

# Gebelikte Sigara İçmenin Fetal Umbilikal Kord BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) Düzeylerine Etkisi

*The effect of smoking in pregnancy on fetal umbilical cord Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) levels*

Hüsnu Alptekin<sup>1</sup>, Hatice Işık<sup>1</sup>, Fatih Kayhan<sup>2</sup>, Hızır Yılmaz<sup>3</sup>, Refika Selimoğlu<sup>1</sup>, Aysel Kıyıcı<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Mevlana Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Ana Bilim Dalı, Konya

<sup>2</sup>Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiatri Ana Bilim Dalı, Konya

<sup>3</sup>Mevlana Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Konya

<sup>4</sup>Mevlana Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı, Konya

## ABSTRACT

**Objective:** To investigate the effect of smoking on fetal umbilical cord Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in smoker pregnant.

**Methods:** This prospective study was conducted on 27 pregnant women who smoked during their pregnancy and their age/parity matched 40 healthy non-smoker pregnant. At birth with cesarean section or vaginal delivery, immediately after clamping the umbilical cord blood sample was taken from umbilical vein. Serum BDNF levels were studied from the blood samples and the comparison between BDNF levels between control and study groups were analysed.

**Results:** All participants gave birth at 37-42 gestational weeks. Fetal cord BDNF levels of infants of smoker pregnant were significantly lower than the BDNF levels of infants of non-smokers (  $32.1 \pm 16.5$  ng/ml and  $50.7 \pm 28.3$  ng/ml respectively,  $p=0.003$ ). BDNF levels of girl infants were  $20.56$  ng/ml (Confidence Interval:  $6.42-34.70$ ) higher than the boys. In girl infants of smoker pregnant the mean BDNF level is  $31.66 \pm 18.41$  ng/ml and in boy infants is  $32.47 \pm 15.80$  ng/ml. However, the mean BDNF level in girl neonates of control group is  $60.63 \pm 25.93$  ng/ml and in boy infants is  $37.30 \pm 26.55$  ng/ml. Multivariate analysis revealed that infant sex has significant effect on fetal cord BDNF levels ( $p=0.005$ ).

**Conclusion:** Fetal cord BDNF level can be a predictor of assessing the effect of exposure to smoke during antenatal period on neurologic development.

**Keywords:** Pregnancy, smoking, Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), umbilical cord.

## ÖZET

**Amaç:** Sigara içen gebelerde fetal umbilikal kord BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) düzeylerine sigaranın etkisini araştırmak.

**Yöntemler:** Bu prospektif çalışma, gebeliği süresince sigara içen 27 gebe ile yaş ve parite uyumlu 40 sağlıklı sigara içmeyen gebe üzerinde yürütüldü. Sezeryan ve vajinal doğumda göbek kordonu kleplendikten hemen sonra umbilikal venden kord kanı örneği alındı. Alınan kan örneklerinden BDNF seviyeleri ölçüldü ve çalışma ve kontrol gruplarının BDNF düzeyleri karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Tüm katılımcılar 37-42 haftada doğum yaptı. Sigara içen annelerden doğan bebekler ile sağlıklı kontrol grubu fetal kord kanı BDNF düzeyleri karşılaştırıldığında sigara grubunda anlamlı düzeyde düşük bulundu (sırası ile  $32.1 \pm 16.5$  ng/ml,  $50.7 \pm 28.3$  ng/ml,  $p=0.003$ ). Kızlarda erkeklere göre BDNF düzeyinin ortalama olarak  $20.56$  ng/ml (Güven Aralığı:  $6.42-34.70$ ) daha yüksek olduğu saptandı. Sigara grubunda BDNF düzeyleri kız bebeklerde ortalama  $31.66 \pm 18.41$  ng/ml, erkek bebeklerde  $32.47 \pm 15.80$  ng/ml iken kontrol grubunda kızlarda  $60.63 \pm 25.93$  ng/ml, erkeklerde  $37.30 \pm 26.55$  ng/ml hesaplandı. Çoklu doğrusal regresyon analizi bebek cinsiyet faktörünün BDNF düzeyine anlamlı etkisinin olduğunu gösterdi ( $p=0.005$ ).

