

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI ZEKAİ TAHİR BURAK
KADIN SAĞLIĞI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Başhekim: Op. Dr. Leyla Mollamahmutolu

GEBELİKTE AKTİF VE PASİF SİGARA İÇİCİLİĞİNİN MİDTRİMESTER
UMBİLİKAL ARTER, UTERİN ARTER DOPPLERİ, FETAL BİYOMETRİ VE
GEBELİK SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. SEMA BAKİ
Uzmanlık Tezi

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. H.Cavidan Gülerman

ANKARA
2010

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇİNDEKİLER	
ÖNSÖZ	ii
KISALTMALAR	iii
ŞEKİL VE TABLOLAR	v
1) ÖZET	1
2) SUMMARY	3
3) GİRİŞ VE AMAÇ	5
4) GENEL BİLGİLER	7
4-A. Sigaranın Plasenta Üzerinde Oluşturduğu Değişiklikler	10
4-B. Sigaranın Gebelik Üzerine Etkisi	12
4-C. Sigaranın Yenidoğan Üzerine Etkisi	15
4-D. Sigaranın Bebek ve Erken Çocukluk Döneminde Etkisi	17
4-E. Doppler Usg	21
5) MATERYAL ve METOD	33
6) BULGULAR	36
7) TARTIŞMA ve SONUÇ	48
8) KAYNAKLAR	53

ÖNSÖZ

Başhekimimiz Op.Dr.Leyla Mollamahmutoğlu'na ,Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve beceri edinmemde, ilgi ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, geniş bilgi ve deneyimlerini aktaran klinik şefimiz sayın hocam Doç. Dr. H.Cavidan Gülerman'a; asistanlığım süresince her konuda yardımlarını esirgemeyen uzmanlarımıza rotasyonlarım sırasında eğitime katkıda bulunan hocalarıma asistanlığım boyunca birlikte çalıştığımız iş arkadaşlarım ve dostlarıma; bugünlere gelmemde en büyük katkılardan birine sahip, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim aileme;

Teşekkürler...



KISALTMALAR

USG: Ultrason

WHO: Dünya Sağlık Teşkilatı

PO2: Parsiyel Oksijen Basıncı

CO: Karbon Monoksit

Hb: Hemoglobin

COHb: Karboksihemoglobin

GSTT1: Glutatyon S-transferaz T1

PROM: Premature Membran Ruptürü

İUGG: İntrauterin Gelişme Geriliği

MCA: Orta Serebral Arter

S/D: Sistol/Diastol

UTS/D: Uterin Arter Sistol/Diastol

UTPI: Uterin Arter Pulsatilite İndeksi

UTRI: Uterin Arter Rezistans İndeksi

UMBRI: Umbilikal Arter Rezistans İndeksi

UMBPI: Umbilikal Arter Pulsatilite İndeksi

UMBS/D: Umbilikal Arter Sistol/Diastol

IGF1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

SIDS: Ani bebek Ölümü Sendromu

SGA: Gestasyon Yaşına Göre Küçük Bebek

AGA: Gestasyon Yaşıyla Uyumlu Bebek

LGA: Gestasyon Yaşına Göre Büyük Bebek

LBW: Düşük Doğum Ağırlıklı Bebek

CW: Sürekli Dalga

PW: Atımlı Dalga

PI: Pulsatilité İndeksi

RI: Rezistans İndeksi

RDUS: Renkli Doppler Ultrasonografi

SAT: Son Adet Tarihi

NST: Nonstress Test

NVD: Normal Vajinal Doğum

C/S: Sezaryen Doğum

EMR: Erken Membran Ruptürü

IUGR: İntrauterin Gelişme Geriliği

LPM: Last menstrual period (son adet tarihi)

BPD: Biparyateal Ölçüm

AC: Karın Çevresi

FL: Femur Uzunluğu

ŞEKİL VE TABLOLAR

Şekil 1. Doppler eğrisi	25
Şekil 2. Umbilikal arter ve venin akım hızı dalgaları	29
Tablo 1. Gruplara Göre Olguların Demografik Özellikleri	36
Tablo 2. Günlük Sigara Tüketimi ve Sigaraya Maruz Kalma Sürelerinin Dağılımı	37
Tablo 3. Gruplara Göre Olguların Maternal Özelliklerinin İncelenmesi	38
Tablo 4. Gruplara Göre Olguların Doğum Ağırlığı, Bebeğin Cinsiyeti, Doğum Haftası, Apgar Düzeyi ve Hastanede Yatış Yönünden İncelenmesi	39
Tablo 5. Gruplara Göre Olguların Fetal Özelliklerinin İncelenmesi	40
Tablo 6. Grupların UGS ile tahmini Doğum Ağırlığına Göre Persentil Dağılımları	41
Tablo 7. Düşük Doğum Ağırlığı Üzerinde Sigaranın Etkisinin İncelenmesi	42
Tablo 8. 10.Persentil Düzeylerine Göre Doğum Ağırlığı Normal ve Düşük Olan Olguların Beden Kitle İndeksi, Gebelikte Kilo Alımı, Düşük Doğum Ağırlığı Öyküsü ve Bebeğin Cinsiyetine Göre Karşılaştırılması	42
Tablo 9. Gebelikte Alınan Kilo ve Düşük Doğum Ağırlığı Öyküsüne Göre Düzeltme Yapıldığında Sigara Maruziyetinin Düşük Doğum Ağırlığına Etkisinin İncelenmesi	43
Tablo 10. Sigara İçen Grupta Düşük Doğum Ağırlığına Göre Olguların Sigara Bırakma Durumlarının Dağılımı	44
Tablo 11. Gruplara Göre Olguların Fetal ölçüm ve Doppler Parametrelerine Ait SDS Skorlarının Karşılaştırılması	44
Tablo 12. Doppler Sonuçları Normal ve Anormal Saptanan Olguların Gruplara Göre Dağılımı	46

1. ÖZET

Amaç: Aktif ve pasif sigara içiciliğın midtrimesterde umbilikal ve uterin arter Doppler parametrelerinde ve gebelik sürecinde fetomaternal etkilerini araştırmak

Materyal-metod: Zekai Tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesinin antenatal polikliniğine 01.07.2009-31.10.2009 tarihleri arasında başvuran sağlıklı, tekil gebeliği olan USG ile fetal anomali taraması yaptırmış, 19hf^{6/7} ile 21 hf^{6/7} arası; sigara içen (n=50), pasif içici (n=58) ve sigara içmeyen (n=88) olarak toplam 196 gebe alındı. Çalışmaya katılan her hasta çalışma için onay verdi. Sigara içen gruba midtrimesterde hala günde en az 1-5 sigara içen gebeler alındı, gebelik öncesi içen ancak erken haftalarda sigarayı bırakanlar alınmadı. Ev veya işyerlerinde sigara içenlerle aynı ortamı paylaşan kişiler pasif içici olarak kabul edildi. Bütün hastaların yaş, gravida, parite, abort sayısı, son adet tarihleri, USG ve SAT'a göre gebelik haftaları ve gebelikte sigara içme durumları kaydedildi. Çalışmaya alınan hastaların gebelik haftaları son adet tarihi ile hesaplandı ve erken dönemde yapılan ultrasonografik ölümlerle bulunan değerler onaylandı. Son adet tarihi 1.trimester USG ile llmüş gebelik yaşları arasında 1 haftadan fazla fark olan olgularda 1.trimester USG lmleri esas alındı. SGA, preeklampsi, spontan preterm eylem için risk taşıyan, altta yatan medikal hastalığı, iki ya da daha çok düşüğü olan ve obstetrik herhangi bir girişim yaptıranlar çalışmaya alınmadı. Çalışma için hastanemizin Eğitim Plan ve Koordinasyon Kurulundan gerekli onay alındı. Bu haftalarda görülen sigara içen ya da pasif içici olan gebelere sigara bırakma konusunda danışmanlık verildi.

Tüm gebelere; 20.gestasyonel gebelik haftasında ultrasonografik olarak biparietal çap, femur uzunluğu, abdominal çevrenin ölümleri ayrıca umbilikal ve uterin arter dopplerleri yapıldı. Çalışmadaki gebeler prospektif olarak doğuma ve doğum sonrasına kadar fetomaternal komplikasyonlar açısından takip edildi.

Bulgular: Sigara içen grubun pasif içici ve sigara içmeyenlere göre bebek doğum ağırlığı sırasıyla anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,009$ ve $p=0,006$), İUGG tanısı alanların oranı ($p=0,003$ ve $p<0,001$), oligohidramnios oranı ($p=0,003$ ve $p<0,001$), ayrıca fetal distress oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,001$ ve $p<0,001$). Sigara içen ve pasif içici olan gruplarda hastanede yatış oranı daha yüksek bulundu ($p<0,001$ ve $p=0,028$). Sigara içen ve sigara içmeyen gruplara göre pasif içici olan grupta preterm oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,003$ ve $p=0,008$). Umbilikal arter Pİ, S/D yönünden sigara içen grubun ortalaması daha yüksekti ($p<0,001$ ve $p=0,043$). Umbilikal arter S/D, Uterin arter Rİ, Pİ ve S/D SDS düzeyleri yönünden de sigara içmeyen gruba göre sigara içen grubun ortalaması daha yüksekti ($p=0,045$; $p=0,019$; $p=0,014$ ve $p=0,028$). Sigara içenlerin APGAR skoru düşük izlendi ($p=0,022$). BPD, AC, FL, umbilikal arter Rİ, ortalamaları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemişti.

Verilerin analizi SPSS for Windows 11,5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testiyle araştırıldı. $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuç: Aktif ve pasif sigara içme durumu plasental vasküler rezistansta direkt bir artış ile fetal büyüme ve gelişme üzerine olumsuz etkilidir. Preterm doğum, İUGG, düşük APGAR skoru, düşük doğum ağırlıklı bebek gibi gebelik komplikasyonları sigara dumanına maruziyet ile artmaktadır. Gebelik takibinde sigarayı bırakmak ve pasif maruziyetten kaçınmayı teşvik etmek için gebeliğin başlangıcından itibaren önleyici tedbirler alınmalıdır ve etkili danışmanlık verilmelidir .

2. SUMMARY

Abstract:

Aim: To determine the effects of active and passive smoking on Doppler parameters of umbilical and uterine artery and feto-maternal outcome.

Material Method: A total of 196 pregnant women from antenatal clinic of Zekai Tahir Burak Women's Health Education and Research Hospital and who had single fetus between 19^{6/7} and 21^{6/7} weeks of gestation were included in the study. Patients who had their anomaly scan between July and October were invited to this study and who gave her informed consent to participate with this study was recruited. Institutional Board of Review approval was taken. Our study was prospective cross-sectional study. Study patients were divided into three groups according to their smoking status; smoking group had 50 patients, passive smoking group had 58 pregnant women, non-smoker group had 88 patients. Smoking group was defined as smoking at least one cigarette during mid-trimester. Pregnant women who stopped smoking after confirmation of their pregnancy were excluded from the study. Passive smoking was defined as having exposure to cigarette smoke due to inevitable circumstances although they were not smoking. All patients' information including gravity, parity, abortion, age, last menstrual period (LMP), gestational week according to their first USG and smoking status were recorded. Patients LMP were confirmed with their first USG available. For patients who were determined to have more than one week difference between LMP and first trimester USG, gestational week was determined according to their first trimester USG. Patients who were diagnosed with preeclampsia, having a SGA fetus, who had risk factors for preterm labor, who had two or more abortion and accompanying medical disease were excluded from the study. All the patients who continued to smoke or exposed to cigarette some were counseled for the adverse effects of cigarette.

In addition to routine USG scanning parameters including biparietal diameter (BPD), femur length (FL) and abdominal circumference (AC), umbilical and uterine Doppler measurements were performed.

Results: Smoking group had significantly low birth weight compared to passive smoking and non-smoker group ($p=0.009$ and $p=0.006$ respectively) and had an increased rate of IUGR babies ($p=0.003$ and $p<0.001$ respectively). Smoker group had a significant higher rate of oligohydramnios ($p=0.003$ and $p<0.001$) and fetal distress ($p<0.001$ and $p<0.001$) compared to both groups. Smoker and passive smoking group were more frequently admitted to hospital ($p<0.001$ and $p=0.028$). Interestingly, passive smoking group had the highest rate of preterm labor compared to smoker and non-smoking group ($p=0.003$ and $p=0.008$). Smoker group had higher umbilical artery S/D, uterine artery PI, RI, and S/D ratio ($p=0.045$; $p=0.019$; $p=0.014$ and $p=0.028$). The APGAR score were lower in smoker group ($p=0.022$). No statistical difference was found regarding the BPD, AC, FL and umbilical artery RI between the groups.

Statistical analysis was performed with the SPSS package programme (Version 11.5). The analysis of continuous variables performed with Shapiro Wilk test. The importance between differences of group means performed with One-Way ANOVA test, while the importance of differences between group medians performed with Kruskal Wallis test. The result of $p<0.05$ was statically significant.

Conclusions: Smoking actively or passively causes increase in placental vascular resistance and it has an adverse effect on fetal growth and development. Obstetric complications like preterm labor, IUGR, low APGAR score, low birth weight increase with smoke exposure. In pregnancy follow up, to promote giving up smoking and avoiding passive exposure to smoke preventive care and effective counseling needed at beginning of the pregnancy.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

İntrauterin gelişmenin devam etmesi yeterli oksijen ve besin desteği ile mümkün olmaktadır. Bu durum uteroplasental dolaşımın gebelik boyunca devam eden değişim ve gelişimi ile gerçekleşmektedir (1). Fetal büyüme ve gelişme fetal doku ve organların diferansiyasyonu, matürasyonu ve büyümesi ile karakterize bir durumdur (2). Fetal büyüme ve gelişmeyi etkileyen başlıca faktörler, uteroplasental fonksiyon fetal genetik yapı ve maternal çevredir. Bütün bu faktörlerin uygun olduğu koşullarda, sağlıklı bir fetus intrauterin somatik büyümesini tamamlar. Koşulların uygun olmaması durumunda ise fetal büyüme ve gelişme, olumsuz etkilenecek sınırlanabilir. Anormal maternal, fetal ve plasental faktörler tek tek veya hep beraber fetal büyüme ve gelişmeyi olumsuz etkileyebilirler (3,4).

Fetusun büyüme ve gelişmesini etkileyen pek çok faktör olmakla birlikte bunlar arasında sigara içimi ve sigaraya maruz kalma hem yaygınlığı hem de önlenemez olması bakımından önemlidir. Gebelikte maternal sigara içiminin bebekte intrauterin, postnatal, gereksede yaşamının ileri dönemlerini de etkileyecek bir çok olumsuz etkileri mevcuttur (5).

Gebelikte sigara içiminin majör etkileri; büyüme kısıtlılığı, artmış düşük riski, erken membran rüptürü, prematür doğum, ölü doğum, plasenta previa, dekolman plasenta, ani bebek ölümü sendromu ve çocukluk dönemi etkileridir (6-9). Yarı damak yarı dudak ve sigaranın rolü üzerine farklı veriler vardır. Gebelik boyunca sigara içen annenin bebeğinde erken nörogelişimsel bozulma ve davranışsal problemler olduğuna dair kanıtlar vardır (10). Bu konuda sayısız araştırmalar yapılarak sigaranın olumsuz etkileri gösterilmiştir ve bir çok yeni araştırma da henüz bilinmeyen zararlarını ortaya koymak için yapılmaya devam etmektedir.

İyi dökümanite edilmiş doz-cevap eğrileri gözlemlenmiş, anne tarafından içilen sigara sayısı arttıkça fetal ağırlığın düştüğü görülmüştür (9,11,12). Bununla birlikte pasif içici annelerin bebeklerinde de sigara içen anne bebeklerindeki benzer bulgular olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (13,14). Araştırmacılar gebelikte pasif içiciliğin yüksek bir sağlık riski oluşturduğunu ,postnatal etkileri

bakımından 3.trimesterde maruziyetin daha önemli olduğunu bildirmişlerdir (15). İntrauterin dönemde plasentanın embriyo ve fetusun büyüme ve gelişimi üzerinde sahip olduğu önem tartışılmaz. Plasentanın makroskopik ve mikroskopik incelenmesi sonucunda elde edilen bilgiler ışığında fetusun intrauterin dönemde maruz kaldığı olaylar hakkında bilgi edinilebilmesi mümkündür.Sigara içmenin esas etkisi gebeliğin ileriki dönemlerinde görülmektedir ki bu durum ise geç gebelikte sigara içme riskini vurgulayan sigarayı bırakma programları için teşvik edici olur.

Bu çalışmanın amacı sigara içiminin ve sigaraya maruziyetin ,20 gestasyonel haftada yapılan USG ölçümü, umbilikal ve uterin arter doppler ölçümü üzerine olan etkisini saptamaktır.Ayrıca bu haftada görülen gebelere sigarayı bırakma konusunda danışmanlık verilerek, doğumda sigara içme durumları, fetal doğum ağırlıkları, doğum şekilleri, apgarları, maternal ve fetal gebelik sonuçları üzerine olan etkisini değerlendirmektir.

4. GENEL BİLGİLER

Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) tarafından sigara kullanımı, günümüzde bir biyo-sosyo-psikolojik zehirlenme hali olarak tarif edilmektedir. Sigara alışkanlığı, bireylerin birbirlerini etkilemesiyle bir sosyal zehirlenme ve ortaya çıkardığı tolerans hali, fizik ve psikolojik bağımlılık yapma özelliğiyle de aynı zamanda bir psikolojik zehirlenme durumudur (16). Toplumda sigara içiminin oldukça yaygın bir alışkanlık olması, sigara içenlerin %90'ının bu alışkanlığa 20 yaşından önce başlaması ve erkek kullanıcıların giderek azalırken, kadın kullanıcılarda artış olması, gebelikte sigara içimine daha sık rastlamamıza neden olmaktadır.

WHO'nün verilerine göre gelişmiş ülkelerdeki kadınların yaklaşık %20'si sigara içerken, gelişmekte olan ülkelerdeki kadınların yaklaşık %9'u sigara içmektedir (17). Bu majör bir halk sağlığı problemidir, çünkü sigara içimi sadece kadının sağlığına zarar vermekle kalmaz aynı zamanda fetal ,maternal gebelik komplikasyonlarına ve yenidoğanda ciddi sağlık problemlerine yol açabilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde doğurganlık çağındaki kadınların yüzde% 25' i sigara içmekteyken sigara içen gebe insidansı % 12'dir (18). Gebelikte sigarayı bırakma ile perinatal ölümlerin % 10'u, düşük doğum ağırlıklı bebeklerin % 35'i, erken doğumun ise % 15' i önlenebilir (19). Üçüncü trimesterde sigara içimi doğum ağırlığı üzerine en önemli etkendir ve bu süreç içinde sigarayı bırakan kadınlar içmeyen kadınlarla benzer doğum kilolarına sahiptir (20). Kadınların % 40' ı daha ilk antenatal muayene öncesi sigara içmeyi bırakmaktadır (21). Sigarayı bırakanların % 90'ı ilk yıl özellikle de ilk haftada tekrar sigara kullanmaya baslarlar (19).

Sigara dumanında 4000'den fazla kimyasal bileşen vardır. Bu kimyasallardan hangisinin gelişmekte olan bebeğe zararlı olduğu kesin olarak bilinmemekle birlikte, özellikle nikotinin ve karbonmonoksidin gebelik sonuçlarını olumsuz etkilediğine inanılmaktadır.

