

Laktasyonun Endokrinolojisi

Dr. Müge AKSOY

Prof. Dr. Feride SÖYLEMEZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Uzm. Dr. İbrahim TEK

Ankara Üniversitesi İbni-Sina Hastanesi Acil Servis

Meme bezleri gebelik ve onu izleyen post-partum dönemde hızlı fizyolojik değişiklikler gösterebilen modifiye endokrin glandlardır. Görevi hem yeni doğanı beslemek, hem de antikorları anneden bebeğe nakletmektir. Laktasyon çeşitli hormonların dengesine bağlıdır. Laktasyonun başlangıcı ve devamı için fonksiyonel bir hipotalamohipofizer sistem varlığı şarttır. Laktasyon üç basamaklıdır;

- 1) Mammoenezis veya meme gelişimi ve büyümesi
- 2) Laktogenezis veya süt sekresyonunun başlaması
- 3) Galaktopoiezis veya süt sekresyonunun devamı

Memenin Anatomisi

Meme kadının yaşamı boyunca sürekli bir değişim içinde bulunur. Pubertedeki çarpıcı değişikliği her bir menstrual siklustaki, gebelikteki, laktasyondaki değişiklikler ve nihayet menapozdaki involusyon izler. Erişkin kadın memesi üstte 2. kosta yada 3. kostonın üst sınırında başlar, altta 6. kosta hizasında biter. İç sınırı sternumun kenarında dış sınırı orta veya ön koltuk altı çizgisindedir. Ortalama bir meme laktasyon dışında 150-400 gr. iken laktasyonda 500 grama kadar çıkar.

Meme Yapısı ve Gelişimi

Olgun meme konnektif doku ve adipöz dokudan oluşan stromaya gömülü glandüler

dokuyu içerir. Stroma, kan damarları, lenf damarları ve sinirleri taşır. Meme hacmini esas olarak stromal doku belirler. Meme dokusunun esas ögesi gestasyonun 10-12. haftasından başlayarak mezenşim altında yayılan epidermisin gelişmesinden kaynaklanıp, süt salgılayan epitel hücrelerinin tek bir tabaka olarak meydana getirdiği alveoldür (asinüs).

Gebelikte Meme: Gebe olmayan kadında meme over hormonlarına sıklık düzende cevap verdiği halde gelişmiş alveol çok azdır. Gebelikteki hormonal değişiklikler ile duktal ve alveoler elemanlarda proliferasyon olur. Konsepsiyonun 4. haftasında bu değişiklikler gözlenmeye başlar. Erken dönemde duktal filizlenme predominansdır. 3. aydan itibaren lobuloalveoler çoğalma baskın hale gelir. Gebeliğin ilerlemesiyle lobul sayılarında ilerleyici bir artış söz konusudur. Geç gebelikte alveoller proteinli materyallerle deskuame olmuş epitel hücreleri ve lökositlerle dolarlar. Gebelikte meme gelişiminde östrojen duktal dokuların ve alveoler yapının gelişimi, progesteron ise alveoler glandların maturasyonu için gereklidir. Mammojenizde prolaktin ve östrojen aynı yönde etkili oldukları halde östrojen prolaktinin süt salgısına olan etkisini inhibe eder. Gebelikte meme gelişiminde progesteron ve östrojene ek olarak hipofiz prolaktini ve plasental laktojenin önemli olduğu kabul edilmektedir.

Postpartum Dönemde Meme: Alveoler hücreler gebeliğin ortasında çok az miktarda süt yağı ve protein sentez etmeye başlarlar ve bunu lümene sekrete ederler. Gebelik 2. trimesterde sonlandırılırsa laktasyon mümkündür. Gebelikte ortaya çıkan meme kan akımında artış erken laktasyon dönemine kadar devam eder ve sekrete edilen süt miktarıyla korele olarak artar. Meme bezi kan akımı kardiyak outputa göre regüle edi-

liir, ayrıca vazomotor tonus gibi lokal faktörlerle de ilişkilidir.

Meme Bezi Fonksiyonunun Endokrin Kontrolü

Over ve plasental steroidler, ön hipofiz hormonları, plasental polipeptit hormonlar, adrenal steroidler, insülin ve tiroksin meme bezi gelişimi ve sekresyonunda rol alırlar. Süt üretiminin başlangıcı ve devamı spesifik hormonal mekanizmalarla kontrol edilir. Mammojeniz, laktojeniz, galaktopoiez süt sekresyonunun devamlılığında, involüsyonda rol alan mekanizmalardır.

