



PERİPARTUM İNTRAMÜSKÜLER METOKLOPRAMİD UYGULAMASININ POSTPARTUM LAKTASYON BAŞLAMA ZAMANINA ETKİSİ

THE EFFECT OF PERİPARTUM ADMINISTRATION OF INTRAMUSCULAR METOCLOPRAMIDE ON THE INITIATION OF LACTATION

Tevfik YOLDEMİR Başak BAKSU Ahmet VAROLAN Ayşe AYDIN KARA Aysun ALTINTAŞ
İnci DAVAS

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2.Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

Anahtar Sözcükler: metoklopramid, laktasyon, dopamin

Key Words: metoclopramide, lactation, dopamine

ÖZET

Peripartum intramüsküler metoklopramid uygulamasının serum prolaktin düzeyleri ve laktasyon başlama zamanı üzerine etkisi araştırıldı. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Ağustos-Aralık 2000 tarihleri arasında doğum yapan toplam 68 hasta çalışmaya alındı. Çalışma grubuna (n:41) postoperatif 15 dakika içinde 10 mg. intramüsküler metoklopramid uygulandı. Uygulamadan hemen önce ve 1 saat sonra serum prolaktin düzeyleri bakılarak postpartum laktasyon başlama zamanı kaydedildi. Kontrol grubunu ise metoklopramid uygulanmayan 27 hasta oluşturdu. Kontrol grubunda postpartum serum prolaktin düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$). Çalışma grubunda ise metoklopramid uygulaması öncesi ve sonrası serum prolaktin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi ($p>0,05$). Laktasyon başlama zamanı açısından gruplar arası fark yoktu ($p>0,05$). Serum prolaktin düzeyleri ile laktasyon başlama zamanı arasında korelasyon saptanmadı. Peripartum intramüsküler metoklopramid uygulaması, serum prolaktin düzeylerini artırarak postpartum dönemde görülen fizyolojik prolaktin düşüşünü önler. Ancak laktasyon başlama zamanı üzerine etkisi gözlenmemiştir.

SUMMARY

A total of 68 women who gave birth at Şişli Etfal Training and Education Hospital 2. Obstetrics and Gynecology Clinic were recruited into the study. Of these, 27 women were in the control group. To the study group (n:41), metoclopramide was administered intramuscularly during the fifteen-minute-period postoperatively and blood samples were taken immediately before and one hour after injection to determine the plasma prolactin levels. Metoclopramide was not used in the control group. In each group, the time of initiation of lactation was noted. In the control group, there was a significant decrease in plasma prolactin levels in the immediate postpartum period ($p<0.05$), whereas there was no significant change in the study group ($p>0.05$). There was no significant difference between two groups with regard to time of initiation of lactation ($p>0.05$). No correlation was found between plasma prolactin levels and time of initiation of lactation. Peripartum intramuscular metoclopramide administration prevents physiological postpartum decrease in plasma prolactin levels; however, it has no effect on the time of initiation of lactation.

Yazışma adresi: Tevfik Yoldemir, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul
Makalenin geliş tarihi: 10. 07. 2001; kabul tarihi: 22. 10. 2001

GİRİŞ

Anne sütünün önemi herkes tarafından bilinmektedir. Gebeliğin son trimesterinde meme dokusu alveollerinde

deskuame epitel hücreleri ve transüstasyondan oluşan kolostrum saptanmıştır (1). Ancak süt salınımı postpartum 3.-5.günde başlar. Laktasyonun geç başlaması ve hipogalaksiya, emzirmek isteyen anne için can sıkıcı bir sorundur. Bu noktada laktasyonu indükleyen galaktogog ilaçlar önem kazanmaktadır.

