

# OBSTETRİK / OBSTETRICS

## Gebelik Dönemlerinde Sigara İçiminin Plasental Bariyer Üzerine Etkisi\*

THE EFFECTS OF CIGARETTE SMOKING ON PLACENTAL BARRIER

Prof.Dr.Ramazan DEMİR\*\*, Prof.Dr.Mehmet KAYA\*\*\*,  
Prof.Dr.Mine ÜNER\*\*, Prof.Dr.Türkan ERBENGİ\*\*\*\*

\*\* Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANTALYA

\*\*\* Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, ADANA

\*\*\*\*İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, İSTANBUL

### ÖZET

Gebelik döneminde sigara içmenin insan plasentası üzerine etkisini ışık ve elektron mikroskopu düzeyinde, toplam 231 denekte (171 sigara içen, 60 içmeyen), araştırılan çalışmamızın sonuçlarına göre:

a) Sigara içen deneklerin %43.8'inin 5-9 sigara/gün; %31.6'sının 10-14 sigara/gün; %18.7'sinin 15-19 sigara/gün; %5.8'inin de 20+1 gün içlikleri,

b) Gebelik döneminde en çok sigaranın 20-29 yaşları arasında olan kadınlarca içildiği; bu miktarın 5-14 sigara/gün olduğu,

c) Sigaranın plasental bariyerde ileri derecede harapıyeye, bölgesel nekroza sebep okluğu, bununda plasental ayrılmaya neden olabileceği,

d) Plasental bariyerin bozulmasının anne-bebek arasında hertürlü geçişimi zorlaştırdığı, dolayısıyla düşük ağırlıklı bebek ve plasenta oluşmasına sebep olabileceği sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Plasental bariyer. Sigara içimi. Gebelik. Ultrastrüktür. İnsan plasentası

T Klin Jinekoloj Obst 1991, 1:30-36

Geliş Tarihi: 20.3.1991

Kabul Tarihi: 11.5.1991

Yazışma Adresi: Prof.Dr.Ramazan DEMİR  
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Histoloji-Fizyoloji BD  
07059-Topçular, ANTALYA

\*Bu çalışma TÜBİTAK (Ankara) tarafından kısmen desteklenmiştir.

### SUMMARY

The results of our research project to study the effects of smoking on the human placenta with the aid of light and electron microscope among 231 pregnant (171 smokers, 60 nonsmokers) can be summarized as follows:

a) Daily cigarette consume among pregnant in our study groups were 5-9 (43.8%), 10-14 (31.6%), 15-19 (18.7%) and more than 20 (5.8%),

b) Heavy smokers (5-14 cigarette per day) were most frequent among pregnant who were 20 through 29 years old,

c) The deleterious effect of the cigarette smoking on the placental barrier were heavy tissue damage and focal necrosis,

d) As a result of impairment of placental barrier, the transport between mother and fetus were hampered. This was the reason for low weight fetus and placenta.

**Key Words:** Placental barrier, Cigarette smoking, Pregnancy, Ultrastructure. Human placenta

Anatolian J Gynecol Obst 1991, 1:30-36

Gebelikten önce ve gebelik süresince sigara içmenin klinik etkileri üzerinde birçok araştırma vardır. İçilen sigara miktarı ile perinatal mortalite ve küçük bebek ölümü (1,2), düşük ağırlıklı fötüs oluşumu arasında yakın ilişkiler kurulmuştur (3-5). Gebelik dönemlerinde sigara içen kadınlarda perinatal mortalite ve fötal komplikasyonların

Tablo 1. Deneklerin Trimesterlere Göre Dağılımı

|                | Sigara İçmeyen | Sigara İçen    |                  |                  |                | Toplam |
|----------------|----------------|----------------|------------------|------------------|----------------|--------|
|                |                | 5-9 s/g<br>(n) | 10-14 s/g<br>(n) | 15-19 s/g<br>(n) | 20+ s/g<br>(n) |        |
| I. Trimester   | 20             | 37             | 24               | 15               | 4              | 100    |
| II. Trimester  | 20             | 23             | 18               | 10               | 3              | 74     |
| III. Trimester | 20             | 15             | 12               | 7                | 3              | 57     |
| Toplam         | 60             | 75             | 54               | 32               | 10             | 231    |

meydana gelmesinde, plasental harabiyet önemli bir faktördür (6). Tütünde bulunan bazı bileşiklerin ulcus damarlarında yaptıkları vazokonstriktör etki nedeniyle, intervillöz alana (IVA) gelen kan miktarını azaltır ve bunun sonucunda fülüste sürekli ve kalıcı defektler oluşur (7). Sigaranın plasenta ince

yapısına etkisini inceleyen çalışmalar da sınırlıdır (3,6,8,9).

