

Kronik Alkolik Sıçanlarda Maternal Alkol Tüketiminin Plasenta Yapısı ve Gelişimi Üzerine Etkisinin Histolojik Yönden İncelenmesi

Mine BALIKÇIER* Nesrin ÖZFİLİZ* Hatice ERDOST** Ahmet ARSLAN***

Geliş Tarihi: 21.04.2000

Özet: Çalışmada, gebelik öncesinde ve gebelik süresince kronik olarak etanol alan ergin Wistar Albino ırkı sıçanların plasentalarında ortaya çıkan histolojik ve histometrik değişiklikler incelendi. 12, 18 ve 21 günlük alkol grubu plasenta kesitlerinde kontrol ve eş besleme gruplarından farklı olarak labirent katmanında; maternal damarların geniş ve eritrositlerle dolu oldukları, bazal katmanda; glikojen hücrelerinin kistik oluşumlar tarzında arttığı ve trofoblastlarda vakuolizasyon görüldüğü ve dev hücre miktarında artış olduğu saptandı. Maternal alkol tüketimine bağlı olarak etanol alan sıçanlarda plasenta ağırlıklarının arttığı belirlendi. 12. günde labirent ve bazal katmanlar etanol grubunda diğer iki gruba oranla kalın, desidua bazalis ise ince bulundu. 18. ve 21. günlerde labirent ve bazal katman kalınlık değerleri her üç grupta da birbirine yakın, desidua bazalis ise alkol grubunda diğer gruplara oranla kalın bulundu. Sıçanlarda kronik maternal alkol tüketiminin plasenta yapısı ve gelişimini bozduğu ve plasental metabolizmayı olumsuz etkilediği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Kronik alkolizm, Plasenta, Sıçan

Histological investigation on the effects of maternal alcohol consumption on the structure and development of the placenta in chronic alcoholic rats

Summary: In this study, histological and histometrical changes in the placentas' of Wistar Albino rats which were chronically exposed to ethanol before and throughout gestation were investigated. Sections of the placentas of ethanol threated rats collected on the 12th, 18th and 21th days of pregnancy differed from the control and pair-fed groups with widened maternal blood channels filled with more blood corpuscles in the labyrinth zone. In the basal zone glycogen cells were increased as large ccysts, vacuolisation was visible in the throfoblastic cells and the number of giant cells was increased. Placental weight was increased in ethanol threated rats. The labyrinth and basal zones of the ethanol threated group were thicker but desidua basalis was thinner than either groups on the 12th day. On the 18th and 21st days the labyrinth and basal zones of the ethanol threated group were nearly same in size whereas desidua basalis was thinner than either groups. It is concluded that chronic alcohol consumption in rats result with the destruction of placental structure and development and affect the placental metabolism negatively.

Key Words: Chronic alcoholism, Placenta, Rat

Giriş

Plasenta, memeli hayvanlarda gebelik süresince var olan, anne ile yavrunun ortaklaşa oluşturdukları bir organdır. Metabolizma, gaz alışverişi (O₂, CO₂), çeşitli maddeler için depo, anti-kor geçişi ve endokrin salgı gibi fonksiyonlara

sahiptir. Özellikle erken gebelik dönemlerinde glikojen, kolesterol ve yağ asitlerini sentezler. Yavru için zararlı eksojen ve endojen maddelerin tümü plasenta ile uzaklaştırılır¹.

Canlı türlerinin, nesillerinin devamında çok önemli bir organ olan plasentanın çevre koşullarından, beslenmeden, ilaçlardan ve maternal alkol

* Doç. Dr.; U.Ü. Veteriner Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, Bursa-Türkiye

** Yard. Doç. Dr.; U.Ü. Veteriner Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, Bursa-Türkiye

***Dr.; Veteriner Hekim

tüketiminden ne kadar etkilendiği çok önemli bir sorundur. Gebelik esnasında kronik olarak alkol tüketen annelerin yeni doğan bebeklerinde bir takım anomalilerin görülmesi ilk kez 1968 yılında Lemoine ve ark.² tarafından bildirilmiştir. Jones ve ark.³ ise, 1973 yılında yaptıkları bir çalışmada bu anomalileri fetal alkol sendromu (FAS) olarak adlandırmışlar ve birtakım bozuklukların oluştuğunu ortaya koymuşlardır. Bu bozuklukların etyolojisi tam olarak anlaşılmamış olmasına karşın, bunda etanolün ya da metabolitlerinin doğrudan fototoksik etkisinin olduğuna dair kanıtlar vardır⁴⁻⁷. Ayrıca fötüsün intrauterin gelişmesi için gerekli olan besin maddelerinin transportunda rolü büyük olan plasenta için etanol ya da metabolitlerinin toksik olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur⁸. Etanolün plasentadan serbestçe geçtiği, bununla birlikte deney hayvanlarından alınan bazı verilerde toksik asetaldehite karşı plasenta bariyerinin mevcut olduğu bildirilmektedir^{9,10}. Anderrson ve ark.¹¹ etanol ya da asetaldehitin hiçbir şekilde plasentada okside olmadığını ve plasentanın fötüsü bu ajanların zararlı etkilerinden koruyamadığını bildirmişlerdir. İnsan ve deney hayvanlarında gebelik öncesi ve esnasında yoğun alkol tüketiminin fötüslerde büyümede gerilemeye ve gelişme ile ilgili birçok bozukluğa yol açtığı bilinmektedir¹²⁻²¹.

Alkol alan sıçanlarda plasentanın kontrol gruplarına göre daha ağır, buna karşılık fötüslerin daha küçük olduğu²²⁻²⁴, plasenta büyüklüğündeki artışın çok kesin olmamakla birlikte plasentaya az besin gitmesine bağlı olarak plasentanın bunu kompanse etmeye çalışmasından olabileceği düşünülmektedir²³. Fötüslerin küçük olması konusunda da anneden yavruya glikoz ve aminoasitlerin az gitmesinin etkisi olabileceğine dair bazı görüşler vardır²⁵⁻²⁷. Bunun yanında plasenta kuru ağırlığının arttığına²² ve plasentadaki büyümenin hipertrofidan çok hiperplazi yönünde olduğuna dair bulgular mevcuttur²³.

Bu çalışmada gebelik süresince alkol alan sıçanların plasentalarında bu süre içinde ortaya çıkan yapısal değişikliklerin histolojik ve histometrik açıdan incelenmesi amaçlandı.

