

Sigara kullanan gebelerde obstetrik sonuçlara ilk üçay tarama döneminden bakış

A look at the obstetric outcomes in smoking pregnant through the first trimester screening window

Semir Köse¹, Gökhan Tosun², Banu Isbilen Basok³, Sabahattin Altunyurt⁴

1Buca Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi Perinatoloji Kliniği, İzmir Türkiye

2Buca Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, İzmir, Türkiye

3Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı, İzmir Türkiye

4Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Perinatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Gebelikte sigara kullanımına bağlı obstetrik komplikasyon gelişimi ve fetal büyümenin etkilenimi bireysel farklılıklar göstermektedir. Temel hipotezimiz sigaraya bağlı kötü obstetrik sonuçların plasental disfonksiyon dolayımı olduğu ve ilk üçay tarama döneminde biyokimyasal (PAPPA ve β hCG) ve biyofiziksel (uterin arter pulsatilite indeksi (UtAPI)) belirteçlerle bu etkilenimin saptanabileceği üzerine kuruludur.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Retrospektif kohort tasarımı çalışmada 1 Ağustos 2016-1 Ocak 2018 tarihleri arasında Buca Doğumevi'ne ilk üçay kombine tarama testi için başvuran gebelere ait obstetrik sonuçlar derlenmiştir. Sigara kullanımı bilgilerine göre olgular; gebelikte kullanıyor, ilk haftalarda bırakmış ve hiç kullanmamış olarak üç kategoride ele alınmıştır.

BULGULAR: Toplam 3837 olguya ait obstetrik sonuçlar çalışılmıştır. Doğum ağırlıkları sigara içen (3149±531), gebelikte bırakmış (3273±517) ve hiç kullanmamış (3319±505) gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdi ($p<0.0001$). Ortalama UtAPI değerleri sigara kullanan gebelerde (2.05±0.63) hiç kullanmayanlara (1.97±0.61) göre anlamlı olarak daha yüksek ($p=0.014$), PAPPA ham MoM değerleri ise sigara içen gebelerde (0.88±0.51) hiç kullanmayanlara (1.01±0.59) göre anlamlı derecede daha düşük düzeyde idi ($p<0.0001$). Komplikasyon sıklıkları karşılaştırıldığında yalnızca fetal gelişim kısıtlılığı (FGK) tanısı üç grup arasında istatistiksel anlamlı farklılığa ulaşmıştır. Sigara içen olgularda komplikasyon gelişen ve gelişmeyen alt gruplar karşılaştırıldığında PAPPA ham MoM (1,09'a karşılık 0,70; $p=0.019$) ve ortalama UtAPI (1,73'e karşılık 2,56; $p<0.0001$) değerleri FGK alt grubunda termde komplikasyonsuz doğum grubundan anlamlı farklılıklar gösterdi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Sigara kullanımı tüm gebelerde komplikasyonlara yol açmamaktadır. Sigara kullanan gebelerde plasental islev belirteçleri hasta FGK olmak üzere

ABSTRACT

INTRODUCTION: The adverse effects of smoking on incidence of obstetric complications and fetal growth are highly variable between individuals. The deleterious effects of smoking should be due to placental dysfunction and this impaired function could be clinically demonstrated via biochemical (PAPPA and β hCG) and biophysical (uterine artery pulsatility index (UtAPI)) markers.

METHODS: In our retrospective cohort study, we assessed the obstetric outcomes of pregnant women attended for the first trimester combined test (FTCT) to Buca Maternity Hospital between 1 August 2016 and 1 January 2018. According to the self-reports the studied sample categorized as; smoking during pregnancy, smoking cessation during first weeks of gestation and never smoked.

RESULTS: Median birth weights were significantly different among the groups; smoking (3149±531), smoking-stopped (3273±517) and never smoked (3319±505), ($p<0.0001$). The mean UtAPI was significantly higher in smoking pregnant (2.05±0.63) than the never smoked group (1.97±0.61), ($p=0.014$) and the median PAPPA raw MoM values were lower in smoking pregnant (0.88±0.51) than the never smoked women (1.01±0.59), ($p<0.0001$). Only the frequency of fetal growth restriction (FGR) was significantly different among these groups. Subgroup analysis revealed that PAPPA raw MoM values were lower (0,70 versus 1,09; $p=0.019$) and the mean UtAPI was higher (2,56 versus 1,73; $p<0.0001$) in smoker women who develop FGR compared to the non-complicated smokers.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Smoking does not cause obstetric complications in each case. Placental function markers could predict the woman who will develop poor outcomes especially FGR and UtA Doppler assessment during the FTCT could help determining a high risk group.

