

Bölüm 1

Memenin Anatomisi ve Fizyolojisi

Dr. Neslihan Cabioğlu

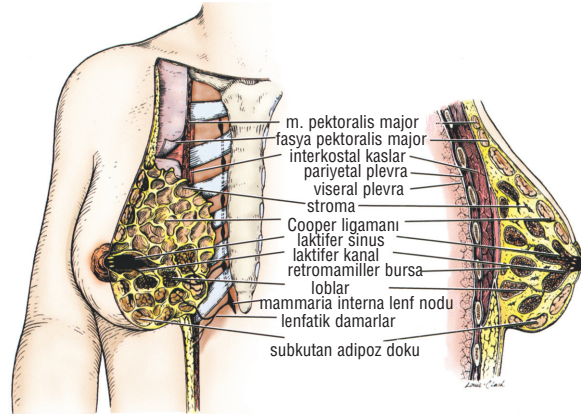
GİRİŞ

Meme dokusunun gerçek fonksiyonu laktasyon yani süt sekresyonu ile yenidoğan bebeği beslemektir. Bu önemli özelliğin hem bebek hem de anne için pek çok yararları bulunmaktadır. Anne açısından meme dokusu, gebelik tamamlandıktan sonra laktasyon esnasında tam diferensiyasyona uğramaktadır. Böylece, gebelik hormonlarına maruz kalmamış indifferansiye meme dokusuna kıyasla kanserojenlere karşı direnç kazanmış olmaktadır. Ayrıca laktasyon esnasında uterus involüsyonu da gerçekleşmektedir. Bebek açısından ise anne sütünü emmesi hem beslenmesi için hem de annenin immün sisteminin transferi nedeniyle önemlidir. Memenin morfolojisini ve fizyolojisini ve endokrinolojik mekanizmaları bilmek meme patofizyolojisi, benign ve malign hastalıkları anlamak açısından önem taşımaktadır.

Memenin Anatomisi

Meme dokusu hem erkeklerde hem kadınlarda olmasına rağmen meme bezleri sadece postpartum dönemde fonksiyonel olmakta ve süt bezlerinden yenidoğan bebeği beslemeye yönelik süt salgılanmaktadır. İnsanlarda meme dokusu meme bezlerinin yanısıra yağ (büyüklüğü oluşturan asıl komponent) ve bağ dokusundan oluşmaktadır. Meme bezleri subkutan olarak anterior ve lateral torasik duvarda lokalizedir. Her meme, herbirinde birçok lobül bulunan 15-20 lobtan oluşmaktadır (Şekil 1.1). Memenin apeksindeki memebaşını çevreleyen pigmentli alana "areola" denmektedir.

Meme pektoral fasyanın önünde lokalizedir ve normalde submammaryan bir alanla pektoral fasyadan ayrılmaktadır (Şekil 1.1). Bu alanın varlığı, pektoral fasyanın altında bulunan pektoralis major, serratus anterior and eksternal oblik kas gruplarıyla ilişkili olarak memenin rahat mobilitesini sağlamaktadır. Meme laterale doğru sternumun lateral kenarından orta koltukaltı çizgisine kadar ve yukarıdan aşağıya doğru 2. kottan 6. kotta kadar uzanmaktadır. "Spence'in kuyruğu" adı verilen meme kuyruk bölümü koltukaltına dek uzanmaktadır.



Şekil 1-1: Memenin tanjensiyel ve sagittal kesimi (119. referanstan modifiye edilerek hazırlanmıştır).

Göğüs Duvarının Musküler Anatomisi

Memenin altında göğüs duvarının ve üst abdomenin kasları bulunmaktadır (Tablo 1.1). Pektoral major kası klavikulanın medyal yarısının üst kısmından başlayıp lateralde sternuma ve 6.,7. kaburgalara uzanmakta ve humerusun büyük tüberkülünde sonlanmaktadır. İki kısımdan oluşur: a) Klaviküler kısım, b) Kostasternal kısım.

Sinirleri

Memenin innervasyonu genelde 4., 5. ve 6. interkostal sinirlerin anterior ve lateral kutaneöz dalları ile olmaktadır ve 4. interkostal sinir dalları memebaşını innerve etmektedir.¹ Ayrıca 2., 3., ve 6. interkostal sinirlerin lateral ve anterior kutaneöz dalları ile C3 ve C4'ten gelen supraklaviküler sinirler memeyi innerve edebilirler.¹ Birçok kutaneöz sinir areoladan derin plandaki pleksusa doğru uzanmaktadır. Hangi interkostal sinirlerin memeyi innerve ettiği kişiler arasında değiştiği gibi aynı kişide memeler arasında da değişmektedir. Kadınların çoğunda 1. ve/veya 7. interkostal sinirin dalları da memenin innervasyonunu sağlamaktadır. Pekçok kadında 3. interkostalden çıkan dallar² ve 5. interkostal sinirler 4. interkostale dallar verecek memebaşını innerve etmektedir.³

Tablo 1-1: Meme Cerrahisi ile İlişkili Musküler Anatomi			
Kas	Komşulukları	İnnervasyonu	Etkisi
Pektoral major	Klavikula, sternum ve 1-6 arası kot kırkdaklarından humerusun büyük tüberkülüne	Medial ve lateral pektoral sinirler	Kolun fleksiyonu, addüksiyonu, ve medial rotasyonu
Pektoral minör	2.-5. kotlardan skapulanın korakoid çıkıntısına	N. pektoral medialis	Omuzun inferior depresyonu
Serratus anterior	1.-8. kotlardan skapulanın anoteromedial kenarına	N. torasikus longus	Skapulanın abdüksiyonu ve lateral rotasyonu, skapulanın fiksasyonu
Latissimus dorsi	T6-T12 spinöz proseslerden L1-L5, ve sakruma ve iliak krestten humerusun intertüberküler oluğuna	N. torakodorsalis	Kolun ekstansiyonu, addüksiyonu ve medial rotasyonu
Subskapular	Skapuladan humerusun küçük tüberkülüne dek	N. subskapularis	Kolun addüksiyonu ve medial rotasyonu
Korakobrakial	Skapulanın korakoid çıkıntısından humerusun medialine	N. muskulokutaneus	Kolun fleksiyon ve addüksiyonu
Subklavius	1. kotun kostakondral bileşkesinden klavikulaya	Subklaviyen sinir	Klavikulanın depresyonu
Rektus abdominis	Pubisten 5-7. kotlara doğru.	İnterkostal sinirler, iliohipogastrik sinir, ilioinguinal sinir	Anterior abdomenin gerilmesi ve vertebranın fleksiyonu
Eksternal abdominis oblik	5.-12. kotlardan linea albaya, pubise, inguinal ligamana ve iliak kreste		Solunum, artmış intraabdominal basınçtan sorumlu (defekasyon, idrar yapma)

(“Anatomy and Physiology of the Breast”; MS Sabel, Essentials of Breast Surgery, Mosby Elsevier 2009’den alınmıştır [118].)

Memenin duysal sinir lifleri taktil ve termal informasyonu sinir sistemine iletir. Memenin kutaneöz duyarlılığı kadınlar arasında farklılıklar göstermekle beraber memebaşının üstünde alt kısmına göre daha fazladır. Memebaşı ve areola kompleksi pekçok bayanda seksüel uyarılar açısından memedeki en hassas bölge olarak önem taşımaktadır.⁴ Bu durum, sinir uçlarının memebaşında sonlanmasından kaynaklanmaktadır.⁵ Küçük memelerin büyük memelere göre daha duyarlı olduğu.⁶ ve makromastili hanımların memebaşı/areola komplekslerinin gene benzer şekilde daha az duyarlı olduğu bildirilmiştir.⁷

Memebaşının apikal bölümü yan taraflara göre daha yoğun duysal sinir sonlanmalarına ve Meissner’s cisimciklerine sahiptir. Memebaşı derisi dallanmış serbest sinir ucu sonlanmalarından dolayı ağrı başta olmak üzere birçok uyarana duyarlıdır. Meme kanseri cerrahisinde areolaya çok yakın sirkumareoler insizyonlar, lumpektomi kavitesine verilecek boost ışınları sonrası hastalarda yaşam boyu ciddi ağrılara neden olabilmektedir. Bu nedenle, meme koruyucu kanser cerrahisinde kozmetik amaçlı gereksiz peri-areoler insizyonlardan kaçınılmalıdır. Memebaşının innervasyonu özellikle normal laktasyonun başlaması, yenidoğan bebeğin emmesine bağlı olmasından dolayı önem taşımaktadır.⁸ Periferik deri reseptörleri özellikle gerilme ve bası duyarlarına spesifiktir.

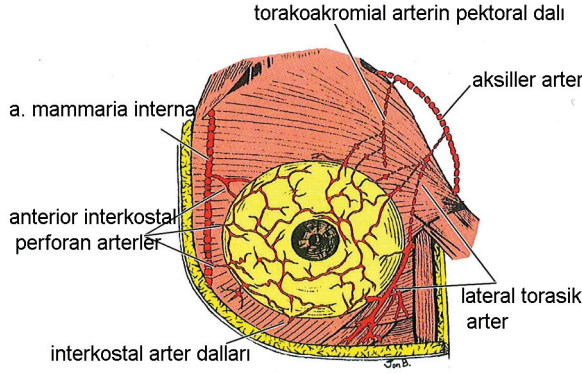
Memeyi innerve eden eferent sinir lifleri primer olarak postganglionik sempatik sinirlerdir ve deri ve ciltaltı

dokulardaki kan damarlarındaki düz kası innerve etmektedir. Sempatik sinir lifleri ise memebaşı ereksiyonunu sağlayan memebaşının sirküler düz kaslarını ve laktifer duktusları çevreleyen düz kası ve erekte pili kaslarını innerve etmektedir.⁹ Memenin sempatik innervasyonunun yoğunluğu mammoplasti sonrası “ameliyat sonrası bölgesel ağrı sendromunda” ağrının (anormal bir sempatik refleks) stellat ganglionun sempatik blokajıyla azaltılabilmemesinden de anlaşılabilir.¹⁰

Süt ejeksiyonunun miyoepitelyal hücre kontraksiyonu sonucu gerçekleşmesi için, memebaşında sonlanan normalde kollabe olmuş geniş süt kanallarının açılmış olması gerekmektedir. Bu kanalların açılması memebaşındaki sinir sonlanmalarının bebeğin emmesi gibi uyarılar sonucu sinir akson kollaterallerinden salgılanan nörotransmitterlerin etkisiyle olduğu düşünülmektedir. Bu lokal refleks miyoepitelyal kontraksiyonun devam etmesini sağlar. Stresli durumlarda sempatik sinir liflerinden salgılanan nöropeptid Y bu lokal refleksi baskılayarak emzirilen süt miktarının azalmasına neden olmaktadır.¹¹