Materyal ve Metod

Çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Merkezi'nden elde edilen 8-11 aylık yaşta dişi Wistar Albino sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar, oda ısısı 21-23°C, nem oranı %60-70 ve ışıklandırması 12 saat aydınlık-12 saat

karanlık olarak düzenlenen odalarda, plastik kafesler içinde bakıldılar. Gebelik öncesinde 4 haftalık bir alıştırma periyodu uygulanan, ağırlık ve yaşça eşitlenmiş sıçanlar, 3 ayrı gruba ayrıldı. 1. grup içme suyu ile etanol verilen alkol grubu (n=21), 2. grup etanol yerine kalorik olarak eşitlenmiş şeker (ticari sükröz) ile alkol grubuna eş beslenecek kontrol grubu (n=21) ve 3. grup normal kontrol grubu (n=21). Dört haftalık alıştırma periyodunda, alkol grubu sıçanlara içme suyunda etanol ve pelet sıçan yemi ad libitum verildi. İçme suyundaki etanol oranı 1. hafta %10, 2. hafta %15, 3. hafta %20 ve 4. hafta %25 olarak ayarlandı. İçme sularına katılan alkol %25 yoğunlukta deney sonuna kadar devam ettirildi. Eş besleme grubundaki sıçanlara içme suyunda etanol yerine, mililitresindeki kalori miktarı etanolden gelen kaloriye eşitlenmiş ticari sükröz solüsyonu verildi. Bu gruptaki sıçanların sıvı ve yem tüketimleri bir gün önceki alkol grubunun tüketimlerine göre sınırlandı. Normal kontrol grubu sıçanlara pelet sıçan yemi ve şebeke suyu ad libitum verildi. Alıştırma periyodu sonunda, proöstrus ya da östrus evresinin başında olduğu vaginal smearlarla tespit edilen dişilerin yanlarına aynı ırktan sağlıklı erkekler çiftleşmek üzere 12 saat bırakıldılar. Ertesi sabah erkeklerden ayrılan dişilerin gebe ve çiftleşme gününün de gebeliğin 1. günü olduğu kabul edildi.

Gebeliğin 12., 18. ve 21. günlerinde her gruptan 5'er sıçanın karın duvarları eter aneztezisi altında median hat boyunca açıldı, uterusları çıkartıldı ve plasentalar tartıldı. Plasenta ve plasenta oluşumuna katılan uterus duvarı dorso ventral yönde ikiye ayrıldı ve çeşitli amaçlar için %10 tamponlu nötr formalin, %10 formol kalsiyum ve Bouin solüsyonlarında tespit edildi. Bouin tespiti yapılarak hazırlanan bloklardan alınan 5-6µ'luk kesitler Crossmonn'un üçlü boyama tekniği (Triple)²⁸; %10 tamponlu nötr formalin ile tespit edilerek hazırlanan bloklardan alınan 5-6 mikronluk kesitler Alcian Blue (AB)²⁹, Mc Manus'un Periyodik Asit Schiff (PAS) boyama tekniği²⁹, ve Perls'in demir boyama tekniği²⁹, %10 formol kalsiyumda +4°C'de tespit edilen parçalardan kriyostat yardımıyla alınan 10-15µ kalınlığındaki kesitler Oil Red O boyama tekniği³⁰ ile boyandılar. Ayrıca plasenta katmanlarında hidrolitik enzim içeren hücrelerin tespiti için soğuk formalinde tespit edilen parçalardan kriyostat ile alınan kesitlere Gomori'den modifiye edilmiş asit fosfataz için kurşun nitrat metodu³¹ uygulandı. Crossmonn'un üçlü boyama tekniği ile

boyanan kesitlerde plasentayı oluşturan katmanların kalınlıkları mikrometrik oküler vasıtasıyla ölçüldü ve bu katmanlarda yer alan hücre çeşitleri tespit edilerek, mikrometrik yöntemlerle sayımları yapıldı. Elde edilen verilere Kruskal Wallis istatistik yöntemi³² uygulandı.

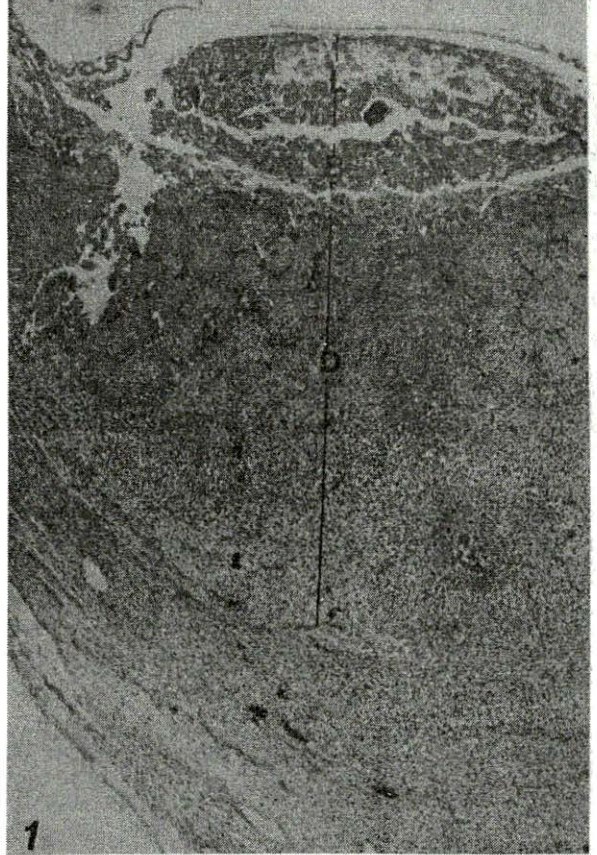
Bulgular

Histolojik Bulgular:

Çalışmada, sıçan plasentasının 3 ana katmandan oluştuğu ve bu katmanların fetal yarımından maternal yarıma doğru sırasıyla; 1- labirent katmanı 2- bazal katman ve 3- desidua bazalis olduğu belirlendi. Desidua bazalisin, alt kısımda uterus bezleri ve miyometriyum ile devam ettiği gözlemlendi.