Sigara yakıldığında sigara kağıdının da yanma ürünleri vardır. Sigara dumanı, tütün yandığı zaman oluşan yanma ve distilasyon ürünlerinin karmaşık birbirleşimidir. Sigara içen kişinin dışarıya üflediği hava “ana duman” olup yüksek ısıda oluşur (950°C) ve içen kişi için duman maruziyetinin temel kaynağıdır. “Yan

duman” ise sigaranın ie çekişler arasındaki bekleme suresinde tüten duman olup daha dşek ısıdadır (350°C) ve çevresel sigara dumanının başlıca kaynağıdır (22).

Pasif içicilik aktif sigara içen varlığında tütün dumanına pasif maruz kalmak anlamındadır(15). İicilerin aldığı yan duman, sigara içenler tarafından doğrudan inhale edilen dumanda tanımlanan tüm karsinojenleri içermekte ve sigara filtresinden de geçmediğinden ana dumandaki karsinojen ağırlığının 100 katı kadarını içinde bulundurmaktadır. Sonuç olarak sigara içmediği halde çevresel sigara içimine maruz kalanların da kan ve idrarlarında sigara metabolitlerine ve karsinojenlere rastlanmaktadır. Bununla birlikte çevresel sigara dumanında hem duman bileşenlerinin konsantrasyonları hem de zamanla inhale edilen duman bileşenlerinin total miktarı, sigara içen kişi tarafından inhale edilenden çok daha dşektir (23).

Nikotin; tütünün aktif alkaloididir. Yağda znen bir molekül olup yarı ömrü 1-2 saattir. Biyolojik membranları kolaylıkla geçebilir. Nikotin; ağız, farinks mukozalarından ve akciğerlerden absorbe olur. Primer olarak karaciğerde metabolize edilir ve böbreklerden atılır (24,25). Kimyasal yapısı bakımından asetilkoline yakın bir benzerlik göstermemesine rağmen asetilkolin gibi otonom sinir sistemi ganglionlarında stimulus iletimini önce uyarır, arkasından bloke eder. Nikotin’in metaboliti olan “cotinine”in hem amniyos mayiinde hem de bebek kordon kanında gösterilmesiyle plasental bariyeri geçtiği kanıtlanmıştır (25,26). Ancak fetus üzerine olan olumsuz etkilerinin hangi mekanizmayla gerçekleştiği tam olarak bilinmemektedir. Uterin arterlerde vazokonstriksiyon, direkt toksik etki veya plasental hasarlanmaya bağlı olabileği yönünde görüşler mevcuttur (25,27).

Karbonmonoksit, sigara dumanının % 3-5’ini oluşturur. Sigara içimi ile de oluşan gazın %1-5’i inhale edilmektedir. İyi havalandırılmayan yerlerde sigara dumanının birikimiyle karbonmonoksit seviyeleri de yükselir (28). Akciğer kapillerlerinde karbonmonoksit gazı, hemoglobinin “hem” grubundaki demir atomu ile birleşerek karboksihemoglobini oluşturur. Karbonmonoksitin hemoglobine olan afinitesi, oksijenin hemoglobine olan afinitesinden 250 misli daha fazladır. Karboksihemoglobinin disosiasyon hızı ise oksihemoglobine oranla 250 defa daha yavaştır. Karboksihemoglobinin oluşması, oksihemoglobin yapımını da azaltır. Böylece dokulara taşınan oksijen miktarı düşer. Karboksihemoglobin oluşumu ile

geri kalan hemoglobinin oksijene olan afinitesi artar, oksihemoglobin disosiyasyon eğrisi sola kayar (29). Eğrinin sola kayması, oksihemoglobinin ancak çok düşük parsiyel oksijen basıncı (PO₂) düzeyinde disosiyeye olabileceğini gösterir. Yani oksihemoglobin gereken PO₂ düzeyinde disosiyeye olmaz, dokularda PO₂ azalır. 100ml kandaki 16 gr. hemoglobinin yarısı karboksihemoglobine dönüştüğü zaman ölüm beklenebilir (30). “CO+Hb COHb” reaksiyonu geriye dönebilir. Böylece kandaki karbonmonoksit akciğerler tarafından temizlenir. Eliminasyon hızı, absorpsiyona etki eden faktörler ile orantılıdır.

Bazı araştırmacılar; aralıklarla veya sürekli olarak düşük miktarda karbonmonoksit alınması sonucunda kandaki karboksihemoglobinin belirli bir seviyeyi aşması halinde; organizmada karboksihemoglobine karşı bir tolerans oluşabileceğini saptamışlardır. Bunun yanında, solunan havadaki karbonmonoksitin oranı belirli bir seviyenin üzerine çıktığında organizmada bir takım değişiklikler oluşacağından, karbonmonoksit karşı tam bir toleranstan söz edilemeyeceğini belirten araştırmacılar da vardır (31).

Beyin vücudumuzda en fazla oksijen kullanan organdır. Bunun için oksijen eksikliğinde diğer dokulara göre daha çok etkilenir. Erişkinlerde, alınan oksijenin dörtte biri beyin tarafından kullanılır. Yenidoğanda ise beyin, alınan oksijenin yarısını kullanır. Genel olarak kanda karboksihemoglobin seviyesinin yükselmesinin merkezi sinir sisteminde depresyon yaptığı; %10-20 arasında baş ağrısına, %50-60 arasında koma ve aralıklı konvülsiyonlara, %70-80 arasında ise ölüme neden olduğu bilinmektedir. %10'un altındaki karboksikemoglobin seviyesinin ne gibi patolojik değişiklikler ortaya çıkardığı hakkındaki araştırmalar çok azdır (30,32). Sigara içimi ile inhale edilen karbonmonoksit gazının, kronik fetal hipoksi yaparak fetus üzerine olumsuz etki ettiği düşünülmektedir (33-36).

4-A. SİGARANIN PLASENTADA OLUSTURDUĞU DEĞİŞİKLİKLER:

Sigara içenlerde uteroplasental kan akımı azalmıştır. Nikotinin ve karbonmonoksitin uterus damarlarına vazokonstriktör etkisi sonucu gelişir. Ayrıca sitotrofoblastik hücrelerde dejenerasyon vardır. Azalmış fetal ağırlık kısmen uygunsuz maternal oksijen ve besin desteğine, kısmen nikotin ve karbonmonksidin fetusa direkt etkisine bağlıdır.

Mikroskopik incelemede sigara içenlerin plasental villilerinde atrofik ve hipovasküler değişiklikler izlenir (37). Plasenta, sigaranın indüklediği vasküler ve doku hasarının değerlendirilmesinde bir model olarak düşünülebilir. Sigara içenlerin plasentalarındaki karakteristik değişiklikler plasental villus bazal membranlarının kalınlaşması, villusların kollajen içeriğinde artış, villöz kapillerler ve arteriollerde vaskülarizasyon azalması ile birlikte intimal ödemin olmasıdır (38).

Sigara içenlerin plasentalarında içmeyenler ile karşılaştırıldığında subkoryonik fibrin depozitleri ve plasental kalsifikasyonlar daha sık izlenmektedir. Nikotin de, karbonmonoksit de plasentanın erken yaşlanmasını olduğu kadar dejeneratif değişikliklerini de indüklerler. Dejeneratif değişiklikler koryonik villuslarda kollajen miktarının artmasını ve subtrofoblastik bazal membranın kalınlaşmasını indükler. Prematür yaşlanma ise sinsisyal tomurcukların artması ve plasentadaki yüksek yüzdeli apoptozis ile endikedir. Prematür yaşlanma ve dejeneratif değişiklikler plasentanın fonksiyonel komponentini azaltarak gebeliğin olumsuz sonuçlanmasına neden olabilir. Bu da sigara içenlerdeki düşük doğum ağırlıklı bebeklerin sebebi olabilir. Trofoblastların apoptosis ile aşırı kaybı ve sinsisyal düğümler, hormonal dengesizliğe neden olarak erken doğuma neden olabilir (39,40).

Gebelikte sigara içiminin preeklampsiye karşı koruyucu bir etkisi vardır. İnsidansını %50'ye kadar düşürebilir, ancak bu yarar gebelik sonucuna olan zararlı etkileri nedeniyle çok hafif kalmaktadır (41). Sigara kullanımı; muhtemelen tromboksan A2 üretiminin inhibisyonu ve bağışıklık sisteminin baskılanması sebebiyle preeklampsi riskini azaltır. Bu da vasküler plasental patoloji dediğimiz

olayın ne kadar kompleks olduğunu göstermektedir (43,44). Maternal sigara içimi, sitotrofoblast proliferasyonu ve diferansiyasyonu arasındaki dengeyi bozarak plasental gelişime zarar verir (45,46). Yine sigara içen kadınların plasentalarında alkaline ribonükleaz seviyeleri, muhtemelen protein sentezinde bozulma ile sonuçlanacak şekilde artmıştır. Sigara içenlerin çoğunun plasentalarında, histolojik incelemede villöz hiperplazi vardır (47).

Sigara içimi arttıkça plasentalarda yetersiz perfüzyona karakteristik olan bazı mikroskopik lezyonlar da görülebilir. Ancak, kronik olarak düşük kan akımında görülen arteryel lezyonların çok daha azının sigara içenlerin plasentalarında görülmesi, bu yetersiz beslenmenin devamlı olmaktan ziyade periyodik olduğunu düşündürür (48).

Sigara içenlerde sinsisyal düğümlerin ve sitotrofoblastik hücrelerin sayısı artmıştır; sinsisyal tomurcuklar ve vaskülosinsisyal membranlar gebelik ilerledikçe azalır. Üçüncü trimesterde günlük içilen sigara sayısına bağlı olarak ortalama doğum ağırlığı ve plasental ağırlık düşer (49).

Sigara içenlerin plasentaları, sigara içmeyen veya gebelik öncesi sigarayı bırakanların plasentaları ile karşılaştırıldığında, kapiller volüm fraksiyonunda azalma ve villöz membran kalınlığında artma görülmüştür. Bu değişiklikler plasentanın gaz alış veriş kapasitesini düşürerek bebekte gelişme geriliğine neden olabilir (50,51). Villuslardaki azalmış fetal kapiller çapları plasental kan akımını etkiler ve fetus ve anne arasındaki besin ve gaz alışverişi alanının azalması da fetusun yetersiz beslenmesine neden olur (52, 53). Sigara içenlerde plasentadaki ana villoz arterlerde endotelin-1'e vazokonstrüktör cevap daha yüksektir (53).

Bu değişikliklerin çoğunun nikotin ile indüklenen uterin damarların konstriksiyonu sonucu gelişen plasental iskemiye bağlı olduğu düşünülmekle beraber değişikliklerin bazıları bu temelde açıklanamaz ve bunların muhtemelen kadmiyum toksisitesi veya polisiklik aromatik hidrokarbonların birikmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Sigara içenlerde plasental fonksiyonlarda belirlenen bir azalma olmakla birlikte plasentanın iskemik hasarı onarma yeteneği ve kompensatuar hiperplaziye gitmesiyle üstesinden gelinebilir (54).

Ultrasonografik olarak da 37. gestasyonel haftada, sigara içen kadınların plasentalarında daha yüksek oranda kalsifikasyon gösteren Grade III maturasyon izlenmiştir (55,56). Gebelikte sigara içimi, maternal hemostazisi, plasental intervillöz alanda daha fazla koagülasyonu (fibrin tipi fibrinoid depozisyonu) içerebilen aktive olmuş koagülasyon yolu ile arttırabilir. Bu da intervillöz hemodinamikleri ve fetusa oksijen ve besin transportunu etkileyebilir (57).

Yapılan bir çalışmada sigara içenlerin plasentaları içmeyenlerin plasentaları ile karşılaştırıldığında oransal olarak daha fazla non-parenkimal ve daha az parenkimal doku içermekte olduğu; intervillöz alan volümü, periferal villöz kitle ve yüzey alanının rölatif olarak azaldığı görülmüştür. Bu çalışmanın sonuçları, gebelikte sigara içimi ile ilişkili perinatal morbiditenin, plasentanın fonksiyonel yapısındaki değişikliklerden ziyade, sigara dumanındaki bazı bileşiklerin kısmen plasental fonksiyona ve direkt olarak fetusa iskemik ve/veya toksik etkilerine bağlı olduğu hipotezini desteklemektedir (58,59).

4-B.SİGARA İÇİMİNİN GEBELİK KOMPLİKASYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Sigara içimi bir takım gebelik komplikasyonları ile ilişkili bulunmuştur. Sigara içimi bir kadının plasental problemlerle karşılaşma riskini yaklaşık olarak ikiye katlar (6, 17, 60-63). Bu plasental problemler; Placenta previa ve dekolman plasentayı içermektedir. Placenta previa ve dekolman placenta, sigara içimi ile ilişkili olan fetal ve neonatal ölümlerin yarısına yakın bir kısımdan sorumludurlar (64,65).

Geniş prospektif çalışmalardan toplanan bilgilere göre; sigara içimini bırakan gebelerde, sigara içmeye devam edenlere göre dekolman placenta sıklığı %23, placenta previa sıklığı da %33 azaldığı belirlenmiştir (65). Ablaso placenta ile arasında perinatal mortalite olduğu gibi doz cevap ilişkisi olduğu görülmektedir (66, 67). Sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında, sigara içenlerin içilen her bir sigara paketi ile ablaso placentaya bağlı yüzde 40 artmış fetal ölüm riski vardır (68). Bu artmış risk için önerilen neden, desidual iskemi ve nekrozdur (69). Sigara içen gebelerde placenta hipertrofisi olduğu ve implantasyonun uterusun daha alt

segmentlerinde gerçekte olduğu düşünölmektedir (70). Sigara içme, 3 kat artmış previa oluşum riski ile ilişkilidir (71). Azalmış uteroplental oksijenizasyona sekonder artmış plasental yüzey alanı ihtiyacı, bu ilişkilendirmeye katkıda bulunabilir.

Birçok çalışma sigara içiminin doza bağımlı olarak spontan düşük riskini artırdığını kabul etmektedir. Ayrıca ağır paternal sigara içimi maternal ve/veya paternal maruz kalım sonucunda erken gebelik kaybı riskini arttırdığına dair çalışmalar vardır (72). Himmelberger ve ark. (73) spontan düşük oranını %1,1, Armstrong ve ark. (74) ise 1992 yılında bu oranı %1,8 vererek spontan düşük riskinde, sigara içiminde artmaya paralel olarak son yıllarda artış olduğunu saptamışlardır. Hemminki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da; günde 10 sigaradan fazla tüketimde, spontan abortusların arttığı ancak artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (75).

Bunun yanında sigara içimi ile spontan düşükler arasında ilişki olmadığını iddia eden araştırmacılar da mevcuttur (76-78). Wisborg ve arkadaşları 24,608 gebeliği içeren çalışmalarında I. Trimester spontan abortus oranını %1,3 ve II. Trimester spontan abortus oranını %0.9 olarak bulmuşlar ve sigara içimi ile birinci ve ikinci trimester düşükleri arasında bir ilişki saptamamışlardır (78). Yine Rasch tarafından yapılan bir araştırmada, sigara içiminin spontan abortus oranını arttırmadığı ancak aşırı alkol ve kafein tüketiminin spontan abortus riskini arttırabileceği sonucuna varılmıştır (76).

Gebelik kaybı ve tütün kullanımı arasındaki ilişki, en iyi idrar kotinin seviyeleri ile değerlendirilir. En az 10 yıldır günde 10 ya da daha fazla sigara içilmesi amniyositlerde kromozomal insitabilite artışıyla ilişkilidir. Lokomogenezde tutulan 11q23 kromozom bölgesi, özellikle tütünde bulunan genotoksik bileşenlere duyarlı gibi görünmektedir. Bu bağlamda plasental dokuya direkt hasar, çok sigara içenlerdeki artmış düşükleri açıklayabilir (76).

Prematürite insidansı, sigara içimiyle artmaktadır (9, 14, 60, 62). Özellikle son trimesterdeki sigara içimi prematür doğum ile anlamlı derecede ilişkilidir (79). Yapılan bir çalışmada preterm doğumun ana mekanizmaları gestasyonel hipertansiyon, antepartum kanama, erken membran rüptürü, spontan preterm eylem

ve diğ er nedenler olarak sınıflandırılmıştır. Bu çalışmada maternal sigara içimi gestasyonel hipertansiyona bağı lı erken doğum riskini azaltırken diğ er tüm mekanizmalara bağı lı erken doğum riskini arttırmaktadır (80).

Narahara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, sigara dumanı ekstresinin, hem desidual makrofajlarda hem de periferik kan monosit ve makrofajlarında platelet aktive edici faktör-asetilhidrolaz sekresyonu üzerine inhibitör etki ettiğ i bulunmuştur. Sigara iç en gebelerdeki bu inhi be edici etkinin erken doğum eylemi, erken membran rüptürü ve prematür doğumun patogenezinde rol oynadı ğı düşünölmüştür (81).

Nukui ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada, sigara dumanına maruz kalanlarda maternal ve/veya yenidoğ anda glutatyon S-transferaz T1 (GSTT1) null genotipi varlığ ının, prematür doğum için yüksek risk teşkil ettiğ i sonucuna varmışlardır (79). Egawa ve arkadaşları, yaptıkları hayvan deneyinde, sigara grubunda, myometriyumda oksitosin-reseptörü mRNA ekspresyonunun anlamlı derecede arttığ ını bulmuşlardır. Sonuç olarak gebelikte sigara içiminin, oksitosin reseptörü mRNA'nın ekspresyonunu up-regüle ederek myometriyumun oksitosine yanıt olarak kontraktıl sensitivite ve aktivitesini arttırdı ğı bulmuşlardır. Bu şekilde sigara iç enlerde prematür doğum riskinin artabileceğ i sonucuna varmışlardır (82).

Prematür ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin, yenidoğan periyodu boyunca ciddi sağı lık problemleri ile karşılaşma riskleri artar, kronik hayat boyu etkilenebilecekleri problemleri (serebral palsi, mental retardasyon ve öğ renme problemleri gibi) olabilir ve hatta bu bebeklerde ölüm görölebilir

Gebelikte sigara içimi, membranların prematür yırtılması (PROM-Premature Rupture Of Membranes) riskini de artırıyor görünmektedir (17). Erken membran rüptürü ile sigara içimi arasında doğrudan ilişki olduğ unu gösteren çalışmalar vardır (60, 62, 83). Shubent ve arkadaşları, sigara iç enlerde erken membran rüptürü riskinde önemli artış olduğ unu saptamışlardır (84). Genellikle PROM sonrası gebe birkaç saat içinde travaya girer. Ancak PROM 37 haftalık gebelikten önce oluştuğ unda genellikle prematür bir bebeğ in doğumu ile sonlanır.

4-C. SİGARA İÇİMİNİN YENİDOĞANA ETKİLERİ

Gelişmekte olan ülkelerdeki İUGG vakalarının %40'ı sigara içimine bağlıdır. Yapılan çalışmalar sigara içenlerdeki fetal gelişme geriliğinin, nikotinin vasokonstriktif etkisine bağlı uteroplesental dolaşımdaki azalma sonucu olduğunu düşündürmektedir (85).

Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada, uterin arter, umblikal arter ve middle serebral arter (MCA) akımlarının sigara içimiyle etkilenip etkilenmediği araştırılmıştır. Uterin arterde sistolik/diyastolik (S/D) oranında anlamlı bir fark saptanmazken sigara içenlerde uterin arter dalgaformlarında daha sık diyastolik notch izlenmiştir. Umblikal arterde ise sigara içenlerde S/D oranı içmeyenlere oranla belirgin derecede fazla bulunmuştur. Fetal MCA'de S/D oranı hafif içicilerle karşılaştırıldığında ağır sigara içicilerde daha şiddetli serebrovasküler rezistansın bir belirteci olarak daha fazla saptanmıştır. Uterin, umblikal ve fetal MCA'de elde edilen bütün bu sonuçlar, maternal sigara içiminin kronik olarak artan rezistansa yol açtığını düşündürmektedir (86). Artan rezistans sonucu fetal beslenmenin bozulması da İUGG ile sonuçlanmaktadır.

Maternal yaşla birlikte risk artsa da sigara içimi tüm yaş kategorilerinde beklenenin üzerinde yenidoğan ölümü ile ilişkilidir (2) Bir çok çalışmada sigara kullanımı arttıkça perinatal mortalitenin orantılı bir şekilde arttığı rapor edilmektedir. Meyer ve ark. yaptıkları çalışmada sigara içen annelerde perinatal mortalite oranını %10,5 olarak bulmuşlardır (64). Yenidoğan mortalite oranları sigara içmeyenler ile karşılaştırıldığında sigara içenlerde %40 daha fazla bulunmuştur. Risk prenatal olarak içilen sigara sayısına bağlı olarak dosa bağımlı artmıştır. Preterm doğumdan ziyade gestasyon yaşına göre küçük doğumlar, sigara içiminin artmış infant mortalitesine neden olmasının ana mekanizmasıdır. Yenidoğan ölümlerinin yaklaşık %5'i maternal sigara içimi ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir (87). ABD de 2000-2004 yılları arasında yılda yaklaşık 776 bebeğin maternal sigara içimine atfedilen nedenlerden öldüğü bildirilmiştir (88).

Sigara içimi, bir kadının düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma riskini neredeyse ikiye katlar. Institute of Medicine 1985 yılında yayınladığı raporunda, sigara içiminin düşük doğum ağırlıklı bebek oluşumunda rol oynayan en önemli faktör olduğu bildirilmektedir (89). 2002’de ABD’nde sigara içen annelerden doğan bebeklerin %12,2’ si düşük doğum ağırlıklı iken sigara içmeyen annelerden doğan bebeklerin %7,5’i düşük doğum ağırlığına sahip olduğu tespit edilmiştir (90).

Düşük doğum ağırlığı; doğumdan önceki yetersiz büyüme, erken doğuma veya her ikisinin kombinasyonuna bağlı olarak gelişebilir. Sigara içiminin preterm doğumların %15’inden, düşük doğum ağırlıklı infantların %20-30’undan sorumlu olduğu düşünülmektedir (60). Sigara içiminin fetal büyümeyi yavaşlattığı uzun zamandan beri bilinmektedir (91). Gebelik esnasında sigara içimi simetrik fetal gelişme geriliğine neden olur ve muhtemelen fetusa oksijen transportunun, fetal insulinin, IGF 1 ve IGF1 bağlayıcı proteinin azalmasından kaynaklanır (92). Doğum ağırlığındaki düşüş, sigara içimi arttıkça artmaktadır ancak aralarındaki ilişki lineer değildir (93). İlk prenatal vizitte sigara içen bir gebenin bebeğinin doğum ağırlığı zaten olumsuz etkilenmiştir ancak bu süreden sonra sigara içmeyi bıraktığı takdirde bebeğin ağırlığında yaklaşık 310 gr. veya içtiği sigara sayısını yarıya indirdiği takdirde yaklaşık 210gr.lık bir artış beklenmektedir (94). Gebelikte sigara içiminin bırakılmasının, hangi dönemde olursa olsun, gebelik sonuçlarını düzeltereği bildirilmiştir (95).

Düşük doğum ağırlıklı bebekler, doğumda ve doğumdan sonraki ilk altı ayda daha yüksek mortalite ve morbiditeye sahiptirler. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde aynı zamanda ciddi komplikasyon ve hastalık gelişmesi riski de daha fazladır. Bu bebeklerin, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde kalma ihtimalleri ve sürelerinde de artma izlenmiştir. ABD’nde, sigara ve ürünleri, her yıl tahminen 32.000-61.000 infantın düşük doğum ağırlıklı doğmasından ve 14.000-26.000 infantın yenidoğan yoğun bakım ünitelerine yatırılma gereksinimlerinin olmasından sorumludurlar (96).

Aktif sigara içimi kadar pasif sigara içimi de yenidoğanın doğum ağırlığını etkilemektedir (14, 97). Nikotinin metaboliti olan kotinin değerleri umbilical korda ölçülmüş, aktif sigara içenler kadar yüksek olmamakla beraber pasif sigara içimine maruz kalan annelerin yenidoğanlarında da yüksek bulunmuştur (98-100).

Wang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, sigara içen gebe kadınların, eğer iki sık genetik trait'ten birine (vücudun belirli kimyasalları atma yeteneğini etkileyen genler) sahipse, prematür veya düşük doğum ağırlıklı bebek doğurmaya daha eğilimli olduklarını bildirmişlerdir. Maternal sigara içimi ile infant doğum ağırlığı arasındaki ilişkinin iki maternal metabolik gen polimorfizmi ile değişip değişmediği araştırılmış ve genotipe bakılmaksızın gebelik boyunca sigara içiminin doğum ağırlığında ortalama 377gr.lık bir düşüşle ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte genotip göz önüne alındığında, doğum ağırlığındaki en yüksek düşüş CYP1A1 Aa/aa ve GSTT1 (-) grupta izlenmiş ve bu da metabolik genler ile sigara içimi arasında doğum ağırlığını etkileyen bir etkileşim olduğunu düşündürmüştür (12). Sigara içen bazı gebe kadınların bebeklerinde düşük doğum ağırlığı oluşurken, bazılarında neden oluşmadığı konusunda, bu araştırma bize yol göstermektedir. Bu bulgular düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma riski yüksek olan kadınların belirlenmesi ve tedavisi için daha iyi olanaklar sunabilir.

Sigara içimi aynı zamanda yarık dudak-damak gibi belirli bazı doğum defektlerinin de artmasına neden olur (101-103). Lammer ve arkadaşları, maternal sigara içiminin, özellikle fetuslarında sigara dumanı bileşenlerinin faz II detoksifikasyonunda rol alan bir enzim olan NAT1'in polimorfik varyantları var ise orofasiyal yarıkların artışına neden olabileceğini göstermişlerdir (104).

4-D. GEBELİKTE SİGARA İÇİMİNİN BEBEKLERDE VE ERKEN ÇOCUKLUK DÖNEMİNDE NEDEN OLABİLECEĞİ DİĞER PROBLEMLER

Yakın zamanda yapılan bir çalışma ile, gebeliklerinde sigara içen annelerden doğan bebeklerin, bağımlılık yapan kanunen yasak ilaçları kullanan annelerin bebeklerinde görüldüğü gibi bir geri çekilme (withdrawal) benzeri semptomlar gösterebileceği iddia edilmiştir (105-109). Örneğin sigara içenlerin bebeklerinin daha sinirli ve sakinleştirilmesi daha zor bebekler olduğu görülmüştür.

İntrauterin sigara dumanına maruz kalınması daha önce belirtilen tüm etkilerinin yanı sıra gecikmiş veya azalmış nöropsikolojik gelişim ile beraberdir.

Sigara dumanında bu değişikliklere yol açan ajan tam olarak bilinmese de bazı çalışmalar nikotinin önemli bir rol oynadığı sonucuna varmışlardır (110, 111).

Yan Li ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmada, gebe fareler sigara dumanına maruz bırakılarak inutero sigara dumanına maruz kalmış fareler incelenmiştir. Bu maruziyet sonucu, neonatal reflekslerde belirgin bir gelişme gecikmesi ve yetişkin dönemde azalmış hareket koordinasyonu, lokomotor aktivite ve öğrenme ve hafıza kabiliyetlerinde azalma izlenmiştir. Bu farelerde, serbest radikal düzeylerinde artma olurken antioksidan düzeylerinde de belirgin azalma izlenmiştir. Bu çalışma prenatal olarak sigaraya maruz kalmanın uzun dönem nörotoksik etkilerinin artmış serbest radikaller ve oksidatif strese bağlı olabileceğini düşündürmüştür (112). Düşük doğum ağırlıklı doğan çocukların ileride davranışsal patolojileri olup olmadığı araştırılmış ve özellikle intrauterin sigara dumanına maruz kalanlarda, bu davranışsal patolojilerin çok daha belirgin olduğu gözlenmiştir (113).

Ani bebek ölümü sendromu (SIDS-Sudden Infant Death Syndrome) insidansının %1-3 olduğu tahmin edilmektedir (114). SIDS'unun kesin sebebi bilinmemekle birlikte, öne sürülen pek çok risk faktörü arasında sigara içimi SIDS'u için en kuvvetli risk faktörüdür (115). Gebeliklerinde sigara içen annelerin bebeklerinin, sigara içmeyenlerin bebeklerine göre üç kata kadar daha fazla ani bebek ölümü sendromundan öldüğü görülmüştür (17).

Yapılan çok sayıdaki çalışma ile sigara içimi ile SIDS arasındaki ilişki gösterilmiştir (15, 60, 62, 96, 116, 117). Maternal sigara içimi ve SIDS arasındaki istatistiksel ilişki temel olarak sigara içiminin fetoplasental üniteyi etkilemesi sonucu oluşmaktadır ki bu da İUGG olan fetuslarda SIDS'unun daha sık görülmesini de açıklamaktadır (117). Bunun yanında inutero sigara dumanına maruz kalma ile locus seruleus'un noradrenerjik aktivitesinde azalmanın gebeliğin son döneminde ve hayatın ilk bir yılında ani ölüme yol açtığı düşünülmüştür (118). İntauterin hipoksiye maruz kalmak ta, hipoksiye en duyarlı bölge olan santral sinir sistemi gelişimini olumsuz etkileyerek SIDS'una yol açtığı ileri sürülmüştür. İntauterin hipoksi yapan sebeplerden biri de sigara içimidir (114).

Yine sigara içen annelerin bebeklerinde alt solunum yolu enfeksiyon sıklığı artmış olarak bulunmuştur (119). İntrauterin sigara dumanına maruz kalma ile çocukluk döneminde astım görülme sıklığı arasında anlamlı bir ilişki vardır (15, 120). Ayrıca bu bebeklerin hayatlarının ilk beş yılı incelendiğinde, sigara dumanına maruz kalmayanlara göre çok sık hastalandıkları ve çok daha fazla tıbbi tedavi aldıkları görülmüştür (121-123). Yeni yapılan bir çalışmada pretermelerde nikotin maruziyetinin Surfaktan Protein A(SP A) gen ekspresyonunu ve SP A protein düzeyini önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur (124).

Sigaraya bağlı intrauterin gelişme geriliği devam edebilir ve sigara içenlerin çocukları fiziksel olarak sigara içmeyenlerin çocuklarından daha küçük kalabilirler. Çocuk büyüdükçe entelektüel ve davranışsal gelişme de etkilenebilir (125-128).

Gebeliklerinde sigara içen kadınların çocuklarında dikkat eksikliği, aritmetik ve heceleme becerilerinde azalma izlenmiştir (129-131). Bazı çalışmalar annenin gebelikteki sigara içimi ile çocukta azalmış kemik dansitesi ve bozulmuş sinir sistemi fonksiyonları arasında ilişki bulmuşlardır. Yakın zamandaki bir çalışma, gebelikte annenin sigara içimini, yetişkin erkek nesilde persistan kriminal aktivite ile ilişkili bulmuştur.

Pasif sigara içimi de aktif içim kadar olumsuz etkilere sahiptir. Aktif olarak sigara içen annelerin bebeklerinde görülebilen her türlü olumsuz etki, daha hafif olmak kaydı ile pasif olarak sigara dumanına maruz kalan anne ve bebeğinde de görülebilmektedir. SGA bebek doğurma riski, SIDS riski pasif sigara içiciliğinde de artar (13, 14, 132). Akciğer fonksiyonlarında azalma, respiratuar sinsisyal virus bronşioliti, meningokokal hastalıklar, orta kulak enfeksiyonları gibi ciddi enfeksiyonlarının gelişme riskinde artma pasif sigara içiminde de görülür. Pasif sigara içimi ile alerjik astma gelişimi arasında bir ilişki olmadığı düşünülmektedir. Aktif sigara içiminde olduğu gibi pasif sigara içimi ile de dikkat azlığı/hiperaktivite bozukluğunu içeren davranışsal bozukluklar arasında bir ilişki vardır (132).

Preterm, Düşük Doğum Ağırlığı (LBW) ve Gebelik Haftasına Göre Tartısı Düşük (SGA), Gebelik Haftasına göre Tartısı Yüksek (LGA) Bebekler

Tam 37. gebelik haftasından önce canlı doğan her yenidoğan, preterm olarak tanımlanır. Gebelik haftasına bakılmaksızın 2500 gr altında olan tüm yenidoğanlar ise LBW kabul edilirler (12). Gebelik haftası ve ağırlık göz önüne alınarak yapılan diğer bir tanımda ise yenidoğanlar gebelik haftasına göre tartısı düşük, uygun ya da iri olarak gruplandırılır.

Gebelik haftasına göre 10 persentilin altında doğan canlı yenidoğan, gebelik haftasına göre tartısı düşük (SGA- Small for Gestational Age), 10 ve 90 persentiller arasında doğan canlı yenidoğan gebelik haftasına göre tartısı uygun (AGA- Appropriate for Gestational Age) ve 90 persentilin üstünde doğan canlı yenidoğan gebelik haftasına göre iri (LGA- Large for Gestational Age) yenidoğan olarak belirtilir. 40. gebelik haftasında 1800 gr doğan bir yenidoğan LBW ve SGA bebek olarak tanımlanırken, 32. gebelik haftasında 1800 gr doğan yenidoğan LBW, preterm ve AGA yenidoğan olarak tanımlanır (12,82). Her iki bebeğin aynı kilolarda olmalarına rağmen, sorunları çok farklıdır, bakımları farklıdır.

Bir toplumda yenidoğan mortalite hızı, o toplumdaki LBW (2500gr'dan düşük) yenidoğanların oranı ile direkt ilişkilidir. Preterm ve term, fakat tartısı düşük yenidoğanlar yüksek riskli yenidoğanlar olarak bilinirler. İUGG(intrauterin gelişme geriliği), gelişmekte olan ve LBW yenidoğan oranı %10'un üstünde olan ülkelerde, LBW'nin en önemli nedenidir (35). Sosyoekonomik düzeyin yükselmesi İUGG oranını düşürür. İUGG ve preterm doğumların sıklıkları değişik ülkelerde farklılık göstermekle birlikte, LBW yenidoğana eşlik eden risk faktörleri benzerlik gösterir.

İUGG/SGA Yenidoğan

Daha önce belirtildiği gibi 2500gr.ın altında doğan her yenidoğan her zaman preterm (<37 hafta) değıldir. Tüm dünyada 20 milyondan fazla 2500gr'dan düşük bebek doğmaktadır. Bunların %30 ila %40'1 term olarak (37-42 gebelik haftası arası) doğarlar, iyi gelişim gösterememişlerdir, yani SGA'dırlar. Gebelik haftası ve

ağırlık gözönüne alınarak geliştirilmiş standart büyüme eğrilerine göre 10. persentilin altında doğan her yenidoğan SGA olarak tanımlanır (2, 20, 133).

İUGG, tüm gebeliklerin % 3 ila % 10'unu etkiler ve perinatal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenini oluşturur. Anormal maternal, plasental veya fetal durumlar ile karşılaşan fetusun büyümesi etkilenebilir ve İUGG gelişebilir. İUGG, fetusun normal büyüme potansiyelini inhibe eden olayların doğurduğu bir sonuçtur. İUGG terimi SGA'nın bir alt grubunu ve daha spesifik bir şekilde patolojik olarak küçük fetusları tanımlamaktadır.

4-E. DOPPLER ULTRASONOGRAFİ

Bir dalga herhangi bir objeden yansıdığında dalganın özelliği, dalganın ilerlediği ortam, dalganın gidiş ve dönüşte katettiği mesafe ve yansıtıcının özellikleri dönen ekoyu belirler. Sistem hareket ettiğinde giden ve dönen dalgaların katettiği yol farklı olur ve ekonun özellikleri değişir. Teorik olarak dalgayı gönderen, yansıtan veya alandan herhangi birisi hareket edebilir. Ultrasonun klinik uygulamasında dalgayı gönderen ve alan aynı transducerde sabit farklı kristallerdir. Yansıtıcı, damarlardaki kırmızı hücrelerdir ve hareket ederek katedilen mesafeyi değiştirirler.

Doppler prensibi, en basit anlatımıyla gözlemci ile osilasyon kaynağı arasındaki relatif hareket tarafından etkilenen osilasyon frekansının ölçülmesidir. Sabit frekanslı transducerdan gönderilen ses dalgaları hareket eden eritrositlere çarptığında dönen sinyalin frekansı gönderilen sinyalden farklıdır. Doppler aletleri Doppler değişim frekansını (gönderilen ve alınan frekans arasındaki farkı) ölçerler. Elektronik teknolojisindeki büyük ilerlemeler sayesinde bu fizik kuralı tıpta uygulamaya geçirilerek kan akımının değerlendirilmesinde temel yöntem konumundaki Doppler ultrasonografi geliştirilmiştir (134).

Frekans değişikliğinin miktarı, ortamdaki sesin hızına, yansıtıcı ve kaynağın birbirlerine göre rölatif hızlarına ve kaynağın frekansına bağlıdır. Hem kaynakla yansıtıcı hem de yansıtıcı ile alıcı arasındaki rölatif hızlar Doppler kaymasına katıldığından alıcıda iki kat büyüklükte frekans farkı oluşur.

Doppler kayması şu formülle gösterilir:

$$f=2vxf_0\cos\theta/c$$

Δf =Doppler kayması frekansı θ =ses demetinin açısı

v =kaynağın hızı c =ortamdaki ses hızı (1540/sn)

f_0 =gönderilen ses demetinin frekansı

Bu denkleme göre Doppler kayması frekansı, transdüser frekansı ile doğru orantılı olup, belli bir obje hızında transdüser frekansı ne kadar büyükse frekans farkı dolayısıyla duyarlılık o kadar fazladır (135, 136).

Doppler Ultrason Aletleri

Hepsi ultrason akımının hareketli hedefe çarptığında oluşan frekans değişikliğini saptar.