Sunulan çalışmamızda, gebeliğin 4. haftasından terme kadar olan farklı gebelik dönemlerinde, sigaranın plasental bariyer üzerine etkisi ışık ve elektron mikroskopu düzeyinde araştırıldı. Ullrastrüklürel değişiklikler düşük ağırlıklı plasenta-bebek oluşumu ilişkisi histofonksiyonel açıdan tartışıldı.

## MATERYAL VE METOD

Gebeliğin her bir trimesterinde 20'şer kontrol olmak üzere 60 sigara içmeyen ve toplam 171 sigara içen gebe kadın plasentasını incelendi. Placenta örnekleri, sigara içim miktarına ve trimestere göre altı gruba ayrıldılar (Tablo 1).

Doku örnekleri, ışık ve elektron mikroskopu incelemeleri için taze olarak takibe alındılar ve rutin işlemler uygulandı.

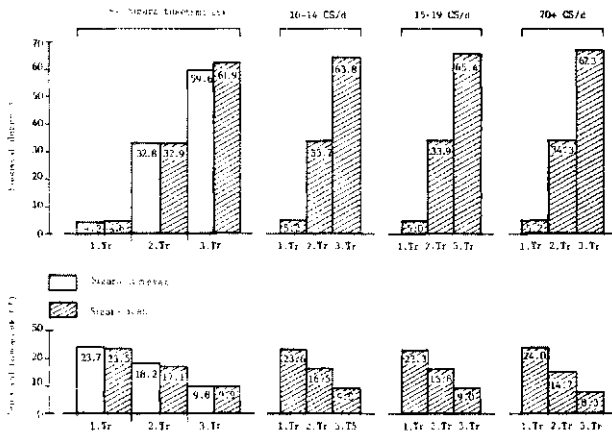
Işık mikroskopu değerlendirmeleri için herbir örnekte, 100 adet terminal villus kesitinde sinsisyal düğüm, sinsisyal filiz, vaskulosinsisyal membran, Langhans (sitotrofoblast) ve Hofbauer hücreleri, damarsız villus ve intervillöz aralıkla (IVA) hücre adacıkları sayıldı.

## SONUÇLAR

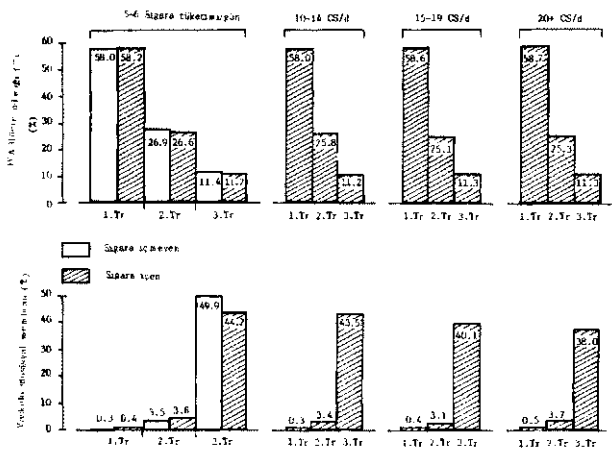
### I — Işık Mikroskopisi Sonuçları

Gebelik süresince sigara içen ve içmeyen her denek plasentasında belirlenen parametrelerin değerleri, trimesterlere göre karşılaştırıldı. Bu parametrelerin gebelik yaşı ve içilen günlük sigara miktarına göre değişimleri Şekil 1,2,3 ve 4Tc ayrı ayrı göslerildiler.

