



Kandidaatintutkielma

Oksitosiini ja sen vaikutukset raskaudessa, imetyksessä  
sekä synnytyksen jälkeisessä masennuksessa

Anna-Liisa Honkimaa

Oulun yliopisto  
Biokemian ja molekyyli lääketieteen tiedekunta  
2023

# Sisällysluettelo

## Käytetyt lyhenteet

1. Johdanto .....	4
2. Oksitosiinin rakenne.....	5
2.1. Oksitosiinin erityisjärjestelmä .....	6
3. Oksitosiinireseptori.....	7
3.1. Oksitosiinin pääsignalointireitti .....	8
3.2. Kolesteroliksi oksitosiinireseptorien allosteerisena säätelijänä .....	9
4. Oksitosiinin tehtävät raskaudessa ja synnytyksessä .....	9
4.1. Estrogeeni ja progesteroni oksitosiinireseptorien säätelijöinä myometriummassa .....	11
4.2. Pitosiini- synteettinen oksitosiini.....	11
4.3. Oksitosiinireseptorien antagonistit estävät ennenaikaisen synnytyksen.....	12
5. Rintamaidon tuotto ja sen erityis oksitosiinin vaikutuksesta .....	13
5.1. Prolaktiini stimuloi maitorauhasia tuottamaan rintamaidon .....	13
5.1.1. Prolaktiinireseptori (PRLR) ja sen toiminta .....	14
5.2. Prolaktiini tuottaa rintamaidon, mutta oksitosiini laukaisee sen erittymisen.....	15
6. Synnytyksen jälkeinen masennus .....	16
6.1. Endogeenisen oksitosiinin vaikutus synnytyksen jälkeiseen masennukseen .....	17
6.2. Synteettisen oksitosiinin vaikutus synnytyksen jälkeiseen masennukseen .....	18
6.3. Biokemiallisia tutkimuksia koskien synnytyksen jälkeistä masennusta .....	19
7. Yhteenveto .....	20
Kirjallisuusviitteet.....	22

## Käytetyt lyhenteet

AVP	arginiini vasopressiini
DAG	diasyyliglyseroli
EDPS	Edinburgh postnatal depression scale
ELISA	entsyymivälitteinen immunosorbenttimääritys
ERK1/2	ekstrasellulaarinen signaalisäädely kinaasi
FIL	feedback inhibitor of lactation
GKR	tripeptidiä prosessoiva signaali
GP	glykopeptidi
GPCR	G-proteiinikytkentäinen reseptori
GTP	guanosiinitrifosfaatti
IGR	intergeeninen alue
IP <sub>3</sub>	inositolitrisfosfaatti
Jak2	Janus kinaasi 2
MAPK	mitogeeni-aktivoitu proteiinikinaasi
MBQ	maternity blues questionnaire
NP	neurofysiini
OXT	oksitosiini
OXTR	oksitosiinireseptori
PGF <sub>2α</sub>	prostaglandiini F <sub>2α</sub>
PIP <sub>2</sub>	fosfatidyli-inositoli-4,5-bisfosfaatti
PLC	fosfolipaasi C
PPD	postpartum depression
PRLR	prolaktiinireseptori
PVN	paraventrikulaarinen tumake
SNP	single nucleotide polymorphism
SON	supraoptinen tumake
SP	signaalipeptidi
STAT	signal transducer and activator of transcription
TRH	tyreotropiinin vapauttajahormoni
UTR	transloimaton alue

# 1. Johdanto

Mielihyvähormoni, rakkaushormoni, raskaushormoni. Oksitosiinia voidaan kutsua monella eri nimellä, josta parhaiten se tunnetaan raskaushormonin ominaisuuksista. Hormonin merkityksestä kohdun supistukseen mainittiin ensimmäisen kerran vuonna 1906 ja noin 50 vuotta myöhemmin sen molekyyli rakenne selvitettiin (Lee et al., 2009).

Oksitosiini on monipuolinen hormoni, jonka biologisia vaikutuksia mm. ihmisen käyttäytymiseen, stressiin, ahdistukseen sekä sosiaaliseen kanssakäymiseen halutaan nykyään tutkia erityisen paljon. Sitä pidetään neuropsykiatristen sairauksien, kuten skitsofrenian, autismin ja masennuksen potentiaalisena ennustajana sekä hoitokeinona.

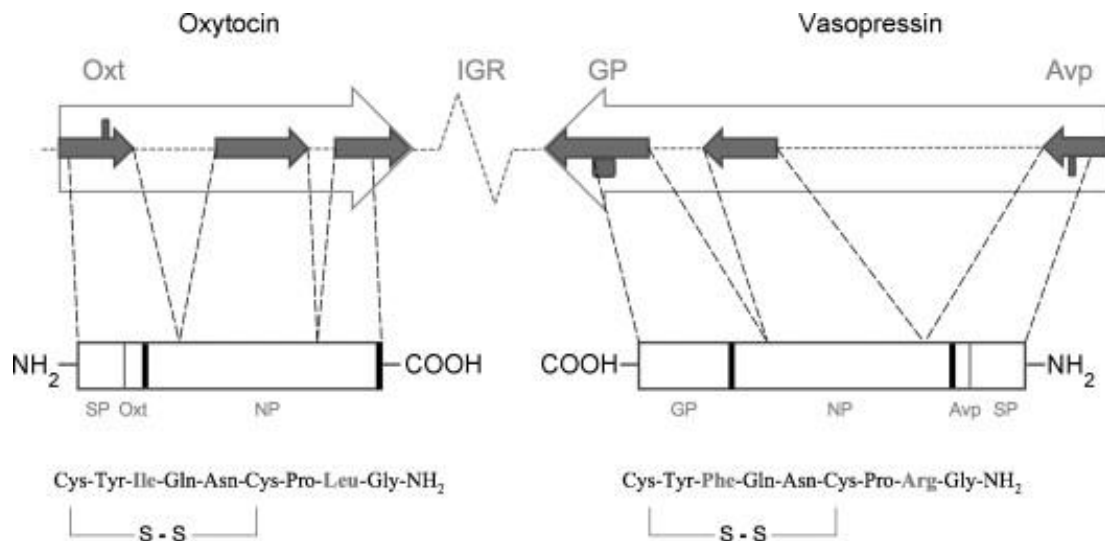
Tässä kirjallisuustutkielmassa painotus on kuitenkin oksitosiinin ja sen reseptorin geneettisen rakenteen ja toiminnan läpikäyminen sekä oksitosiinin vaikutuksista raskauteen, synnytykseen, imetykseen sekä synnytyksen jälkeiseen masennukseen. Imetyksessä oleellisesti mukana olevaa prolaktiinia ja sen reseptoria tarkastellaan myös lähemmin. Lisäksi kirjallisuustutkielma esittelee oksitosiinin synteettistä mallia ja antagonisteja, joista jälkimmäistä voi hyödyntää ennenaikaisen synnytyksen estämisessä.

Kirjallisuustutkielman aiheeseen perehtyminen oli erityisen mielenkiintoista siksi, että kirjoittaja itse on viimeisellä raskauskolmanneksella.

## 2. Oksitosiinin rakenne

Oksitosiini on yhdeksän aminohapon pituinen syklinen neuropeptidihormoni (Chatterjee et al., 2016). Hormonin esiastetta sekä sitä kuljettavaa proteiinia (neurofysiini I) koodaava geeni (OXT) löytyy kromosomilokuksesta 20p13. Geeni sisältää kolme eksonia, joista ensimmäinen koodaa signaalipeptidiä, nonapeptidihormonia (oligopeptidi, joka koostuu yhdeksästä aminohaposta) eli itse oksitosiinia, tripeptidiä prosessoiva signaalia (GKR) sekä yhdeksän ensimmäistä neurofysiinin osaa. Toinen eksoni koodaa neurofysiinin keskiosan ja kolmas eksoni koodaa neurofysiinin karboksyylipäätteisen loppuosan (Gimpl & Fahrenholz, 2001).

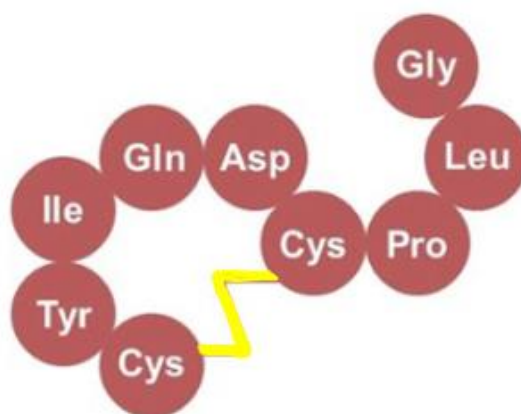
Geeniduplikaation seurauksena vasopressiiniä (AVP) koodaava geeni löytyy täsmälleen samasta lokuksesta, mutta transkriptointi tapahtuu eri suuntaan mitä oksitosiinilla (Gimpl & Fahrenholz, 2001; Lee et al., 2009). Hormonit eroavat toisistaan vain kahden aminohapon verran (Lee et al., 2009). Täten oksitosiini toimii biologisesti lähes samalla tavalla kuin vasopressiini, joten näitä tutkitaan usein rinnakkain (Lerman et al., 2018). Kuva 1 esittää hyvin molempien geenien päärakenteet.