İletişim / Correspondence:

Dr. Semir Köse

Buca Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi Perinatoloji Kliniği, İzmir Türkiye

E-mail: bernasaltintas@gmail.com

Başvuru Tarihi: 28.00.2019

Kabul Tarihi: 04.04.2019

GİRİŞ

Gebelik sürecinde sigara kullanımı, maternal, fetal ve neonatal sonuçlar açısından en önemli değiştirilebilir risk faktörlerinden biridir. Dünya Sağlık Örgütü 2012 yılında, doğurganlık çağında olan grubu da içerecek şekilde kadınlarda sigara kullanım oranlarını %20-29 düzeyinde bildirmiştir (1). Gelişmiş ülkelerde de prevalanslar yüksektir; ABD’de kadınların %17,8’i sigara kullanmakta ve %70’i bu alışkanlıklarını gebelik süresince de devam ettirmektedir (2). Sigaranın maternal vasküler, immün, endokrin ve metabolik sistemler üzerine etkileri bireyler arasında büyük farklılıklar gösterir (1) ve bu etkilerin ortaya çıkışında en önemli faktör kadının bireysel duyarlılığıdır. Bazı gebeliklerde çok ciddi morbiditeler gelişirken gebelerin çoğunda hiçbir komplikasyon oluşmaması bunun yansımasıdır.

Prenatal maternal sigara kullanımına bağlı etkiler maternal, fetal ve plasental eksendeki etkileşime bağlıdır (1) ve spontan abortuslar (3), ölü doğum (4), erken membran rüptürü (5), erken doğum (6), plasental dekolman (7), düşük doğum ağırlığı (8,9) gibi birçok obstetrik ve fetal komplikasyon ile ilişkilendirilmiştir.

Fetal gelişim kısıtlılığı (FGK) sigara kullanımına bağlı en önemli zararlı etkilerden biridir (1). Prenatal maternal sigara kullanımı (PMSK) plasantasyonu bozabilir ve bu yolla fetal büyümeyi sınırlayabilir. Sigara kullanımının fetal ağırlıkta ortalama 200 gram bir azalma ile birlikte olduğu ve SGA bebek doğurma riskini iki kat arttırdığı konusunda kanıtlar birikse de fetal ağırlığın kısıtlanmasına neden olan mekanizma açık değildir (1,10).

Aslında ilginç olan bu konuya tersinden bakıştır; yoğun sigara kullanımı olan gebelerin büyük bir kısmı erken doğum yapmamakta ve bebeklerin de doğum ağırlıkları ortalamanın altında kalmamaktadır. Bu durum sigaranın olumsuz etkilerinin bireysel metabolizma farklılıkları gibi genetik özelliklerce belirlendiğini, kadınların ve muhtemelen fetusların bir kısmının sigaranın olumsuz etkilerine diğerlerinden çok daha duyarlı olduğunu işaret etmektedir (1,10).

Plasental fonksiyon ile sigara kullanımı arasındaki ilişki fetal gelişim fizyolojisinin anlaşılmasında da önemlidir. Nikotin ve polisiklik aromatik hidrokarbonların metabolik ürünleri plasental

fonksiyonları etkiler, plasental metabolizmayı değiştirir, oksidatif stres, hücre hasar ve apoptozisi uyarır (11). Deney hayvanlarında yapılan çalışmalar nikotinin uterin arter kan akımlarını öngörülebilir oranlarda azalttığını, umbilikal arter akımlarını, fetal oksijenizasyonu ve fetal asit baz dengesini ise değişken derecelerde etkilediğini bildirmiştir (12). Nikotinin arteriyel basınç üzerinde de belirgin etkisi gözlemlenmiştir (13).

Sigaranın gebelik ve fetus üzerine etkilerini konu alan çalışmalar; Epidemiyolojik, Deneysel hayvan modelleri ve Olgu-kontrol çalışmaları olmak üzere üç kategori oluşturur. Güncel literatürde prenatal sigara kullanımına ait potansiyel etkiler direkt fetal ve indirekt maternal fetal-plasental etkiler olarak kategorize edilmeye başlanmıştır (14).