Mammojenik Hormonlar

Hipofizektomik immatüre ratlar kullanılarak yapılan çalışmalarda pek çok hormon replasman rejimi uygulanmış ve laktasyon için gerekli minimal hormon miktarı tespit edilmiştir. İnsanlardaki mammojenik hormonlar hakkında bildiklerimiz, en çok gonadal ve pitüiter fonksiyonlarında genetik anormalliklere sahip hastalardan elde edilmiştir.

Ovarian hormonlar puberteden önce overiektomi edilmiş hayvanlarda veya agonadal hastalarda meme gelişimini başlattıkları için çok önemlidir. Ancak pitüiter bezin yokluğunda bu etkiyi gösteremezler. Seks steroidleri muhtemelen anterior hipofiz aracılığıyla gelişen indirekt etkiye sahiptirler. Östrojen prolaktin salınımını stimüle eder, aynı zamanda meme bezlerinin prolaktine karşı duyarlılığını artırır. Relaksinin mammojenik etkileri östrojene bağlıdır ve progesteronda relaksinin etkilerini potansiyalize eder. Büyüme hormonunun konjenital yokluğunda normal meme gelişimi olduğu bildirilmiştir. Lokal olarak ve karaciğerde üretilen epidermal growth faktör (EGF), somatomedin ve spesifik meme

bezi growth faktörü gibi maddeler meme gelişimini sağlarlar. Bunların bazıları östrojen tarafından oluşturulur. Relaksin östrojen bağımlı elongasyon oluşturur ve duktus lümenini çevreleyen myoepitelyal ve epitelyal hücrelerin proliferasyonu ile birlikte myoepitelyal duktusların dallanmasını sağlar. Sıçanlarda relaksinın meme başı gelişimi üzerine de etkisi vardır. Aynı zamanda stromal yağ dokusu ve parankimdeki konnektif doku üzerine de etkileri bulunur. İnsanda H1 ve H2 relaksinleri ortaya konmuştur. Bunlar myoepitelyal hücrelerde olduğu gibi duktus ve lobül epitel hücrelerinin sitoplazmasında da bulunur. Ayrıca relaksin sıçanlarda yağ yastıkçıkları ve kapiller yatak gelişimini de etkiler. Meme stroması (özellikle yağ dokusu) glandüler dokunun gelişiminde aktif bir rol oynar. Meme bezi yağ dokusu hücreleri kültürlerde meme hücrelerinin gelişimini desteklemektedir. Ayrıca alveoler hücreler duktal hücreler ve stromal hücreler arası etkileşim de normal gelişimde rol alıyor olabilir.

Laktojenik Hormonlar

Laktogenez ya da süt sekresyonunun oluşması, genellikle süt şekeri yada kazein protein miktarıyla ölçülür. Laktogenez için gerekli olan şeyler, tamamen gelişmiş bir meme bezi ve östrojen ve progesteronun kesilmesidir. Süt yapımı için gerekli hormon prolaktindir. Prolaktin süt yapımı ve süt kanal sistemine salgısından sorumludur. Prolaktin seviyeleri gebeliğin 8. haftasından itibaren artmaya başlayarak normal düzeyi olan 10-25 ng/ml'den daha yüksek konsantrasyonlara ve termde en üst düzeyi olan 200-400 ng/ml'ye erişir. Bu artış östrojen seviyesindeki artışa paraleldir. Prolaktin sekresyon mekanizmasındaki bu artışın hipotalamik prolaktin inhibitör faktör

(PIF) olarak bilinen dopaminin östrojen tarafından baskılanması ve hipofizde prolaktin geninin transkripsiyonunun direkt stimülasyonu ile olduğuna inanılmaktadır. Östrojen ve progesteron gebelik süresince meme bezlerinin gelişimi için mutlak gerekli olmakla birlikte her iki hormonda sü-tün sekresyonunu inhibe edici özelliğe sahiptir. Plasental seks steroidleri prolaktinin glandüler aktiviteyi başlatmasını bloke ederler. Ayrıca östrojen ve progesteron al-falakaltbüminin sentezini inhibe ederek direkt olarak prolaktinin laktojenik etkisini antagoneze ederler. Progesteron süt salgısı inhibisyonunu prolaktin ve alveoldeki prolaktin reseptörü arasında girerek yapar.

