5,13} Doğumdan sonra ilk aylarda, hem LH hem de FSH'da geçici bir artış gözlenir ve LH'nın pulsatil bir şekilde sekrete edildiği görülür.³⁴ İnsanda, erkek yenidoğanlarda FSH seviyesi doğumdan hemen sonra testosteron artışını takiben, yüksek olan LH seviyesi ise 6 ay içerisinde düşer ve puberte başlangıcına kadar düşük kalır. Aksine dişi yenidoğanlarda, LH seviyesi yaşamın ilk birkaç ayında hafifçe yükselir, FSH seviyesi ise ilk 5 ay boyunca yüksek kalır.⁵ Erkeklerde 6. aya kadar, kızlarda ise 12-24. aya kadar testis ve ovaryumlar, erkeklerde artmış LH'ya, kızlarda ise artmış FSH'ya cevap olarak testosteron ve östrojen salgılar.¹³

5. Juvenil Duraklama

Neonatal dönemin sonlarına doğru ve çocukluk döneminde, gonadlar henüz olgunlaşmadığı için FSH ve LH salınımları, negatif geri besleme ile gonadal steroidlere oldukça duyarlı hale gelir.⁵ Sonrasında prepubertal dönem olan bu dönemde, GnRH puls jeneratörü, gamma-aminobütirik asit (GABA) tarafından baskılanır.¹ Oluşan bu inhibisyonla birlikte ilk olarak GnRH salınım genliği ardından gonadal steroidler, FSH ve LH seviyeleri düşer.⁵ Bu dönem boyunca GnRH puls jeneratörü uyku durumundadır ve gonadotropin seviyeleri baskılanmıştır.³⁴ Prepubertal dönemdeki bu sessizlik periyodu "Juvenil Duraklama" olarak adlandırılır. Pubertenin oluşabilmesi için bu baskılanmanın kalkması gerekir.^{1,13}

Prepubertal dönem boyunca GnRH mRNA'sı ve proteini GnRH nöronlarında eksprese edilir fakat salınım aktivitesi düşüktür ve yeterli gonadal gelişim için yetersizdir.² Bebeklik sonundan peripuberteye kadar olan juvenil duraklama, 2 mekanizmanın etkileşiminin bir sonucu gibi görünmektedir; baskın olarak GnRH salınımını kısıtlayan içsel merkezi sinir sistemi (MSS) mekanizması ve daha az oranda insanda önemli bir role sahip olan seks steroidleri negatif geri besleme mekanizmasıdır. Juvenil duraklama sonrasında prepubertal dönemin sonlarına doğru puberteye girişle birlikte GnRH puls jeneratörünün merkezi inhibisyonu ve negatif geri besleme mekanizmasının gonadal steroidlere olan duyarlılığı azalır.¹³ Pubertenin başlangıcı ile birlikte uyarıcı sistem devreye girer, GnRH puls jeneratörü

aktifleşir ve pulsatil GnRH salınımı ortaya çıkar ve yaklaşık her 90 dakikada bir olmak üzere uykuda çok belirgin hale gelen artışlar gösterir.^{13,35} GnRH salınımlarının genliği, bu dönemde artmaya başlar ve gonadotropinlerin GnRH'ya olan hassaslığı artar. Sonrasında LH-FSH seviyeleri yükselir ve pulsatil salınımları daha da belirginleşir. Bu dönemde, gonadlarda gonadotropinlerin artışına yanıt olarak gonadal hormon salınımı da artar.^{5,13} Daha sonra gonadal seks hormonlarının artışı ile birlikte ikincil cinsel özellikler gelişir.¹³