**Kuva 1.** OXT- ja AVP-geenien kaavakuvat (isot nuolet), esiastehormonit (laatikot) ja peptidiketjut kuvan alaosassa. Molemmat geenit koostuvat kolmesta eksonista (esitetty pieninä tummina nuolina) sekä kahdesta intronista. Geenit sijaitsevat samassa kromosomissa, mutta ne transkriptoituvat vastakkaisesti suuntiin ja erotetaan toisistaan intergeenisellä alueella (IGR). IGR:n pituus vaihtelee lajista riippuen. Esiastehormonit sisältävät signaalipeptidin (SP), itse hormonin (AVP tai OXT), kuljettajaproteiinin eli neurofysiinin (NP I OXT:llä ja NP II AVP:llä) sekä glykopeptidin (GP), joka löytyy vain AVP:ltä. Eksoneista lähtevät katkoviivat kuvaavat, mitä esiastehormonien alueita ne koodaavat. Kysteiniit

muodostavat disulfididoksen, mistä tulee hormonien kuuden aminohapon pituinen rengasrakenne. Hormonit eroavat toisistaan vain kahden aminohapon verran (OXT:llä isoleusiini korvaa fenyylialaniinin ja leusiini korvaa arginiinin). (Kuva ja suomennettu sekä muokattu kuvateksti lähteestä Caldwell et al., 2008).

Oksitosiini on ensimmäinen peptidihormoni, jonka rakenne onnistuttiin selvittämään. Lisäksi se on ensimmäinen hormoni, jota onnistuttiin syntetisoimaan biologisesti aktiiviseen muotoon (Gimpl & Fahrenholz, 2001). Kuvassa 2 on esitetty oksitosiinin peptidin rakenne, josta käy hyvin ilmi, miten rikkisilta muodostaa hormonin syklisen muodon.



**Kuva 2.** Oksitosiinin peptidirakenne. Kaksi kysteiniä muodostavat hormonin syklisen rakenteen rikkisillalla (merkitty keltaisella). Syklisen rakenteen osana ovat kysteiniin lisäksi tyrosiini, isoleusiini, glutamiini ja asparagiinihappo. Rakenteen hännän muodostavat proliini, leusiini sekä glysiini (Muokattu kuva lähteestä Sue Carter et al., 2020).

## 2.1. Oksitosiinin erityisjärjestelmä

Oksitosiinin inaktiivisen esiasteen sekä neurofyysiini I:n syntetisointi alkaa hypotalamuksen paraventrikulaarisista tumakkeista (PVN) ja supraoptisen tumakkeen (SON) magnosellulaarisista ja parvosellulaarisista neuroneista (Lee et al., 2009). Molemmat pakataan neuroeritettäviin vesikkeleihin (Herringin kappaleet), joissa ne kulkeutuvat neuronien aksoneita pitkin aivolisäkkeen takalohkoon varastoitavaksi (OXT Oxytocin/Neurophysin I Prepropeptide [Homo Sapiens (Human)] - Gene - NCBI, 2022). Jo kuljetuksen aikana oksitosiini lohkeaa esiasteesta (Lee et al., 2009).

Aivojen lisäksi oksitosiinia voidaan tuottaa mm. kohdussa, istukassa, kiveksissä ja sydämessä (Gimpl & Fahrenholz, 2001).

Oksitosiinia tarvittaessa se eritetään aivolisäkkeen takalohkosta verenkiertoon, josta se vaikuttaa mm. kohdun ja rintarauhasten toimintaan.

Oksitosiinineuronit pystyvät myös käyttämään ns. tilavuushermovälitystä (volume transmission), jossa ei tarvita synapseja. Välitystä kutsutaan usein diffuusioreitiksi. Tilavuushermovälityksessä synapsien ulkopuolelta erittyvä oksitosiini kykenee leviämään pitkiäkin matkoja vapaasti ympäröivään kudokseen. Kohdesolu vaatii hormonin reseptoreita, jotta tilavuushermovälityksen signalointi onnistuu. Mitä lähempänä kohdesolu sijaitsee hormonin vapautuskohdasta, sitä todennäköisemmin sitoutuminen onnistuu (Agnati et al., 1995; Vanhatalo & Soinila, 1997).

### 3. Oksitosiinireseptori

Oksitosiinireseptorit (OXTRs) ovat luokan I G-proteiinikytkentäisiä reseptoreja (GPCR). OXTR sisältää seitsemän transmembraanikohtaa ja siihen pystyy oksitosiinin lisäksi sitoutumaan vasopressiini sekä oksitosiinin agonistit ja antagonistit (Postina et al., 1996; Gimpl & Fahrenholz, 2001; Lerman et al., 2018). Reseptoreja ekspressoituu erityisen paljon raskauden ja imetyksen aikana myometriummassa ja rintakudoksessa, mutta myös aivoissa (jossa oksitosiinia pääasiassa tuotettiin) ja muissa kudoksissa.

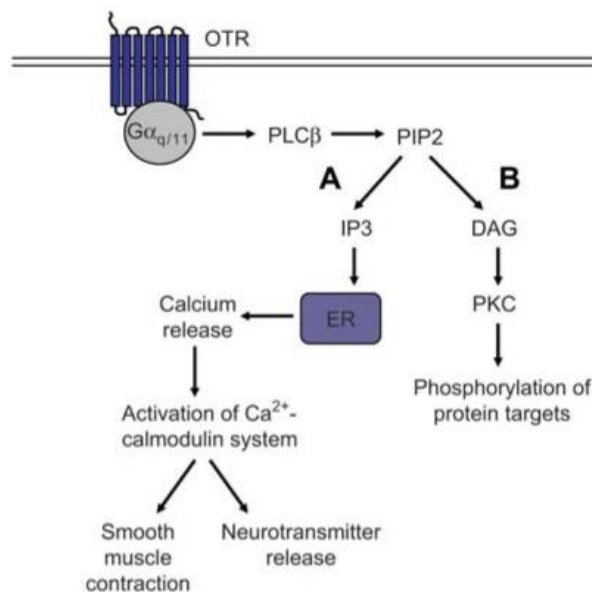
OXTR-geeni sijaitsee kromosomissa 3p25. Geeni sisältää neljä eksonia ja kolme intronia. Ensimmäinen ja toinen eksoni koodaavat 5'pään ei-koodaavaa aluetta. Kolmas ja neljäs eksoni koodaavat OXTR:n aminohappoja, joita on 389 kappaletta. Neljäs eksoni koodaa myös seitsemännen transmembraanikohdan, karboksyylipäänteisen loppuosan sekä koko 3'pään ei-koodaavaan alueen (Inoue et al., 1994; Simmons et al., 1995; Gimpl & Fahrenholz, 2001). OXTR sisältää myös kolme N-glykolysaatiokohtaa proteiinin aminopäässä. Niiden oletetaan olevan osana ligandin selektiivisyys- ja affiniteettieroissa eri kudoksissa, mutta varmaa toimintatapaa ei vielä tunneta (Kimura et al., 1997; McKay & Counts, 2020).

Kolme eripituista OXTR-transkriptia löydettiin kohdun kudoksista, josta syntyi hypoteesi, että kyseisellä reseptorilla olisi useampi alatyyppeä (McKay & Counts, 2020) Hypoteesin todettiin olevan kuitenkin väärä, sillä transkriptien pituuserot johtuvat transloimattoman alueen (UTR) sekvenssieroista. Todettiin siis, että on olemassa vain yksi transkripti, jota voidaan myöhemmin post-transkriptionaalisesti säädellä eri pituiseksi (Breton et al., 1996; McKay & Counts, 2020).

### 3.1. Oksitosiinin pääsignalointireitti

Oksitosiinin pääsignalointireitti on kalsiumvälitteinen. Kun oksitosiini sitoutuu reseptoriin, se aktivoi GPCR:n alfa-yksikön (guanosiinitrifosfaatti (GTP) sitoutuu), joka irtoaa beeta- ja gammakompleksista. Alfa-yksikkö aktivoi solukalvon fosfolipaasi C:n (PLC). PLC puolestaan hydrolysoi solukalvon pinnalla sijaitsevan fosfatidyli-inositoli-4,5-bisfosfaatin (PIP<sub>2</sub>), joka hajoaa inositolitrisfosfaatiksi (IP<sub>3</sub>) ja diasyyli glyseroliksi (DAG), jotka ovat toisiolähetettä. IP<sub>3</sub> indusoi kalsiumin vapautuksen endoplasmakalvostosta. Vapautunut kalsium voi muodostaa kalmoduliinin kanssa komplekseja, jotka mm. aiheuttavat sileän lihaksen supistuksen. Sileän lihaksen supistus on erittäin tärkeä toiminta synnytyksen aikana, jotta kohtu alkaa supistelevaan ja vauva voi syntyä (Gimpl & Fahrenholz, 2001; Tom & Assinder, 2010).

DAG puolestaan pystyy aktivoimaan proteiinkinaasi C:n (PKC), joka voi fosforyloidia eri proteiineja, jolloin ne aktivoituvat. Oksitosiinin pääsignalointireitti on esitetty Kuvassa 3.



**Kuva 3.** OXTR:n aktivaation pääsignalointireitti. G-proteiinin alfa-yksikön aktivoituminen aiheuttaa signaalikaskadin, jolla PLC aktivoituu. PLC hydrolysoi PIP<sub>2</sub>:n, joka hajoaa IP<sub>3</sub>:ksi ja DAG:ksi. IP<sub>3</sub> indusoi kalsiumin vapautuksen endoplasmisesta kalvostosta. Kalsium muodostaa kalmoduliinin kanssa kompleksin, joka aiheuttaa sileän lihaksen supistumisen sekä hermovälittäjäaineen vapautumisen hermosoluissa. DAG aktivoi PKC:tä, joka puolestaan indusoi mitogeneeni-aktivoitua proteiinkinaasi (MAPK)-signalointireittiä. MAPK-signalointireitissä eri proteiinit, kuten ekstrasellulaariset signaalisäädellyt kinaasit (ERK1/2) fosforyloituvat (Kuva ja suomennettu sekä muokattu kuvateksti lähteestä Tom & Assinder, 2010).