Continous Wave (CW) (Sürekli Dalga) Doppler

Continous dalga aletleri devamlı olarak ultrason akımı gönderir ve aynı zamanda yansıyan ekoları saptar. Doppler verilerini değerlendirmenin en basit yöntemidir. Bu sistem daha ucuz ve kullanımı daha kolaydır (136, 137). Genel olarak bu aletler gönderici ve alıcı olarak aynı kristali kullanırlar. Bu aletlerin dezavantajı ses dalgası kesintisiz olduğundan aksiyel rezolüsyon aralığı çok az veya hiç yoktur ve ultrason akımındaki bütün oynamalara duyarlıdır. Yüksek frekanslı CW problemleri oldukça duyarlıdır. Ölçebilecekleri hız sınırlaması yoktur. Bu yöntemde, saptanan frekans değişikliği ses olarak verilir, dinleyerek akımın hızı, pulsatilitesi ve türbülansı değerlendirilir. Ancak ses spektrum analizinin kalitatif ve subjektif olması yanında, değerlendirmenin ustalık istemesi yöntemin klinik kullanımını sınırlayan faktörlerdir.

Pulsed Wave (PW) (Atımlı Dalga) Doppler

Bu sistemde kısa aralıklı ultrason iletimi daha uzun periyodlu yansıyan ekoların alınması takip eder. PW Doppler aynı ultrason kristalinden değişik aktivite siklusları kullanır. Bu sistemin devamlı dalga sistemine karşı avantajı işlemi yapmanın sadece Doppler akımının yönünü değil aynı zamanda sinyalin toplandığı derinlikte saptanabilmektedir.

Pulsed dalga aletleri saniyede binlerce olmak üzere kısa ultrason akımları gönderir. Alınan sinyallerin toplanması işlemi yapmanın toplanan sinyallerin derinliğini kontrol etme imkanı sağlar. Bu sistemin dezavantajları; örnek volümü belirleyecek real-time görüntü sistemi (duplex sistem) veya renkli akım Doppler sistemi olmaksızın kullanılamamalarıdır. Velosite sınırları mevcuttur. Maksimum frekans sapması sınırlıdır. Uzaklık sınırı vardır. Bunun nedeni bir sonraki ultrason akımı gönderilene kadar en uzaktaki hedeften dönen ekonun beklenmesidir (134, 138, 139).

Pulsed Dupleks Doppler

Doppler sinyal kaynağının lokalizasyonu kesin olarak yapılabilmektedir. Bu Doppler yönteminde, iki boyutlu gerçek zamanlı görüntüleme ile PW Doppler kombinasyonu mevcuttur. Pulsed Dupleks Doppler cihazlarında çoğunlukla prob üzerinde Doppler pulsu üreten ayrı bir transdüser vardır. Doppler analizi yapılacak bölgenin lokalizasyonu, boyutu ve gönderilen ses demetinin açısı B-mod görüntü üzerinde belirlenir. Seçilen lokalizasyondan dönen ekolardan çıkarılan frekans farkı B-mod görüntünün yanında hız (cm/sn) / zaman veya frekans (kHz) / zaman grafiği şeklinde aynı anda izlenebilir. Frekansı hıza çevirmek için Doppler açısının bilinmesi gereklidir. Pratikte genellikle hız/zaman grafiği tercih edilmektedir(134, 138).

Renkli Doppler

Doppler eğrisi: Doppler spektrumu, spektral bandın genişliği, Doppler eğrisinin eğiminin dikliği, sistolik (peak) ve enddiastolik hızlar ile tariflenmektedir. Eğrinin sol yanı sistolün başlangıcına, sağ yanı ise enddiastolik akıma karşılık gelmektedir. Spektrumların analizi için bir veya iki kalp siklusu değerlendirilmektedir. Spektrumun şekli, bu esnada kanlanan organın lokal bulgularını yansıtmaktadır .

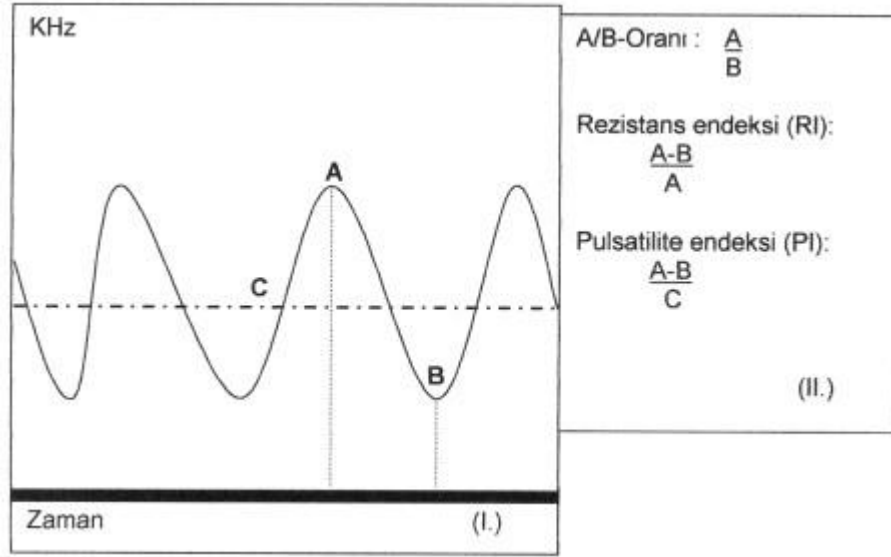
Günümüzde Doppler eğrisinin analizi için kantitatif ölçüm teknikleri yerine kalitatif değerlendirme imkanı veren değişik endeksler kullanılmaktadır. Bundaki ana etken kantitatif ölçümlerin direkt olarak açığa bağımlılık göstermeleri, buna karşın kalitatif endekslerin açıdan bağımsız olarak kullanılabilmesidir. Klinik pratikte sıklıkla karşılaşılan hatalardan birisi, bu endekslerin kullanımı sırasında "açıdan bağımsızdır" denilerek Doppler prensiplerine aykırı olarak ölçümlerin yapılmasıdır. Bu şekilde prensiplere uygun olmayan ölçümlerin yapılması durumunda standartlar bozulmakta, özellikle bilimsel araştırma için yapılan ölçümlerde büyük hata ve deviasyonlar ortaya çıkmaktadır. Bu bakımdan, Doppler açısının değerlendirilen damara en fazla 60 ile düşürülmesi ve ister kantitatif, ister kalitatif olsun, ölçümlerin yapılması gerekmektedir.

Pulsatilite endeksi (PI): İlk olarak Gosling pulsatilitenin değerlendirilebilmesi için bir endeks tariflemiştir (140). Siklus sırasında sistol ve diastoldeki akımın farkını değerlendirmek için kullanılan bir ölçüdür. Başlangıçta Fourier analizi aracılığı ile hesaplanmaktayken, günümüzde basitleştirilmiş şekliyle pulsatilite endeksi (PI) olarak bilinmektedir.

Rezistans endeksi (RI):Pourcelot'un tariflediği RI, pulsatilitenin açıdan bağımsız bir ölçümüdür. Burada S maksimal peak frekansını, D enddiastolik frekansa karşılık gelmektedir

Sistolik/Diastolik (S/D veya A/B) oranı: Eğri analizi için 1983'de Campbell ve ark. Ve Thompson ve ark. tarafından farklı parametreler tarif edilmiştir. Yaygın şekliyle Stuart ve Drum tarafından basitleştirilmiş şekliyle maksimal sistolik peak frekansı (S) ve enddiastolik frekansın (D) birbirine oranı kullanılmaktadır

Semikantitatif analiz için tarif edilen birçok endeks arasında sadece S/D veya A/B oranı, RI ve PI gibi yaygın kabul görmüştür.



Şekil 1: Doppler eğrisi

Kantitatif bilgiler: Doppler kayma frekansı açısı düzeltimi ile ölçülür, akım hızı yanında spektral alanın dikkate alınması ile akım miktarı konusunda kantitatif bilgiler vermektedir. Akım hacim ölçümlerinin, açıdan bağımsız semikantitatif parametreler (PI, RI, S/D) kadar sık kullanılmamalarının sebebi açının belirlenmesindeki hatalar, filtrelerin etkisi, gerçek ortalama frekansın tahminindeki kaymalar ve hesaplamaların yapılabilmesi için gerekli olan net damar kesit yüzey alanının tespitindeki problemleri beraberinde getirmeleridir. Bu bakımdan, günümüzde obstetrikte fetal anemide middle cerebral arterin akım hızlarının cm/s cinsinden kullanımı haricinde etkinliği kanıtlanmış başka bir kullanım alanı bulunmamaktadır (141).

Renkli Doppler Ultrasonografi(RDUS) gerçek zamanlı ultrason incelemesi sırasında akım ve hıza ait bilginin renk kodu olarak B-mod incelemedeki damar görüntüsünün içine yerleştirilmesi ile elde edilir. RDUS akım hakkında kalitatif bilgiler vermektedir. Bu nedenle klinik uygulamalarda tek başına değil spektral analiz ile birlikte kullanılır. Dupleks Dopplerden tek farkı damardaki akımın renkli

olarak gösterilmesi olduğundan bu yöntemle “Renkli Dupleks Doppler” ya da kısaca “Renkli Dupleks” ismi de verilmektedir (137).

Akımın Değerlendirilmesi

Doppler ultrasonografinin temel işlevi akımın varlığı ve yönünün saptanmasıdır. Akım varlığı Basit CW Doppler yönteminden, renkli dupleks Dopplere kadar tüm Doppler yöntemleriyle kolayca saptanabilir. Renkli Doppler görüntülemenin önemli bir üstünlüğü, B-mod ile gösterilemeyecek kadar küçük damarların yerlerinin, lümenlerindeki akımın renkli kodlanması sayesinde belirlenmesi ve istenilen ölçümün gerçekleştirilebilmesine olanak vermesidir (142).

Doppler ultrasonografinin kantitatif verileri akım hızı ve akan kanın volümüdür. Akım hızı Doppler eşitliğinden hesaplanır. Akım volümü ise, damarın bir kesitinden değişik hızlarda akan kanın tümünü temsil etmesi nedeniyle, lümendeki tüm farklı hızlar ölçülebilirse, aşağıdaki eşitliğe göre hesaplanabilir:

$$\text{Akım (cm/sn)} = \text{Ortalama hız (cm/sn)} \times \text{kesit yüzeyi (cm}^2\text{)}$$

Doppler ultrasonografideki akım volüm değeri sadece sınırlı bir yaklaşımı ifade eder. Akım volümü ölçümünün duyarlılığını düşüren nedenler :kesit yüzeyinin her zaman dairesel olmaması, sistol ve diastolde değişmesi ve ortalama hız hesaplama yöntemlerinin hata paylarının yüksekliğidir. Doppler ultrasonografide, impedansın değerlendirilmesi için yapılan hesaplamalar önemli bir yer tutar. İmpedans akıma karşı tüm etkenlerden kaynaklanan dirençlerin toplamıdır. Bunun için akımı kendi içerisinde değerlendiren bazı indeksler geliştirilmiştir. Bu indekslerin açısal düzeltmeye ve damar çapı ölçümlerine gerek göstermeden Doppler spektrumu üzerinde hesaplanabilmesi büyük kolaylıktır. Pratikte en sık kullanılan indeksler; rezistivite indeksi, sistolik/diastolik oran ve pulsatilite indeksi olup, bu indeksler sayesinde impedansın yarı kantitatif değerlendirmesi sağlanabilmektedir (134, 143, 144).

Bu üç indeksin gerek farklı gerekse aynı uygulayıcı tarafından oluşturulan hata payları düşüktür. Örneğin obstetrik incelemede, dupleks Doppler

ultrasonografide bu oran %10'dan azdır. Endovajinal renkli Doppler içinse %7-10 kadardır (8, 25).

Kantitatif hacim ölçümlerinde doğruluk, bu hesaplarda birçok değişkenin olması nedeniyle azdır ve bu nedenle yaygınlık kazanmamıştır. Kantitatif akım ölçümlerindeki metodolojik yanlışları gidermek için maksimum frekans çalışmaları gündeme gelmiştir. Doppler-değişimli frekansların değerlendirilmesi daha basittir ve düşük inter ve intra observer değişkenlikle beraberdir (147).

Continous dalga Doppler aleti ile elde edilen dalga formlarında vertikal eksen Doppler-sapmalı akımı, yatay eksen zamanı göstermektedir. Doppler bulgularının bu şekilde gösterilmesi Doppler sonogram olarak bilinmektedir. Doppler frekans sapması hedefin velositeyle doğru orantılı olduğundan sonogram velositelerin zamanla değişimini göstermektedir. Bu nedenle sonograma akım velosite dalga formu da denmektedir.

Dalga formunun şekli arterde kan akımının pulsatil şeklini göstermektedir. Fetal kardiyak kontraksiyon basınç şeklinde bir kuvvet yaratır ve bu aorta ve umbilikal arterdeki eritrositleri etkiler. Yüksek ileri basınç farkı oluşturulur ve kan hücreleri hızlıca akselere olarak umbilikal arter dalga formunun artan eğimini oluşturur. Kalpten uzaklaştıkça akselerasyon kaybolur ve kan en yüksek sistolik velositeye ulaşır ve sonra deselere olarak dalga formunun azalan eğimini oluşturur.

Akım velosite dalgaformları kan velositesi ve vasküler impedansı gösterir. Gerçek velositenin elde edilmesi ultrason akımı ile kan akımı arasındaki açının sıfır dereceye yakın olmasına bağlıdır. Bu açının artmasıyla kan velositesi daha düşük ölçülür. Bu nedenle açıdan bağımsız indeksler kullanılmaktadır. Yaygın olarak kullanılan üç indeks vardır: 1) Sistolik diastolik oran (S/D oranı) 2) Pulsatilitate indeksi 3) Rezistivite indeksi.

Pratik olarak umbilikal arter, serebral arter ve uterin arter için bir indeksin diğerine avantajı yoktur ve herhangi birisi kullanılabilir. Mikrodolaşımı sağlayan damarlarda özellikle diastolik akımın olmadığı veya tersine döndüğü durumlarda pulsatilitate indeksin kullanılması uygun olmaktadır.

Bu üç indeks vasküler impedans hakkında bilgi verir (148). İmpedansın rezistanstan daha geniş anlamı vardır ve vasküler rezistans, preload, kalp hızı, kardiyak kontraktileteye bağlıdır. Doppler ultrasonun 1977'de obstetrikte kullanılmaya başlanmasıyla birçok fetal damar için normal dalga formu paterni tanımlanmıştır (149). Fetal kan akımı; kalp hızı akselerasyonu ve deselerasyonu, fetal soluma hareketleri, plasental impedans ve değişik damar yataklarının sempatik uyarısı gibi birçok faktör tarafından belirlenir. Fetal kan akımının velosite dalgaformları incelenen damarın lokalizasyonuna bakılmaksızın ölçüm fetal inaktivite esnasında yapılmalıdır.

OBSTETRİKTE DOPPLER ULTRASONOGRAFİNİN KULLANIMI

Perinatal incelemelerin en önemli amaçlarından birisi de perinatal morbidite ve mortalite açısından yüksek risk altındaki fetüslerin saptanmasıdır.

Doppler ultrasonografinin obstetrikte kullanım alanları (150):

İntrauterin büyüme geriliği şüphesi,

gebeliğe bağlı hipertansiyon,eklampsi/preeklamsi,

daha önceki fetal büyüme geriliği veya intrauterin fetal ölüm hikayesi,

anormal fetal kalp hızı,fetal hastalık veya anomali açısından kuvvetli şüphe olması,

çoğul gebelikte fetusların büyüme uyumsuzluğu,

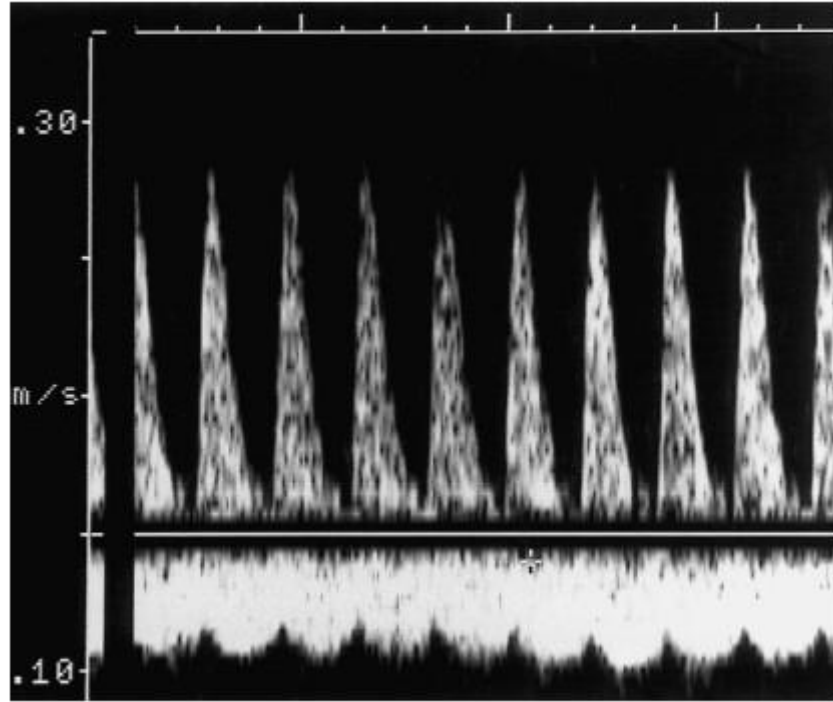
şüphelenilen bir kardiyak anomali veya hastalığın araştırılması

Maternal Doppler

Fetal anemi

Umbilikal Arter

Umbilikal arterler fetal kardiyak outputun %40'ını oksijenasyon, besin alımı, artıkların atılması için plasentaya taşır. Fetal kardiyak outputun plasentaya giden kısmının oranı gebelik ilerledikçe azalır. Bu durum diğer vasküler yataklardaki rezistansın daha fazla azalmasına bağlıdır. Plasentada yeni vasküler yapıların oluşması ile plasental rezistansın azalması sağlanır. Fetal kalp hızı veya kan basıncının artışıyla umbilikal kan akımı artar (151). Fetusun umbilikal dolaşımı kontrol eden mekanizması yoktur. Umbilikal damarların innervasyonları yoktur ve katekolaminlere yanıt vermezler. Fetal arteriyel kan gazındaki akut değişiklikler umbilikal akımda çok az etki yapar (152).



Şekil 2: Umbilikal arter ve venin akım hızı dalgaları. Umbilikal arterde diyastol sonunda akım yok. Umbilikal vende her kardiyak siklusta tekrarlayan defleksiyonlar var.

Obstetrikte Doppler ultrasonun kullanılmaya başlanmasından beri umbilikal arter üzerinde en çok çalışılan damar olmuştur (153). Umbilikal arterin abdominal duvar ile plasental insersiyon yerinde ölçülen akım velosite dalgaformları farklı bulunmuştur (154). Fetal karın duvarına yakın yerden ölçülen indeksler daha yüksek

ölçülmüştür. Fakat bu fark çok düşüktür ve bu nedenle dalga formlarının aynı seviyeden ölçülmeleri gerekli değildir. Umbilikal arter akım velosite dalga formlarını değerlendirmek için herhangi bir indeks (S/D oranı, PI,RI) kullanılabilir.

Normal gebelikte kardiyak siklusun hem sistolik hem de diyastolik fazında ileri akımın olduğu düşük rezistanslı umbilikal arter dalgaformu izlenir. Gebelik haftasının ilerlemesiyle umbilikal arter dalgaformunda değişiklik izlenir, gebelik yası ilerledikçe umbilikal arterde kan akım hızı artmaktadır. Kan akımına direnç düşer. Birinci trimesterde diyastol sonu akım izlenmezken (155) gebeliğin ilerlemesiyle diyastolik akımda artış saptanır. Gebelik haftasının ilerlemesiyle vasküler rezistans azalır ve PI, RI ve S/D oranı azalır (150,156). Gebelik boyunca plasentanın genişlemesi ve villus sayısının artması umbilikal plasental vasküler yapının devamlı genişlemesine yol açarak vasküler rezistansı düşürür.