6. Pubertenin Oluşması ve İkincil Cinsel Özellikler

Puberteye giriş, pulsatil GnRH salınımının sıklık ve genliğindeki artış ve bu artış sonucu ilk olarak geceleri, daha sonra puberte ilerledikçe 24 saatlik periyotlar boyunca oluşan LH ve FSH salınımlarındaki artış ile karakterize edilir.^{2,13} Pulsatil GnRH salınımında meydana gelen bu artış, pubertenin başlamasında anahtar role sahip olsa da puberteyi başlatan faktörler tam olarak bilinmemektedir.1 GnRH'ya cevap olarak artmış serum LH seviyesi de puberteye girişin habercisidir ve GnRH salınım genliğindeki artışı yansıtır.¹³ FSH salınımları ise LH kadar net görülmez ve LH salınımlarıyla her zaman senkronize değildir. LH salınımında, geceleri meydana gelen artış, erkeklerde testosteron seviyesinde, kızlarda ise sabah vakitlerinden sonra oluşan östradiol seviyesinde meydana gelen artışla ilişkilendirilir. Pubertenin ilerlemesi ile birlikte LH salınım pulslarının sıklık ve genliklerinin artmasıyla, LH seviyesi kademeli olarak hem gece hem de gündüz boyunca artar. Puberte boyunca gece-gündüz ritmi bu şekilde sürdürülür fakat yetişkinlik döneminde muhtemelen seks steroid seviyelerinin artması ile bu ritim kaybolur.³⁴ Puberteye girişle birlikte, GnRH puls jeneratörünün aktif hale gelmesi, GABAerjik nörotransmisyonunda azalma ve aynı anda gerçekleşen, glutamat ve astroglial kaynaklı büyüme faktörlerinin de dâhil olduğu uyarıcı aminoasitlerin nörotransmisyonunda artma ile ilişkilendirilmiştir.¹³ Baskılayıcı sinyaller temel olarak GABA ve opioidler ile oluşturulurken, uyarıcı sinyaller ise kisspeptin ve glutamat tarafından oluşturulur.³⁶ Yapılan kapsamlı birçok çalışma ile juvenil duraklama boyunca GnRH puls jeneratörünün, GABA tarafından baskılandığı gösterilmiştir. GABA her ne kadar MSS'nin temel inhibe edici nörotransmitteri olsa da, başlangıçta neokortikal gelişim ve primer nöron kültürlerinde uyarıcı aminoasit olarak rol oynar. İnsan GnRH puls jeneratörünün gelişiminde, GABA'nın ne zaman uyarıcı bir aminoasit olmaktan asıl rolü olan inhibe edici bir amino asit haline geldiği

henüz bilinmemektedir.¹³ GnRH salınımına ilişkin memelilerde yapılan nöroendokrin çalışmalar, temel monoamin ve aminoasit nörotransmitterlerin tamamının GnRH salınımını etkilediğini göstermiştir.⁷ İnsanda puberte, gonadarş ve adrenarş olmak üzere 2 gelişimsel dönemden oluşur.³⁷ Gonadarş, seksüel olgunlaşmayı ifade eder ve HHG ekseninin, GnRH pulsatil salınımının yeniden aktive olması ile başlar.^{37,38} Adrenarş ise adrenal androjenlerde puberteden 2 yıl önce meydana gelen artışı ifade eder. HHG ekseninin uyandırdığı gonadarş döneminde, GnRH puls genliğinin artması ile birlikte LH ve FSH salınımlarının genliği artar.¹³ LH ve FSH serum seviyelerinin artmasıyla beraber gonadlar uyarılır ve seks steroidleri sentezlenmeye başlar.³⁵ Kızlarda telarş, yani meme dokusunun gelişmeye başlaması, erkeklerde ise testis hacminde artış meydana gelmesi puberteye girişin ilk belirtileridir. Puberte başlangıç yaşı, sağlıklı bireylerde, kızlarda 8 yaş, erkeklerde 9 yaş olarak kabul edilmektedir.³⁵ Erkeklerde testis uzun çapı 2,5 cm'i geçtiğinde veya Prader orşidometresi ölçümünde 3 mL'yi aştığı zaman puberte başlar. Erkeklerin %95'i puberteye 9-14 yaş arasında girer ve puberte başlaması ortalama 11,9 yaşında olur. Testis büyümesi ile başlayan puberte pubik kıllanma, peniste büyüme ve spermarş ile devam eder. Erkek çocuklarında büyüme atılımı, genellikle kız çocuklarına nispeten daha geç meydana gelmekte ve ortalama 14 yaşında görülmektedir. Ayrıca puberte gelişiminde kas ve kemik kitlesindeki artışın, kız çocuklarından daha belirgin olduğu bildirilmiştir. Pubertenin başlamasının ve ilerlemesinin özellikle çocuğun beslenme durumu, aktivite seviyesi ve maruz kaldığı çevresel faktörlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir.⁴ Puberte oluşumunda yer alan ve gonadarştan bağımsız olan diğer bir önemli gelişimsel süreç ise adrenarştır. Adrenarş, adrenal korteksin olgunlaşmasını ve dolayısıyla oluşan olgunlaşma ile birlikte adrostenedion, dehidroepiandrosteron, dehidroepiandrosteron sülfat salınımındaki artışı ifade eder.³⁹ Adrenarş, hem erkek hem de kızlarda 8 yaş civarında başlar ve pubertede meydana gelen aksiller ve pubik kıllanmadan sorumludur.⁴⁰ Kızlarda, pubertenin meydana gelmesinde görülen bulgular erkeklere göre 1 yıl daha erken başlamaktadır.³⁵ Pubertenin gelişmesi, kızların %85'inde meme gelişimi (telarş) ile başlamakta, %15'inde ise ilk belirti pubik kıllanmanın meydana gelişidir (pubarş). Pubik kıllanma, adrenal androjenlerde özellikle de dehidroepiandrosteron sülfatta (adrenarş) oluşan artış sonucu oluşur. Meme gelişimi ise ortalama 10.4 yaşında başlamakta ancak 8-13 yaşlar arasında başlaması da normal kabul edilmektedir.⁴ Kızlarda ikincil seks karakterleri, pubertenin ilk belirtisi olan meme dokusu gelişimi