### **3.2. Kolesteroli oksitosiinireseptorien allosteerisena säätelijänä**

Kolesteroli on lipidi, jolla on tärkeä rooli solukalvon pinnalla ja se toimii mm. D-vitamiinin ja sukupuolihormonien johdannaisena. Sen on tutkittu toimivan oksitosiinireseptorien allosteerisena säätelijänä sekä lisäävän niiden affiniteettia. Erään tutkimuksen mukaan korkean affiniteetin omaavilla OXTR:llä on tutkittu olevan kaksinkertaisesti enemmän kolesterolia (tutkittu HEK293 fibroblasteilla). Oletus on, että reseptorin kolesterolia sisältävä alue löytyy sen alkuosasta, läheltä agonistia sitovasta osasta (Gimpl et al., 2002).

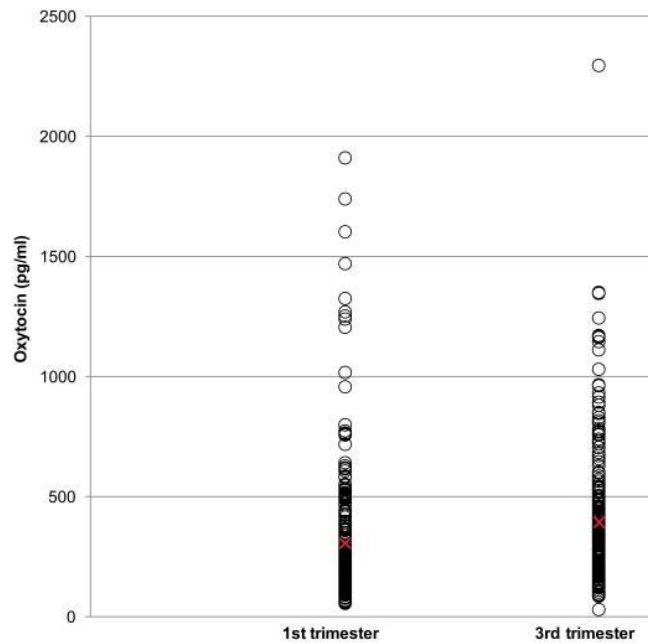
Kolesteroli kykenee myös stabilisoimaan oksitosiinireseptoria. Solua stressaavat tilanteet, kuten lämpötilan nousu, pH:n muutos ja proteolyttinen hajotus voivat inaktivoida reseptorin, mutta kolesteroli pystyy ylläpitämään rakenteen toimivana (Gimpl & Fahrenholz, 2002).

## **4. Oksitosiinin tehtävät raskaudessa ja synnytyksessä**

Raskaus kestää tavallisesti yhdeksän kuukautta, jonka aikana odottavan äidin kohdussa kasvava sikiö kehittyy ja valmistautuu kohdun ulkopuoliseen elämään. Raskauden aikana äidillä tapahtuu paljon niin biologisia kuin psykologisia muutoksia, joihin erilaiset hormonit liittyvät vahvasti. Psykologiset oireet voivat olla positiivisia sekä negatiivisia. Odottavan äidin mieliala saattaa heitellä ja erilaiset tunteet, kuten ilo, suru ja pelko nousevat esiin raskauden aikana.

Oksitosiinin pitoisuus alkaa asteittain nousemaan raskauden edetessä. Raskauden alkuvaiheissa sen määrä on vielä matala. Tärkeimmät tehtävät liittyvätkin silloin mielihyvähormonina toimimiseen; stressin ja ahdistuksen vähentäminen sekä hyvinvointitunteen luominen.

Prevost *et al.* (2014) mittasivat tutkimuksessaan 272 odottavalta äidiltä veren oksitosiinin pitoisuuden ensimmäisellä ja kolmannella raskauskolmanneksella. Pitoisuudet mitattiin entsyymivälitteisellä immunosorbenttimäärityksellä (ELISA). Mitatut tulokset näkyvät Kuvassa 4 (Prevost et al., 2014).



**Kuva 4.** 272 tutkittavan plasman oksitosiinin pitoisuudet (pg/ml) ensimmäisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana. Ensimmäisen raskauskolmanneksen keskiarvo oli 308.3 pg/ml ja kolmannen raskauskolmanneksen keskiarvo oli 396.6 pg/ml. Kummankin ajanjakson keskiarvot on merkitty kuviin punaisella rastilla (Muokattu kuva lähteestä Prevost et al., 2014).

Kuten Kuvasta 4 näkyy, pitoisuudet voivat vaihdella paljon yksilöstä riippuen. Nousua on tullut melkein 90 yksikköä, mutta kaikista merkittävin tason nousu tapahtuu juuri ennen synnytystä. Pitoisuuden mittaaminen verestä on vaikeaa, koska oksitosiinilla on todella lyhyt puoliintumisaika ja sitä esiintyy tavallisesti hyvin pieninä määrinä (Prevost et al., 2014).

Itse synnytyksessä oksitosiinin määrä nousee lyhyessä ajassa todella korkealle. Se ei käynnistä itse synnytystä, mutta edesauttaa sikiön etenemistä kohdusta ulos lisäämällä sen supistelua. Jotta kohdun lihakset supistuisivat yhä enemmän, tarvitaan positiivista palautesäätelyä eli oksitosiinin tuoton lisäämistä, joka tapahtuu Fergusonin refleksillä. Refleksi indusoituu, kun kohdun supistukset painavat sikiön päätä kohdunkaulaa ja vaginan seinää vasten. Painaminen aktivoi sensoriset hermosyyt, jotka lähettävät hermoimpulsseja selkäytimen kautta kohti hypotalamuksen PVN- ja SON-tumakkeita, jotka alkavat tuottamaan lisää oksitosiinia (Uvnäs-Moberg et al., 2019).

Kohdun supistelun lisäksi oksitosiini toimii synnytyksessä mielialahormonina, vähentäen stressiä ja kipua sekä rentouttaen ja nostaen äidin mielialaa, kun vauva on syntynyt (Uvnäs-Moberg et al., 2019). Oksitosiinin korkea erityys ei lopu vauvan syntymiseen. Se supistaa kohtua edelleen, jotta istukka ja sikiökalvot syntyvät. Tämä on tärkeää, koska kohtuun jääneet istukan osat voivat aiheuttaa verenvuotoa (Saisto, 2014).

Istukan irtoamisen jälkeen supistukset pystyvät kompressoimaan verisuonet kohdasta, jossa istukka oli kiinni, jotta verenvuoto loppuu. Kaikki äidit menettävät jonkin verran verta synnytyksessä, mutta vakavassa tapauksessa (verenvuoto on runsasta) puhutaan synnytyksen jälkeisestä verenvuodosta (postpartum haemorrhage). Tilassa menetetään verta noin 500 millilitraa tai enemmän vuorokauden aikana synnytyksen jälkeen. Maailmanlaajuisesti lähes neljännes kaikista äitiyskuolemista johtuu tästä syystä. Synnytyksen jälkeistä verenvuotoa voidaan ennaltaehkäistä käyttämällä synnytyksen aikana profylaktisia kohdunkaulalääkkeitä, joista yksi on injektoitava synteettinen oksitosiini. Injektiota suositellaan vahvasti kaikille synnyttävälle naisille (WHO Recommendations for the Prevention and Treatment of Postpartum Haemorrhage, 2012).

#### **4.1. Estrogeeni ja progesteroni oksitosiinireseptorien säätelijöinä myometriummassa**

Estrogeeni kykenee indusoimaan OXTR:n ekspressiota myometriummassa, jolloin oksitosiinia voi sitoutua enemmän ja kohdun supistelu lisääntyy. Estrogeenin konsentraatio on suuri varsinkin juuri ennen synnytystä. Säätely vaatii kuitenkin sen, että progesteronin pitoisuus on matalampi (McKay & Counts, 2020; Soloff & Sweet, 1982).

Progesteroni puolestaan inhiboi OXTR:n ekspressiota kohdun sileässä lihaksessa. Tämän täytyykin tapahtua, jotta kohtu ei supistelisi raskauden aikana. Se siis toimii estrogeenin vastavaikuttajana. Progesteronin pitoisuus laskee estrogeenin ohella pian synnytyksen jälkeen (Nissenson & Flouret, 1978; Soloff & Sweet, 1982; McKay & Counts, 2020). Lisäksi negatiivinen palautesäätely hypotalamukseen estää oksitosiinin lisätuoton.

#### **4.2. Pitosiini - synteettinen oksitosiini**

Pitosiini on yksi käytetyin synteettinen oksitosiini, jolla pyritään lisäämään kohdun supistelua sikiön ja istukan synnytystä varten. Lisäksi sillä pyritään estämään jo aiemmin mainittua synnytyksen jälkeistä verenvuotoa. Pitosiini toimii agonistina, sitoutuen oksitosiinireseptoreihin ja siten indusoiden myometriumin supistumista. Sen puoliintumisaika on oksitosiinin ohella todella lyhyt. Annostelu tapahtuu suonensisäisesti, kunnes kohdunsuu on avautunut 5–6 senttimetriä. Sen vaikutusalueet ovat rajalliset, koska suuren koon ja hydrofiilisyyden vuoksi se ei pysty läpäisemään veri-aivoestettä (Torres et al., 2020).