Gebe kadınlarda plasental laktojen hipofiz prolaktini ve büyüme hormonunun yerini alabilir. Human plasental laktojen (HPL) plaseenta tarafından salgılanır ve gebeliğin 6. haftasından itibaren maternal kan dolaşımına verilir. Gebeliğin sonuna doğru düzeyi 6000 ng/ml'ye ulaşır. HPL'nin prolaktine oranla aktivitesi daha az olmakla birlikte büyük miktarlarda yapıldığı için laktojenik etkisi vardır. Bunu gebe hipofizinden salınan prolaktinin etkisini artırarak yapar. İnsülin ve tiroksinin kendi başlarına laktojenik etkileri yoktur ancak bu süreç içinde yer alırlar. Tiroid hormonları selektif olarak laktalbümin sekresyonunu artırır-lar. Böyle olmasına rağmen östrojen ve progesteronun inhibe edici etkilerine bağlı olarak gebelikte bebek doğuncaya kadar günde ancak birkaç ml olan kolostrum salgılanır. Laktasyondaki kadınlarda, prolaktin tek ve en önemli galaktopoetik hormondur. Öyleki bromokriptin ile prolaktinin selektif inhibisyonu laktasyonu inhibe eder. Overian hormonlar süt üretiminin devamı için önerilmezler ve bu konuda etkileri çok azdır.

Laktasyonda Emme Etkisi

Emmenin laktasyonun başlamasında ve sürdürülmesinde, ayrıca laktasyonun bastırılmasındaki rolü çok önemlidir. Prolaktin gebelik boyunca gittikçe artan miktarlarda sekrete edilir, gebelikteki yüksek östradiol seviyeleri, plazma prolaktin seviyesindeki artıştan sorumludur. Hipofizden prolaktin sentez ve salınımını östrojenler stimüle ederler. Prolaktin yükselmesi meme başının stimulusuna bağlıdır. Emilme ile memeden çıkan afferent impulslar hipotalamusa gelir ve PİF (dopamin) oluşumunu baskılar. Dopamin ön hipofizde laktotrof hücrelere bağlanıp dolaşıma prolaktin salınımını engeller. Dopamin inhibisyonu prolaktin salgısıyla sonuçlanır. Emme ile aynı zamanda hipofiz arka lobundan oksitosin salınımı artar. Prolaktin süt sentezinde oksitosin ise sütün atılımında etkindir. Sonuçta emme hipofizin ön ve arka kısımlarını aktive ederek memenin yeniden sütle doldurulmasını sağlar.

Plasentanın ayrılmasından sonra plazma östrojenleri düşer, sonuçta emziren ve emzirmeyen kadında prolaktin seviyeleri azalır. Prolaktin düzeyi emziren kadında postpartum ilk haftada yaklaşık %50 azalır. Doğum sonrası 2-3 aya kadar bazal seviyeleri 40-50 ng/ml düzeyindedir ve her emzirme periyodunda dopamin inhibisyonu ortadan kalkar, prolaktin 20-40 dakikada pik yapar. Yaklaşık 1 saat süreyle prolaktin sekresyonu 20-40 kat artar ve 3-4 saatte bazal değerlerine döner. Bu prolaktinde gelecek emzirme periyoduna kadar sütün oluşumunu sağlar. Emzirme periyodu 16-24 saatten daha fazlaysa plazma prolaktin seviyesinde anlamlı düşüş olur. Bu nedenle prolaktin seviyesini korumak için sık sık emzirme tavsiye edilir. Nikotin emme uyarısıyla artan prolaktin salınımını azaltır. Bu da sigara içen annelerde izlenen kısa emzirme periyodunu açıklar.