Umbilikal artere etki eden tek faktör vasküler rezistans değildir. Doppler dalga formunu belirleyen indeksler vasküler impedansın ölçümüdür. Bu nedenle kalp hızı gibi diğer faktörler de bu indeksleri etkiler. Kalp hızı ile umbilikal arter indeksleri arasında ters ilişki vardır. Kalp hızının 120-160 arasında olduğu durumlarda indeksin kalp hızına göre düzeltilmesi gerekli değildir. Fetal soluk alma Doppler dalga seklini olumsuz etkilediğinden Doppler sonografik akım hızları fetal apne periyotları boyunca alınmalıdır (150).

Uteroplasental Perfüzyon

Konsepsiyondan sonra 50 ml/dk olan akım termde 700 ml/dakika'ya çıkar. Maternal damarlara trofoblast invazyonu 2.trimesterin başlarında olur ve dilate spiral arterler oluşur. Uteroplasental dolaşımın düşük rezistanslı sistem haline gelmesi küçük spiral arterlerin büyük vasküler yapılara dönüşmesi ile sağlanır. Bu dilatasyon nedeniyle düşük impedans alanı meydana gelir ve uterus perfüzyonunda 10-12 kat artma izlenir. Böylece fetus için gerekli kan akımı sağlanmış olur. Bu düşük impedanslı damarlarda devamlı ileri akım gözlenir.

Uteroplental dolaşım ile bugüne kadar çalışılan fetal damarların arasında iki büyük fark; uteroplental dolaşımın büyüklüğü ve kompleksliğidir. Uteroplental dolaşım çok dallı bir yapı göstermekte ve araştırmacılar hangi kısmın çalışılacağı konusunda ve bir bölümün tüm yapıyı yansıtıp yansıtmayacağı hakkında görüşbirliği yoktur.

Birçok araştırmacı uteroplental Doppler velosite dalgaformu elde etmek için değişik örnekleme yeri kullanmışlardır. Uygun damarların seçilmesi önemlidir. Bunlar uterin arter (157), uterus yan duvarı boyunca arkuat arter ve subplental damarlardır (158,159). Arkuat, radial ve spiral arterlerde örnekleme problemi vardır ve tekrarlanabilirliği yoktur. Bu alanlardan elde edilen dalga formları, kk bir alanda çalışıldığından bütün uteroplental dolaşımın durumunu göstermez. Uterin arter uteroplental vasküler yatakta toplam rezistansı gösterdiğinden perfüzyon durumunu daha doğru gösterir (160,161).

Uterin arter rezistansı asimetriktir. Her iki uterin arterin rneklemesi de önemlidir (161,162). Plental yerleşimin olduğu tarafta RI ve S/D oranları daha düşüktür. Bu fark gebeliğin ilk haftasında daha belirgindir ve gebelik üçüncü trimestere yaklaştığında kaybolur (163).

Normal Uterin Arter Doppler Dalgaformu

Birinci trimester

Belirgin diyastolik komponent son adet tarihinden 5 hafta sonra saptanabilir. İmplantasyon yerinden elde edilen akım velosite dalgaformları, kan akımına düşük impedans ile karakterizedir. RI altıncı haftadan 12.haftaya kadar düşer. Uterin arterden elde edilen velosite dalgaformunda S/D oranında artma, end-diastolik velositede azalma ve sistolik deselerasyon eğiminde girinti saptanır (164). Gebelik ikinci trimestere ilerlediğinde vasküler rezistans azalır (164, 165).

İkinci ve Üçüncü Trimesterler

İkinci trimester uterin arterin alanında büyüme (166) velosite ve volüm akım hızında artma (165,167) ve kan akımının impedansında azalma ile karakterizedir (139, 140, 151 ,168, 169). Diyastolik notch ve plasental ile nonplasental alandaki S/D oranları arasında fark gebeliğin 24.-26.haftalarında kaybolmalıdır (157).

Puerperium

Doğumdan sonra birkaç saat içinde uterin perfüzyonda belirgin değişiklikler olur. Postpartum ilk 24 saatte kan akımı belirgin şekilde azalır, S/D oranı artar ve velosite hala yüksek kalır ve diyastolik çentik tekrar ortaya çıkar. Kan akımı impedansındaki ilk artışından sonra puerperal dönemde 6.haftaya kadar değişiklik görülmez. Altıncı haftadan sonra indeksler postpartum 3.aya kadar tekrar artmaya başlar.

Anormal Uterin Arter Dalga Formları

- 1) Direnç indekslerinin yükselmesi (S/D oranının >2.60 olması),
- 2) Gebeliğin 24-26. haftalarından sonra devam eden diastolik çentiklenme,
- 3) Sistolik çentiklenme varlığı,
- 4) Sağ ve sol uterin arter S/D oranları arasında farkın >1 olması(170).

5. MATERYAL METOD

Zekai Tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesinin antenatal polikliniğine 01.07.2009-31.10.2009 tarihleri arasında başvuran sağlıklı, tekil gebeliği olan USG ile fetal anomali taraması yaptırmış, 19hf^{6/7} ile 21 hf^{6/7} arası; sigara içen (n=50), pasif içici (n=58) ve sigara içmeyen (n=88) olarak toplam 196 gebe alındı. Çalışmaya katılan her hasta çalışma için onay verdi. Sigara içen gruba midtrimesterde günde en az 1-5 sigara içen gebeler alındı, gebelik öncesi içen ancak erken haftalarda sigarayı bırakanlar alınmadı. Ev ve işyerlerinde sigara içenlerin bulunduğu ortamdaki tütün dumanına maruz kalan kişiler pasif içici olarak kabul edildi. Bütün hastaların yaş, gravida, parite, abort sayısı, son adet tarihleri, USG ve SAT'a göre gebelik haftaları ve gebelikte sigara içme durumları kaydedildi. Çalışmaya alınan hastaların gebelik haftaları son adet tarihi ile hesaplandı ve erken dönemde yapılan ultrasonografik ölçümlerle bulunan değerler onaylandı. Son adet tarihi 1.trimester USG ile ölçülmüş gebelik yaşları arasında 1 haftadan fazla fark olan olgularda 1.trimester USG ölçümleri esas alındı. SGA, preeklampsi, spontan preterm eylem için risk taşıyan, altta yatan medikal hastalığı, iki ya da daha çok düşüğü olan ve obstetrik herhangi bir girişim yaptıranlar çalışmaya alınmadı. Çalışma için hastanemizin Eğitim Plan ve Koordinasyon Kurulundan gerekli onay alındı. Bu haftalarda görülen sigara içen ya da pasif içici olan gebelere sigara bırakma konusunda danışmanlık verildi.

Tüm gebelerde; ultrasonografik olarak biparietal çap(BPD), femur uzunluğu(FL), abdominal çevrenin ölçüleri(AC) ayrıca umbilikal ve uterin arter dopplerleri yapıldı. Doppler parametrelerinde 90 persentil üstü anormal kabul edildi. Fetal biyometri, Umbilikal ve uterin arter Doppleri SIEMENS ACUSON x150 CH Renkli Doppler ultrasonografi cihazı ile tek uygulayıcı tarafından gerçekleştirildi. İncelemelerde 2-5 MHz konveks prob kullanıldı.

Doppler ölçümleri 19hf^{6/7} ile 21 hf^{6/7} arasında bir defa yapıldı. Gebeler süpin ve hafif sola dönük pozisyonda gerçekleştirildi. Tüm Doppler indekslerinin ölçümü sırasında fetal solunum ya da hareketin olmamasına dikkat edildi. Herbir

ölçümde minimum 5 dalga kaydedildi ve ortalaması alındı. Ölçümler esnasında gebede kontraksiyon olmamasına dikkat edildi. İliak damarların medialinde ve isthmus seviyesinde her iki uterin arter görüntüledikten sonra uterin arter Doppler ölçümleri yapıldı ve ortalaması alındı. Umbilikal arterden yapılan Doppler incelemesi için öncelikle kordun yerleşiminde ve yapısına bakıldı. Ölçümler umbilikal kordun serbest ansından fetusa ve plasentaya uzak olacak şekilde yapıldı. İnosiasyon açısı genelde 50 derecenin altında tutulmaya çalışıldı. Bu damarlarda akımı değerlendirmek için; pulsatilite indeksi, rezistivite indeksi, sistol / diastol (S/D) oranı ölçüldü.

Çalışmaya alınan gebelerin prospektif olarak rutin antenatal kontrolleri yapıldı. 20.haftadan itibaren gebeler poliklinikte en az beş kez görüldü. Fetal ve maternal gebelik sonuçları değerlendirildi. Çalışmada üç grup arasında anne yaşı, gebelik sayısı, doğumda gebelik haftası, halen sigara içme durumu, doğum şekli, nonstress test, amniyon mayi indeksi, erken membran rüptürü olup olmaması, yenidoğan ağırlığı, birinci ve beşinci dakika APGAR skoru, intrauterin ölüm, yenidoğan ölümü gibi klinik parametreler yanında 20.haftada yapılan fetal biyometri ölçümleri karşılaştırıldı. Doppler parametreleri olarak uterin arter pulsatilite indeksi, uterin arter rezistans indeksi, uterin arter sistol-diastol oranı, umbilikal arter pulsatilite indeksi umbilikal arter rezistans indeksi ve umbilikal arter sistol-diastol oranları karşılaştırıldı. Kan akımı dalga formlarının analizinde kullanılan formüller:

Sistol/Diastol (S/D): Maksimum sistolik hız / Minimum diastolik hız.

Rezistans İndeksi (RI): Maksimum sistolik hız – Minimum diastolik hız /
Maksimum sistolik hız.

Pulsatilite İndeksi (PI): Maksimum sistolik hız – Minimum diastolik hız /
Ortalama hız.

Fetal monitörde 20 dakikalık bir sürede fetal kalp hızında 15 saniye süren 15 atımlık iki yükselme görüldüğünde NST reaktif olarak değerlendirildi. Fetal monitorizasyon gebelere doğum için hastaneye yatışlarında yapıldı. Nonreaktif olan vakalarda teste 40 dakika devam edildi. NST'de geç deselerasyon ve atipik varyabl deselerasyon varlığı fetal distress olarak kabul edildi. Ultrasonda, 4 kadranda amniyotik sıvı vertikal olarak ölçüldü, fetal biyometri ile tahmini doğum ağırlıkları

hesaplandı. Dört kadran toplamının 5 cm'den az olması oligohidramnios lehine değerlendirildi.

Doğumdan hemen sonra ayrıntılı yenidoğan muayeleri yapılarak bebeklerin ağırlıkları, cinsiyetleri, 1. ve 5. dakika APGAR skorları kaydedildi. Gebelik haftaları SAT'a göre belirlendi. 37. gestasyonel haftanın altındaki yenidoğanlar preterm, membran rüptürü olanlar erken membran rüptürü, 37-42. gestasyonel hafta arasındaki yenidoğanlar term ve 42. gestasyonel hafta ve üstündekiler postterm olarak kabul edildi. 2500 gr altı doğumlar düşük doğum ağırlıklı, gebelik haftasına göre 10 persentilin altında doğum ağırlığı olanlar SGA, 3 persentil altında doğum ağırlığı olanlar IUGG olarak kabul edildi (dört milyon doğumlu Amerikan verileri baz alındı). Pasif içicilerden 8'i ve sigara içmeyen gebelerden 20 'si takibi bırakma ve hastanemiz dışında farklı bir hastanede doğurması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı.

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testiyle araştırıldı. Tek Yönlü Varyans analizi veya Kruskal Wallis test istatistiği sonucunda anlamlı farkın görülmesi halinde sırasıyla; post hoc Tukey testi veya parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testi kullanılarak farka neden olan durumlar belirlendi. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testi ile incelendi.

Tek değişkenli analizler sonucunda düşük doğum ağırlığı üzerinde etkili olan doğumda alınan kilo ve düşük doğum ağırlığı öyküsüne göre düzeltme yapıldığında sigaranın düşük doğum ağırlığı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisinin devam edip etmediği Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon Analiziyle değerlendirildi. Her bir değişkene ait odds oranı ve %95 güven aralıkları hesaplandı. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

6. BULGULAR

Tablo 1. Gruplara Göre Olguların Demografik Özellikleri

Değişkenler	Sigara içen (n=50)	Pasif içici (n=50)	Sigara içmeyen (n=68)	p
Yaş	24,4±3,9	24,5±5,2	26,3±4,0	0,061
Gravida	2 (1-3) ^{a,b}	2 (1-4) ^a	2 (1-4) ^b	0,009
Parite	0 (0-2) ^{a,b}	1 (0-3) ^a	1 (0-3) ^b	0,004
Abort Sayısı	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-2)	0,784
Yaşayan Sayısı	0 (0-2) ^{a,b}	1 (0-2) ^a	1 (0-3) ^b	0,004
Boy Uzunluğu	162,4±5,7	161,8±5,4	160,9±5,5	0,365
Vücut Ağırlığı	63,1±9,5 ^a	56,8±8,5 ^a	61,1±11,0	0,005
Beden Kitle İndeksi	24,0±3,8 ^a	21,7±3,6 ^{a,c}	23,6±4,2 ^c	0,009
Gebelik Haftası	20,1±0,6	19,9±0,5	20,1±0,7	0,345

a Sigara içen grup ile pasif içici grup arasındaki fark istatistiksel olarak ($p<0,05$).

b Sigara içen grup ile sigara içmeyen grup arasındaki fark istatistiksel olarak ($p<0,01$).

c Pasif içici grup ile sigara içmeyen grup arasındaki fark istatistiksel olarak ($p<0,05$).

Gruplar arasında yaş ortalamaları istatistiksel olarak benzerdi ($p=0,061$). Gruplar arasında gravide parite ve yaşayan sayısı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup sigara içen grupta pasif içici ve sigara içmeyen gruba göre daha düşüktü ($p=0,016$ ve $p=0,003$, $p=0,017$ ve $p=0,002$, $p=0,009$ ve $p=0,002$). Gruplar arasında abort sayısı istatistiksel olarak benzerdi ($p=0,784$). Gruplar arasında boy uzunluğu ortalamaları istatistiksel olarak benzerlik göstermekteydi ($p=0,365$). Vücut ağırlığı ortalamaları yönünden sigara içen grubun pasif içici gruba göre daha kilolu

olduğu saptandı (p=0,005). Vücut kitle indeksi ortalamaları yönünden sigara içen ve sigara içmeyen grubun pasif içici gruba göre daha yüksek vücut kitle indeksine sahip olduğu görüldü (p=0,014 ve p=0,030). Gebelik haftaları gruplar arasında istatistiksel olarak benzer bulundu (p=0,345).

Tablo.2 Günlük Sigara Tüketimi ve Sigaraya Maruz Kalma Sürelerinin Dağılımı

Değişkenler	Pasif İçici (n=50)	Sigara İçen (n=50)
Sigara Miktarı		
5'ten az	30 (%60,0)	38 (%76,0)
5 ve üstü	20 (%40,0)	12 (%24,0)
Sigaraya Maruz Kalma Süresi		
5 Yıdan Az	26 (%52,0)	30 (%60,0)
5 Yıl ve Üstü	24 (%48,0)	20 (%40,0)

Tablo 3. Gruplara Göre Olguların Maternal Özelliklerinin İncelenmesi

Değişkenler	Sigara içen (n=50)	Pasif içiçi (n=50)	Sigara içmeyen (n=68)	p
Gebelikte Kilo Alımı	15 (6-21)	12 (7-24)	12,5 (4-25)	0,159
Düşük Doğum Ağırlığı				0,501
Öyküsü Yok	46 (%92,0)	44 (%88,0)	64 (%94,1)	
Öyküsü Var	4 (%8,0)	6 (%12,0)	4 (%5,9)	
Doğum Şekli				0,092
NVD	18 (%36,0)	28 (%56,0)	36 (%52,9)	
C/S	32 (%64,0)	22 (%44,0)	32 (%47,1)	
C/S Tipi				0,077
Primer C/S	24 (%75,0)	10 (%45,5)	18 (%56,3)	
Eski C/S	8 (%25,0)	12 (%54,5)	14 (%43,8)	

Gruplar arasında gebelik alınan kilo düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,159). Gruplar arasında düşük doğum ağırlığı öyküsüne ait yüzde dağılımları benzerdi (p=0,501). Doğum şekli ve sezaryenle doğum yapan olgularda C/S tiplerinin dağılımı gruplar arasında benzerdi (p=0,092 ve p=0,077).

Tablo 4. Gruplara Göre Olguların Doğum Ağırlığı, Bebeğin Cinsiyeti, Doğum Haftası, Apgar Düzeyi ve Hastanede Yatış Yönünden İncelenmesi

Değişkenler	Sigara içen (n=50)	Pasif içici (n=50)	Sigara içmeyen (n=68)	p
Doğum Ağırlığı	3000 (2190-3480) ^{a,c}	3120 (2270-4280) ^c	3370 (2040-4280) ^b	0,014
Bebeğin Cinsiyeti				0,427
<i>Kız</i>	30 (%60,0)	24 (%48,0)	34 (%50,0)	
<i>Erkek</i>	20 (%40,0)	26 (%52,0)	34 (%50,0)	
Doğum Haftası	39,1±0,9	38,7±1,8	38,8±1,0	0,325
Apgar				0,022
<i>Normal</i>	42 (%84,0) ^{a,b}	48 (%96,0) ^a	66 (%97,1) ^b	
<i>Düşük</i>	8 (%16,0) ^{a,b}	2 (%4,0) ^a	2 (%2,9) ^b	
Hastanede Yatış				0,038
<i>Yok</i>	32 (%64,0) ^b	38 (%76,0) ^c	60 (%88,2) ^{b,c}	
<i>Fetal</i>	14 (%28,0) ^b	10 (%20,0)	6 (%8,8) ^b	
<i>Maternal</i>	4 (%8,0)	2 (%4,0)	2 (%2,9)	

a Sigara içen grup ile pasif içici grup arasındaki fark istatistiksel olarak (p<0,05).

b Sigara içen grup ile içmeyen grup arasındaki fark istatistiksel olarak (p<0,05).

c Pasif içici grup ile sigara içmeyen grup arasındaki fark istatistiksel olarak (p<0,05)

Gruplar arasında bebek doğum ağırlığı düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup sigara içen grubun bebek doğum ağırlığı sırasıyla; pasif içici ve

sigara içmeyenlere göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,009$ ve $p=0,006$). Bebeklerin cinsiyet dağılımı gruplar arasında benzerdi ($p=0,427$). Doğum haftası ortalamaları gruplara göre anlamlı değişiklik göstermemekteydi ($p=0,325$). Pasif içici olan grupta preterm oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,046$ ve $p=0,017$). Sigara içmeyen gruba göre sigara içen ve pasif içici olan gruplarda hastanede yatış oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,001$ ve $p=0,028$). Ayrıca, sigara içmeyen gruba göre sigara içen grupta fetal nedenlerden ötürü hastanede yatanların oranı daha yüksekti ($p=0,006$).