Vaikka Pitosiinia käytetään lääketieteessä erittäin paljon, sen vaikutuksia vastasyntyneeseen ei ole onnistuttu täysin selvittämään. Joidenkin tutkimusten mukaan Pitosiini saattaisi vaikuttaa mm. vastasyntyneen sosiaaliseen/hermostolliseen kehitykseen ja käyttäytymiseen sekä rinnan imemisrefleksiin (Torres et al., 2020).

### **4.3. Oksitosiinireseptorien antagonistit estävät ennenaikaisen synnytyksen**

Ennenaikainen synnytys tapahtuu 22–37 raskausviikon välillä. Säännölliset supistukset ja ennenaikainen lapsiveden meno ovat ennenaikaisen synnytyksen oireita. Synnytyksen jälkeen vastasyntynyt ei ole vielä täysin kehittynyt ja tämä lisää sairastumis- ja vammautumiseriskiä. Jos raskausviikkoja ei ole kertynyt paljon, vastasyntyneen elintoiminnot eivät ole läheskään valmiit ja kuolleisuus on korkea. Suomessa on kuitenkin erittäin hyvä keskoslasten hoito ja lapsi voi hyvällä todennäköisyydellä selviytyä, riippuen vahvasti raskausviikkojen määrästä (Tiitinen, 2022).

Ennenaikaisen synnytyksen riskitekijöinä pidetään yleensä mm. aiempaa ennenaikaista synnytystä, monisikiöraskauksia, raskauden aikaista verenvuotoa, raskauden aikaista päihteiden käyttöä sekä pre-eklampsiaa (Tiitinen, 2022).

Antagonistit ovat ligandeja, jotka pystyvät sitoutumaan reseptoreihin, jolloin agonistit eivät voi sitoutua ja reseptorin toiminta häiriintyy. Oksitosiinireseptorien antagonisteilla voidaan estää kohdun supistelua ja siten viivyttää ennenaikaista synnytystä.

Oksitosiinin ohella prostaglandiineilla (tyyppi  $PGF_{2\alpha}$ ) on tärkeä rooli myometriumin supistumisessa ja kohdunkaulan kypsymisessä. Monet oksitosiinireseptorien antagonistit kykenevät inhiboimaan prostaglandiinien synteesiä ja aktiivisuutta (Kim et al., 2019).

Tunnetuin antagonisti on Atosiban, joka annostellaan suonensisäisesti. Pääasiassa se on AVP V1a reseptorin antagonisti, sitoutuen pienemmällä affiniteetillä OXTR:ään. Sen toiminta kohdistuu OXTR:n kalsiumvälitteisen signaalireitin  $IP_3$ :een, pyrkien estämään kalsiumin vapautumisen jänniteherkistä ionikanavista. Euroopassa Atosiban on hyväksytty lääke, mutta sitä ei suositella annosteltavan, jos ennenaikaisen synnytyksen oireiden alkamisesta on kulunut yli 48 tuntia (Kim et al., 2017, 2019).

Nolasiban on toinen tehokas ja selektiivinen lääke, joka annostellaan suun kautta (voidaan käyttää alle 48 tunnin sisään ennenaikaisen synnytyksen oireiden alkamisesta). Sillä on korkeampi selektiivisyys OXTR:ään kuin Atosibanilla. Toimintamekanismi on sama kuin Atosibanilla, mutta

lisäksi sen on tutkittu estävän hyvin oksitosiinin proinflammatorisia signaalireittejä. Tämän vuoksi Nolasibania pidetään erittäin potentiaalisena lääkkeenä, joka syrjäyttää Atosibanin (Kim et al., 2017, 2019).

## **5. Rintamaidon tuotto ja sen erityis oksitosiinin vaikutuksesta**

Terveelle ja normaalipainoisena syntyneelle vauvalle riittää ravinnoksi rintamaito/äidinmaitokorvike ensimmäisen puolen vuoden ajaksi. Rintamaito sisältää kaikki vauvalle tarvittavat ravintoaineet (D-vitamiinia lukuunottamatta) sekä infektiosuojaa lisääviä ja tulehduksilta estäviä vasta-aineita. Lisäksi lapsen suoliston mikrobisto muodostuu. Suomessa on suositeltu täysimettämään (rintamaito sekä välttämättömät lääkkeet ja vitamiinit ainoana ravintona) puolivuotiaaksi, jonka jälkeen vauva tarvitsee kasvun ja kehityksen ylläpitämiseksi maidon ohella kiinteää ruokaa (Syödään yhdessä- Ruokasuositukset Lapsiperheille, 2019).

### **5.1. Prolaktiini stimuloi maitorauhasia tuottamaan rintamaidon**

Prolaktiini eli maitohormoni on peptidihormoni, jonka geenilokus sijaitsee kromosomissa 6p22.3. Geeni sisältää viisi eksonia ja neljä intronia. Intronien vaihtoehtoisella silmukoinnilla sekä post-translationalisilla muokkauksilla prolaktiinilla on useampi eri transkripti. Yleisin prolaktiinin muoto sisältää 199 aminohappoa (227 aminohappoa hormonin esiasteessa) ja rakenteesta löytyy kolme disulfidididosta (Freeman et al., 2000; PRL prolactin [Homo Sapiens (Human)] - Gene - NCBI, 2022).

Prolaktiinia tuotetaan ja eritetään pääasiallisesti aivolisäkkeen etulohkon laktotropiinisoluista. Sitä voidaan syntetisoida myös mm. keskushermostossa ja rintojen maitorauhasissa. Päätehtävänä on muodostaa ja erittää rintamaitoa, mutta se on myös mukana rintarauhasen kehittämisessä ja sukuruhasen toiminnassa (Freeman et al., 2000; Eerola, 2022).

Maidontuotossa prolaktiini stimuloi maitoproteiinien eli kaseiinin ja alfa-maitoalbumiinin synteesiä, glukoosin ja tiettyjen aminohappojen ottoa sekä laktoosin ja maitorasvojen tuottoa maitorauhasissa (Freeman et al., 2000). Tuotanto alkaa jo raskauden keskivaiheessa, mutta noussut progesteronin pitoisuus estää maidon erittymisen raskauden aikana (Neville et al., 2001). Miehillä on teoriassa anatomiset valmiudet tuottaa maitoa, mutta prolaktiinin määrä ei ole siihen tarpeeksi suuri.

Prolaktiinin tuottoa inhiboi erityisesti hypotalamuksessa tuotettu dopamiini. Dopamiini kulkee hypotalamusta ja aivolisäkkeen etulohkoa yhdistävää kanavajärjestelmää (hypophyseal portal system) pitkin kohti laktotropiinisoluja. Se kiinnittyy solujen pinnalla oleviin reseptoreihin ja signaloi niitä estämään prolaktiinin vapautumisen (Ben-jonathan & Hnasko, 2001; Liu et al., 2019).

Hypotalamuksessa tuotettu ja eritetty tyreotropiinin vapauttajahormoni (TRH) sekä munasarjoista erittyvä estrogeeni puolestaan aktivoivat prolaktiinin tuottoa laktotropiinisolusta. TRH:n reseptoreja löytyy kyseisten solujen pinnalta ja niistä aiheutuva signaalivälitys johtaa prolaktiinin vapautumiseen (Freeman et al., 2000; Kanasaki et al., 2015).

Maitoproteiinien (pääasiassa kaseiini) synteesiä ja eritystä pystytään kontrolloimaan FIL-nimisellä (feedback inhibitor of lactation) heraproteiinilla, jota esiintyy rintamaidossa (Rennison et al., 1993). Jotta rinnat eivät olisi liian täynnä maitoa (esim. vauva imee vain tietystä rinnasta tai maitoa nousee yli tarpeen), FIL pystyy säätelemään tuotetun maidon määrää sekä estämään sen tuoton jopa vain yhdestä rinnasta. Rintamaidon poistuessa myös FIL poistuu. Näin tyhjentynyt rinta voi alkaa tuottamaan uudestaan maitoa (Infant and Young Child Feeding Model Chapter for Textbooks for Medical Students and Allied Health Professionals, 2009).

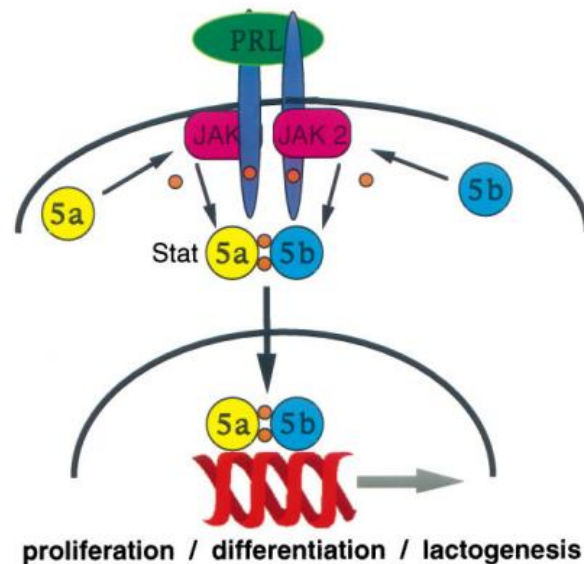
### ***5.1.1. Prolaktiinireseptori (PRLR) ja sen toiminta***

PRLR kuuluu luokan I sytokiinireseptori-perheeseen, joka on kiinni solukalvossa yhdestä kohtaa. Sitä koodaava geeni sijaitsee lokuksessa 5p13.2 ja se sisältää jopa kymmenen eksonia. Useita PRLR-isoformeja on löydetty, koska geeni sisältää kolme kudosspesifistä promoottorialuetta, joissa transkription aloituskohdat vaihtelevat. Lisäksi vaihtoehtoinen silmukointi luo erikokoisia transkripteja (Freeman et al., 2000; PRLR prolactin receptor [Homo Sapiens (human)] – Gene – NCBI, 2022).

