

# Hipoksinin insan Plasentasında Sinsityal Nod Oluşumu Üzerine Etkisi

EFFECT OF HYPOXIA ON THE SYNCYTIAL KNOT FORMATION IN THE HUMAN PLACENTA

Dr.Sait POLAT\* Dr.Mehmet KAYA\*, Dr.fsmet KÖKER\*\*, Dr.Macit UNCU\*\*, Dr.Nihat ARIDOÖAN\*\*

»Çukurova Üniv. Tıp Fak. Histoloji-Embriyoloji ABD, ""Kadın Hast. Doğum ABD Baicalı-ADANA

## ÖZET

Gebelikleri sırasında sigara içen, Plasmodium vivax malaryası geçiren ve hipertansiyonla gebelere ait 30 insan plasentasında sinsityal nod oluşumları ön plana alınarak elektron mikroskop düzeyinde incelendi. Her üç vakaya ait plasentalarda sinsityal nodların sayıları normal plasentalardakine oranla belirgin olarak artmıştı. Sinsityal nodların intervillöz boşluklara bakan yüzeylerinde mikrovillusların saydamın yeniden artış göstermesi, bazal laminaya doğru sinsityal hücre uzantıları ve bazal laminada incelmeye neden olan oluşturan çekirdeklerde heterokromatin miktarının ileri düzeyde olması, bazı çekirdeklerin piknotik değişiklikler göstermesi dikkat çekiciydi. Ayrıca siloplazmada endoplazmik retikulumün düzensiz genişlemeleri gösterdiği, mitokondriyonların yer yer parçalandığı, fibril ve filamentöz yapıların artarak demetler oluşturduğu, pinositotik ve sekreter faaliyetlerin son derece azaldığı görüldü. Sinsityal nod oluşumunda ve organel değişikliklerinde hipoksik şartların primer etken olabileceği sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** İnsan plasentasında, Hipoksi, Sinsityal nod, Ultrastrüktür.

T Klin Araştırma 1991, 9: 91-98

Sinsityal nodlar, insan plasentasında sinsityotrofoblast çekirdeklerinin tersiyer villuslarda bir araya toplanmaları ile oluşurlar; erken dönemdeki plasentalarda ender rastlanılmasına rağmen,

Geliş Tarihi: 4.9.1989

Kabul Tarihi: 2.2.1990

**Yazışma Adresi:** Dr.Sait POLAT  
Çukurova Üniv. Tıp Fak.  
Histoloji-Embriyoloji ABD  
Baicalı-ADANA

Turk J Resc Med Sci 1991, 9

## SUMMARY

Placental tissue samples obtained from thirty patients with smoking Plasmodium vivax malaria and hypertension at gestation were investigated with respect to the syncytial knot formation using electron microscope.

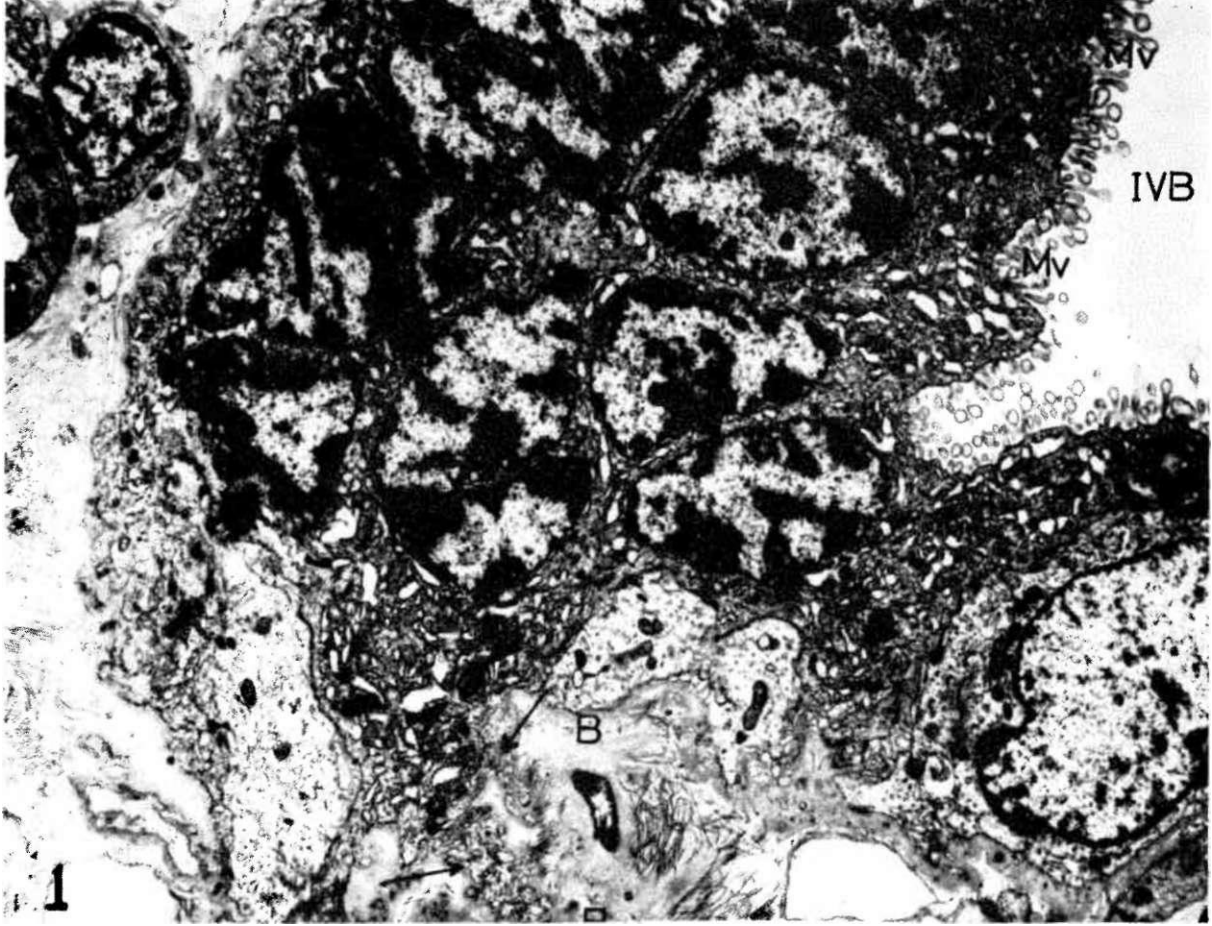
It has been observed that microvilli on the surface of syncytial knots were increased in number, syncytial cells projected towards the basal lamina, nuclei were heterochromatic and were undergoing picnotic changes. Furthermore, endoplasmic reticulum were irregularly enlarged, mitochondria were swelled and altered in structure. Excessive fibrils and lamellar material and diminished pinocytotic and secreting activities of the syncytial cells were also noted.

