
A TERHESSÉG ENDOKRINOLÓGIÁJA

Dr. Aranyosi János

TARTALOMJEGYZÉK

- I. BEVEZETÉS
- II. AZ IMPLANTÁCIÓ
- III. A LEPÉNY PROTEIN HORMONJAI
 - III/1. Humán choralis gonadotropin (HCG)
 - III/2. Humán choralis somato-mammotropin, humán placentális lactogen (HCS, HPL)
 - III/3. Lepényi corticotrop releasing hormon (CRH)
 - III/4. Egyéb lepényi protein hormonok
- IV. LEPÉNYI STEROID HORMONOK
 - IV/1. A fetoplacentális egység
 - IV/2. Az oestorgének biológiai szerepe a terhesség során
 - IV/3. A progesteron biológiai szerepe a terhesség során
 - IV/4. Terhességi szteroid hormon meghatározások jelentősége a klinikai gyakorlatban
- V. A DECIDUA ENDOKRIN MŰKÖDÉSE
- VI. A SZÜLÉS ENDOKRINOLÓGIÁJA
- VII. A LAKTÁCIÓ ENDOKRINOLÓGIÁJA

- VII/1. A laktáció folyamata
- VII/2. Az anyatej szintézise
- VII/3. A laktációt szabályozó hormonok
- VII/4. A szoptatás
- VIII. IRODALOMJEGYZÉK

A TERHESSÉG ENDOKRINOLÓGIÁJA

I. BEVEZETÉS

A megtermékenyülés, a terhesség fejlődése, a szülés majd a szoptatás finoman összehangolt neuroendocrin működések függvénye. Az ébrény beágyazódását, immunológiai védelmét, majd táplálását az endometriumból a terhesség során kialakuló decidua endocrin működése biztosítja, hormonok, cytokinek, növekedési faktorok segítségével. A lepény és a magzatburkok kiemelkedően nagy és szerteágazó endocrin aktivitással bírnak. A közel 12 négyzetméteres összfelületű lepénybolyhok belső rétegét cytotrophoblastok, a külső rétegét syncytiotrophoblastok képezik. A két sejtréteg desmosomákkal kapcsolódik. A cytotrophoblastok jelentősége inkább a korai, a syncytiotrophoblastoké inkább a késői terhességben nagyobb. A steroid hormonok a syncytiotrophoblastokban termelődnek, míg a protein és peptid hormonokat mindkét sejttípus képes szintetizálni. A syncytiotrophoblastok különösen gazdagok endoplazmatikus retikulumban, mitokondriumokban és a Golgi apparátus is jól fejlett. A lepényi hormonok többsége identikus a hypothalamus, a hipofízis és a gonádok hormonjaival. A cytotrophoblastok termelik a releasing hormonokat: gonadotropin releasing hormont, (GnRh), corticotropin releasing hormont (CRH), growth hormon releasing hormont (GRH), thyrotropin releasing hormont (TRH), somatostatint, neuropeptidet, amelyek a hypothalamus-hypophysis belső szabályozásához hasonlóan, paracrin úton irányítják a szomszédos sejtréteg, a syncytiotrophoblastok tróphormon előállítását (HCG, HCS). A hipofízis első lebenytől eltérően a trophoblast sejtek nem rendelkeznek hormon tároló granulumokkal. A lepényi hormonok nem a sejtraktárok kiürítésével, hanem gyors szintézissel válaszolnak a szekréciós ingerre. A lepényi hormonok a lepény haemochorialis szerkezetéből adódóan legnagyobbbrészt először az anyai keringésbe jutnak. Mindazok az endocrin változások, amelyek az anyai szervezetben, az uteroplacentalis szövetekben és a magzatban érzékelhetőek, elsősorban a decidua, a lepény és a magzat hormonális aktivitásából adódnak. Valamennyi lepényi hormon receptora megtalálható a trophoblast sejteken is, ezáltal a lepény növekedése és működése autocrin úton is szabályozott.

II. AZ IMPLANTÁCIÓ

A megtermékenyülés az ovulációt követő 12 órán belül, a méhkürtben következik be. A spermium impregnációját a konjugáció követi, és az így kialakult zona pellucidával körülvett és még a corona radiata sejtjeivel borított zigóta elkezd vándorlását a tuba uterinán a méh ürege felé. A megtermékenyítés és beágyazódás között, a progesztáció során az első napon következik be a zigóta oszlása, majd az első hét végére a morula stádiuma után a blastula a méh üregébe érkezik. A harmadik napig a corona sejtek kis mennyiségű progesteront, oestradiolt és prostaglandint választanak ki. Beágyazódás előtt HCG és early pregnancy faktor (EPF) termelődik, amelyek az anyai szervezetet informálják a bekövetkezett megtermékenyülésről. A blastocysta sejtjei már elkülönültek embryo- és trophoblastokra. A blastocysta deciduához kötődése, beágyazódása, majd a haemotroph táplálást biztosító