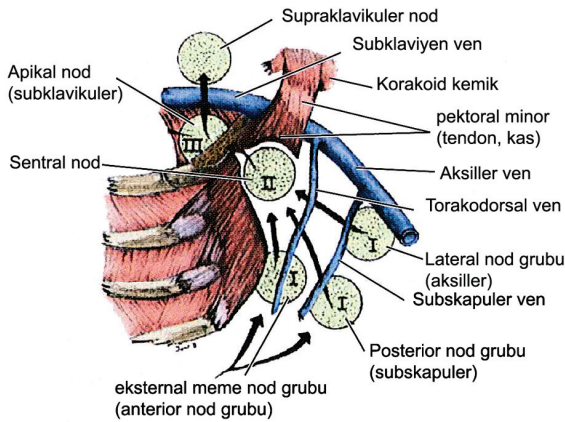
Memenin Damarları

Memenin arteriyel kanlanmasını *aksiller arterin dalları, internal torasik arter (anterior interkostal dalları aracılığıyla) ve bazı posterior interkostal arterler* sağlar (Şekil 1.2). Anterior interkostal arterlerden genellikle ikincisi en büyüktür ve üçten beşe kadar üst meme, memebaşı ve are-

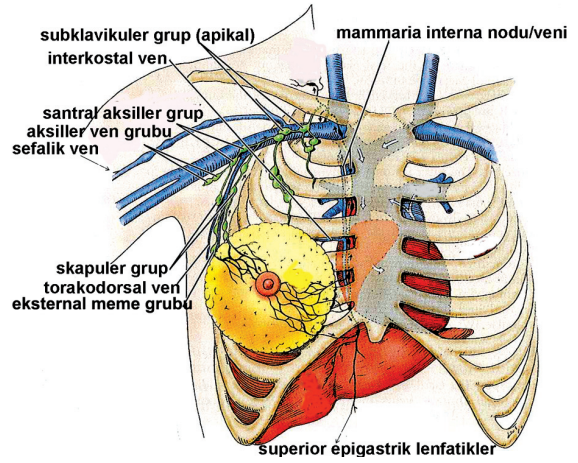


Şekil 1-2: Meme, aksilla ve göğüs duvarlarının arteriyel beslenmesi. Meme beslenmesi, 3 major arterden olur: 1) Mediali, internal torasik arterden çıkan anterior perforan interkostal dallarıyla; 2) laterali, torakoakromiyal trunkusun pektoral dalı veya lateral torasik arter dalları (torakoakromiyal trunkus ve lateral torasik arter aksiller arterin dallarıdır.); 3) interkostal arterin lateral kutanöz dalları. Aralıklı çizgiyle gösterilen arterler göğüs duvarı kaslarının derinliğinde ve aksillada olup kasları geçerek memeyi beslerler (119. referanstan modifiye edilerek hazırlanmıştır).

olayı besler. Memeyi besleyen aksiller arterin dalları üst torasik arter, lateral torasik ve subskapuler arterler ve torakoakromiyal trunkusun pektoral dallarıdır¹² Memenin venöz drenajı areola çevresindeki pleksustan başlar ve bu bölgeden ve parankimal dokudan devam ederek yukarıda bahsi geçen arterlere eşlik eder; ancak ek yüzeysel venöz bir pleksus da vardır.¹³ Memede yapısal olarak yoğun interlobüller dokuda lobüllere oranla daha yoğun vaskülerizasyon görülmektedir.¹⁴ Doppler ultrasonla değerlendirildiğinde memenin vasküleritesi menstruel siklusa değiş-



Şekil 1-3: Meme, aksilla ve göğüs duvarlarının arteriyel beslenmesi. Meme beslenmesi, 3 major arterden olur: 1) Mediali, internal torasik arterden çıkan anterior perforan interkostal dallarıyla; 2) laterali, torakoakromiyal trunkusun pektoral dalı veya lateral torasik arter dalları (torakoakromiyal trunkus ve lateral torasik arter aksiller arterin dallarıdır.); 3) interkostal arterin lateral kutanöz dalları. Aralıklı çizgiyle gösterilen arterler göğüs duvarı kaslarının derinliğinde ve aksillada olup kasları geçerek memeyi beslerler (119. referanstan modifiye edilerek hazırlanmıştır).

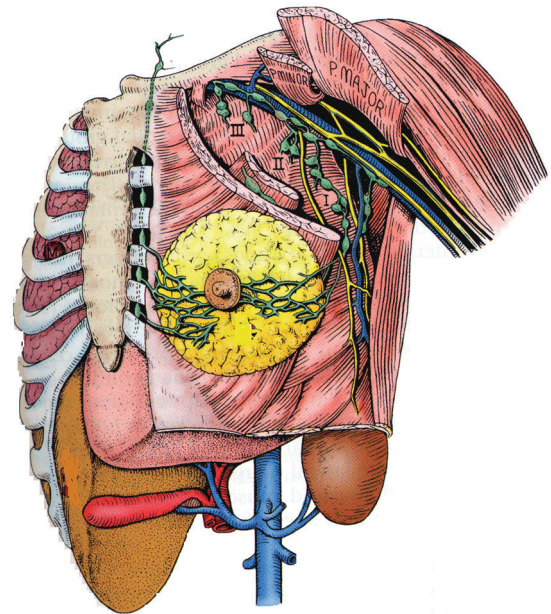


Şekil 1-4: Memenin lenfatik drenajıyla ilişkili başlıca lenf nodu grupları pektoral minör kasiyla komşuluklarına göre belirtilmiştir: Level 1 (I) pektoral minor kasının lateralindeki lenf nodlarını; level 2 (II) pektoral minörün arkasındaki lenf nodlarını; level III ise kasın medialindeki lenf nodlarını kapsamaktadır (119. referanstan modifiye edilerek hazırlanmıştır).

mekte ve ovülasyon zamanına yakın en yüksek düzeye ulaşmaktadır.¹⁵

Lenfatik Drenaj

Memenin lenfatik akımı başlıca aksiller lenf nodlarıdır; ancak bunun yanısıra nonaksiller lenf nodları olan mammaria interna arteri ve veni boyunca lokalize mammaria interna lenf nodlarına da bazı kimselerde akım mevcuttur (Şekil 1-4 ve Şekil 1-5). Yapılan çalışmalarda



Şekil 1-5: Memenin lenfatik drenajı (119. referanstan modifiye edilerek alınmıştır).

sadece aksillaya drenaj %80-97, hem aksillaya hem mamma interna lenf nodlarına drenaj %20-25 oranda ve sadece mamma internaya lenfatik akım ise %3-6 oranda gerçekleşmektedir.¹⁶ Bazı lenfatikler pektoral major kasının lateral kenarından aksiller lenf nodlarının pektoral grubuna, bazı lenfatikler de pektoral major kasının arasından direk apikal lenf nodlarına ve diğerleri pektoral major kası arasından geçerek mamma interna lenf nodlarına ulaşmaktadır. Mamma interna lenf nodları interkostal aralıklarda ve parietal plevra önünde lokalizedir.¹⁷ Lenfatik kanallar arasındaki bağlantılar nedeniyle kontralateral memeye geçiş olabilmektedir.¹⁸

Aksiller bölgede pektoral minör kasıyla komşuluğuna göre gruplandırılan 20-40 aksiller lenf nodu vardır. Aşağıdan yukarı doğru: a) alt grup lenf nodları (Level I), pektoral minör kasının laterali ve aşağısında; b) Orta grup lenf nodları (Level II), pektoral minör kasının arkasında; ve c) üst grup lenf nodları (Level III), pektoral minör kasının üst kenarının yukarısındaki lenf nodlarını kapsamaktadır (Şekil 1.1). Başka bir anatomik sınıflandırmaya göre: a) Lateral grup veya aksiller ven grubu; aksiller venin mediyali veya posteriorunda 4-6 lenf nodu şeklindedir. Bunlar daha çok üst ekstremiteden drene olmaktadır. b) Anterior grup veya eksternal meme grubu; lateral torasik damarlarla ilişkili olarak pektoral minör kasının alt kenarında bulunan memenin lenfatiklerinin drene olduğu 4-5 lenf nodudur. c) Posterior veya skapuler grup; aksillerin arka kenarında ve skapulanın lateral kenarında 6-7 lenf noduna drenaj ise daha çok arka boyun ve sırttan gelmektedir; d) Santral grup, lateral, anterior ve posterior gruplardan drenaj alan pektoral minör kasının altındaki yağlı

kısımdaki 3-4 lenf nodundan oluşur; e) Subklaviküler veya apikal grup; aksillerin apeksinde aksiller venin medialinde ve pektoral kasın superioründeki 6-12 lenf nodu tüm diğer lenf nodlarından drenaj alır. f) İnterpektoral veya Rotter ganglionları; pektoral major ile p. minör kasları arasında bulunan santral ve subklaviküler lenf nodlarına drene olan 1-4 lenf nodudur (Şekil 1.3).

Memede lenfatik pleksuslar memenin subareoler bölgesinde, interlobüler bağ dokusunda ve laktifer kanalların duvarlarında bulunmaktadır. Lenfatik drenaj subareoler lenfatik pleksustan kontralateral memeye, mamma internaya ve aksiller lenf nodlarına olmaktadır.¹² Hem dermal hem parankim içi lenfatikler %20-86 olguda aynı koltukaltı lenf nodlarına drene olmaktadır.¹⁹ Kadavra çalışmalarda lenfatik kanallara boya enjeksiyonu sonucu memebaşı/areola kompleksi dahil tüm yüzeysel lenfatik kanallar pektoral minör kası lateraline yakın alt grup (Level I) lenf nodlarına drene olduğu gösterilmiştir. Yüzeysel lenfatik kanallar dermis ve parankim arasında bulunmaktadır ve bazıları parankim içi intramammarian veya mamma interna lenf nodlarına drene olmaktadır (Şekil 1.5).²⁰ Mamma internaya drenajın büyük memelere kıyasla küçük memelerde ve özellikle zayıf ve genç bayanlarda daha fazla olduğu bildirilmiştir.²¹ Peritümöral derin intraparankimal boya enjeksiyonu yüzeysel subdermal veya intradermal enjeksiyonlara kıyasla daha fazla mamma interna lenf nodlarına drenaj göstermektedir.²²

Memede Yaşam Boyu Anatomik Değişiklikler

Yenidoğanda meme geçici olarak memeler memebaşı/areola kompleksi altında hafif bir kabarıklık olarak his-

Tablo 1-3: Embriyolojik Dönemde Meme Dokusu Gelişiminin Evreleri

Kabartı evresi (<5 mm embriyo) Galaktik bant evresi (7.-8. hafta, 5-10 mm embriyo)	Ektodermal bir kabartı olarak aksilladan pelvise dek uzanır. • Fetal yaşamın 5.-6. haftasında ektodermal bir kabartı olarak aksilladan pelvise dek uzanan bir süt çizgisi (=galaktik bant) şeklinde belirir. • 9. haftada pektoral bölgedeki meme kabartısı dışındaki kısımlar atrofiye uğrar.
Meme diski evresi (10 mm embriyo) Lobül evresi (11-25 mm embriyo) Koni evresi (10-14 hafta, 25-30 mm embriyo) Tomurcuklanma evresi (12.-16. hafta, 3-7 cm embriyo)	Göğüs duvarı mezenkimine invajinasyon Üç boyutlu büyüme Kabartının düzleşmesi • Mezenkimal hücreler memebaşı ve areolanın düz kas hücrelerine farklılaşırlar. • Epitelyal tomurcuklar gelişir.
Çukurlaşma evresi (7 cm'den 10 cm'e) Dallanma evresi (16. hafta, 10 cm fetus)	• Epitelyal tomurcuklar 15-25 epitelyal şerite dallanır. • Kıl foliküllerinin, sebace bez ve ter bezlerinin farklılaşması • Apokrin bezler memebaşı etrafındaki Montgomery bezlerini oluşturuyor.
Kanal formasyonu evresi (gebeliğin 20-32. haftaları arası)	Plasental seks hormonlarının etkisiyle dallanmış epitelyal dokuların kanalizasyonu
Olgun vezikül evresi (yenidoğan)	Kolostrum içeren lobüloalveoler yapıların gelişmesi

(*Anatomy and Physiology of the Breast*; MS Sabel, Essentials of Breast Surgery, Mosby Elsevier 2009'dan alınmıştır [118].)