It was concluded that hypoxic conditions may have been primary effect on the syncytial knot formation and those organelle changes.

**KeyWords:** Human placenta, Hypoxia, Syncytial knot, Infrastructure.

Turk J Resc Med Sci 1991, 9: 91-98

sinsityal nodların sayıları termde plasentalarda oldukça artmaktadır (2). Sinsityal nodların oluşma şekilleri ve fonksiyonları bugün hala tam olarak açıklanamamıştır. Nodların sayılarının termdeki plasentalarda artması yaşlanma değişikliği olarak değerlendirilirken (10,19), araştırmaların çoğunda fetal arter kan akımında herhangi bir nedenle meydana gelen bozuklukların sinsityal nod oluşumunu arttırdığı görüşü savunulmuştur (2,8,11). Bunun yanında, in vitro hipoksik şartların plasenta organ küfürlerinde sinsityal çekirdeklerin

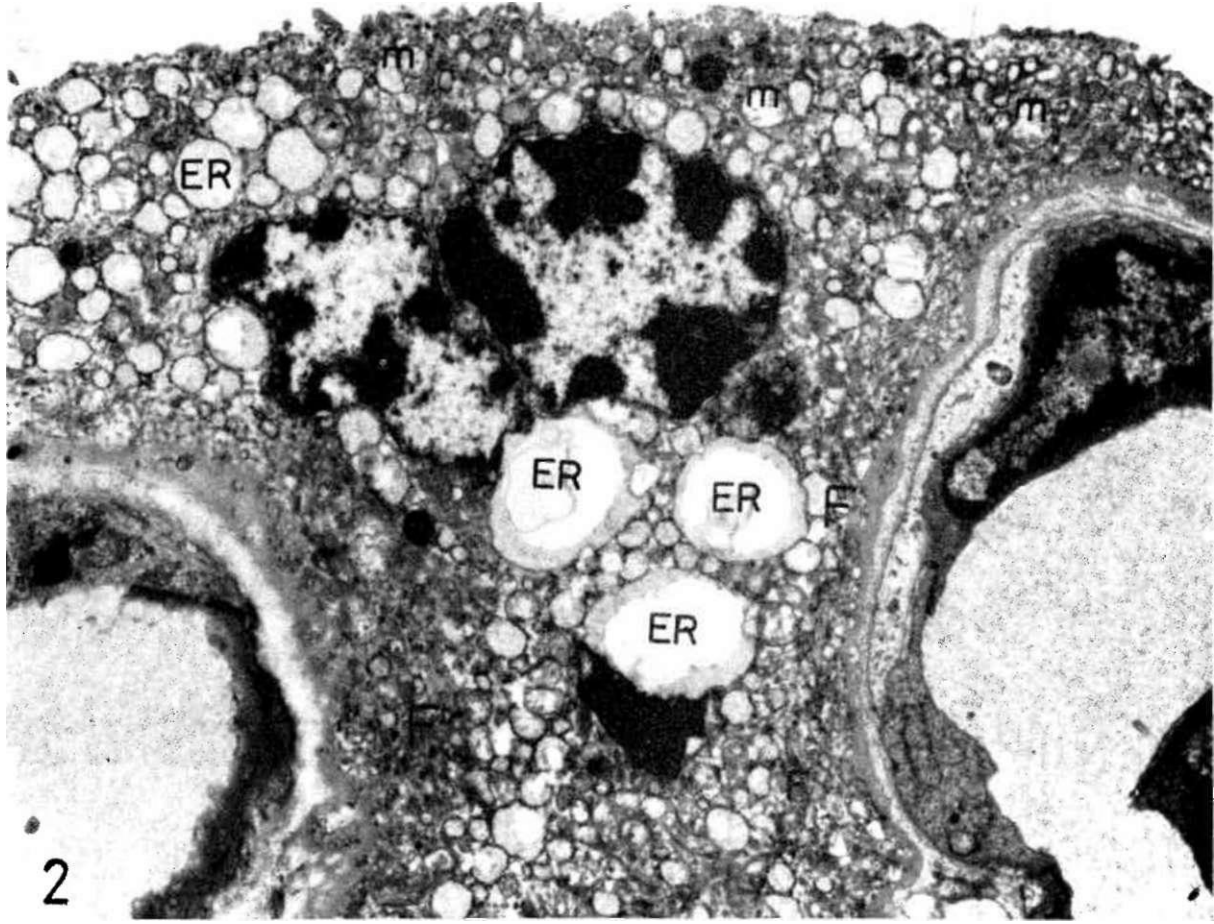


Şekil I. Sinsilyal nodların intervillöz boşluklara (IVB) bakan yüzeylerinde mikrovillusların (Mv) sayıca arttığı, sinsilyal siloplazmanın bazal lamina (B) içerisinde doğru sitoplazmik uzantılar verdiği (oklar). Cibril ve Cilamantöz yapıların (p) demeller oluşturduğu izlenmektedir. Ayrıca otoçajik vakuol benzeri membranözyapılar (Okbaşı) dikkati çekmektedir. X6300.

bir araya toplanmalarına netlen oldukları da deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (9,17). Sigara içme, malarya enfeksiyonu ve hipertansiyon sırasında dokularda dolaşım bozukluklarının meydana geldiği bilinmektedir (1,3,13,14,16,18). Bu çalışmada, maternal kan sirkülasyonunda oksijen yoğunluğunda azalmaya neden olan patolojik bozukluklarda plasentada sinsilyal nodların görülmesi elektron mikroskop düzeyinde değerlendirilmiştir.