12. günde plasentalarda kontrol ve eş besleme grupları arasında belirgin bir yapısal farklılık gözlemlenmedi. Labirent ve bazal katmanlarının çok ince, desidua bazalisin ise çok kalın olduğu (Resim 1), ancak etanol alan grupta labirent ve bazal katmanın kalınlıklarının arttığı (Resim 2) ve diğer gruplarda ancak 18. günde izlenen labirent katmanı oluşumuna benzediği gözlemlendi. Kontrol ve eş besleme gruplarında labirent katmanındaki maternal sinusların etrafında birkaç sıradan oluşmuş trofoblastik hücre katmanı (ilk sıra sitotrofoblastlar) ile az sayıda dev hücrelere ve bazal katmanla desidua bazalis arasında birkaç sıra oluşturan iri dev hücrelere rastlanırken, alkol grubu sıçanlarda sitotrofoblastların kaybolduğu, bazofilik sitoplazmalı ve büyük çekirdekli trofoblastik, ayrıca küçük çekirdekli soluk sitoplazmalı trofoblastik hücrelerle, bu hücrelerin arasında çok sayıda ve bazal katmanla desidua bazalis arasında tek sıra halinde çok iri dev hücrelerine (Resim 3) rastlandı. Alkol grubunda maternal sinusların diğer iki gruba göre daha geniş ve eritrositlerle dolu oldukları belirlendi. Kontrol ve eş besleme grubu sıçanlarda bazal katmanı oluşturan ve literatürde glikojen hücreleri olarak adlandırılan hücrelerin ve dev hücrelerinin sitoplazmalarının PAS pozitif reaksiyon verdikleri; etanol alan grupta ise dev hücrelerinin ve glikojen hücrelerinin sitoplazmalarının PAS pozitif materyal içerdikleri ancak reaksiyonun kontrol ve eş besleme gruplarına oranla daha zayıf olduğu ve glikojen hücrelerinin bir araya gelerek kistik oluşumlar meydana getirdikleri gözlemlendi (Resim 4). Kontrol ve eş besleme grubu sıçanlarda bazal

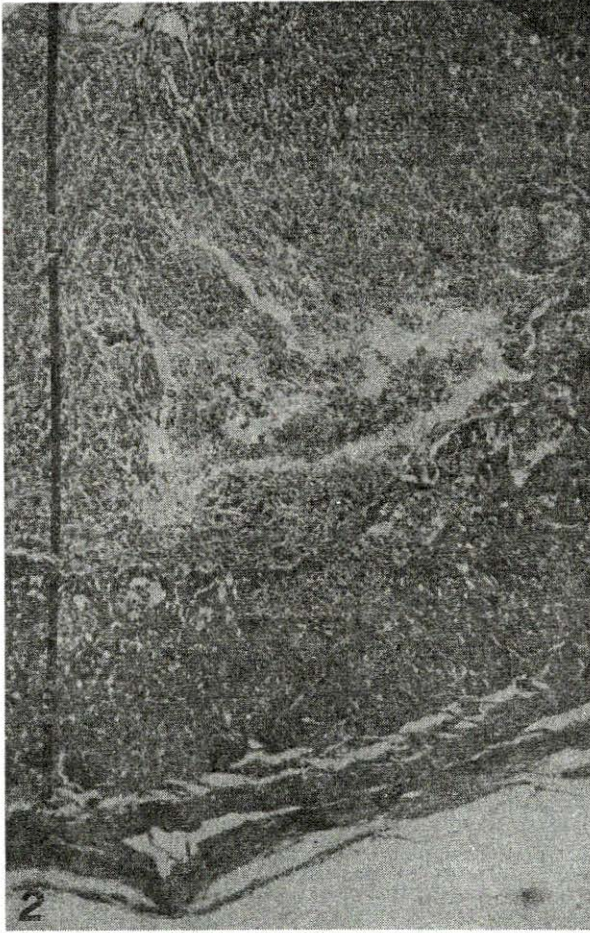
katmanda baskın hücre tipi olan trofoblastların bazılarının sitoplazmalarında çok az sayıda vakuoller bulunurken, alkol grubundaki hemen hemen tüm hücrelerde (spongiyotrofoblastlar) vakuollerin hücrenin tamamını kapladığı saptandı. Alkol grubu sıçanlarda kontrol ve eş besleme gruplarından farklı olarak büyük maternal damarlar içinde lökositlere (Resim 5) rastlandı. Fötal damarların geliştiği, bu damarlar içinde fötal eritrositlerin bulunduğu, ayrıca labirent katmanı içinde bazal katmana komşu alanlarda yer yer doku bütünlüğünün bozulduğu ve bu bölgelerde maternal kan ile fötal kanın karıştığı belirlendi (Resim 2, 6). Oil Red O tekniği ve Alcian blue ile boyanan ayrıca demir boyaması ve asit fosfotaz demonstrasyonu yapılan 12 günlük her 3 grup sıçan plaseenta kesitlerinde hücrelerde reaksiyon gözlemlenmedi.



Resim 1.

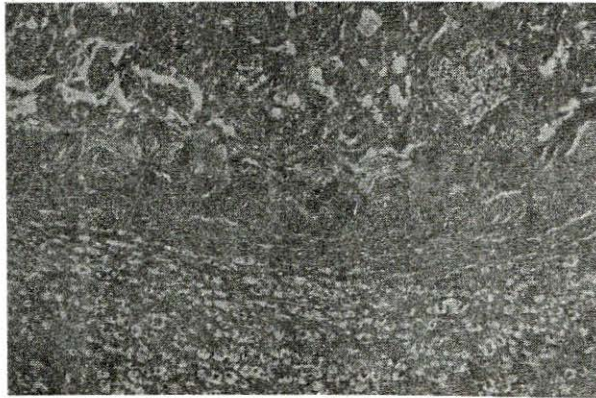
12 günlük kontrol grubu sıçan plasentası, labirent katmanı (L), bazal katman (B) ve desidua bazalis (D), TRIPLE X80.

The labyrinthine zone (L), basal zone (B), and decidua basalis (D) of control placenta on the 12th day, TRIPLE X80.