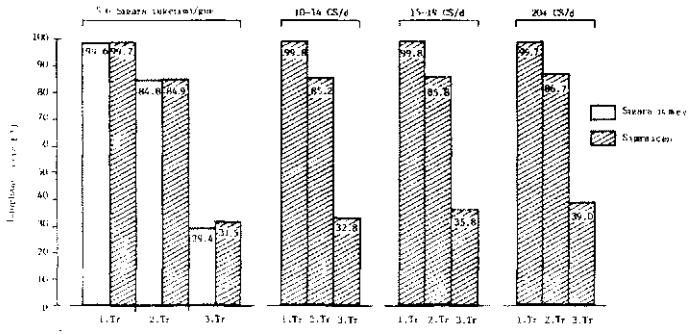
Tablo 2'de görüldüğü gibi ençok sigara içilen yaş grupları 20-24, 25-29 ve 30-34 yaşları arasındaki gruplardır. Diğer yandan sigara içen lüm deneklerin



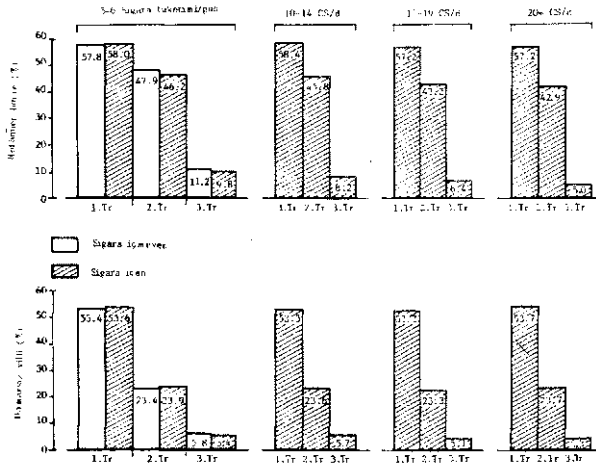
Şekil 1. Sinsisyal düğüm ve filizlerin gebelik yaşı (Tr) ve günlük sigara içim miktarına (s/g) göre dağılımı



Şekil 2. Intervillöz aralıkla hücre adacıkları ve vaskulosinsisyal membranların gebelik yaşı (Tr) ve günlük sigara içim miktarına (s/g) göre dağılımı.



Şekil 3. Sitolroblast'ın gebelik yaşı (Tr) ve günlük sigara içim miktarına (s/g) göre dağılımı.



Şekil 4. Hofbauer hücreleri ve damarsız villüsuar'ın gebelik yaşı (Tr) ve günlük sigara içim miktarına (s/g) göre dağılımı.

%43.9'u 5-9 sig/gün, %18.7'si 15-19 sig/gün, %5.8'i de 20+ sig/gün olarak belirlenmiştir. Bu duruma göre gebelik dönemlerinde en fazla sigarayı 20-29 yaş grupları arasındaki denekler (n = 109; %63.7) içmektedir. Gene gebelik süreleri içinde en çok

sigara miktarı 5-14 sig/gün sınırları arasında (n = 129; %75.4) görülmektedir.

Gebeliğin III. trimesterinde olan 57 sigara içen denegin bebek ve plasenta ağırlıkları aynı dönemin kontrolleri ile kıyaslandı (Tablo 3). Kontrol grubunun bebek ağırlığı ortalaması değeri  $3526 \pm 368$  gr.dan, toplam sigara içen deneklerde  $3227 \pm 168$  gr. a düştüğü ve bu 299 gramlık azalışın anlamlı olduğu ( $P < 0.01$ ) belirlendi. Aynı grupların plasenta ağırlık ortalamaları arasındaki fark da ( $532 \pm 26$ ;  $515 \pm 20$ ) anlamlıdır ( $P < 0.02$ ). Bebek ağırlıkları ortalamasına ait en belirgin ve en az farkın, kontrol grubu ile 15-19 s/g ve 10-14 s/g denek grupları arasında görüldüğü ve her iki durumda da azalışın anlamlı olduğu ( $P < 0.01$  ve  $P > 0.02$ ), plasenta ağırlıkları ortalamasına ait en çok ve en az farkın kontrol grubuyla 20+ s/g ve 5-9 denek grupları arasında olduğu belirlendi ( $P < 0.01$  ve  $P > 0.05$ ).

## II. Elektron Mikroskobu Sonuçları

**Sigara içenler: Trofoblast tabaka:** Genel olarak sinsisyum serbest yüzeyi, sigara içmeyenlere benzer; değişik boyut ve şekillerde olan mikrovilluslarla kaplıydı. Ancak, sinsiyotroblastik yüzeyde bölgesel harabiyet vardı ve sinsisyum yüzeyine düzensiz bir görünüm kazandırıyordu (Şekil 5,6,7). Kopuk ve dejenere mikrovillus grupları içeren harap sinsisyum parçaları IVA içine dökülme eğilimi göstermekte idi ve bu harabiyet sigara içim miktarına bağlı olarak artıyordu (Şekil 8). Gebelik yaşma ve içilen sigara miktarına bağlı olarak piknotik nukleusların sayısında artış, "izofom" kesecikler halinde sitoplazmayı kaplamış (Şekil 1-7) ve hafif yoğunlukta materyal içeriğiyle şişmiş endoplazmik retikulumu, trofoblastın diğer belirgin özellikleri idi (Şekil 5-9).