Tablo 1-4: Tanner'in Meme Dokusu Gelişimi Evreleri

Evre	Yaş	Tanım
Evre 1	Puberte	Preadolesan dönem, papillanın hafif elevasyonu
Evre 2	11,1±1,1 yaş	Meme ve papillanın ufak bir ağızla hafif elevasyonu
Evre 3	12,2±1,1 yaş	Memenin büyümesinin devam etmesi
Evre 4	13,1±1,2 yaş	Areola ve papilla memenin üzerinde ikinci bir ağız meydana getirir.
Evre 5	15,3±1,7 yaş	Areola memenin genel şekline göre küçülür.

("Anatomy and Physiology of the Breast"; MS Sabel, Essentials of Breast Surgery, Mosby Elsevier 2009'dan alınmıştır [118].)

sedilebilir ve az miktarda kolostrum benzeri bir süt salgılanabilir. Puberteye kadar erkek ve kız çocuklarında meme gelişimi aynıdır, ayırt edilemez.²³ Telarjlarla beraber başlayan ergenlik çağıyla beraber kız çocuklarında memenin gelişimi de başlamış olur. Telarj yaşı zamanla daha erken olmaktadır. 1970'lerde ortalama telarj yaşı "11,5" iken, 1997'lerde "10" olmuştur.²⁴ Afrikalı Amerikalılarda telarj yaşı beyaz ırka göre 1 yıl daha önce olmaktadır.²⁴ Telarjin ilk belirtisi "meme tomurcuğu" denen meme başı altında hissedilen ele gelen kitledir. Bu pubertal gelişme Tanner meme gelişimi evreleme sisteminde evre II'dir.²⁵ Evre I prepubertal dönem, evre III tüm memenin büyümesi ve elevasyonu; evre IV ise areolanın ağızlaşma gelişimi ve periareoler bağdokusunun artışı; evre V subkutan yağ dokusunun da artarak son olgun konturünü almasıdır (Tablo 1.4).

Memenin son olgun görünümünü alması pubertenin başlamasından 3-4 yıl sonrası gerçekleşir.²⁶ Bu dönemde de her menstruel siklustaki hormonal faza göre memede minör değişiklikler olmaktadır. Memenin en az nodüler olduğu dönem ovülasyon öncesidir ve klinik muayenelerin bu dönemde yapılması daha güvenilirdir. Ayrıca meme dokusu mammogramda foliküler fazda daha az denstir. Her memenin volümü menstruel siklus boyunca 30-100 cc değişkenlik göstermektedir. Mens başlamadan volüm maksimumda iken, mensin 11. gününde minimaldir.²⁷ Meme dokusu gebelik ve laktasyonda daha da büyüyerek gelişmekte, gerginliğe bağlı strialar deride görülmekte ve en fonksiyonel yapısına kavuşmaktadır. Postmenapozal meme dokusu ise çoğunlukla pendülöz sarkık bir yapı göstermektedir.

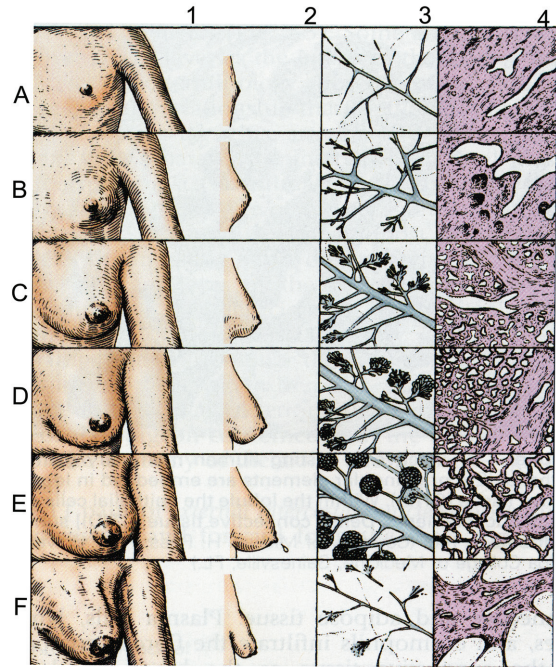
Meme Histolojisi

Erişkin bayanda her meme dokusu deri ve derialtındaki "lob" adı verilen (Şekil 1.1) 15-20 grup geniş sekretuar bezlerden oluşur. Meme morfolojisi üzerindeki en önemli özelliklerden biri ise hem her memenin kendi

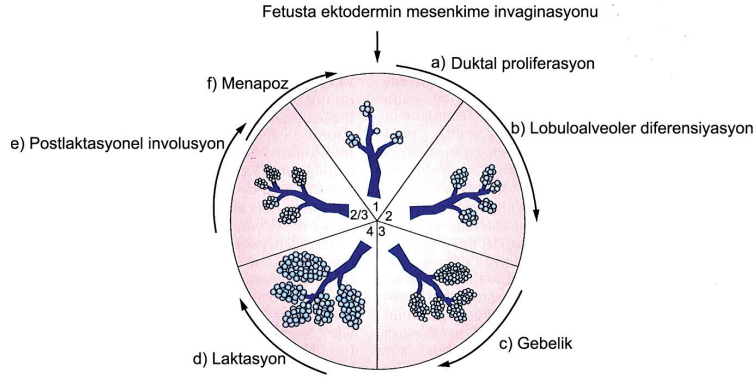
içinde hem de aynı bayanın iki memesi arasındaki heterojenitedir.²⁸ Meme dokusunu oluşturan bezler, yoğun yağ dokusu içindedir ve birbirinden dens bağ dokusundan oluşan ve dermisten derin fasiaya kadar uzanan "Cooper ligamanları" ile loblara ayrılmaktadır.

Her lobun içindeki lobüller ayrı ayrı kendisine ait laktifer duktusa dökülmekte ve bu intralobüler duktuslar da birleşerek meme başı orifisine açılan tek bir laktifer duktusta birleşmektedir (Şekil 1.1). Her laktifer duktus meme başı orifisine yakın tabakalaşma gösteren yassı epitel hücrelerle çevrilidir (29). Laktasyonda olmayan bir memede laktifer duktusun ağı çoğunlukla keratin bir tıkaçla kapalıdır.^{12,30} Bu nedenle teknik olarak meme başı aspiratı, duktal lavaj veya duktoskopi gibi yöntemlerden önce dekeratinizan kremlerin meme başına uygulanması bu işlemlerin daha az travmatik gerçekleşmesini sağlamaktadır. Derin areoler bölgede her laktifer duktus genişleyerek ufak bir rezervuar görevi gören bir sinüs oluşturmaktadır (Şekil 1.1).

Meme dokusu, dalı tubuloalveoler yapıdan oluşmuş olduğu kabul edilse de, aslında gerçek alveoler yapı gebelik esnasında oluşmaktadır. Memenin lobülleri gevşek bir bağ dokusu yapısında ve hücreden zengin olan bir stroma içinde bulunmakta ve çeşitli hormonlarla uyarılmaktadır.²⁹ Terminal duktal lobuler üniteler (TDLU) meme bezlerinin fonksiyonel üniteleridir. Her TDLU intralobüler duktustan ve buna bağlı meme bezi kesecikleri olan sakküllerden (veya "duktül") oluşmaktadır. Bu sakküller gebelik ve laktasyon esnasında salgılanan hormonların etkisiyle "asini" veya "alveoli" adı verilen sekretuar üni-



Şekil 1-6: Memenin gelişimi: A, prepubertal dönem (çocukluk); B, puberte; C, olgun (reproduktif dönem); D, gebelik; E, laktasyon; F, postmenapozal dönem (120. referanstan alınmıştır).



Şekil 1-7: Numerik rakamlar: tip 1, 2, 3, 4 lobül gelişimini tanımlar. Embriyonel gelişme sonrası doğum sonrası sırasıyla: a) Tip 1 lobül (Duktal gelişme): östrojen, büyüme hormonu, kortikoidler, HGF (hepatosit büyüme faktörü), TGF- α (transforme edici faktör-alfa), EGF (epidermal büyüme faktörü), TGF- β (transforme edici büyüme faktörü-beta), FGF (fibroblast büyüme faktörü) gibi faktörlerin modülasyonu; b) Tip 2 lobül (lobuloalveoler gelişme): Puberte ile beraber östrojen, progesteron, prolaktin, büyüme hormonu, kortikoidlerin indüklemesi ve insülin, vitamin D, NRG (nörogulin), c) Tip 3 lobül: Gebelik sonucu oluşur. d) Laktasyonla beraber tip 4 lobül oluşur. e) Postlaktasyonel involüsyonda lobüller regrese olur (p53, STAT3, MMP [metalloproteinaz], TIMP [metalloproteinaz doku inhibitörü] gibi faktörler sonucu). f) Menapozda östrojen ve progesteron hormonlarının depresyonu sonucu meme dokusu ağırlıkla tip 1 ve 2 lobül yapısını kazanır (116. ve 117. referanslardan modifiye edilerek hazırlanmıştır).

telere differansiye olmaktadır.³¹ Bir TDLU üzüm salkımını andırmaktadır³² (Şekil 1.6 ve Şekil 1.7). İnsan meme dokusu kompüterize 3-D modelinde dallı ağaç görünüşündeki komşu duktuslar arasında anastomozların varlığı gösterilmiştir.³³

Memenin laktifer duktuslarını saran epitelyum memebaşı orifisine doğru kalınlaşmakta, küçük duktuslar basit küboidal epitelyumla sarılı iken büyük duktuslar tabakalaşmış kolumnar epitelyumla çevrilidir.³⁴ Sakkülleri içeren tüm tubuloalveoler sistem bir bazal membranla (BM) çevrilidir (Şekil 1.6). Lüminal epitelyal hücreler ve bazal membran arasında yıldızimsı miyoepitelyal hücrelerden oluşan bir tabaka mevcuttur. Bu miyoepitelyal tabaka gitgide daha ufak dallara ayrılan duktal sistemin sonlarına doğru ve alveollerde gittikçe incelmektedir. Makrofaj ve lenfositler epitel arasından lümeneye doğru göç ettikleri bulunmuştur.³⁵ Bu yüzden gerek kolostrum immün sistem hücreleri ve IgA gibi immunoglobulinler açısından zenginken, memebaşı akıntısı gibi duktal sekresyonların sitolojik incelemelerinde makrofaj, polimorf nüveli lökositler ve lenfositlere rastlanmaktadır.