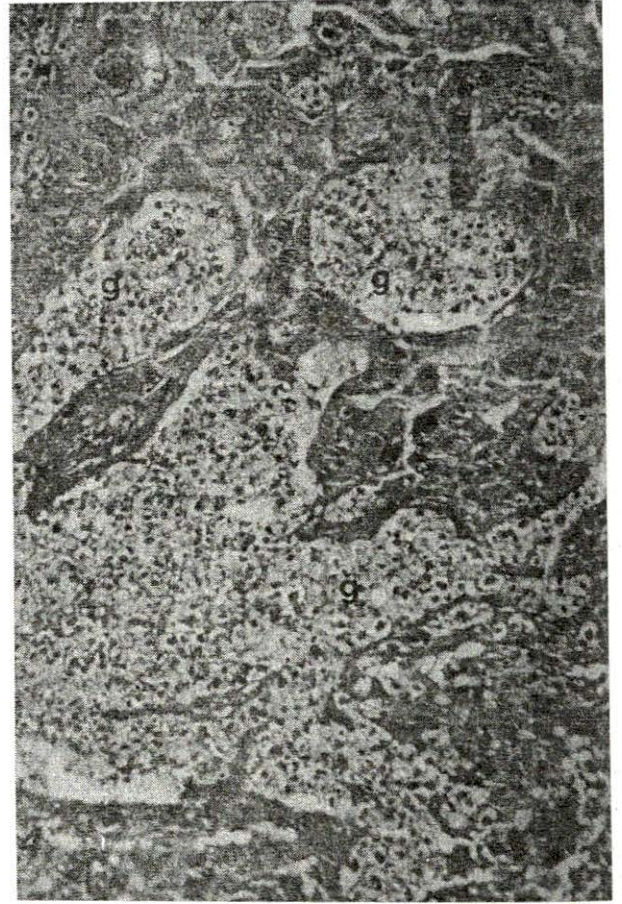
Resim 2.

12 günlük alkol grubu sıçan plasentası, labirent katmanı (L), bazal katman (B), PAS X80.
The labyrinthine zone (L) and basal zone (B) of alcohol-exposed placenta on the 12th day, PAS X80.



Resim 3.

12 günlük alkol grubu sıçan plasentası, bazal katman (B) ve desidua bazalis (D), dev hücreler (G), PAS X200.
The basal zone (B), decidua basalis (D) and giant cells (G) of alcohol-exposed placenta on the 12th day, PAS X200.

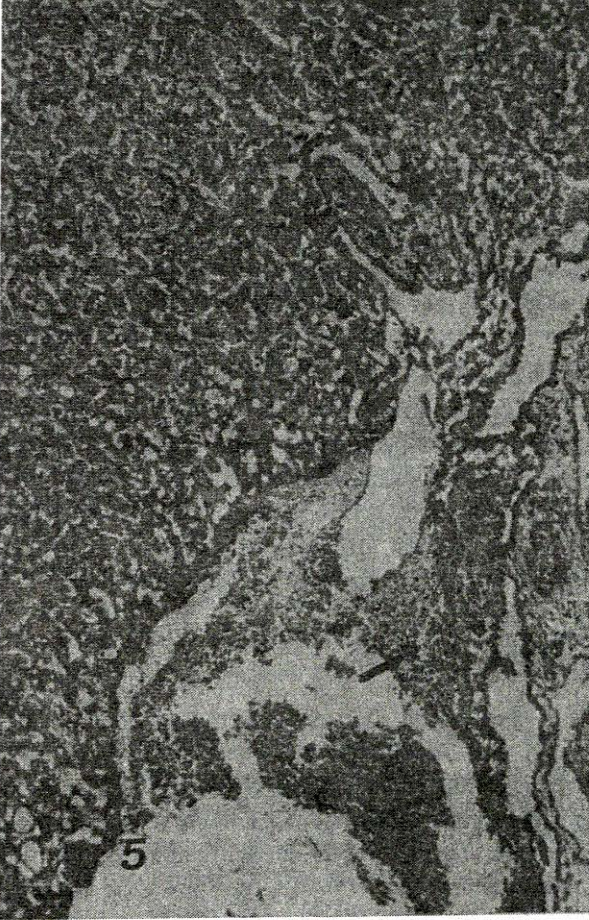


Resim 4.

12 günlük alkol grubu sıçan plasentası, glikojen hücreleri (g), PAS X400.
Glycogen cells (g) of alcohol-exposed placenta on the 12th day, PAS X400.

18. ve 21. günlerde alınan alkol grubu plasenta kesitlerinde de 12 günlük plasenta kesitlerinde gözleendiği gibi labirent katmanındaki maternal damarların geniş ve eritrositlerle dolu olduğu, kontrol ve eş besleme gruplarında daha az sayıda gözlenen glikojen hücrelerinden oluşmuş küçük topluluklara az olarak labirent içinde (Resim 7), daha sık ve büyük kistler tarzında da bazal katmanda rastlandı (Resim 8). Alkol grubunda bazal katmandaki trofoblastik hücrelerde vakuolizasyonda artış (Resim 8) ve glikojen hücrelerindeki PAS pozitif reaksiyonda hafifleme gözleendi. 18. ve 21. günlerde bazal katmanla desidua bazalis arasında yer alan dev hücreleri alkol alan gruplarda diğer iki gruba oranla daha büyüktü. Dev hücrelerin sitoplazmalarında her üç grupta da asit fosfataz pozitif reaksiyon izlendi. Kontrol ve eş besleme gruplarında daha az, alkol grubunda diğer iki gruba oranla daha fazla olmak üzere labirent katmanı içindeki trofoblastik dev hücrelerde hemoziderin granüllerine rastlandı.

Bazal katmanla desidua bazalis arasındaki dev hücrelerin etrafında ve desidua bazaliste desidual hücreler arasında her üç grupta da eşit miktarda yağ hücresi toplulukları gözlemlendi.



Resim 5.

12 günlük alkol grubu sıçan plasentası, labirent katmanı, maternal damarlarda lökositler (ok), PAS X200.

Leucocytes (arrow) in the maternal vessels of the labyrinthine zone of alcohol-exposed placenta on the 12th day, PAS X200.

Histometrik Bulgular:

Maternal alkol tüketimine bağlı olarak etanol alan sıçanlarda plasenta ağırlıklarının arttığı belirlendi. 12. günde gruplar arasında istatistiksel önem saptanamazken, 18. ve 21. günlerde etanol grubu ile diğer iki grup arasında plasenta ağırlığı yönünden istatistiksel önem gözlemlendi (Tablo I).