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada Sinsityal nod oluşumları ön plana alınarak elektron mikroskopik düzeyde incelenen toplam 30 termide plasenta örneklerinin 6 tanesi sigara içen, 12 tanesi plasmodium vivax malaryası geçiren, 12 tanesi de hipertansiyonlu gebelere aitti. Ayrıca 10 normal plasenta çalışmada kontrol grubu olarak değerlendirildi. Plasentaların elde edilmesinden hemen sonra özellikle merkezi kotiledonlar bölgesinden olmak üzere alınan föral plasentaya ait



**Şekil 2.** Sinsityal nod yüzeyinde mikrovillusların tamamen kaybolduğları, sitoplazmada endoplazmik retikülümün (ER) vakuoller oluşturduğu, bu vakuollerin içlerinin orta derecede elektron dens maddelerce doldurulduğu, mitokondriyonları (m) şişerek iç ve dış zar düzenliliğinin kaybolduğu ve sitoplazmada aşırı miktarda Cibril ve Cimentöz yapıların (F) varlığı gözlenmektedir. X10.100.

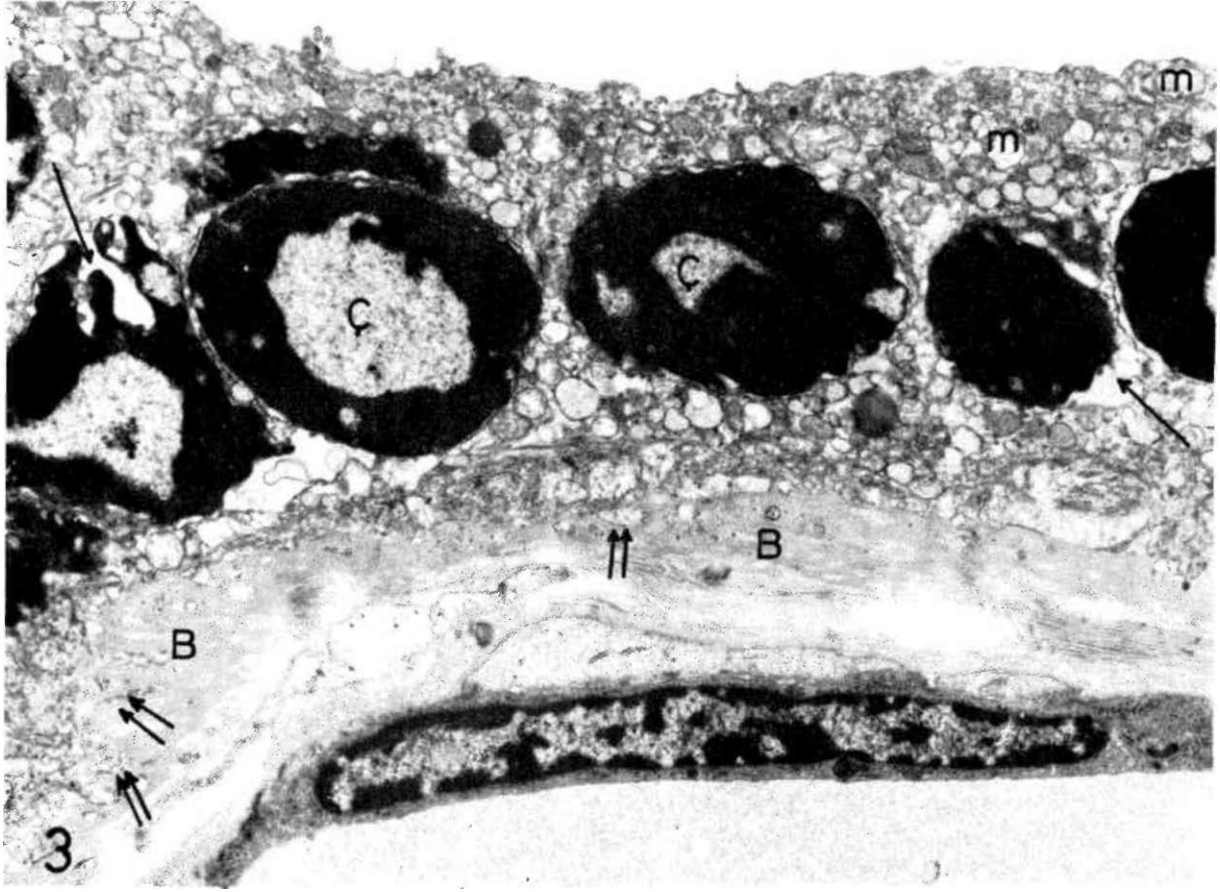
doku parçaları Millonig fosfat tamponu (12) ile hazırlanmış %5'lik glutaraldehit (pH: 7.4) ve %1'lik osmium tetroksit ile tespit edildi. Sonradan etil alkol basamaklarından geçirilerek sudan kurtarıldı, araldit içerisine gömüldü ve 60°C'lik etüvde 48 saat polimerize edildi. Elde edilen bloklardan Reiehart OMU 3 ultramikrotomuyla alınan 500 A°'lık kesitler uranil asetat ve kurşun silrat (15) ile boyandı, Zeiss E. M. 10 B elektron mikroskobuyla incelendi.