Memebaşı ve Areola

Memebaşı derisi çok incedir ve östrojene duyarlıdır. Areolada ter bezleri ve küçük yağ bezleri (Montgomery) bulunmaktadır. Erişkin meme derisi ve areola yoğun elastik liflerden dolayı buruşuktur¹² ve uzun dermal papillalar mevcuttur. Memebaşı stroması ışınal ve dairesel düz kas hücrelerinden oluşan yoğun irregüler bağ dokusundan oluşmaktadır. Düz kas liflerinin kontraksiyonu memebaşı ereksiyonunu ve areolanın buruşuk olmasını sağlamaktadır.¹² Memebaşı ereksiyonu soğuk, dokunma ve pşişik etkenler sonucu oluşabilmektedir. Laktifer duktusları boyunca etrafları daha ince düz kas liflerinin demetleriyle çevrilidir.³⁶

Parankim Doku

Lüminal Epitelyal Hücreler

Lüminal epitelyal hücrelerin asıl fonksiyonu süt sekrete etmektir. Bu hücrelerin sekretuar kapasitesi çok gelişmiştir ve günde kendi hücre hacimlerinin 3 misli kadar süt üretebilirler. Lüminal epitelyal hücrelerin küboid morfolojiden kolumnar morfolojiye kadar değişen yapıları mevcuttur, ve her hücre birbirleriyle hücre etrafını apekse yakın lateral yüzeylerinde kemer gibi saran E-kadherin denilen bir transmembran proteini ile bağlantı halindedir.³⁷ Laktasyon esnasında, lüminal hücreler sütü oluşturan protein ve lipid damlacıkları sekrete eden organellerce zengindir.³⁰

Miyoepitelyal Hücreler

Miyoepitelyal hücreler lüminal hücre tabakası etrafındadır ve lüminal hücrelerle bazal membran arasındadır.³⁸ Bu hücreler her sekretuar lüminal hücrenin bazal kısmıyla ilişkilidir ve düz kas hücrelerinde bulunan cisimciklere ve düz kas-spesifik proteinlere sahiptir.³⁹ Miyoepitelyal hücreler düz kas hücrelerinin pekçok özelliklerini taşıırken, aynı zamanda gerçek epitelyal hücrelerdir. Sitokeratin-5 ve -14 ekspresyonu gösterip desmosom ve hemidesmosomları vardır.^{40,41} Etraf bağ dokusundan bir bazal membranla ayrılırlar. Lüminal hücrelere kıyasla ekstrasellüler matrikse (ESM) yapışmayı sağlayarak intraselüler sinyal mekanizmalarını aktive eden reseptörler olan α -integrinlerin ekspresyonu daha fazladır.⁴² Bu hücreler aynı zamanda büyüme faktörü reseptörleri eksprese etmekte ve matriks metalloproteinaz (MMP) and ESM'in yapısını değiştiren MMP inhibitörleri salgılamaktadırlar. Miyoepitelyal hücrelerin birbiriyle ve komşu lüminal hücrelerle ilişkisi bazı direk sinyal mekanizmalarını aktive etmekte ve lüminal hücrelerle ESM'in etkileşimini regüle etmektedir.

Miyoepitelyal hücreler kontraksiyonlarla sütün memebaşından evakuasyonuna sebep olurken aynı zaman-

da epitelyal polariteyi (polarite: hücrelerin düzgün yana yana yerleşip çoğalması) sağlayan alttaki bazal membran sekrete etmektedirler. Bu hücreler, adezyonda rol oynayan bir glikoprotein olan fibronektini, BM'ı oluşturan diğer bir glikoprotein olan laminini ve kollajen IV ve laminini Tip IV kollajene bağlayan bir glikoprotein olan "nidojeni" depolamaktadır. Ayrıca lüminal hücrelerin büyüme ve gelişmesinde ve duktal dallanmada rol oynarlar.^{43, 44} Miyoepitelyal hücrelerden nadiren tümör oluşur.⁴⁴ ve doğal tümör supressör olarak rol oynadıkları da düşünülmektedir.⁴³

Kök Hücreler

Meme dokusunda kök hücrelerinin bulunabileceği ilk 1950'li yıllarda ortaya atılmıştır.⁴⁵ Bu hücrelerin multipotent progenitör hücreler olduğu ve lüminal ve/veya miyoepitelyal hücrelerin oluşumuna sebep olduğu düşünülmektedir.⁴⁶ Farelerde yapılan çalışmalarda fare meme kök hücrelerinin farelerin kendisine transplantasyonu sonucu fonksiyonel bir meme dokusu elde etmek mümkün olmuştur.⁴⁷ Ayrıca bir kök hücre klonununun tam differansiye bir meme dokusu elde etmek de mümkündür.^{48, 49} İnsan meme dokusunun flow-sitometrik analizlerle incelenmesinde ise hem lüminal hücrelerin hem de miyoepitelyal hücrelerin belirteçlerini taşımayan veya tam tersi her iki hücre popülasyonunun da belirteçlerini taşıyan 2 grup kök hücre tespit edilmiştir.⁵⁰ Bu kök hücreler insanda çoğunlukla duktuslarda lokalizedir.⁵⁰ İnsan luminal hücre kompartmanından izole edilen bir hücre dizisinin hem kendi kendine çoğalabildiği ve hem sekreter lüminal hücrelere hem de miyoepitelyal hücrelere dönüşebildiği gösterilmiştir.⁵¹ İnsan kök hücreleri yavaş çoğalan hücreler olup etrafları çoğalan ve differansiye hücrelerle çevrilidir.⁵²

İnsan kök hücreleri çeşitli çalışmalarda farklı farklı sınıflandırılmıştır. Nullipar bayanlarda kök hücreler "tip 1" ve gebelik geçirmiş bayanlarda "tip 2" olarak olarak sınıflandırılmıştır. Nullipar tip karsinogeneze daha duyarlıdır.⁵³ Benzer şekilde multipar bayanlarda gebelikle indüklenmiş ve kendi kendini yenileyebilen ve laktasyonda apoptosise uğramayan ve diğer progenitör hücrelere dönüşebilen yavaş çoğalan kök hücre benzeri bir hücre de tanımlanmıştır.⁵ Bu hücre tipi multiparlarda tüm hücre popülasyonlarının %60'ını oluşturmaktadır ve gebelikle indüklenmiş meme kanserine resistansla ilişkili olduğu düşünülmektedir.⁵³ Başka bir çalışmada ise insan kök hücreleri⁵⁵ üç tipe ayrılmıştır: 1) lüminal hücre belirteçleri ekspres eden lüminal-hücre progenitörü, 2) bipotent progenitör hücreler (diğerlerince etrafı miyoepitelyal hücrelerle çevrili lüminal hücre kolonileri oluşturan hücreler olarak tanımlanan) ve 3) sadece miyoepitelyal progenitör oluşturan hücreler.

İnsan kök hücrelerinin "mammosfer" oluşturmaları gibi⁵⁶ hücre süspanasyonu kültürlerindeki gelişmeler kök

hücrelerin kendi kendini yenileme mekanizmalarını ve normal meme kök ve progenitor hücrelerinin differansiyasyonunu araştırmayı kolaylaştırmıştır.⁵⁷ Bu mekanizmalarda integrinler yoluyla hücre-ESM etkileşimleri ve E-kadherinler yoluyla hücre-hücre etkileşimlerinin rol onadığı düşünülmektedir.

Bazal Membran

Meme dokusunda duktusları, lobülleri ve alveollerini saran bazal membran kollajen tip IV, laminin, nidojen 1 ve 2, perlekan ve fibronektinden oluşmaktadır.⁵⁸⁻⁶⁰ Pek çok epitelyal hücre fonksiyonu BM varlığını gerektirir: süt üretimi,⁶¹ programlı hücre ölümünün supresyonu,⁶² prolaktinle interaksyon (PRL)⁶³ ve ER- α ekspresyonu gibi.

Epitelyal hücreler ile altlarındaki BM arasındaki etkileşim doku bütünlüğünün ve fonksiyonlarının korunması açısından önem taşımaktadır. Matrigel™ gibi sentetik BM kültür sistemleri kullanılarak normal ve kanserli meme hücrelerinin fizyolojisi araştırmak mümkün olabilmektedir.⁶⁴ Doku kültürü deneylerinde epitelyal hücrelerin BM olmadan en yoğun süt proteini olan β -kazeini sekrete edemediklerini gösterilmiştir.⁶⁵ Laminin β -kazein gen ekspresyonunu aktive etmektedirler.⁶⁶ Ayrıca laminin ve spesifik β -1 integrinlerin meme epitel hücrelerinin varlığı için gerekli olduğu ortaya konmuştur.^{57, 59} Nidojen-1 laminin ve kollajen ağımlı birbirine bağlayarak BM'ın yapısal bütünlüğünü sağlar⁵⁹ ve laktasyonel differansiyasyonu hızlandırır.⁶⁷ Integrinler de laktojenik hücrel differansiyasyon için gerekli hücre-BM etkileşimleri açısından son derece önemli rol oynarlar.⁶⁸ β -1 integrinler alveoler organizasyon ve luminal hücre proliferasyonu açısından gereklidir⁶⁹ ve lamininle beraber puberteden itibaren meme dokusunun gelişiminde rol oynar.⁷⁰

Stroma Hücreleri

Meme stromasını bağ dokusu, hücreler ve ESM oluşturur. Meme dokusunda 3 tip bağ dokusu vardır: lobüllerin içinde (intralobüler) gevşek bağ dokusu, lobüllerin arasında (interlobüler) yoğun irregüler bağ dokusu, ve yağ dokusu (interlobüler). Meme stroması sadece yapısal destek sağlamamakta, aynı zamanda epitelyal-stromal etkileşimler hücrel gelişim ve differansiyasyonda rol oynamaktadır. İnterlobüler bağ dokusu primer olarak fibroblast ve adipositlerden oluşurken, intralobüler bağ dokusu makrofaj, eozinofil, lenfosit, plazma hücreleri ve mast hücrelerinden oluşmaktadır. İnterlobüler gevşek bağ dokusu duktüllerle ve alveollerle yakın ilişkilidir ve hormonlara duyarlıdır.