(telarş) ile başlayıp pubik (bubarş) ve aksiller kıllanma (aksillarş) ve menarş sırasıyla devam etmektedir.³⁵ Menarş (menstrüasyonun başlaması), ortalama 13 yaşında meydana gelmektedir. Puberte, düşük vücut yağ miktarına sahip ve yoğun aktivite gösteren çocuklarda gecikirken, obez çocuklarda daha erken yaşlarda görülebilmektedir.⁴ Pubertede birçok vücut yapısı ve sisteminde meydana gelen boyut, şekil, kompozisyon ve işlev gelişimini içeren bu değişiklikler genellikle 3-4 yılda tamamlanır.⁴¹

7. Leptin ve Puberte

Leptin ilk kez Zhang ve arkadaşları tarafından 1994 yılında keşfedilmiştir.⁴² 167 amino asit dizisi içeren ve temel olarak beyaz adipoz dokuda eksprese edilen bir hormondur. Plasenta, meme dokusu, ovaryum, iskelet kası, mide ve hipofiz bezinde de eksprese edildiği bilinmektedir.⁴³ Leptinin işlevinden serbest formunun sorumlu olduğu düşünülmektedir.⁴⁴ Leptin seviyesi, seksüel dimorfizm göstermekte olup, kadınlarda menopoz sonrası düşmesine rağmen genellikle erkeklere göre nispeten daha yüksek düzeydedir. Subkutan yağ, visseral olana göre daha fazla leptin üretmesi nedeniyle seviyesinin kadınlarda daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Leptin düzeyi, glikokortikoidler, katekolaminler, sitokinler ve seks steroidleri de dâhil birçok faktör tarafından kontrol edilmektedir.⁴³ Yapılan çalışmalar, leptin seviyesinin vücut yağ oranı ve vücut kitle indeksiyle orantılı olduğu göstermiştir. Fakat diğer çok sayıda etken leptinin düzenlenmesinde görev almaktadır.^{45,46}

Leptinin temel işlevi, beyin özellikle de hipotalamus üzerinde negatif geri besleme etkisi ile gıda alımı ve enerji metabolizmasının regülasyonunu sağlamak ve obezite gelişmesini engellemektir.⁴⁴ Leptin reseptörlerinin hipotalamus ve ön hipofizin gonadotrop hücrelerinde bulunduğu bildirilmiştir.⁴⁷ Leptin, hipotalamusta ARC'de GnRH salınımını artırarak HHG eksenini üzerinde direkt uyarıcı etkiye sahiptir.⁴⁸ Leptin reseptörlerinin granuloza, teka ve intersitisyel hücreler dâhil ovaryum folliküler hücreler ve Leydig hücrelerinde bulunduğu bildirilmiştir.^{49,50} Bu nedenle leptinin üreme sisteminde de önemli etkilere sahip olabileceğini düşünülmüştür.^{51,52} Leptin ve üreme arasındaki ilişki, ilk kez leptin gen mutasyonlu obez (ob,ob) homozigot mutant farelerde gösterilmiştir. Bu fareler, ob geni bakımından mutant oldukları için obez ve infertil dirler. Ayrıca diyet kısıtlamasıyla da obezite düzelmemiştir. Sonrasında leptin uygulaması ile sterilite düzelmiş ve leptinin doğrudan üreme işlevinde meydana gelen bu değişimden sorumlu olduğu görülmüştür.⁵³ Nöropeptit-Y ekspresyonu, genellikle gıda kısıtlaması