Tablo 5. Gruplara Göre Olguların Fetal Özelliklerinin İncelenmesi

Değişkenler	Sigara içen (n=50)	Pasif içici (n=50)	Sigara içmeyen (n=68)	p
Preterm doğum	0 (%0) ^a	9 (%18,0) ^{a,b}	2 (%2,9) ^b	<0,001
IUGG	14 (%28,0) ^{a,c}	3 (%6,0) ^a	2 (%2,9) ^c	<0,001
Oligohidramnios	16 (%32,0) ^{a,c}	4 (%8,0) ^a	2 (%2,9) ^c	<0,001
EMR	12 (%24,0) ^a	0 (%0) ^{a,b}	16 (%23,5) ^b	<0,001
Fetal Distress	18 (%36,0) ^{a,c}	6 (%12,0) ^a	8 (%11,8) ^c	<0,001

a Sigara içen grup ile pasif içici grup arasındaki fark istatistiksel olarak ($p<0,01$).

b Pasif içici grup ile sigara içmeyen grup arasındaki fark istatistiksel olarak ($p<0,01$).

c Sigara içen grup ile sigara içmeyen grup arasındaki fark istatistiksel olarak ($p<0,01$).

Sigara içen ve sigara içmeyen gruplara göre pasif içici olan grupta preterm oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,003$ ve $p=0,008$). Pasif içici ve sigara içmeyen gruplara göre sigara içen grupta antenatal takiplerinde IUGG tanısı alanların oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,003$ ve $p<0,001$). Pasif içici ve sigara içmeyen gruplara göre sigara içen grupta oligohidramnios oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,003$ ve $p<0,001$). Pasif içici olan gruba göre sigara içen ve

sigara içmeyen gruplarda EMR oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,001$ ve $p<0,001$). Pasif içici ve sigara içmeyen gruplara göre sigara içen grupta fetal distress oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,001$ ve $p<0,001$). Hem preterm hem de EMR pozitif olan vaka bulunmaktaydı. C/S ile doğum yapan tüm olgular içerisinde 26'sında (%30,2) C/S endikasyonu fetal distress olup primer C/S idi. Sigara içen grupta bu durum 16 olguda (%50,0), pasif içici grupta 4 olguda (%18,2), sigara içmeyen grupta ise 6 olguda (%18,8) gözlenmekteydi.

Tablo 6. Grupların UGS ile tahmini Doğum Ağırlığına Göre Persentil Dağılımları

Değişkenler	Sigara içen (n=50)	Pasif içici (n=50)	Sigara içmeyen (n=68)	p
3.Persentil				0,669
<i>Normal</i> <i>Kilolu</i>	44 (%88,0)	43 (%86,0)	62 (%91,2)	
<i>Düşük</i> <i>Kilolu</i>	6 (%12,0)	7 (%14,0)	6 (%8,8)	
10.Persentil				0,133
<i>Normal</i> <i>Kilolu</i>	28 (%56,0)	34 (%68,0)	50 (%73,5)	
<i>Düşük</i> <i>Kilolu</i>	22 (%44,0)	16 (%32,0)	18 (%26,5)	

USG ile tahmini doğum ağırlığına göre gruplar arasında sırasıyla; 3. ve 10.persentile göre düşük doğum ağırlığı görülme ihtimalleri istatistiksel olarak benzerdi ($p=0,669$ ve $p=0,133$).

Tablo 7. Düşük Doğum Ağırlığı Üzerinde Sigaranın Etkisinin İncelenmesi

Değişkenler	Doğum Ağırlığı	Doğum Ağırlığı	p değeri	Odds Oranı (%95 Güven Aralığı)
	≥2500 g	<2500 g		
<i>Sigara İçmeyen</i>	66 (%43,4)	2 (%12,5)	-	1,000 ^a
<i>Pasif İçici</i>	42 (%27,6)	8 (%50,0)	0,024	6,286 (1,273-31,042)
<i>Sigara İçen</i>	44 (%28,9)	6 (%37,5)	0,073	4,500 (0,868-23,318)

a Referans kategori

Sigara içmeyenlere göre sigara içenlerde düşük doğum ağırlığına ilişkin risk artmasına rağmen bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,073$). Sigara içmeyenlere göre pasif içici olgularda düşük doğum ağırlığı riski istatistiksel anlamlı olarak 6,29 kat (%95 Güven Aralığı: 1,23-31,04) artmaktaydı ($p=0,024$).

Tablo 8. 10.Persentil Düzeylerine Göre Doğum Ağırlığı Normal ve Düşük Olan Olguların Beden Kitle İndeksi, Gebelikte Kilo Alımı, Düşük Doğum Ağırlığı Öyküsü ve Bebeğin Cinsiyetine Göre Karşılaştırılması

Değişkenler	>2500 g (n=152)	≤2500 g (n=16)	p
Beden Kitle İndeksi	23,2±4,0	22,8±4,2	0,681
Gebelikte Alınan Kilo	13 (4-25)	11 (8-15)	<0,001
Düşük Doğum Ağırlığı Öyküsü	10 (%6,6)	4 (%25,0)	0,031
Erkek Bebek	74 (%48,7)	6 (%37,5)	0,394

Doğum ağırlığına göre 10.persentil değerlerine göre normal (>2500 g) ve düşük kilolu (≤2500 g) bebekleri olan gruplar arasında beden kitle indeksi

ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,681$). Buna karşın, düşük doğum ağırlığı olan gruptaki olguların gebelikte daha az kilo aldığı ve düşük doğum ağırlığı öyküsünün daha yüksek oranda olduğu görüldü ($p<0,001$ ve $p=0,031$). Düşük doğum ağırlığı olan ve normal kilolu olan gruplar arasında bebeklerin cinsiyet dağılımı benzerdi ($p=0,394$).

Tablo 9. Gebelikte Alınan Kilo ve Düşük Doğum Ağırlığı Öyküsüne Göre Düzeltme Yapıldığında Sigara Maruziyetinin Düşük Doğum Ağırlığına Etkisinin İncelenmesi

Değişkenler	Odds Oranı	p değeri	%95 Güven Aralığı
<i>Sigara İçen</i>	5,416	0,054	0,974-30,111
<i>Pasif İçici</i>	6,328	0,028	1,218-32,894
<i>Doğumda Alınan Kilo</i>	0,849	0,048	0,721-0,999
<i>Düşük Doğum Ağırlığı Öyküsü</i>	2,889	0,147	0,690-12,100

Tek değişkenli analizler sonucunda düşük doğum ağırlığı üzerinde etkili olan doğum da alınan kilo ve düşük doğum ağırlığı öyküsüne göre düzeltme yapıldığında sigara içmeyenlere göre sigara içenlerde düşük doğum ağırlığına ilişkin risk artmasına rağmen bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,054$). Sigara içmeyenlere göre pasif içici olgularda düşük doğum ağırlığı riski istatistiksel anlamlı olarak 6,33 kat (%95 Güven Aralığı: 1,22-32,89) artmaktaydı ($p=0,028$).

Tablo 10. Sigara İçen Grupta Düşük Doğum Ağırlığına Göre Olguların Sigara Bırakma Durumlarının Dağılımı

Değişkenler	Doğum Ağırlığı ≥ 2500 g	Doğum Ağırlığı < 2500 g
<i>Aynı Düzeyde İçen</i>	10 (%22,7)	0 (%0)
<i>Azaltan</i>	12 (%27,3)	2 (%33,3)
<i>Sigarayı Bırakan</i>	22 (%50,0)	4 (%66,7)

Sigara içen grupta (10.persentil açısından) doğum ağırlığına göre sigara içme durumlarında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik görülmedi ($p>0,05$).

Tablo 11. Gruplara Göre Olguların Fetal ölçüm ve Doppler Parametrelerine Ait SDS Skorlarının Karşılaştırılması

Değişkenler	Sigara İçen	Pasif İçici	Sigara İçmeyen	p
BPD	-0,17 \pm 1,11	0,05 \pm 1,19	0,09 \pm 0,71	0,363
AC	-0,11 \pm 1,07	-0,14 \pm 1,08	0,18 \pm 0,84	0,143
FL	-0,19 \pm 1,05	0,06 \pm 1,20	0,09 \pm 0,74	0,265
UMBRI	0,26 \pm 0,98	-0,04 \pm 0,86	-0,16 \pm 1,06	0,072
UMBPI	0,39 \pm 1,19 ^a	0,05 \pm 0,99	-0,32 \pm 0,70 ^a	<0,001
UMBS/D	0,29 \pm 1,08 ^b	-0,09 \pm 0,88	-0,15 \pm 0,97 ^b	0,043
UTRI	0,26 \pm 1,08 ^b	0,07 \pm 0,79	-0,24 \pm 1,02 ^b	0,021
UTPI	0,30 \pm 1,07 ^b	0,00 \pm 0,77	-0,22 \pm 1,04 ^b	0,020
UTS/D	0,27 \pm 1,10 ^b	0,00 \pm 0,76	-0,20 \pm 1,03 ^b	0,037

a Sigara içen grup ile sigara içmeyen grup arasındaki fark istatistiksel olarak ($p<0,001$).

b Sigara içen grup ile sigara içmeyen grup arasındaki fark istatistiksel olarak ($p<0,05$).

USG Ölçümleri ve Doppler parametreleri içerisinde sırasıyla; BPD, AC, FL, umbilikal arter RI, ortalamaları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Umbilikal arter PI,S/D yönünden sigara içmeyen gruba göre sigara içen grubun ortalaması istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek idi ($p<0,001$). Umbilikal arter S/D, Uterin arter RI, PI ve S/D SDS düzeyleri yönünden de sigara içmeyen gruba göre sigara içen grubun ortalaması istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek idi ($p=0,045$; $p=0,019$; $p=0,014$ ve $p=0,028$)



Tablo 12. Doppler Sonuçları Normal ve Anormal Saptanan Olguların Gruplara Göre Dağılımı

Değişkenler	Normal	Anormal
BPD		
<i>Sigara İçen</i>	48 (%29,6)	2 (%33,3)
<i>Pasif İçici</i>	46 (%28,4)	4 (%66,7)
<i>Sigara İçmeyen</i>	68 (%42,0)	0 (%0)
AC		
<i>Sigara İçen</i>	48 (%29,3)	2 (%50,0)
<i>Pasif İçici</i>	48 (%29,3)	2 (%50,0)
<i>Sigara İçmeyen</i>	68 (%41,5)	0 (%0)
FL		
<i>Sigara İçen</i>	50 (%30,1)	0 (%0)
<i>Pasif İçici</i>	48 (%28,9)	2 (%100)
<i>Sigara İçmeyen</i>	68 (%41,0)	0 (%0)
UMBRI		
<i>Sigara İçen</i>	48 (%28,9)	2 (%100)
<i>Pasif İçici</i>	50 (%30,1)	0 (%0)
<i>Sigara İçmeyen</i>	68 (%41,0)	0 (%0)
UMBPI		
<i>Sigara İçen</i>	46 (%28,2)	4 (%80,0)
<i>Pasif İçici</i>	49 (%30,1)	1 (%20,0)
<i>Sigara İçmeyen</i>	68 (%41,7)	0 (%0)
UMBS/D		
<i>Sigara İçen</i>	46 (%28,4)	4 (%66,7)
<i>Pasif İçici</i>	50 (%30,9)	0 (%0)
<i>Sigara İçmeyen</i>	66 (%40,7)	2 (%33,3)
UTRI		
<i>Sigara İçen</i>	48 (%28,9)	2 (%100)
<i>Pasif İçici</i>	50 (%30,1)	0 (%0)
<i>Sigara İçmeyen</i>	68 (%41,0)	0 (%0)
UTPI		
<i>Sigara İçen</i>	46 (%28,4)	4 (%66,7)
<i>Pasif İçici</i>	50 (%30,9)	0 (%0)
<i>Sigara İçmeyen</i>	66 (%40,7)	2 (%33,3)
UTS/D		
<i>Sigara İçen</i>	46 (%28,4)	4 (%66,7)
<i>Pasif İçici</i>	50 (%30,9)	0 (%0)
<i>Sigara İçmeyen</i>	66 (%40,7)	2 (%33,3)

Doppler parametrelerinin hiçbirinde SDS düzeylerine göre gelişim geriliği (anormal) görülme ihtimali üzerinde sigaranın istatistiksel olarak anlamlı etkisi görülmedi ($p>0,05$).



7. TARTIŞMA VE SONUÇ

WHO'nün verilerine göre gelişmiş ülkelerdeki kadınların yaklaşık %20'si sigara içerken, gelişmekte olan ülkelerdeki kadınların yaklaşık %9'u sigara içmektedir. Bu kadınların çoğu sigara içmeye gebe kaldıklarında da devam etmektedirler. Amerika Birleşik Devletleri Halk Sağlığı Servisi'ne göre, halihazırda Amerika Birleşik Devletleri'nde kadınların en azından %11'i gebeliklerinde sigara içmektedirler (84, 133). Anders ve Day, 2000 yılındaki yayınlarında gebelikte kadınların %15-20'sinin sigara içtiğini bildirmişlerdir (3). Ananth ve arkadaşlarının 61,667 gebe kadını içeren prospektif çalışmalarında, sigara içme oranını %33 olarak bulmuşlardır (2). Gomez ve arkadaşları ise Fransa'daki gebe popülasyonundaki sigara içim oranını %25,1 olarak vermişlerdir (43). Nakamura ve arkadaşları da gebelikte pasif sigara içimi oranını %35,9 olarak vermiştir (95).

Sigara içimi ile gebelik komplikasyonlarının arttığını ifade eden sayısız çalışma mevcuttur. Gebelikte sigara içiminin arttırdığı bu komplikasyonlar, artmış düşük riski, büyüme kısıtlılığı, erken membran rüptürü, prematür doğum, ölü doğum, plasenta previa, dekolman plasenta olarak sayılabilir (6-9). Çalışmamız erken gebelik dönemini kapsamadığı için düşük riski verilememiştir. Çalışmaya alınan hastalarda plasenta previa, dekolman plasenta ve ölü doğum görülmemiştir.

Gebelikte sigara içiminin, erken membran rüptürü riskini arttırdığı iddiası çeşitli araştırmacılar tarafından ortaya atılmıştır (17, 60, 62, 83). Sigara içimi ile erken membran rüptürü arasında içmeyenlere göre herhangi bir korelasyon bulunamamıştır. Bu sonuç olgu sayısının az olmasına bağlanabilir.

Sigara içiminin prematürite insidansını arttırdığını belirten yayınlar mevcuttur (9, 14, 60, 62). Özellikle son trimesterde sigara içimi, prematür doğum ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur. Nukui ve arkadaşları tarafından yapılan araştırma ile özellikle sigara ile ilişkili mutajenlerin ve karsinojenlerin metabolizasyonundan sorumlu olduğu düşünülen genlerden yoksun kişilerin sigaraya bağlı prematür doğumlar için daha yüksek risk altında olduğu sonucuna varılmıştır (79). Egawa ve arkadaşları ise sigara içiminin, myometriumdaki oksitosin reseptör sayısını arttırarak

myometriyumun oksitosine kontraktıl yanıtını arttırdığını ve bu şekilde prematür doğum riskini arttırdığını bildirmişlerdir (82).

Çalışmamızda prematürite ile sigara içimi arasındaki ilişki değerlendirilirken; sigara içenlerde ve pasif içicilerde içmeyenlere göre risk artışı görülmedi. Çalışmamızda pasif içicilerde preterm oranları anlamlı olarak daha yüksekti. Bu durum günlük içilen sigara sayısının az olması ve pasif içici hastalarımızda tütün dumanına maruziyetinin zannedildiğinden daha fazla olmasına bağlanabilir.

İUGG, gebelikte sigara içimine en çok bağlanan komplikasyon olmuştur (85). Her ne kadar İUGG ve SGA terimleri farklı şeyleri ifade etse de birbirlerine yakın terimlerdir ve zaman zaman biri diğerinin yerine kullanılmaktadır. Çalışmamızda pasif içici ve sigara içmeyen gruplara göre sigara içen grupta antenatal takiplerinde İUGG tanısı alanların oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,003$ ve $p<0,001$). Buna paralel olarak sigara içen grupta oligohidramnios oranı daha yüksekti ($p=0,003$ ve $p<0,001$). Antenatal takiplerinde sigara içenlerin içmeyenlere göre İUGG ve preterm eylem tehidi nedeniyle hastaneye yatış oranlarında istatistiksel olarak daha yüksekti ($p=0,006$).

Gebelikte sigara içmenin düşük doğum ağırlıklı infantların %20-30'undan ve tüm perinatal mortalitede %10,5'lik bir artıştan sorumlu olduğu düşünülmektedir (60). Sigara içiminin fetal büyümeyi yavaşlattığı uzun zamandan beri bilinmektedir (113). Doğum ağırlığındaki düşüş, sigara içimi arttıkça artmaktadır ancak aralarındaki ilişki lineer değildir (93). Sigara içimine bağlı olarak İUGG veya SGA gelişmese bile, yani yenidoğan gestasyonel yaşı ile uyumlu bir doğum tartısına sahip olduğunda bile, aynı gestasyonel yaştaki sigara içimine maruz kalmamış yenidoğanlardan doğum ağırlığına göre daha hafif olacağı bildirilmektedir. Aktif sigara içimi kadar pasif sigara içiminin de yenidoğanın doğum ağırlığını etkilediği bildirilmektedir (91).

Wang ve arkadaşlarının araştırmasına göre gebelik boyunca sigara içiminin doğum ağırlığında ortalama 377gr.lık bir düşüşle ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (12). Haddow ve arkadaşları ise bu düşüşü 441 gr. olarak bildirmişlerdir (171). Prospektif çalışmalarda pasif sigara içiciliği ortalama doğum ağırlığında 33 gr,

retrospektif çalışmalarda ise 40 gr azalma ile ilişkilidir (172).

Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak gruplar arasında bebek doğum ağırlığı düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup sigara içen grubun bebek doğum ağırlığı sırasıyla; pasif içici ve sigara içmeyenlere göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,009$ ve $p=0,006$). Bu düşüş içmeyenlere göre, pasif sigara içicilerde ortalama 250gr, sigara içenlerde ise 370 gr olarak bulunmuştur. Sigara içenlerde düşük doğum ağırlığına ilişkin risk artmasına rağmen bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,073$). Sigara içmeyenlere göre pasif içici olgularda düşük doğum ağırlığı riski istatistiksel anlamlı olarak 6,29 kat (%95 Güven Aralığı: 1,23-31,04) artmaktaydı ($p=0,024$). Düşük doğum ağırlığı olan gruptaki olguların gebelikte daha az kilo aldığı ve düşük doğum ağırlığı öyküsünün daha yüksek oranda olduğu görüldü ($p<0,001$ ve $p=0,031$). Tek değişkenli analizler sonucunda düşük doğum ağırlığı üzerinde etkili olan doğumda alınan kilo ve düşük doğum ağırlığı öyküsüne göre düzeltme yapıldığında sigara içmeyenlere göre sigara içenlerde düşük doğum ağırlığına ilişkin risk artmasına rağmen bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,054$). Sigara içmeyenlere göre pasif içici olgularda düşük doğum ağırlığı riski istatistiksel anlamlı olarak 6,33 kat (%95 Güven Aralığı: 1,22-32,89) artmaktaydı ($p=0,028$). Bu durum pasif içiciliğin önemini vurgular niteliktedir.