İnterlobüler bağ dokusunda, fibroblastlar birbirleriyle bir ağ şeklinde bağlanmış ve TDLU etrafındaki BM'ı sarmışlardır. İnterlobüler fibroblastlar CD34 pozitifdir (bir erken kök hücre-benzeri hücre belirteci).²⁹ İnterlobüler fibroblastlar meme kanseri metatazlarında rol oynayan bir enzim olan hücre yüzey enzimi dipeptidil peptidaz IV

açısından pozitifken, intralobüler fibroblastlar negatiftir.⁷¹ İnsan meme fibroblastlarının epitelyal hücrelerin proliferasyonunu inhibe etme özelliği mevcuttur. Ancak fibroblastların epitelyal hücrelere oranları yüksekse fibroblastlar epitelyal hücre proliferasyonunu artırmaktadırlar.^{72,73}

Adipositler meme dokusunda yaygın olarak bulunmaktadırlar. Mammografide artmış meme dansitesi (yağ oranıyla ters orantılı) meme kanseri için bir risk faktörüdür.⁷⁴ Gebelikte ve laktasyonda yağ dolu hücrelerde azalma vardır. Macrofajlar meme dokusunun gelişiminde çeşitli evrelerde epitelyal hücrelere yakınında lokalize bulunmakta ve laktifer kanalların uzamasında rol oynamaktadır. Makrofaj büyüme faktörü, CSF-1, kemirgenlerde meme dokusu gelişimini duktusların dallanmasından laktasyona kadar hızlandırmaktadır.⁷⁵ Makrofajlar aynı zamanda morfogenez için gerekli anjiyogenezde ve ESM yapılanmasında da rol oynamaktadırlar.⁷⁶ Ayrıca gebelikte alveollerin yakınında bulunmuştur ve meme involüsyonu esnasında süt lipid damlacıklarının ve/veya apoptotik debrisin uzaklaştırılmasında rol oynarlar.⁷⁷ Eosinofiller ise postnatal gelişim esnasında görülürler ve makrofajlarla beraber duktusların dallanmasını indükledikleri düşünülmektedir.⁷⁸

Lenfositler laktasyon esnasında lokal endotel hücrelerinde eksprese olan bazı adhezyon molekülleri yardımıyla meme dokusunda göç ederler. Lenfositlerin sütte de bulunmuştur. B-lenfositlerinden oluşan ve antikor yapımından sorumlu plasma lenfositlerinin kendisi de sütte bulunmuştur. Stromada laktasyon öncesi ve esnasında yoğun şekilde bulunan ve antikor üreten plasma hücreleri epitelyal hücrelerce alınıp süte bırakılır.⁷⁹

Doku bazofilleri olan mast hücreleri enflamasyonda rol oynayan histamin, proteinaz ve bazı sitokinler gibi bazı potent medyatörleri içerirler. Ancak bu hücrelerin gerçek rolü henüz bilinmemektedir.⁸⁰ Mast hücreleri meme stromasında kollajen lifleri ile beraber bulunduğundan kollajen depolanmasında rol oynayabilecekleri düşünülmektedir.⁸¹

Son zamanlarda 2 yeni stroma hücresi belirlendi: interstisyel Cajal hücreleri (ICC) ve ICC-benzeri hücre. Bu hücreler uzun çıkıntılarıyla lenfosit, plasma hücreleri, makrofaj ve mast hücreleri gibi çeşitli immünoreaktif hücrelerle yakın kontak halindedir.⁸²

Ekstraselüler Matriks (ESM)

ESM'nin üç boyutlu şekillenmesiyle hücrelerin şekil, proliferasyon, sürvi, migrasyon, differensiyasyon, polarite, duktus dallanması ve lümen formasyonu gibi pek çok hücre fonksiyonunu etkiler.⁷⁸ Bu mekanizmalar ya çeşitli faktörler ve/veya bağlama proteinlerinin salgılanması ya da direk hücre-ESM etkileşimleri sonucu oluşmaktadır.⁶³

Major ESM reseptörleri olan integrinler stroma ve parankim arasındaki etkileşimleri regüle ederler.⁸³ ESM ile

aktin sitoskeletonu arasında bağlantı kurarak hücre yaşamı, proliferasyonu ve migrasyonu ile ilgili çeşitli sinyal mekanizmalarını tetiklerler.⁸⁴ Stromal fibronektin ve reseptörü, $\alpha_{5,1}$ integrin, kemirgenlerde over hormonlarına bağlı (östrojen ve progesteron) epitelyal proliferasyonda önemli bir rol oynamaktadırlar. Fare fibronektin düzeyleri puberte esnasında meme dokusunda 3 kat artmakta ve gebelik ve laktasyonda yüksek düzeylerde kalmaktadır.⁸⁵

Proteoglikanlar büyük glikolize glikoproteinlerdir ve meme dokusunda ESM'de yoğun olarak bulunmaktadır ve meme kanseri risk faktörü olan mamografi dansitesi ile ilişkilidir.⁸⁵ Stromal ve epitelyal gelişimi ve hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimlerini düzenlerler. Meme dokusunda fibroblast büyüme faktörü (FGF), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve hepatosit büyüme faktörü (HGF) gibi bazı regüle edilebilir proteinler proteoglikan glikozaminoglikanlara bağlanır.⁸⁶

Meme Yapısını ve Fonksiyonlarını Etkileyen Hormonlar ve Diğer Faktörler

Hormonlar

Puberte sonrası ovülasyonla mestruel siklusun başlaması arasındaki luteal fazda korpus luteumdan yüksek düzeylerde progesteron ve östrojen salgılanmaktadır. Östrojen kız çocuklarında meme de dahil olmak üzere sekonder seks karakterlerinin gelişimini hızlandırır. Progesteron ise uterusu embrio ve fetusun kabul edilmesi için ve memeyi de laktasyona hazırlar. Gebelik esnasında östrojen ve progesteron başlıca plasentadan salgılanır. Östrojenin meme üzerine etkileri: 1) stromal dokunun gelişimi, 2) duktal sistemin gelişimi ve 3) yağ depolama⁸⁷ Progesteron memede lobuloalveolar differensiyasyon için gereklidir.⁸⁸

Bu steroid hormonlar hücrelerdeki reseptörlerine bağlanarak çeşitli sinyal mekanizmalarını tetikler. Östrojen reseptörü (ER) intraselüler bir reseptördür ve ER- α ve ER- β olmak üzere 2 formu vardır.⁸⁹ Normal insan meme dokusunda ER- α luminal epitelyal hücrelerin %15-30'unda⁹⁰ ve ER- β miyoepitelyal hücrelerde ve stromal hücrelerde eksprese olmaktadır.⁹¹ ER- α -östrojen kompleksi gen transkripsiyonunu aktive ederken, ER- β -östrojen kompleksi transkripsiyonu ya aktive eder ya da inhibe eder.^{91,92}

Progesteron reseptörünün (PR) 2 isoformu vardır: Progesteron- α ve PR- β Farelerde yapılan deneylerde PR- α 'nın hamilelikle indüklenen memedeki duktal dallanmada ve PR- β 'nin ise lobuloalveolar gelişme için gerekli olduğu ortaya konmuştur.^{93,94} Epidermal büyüme faktörü (=EGF) ailesinden bir protein olan "Neuregulin", nöral gelişmede rol oynadığı gibi parakrin bir etkiyle lobuloalveolar gelişmeyi de artırmaktadır.⁹⁵ Lüminal and miyoepitelyal hücreler PR- β eksprese etmekte ve PR- β pozitif hücreler progesteronla direk stimüle olur.⁹⁶

Tablo 1-6: Prolaktin Salgılanmasını Etkileyen Hormonlar ve Nörotransmitterler

Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) (stimülatör)
Vazoaktif İntestinal Peptid (VIP) (stimülatör)
Dopamin (inhibitör)
Östrojen (stimülatör)
İnsülin (stimülatör)
EGF (= epidermal büyüme faktörü; stimülatör)
Relaksin (stimülatör)

(*Anatomy and Physiology of the Breast*; MS Sabel, *Essentials of Breast Surgery*, Mosby Elsevier 2009'dan alınmıştır [118].)

Over kaynaklı olmayan prolaktin (PRL) ve oksitosin gibi nöroendokrin hormonlar da meme fonksiyonu için önemlidir. Laktasyonun gerçekleşmesinde rol oynayan ve ön hipofizden salgılanan bir polipeptid olan prolaktinin salgılanması, hipotalamustan salgılanan PRL inhibe edici hormon olan dopamin tarafından inhibe edilir. Prolaktin hem meme bezlerinin büyüme ve gelişmesini artırır, hem de sütün sentez ve sekresyonunu sağlayarak laktasyonun gerçekleşmesinde en önemli hormondur.^{97,98} PRL sinyal transdüksiyonu östrojenle indüklenen PRL reseptörü aracılığıyla olur (PRLR, transmembran sitokin reseptörü).⁹⁹ ve PRLR Jak2 ve Stat5 transkripsiyon faktörü aracılığıyla intraselüler sinyal mekanizmaları gerçekleştirir (Tablo 1.6).

Oksitosin hipotalamustaki supraoptik ve paraventriküler nükleuslarda sentezlenir ve nöronların aksonlarıyla arka hipofizde depolanır ve uyarı gelince kana karışır.¹⁰⁰ Oksitosin doğum esnasında uterus kontraksiyonlarını uyarır ve memedeki miyoepitelyal hücrelere etki ederek sütün alveollerden laktifer duktuslarına ejeksiyonunu sağlar. Yenidoğanın emme refleksi hem PRL hem de oksitosin salgılanımı uyarır. Oksitosin reseptörü G-proteini-bağlı bir reseptördür ve laktasyonda olmayan meme dokusunda bile miyoepitelyal hücrelerde bulunmuştur¹⁰¹ ve doğuma yakın meme dokusunda ekspresyonu artmaktadır.⁵

Bunların dışında büyüme hormonu (GH), androjenler ve tiroid hormonu gibi birçok başka hormon meme dokusunun gelişimi ve fonksiyonlarında rol oynamakla beraber mekanizmaları daha az bilinmektedir¹⁰² (Tablo 1.5).

Diğer Moleküler Regülatörler

Amfiregulin, HGF (=hepatosit büyüme faktörü), EGF, TGF- α (transforme edici büyüme faktörü- α), IGF (insülin benzeri büyüme faktörü) ve FGF-3 (fibroblast büyüme faktörü) gibi büyüme faktörlerinin hepsi östrojenin etkilerinin parakrin medyatörleridir.^{103,104} Örneğin, amfiregulin duktusların uzamasında sentezi artmaktadır.¹⁰⁵ ve amfiregulin ve HGF duktal dallanmayı artırmaktadır.^{95, 106-109} Güçlü bir mitojen olan EGF insan meme stromal fibroblastlarında yapılmaktadır. EGF reseptörleri (EGFR) epitelyal hücrelerde, ¹¹⁰ meme duktal gelişimi ve dallanması için gereklidir.¹⁰⁹ Hem EGF ve HGF, başka bir mitojen olan TGF- α ile beraber,¹¹¹ lobuloalveolar gelişimi hızlandırmaktadır.¹¹²

Kemirgenlerde pubertal duktal morfogenezde rol oynayan IGF-I, büyüme hormonu (GH)¹¹³ ve östrojenin ¹¹⁴ etki mekanizmalarında sentezlenerek rol oynar. IGF-I ve IGF-II, IGF-IR yanısıra insülin reseptörü (IR) ve EGFR'e bağlanırlar ve mitojenik etki gösterirler.¹¹⁵ IGF-I ve IGF-II, IGF bağlayıcı proteinlere (IGFBP) bağlanarak matriks proteinlerinde ve hücre membranlarında lokal etkinlik gösterirler.