Geniş bir kohortta sigaranın olumsuz etkilerinin patogenetik mekanizmasını araştıran ve komplikasyon gelişen olguları plasental fonksiyon parametreleri üzerinden sorgulayan çalışmalar ülkemizde de dünyada da az sayıdadır. Fetal gelişim kısıtlılığı başta olmak üzere sigaranın gebelik üzerine etkilerini bu iki kategori üzerinden çalışabilmek için gebeliğin ilk üç ay taraması sürecinde uterin arter Doppler bulguları ve PAPPa, Beta HCG gibi trofoblast hücre ürünü plasental işlev belirteçlerini değerlendiren bir çalışma yapılması iyi bir başlangıç olacaktır. Ayrıca sigara içen olgularda komplikasyon ortaya çıkmış alt grupta özellikle plasental işlev açısından Doppler ve serum analitlerinin durumunu ikincil istatistiklerle değerlendirerek karıştırıcı faktörlerden arındırılmış sigara etkisini ortaya koymaya çalışmak ‘plasental indirekt’ ve ‘fetal direkt’ etkiler kategorilerinin nesnel açıdan sınımlanmasını sağlayacaktır. Bu yolla elde edilen kanıtlar prospektif klinik araştırmalar için hem hipotez kurmada hem de yeni çalışma tasarımlarında yol gösterici olacaktır.

Araştırmamızın temel amacı görece geniş bir kohortta PMSK’nın obstetrik komplikasyonların gelişim sıklığına etkilerini incelemek ve sigaranın bu etkilerini plasental disfonksiyon dolayımı ile gerçekleştirdiği hipotezini sınamak üzere PMSK’nın ilk üç ay tarama sürecinde biyokimyasal (PAPPa ve Beta HCG ham MOM değerleri) ve biyofiziksel (ortalama Uterin arter Doppler pulsatilite indeksleri) belirteçlere etkilerini analiz etmektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Buca Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesine ilk üçay kombine tarama testi için başvuran gebelere ilk üçay tarama kapsamında uterin arter (UtA) Doppler değerlendirilmesi de yapılmıştır. UtA Doppler ile pulsatilite indeks ölçümleri ISUOG kılavuzuna (15) uygun olarak ve UtA Doppler muayenesi konusunda FMF sertifikalı Perinatoloji Uzmanı (S.K) tarafından yapılmıştır. Tüm ultrason ve Doppler muayeneleri transabdominal yolla ve Samsung Sonoace R7 (Samsung Medison, Seul, Güney Kore) cihazı kullanılarak yapılmıştır. Biyokimyasal analizlerin tümü T.C Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya Merkez Laboratuvarında yapılmıştır. PAPPa ve fβhCG düzeyleri kemiluminesans immünometrik yöntemle Immulite 2000xpi analizör (Siemens Healthcare GmbH, Germany) cihazı kullanılarak ikili tarama testinin rutin bir bileşeni olarak ölçülmüştür. PAPPa ve fβhCG düzeyleri Prisca 5 yazılımı (Typolog Software Ltd. & Co KG, Tornesch, Germany) kullanılarak multiple of median (MoM) değerlerine dönüştürülmüştür. Bu araştırma sigara kullanımı ile obstetrik komplikasyonlar arası ilişkileri değerlendirmeyi hedeflediğinden, anöplodi risk skoru hesaplamasında tercih edilen düzeltilmiş MoM değerleri yerine ham MoM değerleri çalışılmıştır. Tüm kadınlardan geçmiş gebeliklere ait öyküye ve sigara kullanımına ağırlık veren bir anamnez alınmakta ve kaydedilmektedir.

Retrospektif olarak 1 Ağustos 2016-1 Ocak 2018 tarihleri arasında ilk üç ay kombine tarama testi yapılan tekil gebelere ait ortalama UtA pulsatilite indeksleri, biyokimya analiz sonuçları (PAPPa ve fβhCG ham multiple of median değerleri), obstetrik takip ve gebelik sonuçları derlenerek elde edilen kohortta sigara kullanan, sigarayı bırakmış ve kontrol grupları karşılaştırılmıştır. Çoğul gebeliklere ait sonuçlar dışlanmıştır. Araştırmamız Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (2019/01-86).

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 22 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov / Shapiro Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılmayan

değişkenler için medyan değerler, minimum ve maksimum değer aralığı ile birlikte sunuldu. Normal dağılım gösteren değişkenlerde ortalama ve standart sapmalar verildi. İki grup mevcut olduğundan normal dağılım göstermeyen değişkenler Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldı ve post hoc teknikler ile çoklu karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılığın hangi iki grubun farkından kaynaklandığı belirlendi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için bağımsız grup ortalamaları t-test ile karşılaştırıldı. Yine çok gözlü ki-kare testi ile frekans sıklıkları gruplar arasında mukayese edildi. P değerinin 0.05'in altında olması sonuçlar için istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Toplam 3845 gebeye ait sonuçlar derlenmiştir. Bu olgular içinde biyokimyasal belirteç (PAPPa ve fβhCG) sonuçları, ortalama Ut A PI ölçümleri ve obstetrik sonuçları eksiksiz olarak ulaşılabilen 3837 olguya ait sonuçlar istatistik analizlere alınmıştır. Tüm kohortta ortalama gebe yaşı 27.8±5,6 yıl, ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) 25.1±5,6, ortalama doğum ağırlığı 3279±513 gram idi. Kohortta 1119 (%36,4) kadın nullipar, 1854 (%63,6) kadın ise ≥1 doğum yapmış idi. Tüm gebeler içinde 673 kadın (%17,5) gebelikte sigara kullanmaya devam etmekte, 223 kadın (%5,8) gebeliğin ilk haftalarında sigara kullanmayı bırakmış ve 2941(%76,6) kadın ise hiç sigara kullanmamış idi. Bu olgulara ait obstetrik sonuçlar Tablo 1'de sunulmuştur (**Tablo 1**).