Gomez ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada sigara içimi ile APGAR skorları arasında negatif bir korelasyon bulunmakla birlikte (43); sigara içimi ile APGAR skorlarının etkilenmediğini bildiren yayınlar da mevcuttur (130). Bizim çalışmamızda da sigara içenlerde 1. ve 5. dakika APGAR skorları düşük gözlenmiştir. Sigara içenlerle pasif içiciler ve içmeyenler arasında istatistiksel fark bulunmuştur ($p=0,046$ ve $p=0,017$).

Newnham ve arkadaşlarının 18-24. gestasyonel haftalar arasında yaptıkları çalışmada sigara içimi ile uterin arter ve umbilikal arter doppler anormalliği arasında bir ilişki saptanmamıştır, S/D oranları benzer çıkmıştır (173). Pringle ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da benzer olarak 20.gestasyonel gebelik haftasında sigara içimi ile umbilikal ve uterin arter pulsatilite indeksleri arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Ancak 30.gestasyonel haftada bakılan uterin arter pulsatilite indexi artmış olarak bulunmuştur (174). Kho ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmada ise midtrimesterde sigara içenler ve içmeyenler arasında umbilikal ve uterin arter dopplerinde rezistans indeksleri arasında çok küçük farklılıklar izlenmiştir. Sigara içenlerde rezistans indeksleri daha yüksek bulunmuştur (53).

Bizim çalışmamızda umbilikal arter Rİ ortalamaları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Umbilikal arter Pİ, S/D yönünden sigara içmeyen gruba göre sigara içen grubun ortalaması istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek idi ($p<0,001$). Umbilikal arter S/D, Uterin arter Rİ, Pİ ve S/D sigara içmeyen gruba göre sigara içen grubun ortalaması istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek idi ($p=0,045$; $p=0,019$; $p=0,014$ ve $p=0,028$). Bu durum gebelikte sigara içimi ile plasental değişiklikler arasındaki ilişkiyi doğrular niteliktedir.

Tütün dumanı bileşenlerine maruz kalmanın yenidoğan doğum ağırlığı üzerine olumsuz etkileri ile ilgili yeterli veri varken bu etkinin erken gebelikte başlaması açık değildir. Kho ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sigara içenlerde midtrimesterde BPD ve AC ölçümleri arasında fark bulunmamış ancak femur uzunluğunda çok az bir düşüklük saptanmıştır (53). Kharrazi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise gebelikte pasif sigara içenlerde BPD ölçümü olumsuz etkilenmiştir AC ve FL'de ise fark gözlenmemiştir (175). Bizim çalışmamızda; BPD, AC, FL ölçümlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. Bu durum literatürle uyumludur.

Gebelikte sigarayı bırakma ile ilgili yapılan çalışmalarda sigara içmeye devam edenlerde müdahale yoğunluğunun daha yüksek olduğu görülmüştür. Sigara içmeyi bırakanlarda ise ortalama doğum ağırlığında küçük bir artış, düşük doğum ağırlığı ve preterm doğumda küçük bir azalma olduğu görülmüştür (176).

Bizim çalışmamızda C/S ile doğum yapan tüm olgular içerisinde 26'sında (%30,2) C/S endikasyonu fetal distress olup primer C/S idi. Sigara içen grupta bu durum 16 olguda (%50,0), pasif içici grupta 4 olguda (%18,2), sigara içmeyen grupta ise 6 olguda (%18,8) gözlenmekteydi. Fetal distrese bağlı primer sezaryen oranı sigara içenlerde içmeyenlere göre istatistiksel anlamlıydı ($p<0,05$). Sigara içenlerin %52'si bırakmış, %28'i azaltmış, %20'si aynı dozda içmeye devam ettiğini belirtmiştir. Sigara içen grupta sigarayı bırakma ve azaltma ile doğum ağırlığında

normal ve düşük kilolu olguların dağılımı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$). Bu çalışmanın potansiyel kısıtlamaları ise hastaların sigara içme durumlarını kendilerinin ifade etmesidir. Bu durumun sonuçlarımızı olumsuz etkilediğini düşünüyoruz.

Sonuç olarak, sigaranın fetal büyümeye olan bu olumsuz etkisi nikotin ve karbonmonoksidin vazokonstriktör etkisi ve dolayısıyla fetal hipoksiye bağlı olabileceği gibi sigaraya atfedilebilecek plasental patolojiler nedeniyle fetusa yeterli besin maddelerinin transportunun kısıtlanması veya sigaranın sito ve sinsisyotrofoblastlar üzerindeki olumsuz etkilerine bağlı olarak fetal büyüme ve gelişmede rol alan bazı hormonların yetersiz salınması sonucunda da gelişebilir.

Mekanizma ne olursa olsun; yapılan bunca çalışmanın ışığında sigaranın fetal büyüme ve gelişmeyi olumsuz etkilediği tartışılmaz. Gebelik komplikasyonlarına olan etkisi yanında (plasenta previa, dekolman plasenta gibi), düşük doğum ağırlığı, intrauterin gelişme geriliği ve erken doğuma neden olarak neonatal mortalite ve morbidite oranlarını ve bunlara bağlı harcamaları önemli ölçüde arttırmaktadır.

Gebelikte aktif sigara içimi kadar pasif olarak sigara dumanına maruz kalmak da fetusu ve yenidoğanı olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle öncelikle gebe kadınların sigara dumanına karşı uyarılması önemlidir. Sadece yenidoğan döneminde değil, ileri yaşlarda ortaya çıkabilecek pek çok problemden sorumlu tutulan maternal sigara içimine karşı etkili önlemler alınmasının gerekliliği açıktır. Bu önlemlerin tüm topluma yaygın olarak uygulanması, bir halk sağlığı politikası olmalıdır.

8) KAYNAKLAR

- 1- Macara L, Kingdom JC, Kaufmann P, Kohnen G, Hair J: Structural analysis of placental terminal villi from growth-restricted pregnancies with abnormal umbilical artery Doppler waveforms. *Placenta* 17:37-48, 1996.
2. Fanaroff AA: Neonatal Perinatal Medicine. Sixth Edition Chapter 12: 203-237, 1997.
3. King A: Unexplained fetal growth retardation: What is the cause? *Arch Dis Child* 70: 225, 1994.
4. Ott WJ: Intrauterine growth retardation and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 168:1710, 1993.
5. Tuthill DP, Stewart JH, Coles EC, et al: Maternal cigarette smoking and pregnancy outcome. *Pediatr Perinat Epidemiol* 13:245-253, 1999.
8. Olsen J: Cigarette smoking in pregnancy and fetal growth. Does the type of tobacco play a role? *Int J Epidemiol* 21(2):279-84, 1992.
6. Ananth CV, Savitz DA, Luther ER: Maternal cigarette smoking as a risk factor for placental abruption, placenta previa, and uterine bleeding in pregnancy. *Am J Epidemiol* 1;144(9):881-9, 1996.
7. Hausteil KO: Cigarette smoking, nicotine and pregnancy. *Int J Clin Pharmacol Ther* 37(9):417-27, 1999.
9. Wollmann HA: Intrauterine growth restriction: definition and etiology. *Horm Res* 49 Suppl 2: 1-6, 1998.
10. Batstra L, Hadders-Algra M, Neeleman J: Effect of antenatal exposure to maternal smoking on behavioural problems and academic achievement in childhood: Prospective evidence from a Dutch birth cohort. *Early Hum Dev* 75:21-33, 2003.
12. Wang X, Tager IB, Van Vunakis H, et al.: Maternal smoking during pregnancy, urine cotinine concentrations, and birth outcomes. A prospective cohort study. *Int J Epidemiol* 26(5):978-88, 1997.
11. England LJ, Kendrick JS, Wilson HG, et al.: Effects of smoking reduction during pregnancy on the birth weight of term infants. *Am J Epidemiol* 15;154 (8):694-701, 2001.
13. Goel P, Radotra A, Singh I, et al.: Effects of passive smoking on outcome in pregnancy. *J Postgrad Med* 50(1):12-6, 2004.
14. Windham GC, Hopkins B, Fenster L, Swan SH: Prenatal active or passive tobacco smoke exposure and the risk of preterm delivery or low birth weight. *Epidemiology* 11(4):427-33, 2000.

15. Wdowiak A, Wiktor H, Wdowiak L. Maternal passive smoking during pregnancy and neonatal health. *Ann Agric Environ Med* 16(2):309-12, 2009.
16. Kesim MD. Sigara ve Gebelik. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni* 38(2):7-14, 2004.
17. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General—2004. Centers for Disease Control and Prevention, Office on Smoking and Health, Atlanta Georgia, May 2004.
18. U.S. Department of Health and Human Services. Women and Smoking: A Report of the Surgeon General. Rockville:U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, Office of the Surgeon General; 2001.
19. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Benefits of Smoking Cessation. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Center for Disease Control, Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 1990.
20. Lieberman E, Gremy I, Lang JM, Cohen AP. Low birthweight and term and timing of fetal exposure to maternal smoking. *Am J Public Health*;84:1127-31, 1994.
21. Lumley J, Oliver SS, Chamberlin C, Oakley L. Interventions for promoting cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007.
22. Postmus PE: Epidemiology of Lung Cancer in: Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 3th ed. (Ed: Fishman AP. Elias JA. Fishman JA. Grippi MA. Kaiser LR. Senior RM) USA. The McGraw-Hill Companies: 1706-1725, 1998.
23. Burns DM: Cigarette smoking. *Thoracic Oncology* : 51-55, 1997.
24. Koren G: Fetal toxicology of environmental tobacco smoke. *Curr Opin Pediatr* 7:128–31, 1995.
25. Lambers DS, Clark KE: The maternal and fetal physiologic effects of nicotine. *Semin Perinatol* 20(2):115-26, 1996.
26. Mercelina-Roumans PE, Schouten H, Ubachs JM, van Wersch JW: Cotinine concentrations in plasma of smoking pregnant women and their infants. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 34: 525– 8, 1996.
27. Pastrakuljic A, Schwartz R, Simone C et al.: Transplacental Transfer And Biotransformation Studies Of Nicotine In The Human Placental Cotyledon Perfused In Vitro. *Life Sciences*, 63(24), 2333-2342, 1998.
28. Berlin I, Radzius A, Henningfield JE, Moolchan ET: Correlates of expired air carbon monoxide: effect of ethnicity and relationship with saliva cotinine and nicotine. *Nicotine Tob Res* 3(4):325-31, 2001.
29. Bush PG, Mayhew TM, Abramovich DR, et al.: A quantitative study on the effects of maternal smoking on placental morphology and cadmium concentration.

- Placenta 21(2-3):247-56, 2000.
30. Kao LW, Nanagas KA: Carbon monoxide poisoning. *Emerg Med Clin North Am* 22(4):985-1018, 2004.
 31. Kaye S: Some usual and unusual poisonings due to carbon monoxide, *Bol Asoc Med P R* 95(6):21 5, 2003.
 32. Steiner S, Larsen JK, Donath A, Pauli HG: Renal function and protein elimination of human subjects during carbonmonoxide exposure. *Helv Med Acta* 36(1):39-42, 1971.
 33. Bush PG, Mayhew TM, Abramovich DR, et al: Maternal cigarette smoking and oxygen diffusion across the placenta. *Placenta* 21(8):824-33, 2000.
 34. Habek D: Effect of smoking on the feto-placental unit. *Lijec Vjesn* 120(7-8): 215-9, 1998.
 35. Hrubá D, Kachlik P: Influence of maternal active and passive smoking during pregnancy on birthweight in newborns. *Cent Eur J Public Health* 8(4):249-52, 2000.
 36. Longo LD: The biological effects of carbon monoxide on the pregnant woman, fetus and newborn infant. *Am J Obstet Gynecol* 129: 69-103, 1977.
 37. Mochizuki M, Maruo T, Masuko K: Mechanism of foetal growth retardation caused by smoking during pregnancy. *Acta Physiol Hung* 65(3):295-304, 1985.
 38. Asmussen I: Ultrastructure of the villi and fetal capillaries in placentas from smoking and nonsmoking mothers. *Br J Obstet Gynaecol* 87(3): 239-45, 1980.
 39. Ashfaq M, Janjua MZ, Nawaz M: Effects of maternal smoking on placental morphology. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 15(3):12-5, 2003.
 40. Marana HR, Andrade JM, Martins GA, et al.: A morphometric study of maternal smoking on apoptosis in the syncytiotrophoblast. *Int J Gynaecol Obstet* 61(1):21-7, 1998.
 41. Castles A, Adams EK, Melvin CL, et al: Effects of smoking during pregnancy: Five meta-analyses. *Am J Prev Med* 16:208-215, 1999.
 42. Conde-Agudelo A, Althabe F, Belizan J, Kafury-Goeta A: Cigarette smoking during pregnancy and risk of pre-eclampsia: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 181:1026, 1999.
 43. Salafia C, Shiverick K: Cigarette smoking and pregnancy II: vascular effects. *Placenta* 20(4):273-9, 1999.
 44. Winer N, Hamidou M, El Kouri D, Philippe HJ: Maternal and obstetrical risk factors of placental vascular pathology. *Ann Med Interne* 154(5-6):316-24, 2003.

45. Genbacev O, McMaster MT, Zdravkovic T, Fisher SJ: Disruption of oxygenregulated responses underlies pathological changes in the placentas of women who smoke or who are passively exposed to smoke during pregnancy. *Reprod Toxicol* 17(5):509-18, 2003.
46. Spira A, Philippe E, Spira N, et al.: Smoking during pregnancy and placental pathology. *Biomedicine* 27(7):266-7, 1977.
47. Rush D, Kristal A, Blanc W, et al.: The effects of maternal cigarette smoking on placental morphology, histomorphometry, and biochemistry. *Am J Perinatol* 3(3):263-72, 1986.
48. Naeye RL: Effects of maternal cigarette smoking on the fetus and placenta. *Br J Obstet Gynaecol* 85(10):732-7, 1978.
49. Demir R, Demir AY, Yinanc M. Structural changes in placental barrier of smoking mother. A quantitative and ultrastructural study. *Pathol Res Pract* 190(7):656-67, 1994.
50. Burton GJ, Palmer ME, Dalton KJ: Morphometric differences between the placental vasculature of non-smokers, smokers and ex-smokers. *Br J Obstet Gynaecol* 96(8):907-15, 1989.
51. Bush PG, Mayhew TM, Abramovich DR, et al.: A quantitative study on the effects of maternal smoking on placental morphology and cadmium concentration. *Placenta* 21(2-3):247-56, 2000.
52. Larsen LG, Clausen HV, Jonsson L: Stereologic examination of placentas from mothers who smoke during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 186(3): 531-7, 2002.
53. Kho EM, North RA, Chan E, Stone PR, Dekker GA, McCowan LM; SCOPE consortium. Changes in Doppler flow velocity waveforms and fetal size at 20 weeks gestation among cigarette smokers 116(10):1300-6, 2009.
54. Van der Veen F, Fox H: The effects of cigarette smoking on the human placenta: a light and electron microscopic study. *Placenta* 3(3):243-56, 1982.
55. Brown HL, Miller JM Jr, Khawli O, Gabert HA: Premature placental calcification in maternal cigarette smokers. *Obstet Gynecol* 71(6 Pt 1):914-7, 1988.
56. Pinette MG, Loftus-Brault K, Nardi DA, Rodis JF: Maternal smoking and accelerated placental maturation. *Obstet Gynecol* 73(3):379-82, 1989.
57. Mayhew TM, Brotherton L, Holliday E, et al.: Fibrin-type fibrinoid in placentae from pregnancies associated with maternal smoking: association with villous trophoblast and impact on intervillous porosity. *Placenta* 24(5): 501-9, 2003.
58. Bush PG, Mayhew TM, Abramovich DR, et al.: A quantitative study on the effects of maternal smoking on placental morphology and cadmium concentration.

- Placenta 21(2-3):247-56, 2000.
59. Christianson RE: Gross differences observed in the placentas of smokers and nonsmokers. *Am J Epidemiol.* 110(2):178-87, 1979.
 60. Andres RL, Day MC: Perinatal complications associated with maternal tobacco use. *Semin Neonatol* 5(3):231-4, 2000.
 61. Castles A, Adams EK, Melvin CL, et al: Effects of smoking during pregnancy. Five meta-analyses. *Am J Prev Med* 16(3):208-15, 1999.
 62. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Smoking during pregnancy--United States, 1990-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 8;53 (39):911-5, 2004.
 63. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General—2004. Centers for Disease Control and Prevention, Office on Smoking and Health, Atlanta Georgia, May 2004.
 64. Meyer MB, Jonas BS, Tonascia JA: Perinatal events associated with maternal smoking during pregnancy. *Am J Epidemiol* 103(5):464-76, 1976.
 65. Naeye RL: Abruptio placentae and placenta previa: frequency, perinatal mortality, and cigarette smoking. *Obstet Gynecol* 55(6):701-4, 1980.
 66. Christianson RE: Gross differences observed in the placentas of smokers and nonsmokers. *Am J Epidemiol* 110(2):178-87, 1979.
 67. Coutant R, Boux de Casson F, Douay O, et al.: Relationships between placental GH concentration and maternal smoking, newborn gender, and maternal leptin: possible implications for birth weight. *J Clin Endocrinol Metab* 86(10):4854-9, 2001.
 68. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, et al: The placenta and fetal membranes. *Williams Obstetrics Chapter 5: 111-139, 1994.*
 69. Clark SL: Placenta previa and abruptio placenta. Creasy RK, Resnik R: *Maternal-Fetal Medicine: Principle and Practice*, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders Company:714, 2004.
 70. Blake KV, Gurrin LC, Evans SF et al: Maternal cigarette smoking during pregnancy, low birth weight and subsequent blood pressure in early childhood. *Early Hum Dev* 57(2):137-47, 2000.
 71. Knopp RH, Bonet B, Lasuncion MA, et al.: Lipoprotein metabolism in pregnancy. in *Perinatal Biochemistry.*(Ed)Herrera E, Knopp RH:19-54, 1992.
 72. Venners Sa, Wang X, Chen C, et al: Paternal smoking and pregnancy loss: a prospective study using a biomarker of pregnancy. *Am J Epidemiol* 15;159 (10):993-1001, 2004.
 73. Himmelberger DU, Brown BW Jr, Cohen EN: Cigarette smoking during

- pregnancy and the occurrence of spontaneous abortion and congenital abnormality. *Am J Epidemiol* 108(6):470-9, 1978.
74. Armstrong BG, McDonald AD, Sloan M: Cigarette, alcohol, and coffee consumption and spontaneous abortion. *Am J Public Health* 82(1):85-7, 1992.
 75. Hemminki K, Mutanen P, Saloniemi I: Smoking and the occurrence of congenital malformations and spontaneous abortions: multivariate analysis. *Am J Obstet Gynecol* 145(1):61-6, 1983.
 76. Rasch V. Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: risk factors for spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 82(2):182-8, 2003.
 77. Sandahl B: Smoking habits and spontaneous abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 31(1):23-31, 1989.
 78. Wisborg K, Kesmodel U, Henriksen TB, et al: A prospective study of maternal smoking and spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 82 (10):936-41, 2003.
 79. Nukui T, Day RD, Sims CS, et al.: Maternal/newborn GSTT1 null genotype contributes to risk of preterm, low birthweight infants. *Pharmacogenetics* 14 (9):569-7, 2004.
 80. Burguet A, Kaminski M, Abraham-Lerat L, et al: The complex relationship between smoking in pregnancy and very preterm delivery: Results of the Epipage study. *BJOG* 111(3):258-65, 2004.
 81. Narahara H, Johnston JM: Smoking and preterm labor: effect of a cigarette smoke extract on the secretion of platelet-activating factor-acetylhydrolase by human decidual macrophages. *Am J Obstet Gynecol* 169(5):1321-6, 1993.
 82. Egawa M, Yasuda K, Nakajima T, et al: Smoking enhances oxytocin-induced rhythmic myometrial contraction. *Biol Reprod* 68(6):2274-80, 2003.
 83. Milnerowicz H, Zalewski J, Milnerowicz-Nabzdyk E, et al: Effects of exposure to tobacco smoke in pregnancies complicated by oligohydramnios and premature rupture of the membranes. II. Activity of brush border enzymes in human amniotic fluid. *Int J Occup Med Environ Health* 14(3):275-85, 2001.
 84. Shubent PJ, Diss E, Iams L: Etiology of preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol Clin North Am* 19: 251, 1992.
 85. Mochizuki M, Maruo T, Masuko K: Mechanism of foetal growth retardation caused by smoking during pregnancy. *Acta Physiol Hung* 65(3):295-304, 1985.
 86. Albuquerque CA, Smith KR, Johnson C, et al: Influence of maternal tobacco smoking during pregnancy on uterine, umbilical and fetal cerebral artery blood flows. *Early Hum Dev* 80(1):31-42, 2004.
 87. Salihu HM, Aliyu MH, Pierre-Louis BJ, Alexander GR: Levels of excess infant deaths attributable to maternal smoking during pregnancy in the United States.