Yaşam Boyunca Meme Dokusunun Yapısal Gelişimi ve Fonksiyonları

İnsan meme dokusu morfolojik olarak 4 tip olarak sınıflandırılmıştır.^{116,117} (Şekil 1.7): Tip 1 lobüller, 6-11 duktülden oluşmakta ve puberte öncesi görülür. Tip 2 lo-

Tablo 1-5: Meme Dokusu Gelişimini Etkileyen Hormonlar

Hormon	Büyüme Esnasındaki Etkileri	Gebelik ve Laktasyondaki Etkileri
Östrojen	Adolesan çağda duktal büyüme	Lobüloalveoler büyüme için gerekli
Progesteron	Lobüloalveoler büyüme ve differensiyasyon için gerekli	
Glikokortikoidler	Pubertede duktal büyümeyi sağlar.	Lobüloalveoler büyüme için gerekli ve laktasyonu uyarır.
Büyüme hormonu (GH)	Pubertede duktal büyümeyi sağlar.	Laktasyonu uyarır ve meme epitelyal hücrelerinin sürvisi için gerekli.
İnsülin	Meme epitelyumu ve duktal alveoler büyüme için gerekli	
Prolaktin	Pubertede duktal büyümeye katkıda bulunur.	Laktogenez ve laktasyonun devamı için gerekli.
Human plasental laktojen (hPL)		Alveoler büyümeyi ve laktogenezini uyarır.
Tiroid hormonları		Prolaktine karşı epitelyal sekretuar cevabı artırır.
Oksitosin		Miyoeptelyal hücrelerin kontraksiyonunu ve süt ejeksiyonunu sağlar.

(*Anatomy and Physiology of the Breast*; MS Sabel, *Essentials of Breast Surgery*, Mosby Elsevier 2009'dan alınmıştır [118].)

Tablo 1-2: Aksillada Major Lenf Nodu Grupları

Grup	Lokalizasyonu	Nod Sayısı	Drenajı
Lateral (aksiller ven)	Aksiller venin medial-posterioru	4-6	Üst ekstremité
Anterior (eksternal meme)	Pektoral minörün alt kenarı boyunca	4-5	Meme
Posterior (skapular)	Skapuların lateral kenarı	6-7	Posterior boyun/sırt
Santral	Pektoral minörün altında	3-4	Lateral, anterior ve posterior gruplar
Subskapular (apikal)	Aksillanın apeksinde	6-12	Tüm diğer gruplara
Interpektoral (Rotter)	Pektoral major ve minör arasında	1-4	

(“Anatomy and Physiology of the Breast”; MS Sabel, Essentials of Breast Surgery, Mosby Elsevier 2009 dan alınmıştır [118].)

büllerde ise daha fazla duktül bulunmakta ve pubertede oluşur. Nullipar kadınların inaktif meme yapısını temsil eder. Tip 3 lobüller ise 80'e kadar duktülden meydana gelir ve gebelikte oluşur. Tip 4 lobüller, laktasyondaki memeyi karakterize eder ve hiçbir zaman nullipar kadınlarda bulunmaz.

Embriyoloji

Embriyolojik olarak memenin gelişimi çeşitli evrelerde gerçekleşmektedir (Tablo 1.2). Meme dokusu tek bit ektodermal tomurcuktan gelişmektedir. Fetal yaşamın 5.-6. haftasında ektodermal bir kabartı olarak aksilladan pelvis dek uzanan bir *süt çizgisi* şeklinde (=galaktik bant) belirir. 9. haftada pektoral bölgedeki meme kabartısı dışındaki oluşumlar atrofiye uğrar. Bu bölge basal hücrelerden oluşan *memebaşı tomurcuğudur*. 12. haftada yassı epitelyal hücreler yüzeyden memebaşı tomurcuğuna göç ederler. Epitelyal hücreler meme duktusları şeklinde aşağı doğru büyüyüp lobüler tomurcuklar şeklinde sonlanırken, mesenkimal hücreler memebaşı ve areolanın düz kas hücrelerine farklılaşır. 16.-24. haftalarda ise laktifer duktuslar mesodermal bağdokusuna ilerler. Bu aşamalarda olan eksiklikler bazı konjenital anomalilere yol açar. En sık (%1-6) aksillada ektopik meme dokusuna rastlanır. Bu dokuda hem fibrokistik değişiklikler hem de kanser oluşabilir. Bu anomali 9. haftada süt çizgisinin tam olarak atrofi olamasından kaynaklanır.

2. trimesterde ter bezleri, sebasöz bezler ve memebaşı etrafında Montgomery bezlerine dönüşecek apokrin bezleri oluşur. Epitelyal tomurcuklar 15-25 arası dallanma gösterir. Bu zamana kadarki tüm değişiklikler plasental hormonların etkisi olmadan gerçekleşmiştir. 3. trimesterde bu plasental hormonlar fetal kan sirkülasyonuna girebilir ve dallanmış epitelye dokuların kanalizasyonunu sağlar. Bu dalların sonlanmaları kolostrum içeren lobülo-alveoler yapıya dönüşür. Bu kolostrial süt, doğum sonrası 4.-7. günlerde hem erkek hem de kız yenidoğan bebeklerde memebaşlarından akabilir. Gebelikte son haftalarda meme dokusu dört katına çıkar ve memebaşı/areola kompleksi ve pigmente hale gelir. Doğumdan plasental hormonların çekilmesiyle beraber fetustaki kolostrum salgılanması durur ve meme dokusunun involüsyonu

başlar. Doğum sonrası meme dokusu gelişimi vücudun büyümesiyle beraber biraz daha devam eder. Erken çocukluk döneminde veziküller biraz daha kanalize olur ve dallanır; ama puberteye kadar önemli bir değişiklik olmaz.

Menstruel Siklusa Meme

Foliküler Faz

Foliküler faz menstruasyonun ilk gününden ovülasyona kadar geçen süredir. Östrojen ve progesteron oranlarının ani düşmesi sonucu FSH düzeylerinde yükselmeye beraber başlar. FSH, overdeki foliküllerinin gelişmesini ve östrojen salgılamasını sağlar. Artan östrojen salgısıyla beraber, memede epitelyal hücrelerde mitozu uyarmasıyla beraber RNA sentezi ve nükleer dansitede de artış olur.

Östrojenin aynı zamanda meme mikrosirkülasyonu üzerine histamin benzeri bir etkisi de vardır. Bu menstruasyonun 3-4 gün öncesi kan akımında artışa neden olur. Artan interlobüler ödem ve artmış hücrel proliferasyon sonucu meme hacminde 15-30 cm³ artış olabilir. Artan östrojenin FSH sekresyonunu baskıması sonucu FSH düzeyleri azalır. Östrojen düzeyleri foliküler fazın sonuna doğru pik yapar ve ovülasyon için gerekli LH düzeylerine pozitif etki yaparak yükselmesine neden olur. LH over folikülünün şişmesine ve rüptürüne ve oositin periton kavitesine atılmasına ve Fallopian tüplerine ulaşmasına neden olur.

Luteal Faz

Luteal faz LH düzeyindeki pik sonucu başlar ve progesteron sentezi maksimum düzeylere ulaşır. LH sayesinde overdeki granüloza hücrelerinden progesteron salgılanmasını uyarır. Memede meme duktusları dilate olur ve alveoler epitelyal hücreler sekretuar hücrelere farklılaşır. Luteal fazda ayrıca meme epitelyal hücrelerinin proliferasyonu da artar.

Menstruasyon

Yüksek progesteron düzeyleri GnRH üzerine negatif etki yapar ve bu hormon azalırken FSH ve LH düzeyleri de azalır. Sonuç olarak östrojen ve progesteron düzeyleri azalmasıyla beraber meme epitelyalinin sekretuar aktivite-

sinde regresyon olur. Dokudaki ödem azalır ve menstruasyonun 5.-7. gününde meme volümü en minimum düzeye ulaşır.

Gebelikte Meme

Gebelik esnasında meme en maksimum büyüklüğe ulaşır. Gebelikte luteal ve plasental hormonların ve prolaktinin etkisiyle duktuslar, lobüller ve alveoller belirgin şekilde gelişir. Gebeliğin ilk 3-4 haftasında östrojenlerin etkisiyle duktuslar büyür ve dallanırlar ve lobüller gelişir. İkinci ayda memelerin büyümesi gitgide artar, süperfisiyel venler dilate olur ve memebaşı-areola kompleksinin pigmentasyonu artar. Memelerin gerginliği artar ve memebaşı daha hassaslaşır.

Yüksek östrojen ve progesteron düzeylerinin hipotalamustan prolaktin inhibe edici faktörü baskılaması sonucu gebeliğin 8. haftasından itibaren prolaktin salgılanır ve gebeliğin ilerlemesiyle beraber prolaktin düzeyleri artar ve son trimesterde normalin 3-5 katına ulaşır. Gebeliğin ikinci trimesterinde progesteron duktal filizlenmeden lobül formasyonuna yol açar ve prolaktinin etkisiyle alveoller kolostrumla doludur. Memeler büyümeye devam eder, bu büyüme epitelyal proliferasyondan dolayı değil, alveollerin kolostrumla dolmasından ve miyoepitelyal hücrelerinden hipertrofisindedir. Gebeliğin üçüncü trimesterinde, lobüllerin etrafındaki stromada azalma olur böylece hipertrofiye lobüllere yer açılır. Gebeliğin ilerlemesiyle beraber deskuame epitelyal hücrelerden ve sıvıdan oluşan kolostrum birikmeye devam eder ve postpartum dönemde salgılanır.

Laktasyonda Meme

Gebelik esnasında yüksek prolaktin düzeylerine rağmen yüksek östrojen ve progesteron düzeylerinin prolaktin reseptörlerini bloke ederek süt salgısını inhibe eder. Gebelikte yükselen prolaktin düzeyleri gebelik sonrası azalmaya başlar. Emziren annede bu azalış daha yavaş olur, emzirmeyen annede aksine hızla düşer. Prolaktin süt sentezi ve sekresyonunu artırır. Oksitosin de süt sentezi ve sekresyonuna etki eden ikinci hormondur. Miyoepitelyal hücrelere etki ederek sütün dışarı salgılanmasından sorumludur. Yenidoğan bebeğin emmesi sonucu hem prolaktin hem de oksitosin hormon düzeyleri artarak süt sekresyonunun artmasına sebep olurlar. Doğum sonrası ilk birkaç gün anneden kolostrum denen immunglubulin ve diğer immün sistem hücrelerinden zengin bir sıvı salgılanır. Bu henüz kendi immün sistemi gelişmemiş yenidoğanı enfeksiyonlara karşı koruyucudur. Kolostrum aynı zamanda yenidoğanı astım ve allerji gelişmesine karşı da koruyucudur. Emzirmenin kesilmesinden birkaç ay sonra süt sekresyonu kesilir. Emzirmenin tamamlanmasıyla beraber memeler genelde eski büyüklüğüne gelir ya da bazen eski durumundan daha küçük olabilir.