Tablo 2. Sigara İçen Deneklerin Yaşlarına Göre İçtikleri Sigara/Gün Dağılımı

| Denek yaşı    | İçilen Sigara/gün ve Denek Sayısı |                      |                      |                     | Toplam     |
|---------------|-----------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------|------------|
|               | 5-9                               | 10-14                | 15-19                | 20 +                |            |
| 15-19         | 9 (%90,0)                         | 1 (%10,0)            | -                    | -                   | 10         |
| 20-24         | 26 (%51,0)                        | 13 (%25,5)           | 10 (%19,6)           | 2 (%3,9)            | 51         |
| 25-29         | 24 (%41,4)                        | 18 (%31,0)           | 12 (%20,7)           | 4 (%6,9)            | 58         |
| 30-34         | 15 (%34,9)                        | 19 (%44,2)           | 8 (%18,6)            | 1 (%2,3)            | 43         |
| 35-39         | 1 (%16,7)                         | 2 (%33,3)            | 2 (%33,3)            | 1 (%16,7)           | 6          |
| 40 +          |                                   | 1 (%33,3)            |                      | 2 (%66,6)           | 3          |
| <b>Toplam</b> | <b>75</b><br>(%43,9)              | <b>54</b><br>(%31,6) | <b>32</b><br>(%18,7) | <b>10</b><br>(%5,8) | <b>171</b> |

**Tablo 3. Üçüncü Trimesterde Sigara İçen ve İçmeyen Deneklerin Bebek ve Plasenta Ağırlıklarının Karşılaştırılması (10)**

| Gruplar                           | Bebek ağır. ort. (gr) | Plasenta! ağır. ort. (gr) |
|-----------------------------------|-----------------------|---------------------------|
| Kontrol (n = 20)                  | 3526 + 368            | 532 + 26                  |
| Sigara içen toplam denek (n = 37) | 3227 + 168            | 515 + 20SD ±              |
|                                   | P<0.01                | P<0.02                    |
| 5-9 s/g (n = 15)                  | 3243 + 208            | 517 + 22                  |
|                                   | P<0.01                | P < 0.05 (önemsiz)        |
| 10-14 s/g (n = 12)                | 3254 + 208            | 515 + 20                  |
|                                   | P<0.02                | P<0.05                    |
| 15-19 s/g (n = 7)                 | 3165 + 147            | 511 + 22                  |
|                                   | P<0.01                | P<0.05                    |
| 20 + s/g (n = 3)                  | 3183 + 76             | 511 + 7                   |
|                                   | P<0.01                | P<0.01                    |

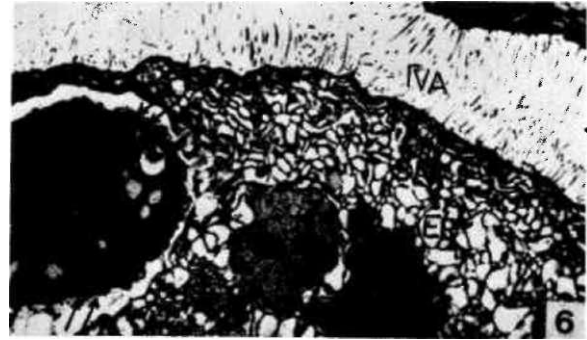
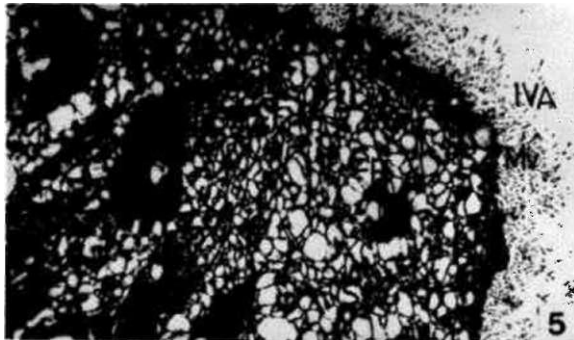
Sinsisyotrofoblastın hemen altında tek sıralı hücre tabakasını oluşturan bol miktarda glikojen yağınlarını içeren normal görünümlü ve ökromatik nükleuslu sitotrofoblast hücreler belirgindi (Şekil 10,11). Miadında olan bazı örneklerde aynı alanda birkaç stotrofoblast hücreye rastlamak mümkündür.