veya insülin bağımlı diyabetes mellitus gibi uygun olmayan metabolik şartlarda çok artmaktadır. Artan nöropeptit-Y nöron aktivitesi, HHG eksenini inhibe etmektedir. Bu nedenle gıda kısıtlaması veya aşırı enerji tüketimi gibi durumlarda seksüel olgunlaşma ve üreme işlevlerini inhibe eden bir mekanizma olarak iş görmektedir. Uygun beslenme koşullarında ise leptin seviyesinin artıp nöropeptit-Y aktivitesini azaltarak GnRH ve LH-FSH üzerindeki baskılayıcı etkisini ortadan kaldırdığı düşünülmektedir.⁵⁴ İnsanlarda yapılan çalışmalarda leptinin pubertal dönemlerde salınımına ilişkin olarak prepubertal ve geç pubertal dönemde serum leptin seviyesinin puberte öncesinde erkek çocuklarda maksimuma ulaştığı, kız çocuklarda ise puberte boyunca sürekli olarak arttığı görülmüştür.⁵⁵ Leptin proteinleri veya işlevsel leptin reseptörleri yokluğunda pubertenin geciktiği, FSH ve LH seviyelerinin de düşük olduğu bildirilmiştir.^{56,57} Yetişkinlerde ise yaşlanmayla beraber leptin seviyesinin erkeklerde testosteronun azalmasına bağlı bir şekilde arttığı, kadınlarda ise menopoz sonrası azaldığı görülür.⁵⁸ Leptin seviyesinin doğrudan adipoz doku miktarıyla orantılı olduğu bilinmektedir, dolayısıyla leptinin üreme ve menstrüal siklusun sürdürülmesi ve pubertenin başlayabilmesi için ihtiyaç duyulan gerekli enerji kaynağı bilgisini beyine ileten bir sinyal olduğu kabul edilmektedir.⁵⁹ Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar, leptinin puberte için gerekli olduğu,

fakat pubertenin başlayabilmesi için tek başına yeterli olmadığını göstermiştir.⁵⁵

SONUÇ

Puberte, üreme yeteneğinin kazanıldığı, anatomik ve fizyolojik değişimlerdir. Pulsatil GnRH salınımında meydana gelen artış, pubertenin başlamasında anahtar role sahiptir. Kisspeptin ve reseptörü olan KiSSIR ise GnRH salınımında temel faktörler olup kisspeptin uyarımı ile GnRH salınımı meydana gelmektedir. Puberte öncesi dönem olan juvenil duraklama periyodu içerisinde, GnRH nöronları baskılanmıştır ve gonadotropin salınımı engellenmiştir. Daha sonra uyarıcı mekanizmaların baskın hale gelmesiyle puberte meydana gelir. Bu dönemde, GnRH salınımının sıklık ve genliğinin artmasıyla birlikte ön hipofiz üreme hormonları olan LH ve FSH hormonlarının salınımları da artar. Sonuç olarak, ikincil cinsel özellikler gelişir. Leptin ise vücudun sahip olduğu enerji deposu bilgisini beyine ileten bir sinyal olarak görev yapar ve yokluğunda puberte gecikmektedir. Sonuç olarak puberte oluşumu çok sayıda hormon ve nörotransmitterin etkileşimi sonucu meydana gelmekte olup oldukça kompleksir.

*Yazarlar herhangi bir çıkar ilişkisi içinde bulunmadıklarını bildirmiştir.