Menapoz Sonrası Meme

Menapoz genelde 40 yaşlarının sonlarında veya ellili yaşların başlarında başlar. Overyal östrojen ve progesteronun kesilmesiyle beraber sıcak basmaları, vajinal kuruluk, gece terlemeleri, psikolojik değişiklikler ve uyku bozuklukları oluşabilir. Memede de bu hormonal değişikliklere bağlı bazı gelişmeler meydana gelir. Lobüler ünitelerin sayısında azalma ve lobüler atrofi oluşur. Glandüler dokunun azalması sonucu bunun yerine yağ dokusu ağırlık kazanır. Meme dansitesinin azalmasıyla beraber mammografik duyarlılık artar. Duktal sistem aynı şekilde sebat eder. Gevşek paralobüler ve intralobüler bağ dokusu hücresel yapısı azalır kollajenize olur. Sonuçta memede büyüme ve sarkma meydana gelebileceği gibi bazı bayanlarda yapısal olarak meme dokusu 60-70 yaşlarında bile premenapozal dönemlerdeki gibi lobüler görünümündedir.

SONUÇLAR

Meme dokusu klinisyenlerce başta kanser olmak üzere patolojik sebepler nedeniyle araştırılmıştır. Bu bölümde patolojik durumların anlaşılabilmesi için "meme kök hücreleri" gibi güncel konular da eklenerek memenin normal yapısal özellikleri ve fonksiyonları tartışılmıştır. Meme dokusu vücudumuzda tam gelişimini doğum sonrası tamamlayan tek dokudur. Pubertedeki dramatik değişikliklerden sonra asıl gebelik ve laktasyon esnasında tam differensiyasyon olup gerçek fonksiyonu olan yenidoğan bebek için süt sekresyonu gerçekleşmektedir. Bu differensiyasyon sonucu hücreler karsinogenezise direnç kazanmaktadır. Menapoz sonrası ise overlerden salgılanan östrojen ve progesteronların kesilmesiyle meme dokusu sanki prepubertal döneme dönmektedir. Normal hücrelerdeki bu fizyolojik mekanizmalarda rol oynayan moleküler mekanizmaların anlaşılması meme karsinogenezindeki yolakları araştırmada bize ışık tutacaktır.

KAYNAKLAR

1. Sarhadi NS, Shaw-Dunn J, Soutar DS. Nerve supply of the breast with special reference to the nipple and areola: Sir Astley Cooper revisited. Clin Anat. 1997; 10: 283-8.
2. Schlenz I et al. The sensitivity of the nipple-areola complex: an anatomic study. Plast Reconstr Surg 2000; 105: 905-9.
3. Jaspars JJ et al. The cutaneous innervation of the female breast and nipple-areola complex: implications for surgery. Br J Plast Surg 1997; 50: 249-59.
4. Schlenz I, et al. Alteration of nipple and areola sensitivity by reduction mammoplasty: a prospective comparison of five techniques. Plast Reconstr Surg 2005; 115: 743-51; discussion 752-4.
5. Wakerley JB. Milk ejection and its control. In: Neill JD, editor. Knobil and Neill's physiology. San Diego: Elsevier; 2006. p. 3129-90.

6. DelVecchio C et al. Evaluation of breast sensibility using dermatomal somatosensory evoked potentials. *Plast Reconstr Surg* 2004; 113: 1975–83.
7. Godwin Y et al. Investigation into the possible cause of subjective decreased sensory perception in the nipple-areola complex of women with macromastia. *Plast Reconstr Surg* 2004; 113: 1598–606.
8. Bloom W, Don Fawcett W. A textbook of histology. 10th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1975.
9. Franke-Radowiecka A, Wasowicz K. Adrenergic and cholinergic innervation of the mammary gland in the pig. *Anat Histol Embryol* 2002; 31: 3–7.
10. Papay FA et al. Complex regional pain syndrome of the breast in a patient after breast reduction. *Ann Plast Surg* 1997; 39: 347–52.
11. Eriksson M et al. Distribution and origin of peptide-containing nerve fibres in the rat and human mammary gland. *Neuroscience* 1996; 70: 227–4.
12. Stranding S (ed). *Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice*. 39th ed. Edinburgh: Elsevier, Churchill, Livingstone; 2005. p. 7.
13. Ricbourg B. Applied anatomy of the breast: blood supply and innervation. *Ann Chir Plast Esthet* 1992; 37: 603–20.
14. Naccarato AG et al. Definition of the microvascular pattern of the normal human adult mammary gland. *J Anat* 2003; 203: 599–603.
15. Weinstein SP, Conant EF, Sehgal CM, Woo IP, Patton JA. Hormonal variations in the vascularity of breast tissue. *J Ultrasound Med* 2005; 24: 67–72.
16. Cody HS 3rd. Clinical significance and management of extra-axillary sentinel lymph nodes: worthwhile or irrelevant? *Surg Oncol Clin N Am* 2010; 19: 507–17.
17. Johnson MC. Anatomy and Physiology of the Breast. Management of Breast Diseases, Springer, eds: İsmail Jatoi, Manfred Kaufman, p1-36.
18. Nathanson SD, Wachna DL, Gilman D, Karvelis K, Havstad S, Ferrara J. et al. Pathways of lymphatic drainage from the breast. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 837–43.
19. Vendrell-Torne E, Setoain-Quinquer J, Domenech-Torne FM. Study of normal mammary lymphatic drainage using radioactive isotopes. *J Nuclear Med*. 1971; 13: 801–5.
20. Suami H, Pan WR, Man GB, Taylor GI. The lymphatic anatomy of the breast and its implications for sentinel lymph node biopsy: a human cadaver study. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 863–71.
21. Krynyckiy BR, Shim J, Kim CK. Internal mammary chain drainage of breast cancer. *Ann Surg* 2004; 240: 557; author reply 558.
22. Mudun A, Sanli Y, Ozmen V, Turkmen C, Ozel S, Eroglu A, Ipci A, Yavuz E, Tuzlali S, Muslumanoglu M, Cantez S. Comparison of different injection sites of radionuclide for sentinel lymph node detection in breast cancer: single institution experience. *Clin Nucl Med* 2008; 33: 262–7.
23. Kellokumpu-Lehtinen P, Johansson RM, Pelliniemi LJ. Ultrastructure of human fetal mammary gland. *Anat Rec* 1987; 218: 66–72.
24. Herman-Giddens ME et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the pediatric research in office settings network. *Pediatrics* 1997; 99: 505–12.
25. Tanner J. Growth at adolescence. 1962; 2nd edition. Blackwell Scientific, Oxford.
26. Tavassoli FA. Pathology of the breast. 1999; 2nd edition. Appleton and Lange, Stamford, CT.
27. Hussain Z et al. Estimation of breast volume and its variation during the menstrual cycle using MRI and stereology. *Br J Radiol* 1999; 72: 236–45.
28. Howard BA, Gusterson BA. Human breast development. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2000; 5: 119–37.
29. Rosen PR. Rosen's breast pathology. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2001.
30. Pitelka DR (1988) The mammary gland. In: Weiss L (ed) Cell and tissue biology: a textbook of histology. Elsevier Biomedical, New York, pp 880–98
31. Pathology, U.o.V.D.o. I. Gross Anatomy and Histology. 1998-2007 [cited; Available from: www.med-ed.virginia.edu/courses/path/gyn/breast1.cfm].
32. Cardiff RD. Are the TDLU of the human the same as the LA of mice? *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1998; 3: 3–5.
33. Ohtake T et al. Computer-assisted complete three-dimensional reconstruction of the mammary ductal/lobular systems: implications of ductal anastomoses for breast-conserving surgery. *Cancer* 2001; 91: 2263–72.
34. Junqueira L, Carneiro J. Basic histology text and atlas. 10th ed. New York: Lange Medical Books McGraw-Hill; 2003.
35. Ferguson DJ. Intraepithelial lymphocytes and macrophages in the normal breast. *Virchows Arch A Pathol Anat Histo-pathol* 1985; 407:369–78.
36. Ross M, Pawlina W. Histology, a text and atlas. 5th ed. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2006.
37. Daniel CW, Strickland P, Friedmann Y. Expression and functional role of E- and P-cadherins in mouse mammary ductal morphogenesis and growth. *Dev Biol* 1995; 169:511–9.
38. Woodward WA et al. On mammary stem cells. *J Cell Sci* 2005; 118: 3585–94.
39. Monaghan P, Moss D. Connexin expression and gap junctions in the mammary gland. *Cell Biol Int* 1996; 20: 121–5.
40. Glukhova M et al. Adhesion systems in normal breast and in invasive breast carcinoma. *Am J Pathol* 1995; 146: 706–16.
41. Gudjonsson T et al. Normal and tumor-derived myo-epithelial cells differ in their ability to interact with luminal breast epithelial cells for polarity and basement membrane deposition. *J Cell Sci* 2002; 115(Pt 1): 39–50.
42. Schmeichel KL, Weaver VM, Bissell MJ. Structural cues from the tissue microenvironment are essential determinants of the human mammary epithelial cell phenotype. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 1998; 3 : 201–13.
43. Deugnier MA et al. The importance of being a myo-epithelial cell. *Breast Cancer Res* 2002; 4: 224–30.
44. El-Sabban ME, Abi-Mosleh LF, Talhouk RS. Developmental regulation of gap junctions and their role in mammary epithelial cell differentiation. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2003; 8: 463–73.
45. Liu S et al. Hedgehog signaling and Bmi-1 regulate self-renewal of normal and malignant human mammary stem cells. *Cancer Res* 2006; 66: 6063–71.
46. Hennighausen L, Robinson GW. Information networks in the mammary gland. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005; 6: 715–25.