Trofoblastik bazal lamına; villus stroması: Bazal lamina, sigara içim miktarına bağlı olarak ileri bir kalınlaşma gösterdi (Şekil 11).

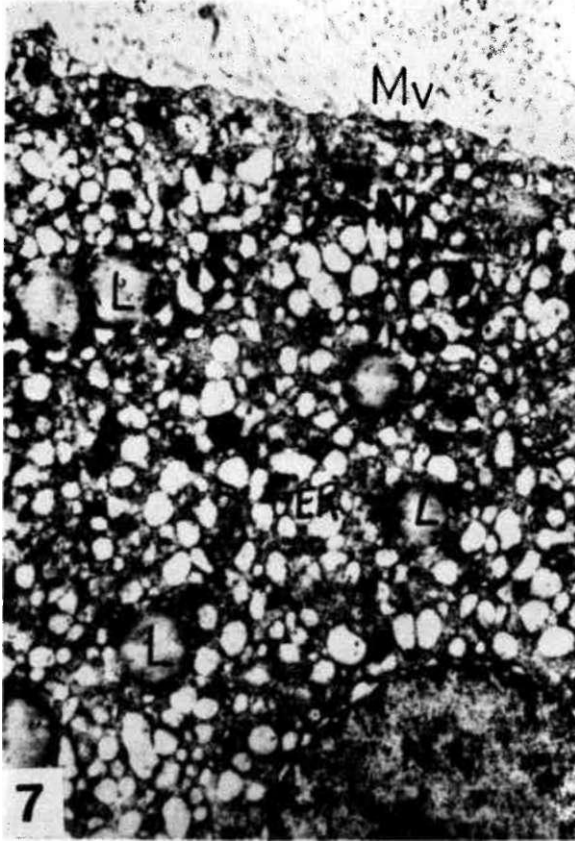
Fötal damarlar: Kontrollere kıyasla sigara içen deneklerin villuslarında damar sayısı az bulundu. Lümeninde daralma, endotel yüzeyinde lümeneye doğru irili-ufaklı sitoplazmik uzantılar ve bombeler dikkat çekti. Endotel bazal lamınası, sigara içim miktarı yüksek olan gebelerde son derece kalınlaşmıştı. Bazı örneklerde damar bazal lamınasıyla trofoblastik bazal lamina birleşmişti (Şekil 12).

## TARTIŞMA

Full-term insan plasentalarında vaskulosinsisyal membran, sitotrofoblastik hücre popülasyonu ve sinsisyal düğümlerin oluş insidansını inceleyen araştırmalar (6-9), vaskulosinsisyal membranların sayısında bir azalma, sitotrofoblast hücre sayısında bir artış, sinsisyal düğümlerde ise bir değişimin olmadığını (6), Spira ve arkadaşları (8) ise, sinsisyal düğümlerin içilen sigara miktarıyla arttığını bildirdiler. Şekil 1'de görüldüğü üzere sinsisyal düğümlerin miktarı, gebelik yaşı ve içilen sigara miktarına bağlı olarak artmaktadır. Bu artış, doğal bir sonuçtur. Çünkü yaşlanan villus yüzey alanları bir araya birikir ve yaşlanmaya karşı yeni önlemleri alması (12-14) kaçınılmazdır. Bu durum, plasental villi ve sinsisyumun histofonksiyonel dinamiklerinin bir sonucudur (15-20). Kaldı ki sigara ile artan harabiyet, haliyle yapıların sayısında bir artışın olmasını da zorlayacaktır. Bu verilerimiz, Spira ve arkadaşları tarafından (8) bildirilen bulgularla