PRLR aktivoituu ligandin sitoutumisesta aiheutuneesta reseptorin dimerisaatiosta. Prolaktiini sisältää kaksi sitoutumiskohtaa, joista ensimmäinen kohta vaikuttaa PRLR:n kanssa. Tämä ensimmäinen hormoni-reseptorikompleksi indusoi saman prolaktiinin toista sitoutumiskohtaa, joka puolestaan sitoo toisen PRLR:n mukaan rakenteeseen (Freeman et al., 2000).

Jokainen PRLR sisältää ns. box 1:n, jossa on kiinni Janus kinaasi 2 (Jak2; tyrosiinikinaasi). Kun PRLR on dimerisoitunut, molemmat Jak2:t fosforyloivat toisensa ja siirtyvät lähemmäksi. Aktivoituneet Jak2:t fosforyloivat dimerisoituneen PRLR:n tyrosiinikohtia. Ainoastaan PRLR:n lyhyen isoformin tyrosiinikohtia ei voi fosforyloida. Tyrosiinikohtien fosforyloiminen johtaa

erilaisiin signaalireitteihin, joista tunnetuin on Jak/STAT-reitti. STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription) on proteiiniperhe, joka mm. aktivoi aiemmin mainittujen maitoproteiinien tuoton. Kuvassa 5 on esitetty yksinkertaistettu maidontuotannon Jak/STAT-signaalireitti (Freeman et al., 2000).



**Kuva 5.** Pelkistetty Jak/STAT-reitti, joka johtaa maidontuottoon. Fosforyloituneet Jak2:t fosforyloivat dimerisoitunutta PRLR:ää sekä STAT5a- ja STAT5b-proteiineja. Aktivoituneet STAT-proteiinit kulkeutuvat tumaan, jossa ne indusoivat kohdegeenien transkriptiota ja translaatiota mm. maitoproteiineiksi, kuten kaseiini (Kuva lähteestä Hennighausen et al., 1997).

## 5.2. Prolaktiini tuottaa rintamaidon, mutta oksitosiini laukaisee sen erittymisen

Synnytyksen jälkeen progesteroni- ja estrogeenitasot laskivat nopeasti. Tämän seurauksena prolaktiinin ja oksitosiinin erittymistä ei inhiboida ja imetys voi onnistua (Infant and Young Child Feeding Model Chapter for Textbooks for Medical Students and Allied Health Professionals, 2009). Oksitosiinin erityys perustuu refleksiin (milk let-down reflex), kun vauva imee äidin rintaa. Rinnan imeminen stimuloi nännin tunteoreseptoreja, jotka lähettävät hermosignaaleja kohti hypotalamuksen PVN- ja SON-tumakkeita. Oksitosiinia aletaan tuottamaan enemmän (positiivinen palautesäätely) ja sitä vapautetaan sykkivästi, inhiboiden samalla dopamiinia. Se aktivoi maitotiehyitä ympäröiviä pieniä sileitä lihaksia rinnassa, jotta maito pääsee puristumaan nännistä ulos. Imetyksen aikana prolaktiini stimuloi lisämaiton tuottoa. Maitoa virtaa aaltomaisesti nännestä vauvan suuhun ja sen virtaaminen lakkaa, kun vauva ei enää ime rintaa (Gimpl & Fahrenholz, 2001; Tom & Assinder, 2010).

Eräissä tutkimuksissa McNeilly *et al.* (1984) mittasivat 10 imettävältä äidiltä veren oksitosiini- ja prolaktiinipitoisuudet ennen imetystä ja sen aikana. Kaikkien tutkittavien oksitosiinin pitoisuudet olivat jo alkaneet nousemaan ennen kuin vauva alkoi imemään rintaa. Viidellä tutkittavalla nousu tapahtui, kun vauva itki ja kahdella tutkittavalla nousua näkyi, kun vauva alkoi käymään hermostuneeksi äidin valmistautuessa imetykseen. Kolmella tutkittavalla puolestaan oksitosiinin pitoisuus nousi, kun vauva alkoi käymään hermostuneeksi odottaessaan syöttöä. Tutkittavien määrä on tässä erittäin vähäinen, mutta siitä huolimatta tutkimus on herättänyt päätelmiä, että oksitosiini reagoisi jo ennen imemisrefleksiä vauvan viesteihin, kuten itkemiseen ja maitoa alkaisi erittymään jopa ennen varsinaista imetystä (McNeilly *et al.*, 1983; Uvnäs-Moberg *et al.*, 2020; Walter *et al.*, 2021).

## 6. Synnytyksen jälkeinen masennus

Synnytyksen jälkeinen masennus (PPD, postpartum depression) on mielialasairaus, joka alkaa äidillä ensimmäisen kuuden viikon aikana synnytyksestä. Jopa 10–20 % naisista sairastuu tähän ja uusiutumiseriski seuraavissa synnytyksissä on jopa 50–60 %. Oireina on tavallisesti alakuloisuus, ahdistus, kiinnostuksen ja mielihyvän puute, univaikeudet sekä energianvähyyys tehdä asioita. Lisäksi äiti saattaa etäännyä tai tuntea vähän kiintymystä vauvaa kohtaan (Hertzberg, 2022).

Kun oireet ovat kestäneet päivittäisinä vähintään pari viikkoa tai ovat vakavia, voidaan puhua synnytyksen jälkeisestä masennuksesta. Yleensä tämä tulee esille neuvolakäynneillä, jossa keskustelujen aikana voi käydä ilmi äidin laskenut hyvinvointi ja jaksaminen sekä vaikeus pitää huolta lapsesta. Diagnoosi voidaan myös tehdä täytettävän mielialakyselylomakkeen avulla (Hertzberg, 2022).

Synnytyksen jälkeisen masennuksen hoidossa on erityisen tärkeää kumppanin ja läheisten tuki, jotta arkipäivän askareet sekä vauvanhoito sujuvat. Äidin ei suinkaan tule täysin eristäytyä päivärutiineista, vaan tehdä niitä oman jaksamisen mukaan sekä muistaa levähtää. Vertaistuki sekä keskustelu hoitoalan ammattilaisten kanssa ovat ensisijaisia hoitokeinoja. Jos masennus on vakava, hoitona voidaan käyttää keskusteluhoidon ohella masennuslääkkeitä, joista suurin osa on sopivia, vaikka äiti imettäisikin samaan aikaan (Hertzberg, 2022).

Ensimmäisten päivien aikana synnytyksen jälkeen hyvin moni äiti (50–80 %) kokee ahdistusta, surua sekä ovat tavallista itkuisempia. Nämä ovat hyvin tavallisia tuntemuksia, jotka häviävät parin viikon



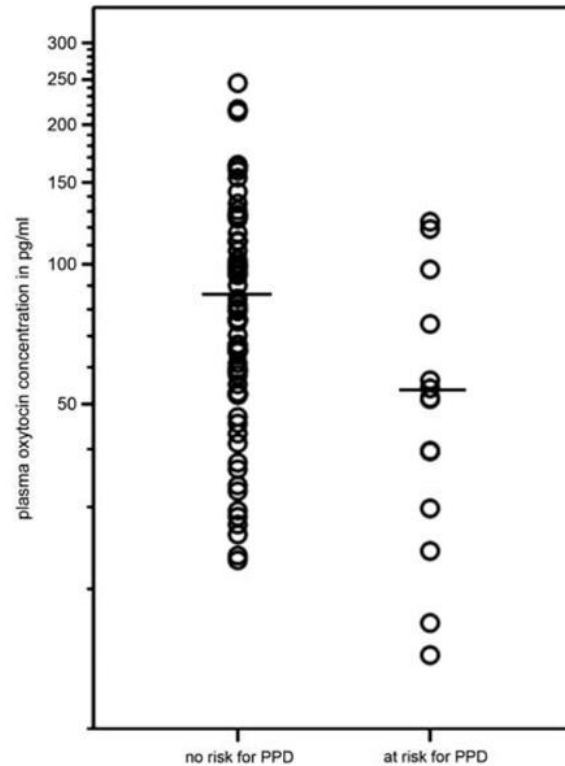
sisällä. Tässä tapauksessa ei puhuta synnytyksen jälkeisestä masennuksesta vaan herkistymisestä eli ns. baby bluesista (Hertzberg, 2022).

### **6.1. Endogeenisen oksitosiinin vaikutus synnytyksen jälkeisen masennukseen**

Matalan endogeenisen oksitosiinin korrelaatiosta PPD:hen on löydetty paljon ristiriitaista tietoa. Thul et al. (2020) tekivät kirjallisuustutkimuksen, jossa he kävivät läpi 12 tutkimusartikkelia, jotka keskittyivät endogeeniseen oksitosiinin ja PPD:n yhteyteen. Kahdeksan näistä tuki teoriaa, että matalalla oksitosiinin pitoisuudella on vaikutusta pahempiin depressiivisiin oireisiin. Kaksi tutkimusta ei löytänyt korrelaatiota matalan oksitosiinin ja PPD:n välillä. Yksi tutkimus sai tulokseksi, että matala virtsan oksitosiinin määrä ei altista PPD:lle. Tätä tulosta on kuitenkin vaikea verrata muiden kanssa, koska näytelaatu on täysin eri kuin muissa (Thul et al., 2020).