47. Smith GH, Strickland P, Daniel CW. Putative epithelial stem cell loss corresponds with mammary growth senescence. *Cell Tissue Res* 2002; 31: 313–20.
48. Kordon EC, Smith GH. An entire functional mammary gland may comprise the progeny from a single cell. *Development* 1998; 125: 1921–30.
49. Shackleton M et al. Generation of a functional mammary gland from a single stem cell. *Nature* 2006; 439: 84–8.
50. Villadsen R et al. Evidence for a stem cell hierarchy in the adult human breast. *J Cell Biol* 2007; 177: 87–101.
51. Villadsen R et al. Evidence for a stem cell hierarchy in the adult human breast. *J Cell Biol* 2007; 177: 87–101.
52. Clarke RB. Isolation and characterization of human mammary stem cells. *Cell Prolif* 2005; 38: 375–86.
53. Russo J et al. The concept of stem cell in the mammary gland and its implication in morphogenesis, cancer and prevention. *Front Biosci* 2006; 11: 151–72.
54. Wagner KU, Smith GH. Pregnancy and stem cell behavior. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2005; 10: 25–36.
55. Stingl J et al. Epithelial progenitors in the normal human mammary gland. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2005; 10: 49–59.
56. Dontu G et al. In vitro propagation and transcriptional profiling of human mammary stem/progenitor cells. *Genes Dev* 2003; 17: 1253–70.
57. Liu S, Dontu G, Wicha MS. Mammary stem cells, self-renewal pathways, and carcinogenesis. *Breast Cancer Res* 2005; 7: 86–95.
58. Guelstein VI et al. Myoepithelial and basement membrane antigens in benign and malignant human breast tumors. *Int J Cancer* 1993; 53: 269–77.
59. Prince JM et al. Cell-matrix interactions during development and apoptosis of the mouse mammary gland in vivo. *Dev Dyn* 2002; 223: 497–516.
60. Woodward TL et al. Fibronectin and the alpha(5) beta(1) integrin are under developmental and ovarian steroid regulation in the normal mouse mammary gland. *Endocrinology* 2001; 142: 3214–22.
61. Streuli CH, Bissell MJ. Expression of extracellular matrix components is regulated by substratum. *J Cell Biol* 1990; 110: 1405–15.
62. Pullan S et al. Requirement of basement membrane for the suppression of programmed cell death in mammary epithelium. *J Cell Sci* 1996; 109: 631–42.
63. Streuli C. Extracellular matrix remodelling and cellular differentiation. *Curr Opin Cell Biol* 1999; 11: 634–40.
64. Barcellos-Hoff MH et al. Functional differentiation and alveolar morphogenesis of primary mammary cultures on reconstituted basement membrane. *Development* 1989; 105: 223–35.
65. Weir ML et al. Dystroglycan loss disrupts polarity and beta-casein induction in mammary epithelial cells by perturbing laminin anchoring. *J Cell Sci* 2006; 119: 4047–58.
66. Streuli CH et al. Laminin mediates tissue-specific gene expression in mammary epithelia. *J Cell Biol* 1995; 129: 591–603.
67. Pujuguet P et al. Nidogen-1 regulates laminin-1-dependent mammary-specific gene expression. *J Cell Sci* 2000; 113: 849–58.
68. Streuli CH, Edwards GM. Control of normal mammary epithelial phenotype by integrins. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1998; 3: 151–63.
69. Li N et al. Beta1 integrins regulate mammary gland proliferation and maintain the integrity of mammary alveoli. *Embo J* 2005; 24: 1942–53.
70. Klinowska TC et al. Laminin and beta-1 integrins are crucial for normal mammary gland development in the mouse. *Dev Biol* 1999; 215: 13–32.
71. Atherton AJ et al. Dipeptidyl peptidase IV expression identifies a functional sub-population of breast fibroblasts. *Int J Cancer* 1992; 50: 15–9.
72. Sadlonova A et al. Breast fibroblasts modulate epithelial cell proliferation in three-dimensional in vitro co-culture. *Breast Cancer Res* 2005; 7: R46–59.
73. Parmar H, Cunha GR. Epithelial-stromal interactions in the mouse and human mammary gland in vivo. *Endocr Relat Cancer* 2004; 11: 437–58.
74. Boyd NF et al. Mammographic density: a hormonally responsive risk factor for breast cancer. *J Br Menopause Soc* 2006; 12: 186–93.
75. Gouon-Evans V, Lin E Y, Pollard JW. Requirement of macrophages and eosinophils and their cytokines/chemokines for mammary gland development. *Breast Cancer Res* 2002; 4: 155–64.
76. Schwertfeger KL, Rosen JM, Cohen DA. Mammary gland macrophages: pleiotropic functions in mammary development. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2006; 11: 229–38.
77. Monks J et al. Do inflammatory cells participate in mammary gland involution? *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2002; 7: 163–76.
78. Sternlicht MD. Key stages in mammary gland development: the cues that regulate ductal branching morphogenesis. *Breast Cancer Res* 2006; 8: 201.
79. Nishimura T. Expression of potential lymphocyte trafficking mediator molecules in the mammary gland. *Vet Res* 2003; 34: 3–10.
80. Dabiri S et al. The presence of stromal mast cells identifies a subset of invasive breast cancers with a favorable prognosis. *Mod Pathol* 2004; 17: 690–5.
81. Hartveit F. Mast cell association with collagen fibres in human breast stroma. *Eur J Morphol* 1993; 31: 209–18.
82. Popescu LM et al. The connective connection: interstitial cells of Cajal (ICC) and ICC-like cells establish synapses with immunoreactive cells. Electron microscope study in situ. *J Cell Mol Med* 2005; 9: 714–30.
83. Schatzmann F, Marlow R, Streuli CH. Integrin signaling and mammary cell function. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2003; 8: 395–408.
84. Hynes RO. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. *Cell* 2002; 110: 673–87.
85. Alowami S et al. Mammographic density is related to stroma and stromal proteoglycan expression. *Breast Cancer Res* 2003; 5: R129–35.
86. Delehedde M et al. Proteoglycans: pericellular and cell surface multireceptors that integrate external stimuli in the mammary gland. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2001; 6: 253–73.

87. Arthur Guyton C, John Hall E. Textbook of medical physiology. 11th ed. Elsevier Saunders. p. 1018.
88. Seagroves TN et al. HIF-1alpha is a critical regulator of secretory differentiation and activation, but not vascular expansion, in the mouse mammary gland. *Development*. 2003; 130: 1713–24.
89. Li X et al. Single-chain estrogen receptors (ERs) reveal that the ERalpha/beta heterodimer emulates functions of the ERalpha dimer in genomic estrogen signaling pathways. *Mol Cell Biol* 2004; 24: 7681–94.
90. Clarke RB et al. Dissociation between steroid receptor expression and cell proliferation in the human breast. *Cancer Res* 1997; 57: 4987–91.
91. Speirs V et al. Distinct expression patterns of ER-alpha and ER- beta in normal human mammary gland. *J Clin Pathol* 2002; 55: 371–4.
92. Hall JM, McDonnell DP. The estrogen receptor beta-isoform (ERbeta) of the human estrogen receptor modulates ER-alpha transcriptional activity and is a key regulator of the cellular response to estrogens and antiestrogens. *Endocrinology* 1999; 140: 5566–78.
93. Conneely OM, Jericevic BM, Lydon JP. Progesterone receptors in mammary gland development and tumorigenesis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2003; 8: 205–14.
94. Aupperlee MD, Haslam SZ. Differential hormonal regulation and function of progesterone receptor isoforms in normal adult mouse mammary gland. *Endocrinology* 2007; 148: 2290–300.
95. Yang Y et al. Sequential requirement of hepatocyte growth factor and neuregulin in the morphogenesis and differentiation of the mammary gland. *J Cell Biol* 1995; 131: 215–26.
96. Kariagina A, Aupperlee MD, Haslam SZ. Progesterone receptor isoforms and proliferation in the rat mammary gland during development. *Endocrinology* 2007; 148: 2723–36.
97. Freeman ME et al. Prolactin: structure, function and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000; 80: 1523–631.
98. Horseman ND. Prolactin and mammary gland development. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1999; 4: 79–88.
99. Dong J, Tsai-Morris CH, Dufau ML. A novel estradiol/estrogen receptor alpha-dependent transcriptional mechanism controls expression of the human prolactin receptor. *J Biol Chem* 2006; 281: 18825–36.
100. Honda K et al. Prolactin releasing peptides modulate background firing rate and milk-ejection related burst of oxytocin cells in the supraoptic nucleus. *Brain Res Bull* 2004; 63: 315–9.
101. Bussolati G et al. Immunolocalization and gene expression of oxytocin receptors in carcinomas and non-neoplastic tissues of the breast. *Am J Pathol* 1996; 148: 1895–903.
102. Kleinberg DL, Feldman M, Ruan W. IGF-I: an essential factor in terminal end bud formation and ductal morphogenesis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2000; 5: 7–17.
103. Wilson CL et al. Effects of oestrogen on gene expression in epithelium and stroma of normal human breast tissue. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13: 617–28.
104. Woodward TL, Xie JW, Haslam SZ. The role of mammary stroma in modulating the proliferative response to ovarian hormones in the normal mammary gland. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1998; 3: 117–31.
105. Lamarca HL, Rosen JM. Estrogen regulation of mammary gland development and breast cancer: amphiregulin takes center stage. *Breast Cancer Res* 2007; 9: 304.
106. Zhang HZ et al. Estrogen mediates mammary epithelial cell proliferation in serum-free culture indirectly via mammary stroma-derived hepatocyte growth factor. *Endocrinology*. 2002; 143: 3427–34.
107. Soriano JV et al. Roles of hepatocyte growth factor/ scatter factor and transforming growth factor-beta1 in mammary gland ductal morphogenesis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1998; 3: 133–50.
108. Pollard JW. Tumour-stromal interactions. Transforming growth factor-beta isoforms and hepatocyte growth factor/ scatter factor in mammary gland ductal morphogenesis. *Breast Cancer Res* 2001; 3: 230–7.
109. Kamalati T et al. HGF/SF in mammary epithelial growth and morphogenesis: in vitro and in vivo models. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1999; 4: 69–77.
110. Wiesen JF et al. Signaling through the stromal epidermal growth factor receptor is necessary for mammary ductal development. *Development* 1999; 126: 335–44.
111. Osin PP et al. Breast development gives insights into breast disease. *Histopathology* 1998; 33: 275–83.
112. Normanno N, Ciardiello F. EGF-related peptides in the pathophysiology of the mammary gland. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1997; 2: 143–51.
113. Ruan W, Kleinberg DL. Insulin-like growth factor-I is essential for terminal end bud formation and ductal morphogenesis during mammary development. *Endocrinology* 1999; 140: 5075–81.
114. Wood TL, Yee D. Introduction: IGFs and IGFBPs in the normal mammary gland and in breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2000; 5: 1–5.
115. Ahmad T et al. The mitogenic action of insulin-like growth factor-I in normal human mammary epithelial cells requires the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. *J Biol Chem* 2004; 279: 1713–9.
116. Russo IH, Russo J. Role of hormones in mammary cancer initiation and progression. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1998; 3: 49.
117. Dickson R, Russo J. Biochemical control of breast development. In Harris J, et al [eds]: *Diseases of the breast*. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2000.)
118. “Anatomy and Physiology of the Breast”; MS Sabel, *Essentials of Breast Surgery*, Mosby Elsevier 2009.
119. “Anatomy of the breast, axilla, chest wall, and related metastatic sites”; LJ Romrell, KI Bland; *The Breast, Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*, Vol. I, 4th edition, eds: KI Bland ve EM Copeland; Saunders Elsevier 2009’dan modifiye edilmiştir.
120. Copeland EM III, Bland KI: *The breast*. In Sabiston DC Jr [ed]; *Essentials of surgery*, Philadelphia, WB Saunders, 1987.