trophoblast invázió csak akkor sikeres, ha a progesztáció során az embrionális és anyai (sárgatest, endometrium) faktorok teljes szinkronban vannak. A progesztáció és az implantáció során az embrionális és endometriális faktorok biztosítják az ébrény immunológiai védelmét. Eleinte a corona sejtekből, később a sárgatestből származó progesteron szerepe az anyai lymphocyták cytotoxikus aktivitásának csökkentése. A deciduában termelődő előhormonok, pl. uteroglobulin is az anyai immunválasz blokkolását szolgálják. Az ovuláció utáni 12. napon az implantáció befejeződik. Primer, szekunder, majd terciér trophoblast bolyhok alakulnak ki. A trophoblast sejtek endokrin működése egyre kifejezettebbé és sokrétűbbé válik. A korán kezdődő HCG produkció már az ovuláció utáni 10. napon mérhető szintet eredményez az anyai szérumban. Az LH-hoz hasonló hatású HCG fokozza a sárgatest működését, a progesteron és relaxin termelést, amelyek az embrió immunológiai védelmét és az uterus relaxációját biztosítják. A 7. héttől a trophoblast sejtek szteroid hormon szintézise olyan szintre emelkedik, hogy a choralis eredetű hormonok már önmagukban képesek a terhesség védelmére. Az emelkedő szteroid koncentráció a sárgatest működését visszaszorítja, gátolja a HCG szekréciót és a terhesség védelmére a lepény teljesen alkalmassá válik. A luteoplacentális shift idejét követően a sárgatest granulosa sejtek refrakterré válnak a HCG-vel szemben. A téka sejtek ugyanakkor változatlan mennyiségben termelik az oestradiolt. A 12. héttől dominál a placenta szteroid termelése.

III. A LEPÉNY PROTEIN HORMONJAI

III/1. Humán choralis gonadotropin (HCG)

Az ébrény által elsőként termelt, 30% szénhidrát tartalmú glycoprotein, amely nem kovalens kötéssel kapcsolódó alfa és béta alegységből áll. Az alfa alegységet 92 aminosav alkotja, azonos a hipofízis FSH, LH, TSH alfa alegységeivel. A 145 aminosavból felépülő béta alegység nagyon hasonló az LH-éhez.

In vitro fertilizáció adatai alapján a megtermékenyülés után már 64 órával a morula stádiumban megkezdődik a trophoblastok HCG termelése. A HCG mennyisége progresszíven emelkedik, az anyai szérumszint a 10. héten éri el a maximumot, majd a terhesség további szakaszában terminusig gyakorlatilag stagnál. Ikerterhességben és kromoszóma rendellenességek esetén a HCG szint emelkedett. A terhesség során az alfa alegység termelődése ötszöröse a béta alegységének, így a terhesség specifikus HCG mennyiségét a béta alegység limitálja.

A HCG termelődés szabályozásáról csak in vitro kísérletes eredményeink vannak. A cytotrophoblast sejtek által termelt GnRH, activin, EGF, valamint az interleukin, a ciklikus AMP és az oestrogének biztosan fokozzák a HCG szekréciót. A progesteron és az inhibin csökkenti a termelést. Naponta mintegy 4 liter plazma tisztul meg a HCG-től. Terhesség során állandó a vese HCG exkréciója.

A HCG egyik fő funkciója a terhességi sárgatest működésének a fenntartása. Fokozza a progesteron és relaxin termelést. Az implantációt azáltal is biztosítja, hogy az endometrium működését az LH/CG receptorokon keresztül szabályozza. Autocrin és paracrin kontroll révén kontrollálja a trophoblastok adenyl cikláz és progesteron szekrécióját. Serkenti az

anyai pajzsmirigy tyroxin termelését. A belső és külső nemi szervek differenciálódását a HCG magzati herékre gyakorolt gonadotrop hatása irányítja, a testosteron termelés útján. Fokozza a magzati mellékvese dehydroepiandrosteron (DHEA) termelését.

A HCG meghatározás klinikai jelentősége többoldalú. Egyszerű, gyors, megbízható terhességi teszt. Szérumból 10-12 nappal az ovuláció után kimutatható, a vizelet HCG teszt 25E/l érzékenységgű, tehát 4-7 napos vérzésekmaradás esetén informatív. Az első trimeszter béta HCG szintek standardjai pontosan ismertek. Ennek alapján a terhesség fejlődése monitorozható, mintegy biokémiai markerrel. A kóros koraterhesség (implantáció zavar miatti fenyegető vetélés, missed abortusz, ectopiás terhesség) a csökkent HCG profil illetve dinamika alapján követhető. A diszkriminatív zóna az a legalacsonyabb HCG érték, amelynél ultrahang vizsgálattal a petezsák jelenléte és helye ábrázolható. Utóbbinak a méhen kívüli terhesség diagnózisában és konzervatív, szervmegőrző kezelésében van kiemelkedő szerepe. Magas HCG szint iker-, vagy molaterhességre irányíthatja a figyelmet. A triple screening test prenatális biokémiai szűrő vizsgálat. Az alfa fetoproteinnel és konjugátlan oestriollal együtt értékelve az emelkedett HCG értéket, kromoszóma rendellenességek fokozott kockázatára utal. HCG vizsgálattal követhető a malignus gesztációs trophoblast betegségek és az extragenitális HCG termelő tumorok lefolyása.