Yksi kirjallisuustutkimuksen mainitsemista tutkimusartikkeleista, joka tuki matalan endogeenisen oksitosiinin pitoisuuden negatiivista vaikutusta PPD:hen oli Skrundz et al (2011) toteuttama. Siinä 73 raskaana olevalta naiselta mitattiin veren oksitosiinin pitoisuus raskauden viimeisellä kolmanneksella ja näytteet tutkittiin radioimmunoanalyysillä. Lisäksi tutkittavia haastateltiin kysymällä nykyisiä ja/tai aikaisempia masennuskokemuksia. Kahden viikon jälkeen synnytyksestä jokaiselle tehtiin EDPS (Edinburgh Postnatal Depression Scale)-testi, jonka pisteytyksen mukaan diagnosoidaan synnytyksen jälkeinen masennus ja sen vakavuusaste. Pisteytyksen perusteella tutkittavat jaettiin PPD-riskiryhmään ja ei-PPD-riskiryhmään. Tulokset analysoitiin regressioanalyysillä (Skrundz et al., 2011).

Tulosten perusteella matala oksitosiinin määrä raskauden aikana kasvatti riskiä sairastua PPD:hen. Kuvassa 6 tulos on esitetty graafisesti. Mahdolliseksi syyksi pohdittiin raskauden aikaisen matalan oksitosiinin vaikutusta hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakseliin sekä mantelitumakkeen reaktiivisuuteen, joilla on roolia stressaavien tilanteiden stimuloinnissa (Skrundz et al., 2011).



**Kuva 6.** Oksitosiinin pitoisuudet (pg/ml) ei-PPD-riskiryhmäläisillä ja PPD-riskiryhmäläisillä. Ei-PPD-riskiryhmään kuului 59 tutkittavaa ja PPD-riskiryhmään 14 tutkittavaa. Ympyröiden päällä oleva viiva kuvastaa keskiarvoa. Oksitosiiniarvot on esitetty logaritmiasteikolla (Kuva lähteestä Skrundz et al., 2011).

Tutkimuksessa oli kuitenkin puutteita: verinäytteet otettiin vain raskausviikkoina 30–34, joten tarvittaisiin vielä useampi näyte eri raskausviikoilta, jotta tulokset olisivat luotettavampia. Verinäytteitä ei ole myös otettu raskauden jälkeen ja nekin voisivat vaikuttaa tuloksiin. Lisäksi tutkittavat kuuluivat joko keskitasoiseen tai korkeaan sosiaaliseen asemaan, joten matalalla tasolla olevien mahdollista merkitystä tuloksiin ei ole tutkittu (Skrundz et al., 2011).

## 6.2. Synteettisen oksitosiinin vaikutus synnytyksen jälkeiseen masennukseen

Synteettisen oksitosiinin vaikutuksista PPD:hen on tehty paljon vähemmän tutkimusta. Thul et al. mainitsivat neljä tutkimusta, joista kahdessa synteettinen oksitosiini altisti PPD:lle, yksi ei löytänyt korrelaatiota niiden välillä ja yhden tutkimuksen tulokset eivät olleet tilastollisesti merkittäviä (Thul et al., 2020).

Kroll-Desrosiers et al. (2017) tutkivat ennen synnytystä käytetyn synteettisen oksitosiinin sekä masennus- ja ahdistusoireiden yhteyttä ensimmäisen vuoden aikana synnytyksen jälkeen. Tutkimuksessa ei otettu verinäytteitä, vaan käytiin läpi 46 732 synnytysdataa, joissa oli

potilashistoriaa 9 vuoden ajalta (mm. onko potilaalla ollut synnytystä ennen masennus ja/tai ahdistusoireita ja onko niihin ollut lääkitys) sekä tiedot synnytyksestä ja ensimmäisestä vuodesta synnytyksen jälkeen. Potilaat jaoteltiin sen mukaan, olivatko he saaneet ennen synnytystä synteettistä oksitosiinia vai eivät. Tämän mukaan dataa analysoitiin retrospektiivisesti selvittämällä, keille oli diagnosoitu PPD vuoden sisällä synnytyksestä (Kroll-Desrosiers et al., 2017).

Yhteenvedona saatiin tulokseksi, että potilaat, joille oli annettu synteettistä oksitosiinia oli 39 % suurempi riski sairastua PPD:hen kuin niillä, jotka eivät saaneet injeksiota. Päinvastoin kuin endogeeninen oksitosiini, synteettinen oksitosiini vaikuttaisi altistavan PPD:lle. Tutkimuksen puutteina mainittiin synteettisen oksitosiinin eri annostelumäärät sekä onko tulos täysin syy-seuraussuhteinen (Kroll-Desrosiers et al., 2017).

Takács et al. (2018) saivat Kroll-Desrosiers et al. tutkimukseen verrattuna päinvastaiset tulokset. He tutkivat synteettisen oksitosiinin lyhyen- ja pitkän aikavälin vaikutuksia äidin mielialaan. Tutkijat kävivät läpi 260 potilasdataa (ei verinäytteitä) raskauden viimeisellä kolmanneksella, 1–7 päivää synnytyksen jälkeen sekä 6 viikkoa ja 9 kuukautta synnytyksen jälkeen. Datan tilastollisessa analysoinnissa otettiin mm. huomioon EDPS-tulokset, MBQ-tulokset (Maternity Blues Questionnaire), sekä olivatko potilaat saaneet synnytyksen aikana synteettistä oksitosiinia (tarkat annostelumäärät ei tiedossa). He saivat tulokseksi, että synteettisellä oksitosiinilla ei ollut merkittävää vaikutusta PPD:hen, vaan se jopa voisi suojata oireilta. Kiinnostavin löytö oli kuitenkin, että synteettinen oksitosiini ei estänyt baby bluesilta. Synteettinen oksitosiini ei siis ala heti vaikuttamaan äidin mielialaan vaan hieman myöhemmin (Takács et al., 2019).

### **6.3. Biokemiallisia tutkimuksia koskien synnytyksen jälkeistä masennusta**

Eläinkokeita koskien synnytyksen jälkeistä masennusta ja muita raskauden jälkeisiä psykiatrisia häiriöitä on tehty vuosien aikana paljon. Tavoitteena niissä on ollut luoda tautimalleja, jotta sairauteen johtavat biologiset mekanismit voitaisiin selvittää. Esimerkiksi hiirten valeraskausmalleja on kehitetty, jotta on voitu tutkia, kuinka hormonaaliset vaihtelut, kuten estrogeenitason muutokset raskaudessa vaikuttavat käyttäytymiseen ja fysiologiaan (Perani & Slattery, 2014).

Oksitosiinia koskien on tutkittu esimerkiksi rottaemoja. Emot, joilla ekspressoitui enemmän OXTR:ää nuolivat ja hoitivat pentuja tavallista useimmin. OXTR:ää ekspressoitui enemmän aivojen tietyissä paikoissa, kuten mantelitulmakkeessa, jonka tiedetään vaikuttavan äidillisen käyttäytymisen säätelyyn (Perani & Slattery, 2014).

Ihmiskokeita on myös tehty jonkin verran. Esimerkiksi Bell et al. (2015) tutkivat OXTR:n metylointia tietystä kohtaa sekä tiettyjen OXTR:n genotyyppien (SNPs (single nucleotide polymorphisms) rs53576 ja rs2254298) vaikutusta PPD:hen. Tuloksena saatiin, että OXTR:n metylointi ja varsinkin rs53576 genotyyppi vaikuttivat OXTR:n ekspresoitumiseen. OXTR:ää tuotettiin vähemmän, joten oksitosiinia pystyi sitoutumaan normaalia huonommin. Oksitosiinin efektit mielialaan ovat täten pienemmät ja altistivat PPD:lle. Tulosten mukaan tehtiin hypoteesi, että polymorfismin ja metylaation yhteisvaikutukset saattavat johtaa OXTR:n ekspresion muutoksiin, mutta niiden geneettisiä vaikutuksia transkriptioon ei tiedetä (Bell et al., 2015).

Oksitosiinitutkimukset koskien PPD:tä ovat olleet nyt erittäin paljon esillä. Tutkijat pitävät pääsääntöisesti mahdollisena, että oksitosiinia voisi hyödyntää PPD:n hoitomenetelmänä. Synteettisen oksitosiinin käytöstä toisaalta kiistellään, koska sen käyttö vaikuttaisi altistavan PPD:lle. Sekä endogeenisen oksitosiinin että synteettisen oksitosiinin tapauksissa pitää tehdä pidempiaikaisia ja tarkempia tutkimuksia, jotta päästään selville niiden biokemiallisista mekanismeista, jotka voisivat aiheuttaa PPD:n. Erityisesti synteettisen oksitosiinin pidempiaikaisia ja suuren annostelun vaikutuksia ihmisen elimistön toimintaan tulisi tutkia enemmän. Oksitosiinin tutkimusta vaikeuttaa yksilölliset erot oksitosiinin pitoisuuksissa ja itse sairauden hankala diagnosointi. Monesti PPD jää diagnosoimatta ja jokainen ihminen kokee sairauden eri tavalla. Lisäksi tähän mennessä tutkimusten toteutusmenetelmät ovat olleet niin erilaisia, että niitä on vaikea verrata toisiinsa.