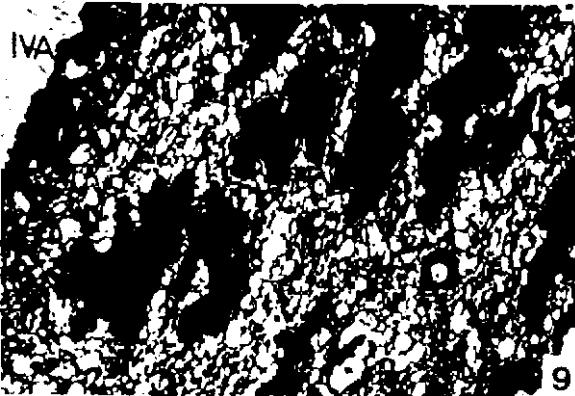
Ş\*ekil 5,6. Sinsisyotrofoblast (SN) tabakasının mikrovillu (Mv), serbest yüzeyi ile şişme gösteren endoplazma retikulumu (ER), heterokromatik nükleus (N) ve izole nekrotik alanı (çift oklarla) gözleniyor. 6 haftalık gebelik, 15 + sigara/gün 5:X5.000; 6:X6.300.



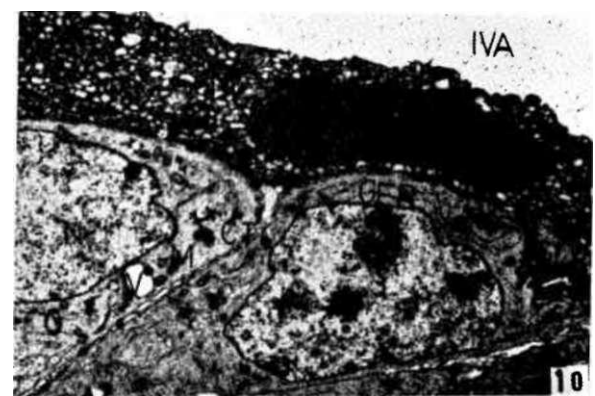
Şekil 7. Sinsisyal (SN) yüzeyde azalmış mikrovilli (Mv), izoform karakterde endoplazma retikulumu (ER) bol miktarda lipid damlaları (L) dikkat çekmektedir. 4 haftalık gebelik. 20 + sigara/gün X8.000.



Şekil 8. Parçalanmış intervillo/ aralığa (IVA) dökülen sinsisyum (SN) ve mikrovilli (Mv) muhteviyatı ve düzensiz trofoblastik yüzey gözleniyor. 6 haftalık gebelik. 15 + sigara/gün. X8.100.



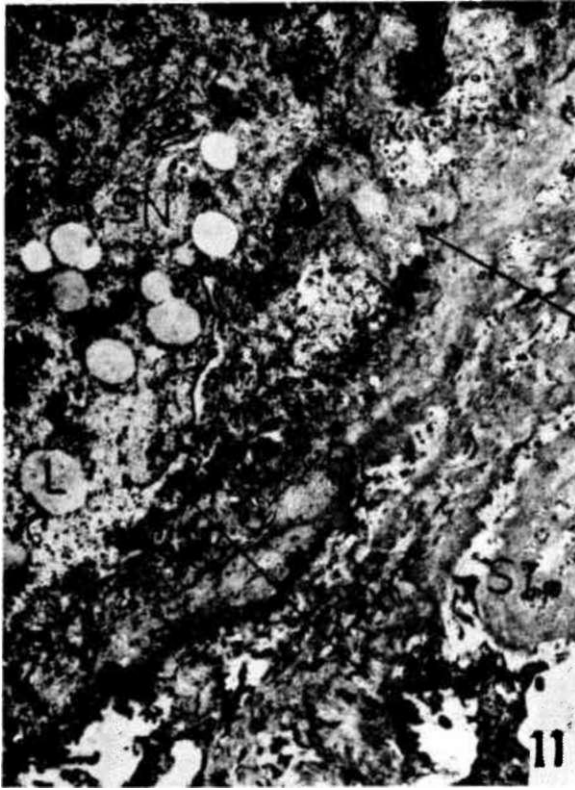
Şekil 9. Çok sayıda düzensiz şekilli heterokromatik nükleusun (N) biriktiği sinsisyal düğüm bölgesinden geçen bir mikrogram. 8 haftalık gebelik. 15 + sigara/gün X6.300