Salgılanan süt miktarı ile üretilen arasında korelasyon vardır. Prolaktinde artış olmadığında (hipotalamohipofizer sistem harabiyetinde veya bebek emzirilmediğinde) memeler süt üretim yeteneğini birkaç gün içinde kaybederler. Oksitosin en güçlü galaktokinetik hormondur ve psikolojik uyarımlarla aktive olarak sütün glanddan hareketini sağlar. Vazopressinin de çok düşük olmakla birlikte oksitosik aktivitesi mevcuttur. Myoepitelyal hücreler oksitosin için spesifik reseptörlere sahiptirler. Siçanlar üzerine yapılan bir çalışmada meme bezinde oksitosin reseptör konsantrasyonunun gebelik boyunca arttığı gösterilmiştir. Nörohipofizden oksitosin salınımı nöral kontrol altındadır ve uyarı bebeğin emmesiyle oluşur. Areolada dokunma duygusu 4. 5. ve 6. torakal sinirlerle medulla spinalise taşınır, oradan kalkan impulsar hipotalamustaki paraventriküler ve supraoptik nükleusları oksitosin sentezlenip arka hipofize taşınması için uyarır. Oksitosin memenin kesecik ve kanal sistemine kan yoluyla ulaşır miyoepitelyal hücreleri kıştırarak keseciği boşaltır. Süt ana kanallardan meme başındaki açıklıklara doğru fıskırtılır. Böylece bebeğin memeyi emmeye başlamasından sonra 30 sn-1 dk. içinde sütün aktığı görülür. Uygun süt ejeksiyonu başırlı bir laktasyon için çok önemlidir. Plazma oksitosin seviyeleri emzirme başlangıcından hemen sonra yükselir ve emzirme boyunca yüksek kalır. İlerlemiş laktasyonda emzirme sayısı arttıkça oksitosin seviyesindeki artış da sürer. Kadınlarda refleks oksitosin salınımı sıklıkla şartlı refleks dönüşür. Süt salınım için her zaman dokunma uyarısı gerekmez, bebeğin varlığı hatta ağlama sesi bile santral sinir sistemini oksitosin salgısı için harekete geçirebilir. Bir memenin emilmesi yalnız onda değil diğer memede de süt akışına neden olur. Sekres-

yonun belli bir düzeyde tutulması için lümenin sık sık boşalması önemlidir. Gerçekten postpartum 4. aydan sonra emme etkisi gereken tek uyarı olmakla birlikte çevresel ve emosyonel etkenler de önem taşır. Ayrıca emzirme dönemindeki oksitosin salınımı uterus kontraksiyonlarına yol açıp erken puerperiyumdaki uterus involusyonuna da katkıda bulunur.

Emzirmeye Diğer Nöroendokrin Cevaplar: Emzirme ayrıca β -endorfin, TSH ve Kolestokinin salınımını da uyarır. İnhibitör yanıt kesin olsada pulsatil LH salınımının bu durumda supresyonu ve CRF nin selektif inhibisyonu emme halinde kesin etkili olan bir durumdur. LH salınımının supresyonunun laktasyon boyunca LH-RH reseptör geninin yapımının azalmasına bağlı olabileceği ratlarda yapılan bir çalışmada gösterilmiştir.

Postpartum Amenore ve Laktasyon Kontraseptif Etkisi

Birçok faktör laktasyonel amenoreye katkıda bulunur: Bunlar hipotalamik disfonksiyon, pitiüter yantırsızlık, gonadotropik stimülasyona overyal refrakterite gibi faktörlerdir.

Emziren ve emzirmeyen tüm kadınlarda GnRH'ya pitiüter cevap erken puerperium boyunca supresdedir, normal seviyelerine aşamalı olarak 6 haftanın üzerinde bir zamanda geri döner. Östrojenik pitiüter fonksiyonlar üzerindeki pozitif feedback etkisi de süpresdedir. Bu, emzirmeyenlerde emzirenlere göre haftalar önce normale döner. Emziren kadınlarda, yüksek plazma prolaktin konsantrasyonları overyal hipoaktiviteden sorumludur. Prolaktin konsantrasyonları emme uyarımıyla artar. Yeterli emzirme yoğunluğu ve sıklığı ile yüksek kalır. Yükselen prolaktin seviyeleri GnRH'nın

pulsatil sekresyonunu inhibe eder. Prolaktin fazlası dopamin üzerinde kısa yoldan (+) feedback etkisini gösterir. Dopamin artışı dolayısıyla opiat aktivite aracılığıyla nukleus arkuatusu baskılayarak GnRH'yı azaltır. Bunun yanında emziren kadınlarda dopamin reseptörlerinin dopamin antagonisti ile blokajı veya opioid antagonisti verilmesi gonadotropin sekresyonunu her zaman etkilemez. Deneysel ilk bulgular overlerin laktasyon süresince gonadotropin uyarısına yantısız kaldığını ve ön hipofiz GnRH uyarısına karşı daha az yanıt verdiğini düşündürmektedir. Laktasyonla ilgili daha sonra yapılan çalışmalar hipofiz kadar overlerinde yeterli trofik hormon uyarısına yanıt verdiğini ortaya koymuştur. Yapılan invitro çalışmalarda prolaktinin overde granüloza hücre fonksiyonunu progesteron sentezini inhibe ederek etkilediği düşünülmektedir. Bu gözlemler prolaktinin yüksek konsantrasyonlarının hem merkezi olarak hem de overde laktasyonel amenore ve anovulasyon oluşturduğunu düşündürmektedir.