## 7. Yhteenveto

Oksitosiini on yhdeksän aminohapon pituinen syklinen peptidihormoni, jota usein kutsutaan myös mielihyvähormoniksi. Jo pelkkä toisen ihmisen kosketus voi aiheuttaa sen erittymisen. Parhaiten sen rooli tunnetaan raskaudessa sekä synnytyksen jälkeen imetyksessä. Lisäksi sillä on tutkittu olevan osallisuutta synnytyksen jälkeiseen masennukseen sekä äidin ja vauvan kiintymyssuhteen luomisessa.

Oksitosiinireseptori on G-proteiinikytkentäinen reseptori, jota ekspresoituu paljon varsinkin raskauden aikana myometriummassa, jotta kohdun supistukset lisääntyisivät ja synnytys etenee. Imetyksen aikana reseptorien määrä lisääntyy rintakudoksessa, jotta prolaktiinin tuottamaa rintamaitoa alkaa erittymään rinnoista. Oksitosiinireseptorien toiminta perustuu pääasiassa kalsiumvälitteiseen signaalireittiin, jonka lopussa endoplasmisesta kalvostosta vapautunut kalsium aiheuttaa edellä mainitut tapahtumat.

Raskauden aikana oksitosiinin määrä alkaa vähitellen nousta estrogeenin ja progesteronin ohella. Progesteronilla on tärkeä tehtävä raskauden aikana estää oksitosiinireseptorien liika ekspressoituminen, jotta kohtu ei ala supistelemaan ja synnytys ei käynnisty liian aikaisin. Juuri ennen synnytystä oksitosiinitaso on korkeimmillaan, jotta sikiö pääsee etenemään kohdusta ulos. Oksitosiinin positiivinen säätely Fergusonin refleksillä edesauttaa synnytyksen etenemistä. Lapsen syntymisen jälkeen kohdun supistukset jatkuvat vielä, jotta istukka syntyy ja synnytyksen jälkeinen verenvuoto ei olisi runsasta.

Rintamaito/korvikemaito on vastasyntyneen ensimmäisen puolen vuoden ajan ainoa sekä tärkein ravinto. Prolaktiini on peptidihormoni, joka tuottaa rintamaidon maitoproteiinit, rasvat sekä sokerit. Maidon erittymisen rinnoista käynnistää ns. milk let-down refleksi, jonka hermosignaalointi säätelee positiivisella palautesäätelyllä oksitosiinin erittymistä.

Erittäin monet äidit saattavat kokea synnytyksen jälkeen baby bluesin eli lyhyen aikaa kestävästä herkistymiskauden, jolloin äiti on tavallista itkuisempi ja alakuloisempi. Pitkäkestoista masennuskautta, johon liittyy laskeneen mielialan ohella esimerkiksi univaikeudet ja äidin vähentynyt kiintymys vauvaa kohtaan kutsutaan synnytyksen jälkeiseksi masennukseksi.

Endogeenisen oksitosiinin roolia synnytyksen jälkeiseen masennukseen on tutkittu, sillä on uskottu, että sen matalalla pitoisuudella olisi yhteyttä sairauteen. Sitä on esitetty potentiaalisena lääkevaihtoehtona PPD:n hoitoon. Tulokset ovat vielä hyvin ristiriitaisia ja haastavia tulkita kokonaisvaltaisesti, mutta suurin osa tutkimuksista kuitenkin tukee, että matala oksitosiinin pitoisuus on yksi PPD:n laukaisevista tekijöistä.

Synteettisen oksitosiinin mahdollisia vaikutuksia PPD:hen on myös tutkittu. Synteettinen oksitosiini on suoneen injektoitava lääke (käytetyin lääke Pitosiini), joka edesauttaa synnytyksen etenemistä ja estää synnytyksen jälkeistä verenvuotoa. Tulokset ovat tässäkin tapauksessa ristiriitaisia, mutta suurin osa tukee sitä, että synteettisen oksitosiinin käyttö altistaisi PPD:lle.

Syyt, jotka johtavat synnytyksen jälkeiseen masennukseen ovat hyvin moniulotteisia. Niitä ei voi esittää pelkästään biologisilla tekijöillä, kuten OXTR:n metyloinnilla ja genotyypeillä, vaan ihmisen elämässä tapahtuneet negatiiviset kokemukset ja traumat ovat tässä vahvasti mukana. Tutkimuksissa monialainen yhteistyö voisi tuoda uusia näkökulmia ja avata mahdollisuuksia tutkia asiaa vielä paremmin sekä tarkemmin. On kuitenkin selvää, että tutkimuksia, joita pystytään helpommin vertaamaan toisiinsa, tarvitaan ehdottomasti lisää.

## Kirjallisuusviitteet

- Agnati, L. F., Zoli, M., Strömberg, I., & Fuxe, K. (1995). Intercellular communication in the brain: Wiring versus volume transmission. *Neuroscience*, *69*(3), 711–726. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(95\)00308-6](https://doi.org/10.1016/0306-4522(95)00308-6)
- Bell, A. F., Carter, C. S., Steer, C. D., Golding, J., Davis, J. M., Steffen, A. D., Rubin, L. H., Lillard, T. S., Gregory, S. P., Harris, J. C., & Connelly, J. J. (2015). Interaction between oxytocin receptor DNA methylation and genotype is associated with risk of postpartum depression in women without depression in pregnancy. *Frontiers in Genetics*, *6*(JUL). <https://doi.org/10.3389/fgene.2015.00243>
- Ben-jonathan, N., & Hnasko, R. (2001). Dopamine as a Prolactin (PRL) Inhibitor. *Endocrine Reviews*, *22*(6), 724-763. <https://academic.oup.com/edrv/article/22/6/724/2424026>
- Breton, C., Neculcea, J., & Zingg-L, H. H. (1996). Renal Oxytocin Receptor Messenger Ribonucleic Acid: Characterization and Regulation during Pregnancy and in Response to Ovarian Steroid Treatment\*. *Endocrinology*, *Vol 137*(7), 2711-2717. <https://academic.oup.com/endo/article/137/7/2711/3037520>
- Caldwell, H. K., Lee, H. J., Macbeth, A. H., & Young, W. S. (2008). Vasopressin: Behavioral roles of an “original” neuropeptide. *Progress in Neurobiology*, *84*(1), 1–24. <https://doi.org/10.1016/J.PNEUROBIO.2007.10.007>
- Chatterjee, O., Patil, K., Sahu, A., Gopalakrishnan, L., Mol, P., Advani, J., Mukherjee, S., Christopher, R., & Prasad, T. S. K. (2016). An overview of the oxytocin-oxytocin receptor signaling network. *Journal of Cell Communication and Signaling*, *10*(4), 355–360. <https://doi.org/10.1007/s12079-016-0353-7>
- Eerola, H. (2022). Prolaktiini, seerumista (S-PRL). *Duodecim Terveyskirjasto*. <https://www.terveyskirjasto.fi/snk00004>
- Freeman, M. E., Kanyicska, L. A., Lerant, A., Gyo, G., & Nagy, G. (2000). Prolactin: Structure, Function, and Regulation of Secretion. *Physiological Reviews*, *Volume 80*, *No.4*, 1523-1631. <http://physrev.physiology.org>
- Gimpl, G., & Fahrenholz, F. (2001). The oxytocin receptor system: Structure, function, and regulation. *Physiological Reviews*, *81*(2), 629–683. <https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.2.629>
- Gimpl, G., & Fahrenholz, F. (2002). Cholesterol as stabilizer of the oxytocin receptor. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, *1564*(2), 384–392. [https://doi.org/10.1016/S0005-2736\(02\)00475-3](https://doi.org/10.1016/S0005-2736(02)00475-3)

- Gimpl, G., Wiegand, V., Burger, K., & Fahrenholz, F. (2002). Chapter 4 Cholesterol and steroid hormones: modulators of oxytocin receptor function. *Progress in Brain Research*, *139*, 43–55.  
[https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(02\)39006-X](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(02)39006-X)
- Hennighausen, L., Robinson, G. W., Wagner, K. U., & Liu, X. (1997). Prolactin signaling in mammary gland development. *Journal of Biological Chemistry* (Vol. 272, Issue 12, pp. 7567–7569).  
<https://doi.org/10.1074/jbc.272.12.7567>
- Hertzberg, T. (2022). Synnytyksen jälkeinen masennus. *Duodecim Terveyskirjasto*.  
<https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00505>
- Infant and Young Child Feeding: Model Chapter for Textbooks for Medical Students and Allied Health Professionals. Geneva: World Health Organization; 2009. SESSION 2, The physiological basis of breastfeeding. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK148970/>
- Inoue, T., Kimura, T., Azuma, C., Inazawa, J., Takemura, M., Kikuchi, T., Kubota, Y., Ogita, K., & Saji, F. (1994). Structural organization of the human oxytocin receptor gene. *Journal of Biological Chemistry*, *269*(51), 32451–32456. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(18\)31656-9](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(18)31656-9)
- Kanasaki, H., Oride, A., Mijiddorj, T., & Kyo, S. (2015). Role of thyrotropin-releasing hormone in prolactin-producing cell models. *Neuropeptides*, *54*, 73–77. <https://doi.org/10.1016/J.NPEP.2015.08.001>
- Kim, S. H., Pohl, O., Chollet, A., Gotteland, J. P., Fairhurst, A. D. J., Bennett, P. R., & Terzidou, V. (2017). Differential effects of oxytocin receptor antagonists, atosiban and nolasiban, on oxytocin receptor-mediated signaling in human amnion and myometrium. *Molecular Pharmacology*, *91*(4), 403–415.  
<https://doi.org/10.1124/mol.116.106013>
- Kim, S. H., Riaposova, L., Ahmed, H., Pohl, O., Chollet, A., Gotteland, J. P., Hanyaloglu, A., Bennett, P. R., & Terzidou, V. (2019). Oxytocin Receptor Antagonists, Atosiban and Nolasiban, Inhibit Prostaglandin F<sub>2α</sub>-induced Contractions and Inflammatory Responses in Human Myometrium. *Scientific Reports*, *9*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42181-2>
- Kimura, T., Makino, Y., Bathgate, R., Ivell, R., Nobunaga, T., Kubota, Y., Kumazawa, I., Saji, F., Murata, Y., Nishihara, T., Hashimoto, M., & Kinoshita, M. (1997). The role of N-terminal glycosylation in the human oxytocin receptor. *Molecular Human Reproduction* (Vol. 3, Issue 11).  
<https://doi.org/10.1093/molehr/3.11.957>
- Kroll-Desrosiers, A. R., Nephew, B. C., Babb, J. A., Guilarte-Walker, Y., Moore Simas, T. A., & Deligiannidis, K. M. (2017). Association of peripartum synthetic oxytocin administration and depressive and anxiety disorders within the first postpartum year. *Depression and Anxiety*, *34*(2), 137–146. <https://doi.org/10.1002/da.22599>