C	İLETİŞİM İÇİN: Ahmet Yardımcı Fırat Üniversitesi, Rektörlük Kampüsü, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, 23119 Merkez, Elazığ ayardimci@firat.edu.tr
ORCID	AY https://orcid.org/0000-0001-5740-9518 ORCID HK https://orcid.org/0000-0001-9971-5716
✓	GÖNDERİLDİĞİ TARİH: 16 / 04 / 2018 • KABUL TARİHİ: 06 / 09 / 2018

KAYNAKLAR

1. Colledge WH. GPR54 and puberty. Trends Endocrin Met 2004; 15: 448-453.
2. Sisk CL, Zehr JL. Pubertal hormones organize the adolescent brain and behavior. Front Neuroendocrinol 2005; 26: 163-174.
3. Roa J, García-Galiano D, Castellano JM, et al. Metabolic control of puberty onset: new players, new mechanisms. Mol Cell Endocrinol 2010; 324: 87-94.
4. Göncü E. Normal puberte gelişimi ve puberte prekoks. Hacettepe Tıp Dergisi 2009; 40: 164-168.
5. Terasawa EI, Fernandez DL. Neurobiological Mechanisms of the Onset of Puberty in Primates. Endocr Rev 2001; 22: 111-151.
6. Clarke IJ, Pompolo S. Synthesis and secretion of GnRH. Anim Reprod Sci 2005; 88: 29-55.
7. Ebling FJP. The neuroendocrine timing of puberty. Reproduction 2005; 129: 675-683.
8. Maeda KI, Ohkura S, Uenoyama Y, et al. Neurobiological mechanisms underlying GnRH pulse generation by the hypothalamus. Brain Res 2010; 1364: 103-115.
9. Meza-Herrera CA, Veliz-Deras FG, Wurzing M. The kiss-1-kisspeptin-gpr54 complex: a critical modulator of GnRH neurons during pubertal activation. J Appl Biomed 2010; 8: 1-9.
10. Sisk CL, Foster DL. The neural basis of puberty and adolescence. Nature Neurosci 2004; 7: 1040-1047.
11. Terasawa EI. Cellular Mechanism of pulsatile LHRH release. Gen Comp Endocrinol 1998; 112: 283-295.
12. Moenter SM, DeFazio RA, Pitts GR, Nunemaker CS. Mechanisms underlying episodic gonadotropin-releasing hormone secretion. Front Neuroendocrinol 2003; 24: 79-93.
13. Grumbach MM. The Neuroendocrinology of Human Puberty Revisited. Horm Res 2002; 57: 2-14.
14. Knobil E. The GnRH pulse generator. Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 1721-1727.
15. Watanabe M, Fukuda A, Nabekura J. The role of GABA in the Regulation of GnRH neurons. Front Neurosci 2014; 8: 1-9.
16. Özbey İ. Erkeklerde hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın yapısı. Androloji Bülteni 2006; 25: 132-137.
17. Krsmanovic LZ, Hu L, Leung P-K, Feng H, Catt KJ. The hypothalamic GnRH pulse generator: multiple regulatory mechanisms. Trends Endocrinol Metab 2009; 20: 402-408.
18. Knobil E. The discovery of the hypothalamic gonadotropin-releasing hormone pulse generator and of its physiological significance. Endocrinology 1992; 131: 1005-1006.
19. Terasawa EI, Guerriero KA, Plant TM. Kisspeptin and Puberty in Mammals. Adv Exp Med Biol 2013; 784: 253-273.