Matern Child Health J 7(4):219-27, 2003.

88. Tong VT, Jones JR, Dietz PM, D'Angelo D, Bombard JM; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Trends in smoking before, during, and after pregnancy - Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS), United States, 31 sites, 2000-2005. *MMWR Surveill Summ* 29;58(4):1-29, 2009.
89. Shah NR, Bracken MB: A systematic review and meta-analysis of prospective studies on the association between maternal cigarette smoking and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 182(2):465-72, 2000.
90. Martin JA: Births: Final Data for 2002. *National Vital Statistics Reports* 52, (10), Dec, 2003.
91. Rush D: Effects of smoking on pregnancy and newborn infants. *Am J Obstet Gynecol* 15;135(2):281-4, 1979.
92. Ingvarsson RF, Bjarnason AO, Dagbjartsson A, Hardardottir H, Haraldsson A, Thorkelsson T. The effects of smoking in pregnancy on factors influencing fetal growth. *Acta Paediatr* 96(3):383-6, 2007.
93. England LJ, Kendrick JS, Gargiullo PM, et al: Measures of maternal tobacco exposure and infant birth weight at term. *Am J Epidemiol* 153(10):954-60, 2001.
94. Secker-Walker RH, Vacek PM, Flynn BS, Mead PB: Estimated gains in birth weight associated with reductions in smoking during pregnancy. *J Reprod Med* 43(11):967-74, 1998.
95. Ashmead GG. Smoking and pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 14(5): 297-304, 2003.
96. DiFranza JR, Lew RA: Effect of maternal cigarette smoking on pregnancy complications and sudden infant death syndrome. *J Fam Pract* 40(4):385-94, 1995.
97. Jedrychowski W, Flak E: Impact of active and passive smoking during pregnancy on birth weight of the newborn. *Pol Merkuriusz Lek* 1(6):379-82, 1996.
98. Peacock JL, Cook DG, Carey IM, et al: Maternal cotinine level during pregnancy and birthweight for gestational age. *Int J Epidemiol* 27(4): 647-56, 1998.
99. Schwartz-Bickenbach D, Schulte-Hobein B, Abt S, et al: Smoking and passive smoking during pregnancy and early infancy: effects on birth weight, lactation period, and cotinine concentrations in mother's milk and infant's urine. *Toxicol Lett* 35(1):73-81, 1987.
100. Ueda Y, Morikawa H, Funakoshi T, et al.: Estimation of passive smoking during pregnancy by cotinine measurement and its effect on fetal growth. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 41(4):454-60, 1989.

101. Little J, Cardy A, Arslan MT, et al.: Smoking and orofacial clefts: a United Kingdom-based case-control study. *Cleft Palate Craniofac J* 41(4):381-6, 2004.
102. Meyer KA, Williams P, Hernandez-Diaz S, Cnattingius S: Smoking and the risk of oral clefts: exploring the impact of study designs. *Epidemiology* 15(6): 671-8, 2004.
103. Li Z, Liu J, Ye R, Zhang L, Zheng X, Ren A. Maternal passive smoking and risk of cleft lip with or without cleft palate. *Epidemiology* 21(2):240-2, 2010.
104. Lammer EJ, Shaw GM, Iovannisci DM, et al: Maternal smoking and the risk of orofacial clefts: Susceptibility with NAT1 and NAT2 polymorphisms. *Epidemiology* 15(2):150-6, 2004.
105. Finnegan LP. Neonatal abstinence syndrome. In: Nelson M, ed. *Current Therapy in Neonatal-Perinatal Medicine-2*. Toronto, ON, Canada: BC Decker:315-320, 1990.
106. Garcia-Algar O, Puig C, Mondez C, et al: Neonatal nicotine withdrawal syndrome. *J Epidemiol Community Health* 55: 687-688, 2001.
107. Garcia-Algar O, Puig C, Mondez C, et al.: Neonatal nicotine withdrawal syndrome: in utero environmental tobacco smoke. *Proceedings of Indoor Air 2002: 9th International Conference on Indoor Air Quality and Climate; June 30-July 5, 2002*.
108. Godding V, Bonnier C, Fiasse L, et al: Does in utero exposure to heavy maternal smoking induce nicotine withdrawal symptoms in neonates? *Pediatr Res* 55(4):645-51, 2004.
109. Law KL: Smoking During Pregnancy and Newborn Neurobehavior. *pediatrics* 111(6): 1318-1323, 2003.
110. Pauly JR, Sparks JA, Hauser KF, Pauly TH: In utero nicotine exposure causes persistent, gender-dependant changes in locomotor activity and sensitivity to nicotine in C57Bl/6 mice. *Int J Dev Neurosci* 22(5-6):329-37, 2004.
111. Hemminki K, Mutanen P, Saloniemi I: Smoking and the occurrence of congenital malformations and spontaneous abortions: multivariate analysis. *Am J Obstet Gynecol* 145(1):61-6, 1983.
112. Li Y, Wang H: In utero exposure to tobacco and alcohol modifies neurobehavioral development in mice offspring: consideration a role of oxidative stres. *Pharmacol Res* 49(5):467-73, 2004.
113. Gray RF, Indurkha A, McCormick MC: Prevalence, stability, and predictors of clinically significant behavior problems in low birth weight children at 3, 5, and 8 years of age. *Pediatrics* 114(3):736-43, 2004.
114. Habek D, Habek JC, Jugovic D, Salihagic A: Intrauterine hypoxia and sudden

- infant death syndrome. *Acta Med Croatica* 56(3):109-18, 2002.
115. Sundell HW: SIDS prevention--good progress, but now we need to focus on avoiding nicotine. *Acta Paediatr* 93(4):450-2, 2004.
 116. Rusen ID, Liu S, Sauve R, et al: Sudden infant death syndrome in Canada: trends in rates and risk factors, 1985-1998. *Chronic Dis Can* 25(1):1-6, 2004.
 117. Schellscheidt J, Jorch G, Menke J: Effects of heavy maternal smoking on intrauterine growth patterns in sudden infant death victims and surviving infants. *Eur J Pediatr* 157(3):246-51, 1998.
 118. Lavezzi AM, Ottaviani G, Mingrone R, Maturri L: Analysis of the human locus coeruleus in perinatal and infant sudden unexplained deaths. Possible role of the cigarette smoking in the development of this nucleus, 2010.
 119. Schulte-Hobein B, Schwartz-Bickenbach D, Abt S, et al: Cigarette smoke exposure and development of infants throughout the first year of life: influence of passive smoking and nursing on cotinine levels in breast milk and infant's urine. *Acta Paediatr* 81(6-7):550-7, 1992.
 120. Jaakkola J.K. Gissler M: Maternal Smoking in Pregnancy, Fetal Development, and Childhood Asthma. *Am J Public Health* 2004.
 121. Kukla L, Hrubá D, Tyrlik M: Influence of prenatal and postnatal exposure to passive smoking on infants' health during the first six months of their life. *Cent Eur J Public Health* 12(3):157-60, 2004.
 122. Petrou S, Hockley C, Mehta Z, Goldacre M: The association between smoking during pregnancy and hospital inpatient costs in childhood. *Soc Sci Med*. 60(5):1071-85, 2005.
 123. Prietsch SO, Fischer GB, Cesar JA, et al: Acute disease of the lower airways in children under five years of age: role of domestic environment and maternal cigarette smoking. *J Pediatr* 78(5):415-22, 2002.
 124. Lazic T, Matic M, Gallup JM, Van Geelen A, Meyerholz DK, Grubor B, Imerman PM, de-Macedo MM, Ackermann MR. Effects of nicotine on pulmonary surfactant proteins A and D in ovine lung epithelia. *Pediatr Pulmonol* 45(3):255-62, 2010.
 125. Gray RF, Indurkha A, McCormick MC: Prevalence, stability, and predictors of clinically significant behavior problems in low birth weight children at 3, 5, and 8 years of age. *Pediatrics* 114(3):736-43, 2004.
 126. Ostrea EM Jr, Villanueva-Uy E, Ngercham S, Punnakanta L, Batilando MJ, Agarwal P, Pensler E, Corrion M, Ramos EF, Romero J, Thomas RL. An epidemiologic study comparing fetal exposure to tobacco smoke in three Southeast Asian countries. *Int J Occup Environ Health* 14(4):257-62, 2008.
 127. Boutwell BB, Beaver KM. Maternal cigarette smoking during pregnancy and offspring externalizing behavioral problems: a propensity score matching

analysis. *Int J Environ Res Public Health* 7(1):146-63, 2010.

128. Tappin DM, Macaskill S, Bauld L, Eadie D, Shipton D, Galbraith L. Smoking prevalence and smoking cessation services for pregnant women in Scotland. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 21;5(1):1, 2010.
129. Batstra L, Hadders-Algra M, Neeleman J: Effect of antenatal exposure to maternal smoking on behavioural problems and academic achievement in childhood: prospective evidence from a Dutch birth cohort. *Early Hum Dev.* 75(1-2):21-33, 2000.
130. Lindblad F, Hjern A. ADHD after fetal exposure to maternal smoking. *Nicotine Tob Res.* 2010.
131. Lundberg F, Cnattingius S, D'Onofrio B, Altman D, Lambe M, Hultman C, Iliadou A. Maternal smoking during pregnancy and intellectual performance in young adult Swedish male offspring. *Paediatr Perinat Epidemiol* 24(1):79-87, 2010.
132. Hofhuis W, Merkus PJ, de Jongste JC: Negative effects of passive smoking on the (unborn) child. *Ned Tijdschr Geneesk* 146(8):356-9, 2002.
133. Lubchenco LO: Intrauterine growth as estimated from live-born birthweight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 32: 793-80, 1990.
134. Burns PN: The physical principals of Doppler and spectral analysis. *J Clin Ultrasound* 15:567-590, 1987.
135. Benson CB, Doubilet PM: Doppler criteria for intrauterine growth retardation predictive values. *J Ultrasound Med* 7:665-669, 1988.
136. Gill RW. Doppler ultrasound: Physical aspects. *Semin Perinatol* 11(4):292-299, 1987.
137. Wells PN. Doppler ultrasound in medical diagnosis: Review article. *Br J Radiol* 62:399-420, 1989
138. Cameron A, Nicholson S, Nimrod CA: Duplex ultrasonography of the fetal aorta, umbilical artery and placental arcuate artery throughout normal human pregnancy. *J Ultrasound Med* 7:671-673, 1988.
139. Cohen OT, Pearce M, Campbell S: The antenatal assessment of utero-placental and fetoplacental blood flow using Doppler ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2:329- 334, 1985.
140. Brosens I, Dixon HG, Robertson WB: Fetal growth retardation and the arteries of the placental bed. *Br J Obstet Gynecol* 84:656-663, 1977.

141. Creasy RK, Resnik R: Intrauterine growth restriction: Maternal Fetal Medicine Principles and Practice. Üçüncü baskı. Creasy RK, Resnik R (eds.) W.B.Saunders Company Philadelphia S:558-573, 1994.
142. Pearce JM, Campbell S, Cohen OT: Reference ranges and sources of variation for indices of pulsed Doppler flow velocity waveforms from the uteroplacental and fetal circulation. *Br J Obstet Gynecol* 95:248-255, 1988.
143. Hendricks SK, Sorensen TK, Wang KY: Doppler umbilical artery waveform indices – normal value from fourteen to forty two weeks. *Am J Obstet Gynecol* 161:761- 765, 1989.
144. Kurjak A, Alfrevic Z, Miljan M: Conventional and color Doppler in the assessment the fetal and maternal circulation. *Ultrasound Med Biol* 4:337-354, 1988.
145. Berkowitz GS, Mehelet K, Chitkara U, Rosenberg J, Cogswell C: Doppler umbilical velocimetry in the prediction of adverse outcome in pregnancies at risk for intrauterine growth retardation. *Obstet Gynecol* 71:742-746, 1988.
146. Deutinge J, Rudelstorfor R, Bernaschek G: Vaginosonographic velocimetry of both main uterine arteries by visual vessel recognition and pulsed Doppler method during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 159:1072-1080, 1989.
147. Raphael NP, Micheal YD: Intrauterine growth retardation: Definition, classification and etiology. *Clin Obstet Gynecol* 35:99-107, 1992.
148. Milnor WR: Pulsatile blood flow. *N Engl J Med* 287:27-34, 1972.
149. Fitzgerald DE, Drumm J: Noninvasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: A new method. *Br Med J* ii1450-1451, 1977.
150. Law KL: Smoking During Pregnancy and Newborn Neurobehavior. *Pediatrics* 111(6): 1318-1323, 2003.
151. Maulik D, Yarlagadda AP, Youngblood JP : Components of Variability of Umbilical Arterial Doppler Velocimetry. A Prospective Analysis. *Am J Obstet Gynecol* 160:1406, 1989.
152. Walker AM: Effects of hypercapnia on uterine and umbilical circulations in conscious pregnant sheep. *J Appl physiol* 41:727-735, 1976.
153. Fitzgerald DE, Drumm J: Noninvasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: A new method. *Br Med J* ii1450-1451, 1977.
154. Maulik D, Yarlagadda AP, Youngblood JP: Components of variability of umbilical arterial Doppler velocimetry; A prostective analysis. *Am J Obstet Gynecol* 6:1406- 1412, 1989.
155. Wladimiroff JW, Huisman TWA, Stewart PA: Fetal and umbilical flowvelocity

- waveforms between 10-16 weeks' gestation: A preliminary study. *Obstet Gynecol* 7:812-814, 1991.
156. Trudinger BJ, Stevens D, Connelly A: Umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: The effects of embolization of umbilical circulation. *Am J Obstet Gynecol* 157:1443-1449, 1987.
 157. Schulman H, Ducey J, Farmakides G: Uterine artery doppler velocimetry: The significance of divergent systolic/diastolic ratios. *Am J Obstet Gynecol* 157:1939-1946, 1987.
 158. Hanretty KP, Whittle MJ, Rubin PC: Doppler uteroplacental waveforms in pregnancy- induced hypertension: a reappraisal *Lancet* 1:850-859, 1988.
 159. Trudinger BJ, Giles WB, Cook CM: Flow velocity waveforms in the maternal uteroplacental and fetal umbilical placental circulations. *Am J Obstet Gynecol* 152:155-163, 1985.
 160. Mari G: Regional cerebral flow velocity waveforms in human fetus. *J Ultrasound Med* 13:343-346, 1994.
 161. Kofinas AD, Espeland MA, Penry M: Uteroplacental Doppler flow velocity Waveform indices in normal pregnancy: A statistical exercise and development of appropriate reference values. *Am J Perinatal* 9:94-99, 1992.
 162. Kofinas AD, Penry M, Swain M: Effect of placental laterality on uterine artery resistance and development of preeclampsia and intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 161:1536-1541, 1988.
 163. Oosterhof H, Aanoudse JG: Ultrasound pulsed Doppler studies of uteroplacental circulation: The influence of sampling site and placental implantation. *Gynecol Obstet Invest* 33:75-83, 1992.
 164. Merce LT, Barca MJ: Doppler velocimetry measured in retrochorionic space and uterine arteries during early human pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 68:603- 611, 1989.
 165. Den O, Cohen TE, Wladimiroff JW: Uterine and fetal umbilical artery flow velocity waveforms in normal first trimester pregnancies. *Br J Obstet Gynecol* 97:716-720, 1990.
 166. Thaler I, Monor D, Itskovitz J: Changes in uterine blood flow during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 162:121-126, 1990.
 167. Palmer SK, Zamudio S, Caffin C: Quatative estimations of human uterin artery blood flow and pelvic blood flow distribution in pregnancy. *Obstet Gynecol* 80:100-107, 1992.
 168. Kofinas AD, Penry M, Simon N: Interrelationship and clinical significance of increased resistance in the uterine arteries in patients with hypertension or preeclampsia or both. *Am J Obstet Gynecol*: 166:601-611, 1992.

169. McCowan LM, Ritcie K, Mo LY: Uterine artery flow velocity waveforms in normal and growth retarded pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 158:499-506, 1988.
170. Tekay A, Jouppila P: A longitudinal Doppler ultrasonographic assessment of the alterations in peripheral vascular resistance of uterine arteries and ultrasonographic findings of the involuting uterus during puerperium. *Am J Obstet Gynecol* 168:193-199, 1993.
171. Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, et al.: Cigarette consumption and serum cotinine in relation to birthweight. *Br J Obstet Gynaecol* 94(7):678-81, 1987.
172. Leonardi-Bee J, Smyth A, Britton J, Coleman T. Environmental tobacco smoke and fetal health: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 93(5):F351-61, 2008.
173. Newnham JP, Patterson L, James I, Reid SE. Effects of maternal cigarette smoking on ultrasonic measurements of fetal growth and on Doppler flow velocity waveforms. *Early Hum Dev* 24:23-36, 1990.
174. Pringle PJ, Geary MP, Rodeck CH, Kingdom JC, Kayamba-Kay's S, Hindmarsh PC. The influence of cigarette smoking on antenatal growth, birth size, and the insulin-like growth factor axis. *J Clin Endocrinol Metab* 90:2556-62, 2005.
175. Kharrazi M, DeLorenze GN, Kaufman FL, Eskenazi B, Bernert JT Jr, Graham S, Pearl M, Pirkle J. Environmental tobacco smoke and pregnancy outcome. *Epidemiology* 15(6):660-70, 2004.
176. Møller AM, Tønnesen H. [Smoking cessation and pregnancy]. *Ugeskr Laeger* 6;161(36):4985-6, 1999.