**Sonuç:** Fetal kord serumunda BDNF konsantrasyonu, antenatal dönemde sigaraya maruz kalmanın nörolojik gelişim sürecine etkisinde bir belirteç olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Gebelik, sigara, Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), umbilikal kord.



## İletişim

Yrd. Doç. Dr. Hüsnu Alptekin, Mevlana Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Ana Bilim Dalı, Konya

**E-posta:** alptekinhusu74@hotmail.com

**Geliş tarihi:** 18.02.2016 - **Kabul tarihi:** 29.02.2016

## Giriş

Gebelik sırasında sigara içme olumsuz gebelik sonuçlarına yol açabilen en önemli önlenilebilir bir risk faktörüdür. Preterm doğum, fetal büyüme kısıtlılığı, ani bebek ölüm sendromu, infertilite, ablasyo plasenta, erken membran rüptürü, konjenital malformasyonlar, bilişsel gelişim bozuklukları prenatal sigara içme ile ilişkili bulunmuştur (1). Ayrıca daha düşük okuma ve heceleme skorları ile azalmış okul performansı şeklinde postnatal morbiditeye de neden

olmaktadır (2). Öyle ki adolesan dönemdeki davranış bozuklukları ile bile ilişkilendirilmiştir (3). Ancak, zararları çok iyi bilinmesine rağmen, sigara içen bayanların sadece %25'i gebeliklerinde sigarayı bırakmışlardır (4).

Gebelikte sigara içme farklı mekanizmalarla fetusa oksijen transferini olumsuz yönde etkiler. Sigara içen gebelerin plasentalarının patolojik incelenmesinde

villöz membranların kalınlığında artış ve kapiller volümde azalmayı içeren yapısal değişiklikler gözlenmiştir (5). Ayrıca nikotin plasentadan çok hızlı fetusa geçer, ve genellikle fetal konsantrasyonları %15 anneden daha fazladır. Nikotinin oluşturduğu vazospazm intervillöz perfüzyonu azaltır (6). Sigara içen gebelerde oluşan karboksihemoglobin fetal dolaşımdan hemen atılamaz ve oksihemoglobin ile yarışarak fetüste kronik hipoksiye hatta ani fetal ölüme neden olabilir (7).

David Barker, "erken yaşam stresi daha sonraki hastalıklara katkıda bulunur" kuramını savunur (8). Yochum ve ark. gebe fare modellerinde sigaraya maruz kalan farelerin yavrularında hiperaktivite ve artmış agresyon şeklinde davranış bozuklukları gözlemlemişler, aynı zamanda bu davranış bozukluklarının brain-derived neurotrophic factor (BDNF) düzeylerindeki azalma ile ilişkisini saptamışlardır (4). BDNF nöronların canlı kalması ve farklılaşması için önemli rolü olan bir nörotrofindir (9). Embriyolojik hayatta nöral kök hücrelerinin nöronlara farklılaşmasında rol alırken, erişkin beyinde travma veya iskemi gibi durumlarda nöron ölümlerini önleyerek hücre canlılığının devamına önemli katkı sağlar (10). Prenatal dönemde fetusun kan-beyin bariyeri immatür olduğu için dolaşımdaki BDNF, fetüsün santral sinir sistemindeki BDNF ile korele olduğu bildirilmiştir (11). Maternal BDNF utero-plasental bariyeri geçerek fetal santral sinir sisteminin gelişimine katkıda bulunabilir (12). Biz bu çalışmada, sigara içen annelerin bebeklerindeki gelişimsel ve davranışsal bozukluklardan hareketle, bu davranış bozuklukları olan bireylerde BDNF düzeylerindeki azalma olması nedeniyle sigaranın kordon kanındaki BDNF düzeylerine etkisini araştırmayı amaçladık.