20. Kotani M, Detheux M, Vandenberghe A, et al. The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. *J Biol Chem* 2001; 276: 34631-34636.
21. Harms JF, Welch DR, Miele ME. KiSS1 metastasis suppression and emergent pathways. *Clin Exp Metastasis* 2003; 20: 11-18.
22. Dhillon WS. Kisspeptin: A novel regulator of reproductive function. *J Endocrinol* 2008; 20: 963-970.
23. Lee DK, Nguyen T, O'Neill GP. Discovery of a receptor related to the galanin receptors. *FEBS Lett* 1999; 446: 103-107.
24. Muir AI, Chamberlain L, Elshourbagy NA. AXOR12, a novel human G protein-coupled receptor, activated by the peptide KiSS-1. *J Biol Chem* 2001; 276: 28969-28975.
25. Ohtaki T, Shintani Y, Honda S, et al. Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. *Nature* 2001; 411: 613-717.
26. Kafa İM, Eyiğör Ö. Kisspeptinler ve Kisspeptin Nöronları: Üreme Sistemi Üzerine Etkileri ve Hipotalamik Yerleşimleri. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2011; 37: 53-60.
27. Dungan HM, Clifton DK, Steiner RA. Minireview: kisspeptin neurons as central processors in the regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion. *Endocrinology* 2006; 147: 1154-1158.
28. Clarkson J, Han SK, Liu X, Lee K, Herbison AE. Neurobiological mechanisms underlying kisspeptin activation of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons at puberty. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 324: 45-50.
29. Seminara SB, Messager S, Chatzidakis EE, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med* 2003; 349: 1614-1627.
30. Funes S, Hedrick JA, Vassileva G, et al. The KiSS-1 receptor GPR54 is essential for the development of the murine reproductive system. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 312: 1357-1363.
31. Chan Y-M, Broder-Fingert S, Seminara SB. Reproductive functions of kisspeptin and Gpr54 across the life cycle of mice and men. *Peptides* 2009; 30: 42-48.
32. Shahab M, Mastronardi C, Seminara SB, et al. Increased hypothalamic GPR54 signaling: a potential mechanism for initiation of puberty in primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 2129-2134.
33. Gottsch ML, Clifton DK, Steiner RA. Kisspeptin-GPR54 signaling in the neuroendocrine reproductive axis. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 254: 91-96.
34. Delemarre-van de Waal HA. Regulation of puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16: 1-12.
35. Ercan G. Puberte Fizyolojisi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Adölesan Sağlığı Sempozyum Dizisi 2005; 43: 9-16.
36. Ojeda SR, Lomniczi A, Mastronardi C, et al. Minireview: The neuroendocrine regulation of puberty: Is the time ripe for a systems biology approach? *Endocrinology* 2006; 147: 1166-1174.
37. Plant TM. The male monkey as a model for the study of the neurobiology of puberty onset in man. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 254: 97-102.
38. Patton GC, Viner R. Pubertal transitions in health. *The Lancet* 2007; 369: 1130-1139.
39. Plant TM, Barker-Gibb ML. Neurobiological mechanisms of puberty in higher primates. *Hum Reprod Update* 2004; 10: 67-77.
40. Auchus RJ, Rainey WE. Adrenarche—physiology, biochemistry and human disease. *Clin Endocrinol* 2004; 60: 288-296.
41. Hatipoğlu N. Pubertal dönem ve sorunları. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi* 2012; 1: 1-13.
42. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432.
43. Park HK, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism* 2015; 64: 24-34.
44. Aslan K, Serdar Z, Tokullugil AH. Multifonksiyonel hormon: leptin. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2004; 30: 113-118.
45. Ma Z, Gingerich RL, Santiago JV, et al. Radioimmunoassay of leptin in human plasma. *Clin Chem* 1996; 42: 942-946.
46. Frederich RC, Hamann A, Anderson S, et al. Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action. *Nat Med* 1995; 1: 1311-1314.
47. Jin L, Burguera BG, Couce ME, et al. Leptin and leptin receptor expression in normal and neoplastic human pituitary: evidence of a regulatory role for leptin on pituitary cell proliferation. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2903-2911.
48. Lebrethon MC, Vandersmissen E, Gerard A, et al. In vitro stimulation of the prepubertal rat gonadotropin-releasing-hormone pulse generator by leptin and neuropeptide Y through distinct mechanisms. *Endocrinology* 2000; 141: 1464-1469.
49. Karlsson C, Lindell K, Svensson E, et al. Expression of functional leptin receptors in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4144-4148.
50. Caprio M, Isidori AM, Carta AR, et al. Expression of functional leptin receptors in rodent Leydig cells. *Endocrinology* 1999; 140: 4939-4947.
51. Hoggard N, Hunter L, Duncan JS, Williams LM, Trayhurn P, Mercer JG. Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in the murine fetus and placenta. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94: 11073-11078.
52. Zieba DA, Amstalden M, Williams GL. Regulatory roles of leptin in reproduction and metabolism: A comparative review. *Domest Anim Endocrinol* 2005; 29: 166-185.
53. Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and the hypothalamic-pituitary regulation of the gonadotropin-gonadal axis. *Pituitary* 2001; 4: 87-92.
54. Kiess W, Blum WF, Aubert ML. Leptin, puberty and reproductive function: lessons from animal studies and observations in humans. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 26-29.
55. Mancini F, de Aloysio D. Leptin and reproduction. *Riv It Ost Gin* 2001; 4: 8-12.
56. Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg AD. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet* 1998; 18: 213-215.
57. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 392: 398-401.
58. Hekimoğlu A. Leptin ve Fizyopatolojik Olaylardaki Rolü. *Dicle Tıp Dergisi* 2006; 33: 259-267.
59. Mantzoros CS. Role of leptin in reproduction. *Ann NY Acad Sci* 2000; 900: 174-183.