### BULGULAR

Vakalarımıza ait plasentalarda, sinsityal nodların sayıları normal plasentalardakine oranla belirgin bir şekilde artmıştı. Stromal fetal kapillerin olmadığı alanlarda yerleşen sinsityal nodlar bölgesinde, sinsityotrofoblast tabakasının kalınlığı oldukça fazlaydı. Sinsityal nodların yüzey alanları

mikrovilluslarca kaplanmıştı. Mikrovillusların sayıları ve morfolojik görünüşleri diğer sinsityum alanlarına benzemekle birlikte, bazı alanlarda nodların yüzeylerinde mikrovillus sayıları belirgin olarak artmıştı (Şekil 1) Dejenere alanlarda ise mikrovillusların tamamen kaybolduğları dikkat çekmekteydi (Şekil 2,3). Nodlar bölgesindeki sitoplazma, özellikle bazal laminanın kalınlaştığı alanlarda, bazal laminaya doğru sitoplazmik çıkıntılar yapmıştı (Şekil 1,3,4), bazal lamina düzensiz kalınlaşmalar göstermekle beraber genel olarak incelmışti.

Sinsityal nodlarda iki veya daha fazla sayıda çekirdek bulunmaktaydı ve çekirdekler genellikle bazal sitoplazmada görülmekteydiler. Çekirdek kılıfı düzgün görünümlü olmakla beraber, dejenere alanlarda tırtıklı bir şekil almıştı (Şekil 3,5).



Şekil 3. Nodlan oluşturan çekirdeklerde (C) heterokromatin miktarının aşan miktarda arttığı, çekirdek kılıfının yer yer genişleyerek endoplazmik retikülüm sisternaları ile birleştiği (oklar) izlenmektedir. Sitoplazmada mitokondriyonların (m) şişliği, filamentöz yapıların (F) demetler oluşturduğu ve bazal lamina (B) içerisine doğru sinsityal sitoplazmik uzantılar (çift oklar) dikkat çekmektedir. X10.110.