Plazma prolaktin seviyesi normal gebelik öncesi oranına gelinceye kadar östrojen seviyesi normal FSH düzeyine rağmen düşük kalmaya devam eder. Süttan kesilme sırasında plazma prolaktini normal oranına döner ve plazma östrojen seviyesi yükselir. Ovulatuar östrojen miktarı ovulasyona neden olacak LH miktarında artışa neden olur. Postpartum laktasyon bromokriptinle inhibe edildiğinde plazma prolaktini birkaç günde taban değerlerine döner. Emziren kadınlarda ilk ovulasyonun görülmesi emzirmeyenlere göre gecikmiştir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde laktasyonun kontraseptif amaçlı önemi vardır. Laktasyonun iki doğum arasındaki süre bağlamında kontraseptif etkinliği annenin

beslenme durumuna, emzirme sıklığına, bebeğe ek besin verilmesi gibi etkenlere bağlıdır. Bebeğin emme gücü ve emzirme sıklığı azalırsa bu etkinlik de azalır. Emzirmeyen kadınlarda gonadotropin düzeyleri erken puerperiumda düşük seyrederek prolaktinin normale döndüğü 3-5. haftalarda normal düzeylerine döner. Laktasyonda tam korunma sürekli emziren kadınlarda 10 hafta için geçerlidir. Ancak emzirenlerde anovulatuvar aralık günlük emzirme epizodlarının sıklığına bağlı olduğu kadar, emzirenin beslenme durumuna da bağlıdır. Kötü beslenenlerin ovulatuvar fonksiyonları, iyi beslenenlere göre daha geç geri döner.

Sütten kesilme ile prolaktin konsantrasyonu normale inerken gonadotropin ve östrojen seviyeleri yükselir. Overin eski haline dönüşü sütten kesmenin 14-30. günlerinde ovulasyon görülmesi ile belirgindir.

Kaynaklar

1. *Obstetrics normal and problem pregnancies. Third edition.* Steven G, Gabbe Jennifer R, Niebly, Joe Leigh Simpson. 1996, syf. 137-153

2. *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnferilitite.* Speroff. 1996, Syf. 547-555

3. *Danfort Obstetrik ve Jinekoloji. 7. Basım.* 1997, Syf. 168-169, 695-696

4. *Osborne MD. Breast development and anatomy. Breast Disease. Philadelphia JB. Lippincott. 1-13, 1991*

5. *Harold E. Anatomy of the breast in: Isaacs JH ed. Text Book of Breast Disease. 1-14, 1992*

6. *Williams Obstetric 20th edition: 1997 chapter 23, Syf. 535-540*

7. *Current Medical Diagnosis and Treatment. Chapter 18, Obstetrics. Syf. 273, 1997*

8. *Endokrinoloji ve Medikal Hastalıklarda Tedavi. Aral ve Üniver. Syf. 435, 1998*

9. *Endokrinoloji, Temel ve Klinik. Koloğlu, 1996, Syf. 30-32, 55-74*

10. *Harper's Review of Biochemistry. 1983, syf. 737*

11. *Bromocriptine and postpartum lactation suppression. Br J Obstetrics and Gynecology. 1995, 102; 851*

12. *Capino C. Ampuero S, et al. Prolactin bioactivity and the duration of lactational amenorrhea J Clin Endoc Metabolism 79; 970, 1994*

13. *Duff S. et al. Australia N.Z.J. Obstetrics, Gynecology 1998 Feb. 38(1), p:116-7*

14. *Mayagoita et al. Adv. Contracept (Netherlands) 1996 Mar. 12(1), p:27-41*

15. *Cavabella M. et al. Neurology 1996 Jun. (United States) 46(6), p:1754-6*