III/2. Humán choralis somato-mammotropin, humán placentális lactogen (HCS, HPL)

A trophoblast egyik legfontosabb produktuma 191 aminosavból álló protein, amely 96% hasonlóságot mutat a növekedési hormonnal és 67%-ban hasonló a prolactinhoz. A HCS génjei a 17. kromoszómán találhatóak. Amint nevük illetve kémiai rokonságuk is mutatja, hatása egyrészt a növekedési hormonéhoz, másrészt a prolactinhoz hasonlít. A syncytiotrophoblastok és a myometriumba vándorolt extravillózus trophoblast sejtek (X sejtek) termelik a koncepció utáni második héttől. A hormon koncentrációja progresszíven emelkedik a 34. terhességi hétig. A HCS szérumkoncentrációja terminus körül 5-15 mg/l, egyenes arányban van a lepény szöveti mennyiségének alakulásával. A terhesség végén a lepényi proteinek 10%-a HCS, mintegy 2-3 gramm termelődik naponta. Feleződési ideje 20-30 perc az anyai szérumban. A HCS termelés szabályozása, valamint biológiai szerepe pontosan nem ismert. Hatásának végeredménye illetve végső célja a magzat folyamatos glukóz és aminosav ellátása. Az anyai szervezetben csökkent glukóz toleranciát okoz, feltehetően perifériás inzulinrezisztencia révén, fokozza a lipolysist, ezáltal nő a szabad zsírsavak szérumszintje, proteolyticus hatása miatt az aminosavak koncentrációja emelkedik. Lactogen hatását az emlő mirigysejtek stimulációjával éri el, amely elsősorban proliferatív, és nem galactogenesis jellegű. A HCS csak kis koncentrációban jelenik meg a magzati szérumban. Anabolicus, növekedést serkentő hatású. Feltehetően növeli az IGF-I termelést, az aminosav felvételt, a glycogenesis, a fibroblastok és izomsejtek DNS szintézisét.

Mivel a HCS szérumszintje szoros összefüggést mutat a működő lepényi parenchyma tömegével szinte az egész terhesség során, a lepényi funkciók biokémiai monitorozására használták. A korszerű magzati diagnosztika a biofizikai módszereken alapul.

III/3. Lepényi corticotrop releasing hormon (CRH)

A hipofízis CRH-val identikus lepényi CRH és preproCRH valószínűleg a cytotrophoblastokban termelődik. A második trimeszter közepéig a CRH szérumszint alacsony, 2-9 pmol/l, amely a terhesség második felétől 50-60 pmol/l -re emelkedik. A terhesség utolsó hónapjában a CRH koncentráció 300 pmol/l értékű lesz amely a szülést követően hirtelen felére csökken és néhány nap múlva a nem terhesekre jellemző alacsony értékre esik. Átlagosnál magasabb CRH koncentráció tapasztalható terhességi toxaemiában, magzati retardáció esetén, valamint burokpedés után és koraszülést megelőzően.

Állatkísérletes adatok alapján valószínű, hogy a glycocorticoidok fokozzák a terhesség végén mind a syncytiotrophoblastok, mind a magzati hipofízis ACTH termelését, amely a lepény és a magzati mellékvesék cortisol kiválasztását emeli és pozitív visszacsatolással ez további lepényi CRH exkréciót eredményez. Feltehetően ezen mechanizmus alapján védekezik a magzat stressz helyzetben és ugyanígy készül fel a szülésre is. Az uteroplacentalis vérellátás beszűkülése miatti catecholamin liberáció is a CRH szint emelkedéséhez vezet, amelynek vazodilatációs hatása is igazolódott. A prostaglandin E2 és F2 egyaránt serkenti a lepényi CRH és ACTH termelést, és az utóbbiak tovább fokozzák a chorion, az amnion és a decidua prostaglandin liberációját. A CRH által serkentett prostanoid termelés az ACTH közbeiktatásával szabályozott. Az emelkedő prostanoid koncentráció tovább serkenti a CRH elválasztást, amely növekvő ACTH szekréciót és sokszorososan emelkedett prostanoid szintézist indukál. A pozitív visszacsatolás elvén működő szabályozási kör, melynek végeredménye a nagy mennyiségű prostanoid felszabadulás, a szülés megindulásának valószínű mechanizmusa. A szülés kezdetekor a CRH az oxytocinnal együttműködve a myometrium kontraktilis tevékenységének indukálásáért és erősítéséért egyaránt felelős. A CRH pozitív inotróp hatást gyakorol a myometriumra és érzékenyíti azt a további oxytocin hatás iránt. A szülés előtt emelkedő oxytocin koncentráció tovább növeli a CRH termelést amely a leírt pozitív visszacsatolással erősíti az oxytocin hatását a miometriumon valamint a CRH-prostanoid kaszkáddal együttműködve a méhtevékenység rendszereződéséhez, a szülés megindulásához vezet.

III/4. Egyéb lepényi protein hormonok

A. Chorialis proopiomelanocortin (POMC)

A lepény proopiomelanocortin peptideket is termel. A biológiai hatással bíró hormonnál sokkal több aminosavat tartalmazó inaktív peptidekből, a preprohormonokból a trophoblast sejtek endokrin szabályozásától és enzimmérszletétől függően lepényi ACTH, béta-lipotropin, béta-endorfin, és három féle dinorfin formálódhat. Szülés előtt a dinorfin és a béta-endorfin szint többszörösére emelkedik az anyai szérumban, a magzatvízben és a magzati szérumban is. A lepényi POMC és ACTH pontos biológiai hatása nem tisztázott. Feltételezések szerint, befolyásolják a szülés megindulását, javítják a magzat stressz reakcióját és a fájdalomküszöb emeléséért is felelősek. Mivel a dinorfin a lepény nagyszámú opiát receptoraihoz is kötődik, feltételezhető, hogy a lepényi működés autocrin regulációjáért is felelősek.