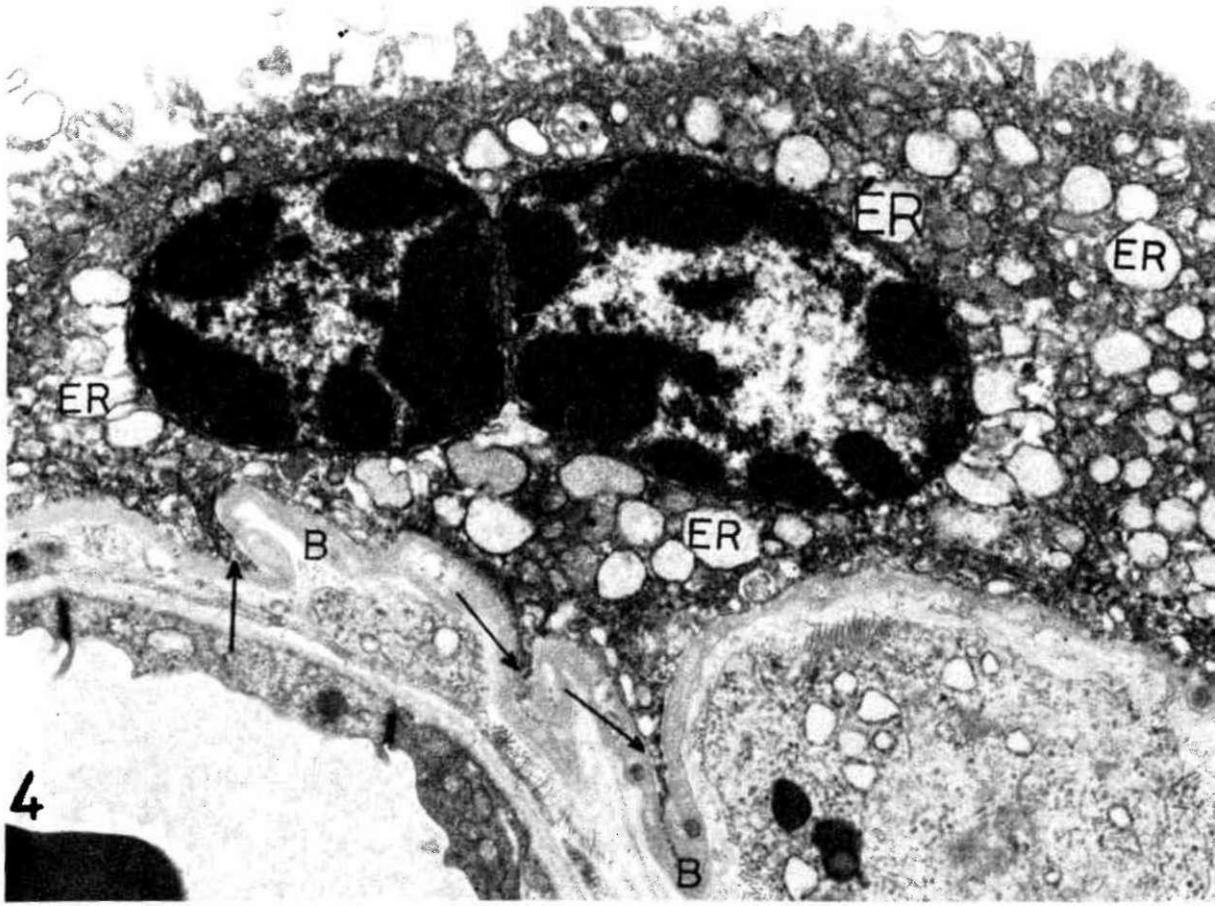
Perinükleer sisterna yer yer genişlemiş ve bazı alanlarda endoplazmik retikülüm sisternaları ile devam etmekteydi (Şekil 3,5,6). Kromatin genellikle çekirdek kılıfı boyunca yoğunlaşmıştı. Bazı alanlarda çekirdeklerde heterokromatin miktarı oldukça artmış, çekirdek yavaş yavaş piknoza gitmekteydi (Şekil 3,5). Nodların bazılarında çekirdek görünümleri normal olmakla beraber, hiperkromatik çekirdeklerin ve normal görümlü çekirdeklerin birlikte buldukları nodlar dikkat çekiciydi (Şekil 5).

Nodların içerisinde bulunduğu sitoplazmada fibril ve filamentöz yapılar oldukça artmıştı (Şekil 1,2,3,6), demetler oluşturan filamentöz yapılar perinükleer sisternalarıya paralel olarak uzanmaktaydı (Şekil 1,5,6). Hücre organelleri nodlar bölgesinde genelde az sayıdaydı. Endoplazmik retikülüm özellikle bazal ve apikal sitoplazmada çeşitli büyüklükte

vakuoller oluşturmuştu (Şekil 1,2,3,4,5). Vakuollerin içleri orta derecede elektron yoğun maddeler tarafından doldurulmuştu (Şekil 2,4). Mitokondriyonların sayıları azalmıştı, dejenere alanlarda mitokondriyonlar yer yer şişmiş iç ve dış zar düzenliliği kaybolmuştu (Şekil 2,3,6). Sinsityal sekretuar ve pinositotik faaliyetler son derece azalmıştı. Bazı alanlarda nodların sitoplazmasında otofajik vakuol benzeri membranöz yapılar dikkat çekmekteydi (Şekil 1).

### TARTIŞMA

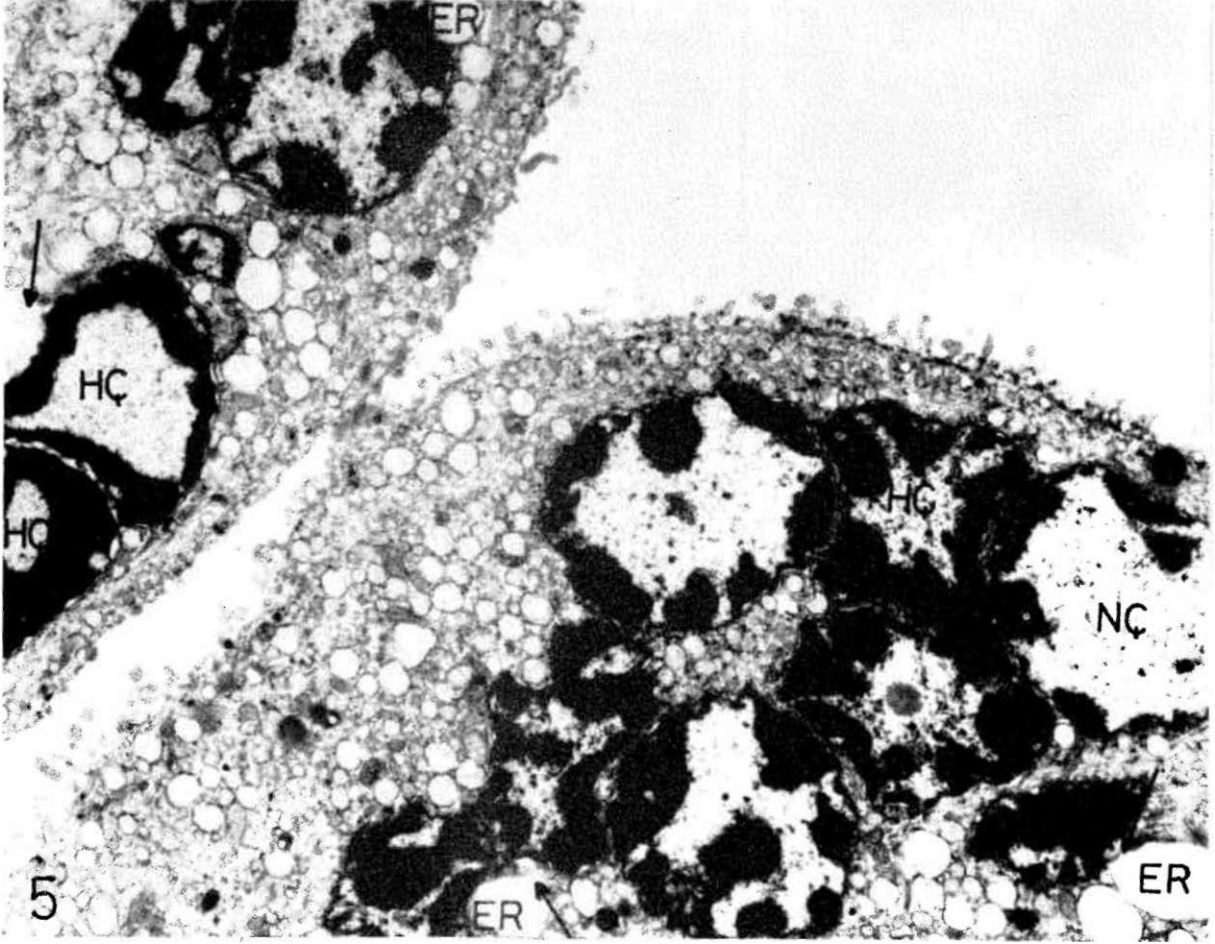
Günümüze kadar yapılan çalışmalarda sinsityal nodların oluşumunda esas olarak plasentanın yaşlanması ve bu organda meydana gelen dolaşım bozukluklarının etken olabileceği yaygın olarak kabul edilmektedir (2,8,10,11,13,19). Fox (2), sinsityal nodlardaki artışın ve çekirdek değişiklik-