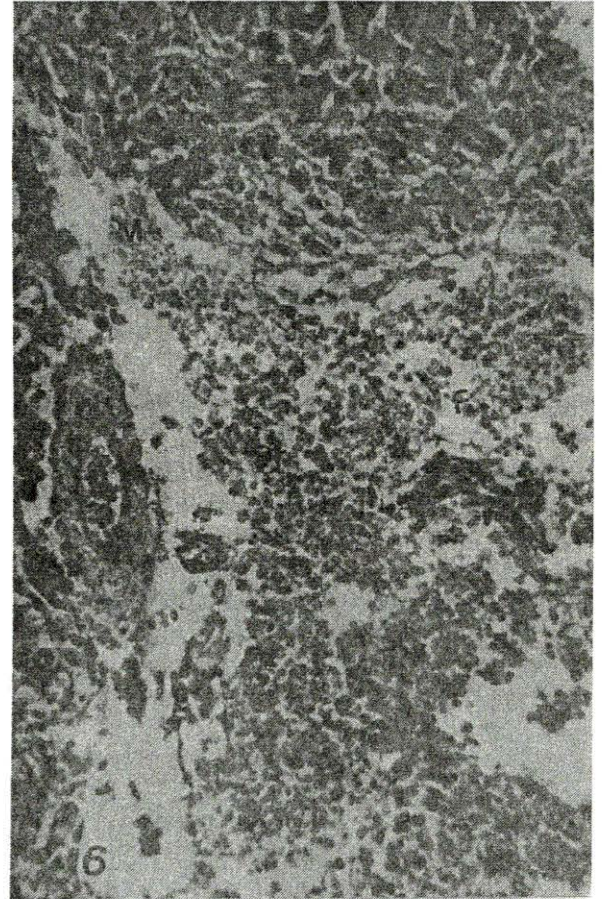
12. günde labirent katmanı ve bazal katman etanol grubunda diğer iki gruba oranla daha kalın bulunmuş ve etanol grubu ile diğer iki grup arasında her iki katman açısından istatistiksel önem gözlemlenmiştir. Desidua bazalis ise etanol grubunda diğer iki gruba oranla ince bulunmuş ve etanol ile

kontrol grubu arasında istatistiksel önem gözlemlenmiştir (Tablo II).

Tablo I. Farklı Grup ve Yaşlardaki Sıçanlarda Plasenta ağırlıkları (g)

GRUP	YAŞ	n	Plasenta ağırlığı $\bar{X} \pm S \bar{X}$
KONTROL	12 gün	5	0.1341 \pm 0.0036
EŞ BESLEME	12 gün	5	0.1236 \pm 0.0073
ETANOL	12 gün	5	0.1538 \pm 0.0130
KONTROL	18 gün	5	0.4083 \pm 0.0091 a
EŞ BESLEME	18 gün	5	0.3733 \pm 0.0180 a
ETANOL	18 gün	5	0.4924 \pm 0.0200 b
KONTROL	21 gün	5	0.5502 \pm 0.0190 A
EŞ BESLEME	21 gün	5	0.4990 \pm 0.0180 a
ETANOL	21 gün	5	0.6570 \pm 0.0370 B b

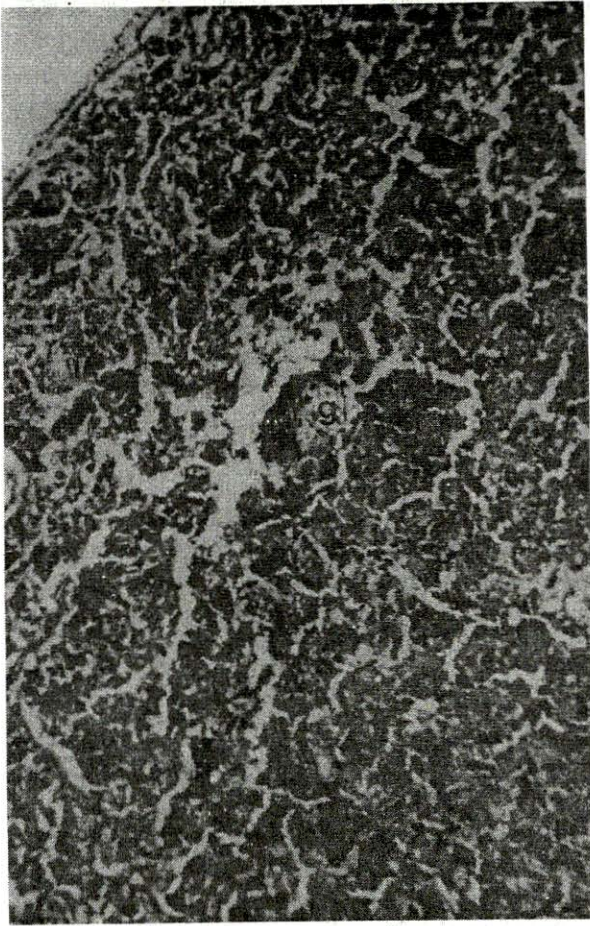
Aynı sütunlarda gruplar içinde farklı harf taşıyan ortalamalar arasındaki farklılık önemlidir a-b (p<0.01), A-B (p<0.05)



Resim 6.

12 günlük alkol grubu sıçan plasentası, labirent katmanı, fetal eritrositler (F), maternal eritrositler (M), PAS X400.

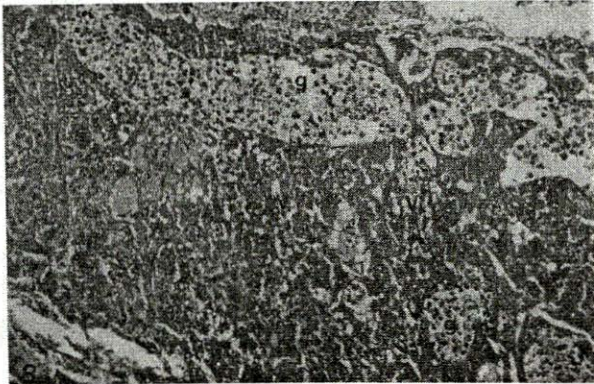
Foetal erythrocytes (F) and maternal erythrocytes (M) in the labyrinthine zone of alcohol-exposed placenta on the 12th day, PAS X400.



Resim 7.

18 günlük alkol grubu sıçan plasentası, labirent katmanı, glikojen hücreleri (g), maternal sinuslar (oklar), TRIPLE X200.

Glycogen cells (g) and maternal sinusoids (arrows) in the labyrinthine zone of alcohol-exposed placenta on the 18th day, TRIPLE X200.