B. Lepényi Neuropeptid Y

A lepényi neuropeptid Y 36 aminosavból épül föl, a cytotrophoblastokban található, szérumkoncentrációja az első trimesztertől szülésig emelkedett, majd a szülés után hirtelen csökken. A magzatvízben is kimutatható. Receptorai a lepényi sejteken helyezkednek el és a CRH termelést serkentik.

C. Lepényi Activin, Inhibin.

Nevüket az anyai hipofízis eredetű FSH szekréciót serkentő illetve gátló hatásuk alapján kapták. Disulphid kötéssel kapcsolódó két alegységből állnak. Az inhibint alfa és béta-A vagy béta-B egység, míg az activint a béta egységek homo- vagy heterodimer formája alkotja. Mindhárom komponens a syncytiotrophoblast terméke, de a béta-A (Aktivin-A) a cytotrophoblastokban és a Hofbauer sejtekben is kimutatható. Az inhibin a terhesség során a gonadotropin supressióért és az ovuláció gátlásáért felelős. Az activinnal együtt a trophoblast sejtek működését irányítják. Az activin szabályozza a HCG termelést, a morphogenezist a differenciálódást, összességében a lepény és a decidua működését irányítja. Az activin hatása inhibinnel gátolható.

D. Egyéb lepényi fehérjék.

Az immunkémiai módszerekkel izolálásra került terhességi proteinek négy fő csoportba sorolhatók: terhesség specifikus, terhességhez társuló, lepényi és magzati proteinek.

A terhesség specifikus fehérjékhez tartozik a proteohormonokon kívül a hőstabil alkalikus phosphatase, a leucin amino peptidase vagy oxytocinase, a diaminoxidase valamint a pregnancy specific beta-1 glycoprotein (SP1, PSG).

A syncytiotrophoblastokból több enzim kerül az anyai keringésbe. A lepényi alkalikus phosphatase a tápanyag transzportban működik közre. A leucin amino peptidase a terhesség növekedésével az anyai keringésben növekvő koncentrációban jelenik meg. Az oxytocin, a vasopressin és az angiotensin lebontását végzi.

A PSG-nek több, mint húsz, 90%-os strukturális homológiát mutató típusa van. Immunglobulin jellegűek, a carcinoembryonalis antigénhez hasonló fehérjék. Főleg cytotrophoblastban képződnek. A HCS-hez hasonlóan a fogamzás után két héttel detektálhatók és a terhesség végéig folyamatosan emelkedik szérumkoncentrációjuk. Feltételezett szerepük az embrió immunológiai védelmén túl a vas és bizonyos hormonok szállítása.

A terhességhez társuló proteinek közül a PAPP-A (pregnancy associated plasma protein A) az anyai keringésben is kimutatható. Főleg a sincytiotrophoblastokban, kisebb részben az ovárium granulóza sejtekben termelődő glycoprotein. Feltehetően a véralvadás szabályozásában játszik szerepet, képes a heparint kötni és gátolja a thrombin által indukált fibrin képződést. Immunszuppresszív hatást biztosít a lymphocyta transzformáció gátlásával.

Az SP2, pregnancy protein-2 szexhormon kötő fehérje. Az SP3 (Pregnancy associated alfa-2 glycoprotein) immunszuppresszív hatású.

A *lepény eredetű fehérjék* 16 típusát sikerült azonosítani. Placental Protein (PP1-16). Zömük glycoprotein. Néhánynak ismert a biológiai funkciója is. A PP2 ferritin, a PP7 glutation transzferáz, a PP15 immunszuppresszív hatású.

Kizárólag magzati eredetű az alfa-fetoprotein (AFP) és a carcinoembryonalis antigén (CEA).

Az AFP a szíkhólyagban majd a magzati májban termelődő és a magzatvízből az anyai szérumba jutó 70000 molekula súlyú, 7% szénhidrát tartalmú glycoprotein. Biológiai szerepe pontosan nem tisztázott. Valószínű, hogy nem cytotoxikus immunszuppresszív hatásának köszönhetően védelmet biztosít az embrió illetve magzat számára az anyai immunválasszal szemben. Az AFP koncentrációja a magzatvízben és anyai szérumban a terhesség 30-34. hetéig folyamatosan emelkedik. Az anyai szérum AFP meghatározás akkor vált a gyakorlatban is hasznosíthatóvá, amikor 1972-ben igazolódott, hogy velőcső záródási rendellenességek esetén az AFP jelentősen megemelkedik. Alacsony AFP szint észlelhető elhalt embrió, mola hydatidosa, cysticus pete, valamint Down szindróma esetén is. Az AFP szint meghatározás kiegészítő vizsgálatokkal (első trimeszteri ultrahang szűrővizsgálat, a 16. terhességi héten szérum HCG, konjugátlan oestriol meghatározás) együtt értékelve jó hatásfokú biokémiai marker mind a velőcső záródási rendellenességek, mind a triszómiák kiszűrésében.

A CEA a termelődés helyétől függően változó szénhidrát és fehérje összetételű, átlagos molekula súlya 200000. A CEA az AFP-hez hasonlóan az oncofetalis antigének csoportjához tartozik és kizárólag az embrió illetve magzat fejlődése során detektálható. Ezen kívül csak malignomák esetén jelenik meg.