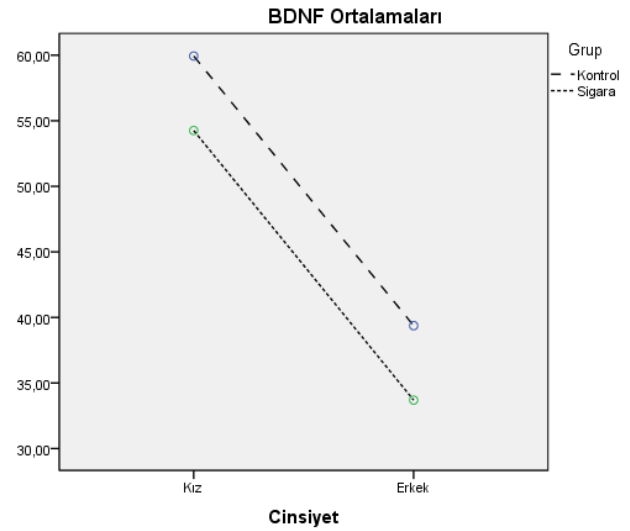
## Yöntemler

Bu çalışma Mevlana Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalında gebelik nedeni ile takip edilen ve 37-42 hafta arasında miadında doğum yapan gebelikleri süresince sigara içen 27 gebe ile 40 sağlıklı sigara içmeyen yaş ve parite uyumlu gebe üzerinde yürütüldü. Sigara içen gebeler çalışma grubunu, içmeyenler kontrol grubunu oluşturdu. Çalışma için etik kurul onayı alındı. Miad dışı doğum, çoğul gebelik, preeklampsi, gestasyonel diabetes mellitus, tiroid fonksiyon bozukluğu, sistemik hastalığı olanlar ve gebeliklerinde sistemik hastalık nedeni ile ilaç kullanan gebeler çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan sezeryan ve vajinal doğumdan hemen sonra göbek kordonu klemplenip 5 ml umbilikal venden fetal venöz kan örneği alındı. Kan örnekleri santrifüj edildikten sonra

BDNF düzeyleri çalışılmak üzere derin dondurucuda -80 C°de analiz gününe kadar saklandı. BDNF için ticari kit (RayBio® Human BDNF ELISA Kit, Inc.) araştırmacılar tarafından temin edildi. Analiz günü tüm hasta ve kontrollerin serumları analize hazır hale getirildi. Fetal kord BDNF düzeyleri enzime-linked immünosorbent assay (ELISA) yöntemi ile Bio-Tek ELX800 cihazında analiz edildi. Sonuçlar ng/ml biriminde sunuldu. Hastaların sosyodemografik özellikleri (yaş, parite, gebelik haftası, gebelikte alınan kilo, ilk trimester beden kitle indeksi) ve fetüse ait neonatal veriler (cinsiyet, doğum ağırlığı, baş çevresi, boy) kaydedildi.

İstatistiksel analiz için, çalışma ve kontrol grubundan elde edilen veriler SPSS-20 paket programına kaydedildi. Gruplar yaş, gebelikte alınan kilo, doğum öncesi son trimester TSH düzeyleri, bebek doğum ağırlığı, bebek baş çevresi, bebek boyu, doğumdaki gestasyonel hafta, gebelik başlangıcındaki beden kitle indeksi (BKİ) ve BDNF düzeyleri açısından t-testi kullanılarak karşılaştırıldı. Parite, doğum şekli, bebek cinsiyeti gibi kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi kullanıldı. BDNF düzeylerini etkileyen faktörleri araştırmak için çoklu doğrusal regresyon analizi yapıldı. Anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.



**Grafik 1.** Sigara ve kontrol grubunda cinsiyete göre BDNF ortalamaları lojistik regresyon grafiği. Lojistik regresyon modeline dahil edilen bileşenlerin ortalama değerleri: Yaş = 26,50, Gebelikte alınan kilogram = 10,86, Bebek doğum ağırlığı (gr) = 3206,09, Bebek baş çevresi (cm) = 34,445, Doğumdaki gestasyonel hafta = 38,8184, Tiroid stimülan hormon (TSH) = 2,2091, Beden kitle indeksi (BKİ) = 25,7954.