Resim 8.

18 günlük alkol grubu sıçan plasentası, bazal katman, glikojen hücreleri (g), trofoblastik hücrelerde vakuoller (V) PAS X200.

Glycogen cells (g), vacuols in the throphoblastic cells (V) in the basal zone of alcohol-exposed placenta on the 18th day, PAS X200.

18. ve 21. günlerde labirent ve bazal katman kalınlık değerleri her üç grupta da birbirine yakın bulunmuş gruplar arasında istatistiki önem gözlenmemiştir. Yine aynı günlerde desidua bazalis katmanı ise etanol grubunda diğer iki gruba oranla kalın bulunmuş ve etanol grubu ile diğer iki grup arasında istatistiki önem gözlenmiştir (Tablo II).

12. günde kontrol ve eş besleme gruplarında sinsityotrofoblastlar sayılamamış, etanol grubunda labirent katmanı gelişimi daha belirgin olduğu için sinsityotrofoblastlar sayılabilmıştır (Tablo III). 18. ve 21. günlerde ise elde edilen değerler, gruplar arasında istatistiki önem olmadığını göstermiştir (Tablo III).

Bazal katmandaki dev hücre sayısı etanol grubu sıçanlarda diğer iki gruba göre her üç zaman diliminde de daha fazla bulunmuş, 12. günde etanol ile kontrol grubu arasında, 18. ve 21. günlerde de etanol ile diğer iki grup arasında istatistiki önem gözlenmiştir (Tablo III).

Tartışma ve Sonuç

İnsanlarda prenatal dönemde alkolün organizma üzerine etkilerinin saptanabilmesi için araştırmacılara kolaylık sağlamak amacıyla hayvan deneyleri geliştirilmiştir³³. Bu amaçla araştırmacılar farklı hayvan türlerini kullanmışlardır. Özellikle sıçanlar^{7,12,14,20,21-24,27,28,34-36} ve fareler^{4,6,15,19} yaygın olarak kullanılmıştır. Bu çalışmada, etanolün metabolizması ve plasental taşınımı insanlara yapısal benzerliği olan sıçanlarda^{10,37,38} incelenmiştir.

Tablo II. Farklı Grup ve Yaşlardaki Sıçan Plasentasında Labirent, Bazal ve Desidua Bazalis Katmanlarının Kalınlıkları (mm)

GRUP	YAŞ	n	Labirent $\bar{X} \pm S \bar{X}$	Bazal katman $\bar{X} \pm S \bar{X}$	Desidua bazalis $\bar{X} \pm S \bar{X}$
KONTROL	12 gün	5	0.31±0.03a	0.35±0.02a	1.28±0.04a
EŞ BESLEME	12 gün	5	0.31±0.04a	0.36±0.02a	1.27±0.04
ETANOL	12 gün	5	1.57±0.02b	1.10±0.02b	1.0±0.03b
KONTROL	18 gün	5	2.48±0.04	0.95±0.02	0.76±0.02a
EŞ BESLEME	18 gün	5	2.38±0.06	1.00±0.04	0.78±0.04a
ETANOL	18 gün	5	2.35±0.1	0.89±0.03	1.24±0.02b
KONTROL	21 gün	5	2.52±0.04	0.74±0.02	0.97±0.02a
EŞ BESLEME	21 gün	5	2.47±0.06	0.79±0.02	1.00±0.05a
ETANOL	21 gün	5	2.65±0.15	0.86±0.05	1.37±0.06b

Aynı sütunlarda gruplar içinde farklı harf taşıyan ortalamalar arasındaki farklılık önemlidir a-b ($p<0.01$)

Tablo III. Farklı Grup ve Yaşlardaki Siçan Plasentasında Sinsityotrofoblast ve Dev Hücre Sayıları (adet / mm²)

GRUP	YAŞ	n	Sinsityotrofoblast $\bar{X} \pm S \bar{X}$	Dev Hücre $\bar{X} \pm S \bar{X}$
KONTROL	12 gün	5	SAYILAMADI	15.20±1.50a
EŞ BESLEME	12 gün	5	SAYILAMADI	20.00±1.79
ETANOL	12 gün	5	339.20±32.95	64.00±2.83b
KONTROL	18 gün	5	387.20±9.33	56.80±2.94a
EŞ BESLEME	18 gün	5	358.40±8.16	56.80±4.03a
ETANOL	18 gün	5	355.20±20.49	79.20±2.65b
KONTROL	21 gün	5	358.40±21.23	59.20±3.44a
EŞ BESLEME	21 gün	5	336.00±23.73	58.40±3.19a
ETANOL	21 gün	5	406.40±6.40	101.60±1.72b

Aynı sütunlarda gruplar içinde farklı harf taşıyan ortalamalar arasındaki farklılık önemlidir a-b (p<0.01)

Etanol uygulamasının etkileriyle ilgili yayınlanmış farklı sonuçları kıyaslamak oldukça zordur. Bunun nedeni etanol uygulama yöntemleri (doz, süre, veriliş yolu) ile hayvan materyalinin farklılığı ve çoğu çalışmada standart besleme koşullarının sağlanamamasıdır³⁵. Alkolün fetal büyüme ve gelişme üzerine etkilerini incelemek amacıyla birçok hayvan modeliyle çalışılmış ve incelenen her modelde alkolün fetal büyüme üzerine direkt ya da indirekt etkisi olduğu görülmüştür³⁹.