IV. LEPÉNYI SZTEROID HORMONOK

A szteroid hormonok bioszintézise szempontjából a lepény tökéletlen endokrin szerv. A progesteron és oestrogen szintézis számottevő, és a gestatio során gyorsan növekszik a syncytiotrophoblastok száma függvényében. A nyolcadik héttől a lepény szteroid termelése elégségesé válik a terhesség fenntartásához (luteoplacentális shift).

A lepény a szteroid szintézis bizonyos lépéseit nem képes elvégezni. Acetátból nem tud cholesterolt képezni, ezért a szteroidok előállítása főleg az anyai és kisebb részben a magzati keringésből származó cholesterol precursor függvénye. A lepényben a cholesterol-pregnenolon-progesteronátalakulás megtörténik, de a további szteroidok, az androgének és az oestrogének képzését nem képes ellátni a 17alfa-hidroxilase és a 17,20-desmolase hiányában. A lepény csak az oestrogen szintézis kezdeti és végső lépéseit végzi el, de androgént nem tud előállítani ehhez szintén anyai és magzati eredetű precursorokra van szükség.

Az anyai és magzati mellékvesében képződő dehydroepiandrosterone-sulphate(DHEAS) androstendiont és testosteront, ezekből pedig oestront és oestradiolt szintetizál.

Az anyai és magzati májban képződő 16alfa-hydroxi-DHEAS a lepényben 16-alfa-hydroxi-DHEA-ná alakul, majd oestriol lesz a végtermék. A magzati mellékvese kéreg napi 100-200mg precursor szteroidot termel, amely az oestriol produkció mintegy 90%-át biztosítja.

A terhesség alatti oestrogen szintézis a lepény és magzati mellékvese kéreg szoros együttműködésének eredménye. A luteoplacentális shift után a lepény fokozódó mennyiségű oestradiolt szintetizál az anyai és magzati eredetű DHEAS-ból. Az oestron termelés párhuzamos az oestradioléval. Az oestriol a kilencedik héttől mutatható ki az anyai szérumból és elsősorban a lepény terméke.

A progesteron 90%-ban anyai és 10%-ban magzati eredetű koleszterolból termelődik a lepényben. A koleszterol low density lipoproteinhez (LDL) kötődve endocytosis útján kerül a syncytiotrophoblastokba.

IV/1. A fetoplacentális egység

A szteroid bioszintézis valamennyi kulcsenzime az anyai, a magzati szervezetben és a lepényi szövetben csak együttesen fordul elő, külön-külön egyik sem rendelkezik komplett enzimrendszerrel. A szteroidok precursorai az anyai és magzati keringésből jutnak a szintézis helyére, ahol az oestron, oestradiol, oestriol, és a progesteron szintézis befejeződik.

A lepény és a magzat együttműködését és egymásra utaltságát a szteroid szintézis során 1964-ben Diczfalussy igazolta. Tőle származik a fetoplacentális egység elnevezés is. A szteroid hormonok terhesség alatti szintézise csak akkor lehet zavartalan, ha az anyai és magzati máj és mellékvese valamint a lepény működése egyaránt élettani. Az oestrogen termelés és annak mértéke együttesen jellemzi a lepény és a magzat "endokrin" állapotát.

IV/2. Az oestorgének biológiai szerepe a terhesség során

Az oestorgének több fontos biológiai hatása egyrészt a terhesség fejlődését, másrészt a nemi szervek szülésre való felkészítését biztosítja. Fokozzák az uteroplacentalis véráramlást, az uterus izomtömegét és az emlő mirígyállomány tömegét. Növelik a myometrium oxytocin receptorainak számát és az uterinális prostaglandin szintézist. Elősegítik az LDL-koleszterol lepényi felvételét és a progesteron szintézist. Serkentik a hipofízis és a decidua prolactin termelését.

IV/3. A progesteron biológiai szerepe a terhesség során

A progesteron elsődleges feladata a terhesség védelme. A menstruációs ciklus luteális fázisában az endometrium szekréción, majd deciduális átalakulását irányítja és lehetővé teszi a beágyazódást. A progesteron receptorok által mediált hatásoknak köszönhetően szabályozza a decidua és a méhkürtök nyálkahártyájának szekréción működését. Az embrionális semiallograft megtartását az anyai sejtes immunválasz szuppressziójával biztosítja. A relaxinnal együtt csökkenti a méhizom kontraktilitását. Gátolja a prostaglandin szintézist. Degenerálja a myometrium ideghálózatát és az izomsejtek közötti kapcsolódási

pontok -gap junction- számát alacsonyan tartja. Fenntartja a méh nyugalmi állapotát és a cervix kompetenciáját. A progesteron bomlástermékei nem receptor specifikus úton módosítják a gamma-amino-vajsav (GABA) receptorok affinitását, ezáltal fájdalomcsillapító és anxiolitikus hatást is kifejtenek.

IV/4. Terhességi steroid hormon meghatározások jelentősége a klinikai gyakorlatban

Az első nyolc hét során a csökkent progesteron szint a terhesség fenyegetettségére utal. 15ug/ml alatti progesteron koncentráció fenyegető vetélés, abortív vagy cysticus pete valamint méhen kívüli terhesség jele lehet. 10ug/ml alatti progesteron értékek esetén a terhességek 80%-a vetéléssel végződik. Az alacsony progesteron szint egyrészt csökkent HCG hatás miatti sárgatest elégtelenségre, másrészt közvetlen trophoblast működészavarra utal.