Şekil 4. İndoplazmik retikülümün (I;R) genişleyerek çeşitli büyüklükte vakuoller oluşturduğu ve sinsityal sitoplazmanın ba/al lamına (B) içerisine doğru uzantılar (oklar) verdiği görülmektedir. X 12.400.

İcrinin gebeliğin son döneminde ortaya çıkmasını yaşlanmaya bağlamış, Martin ve Spicer (10) ise, bu değişikliklerin programlanmış plasental değişiklikler olduklarını ileri sürmüşlerdir. Sinsityal nodların sayılarının ve nodları oluşturan çekirdeklerdeki değişikliklerin plasenta kan dolaşımında meydana gelen bozukluklarda oldukça artması, nodların oluşumunun yalnızca yaşlanmaya bağlı olmadığını düşündürmektedir ki yaşlanma olayı da temelde patolojik bir vakadır. Yaşlanma ile beraber plasentada muhtemelen normal yapı bozulmakla ve oluşan hipoksik şartlara bağlı olarak nod formasyonu gerçekleşmektedir. Gerçekten de Vorherr (19), postllem plasentalarda malerna! ve fetal damarlarda yapısal bozuklukların meydana geldiğini, bu durumun plasental fonksiyonun yeterince yapılmasını engellediğini ve sonuçta aşırı sinsityal nod oluşmasına neden olduğunu bildirmiştir.

Fötal arter kan akımının oklüzyon, ligasyon ya da başka bir nedenle engellenmesinin, plasentada sinsityal nod oluşumuna neden olduğu (2,8,11), fetal arter kan dolaşımında oluşan bu bozukluğun sinsityal çekirdeklerin bir araya toplanmasını hızlandırdığı, bu durumun anneden fötusa maksimum olarak besin ve gaz transportu için uygun ortam yapacağı görüşü ileri sürülmüştür (4). Çekirdeklerin bulunduğu bölgelerde sinsityotrofoblast kalınlığının diğer alanlara göre daha fazla olduğu bilinmektedir. Fötal arter kan akımının engellenmesi ile intervillöz boşluklardan fetal tarafa sinsilyum boyunca yapılan madde ve gaz transportu muhtemelen duracaktır. Transportun engellenmesi ile sinsityumda oluşan hipoksik şartların zararlı etkisinden korunmak için çekirdeklerin bir araya toplanabilecekleri ileri sürülebilir. Gerçekten de sinsityal nodların sayılarının gebelik sırasında