Çalışmada etanol grubu siçanlarda 12., 18. ve 21. günlerde izlenen bazal katmandaki glikojen hücrelerinin dejenerasyonunu takiben ortaya çıkan kistik oluşumlara, Padmanabhan¹⁹ farelerle yaptığı çalışmasında 18. günde rastlamıştır. Bu bulgunun büyük bir ihtimalle alkol ya da metabolitlerinin plasentada birikiminden ortaya çıkan plasenta metabolizmasının bozulmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Kronik etanol uyguladıkları siçanlarla yaptıkları çalışmalarında Eguchi ve ark.²¹ 18., 19. ve 20. günlerde maternal kan damarlarının genişlediğini, kanla dolu olduklarını ve kanın durgunlaştığını, gebeliğin 11. gününden itibaren alkol verdiği farelerle yaptığı çalışmasında Kennedy¹⁸ 18. günde labirent katmanını içindeki maternal damarlarda, etanol ile etkilenmiş siçan plasentalarına çinkonun etkisini araştıran Seyeum³⁶ ise 20. günde bazal-desidual katmanlar ve bazal-labirent katmanları arasındaki damarlarda kanın durgunlaştığını belirtmişlerdir. Bu çalışmada da 12., 18. ve 21. günlerde elde edilen labirent katmanındaki maternal kan damarlarının genişlemesi ve bu damarların daha fazla eritrositlerle dolu olması olgusu trofoblastik plasenta bariyerinin fonksiyon kapasitesindeki azalmaya ve etanolün perifer damarlarda oluştur-

duğu dilatasyon ve buna bağlı durgunlaşmaya bağlanabilir. Seyeum³⁶, 20. günde etanol grubunda bazal katmandaki dev hücrelerinin daha iri olduğunu, Eguchi ve ark.²¹ ise bazal katmandaki dev hücrelerin sayılarının ve çaplarının gebeliğin 18. ve 19. günlerinde arttığını, 20. günde azaldığını belirtmişlerdir. Çalışmada etanol alan gruplarda 12., 18. ve 21. günlerde bazal katmanla desidua bazalis arasında yer alan dev hücrelerin diğer gruplara oranla daha büyük ve bazal katmandaki dev hücre sayısının fazla olması, alkol alan gruplarda plasentada meydana gelen dejenerasyonların artışına bağlanabilir. Doğruman ve Dağlıoğlu⁴⁰, nun ileri dönemlerdeki siçan plasentasının yapısı ile ilgili çalışmalarında 21. günde büyük trofoblastlar ve dev hücrelerinin sitoplazmalarında, Eguchi ve ark.²¹, nin 18., 19. ve 20. günlerdeki plasentalarda etanol grubunda kontrol ve eş besleme gruplarına oranla daha fazla gözledikleri maternal kan kanallarındaki hemoziderin partiküllerine çalışmada 18. ve 21. günlerde labirent katmanındaki trofoblastik dev hücrelerin sitoplazmalarında rastlandı. Hemoziderin granüllerinin özellikle dev hücrelerde yoğunlaşması bu hücrelerin fagositoz aktivitelerinin etanol alımına bağlı olarak arttığını göstermektedir.

Kronik alkol tüketimine bağlı olarak plasenta ağırlık artışına ilişkin bulgular diğer araştırmacıların^{14,22-24,41} bulguları ile benzerlik göstermektedir. Bunun aksine bazı araştırmacılar^{11,18} plasenta ağırlığında azalma, Lin²⁵ ise gebeliklerinin 7. gününden 21. gününe kadar etanol alan siçanlarla yaptığı çalışmasında plasenta ağırlıklarında bir değişiklik gözlememiştir. Çalışmada gözlenen plasenta ağırlığındaki artış, kronik alkol tüketimi sonucundaki entoksikasyona bağlı plasenta fonksiyonunun bozulmasına ve organizmanın bunu kompanze etmek amacıyla plasenta ağırlığını arttırmak suretiyle plasenta fonksiyonlarını ve bütünlüğünü eski haline getirmeye çalışmasına bağlanabilir. Eguchi ve ark.²¹ çalışmalarında labirent katmanının tüm plasenta alanına oranının 17., 18., 19. ve 20. günlerde her üç grupta da aynı olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada 12. günde labirent ve bazal katmanların etanol grubunda diğer iki gruba oranla kalın bulunması, bazal katmandaki dev hücre sayısındaki artışa ve damarların genişleyerek eritrositlerle dolu olmasına bağlanabilir. Literatürde katman ölçümleriyle ilgili yapılmış başka yayına rastlanmadığı için çalışmada elde edilen bulguları tartışmak mümkün olmamıştır.

Sıçanlarda maternal alkol tüketiminin plaseenta yapısını ve gelişimini bozarak, plaseenta metabolizmasını olumsuz etkilediği, buna bağlı olarak fötüslerde literatürde fötal alkol sendromu olarak adlandırılan bozukluklara neden olabileceği sonucuna varılmıştır.