Süt salınımindaki hüneral ve nöral mekanizmalar çok karmaşıktır. Prolaktin (PRL), laktasyon için esansiyel rol oynar(1). Gebeliğin 8.haftasından itibaren normal kan değeri olan 10-25 ng/ml'den başlayarak, terme kadar artıp 200-400 ng/ml düzeylerine erişir (2). Emzirmeyen annelerde PRL düzeyi 4-6 haftada normale inerken emzirenlerde bazal PRL düzeyi postpartum 1-2 hafta yüksektir; 2.haftadan 3.aya kadar bazal kan değeri halen yüksek olup her emzirme ile daha da artar, 3.aydan sonra normalleşir (2). Üretilen süt miktarı, meme epitel hücrelerindeki reseptörlere bağlanma derecesi ile doğru orantılıdır. Prolaktin kendi reseptörlerini indüklerken progesteron reseptör sentezini bloke eder.

Çalışmamızda metoklopramidin (MCP) laktasyon başlama zamanı ve serum prolaktin (PRL) düzeyleri üzerindeki etkisini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2.Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Ağustos-Aralık 2000 tarihleri arasında sezaryen ile doğum yapan toplam 68 hasta alındı. Kliniğimizde postoperatif kusmayı önlemek amacıyla her hastaya rutin olarak intramüsküler 10 mg. metoklopramid uygulanmıştır. Çalışma grubundaki 41 hastada sezaryen öncesi PRL düzeyi bakılarak operasyon sonrası 15 dakika içinde 10 mg im. MCP uygulandı. Uygulamadan 1 saat sonra PRL düzeyi tekrarlandı ve laktasyon başlama saati kaydedildi. Metoklopramid uygulanmayan kontrol grubunda da (n:27) aynı parametreler incelendi. İstatistiksel analiz, eşli t-testi, bağımsız ömeklem t - testi ve doğrusal korelasyon katsayısı ile yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışma ve kontrol gruplarında, MCP uygulaması öncesi ve sonrası serum PRL düzeyleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Çalışma grubunda uygulama öncesi ve sonrası PRL değerleri arasında anlamlı bir fark yoktur($p>0,05$). Kontrol grubunda ise MCP yapılmadan, preoperatif ve postoperatif serum PRL düzeyleri bakılmıştır. Kontrol grubunda postoperatif PRL değerleri, preoperatif dönemle karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmıştır($p<0,05$).

Tablo 1. Çalışma ve kontrol gruplarında preop ve postop serum PRL düzeyleri

	Preop PRL (ng/mL)	Postop PRL (ng/mL)	P
MCP (+) grup	216.96 ±183.37	176.97 ±90.65	0.229
MCP(-) grup	4 ±194.89	209.71 ±138.49	0.006*

* istatistiksel olarak anlamlı (eşli t testi)

Postpartum laktasyon başlama zamanları Tablo 2'de yer almaktadır, iki grup arasında laktasyon başlama zamanı açısından anlamlı bir fark yoktur($p>0,05$)

Tablo 2. Postpartum laktasyon başlama zamanı

	MCP(+) grup	MCP(-) grup	p
Postpartum laktasyon başlama zamanı (saat)	20.50 ±18.21	26.46 ±13.26	0.162

Prolaktin düzeyleri ile postpartum laktasyon başlama zamanı arasında her iki grup için 'Pearson's Correlation Coefficient' yöntemi ile korelasyon saptanmadı.

TARTIŞMA

Sütün biyosentezinde rol oynayan temel hormon PRL'dir (2). Prolaktin olmadan süt yapısındaki ana protein olan kazein sentezi gerçekleşmez (2). Süt salımında da PRL yaşamsal rol oynar (3). Gebelik süresince dolaşımdaki yüksek miktardaki östrojen ve progesteronun yarattığı ortam, gebelikte artan PRL'nin laktojenik etkisini inhibe eder (3). Doğumu takiben östrojen ve progesteron düzeylerindeki ani ve belirgin azalma ile beraber progesteronun hücresele düzeyde a-laktalbumin üretimini inhibe edici etkisi bertaraf edilir (2). Alveoler hücrelerde süt üretimini ve bezlerin lümenine süt salımını başlatan hormona! uyarıcı, doğum sonrası steroidlerin dolaşımdan hızla uzaklaşmasıdır (2). Böylece steroidlerin meme dokusu üzerindeki inhibe edici etkileri ortadan kalkmış olur. Bu döneme karşılık gelen postpartum 3.-4. günlerde, yani steroidlerin yeterli derecede vücuttan atılması ile memede dolgunlaşma ve süt salınımı başlar (4).