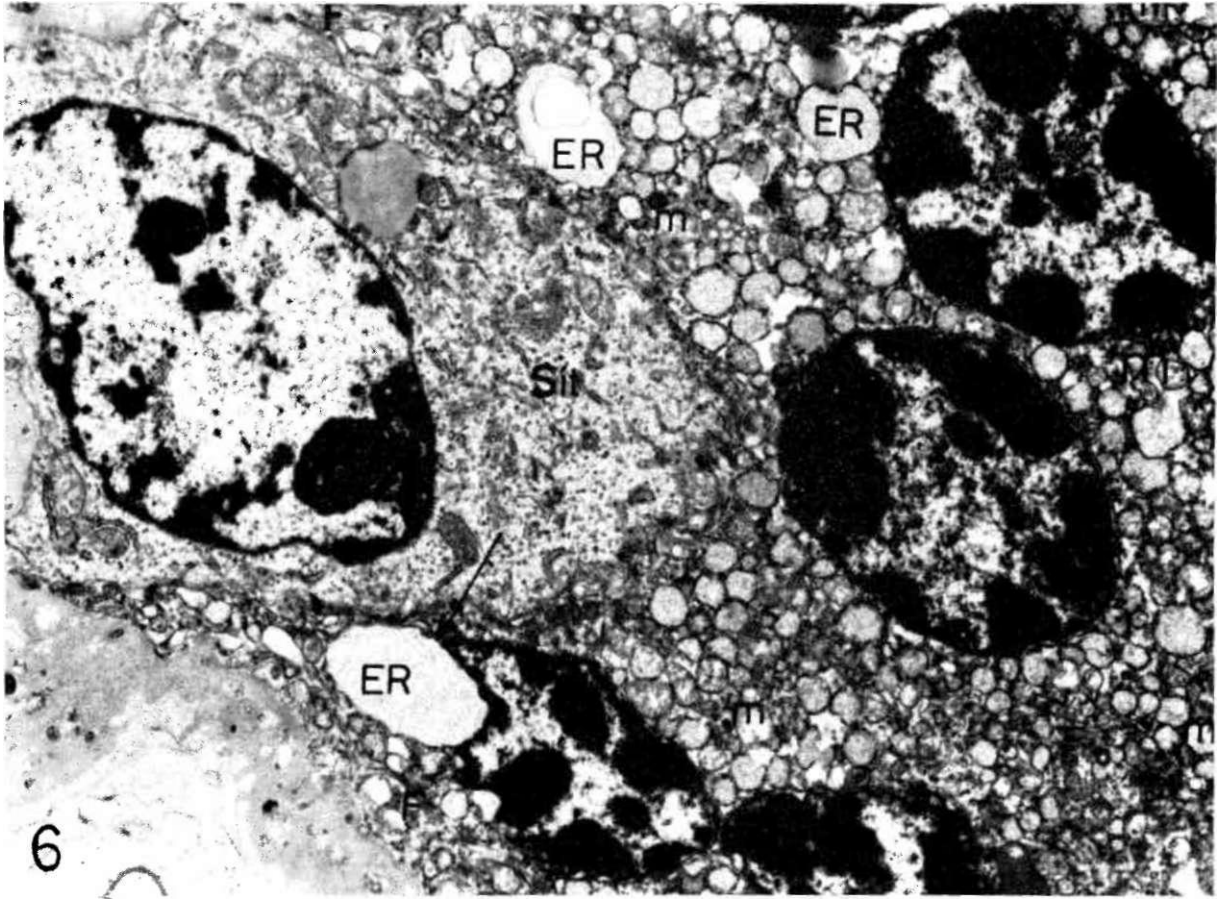
Şekil 5. Normal görünümü (NÇ) ve heterokromaün miktarı artmış çekirdeklere (HÇ) birlikte sahip olan sinsityal nodlar izlenmektedir. Sitoplazmada endoplazmik retikülümün (ER) genişleyerek, perinükleer sinsierna ile devam ettiği (oklar) dikkat çekmektedir. X10.100.

uteroplazental kan akımı bozukluklarında (13), anne kanında çeşitli nedenlerle oluşan oksijen azlığı durumlarında (14,16) ve in vitro hipoksik şartlardaki trofoblast kültürlerinde (9,17) de aşırı miktarda artması bu görüşü desteklemektedir. Hipoksik şartların aynı zamanda testiste seminiferöz tübüllerde ve timusta çok çekirdekli hücre oluşumuna neden oldukları yakın zamanda yapılan deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (6,7).

Mikrograflarda sinsityal nodların sayıları ve nodları oluşturan çekirdeklerin morfolojik görünümleri ile plasental dejenerasyon ve hipoksinin süresi arasında bir ilişkinin olduğu görülmektedir. Gerçekten de nodların bazılarında çekirdek görünümleri oldukça hiperkromatik iken, bazı çekirdeklerin normale yakın görünümü oldukları dikkati

çekmektedir (Şekil 5). Sitoplazmada endoplazmik retikülüm sisternalarının genişleyerek vakuoller oluşturması (Şekil 2,3,4,5) ve bu vakuollerin içlerinin orta dereceli elektron dens madde ile doldurulmuş olması (Şekil 2,4), mitokondriyonların sayıca azalması yer yer bu organellerin genişleyerek şişmesi, iç ve dış zar düzenliliğinin kaybolması (Şekil 2,3,6), pinositotik ve sekretuar faaliyetlerin son derece azalması hipoksiye bağlı olarak hücre fonksiyonlarının yeterince yapılamadığını, sentezi yapılan protein ve steroid tabiatındaki maddelerin kullanılmadığını ve sonuçta bunların endoplazmik retikülümde birikerek vakuolleşmeye neden oldukları ileri sürülebilir. Ayrıca bu tip dejenerasyon plasentalarda nodların sayıca belirgin olarak artması nükleer heterokromatin birikimi (Şekil 3,5), düzen-





Şekil 6. Çekirdeklerinde heterokromalin miktarı artmış sinsityal nod sitoplazmasında genişlemiş endoplazmik retikülüm (UR) sisternalarının perinükleer sisterna ile birleştiği (ok) mitokondriyonların (m) genişleyerek iç ve dış zar düzenliliğinin kaybolduğu, fibril ve filamentöz yapıların (F) demetler oluşturduğu görülmektedir. Ayrıca bazalda aktif bir Sitotrofoblastik hücre (Sit) izlenmektedir. X10.100.