Az elmúlt két évtizedben a vizelet össz-oestriol tartalmának meghatározása vagy a szérum konjugátlan oestriol szint mérése a terhesség fejlődésének és a magzat állapotának egyik legfontosabb biokémiai markere volt. A terhesség második felétől az oestriol ürítés a fetoplacentális egység működését minősíti. A terhességi hetekre kidolgozott standardok alapján és sorozatvizsgálatok végzésével jó megközelítéssel előre jelezhető az utero-fetoplacentális diszfunkció. A biofizikai módszerek hiányában a lepényi működés beszűkülésnek fontos mutatója volt. A módszer megbízhatóságát azonban jelentősen csökkenti a széles határok között mozgó élettani oestriol tartomány, az anya állapotától, betegségeitől, gyógyszerelésétől függő, akár 40%-os eltérést is mutató napi ingadozás. A fetoplacentális egység működésének megítélésében a biofizikai módszerek gyors, pontos, reprodukálható megoldásnak bizonyultak. Ultrahang vizsgálattal az embrió és magzat testméretei, növekedési üteme, anatómiája, Doppler vizsgálattal pedig a keringési viszonyok, a fenyegető méhen belüli hypoxia is meghatározható. A biofizikai módszerek a biokémiai eljárásokat a közelmúltban jórészt felváltották.

Újabbban a konjugátlan szérum oestriol meghatározás a "triple test" részeként a prenatális genetikai szűrővizsgálat egyik komponense lett az AFP és HCG mellett. A 16. héten végzett vizsgálat kromoszóma rendellenességek esetén csökkent AFP és oestriol értékeket jelez.

V. A DECIDUA ENDOKRIN MŰKÖDÉSE

A decidua a magzatburok korionja és a méh kontraktilis izomzata közötti rétegben helyezkedik el. Kitüntetett anatómiai helyzete valamint de novo hormon termelő képessége egyaránt igazolja fontos biológiai szerepét. A terhesség fejlődése, a szülés megindulása, a magzat és az anyai szövetek közötti endokrin jeladások, paracrin szabályozás útján zajlik. A decidua az erek endotheliumához hasonló epithelium, amely mediátorok (prostacyclin, endothelin) segítségével közvetíti az anyai vérből származó kémiai és a méh izomzatából érkező fizikai ingereket. A decidua vaskos sztrómájában a macrophagokból származó lipid tartalmú sejtek a deciduális hormonok termelésének színhelyei. Az alábbi deciduális hormonokat azonosították: prolactin, relaxin, HPL, prostanoidok, somatostatin hatású peptidek, thrombocytá aktiváló faktor (PAF), béta endorfinok.

A prolactin elsősorban a magzat és a méh izomzatának víz- és elektrolit háztartását szabályozza. A hipofízis prolactintól eltérően a decídua prolactin működését és hatását a progesteron, a kalcium és az arachidonsav is befolyásolja.

A prostanoidok és a relaxin kötőszövetre és a méh izomszövetére fejt ki biológiai hatást.

A relaxin a prolactinhoz hasonlóan a decíduában és alepény bazális membránjában (valamint az ovariumban is) termelődik. A relaxin inzulin szerű fehérje, amely gátolja a myometrium aktivitását, fokozza a cervix tágulékonyágát és a medencecsontok szalagos összeköttetéseit lazítja.

Az oxytocin feltehetően a receptorok útján serkenti a prostaglandin szintézist, ezáltal a szülés megindulásában a decídua kitüntetett szerepű.

VI. A SZÜLÉS ENDOKRINOLÓGIÁJA

A terhesség időtartama a génekben hordozott tulajdonság. A szülés megindulásának mechanizmusa emberben nem pontosan tisztázott, komplex endocrin-paracrin folyamatok végeredménye. A terhesség során egyidejűleg hatnak protektív és aktiváló folyamatok, amelyek a szülés megindulásakor a méh izom és kötőszövet megváltozott működését eredményezik.

A myometrium nyugalmát, a cervix zártságát a *progesteron* biztosítja. Közömbösíti az oxytocin és a prostaglandinok hatását. Csökkenti az oxytocin, az oestrogen és prostanoid receptorok számát valamint a gap-junction kialakulását. A progesteron termelése anyai precursorokból történik, nem befolyásolja közvetlenül a magzat állapota.

Az *oestrogének* mennyisége a fetoplacentális egység működésének függvénye. Az oestrogének fokozzák a méhizom kontraktilitását, a hipofízis oxytocin szekréciónját, növelik az oxytocin receptorok számát, és a prostaglandin termelést is.

A ma létező feltételezések mindegyike alátámasztja a *prostaglandin* E2 és F2-alfa kulcsfontosságú szerepét a szülés folyamatában. A decíduában és a myometriumban termelődő prostaglandinoknak van legnagyobb biológia hatása. Potenciálják az oxytocin hatását a miometriumon, önmagukban is kontrakciót hoznak létre, növelik az intracelluláris calcium beáramlást, valamint kifejezett a kötő-és izomszövetre gyakorolt hatásuk is.