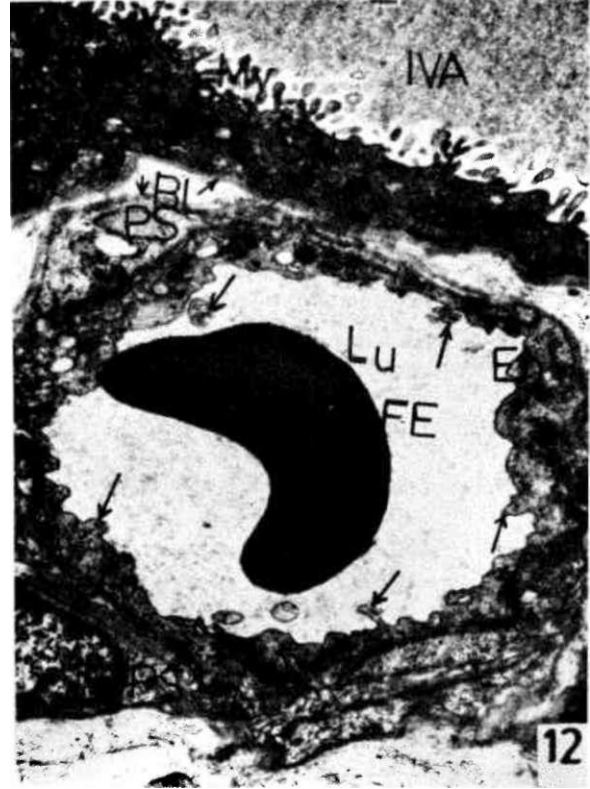
Şekil 10. Az mikrovilli ve dar sinsisyum (SN) tabakası altında sitotrofoblast (CT) hücre tabakası gözleniyor. G = Golgi kompleksi, M = mitokondrion, GER = granüllü endoplazmik retikulumu. GL = glikojen partikül yığınları, V = vakuol. 4 haftalık gebelik, 20 + sigara/gün, X6.300

uyumludur; ancak, Vccn ve Fox'un (6) sonuçlarını desteklememektedir.

Sinsisyal filizlenmelerin daha çok I. trimesterde gözlenmesi, yeni villus oluşumu ile il-



Şekil 11. Lipid (L) damlaları içeren ve diğer hücrel organelleri belirgin olmayan sinsiyotrofoblast (SN) altında çok kalınlaşmış, heterojen görünümlü trofoblastik bazal lamina (BL) ve stroma (ST) elemanları gözleniyor. Term plasenta, 20 + sigara/gün. X8.100.



Şekil 12. Sinsiyum yüzeyine doğru invagine olmuş fetal kapiller (KAP) ve lümene (Lu) doğru sitoplazmik uzantıları (lek okla) gözlenen endotel (I3n). PE = fetal eritrosit, PS = perisit. BL = bazal lamina. Term plasenta, 20 + sigara/gün. X8.100.

gildir. Bu sayısal artış, dallanmakta olan koryonik villus ağacının normal bir büyüme dinamiği olarak kabul edilmelidir.

Vaskulosinsisyal membranlar, gebelik yaşına paralel olarak aralan plasental bariyerin histofonksiyonel modifikasyonlarıdır (11-18). Bu artış, yaşlanan ve sıkı bir yapı kazanan plasenta bariyerine karşı, fötüsün aralan fizyolojik ihtiyaçlarının karşılanması için bir önlem niteliğindedir. Bu alanlarda anne ve fetal kanı birbirine çok yaklaşmışlardır (22). Plasental bariyerde aktif ve pasif geçişimin en yüksek olduğu alanlardır; adeta bir nefro-pnömoid fonksiyon gösterirler (12,14,16).

Langhans (sitotrofoblast) hücreleri, gebeliğin I. trimesterinden sonra giderek azalır ve plasental büyüme sürecinde sinsisyuma kaynaklık ederler (18-23). Sigaranın etkisiyle sinsisyumun sürekli bir yıkım içinde olması, sitotrofoblast hücrelerin aralmasını indüklemiş olabilir. Bu hücrelerin sayısal artışı (16) sinsisyal harabiyetlini kompanse edilme amacıyla açıklanabilir.

İçilen günlük sigara miktarına bağlı olarak bazal laminanın kalınlaştığı belirlendi. Bulgularımız, Asmussen (9) Veen ve Fox (6) tarafından bildirilen verilere de uygunluk göstermektedir. Bazal laminanın sigaradan etkilenerek kalınlaşması, plasental bariyerden fetal ihtiyaçların yerince karşılanamayacağını, dolayısıyla düşük ağırlıklı bebek oluşumunu teşvik edeceğini göstermektedir. Nitelikli günde 20 ve daha fazla sigara içen miadında olan doğumların bebek ve plasental ağırlıkları daha düşük bulunmuştur (10,11).