siz seyirli bazal laminanın varlığı (Şekil 3,4,6), yer yer dejenere alanlara komşu nodların üzerinde mikrovillusların yeniden artması (Şekil 1), sinsityal bazal çıkıntılar (Şekil 1,3,4), otofajik vakuollerin varlığı (Şekil 1) ve sitoplazmada aşırı fibril ve filamentöz yapıların bulunması (Şekil 1,2,3,6) oldukça dikkat çekiciydi. Benzer ultrastrüktürel değişikliklerin preeklamptik plasentalarda da gözlemlendiği ve bu değişikliklerin uteroplasental iskeminin direkt bir sonucu olduğu ince yapı düzeyindeki çalışmalarda bildirilmiştir (3,5).

İleri derecede hiperkromalik çekirdeklere sahip sinsityal nodların bazılarında normal görümlü çekirdeklerin de bulunduğu görülmektedir (Şekil 5). Sinsityotrofoblast tabakasının alt kısmında yerleşen ve gebeliğin sonuna kadar plasenta-

tada bulunan sitotrofoblastların (Şekil 6), sinsityumda meydana gelecek bir hasarı derhal tamir ettikleri bilinmektedir. Nodlarda bulunan bu genç çekirdeklerin muhtemelen sitotrofoblastlardan köken aldıklarını ve bozulan nükleer fonksiyonu kompanse etme amacına yönelik olabileceklerini düşünmek yanlış olmayacaktır. Aşırı miktarda heterokromatik çekirdeklere sahip nodların apikalinde mikrovillusların yeniden artış göstermesi ve bazal laminanın incilmesi (Şekil 1), bazal laminaya doğru sinsityal hücrelerin sitoplazmik çıkıntılar vermesi (Şekil 1,3,4), muhtemelen hipoksiye bağlı olarak bozulan madde ve gaz transport fonksiyonlarını kompanse etme amacına yöneliktir. Sitoplazmada fibril ve filamentöz yapıların belirgin olarak artması (Şekil 1,2,6) bu organellerin destekleme fonksiyonuna bağlanabilir (4).

## KAYNAKLAR

1. Aikawa M, M Suzuki, U Gutierrez: Pathology of malaria, Malaria Vol 2. Edited by JP Kreicr. New York Academic Press 1980. pp:47-102.
2. Fox II: The significance of villous syncytial knots in the human placenta. J Obstet Gynaec Brit Common 1965, 72:347-355.
3. Jones CJP, II Fox: An ultrastructural and ultrahistochemical study of the human placenta in maternal preeclampsia. Placenta 1980, 1:61-76.
4. Jones CJP II Fox: Syncytial knots and intervillous bridges in the human placenta: An ultrastructural study. J Anat 1977, 124: 275-286.
5. Jones CJP, II Fox: Ultrastructure of the placenta in prolonged pregnancy. J Pathol 1978, 126: 173-178.
6. Kaya M: Sertoli cells and various types of multinucleates in rat seminiferous tubules following temporary ligation of the testicular artery. J Anal 1987, 144: 15-29.
7. Kendall MD, P Yaffe, JM Yoffay: Thymus thymus in hypoxia and rebound: A histological study. J Anat 1985, 142:85-102,
8. Ixe ML, Yeh MN: Fetal microcirculation of abnormal human placenta. I. Scanning electron microscopy of placental vascular casts from samll for gestational age fetus. Am J Obstet Gynecol 1986. 154: 1133-1139.
9. MacLennan AII, F Sharp, J Shaw-Dunn: The ultrastructure of human trophoblast in spontaneous and induced hypoxia using a system of organ culture. J Obstet Gynaec Brit Common 1972, 79: 113-121.
10. Martin BJ, SS Spicer: Ultrastructural features of cellular maturation and aging in human trophoblast. J Ultrasl Res 1973,43: 133-149.
11. Myers RE; T Fujikura: Placental changes after experimental abruptic placenta and fetal vessel ligation of rhesus monkey placenta. Am J Obstet Gynec 1968. 100: 8-5-851.
12. Millonig G: Advantages of phosphate buffer for O,Or solutions and fixation. J Appl Physics 1961, 32: 1637.
13. Page EW: On the palhogogenesis of preeclampsia and eclampsia. J Obstet Gynaec Brit Common 1972, 79: 883-394,
14. Polat S, İ Köker, M Kaya, N Arıdoğan: Plasmodium vivax malaryası geçiren gebelerde plasentanın ultrastrüklürel değişikliklerinin incelenmesi, Ç.Ü Sağlık Bil. Dergisi (Baskıda).
15. Reynolds FA: The use of lead citrate at high pi I as an electron-apaque stain in electron microscopy. J Cell Bilo 1963, 17: 208.
16. Spira A, E Phillippe, N Spira, JDreyfus, D Schwartz: Smoking during pregnancy and placental pathology. Biomedicine, 1977, 27: 266-270.
17. Tominaga R. EW Page: Acommodation of the human placenta to hypoxia. Am J Obset Gynec, 1966, 94: 679-685.
18. Van Der Veen F, II Fox: 'Die effects of cigarette smoking on the human placenta: A light and electron microscopic study. Placenta 1982, 3:243-256,
19. Vorherr II: Placental insufficiency in relation to postterm pregnancy and fetal postmaturity. Am J Obstet Gynec 1975, 123: 67-103.