Az *oxytocin* a hypothalamus paraventriculáris és supraopticus magjából axonokon jut a hipofízis hátsó lebenyébe. Szérumszintje csak a szülés második szakaszában emelkedik meg. A leírt hormonhatások miatt a terhesség végén a myometrium oxytocin receptorok száma nagyságrendekkel emelkedik, amely a méh fokozott oxytocin érzékenységének magyarázata. Az oxytocin a méhaktivitás emelése mellett a prostaglandin szintézist is fokozza.

A 17alfa-hidroxiase hiányában az oestrogen szintézis a magzati mellékveséből származó DHEA perkurzorból történik. A szülés megindulása szempontjából fontos tény, hogy a 17alfa-hidroxiase aktivitását a cortisol fokozza és terminus közelben a progesteron nagyobb arányban alakul oestrogenné. Az oestrogen/progesteron arány emelkedése prostaglandin

és oxytocin liberációt, majd a szülés megkezdődését eredményezi. A domináns oestrogen hatás indukálja a placenta 11-béta-hydroxilase enzimet, amely az anyai cortisolt inaktív kortizonná alakítja. Ezáltal csökken a magzati keringésbe jutó cortisol, és a negatív visszacsatolás miatt egyrészt az ACTH illetve DHEAS szekréció aktiválódik fokozván ezzel a lepényi oestriol szintézist, másrészt a lepényi CRH szint emelkedéséhez vezet, amely a korábban leírt módon a prostanoid kaszáddal együttműködve rendszeres méhtevékenységet és cervixérést kezdeményez.

A rendszeres méhkontrakciók a simaizom és fibroblast sejtek működését változtatják meg.

A szimpatikus idegrostok a progesteron hatására a terhesség során a myometriumban degenerálódnak. Terminusban nagy számú gap junction jelenik meg a simaizom sejtek között, feltehetően a prostaglandinok hatására. Ezek biztosítják az uterus effektív, koordinált, hálózat szerű simaizom működését.

A reproduktív traktus kötőszöveti elemei látványos változáson mennek át a szülés során. Legjelentősebb a cervix érése, majd tágulása a kontrakciókkal egyidejűleg. A cervix 80 %-át kitevő kollagén rostok, disszociálódnak, majd feloldódnak, és az interfibrilláris szövet is fellazul ödémássá válik. A morfológiai változásokat a collagenolyticus aktivitás ötszörös emelkedése okozza, amely a polymorphonuclearis granulocyták, a hízósejtek és a macrophagok tevékenységének eredménye.

A magzatburkok a cervix éréséhez hasonló módon collagenolyticus aktivitás következtében a méhtevékenység megindulásakor mintegy 20 Hgmm-es nyomásemelkedés hatására megrepednek.

VII. A LAKTÁCIÓ ENDOKRINOLÓGIÁJA

VII/1. A laktáció folyamata

Az anyatejes táplálás a fajfenntartás elengedhetetlen része.

A *mammogenesis* az emlő kifejlődésének és növekedésének az ovariális szakasza. Az ektodermából származó mirigyek az ovariális hormonok hatására a pubertást követően fejlődnek ki. Az oestrogének a mirigyjáratok, ductusok, míg a progesteron az alveolusok proliferációjáért felelősek.

A *lactogenesis* az anyatej szintézise és kiválasztása a laktáció placentális szakasza. A terhesség során az emlőmirigy fejlődését az oestradiol, a progesteron és a glycocorticoidok, a hipofízis és lepényi eredetű prolactin, a növekedési hormon, és a chorialis somatomammotropin valamint a pajzsmirigy hormonok, az inzulin és egyéb növekedési faktorok együttesen szabályozzák. Kialakul az emlő szekréciós mirigyszövege és myoepitheliális sejtek formálódnak. A terhesség második felétől az alveoláris sejtek részben már képesek az anyatej zsír és fehérje komponenseinek elválasztására.

A harmadik trimeszterben az alveolusok kitágulnak, kolosztrummal teltek. A valódi *galactogenesis* csak a szülés utáni napokban indul meg a szteroid hormonszint csökkenést követő prolactin liberáció hatására, amely a laktáció placentó-hypophysealis szakasza.

A *galactokinesis* a tejtermelés és tejelválasztás fenntartása rendszeres szoptatással, az emlő kiürítésével. A laktáció mechano-cortico-hypophysealis szakaszát pszichés, neurális és fizikai impulzusok befolyásolják és számos hormon szabályozza, amelyek az alábbiak: prolactin, növekedési hormon, pajzsmirigy hormon, oestrogen, progesteron, inzulin és növekedési faktorok valamint parathormon és D vitamin.

VII/2. Az anyatej szintézise

Az anyatej szintézise az alveolusokban összetett folyamat.

A protein, a laktóz és citrát a Golgi apparátusból származó vezikulák exocitózisával kerül kiválasztásra. A laktóz ozmotikusan aktív cukor, amely a tej (víz)mennyiségének meghatározója. A tej lipidjei a sima felszínű endoplazmatikus retikulumban termelődnek és mikrocseppek formájában kerülnek az alveoláris lumenbe. A víz a laktóz ozmotikus szívóhatása útján kerül a tejhez, míg a monovalens ionok (Na,K,Cl) a vizet követik. Az immunglobulin-A (IgA) receptorával képzett komplex formájában jut a Golgi apparátus érintésével vagy közvetlenül a felszíni membránon át a lumenbe. A transzcelluláris mechanizmusok mellett a paracelluláris kiválasztás is igazolódott. Aktív szoptatás során az alveoláris sejtek közötti szoros kapcsolat (tight junction) fellazul és az anyai kapillárisból bizonyos plazma összetevők közvetlenül bejutnak az anyatejbe.