Doğum sonrası plazma PRL düzeyleri, gebelik sırasındakinden daha düşüktür (3). Emziren annelerde postpartum 1. haftada PRL düzeyleri yaklaşık %50 azalarak 100 ng/ml değerlerine iner (2). Emme uyarıcı ile PRL artarak süt üretimini başlatır (2). Postpartum 2.-3.aylara kadar bazal kan düzeyi 40-50 ng/ml kadardır ve emme sonrası 10-20 kat artış gözlenir (2). Doğumu takiben çok erken dönemde alveol dokusunda PRL reseptör sayısında artış olduğu gösterilmiştir (3). Çalışmamızda, MCP uygulama-

diğimiz kontrol grubunda, postpartum birinci saatten sonra serum PRL düzeylerinin prepartum döneme göre anlamlı şekilde azaldığı bulunmuştur.

Prolaktin reseptörlerinin birkaç formu olduğundan, PRL salınımında birçok mekanizmanın rol oynaması olasıdır (2). Prolaktin salıcı hormonun, tirotropin salıcı hormon (TRH) olduğu gösterilmiştir (2). Prolaktini inhibe eden hormon ise dopamindir (DA) (2). Dopamin, spesifik olarak laktotrof hücrelere bağlanarak dolaşıma PRL salınımını süprese eder; DA yokluğunda ise PRL salınır (2). İn vitro olarak birçok peptidin prolaktin salınımını uyardığı gösterilmiştir. Bunlar arasında büyüme hormonu, anjiotensin II, gonadotropin salıcı hormon ve vazopressin yer almaktadır (3). Ancak Du peptidlerin PRL salınımının fizyolojik regülasyondaki rolleri tam bilinmemektedir (3). Prolaktin salınımını artırıcı mekanizmanın, DA'nin östrojen tarafından baskılanması ve hipofizde PRL gen transkripsiyonunun direk uyarılması olduğuna inanılmaktadır (2). Tirotropin salıcı hormon veya DA reseptör blokörü sulpride ile PRL salınımı artar (2)

Hipogalaksiya tedavisinde meme fonksiyonunu artırıcı iki farklı tedavi denenmiştir: PRL'nin direk uygulanması ve endojen PRL üretiminin TRH veya antidopaminerjik ilaçlarla artırılması (5). Sulpride gibi DA reseptör antagonistlerin hipoprolaktinemik kökenli erken puerperal laktasyon yetmezliği tedavisinde etkinlikleri gösterilmiştir (6). Metoklopramid de bir DA antagonistidir. Çalışmamızda antidopaminerjik ajan olarak metoklopramid uygulanmıştır. Metoklopramid uygulanması sırasında serum PRL düzeyleri yükselmektedir (7-9). Metoklopramidin intramüsküler uygulama sonrası etkisi 15 dakika içinde başlamaktadır ve yarılanma ömrü 1-2 saattir. Çalışmamızda intramüsküler MCP yapılmasından sonra birinci saatte serum PRL düzeyleri tayin edilmiştir. Metoklopramid verilen grupta,