Kaynaklar

1. HASSA, O., AŞTI, R.N.: Embriyoloji, Yorum Basın Yayın Sanayi Ltd. Şti., Ankara, 91-97, (1997).
2. LEMOINE, P., HARASSEAU, H., BORTERYU, J.P., MENUET, J.C.: Les enfants de parents alcooliques; anomalies observees a propos de 127 cas. *Ouest Medical*, 21: 476-482, (1968).
3. JONES, K.L., SMITH, D.W., ULLELAND, C.N., STREISSGUTH, A.P.: Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers, *Lancet*, 1: 1267-71, (1973).
4. RANDALL, C.L., TAYLOR, W.J.: Prenatal ethanol exposure in mice: teratogenic effects. *Teratology*, 19:305-312, (1979).
5. SULIK, K., JOHNSTON, M.S., WEBB, M.A.: Foetal alcohol syndrome: embryogenesis in a mouse model. *Science*, 214: 936-938, (1981).
6. CHERNOFF, G.F.: The foetal alcohol syndrome in mice: an animal model. *Teratology*, 15:223-230, (1978).
7. ABEL, E.L., DINTCHEFF, B.A.: Effects of prenatal alcohol exposure on growth and development in rats. *J. of Pharmacol. Exp. Ther.*, 207:916-921, (1978).
8. FISHER, S.E., ATKINSON, M., BURNAP, J.K., JACOBSON, S., SEHGAL, P.K., SCOTT, W., VAN THIEL, D.H.: Ethanol-associated selective fetal malnutrition: a contributing factor in the fetal alcohol syndrome. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 6(2):197-201, (1982).
9. GORDON, B.H.C., BARAONA, E., LIEBER, C.S.: Blood acetaldehyde response to ethanol ingestion during the reproductive cycle of the female rat. *Alcohol*, 2:267-270, (1985).
10. GUERRY, C., SANCHIS, R.: Acetaldehyde and alcohol level in pregnant rats and their fetuses. *Alcohol*, 2:267-270, (1985).
11. ANDERSON, S., HALMESMAKI, E., KOIVUSALO, M., LAPOTTO, R., YLIKORKALA, O.: Placental alcohol metabolism in chronic alcohol abuse. *Biol. Neonate.*, 56:90-93, (1989).
12. LEICHTER, J., LEE, M.: Effect of maternal ethanol administration on physical growth of the offspring in rats. *Growth*, 43:288-297, (1979).
13. STREISSGUTH, A. P., DWYER, L. S., MARTIN, J., SMITH, D. W.: Teratogenic effects of alcohol in humans and laboratory animals. *Science*, 209: 353-61, (1980).
14. FISHER, S.E., INSELMAN, L. S., DUFFY, L., ATKINSON, M., SPENCER, H., CHANG, B.: Ethanol and foetal nutrition: Effect of chronic ethanol exposure on rat placental growth and membrane-associated folic acid receptor binding activity. *J. of Pediatric Gastroentero. and Nut.*, 4:645-649, (1985).
15. MURDOCH, R. N.: Glycolysis in the mouse uterus during the early post-implantation stages of pregnancy and the effects of acute doses of ethanol. *Teratology*, 35:169-176, (1987).
16. ABEL, E. L.: Prenatal effects of alcohol. *Drug Alcohol Depend.*, 14:1-10, (1984).
17. AMANKWAH, K.S., KAUFMANN, R.C.: Ultrastructure of human placenta: effects of maternal drinking. *Gynecol. Obstet. Invest.* 18: 311-316, (1984).
18. KENNEDY, L.A.: Changes in the term placenta associated with maternal alcohol consumption and foetal growth deficits. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 149:5, 518-22, (1984).
19. PADMANABHAN, R.: Histological and histochemical changes of the placenta in foetal alcohol syndrome due to maternal administration of acute doses of ethanol in the mouse. *Drug and Alcohol Dependence*, 16: 229-39, (1985).
20. LEE, M., WAKABAYASHI, K.: Hormonal changes in rats consuming alcohol prior to and during gestation. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 9:5, 417-20, (1985).
21. EGUCHI, Y., YAMAMOTO, M., ARISHIMA, K., SHIRAI, M., WAKABAYASHI, K., LEICHTER, J., LEE, M.: Histological changes in the placenta induced by maternal alcohol consumption in the rat. *Biol. Neonate*, 56:158-164, (1989).
22. JONES, P.J.H., LEICHTER, J., LEE, M.: Placental blood flow in rats fed alcohol before and during gestation. *Life Sci.*, 29:1153-1159, (1981).
23. GORDON, B.H.C., STREETER, M. L., ROSSO, P., WINICK, M.: Prenatal alcohol exposure: Abnormalities in placental growth and foetal amino acid uptake in the rat. *Biol. Neonate.*, 47:113-119, (1985).
24. FISHER, S.E., INSELMAN, L.S., DUFFY, L., ATKINSON, M., SPENCER, H., CHANG, B.: Ethanol and foetal nutrition: Effect of chronic ethanol exposure on rat placental growth and membrane-associated folic acid receptor binding activity. *J. of Pediat. Gastroent. And Nut.*, 4:645-649, (1985).

25. LIN, G. W.J.: Foetal malnutrition: A possible cause of foetal alcohol syndrome. *Prog. Biochem. Pharmacol.*, 18: 115-121, (1981).
26. PATWARDHAN, R.V., SCHENKER, S., HENDERSON, G.I., ABOU-MOURAD, N.N., HOYUMPA, A.M.: Short-term and long term ethanol administration inhibits the placental uptake and transport of valine in rat. *J. Lab. Clin. Med.* 98:251-262, (1981).
27. TANAKA, H., SUZUKI, N., ARIMA, M.: Hypoglycemia in the foetal alcohol syndrome in rat. *Barin Dev.*, 4:97-103, (1982).
28. CROSSMONN, G.: A modification of Mallory's connective tissue stain with a discussion of the principles involved. *Anat. Rec.*, 69: 33-8, (1937).
29. LUNA, L. G.: *Manual of Histologic Staining Methods of the Armed Forces Institute of Pathology*, Third Ed., Mc Graw-Hill Book Company, Newyork, (1968).
30. GRIMSTONE, A.V., SKAER, R.J.: *A guide book to microscopical methods*, Cambridge University Press, London, 53-54, (1972).
31. DRURY, R.A.B., WALLINGTON, E.A., CAMERON, S.R.: *Carlton's Histological technique*, Oxford University Press, Newyork, Fourth Edition, 245, (1967).
32. SÜMBÜLOĞLU, K., SÜMBÜLOĞLU, V.: *Biyoistatistik*, Özdemir Yayıncılık, Ankara, 145-148, (1994).
33. RILEY, E.P., MEYER, L.S.: Considerations for the design, implementation and interpretation of animal models of foetal alcohol effects. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.*, 6:97-101, (1984).
34. ARSLAN, A.: Etanolün sıçan fötüslerinde merkezi sinir sisteminin gelişmesi üzerine etkisinin histolojik ve morfometrik yönden incelenmesi. (Doktora tezi) UÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü (1997).
35. MALDANER, F.H.B., DURGANTE, L.P.: Effects of chronic ethanol consumption on gestation and lactation in rats. *Integrative Physiological and Behavioural Science*, 29:2, 141-151, (1994).
36. SEYOUM, G., PERSAUD, T.V.: Influence of zinc on ethanol-induced placental changes in the rat. *Histol. Histopathol.*, 10:117-125, (1995).
37. SANCHIS, R., GUERRY, C.: Alcohol metabolising enzymes in placenta and foetal liver: effect of chronic ethanol intake. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 10(1):39-43, (1986).
38. KESANIEMI, Y.A., SIPPEL, H.W.: Placental and foetal metabolism of acetaldehyde in rat: I- Contents of ethanol and acetaldehyde in placenta and foetus of the pregnant rat during ethanol oxidation. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 37: 43-8, (1975).
39. BOGGAN, W. O.: Animal models of the foetal alcohol syndrome. In: Abel E. L. Ed. *Foetal alcohol syndrome*. Boca Raton: CRC Press, Inc., 1. (Animal studies; vol 3), (1982).
40. DOĞRUMAN, H., DAĞLIOĞLU, S.: Gebeliğin ileri dönemlerindeki rat plasentası üzerinde histolojik ve histokimyasal incelemeler. *İÜ Vet. Fak. Derg.* 20(2-3): 85-95, (1994).
41. AUFRERE, G., LE BOURHIS, B.: Effect of alcohol intoxication during pregnancy on foetal and placental weight: Experimental studies. *Alcohol and Alcoholism*, 22:4,401-407, (1987).