- Lee, H. J., Macbeth, A. H., Pagani, J. H., & Scott Young, W. (2009). Oxytocin: The great facilitator of life. *Progress in Neurobiology*, 88(2), 127–151. <https://doi.org/10.1016/J.PNEUROBIO.2009.04.001>
- Lerman, B., Harricharran, T., & Ogunwobi, O. O. (2018). Oxytocin and cancer: An emerging link. In *World Journal of Clinical Oncology* (Vol. 9, Issue 5, pp. 74–82). <https://doi.org/10.5306/wjco.v9.i5.74>
- Liu, X., Tang, C., Wen, G., Zhong, C., Yang, J., Zhu, J., & Ma, C. (2019). The mechanism and pathways of dopamine and dopamine agonists in prolactinomas. *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 10, Issue JAN). <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00768>
- McKay, E. C., & Counts, S. E. (2020). Oxytocin Receptor Signaling in Vascular Function and Stroke. *Frontiers in Neuroscience* (Vol. 14). <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.574499>
- McNeilly, A. S., Robinson, I. C. A. F., Houston, M. J., & Howie, P. W. (1983). Release of oxytocin and prolactin in response to suckling. *British Medical Journal*, 286(6361), 257–259. <https://doi.org/10.1136/bmj.286.6361.257>
- Neville, M. C., Morton, J., & Umemura, S. (2001). Lactogenesis: The Transition from Pregnancy to Lactation. *Pediatric Clinics of North America*, 48(1), 35–52. [https://doi.org/10.1016/S0031-3955\(05\)70284-4](https://doi.org/10.1016/S0031-3955(05)70284-4)
- Nissenson, R., & Flouret, G. (1978). Opposing effects of estradiol and progesterone on oxytocin receptors in rabbit uterus (steroid/induction/contractility/hormone binding). *Physiological Sciences* (Vol. 75, Issue 4). <https://www.pnas.org>
- OXT oxytocin/neurophysin I prepropeptide [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI. (2022). Retrieved January 10, 2023, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5020>
- Perani, C. v, & Slattery, D. A. (2014). Themed Section: Animal Models in Psychiatry Research Using animal models to study post-partum psychiatric disorders. *British Journal of Pharmacology*, 171(20), 4539-4555. <https://doi.org/10.1111/bph.2014.171.issue-20>
- Postina, R., Kojro, E., & Fahrenholz, F. (1996). Separate agonist and peptide antagonist binding sites of the oxytocin receptor defined by their transfer into the V2 vasopressin receptor. *Journal of Biological Chemistry*, 271(49), 31593–31601. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.49.31593>
- Prevost, M., Zelkowitz, P., Tulandi, T., Hayton, B., Feeley, N., Carter, C. S., Joseph, L., Pournajafi-Nazarloo, H., Ping, E. Y., Abenhaim, H., & Gold, I. (2014). Oxytocin in pregnancy and the postpartum: Relations to labor and its management. *Frontiers in Public Health*, 2(JAN). <https://doi.org/10.3389/fpubh.2014.00001>
- PRL prolactin [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI. (2022). Retrieved January 16, 2023, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5617>



- PRLR prolactin receptor [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI. (2022). Retrieved January 16, 2023, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5618>
- Rennison, M. E., Kerr, M., Addey, C. V. P., Handel, S. E., Turner, M. D., Wilde, C. J., & Burgoyne, R. D. (1993). Inhibition of constitutive protein secretion from lactating mouse mammary epithelial cells by FIL (feedback inhibitor of lactation), a secreted milk protein. *Journal of Cell Science*, *106*, 641-648. <https://doi.org/10.1242/jcs.106.2.641>
- Saisto, T. (2014). Synnytyksen kolmas vaihe eli jälkeisvaihe. *Odottavan äidin käsikirja*. <https://www.terveyskirjasto.fi/odk00070>
- Simmons, C. F., Clancy, T. E., Quan, R., & M Knollt, J. H. (1995). The Oxytocin Receptor Gene (OXTR) Localizes to Human Chromosome 3~25 by Fluorescence in Situ Hybridization and PCR Analysis of Somatic Cell Hybrids. *Genomics*, *26*(3), 623-625. [https://doi.org/10.1016/0888-7543\(95\)80188-r](https://doi.org/10.1016/0888-7543(95)80188-r).
- Skrundz, M., Bolten, M., Nast, I., Hellhammer, D. H., & Meinschmidt, G. (2011). Plasma oxytocin concentration during pregnancy is associated with development of postpartum depression. *Neuropsychopharmacology*, *36*(9), 1886–1893. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.74>
- Soloff, M. S., & Sweet, P. (1982). Oxytocin inhibition of (Ca<sup>2+</sup> + Mg<sup>2+</sup>)-ATPase activity in rat myometrial plasma membranes. *Journal of Biological Chemistry*, *257*(18), 10687–10693. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(18\)33877-8](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(18)33877-8)
- Sue Carter, C., Kenkel, W. M., Maclean, E. L., Wilson, S. R., Perkeybile, A. M., Yee, J. R., Ferris, C. F., Nazarloo, H. P., Porges, S. W., Davis, J. M., Connelly, J. J., & Kingsbury, M. A. (2020). Is oxytocin “nature’s medicine”? *Pharmacological Reviews*, *72*(4), 829–861. <https://doi.org/10.1124/pr.120.019398>
- Syödään yhdessä-ruokasuositukset lapsiperheille (2019). *Terveiden ja hyvinvoinnin laitos*. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-343-254-3>
- Takács, L., Seidlerová, J. M., Štěrbová, Z., Čepický, P., & Havlíček, J. (2019). The effects of intrapartum synthetic oxytocin on maternal postpartum mood: findings from a prospective observational study. *Archives of Women’s Mental Health*, *22*(4), 485–491. <https://doi.org/10.1007/s00737-018-0913-3>
- Thul, T. A., Corwin, E. J., Carlson, N. S., Brennan, P. A., & Young, L. J. (2020). Oxytocin and postpartum depression: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology* (Vol. 120). <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104793>
- Tiitinen, A. (2022). Ennenaikainen synnytys. *Duodecim Terveyskirjasto*. <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00177>

- Tom, N. C., & Assinder, S. J. (2010). Oxytocin: Recent developments. *Biomolecular Concepts* (Vol. 1, Issues 5–6, pp. 367–380). <https://doi.org/10.1515/bmc.2010.036>
- Torres, G., Mourad, M., & Leheste, J. R. (2020). Perspectives of Pitocin administration on behavioral outcomes in the pediatric population: recent insights and future implications. *Heliyon* (Vol. 6, Issue 5). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04047>
- Uvnäs-Moberg, K., Ekström-Bergström, A., Berg, M., Buckley, S., Pajalic, Z., Hadjigeorgiou, E., Kotłowska, A., Lengler, L., Kielbratowska, B., Leon-Larios, F., Magistretti, C. M., Downe, S., Lindström, B., & Dencker, A. (2019). Maternal plasma levels of oxytocin during physiological childbirth - A systematic review with implications for uterine contractions and central actions of oxytocin. *BMC Pregnancy and Childbirth*, *19*(1). <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2365-9>
- Uvnäs-Moberg, K., Ekstrom-Bergstrom, A., Buckley, S., Massarotti, C., Pajalic, Z., Luegmair, K., Kotłowska, A., Lengler, L., Olza, I., Grylka-Baeschlin, S., Leahy-Warren, P., Hadjigeorgiou, E., Villarrea, S., & Dencker, A. (2020). Maternal plasma levels of oxytocin during breastfeeding-a systematic review. *PLoS ONE* (Vol. 15, Issue 8 August 2020). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235806>
- Vanhatalo, S., & Soinila, S. (1997) Hermoston kemiallisen tiedonsiirron uusia käsitteitä. *Duodecim*, *113* (2), 125-134. <https://www.duodecimlehti.fi/duo70030>
- Walter, M. H., Abele, H., & Plappert, C. F. (2021). The Role of Oxytocin and the Effect of Stress During Childbirth: Neurobiological Basics and Implications for Mother and Child. *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 12). <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.742236>
- WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. (2012). [www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent](http://www.who.int/maternal_child_adolescent)