postpartum serum PRL düzeylerinde fizyolojik bir azalma yerine, prepartum düzeylere yakın bir serum PRL seyri saptadık. Metoklopramid ile elde edilen PRL artışı emziren kadınlarda bebeğin emme uyarısından daha fazladır (10). Postpartum 3.günde emziren ve emzirmeyen annelere 10 mg. MCP uygulanması sonucu ölçülen PRL düzeyleri, emzirmeyen grupta daha yüksek bulunmuştur (11). Erken puerperal dönemde MCP yüklemesi, annenin emzirmeye hazır olup olmadığını belirleyen önemli bir belirteç olabilir. Kronik florozisli farelerde florun hipotalamustaki dopaminerjik sistemi uyararak laktotrof hücrelerden hormon salınımına engel olucu etkisi, MCP verildiğinde ortadan kalkmış, süt üretimi başlamıştır (12). Puerperai laktasyon yetersizliği tedavisinde MCP'nin etkinliğini inceleyen bir çalışmada, MCP hem serum PRL düzeyini hem de süt miktarını artırmıştır (13). Hiç süt üretimi olmayan kadınlarda MCP tedavisiyle %66.6, yetersiz süt üretimi olanlarda ise %100 iyileşme olduğu ve etkinin tedavi sonrasında da devam ettiği bildirilmiştir (14). Çalışmamızda PRL düzeyleri MCP ile artmasına rağmen, MCP verilen ve verilmeyen gruplar arasında laktasyon başlama zamanı açısından bir fark olmadığını gözlemledik. Metoklopramid, laktasyonun erken başlamasına etki etmemiştir. Albino farelerde yapılan çalışmalarda, MCP'nin meme dokusundaki etkisinin, stroma ve parankimin eşit oranda olması, parankimal bezlerde sekresyon varlığı ve bez yapılarının daha az atrofik olması olduğu gösterilmiştir(15).

SONUÇ

Bu çalışmada MCP'nin PRL düzeylerini arttırdığı, ancak laktasyonun erken başlamasına etkisi olmadığı saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Cunningham FG. Williams Obstetrics. 19th Edition. Connecticut: Appleton and Lange, 1993: 462-4.
2. Glass RH. The Breast. Speroff L, ed. Clinical Gynecological Endocrinology and Infertility. 5th Edition. Maryland: Williams and Wilkins, 1994: 547-76
3. Stanley AG. The physiology of lactation. Gleicher N, ed. Principles and Practice of Medical Therapy in Pregnancy. 3rd Edition. New York: Appleton and Lange, 1998: 1337-40
4. Nader S. The Breast and Physiology of Lactation. Creasy Resnik, ed. Maternal Fetal Medicine. 4th Edition. Philadelphia. W.B. Saunders Company, 1999: 1031-2
5. Roifini G, De-Rosa D, Lugi A, Petrelli V. Hypogalactia: Therapeutic possibilities. Clin Ther 1989; 129(3): 185-91.
6. Nedkova V, Tonchev S. The possibilities for stimulating lactation. Akosh-Ginekolo-Sofia 1995; 34(2): 17-8.
7. Brown TE, Fernandes PA, Grant LJ et al. Effect of parity on pituitary prolactin response to MCP and domperidone. J Soc Gynecol Invest 2000; 7(1): 65-9.
8. Chan E, Swaminathan R. Role of prolactin in lactation- induced changes in brown adipose tissue. Am J Physiol 1990; 258 (1Pt2):51-6
9. Kubata T, Kamada S, Suzuki H et al. Study on the neuroendocrinological control of prolactin release early puerperium. Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi 1987;39
10. Bohnet HG, Kato . Prolactin secretion during pregnancy and puerperium: response to MCP and interactions with placental hormones. Obstet Gynecol 1985; 65 (6): 789-92.

11. Aisaha K, Tomonari R, Kaneda S et al. Studies on MCP loading test during preng nancy and puerperium for the evealuation of lacting capacity Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasski 1991; 43 (5): 512-7.
12. Yuan SD, Song KQ, Xie QW et al. An experimental study of inhibition on lactation in fluorosis rats. Sheng Li Hsueh Pao 1991; 43 (5): 512-7.
13. Kauppila A, Anunti P, Kivinen S et al. MCP and breast feeding: efficacy and anteror pituitary responses of the mother and the child: Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1985; 19(1): 19-22.
14. Gupto AP, Gupta PK. MCP as a lactogogue. Clin Pediatr Phila 1985; 24(5): 269-72.
15. Sakumoto S, Cotri AE, Simues MJ et a. MCF action on the mamrnary glands of albino rats in lactation or in early weaning: morphological study. Rev Paul Med 1990; 108(6): 257-60.

* Bu alışma Türk Alman Jinekoloji Derneęi 4.Kongresi 30 Mayıs/03 Haziran 2001, Antalya'da poster olarak sunulmuştur.