VII/3. A laktációt szabályozó hormonok

A laktációt szabályozó valamennyi hormon közül a *prolactin* a legfontosabb. A terhesség során folyamatosan növekszik a koncentrációja 200 ng/ml értékre a terminusban. A szoptató nők prolactin szintje a szülés után csökken, de hónapokig magas marad. A szoptatással mindig együtt járó prolactin kiáramlás a tejtermelés maximális serkentését célozza. A prolactin hatást receptorok közvetítik

A *növekedési hormon* és a *HCS* lactogen hatása az emlő mirigyében bizonyított. A növekedési hormon a tejtermelés serkentésében permisszív szerepű. A HCS koncentráció a terhesség első két trimeszterében folyamatosan emelkedik 5-8 ug/ml szintre, majd a szülés utáni napon teljesen eltűnik. A HCS az emlőmirigy növekedését és fejlődését irányítja. A pajzsmirigy hormonok az emlőmirigy növekedéséért felelősek és elengedhetetlenek a legtöbb emlős tejelválasztásához. Az *inzulin* specifikus receptorok útján fokozza a mirigysejtek glukóz felvételét, amely a lipogenezist és a protein szintézist segíti. A *növekedési faktorok* (EGF, TGF-alfa) szerepe nem tisztázott, de az autocrin és paracrin szabályozás mediátorai. Az oestrogen és progesteron szintek gyors lecsökkenése a szülést követően a prolactin szekréció megindulását eredményezi. A *parathormon* valamint a *parathyroid hormon-related protein* (PTHrP) szerepe az emberi laktációban pontosan nem ismert. A PTHrP calcium mobilizáló hormon, amely tízezerszer nagyobb koncentrációjú az anyatejben, mint a szérumban. Mivel a prolactin szintek összefüggésben vannak az

emlőmirigy PTHrP koncentrációjával, feltételezhető, hogy az anyatej calcium tartalmának PTHrP általi szabályozását a prolactin közvetíti. A prolactin egyúttal a terhesség és szoptatás során mindvégig magas *D vitamin* szinteket is kontrollálja.

VII/4. A szoptatás

Az anyatej termelés és kiválasztás, a galactokinesis legfontosabb ingere maga a szoptatás. Az újszülött szoptatása és az emlőbimbók fizikai ingerlése reflexes úton a prolactin és oxytocin fokozott felszabadulásához vezet. Az oxytocin közvetlenül is emeli a prolactin szekréciót, ugyanakkor az alveolusokat körülvevő myoepitheliális elemeket összehúzóásra készíti, ezáltal az anyatejet a ductusokba préseli és az újszülött számára könnyebben hozzáférhetővé teszi. A galactokinesis legfőbb irányítója a szoptatás reflexe, ezen kívül azonban számos tényező befolyásolja az anyatej ejekcióját. Az újszülött gyermek látványa és sírása, a szoptatás órarend szerinti végzése, az emlő szoptatás előtti higiénés ellátása a központi idegrendszer, a cortex-hypothalamus-hypophysis működése útján már az emlőre helyezés előtt megindítja az oxytocin termelést és a kezdeti tejkiválasztást. A stressz, a félelem, a fájdalom, a nyugtalanság és a nyugtató hatású gyógyszerek szintén corticalis, emocionális hatások miatt csökkentik és meggátolhatják a szoptatást biztosító reflexláncot.

A szoptatás alatt gátolt a petefészek működése. A laktációs amenorrhoea időtartama a szoptatás gyakoriságától és intenzitásától is függ. A szülés után egy hónappal az FSH szint élettani értékre emelkedik, de elmarad az LH pulzációs kiválasztása, amely a szoptatás GnRH szekréciót gátló hatásával magyarázható. A gonadotrop működést azonban számos egyéb faktor is fékezheti, mint például az opiátok és a terhesség során GnRH-val szemben refrakterré vált hypophysis csökkent funkciója.

VIII. IRODALOMJEGYZÉK

Lampé László: Szülészeti nőgyógyászat

Harmadik javított kiadás Medicina Könyvkiadó Budapest, 1987

Gáti István-László János: A szülészeti és nőgyógyászat időszerű kérdései

Medicina Könyvkiadó Budapest, 1987

Dr. Papp Zoltán: Klinikai Genetika

Golden Book Kiadó Kft., 1995

Urbancsek János - Papp Zoltán: Nőgyógyászati endokrinológia

Budapest; Berlin; Heidelberg; New York; Barcelona; Hong Kong; London; Milan; Paris; Santa Clara; Singapore; Tokyo:

Springer-Verlag, 1997.

Alan H. DeCheney & Martin L. Pernoll:

CURRENT Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Therapy

Eighth Edition

Appleton & Lange Paramount Publishing Business and Professional Group, 1994.

Alexis Labhardt: Clinical Endocrinology Theory and Practice

Completely Revised Second Edition

Springer Verlag

Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo, 1986.

Leslie J. DeGroot: Endocrinology

Third Edition

W.B. Saunders Company

Philadelphia-London-Toronto-Montreal-Sydney-Tokyo, 1995.