**Tablo 1.** Çalışma ve kontrol gruplarının demografik özellikleri ve biyokimyasal bulgularının karşılaştırılması.

Değişkenler	Sigara içen gebeler (27 olgu)	Kontrol (40 olgu)	P
Yaş ortalaması ± SS	27.7 ± 5.5	25.9 ± 5.5	0.18
Nullipar / Multipar (%)	5 (18.5) / 22 (81.5)	14 (35.0) / 26 (65.0)	0.14*
Normal doğum / Sezeryan (%)	12 (44.4) / 15 (55.6)	21 (52.5) / 19 (47.5)	0.51*
Kız / Erkek bebek (%)	11 (40.7) / 16 (59.3)	23 (57.5) / 17 (42.5)	0.17*
BKİ (kg/boy <sup>2</sup> ) ortalaması ± SS	27.6 ± 3.8	24.4 ± 4.1	0.003
TSH (mIU/L)	2.8 ± 3.1	1.7 ± 0.9	0.08
Gebelik haftası	38.8 ± 0.9	38.7 ± 1.0	0.59
Bebek doğum ağırlığı (g)	3197 ± 434	3204 ± 331	0.94
Bebek baş çevresi (cm)	34.2 ± 1.1	34.6 ± 1.1	0.14
Bebek boy (cm)	49.6 ± 1.6	49.3 ± 1.6	0.48
Gebelikte alınan kilo (kg)	10.7 ± 4.7	11.1 ± 4.0	0.66
BDNF (pg/ml)	32.1 ± 16.5	50.7 ± 28.3	0.003

\*Ki-kare testi, BKİ: Beden kitle indeksi, TSH: Tiroit stimulan hormon, BDNF: Brain-derived neurotrophic factor, SS: Standart sapma

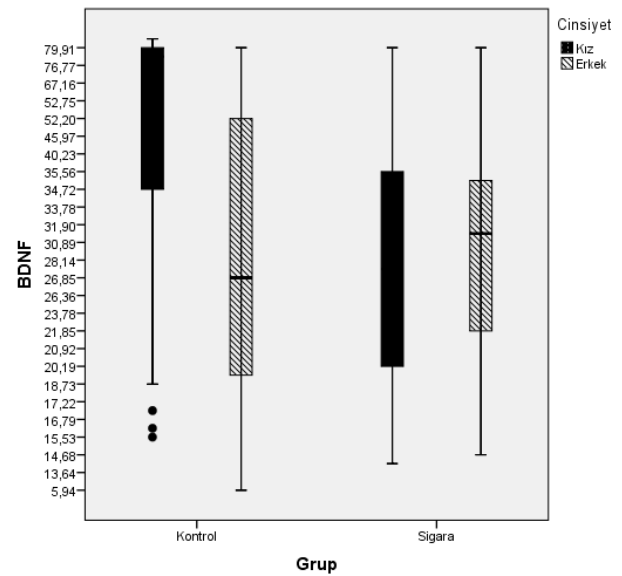
## Bulgular

Çalışma grubundaki 47 hastadan, çalışmaya katılmak istemeyen 8, düzensiz sigara kullanan 6 ve doğumda kord kanı temin edilemeyen 6 hasta çalışma dışında bırakıldı. Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun geriye kalan 27 sigara içen hasta ile 40 sağlıklı kontrol grubundan elde edilen verilerden grupların demografik özellikleri ve biyokimyasal parametreleri tablo 1'de karşılaştırmalı olarak verildi. Tüm çalışma grubu 18-40 yaş arası (ortalama  $26.6 \pm 5.5$ ) gebeler idi.

Gebeliğinde sigara içen annelerden doğan bebekler ile sağlıklı kontrol grubu fetal kord kanı BDNF düzeyleri (ortalama ± standart sapma) karşılaştırıldığında sigara grubunda anlamlı düzeyde düşük bulundu (sırası ile  $32.1 \pm 16.5$ ,  $50.7 \pm 28.3$ ,  $p=0.003$ ). Ayrıca ilk trimesterde hesaplanan beden kitle indeksi (BKİ) sigara içen gebelerde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek idi ( $p=0.003$ ) (Tablo 1).