#### TEŞEKKÜR

Bu araştırmayı kısmen destekleyen TÜBİTAK'a materyal temininde büyük yardımlarını gördüğümüz başta Opr.Dr.Mesut YİNAÇ (antalya), Prof.Dr.Nihat ARIDOĞAN ve Prof.Dr.İsmet KÖKER'e (Adana), makalenin daktilo edilmesinde emeği geçen Tek.UğırÇELİK'e teşekkür ederiz.

## KAYNAKLAR

1. Hass JH.de: Parental smoking. Its effects on fetus and child health. Eur J Obstet Gynecol Report Biol 1975, 5/5:283-96.
2. Pirani BB and MacGillivray I: Smoking during pregnancy: Its effect on maternal metabolism and fetoplacental function. Obstet Gynecol 1978,52:275-63.
3. Neaye RL: Effects of maternal cigarette smoking on the fetus and placenta. Br J Obstet Gynecol 1978, 85:732-7.
4. Velde WJ, Van de and Treffers PE: Smoking in pregnancy. The influence on percentile birth weight, mean birth weight, placental weight, menstrual age, perinatal mortality and maternal diastolic blood pressure. Gynecol Obstet Invest 1985,19:57-63.
5. Verma RC, Chansorija M and Kaul NK: Effects of tobacco chewing by mothers on fetal outcome. Ind Pediatrics 1983, 20:105-11.
6. Veen, Vander F and Fox H: The effects of cigarette smoking on the human placenta a light and electron microscopic study. Placenta 1982,3:243-56.
7. Andersen KV and Herman N: Placenta flow reduction in pregnant smokers. Acta Obstet Gynecol Scand 1984, 63:707-9.
8. Spira a, Phillippe E, Spira N, et al: Smoking during pregnancy and placental pathology. Biomed 1977,27:266-70.
9. Asmussen I: Ultrastructure of the villi and fetal capillaries in placentas from smoking and nonsmoking mothers. Br J Obstet Gynecol 1980,87:23945.
10. Demir R, Kaya M, Üner M: İnsan plasentası üzerinde sigaranın etkilerinin ultrastrüktürel olarak araştırılması. Doğa Dergisi 1990,14 (1):20-42.
11. Demir R, Üner M, Erben T, Kaya M: Ultrastructural investigation of the effects of cigarette smoking on the human placenta. J Obstet Gynecol 1990,10 (4): 289-98.
12. Demir R, Erben T: Normal ve abnormal gebeliklerde insan plasentasının koryon villusları yüzeyi üzerine tarayıcı elektron mikroskobu gözlemleri. T.Klinikleri Tıp Bil Araştırma Derg 1983, Cilt 1: 7-12.
13. Demir R: Scanning electron microscopic observations on the surfaces of chorionic villi of young and mature placentas. Acta anat 1979,105: 226-32.
14. Demir R: İnsan plasentasında koryon villuslarının stroması, üzerinde ışık ve elektron mikroskobu incelemeleri. Doçentlik tezi, İstanbul Tıp Fakültesi 1982.
15. Demir R, Erben T: The vascularization of the chorionic villi in human placenta. Eight European Congress on Electron Microscopy Abstract volum 3 Hungary, Budapest august 1984,13-18.
16. Demir R, Erben T The vasculogenesis of human placental villi through pregnancy: an ultrastructural study. Acta Anat 1987,130 (1):24.
17. Demir R, Kaupman P, Castellucci M, Erben T, Katowiski A: Fetal vasculogenesis in human placental villi. Acta anat 1989,136:190-203.
18. Demir R: Ultrastructure of the epithelium of the chorionic villi of the human placenta. Acta Anat 1980,106:18-29.
19. Demir R, Erben T: Some new Finding about Hofbauer cells in the chorionic villi of the human placenta. Acta nat 1984,119:18-26.
20. Demir R, Erben T: architecture of the chorionic villi core in human placenta. Acta anat 1984,120 (1-2):19-20.
21. Demir R, Erben T: The possible functions of Hofbauer cells. Acta Anat 1987,130 (1):24.
22. Kaufmann P, Bruus U, Leiser R, et al: The fetal vascularisation of term human placenta villi. II. Intermediate and terminal villi. Anat Embryol 1985,173:203-214.
23. Kaufmann P: Development and differentiation of the human placental villous tree. Bibl Anat 1982,22:29-39.