BDNF düzeylerini etkileyen faktörleri araştırmak için çoklu doğrusal regresyon analizi uygulandı. Regresyon modeline grup (sigara ve kontrol), doğum şekli, anne yaşı, gebelikte alınan toplam kilo, doğumdaki gebelik haftası, doğum öncesi üçüncü trimesterde TSH düzeyi ve neonatal veriler (cinsiyet, doğum ağırlığı, baş çevresi, boy) değişkenleri konuldu. Sonuçta sadece bebek cinsiyeti ( $p=0.005$ ) faktörünün BDNF düzeyine anlamlı etkisinin olduğu saptandı. Diğer değişkenler sabit tutulduğunda kızlarda erkeklere göre BDNF düzeyinin ortalama olarak  $20.56$  ng/ml (güven aralığı:  $6.42-34.70$ ) daha yüksek olduğu saptandı (Grafik 1). Sigara grubunda BDNF düzeyleri kız bebeklerde ortalama  $31.66 \pm 18.41$ , erkek bebeklerde  $32.47 \pm 15.80$  iken kontrol

grubunda kızlarda  $60.63 \pm 25.93$ , erkeklerde  $37.30 \pm 26.55$  bulundu (Grafik 2). Regresyon modelinde diğer değişkenler anlamlı bulunmadı.



**Grafik 2.** Çalışma ve kontrol grubunda cinsiyete göre brain-derived neurotrophic factor (BDNF) düzeyleri.

## Tartışma

Sigara bağımlılarının sigara bırakma isteği olmasına rağmen destek alma sıklığı düşük olması nedeni ile hala ciddi sağlık sorunlarına neden olmaktadır. Sigara içen annelerden miadında doğan bebeklerin umbilikal kord kanında BDNF düzeylerini araştırmak amacıyla yaptığımız bu çalışma, sağlıklı sigara içmeyen gebelerinkinden daha düşük olduğunu ve değişimin cinsiyet bağımlı olduğunu göstermiştir. Dolayısı ile BDNF sigara içen gebelerde, sigaranın gebelik üzerine olan olumsuz etkilerini göstermek için bir belirteç olarak kullanılabilir.

Daha önceki çalışmalarla annenin gebeliğinde sigara içmesinin doğum ağırlığını olumsuz yönde etkilediği saptanmıştır (13). Çalışma grubumuzun az sayıda olması ve düşük doğum ağırlıklı bebek sayısının çok az olması nedeni ile sigaranın bu etkisini saptayamadık.

BDNF beyin ve periferik dokularda bulunan en önemli nörotrofindir. Yeni nöronların differansiyasyonu, büyümesi ve sinaptik iletimi kolaylaştırır (14). Beyinde korteks, hipokampus ve bazal ön beyinde aktif olup öğrenme ve uzun süreli hafızada önemli rol oynarlar (15).

Hem sağlıklı infant ve yenidoğanlarda hem de sağlıklı yetişkinlerde, BDNF konsantrasyonu periferik kanda bayanlarda erkeklerden daha yüksek rapor edilmiştir (16, 17). Biz de çalışmamızda kızlarda erkeklere göre BDNF düzeyinin ortalama olarak 20.56 birim (güven aralığı: 6.42-34.70) daha yüksek olduğunu saptadık. Cannon ve ark. doğum hipoksisinin kord serumunda BDNF düzeylerinde düşüğe neden olduğunu ve erişkin dönemde psikotik bozukluklarla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (18). Annenin sigara içmesi birçok farklı mekanizmalarla fetal kompartmanda kronik hipoksi oluşturur. Artan oksidatif stresin BDNF salınımını

azalttığı bilinmektedir (19, 20). O nedenle sigara içen gebelerde fetal kord kanında BDNF düzeylerinin daha düşük saptanması hipoksinin ve oksidatif stresin sonucu olabilir. Ayrıca sigara ile ilişkili diğer birçok karbonmonoksit, kadmiyum gibi toksik madde nörolojik gelişimi olumsuz etkileyebilir.

Sonuç olarak, bu çalışmadan elde edilen bulgularla fetal kord serumunda BDNF konsantrasyonu, antenatal dönemde sigaraya maruz kalmanın nörolojik gelişim sürecine etkisinde bir belirteç olabilir. Ancak, serum BDNF düzeyleri trombositler gibi birçok farklı kaynaktan oluşabildiği için beyin BDNF düzeylerini direkt yansıtmayabileceği unutulmamalıdır. Kord serum BDNF konsantrasyonundaki değişimlerin yıllar sonraki önemi şu anda bilinmemektedir. Daha ileri kohort çalışmalarla gelecekteki nörolojik gelişim sonuçları ile korelasyonunu gösterebilir.

### Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

### Kaynaklar

1. Wigle DT, Arbuckle TE, Turner MC, Berube A, Yang Q, Liu S, Krewski D. Epidemiologic evidence of relationships between reproductive and child health outcomes and environmental chemical contaminants. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2008;11:373-517.
2. Gilman SE, Gardener H, Buka SL. Maternal smoking during pregnancy and children's cognitive and physical development: a causal risk factor? *Am J Epidemiol.* 2008;168:522-31.
3. Keyes KM, Keyes MA, March D, Susser E. Levels of risk: maternal-, middle childhood-, and neighborhood-level predictors of adolescent disinhibitory behaviors from a longitudinal birth cohort in the United States. *Ment Health Subst Use.* 2011;4:22-37.
4. Yochum C, Doherty-Lyon S, Hoffman C, Hossain MM, Zelikoff JT, Richardson JR. Prenatal cigarette smoke exposure causes hyperactivity and aggressive behavior: role of altered catecholamines and BDNF. *Exp Neurol.* 2014;254:145-52.
5. Bush PG, Mayhew TM, Abramovich DR, Aggett PJ, Burke MD, Page KR. A quantitative study on the effects of maternal smoking on placental morphology and cadmium concentration. *Placenta.* 2000;21:247-56.
6. Lehtovirta P, Forss M. The acute effect of smoking on intervillous blood flow of the placenta. *Br J Obstet Gynaecol.* 1978;85:729-31.
7. Longo LD. The biological effects of carbon monoxide on the pregnant woman, fetus, and newborn infant. *Am J Obstet Gynecol.* 1977;129:69-103.
8. Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ.* 1990;301:1111.
9. Greenberg ME, Xu B, Lu B, Hempstead BL. New insights in the biology of BDNF synthesis and release: implications in CNS function. *J Neurosci.* 2009;29:12764-7.
10. Chao MV, Rajagopal R, Lee FS. Neurotrophin signalling in health and disease. *Clin Sci (Lond).* 2006;110:167-73.
11. Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neurosci Lett.* 2002;328:261-4.
12. Kodomari I, Wada E, Nakamura S, Wada K. Maternal supply of BDNF to mouse fetal brain through the placenta. *Neurochem Int.* 2009;54:95-98.
13. Ong KK, Preece MA, Emmett PM, Ahmed ML, Dunger DB, Team AS. Size at birth and early childhood growth in relation to maternal smoking, parity and infant breast-feeding: longitudinal birth cohort study and analysis. *Pediatr Res.* 2002;52:863-7.
14. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev*

- Neurosci. 2001;24:677-736.
15. Yamada K, Nabeshima T. Brain-derived neurotrophic factor/TrkB signaling in memory processes. *J Pharmacol Sci.* 2003;91:267-70.
16. Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, Schloetcke K, Zingler C, Schuff-Werner P, Virchow JC. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol Aging.* 2005;26:115-23.
17. Flock A, Weber SK, Ferrari N, Fietz C, Graf C, Fimmers R, et al. Determinants of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in umbilical cord and maternal serum. *Psychoneuroendocrinology.* 2016;63:191-7.
18. Cannon TD, Yolken R, Buka S, Torrey EF, Collaborative Study Group on the Perinatal Origins of Severe Psychiatric D. Decreased neurotrophic response to birth hypoxia in the etiology of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2008;64:797-802.
19. Kapczinski F, Frey BN, Andreazza AC, Kauer-Sant'Anna M, Cunha AB, Post RM. Increased oxidative stress as a mechanism for decreased BDNF levels in acute manic episodes. *Rev Bras Psiquiatr.* 2008;30:243-5.
20. Aksoy AN, Gözükara İ, Kucur SK, Batmaz G, Laloğlu E, Bulut E. Spontan vajinal doğum yapan hastalarda maternal serum beyin kaynaklı nörotrofik faktör ve malondialdehit düzeylerindeki değişimlerin araştırılması. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni.* 2015;46:6-12.

***Bu makaleden alıntı yapmak için;***

Alptekin H, Işık H, Kayhan F, Yılmaz H, Selimoğlu R, Kıyıcı A. Gebelikte Sigara İçmenin Fetal Umbilikal Kord BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) Düzeylerine Etkisi. *Eur J Health Sci* 2016;2(2):35-39.