Çok gözlü ki-kare ile yapılan analizde yalnızca FGK tanısı üç grup arasında istatistiksel anlamlı farklılığa ulaşmıştır (Tablo 1). İleri analizde bu anlamlılığın sigara kullanan ve hiç kullanmamış gebeler arasındaki farktan kaynaklandığı saptanmıştır (p<0.0001). Sigara kullanan ve sigarayı gebelikte bırakmış gruplar arasındaki fark (p=0.549) ile sigarayı gebelikte bırakmış ve hiç kullanmamış gruplar arasındaki (p=0.126) fark ise istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır.

Araştırmada ele alınan temel parametrelerin, klinik özellikler ve plasental fonksiyon belirteçlerinin gebelikte sigara kullanan, ilk haftalarda kullanmayı bırakmış ve hiç kullanmayan (kontrol) gebe grupları arasında karşılaştırılması **Tablo 2'de** sunulmuştur. İstatistiksel anlamlı farkın hangi iki grup arasındaki

Tablo 1. Tüm kohortta obstetrik sonuçlar

| Obstetrik sonuç | Sigara kullanan (n:673) | Gebelikte bırakmış (n:223) | Hiç kullanmamış (n:2941) | p |
|--|-------------------------|----------------------------|--------------------------|---------|
| Komplikasyonsuz term (≥ 37 hafta) doğum | 501 (74.4) | 170 (76.2) | 2213 (75.2) | 0.846 |
| Gestasyonel diyabet | 49 (7.3) | 17 (7.6) | 241 (8.2) | 0.716 |
| Erken (<37 hafta) doğum | 41 (6.1) | 7 (3.1) | 128 (4.4) | 0.085 |
| Preeklampsi (Erken ve Geç başlangıçlı) | 12 (1.8) | 4 (1.8) | 86 (3.0) | 0.179 |
| Fetal gelişim kısıtlılığı | 40 (5.9) | 11 (4.9) | 87 (3.0) | <0.0001 |
| Geç abortuslar (11 hafta 0 gün-23 hafta 6 gün) | 11 (1.6) | 3 (1.3) | 78 (2.6) | 0.247 |
| Fetal anomaliler | 9 (1.3) | 4 (1.8) | 39 (1.3) | 0.979 |
| Gestasyonel hipertansiyon | 2 (0.3) | 2 (0.9) | 23 (0.8) | 0.374 |
| Plasenta yapışma anormallikleri | 3 (0.4) | 2 (0.9) | 21 (0.7) | 0.686 |
| Plasental dekolman | 2 (0.3) | 1 (0.4) | 12 (0.4) | 0.908 |
| Gebelik kolestazi | 1 (0.1) | 1 (0.4) | 6 (0.2) | 0.692 |
| İntrauterin fetal ölüm (>24.hafta) | 2 (0.3) | 1 (0.4) | 7 (0.2) | 0.821 |

Frekans analizleri için çok gözlü ki kare testi uygulandı.

Tablo 2. Gebelikte sigara kullanan, ilk haftalarda kullanmayı bırakmış ve hiç kullanmayan (kontrol) gebe gruplarının klinik özellikler ve plasental fonksiyon belirteçleri açısından kıyaslanması

| Klinik, biyokimyasal ve Doppler parametreleri | Sigara kullanan (n:673) | Gebelikte bırakmış (n:223) | Hiç kullanmamış (n:2941) | p |
|---|-------------------------|----------------------------|--------------------------|---------|
| Gebe yaşı | 28.5 \pm 6.0 | 29.3 \pm 5.8 | 27.6 \pm 5.5 | <0.0001 |
| VKİ | 24.7 \pm 4.8 | 25.7 \pm 4.7 | 25.4 \pm 4.5 | 0.053 |
| Doğum tartısı | 3149 \pm 531 | 3273 \pm 517 | 3319 \pm 505 | <0.0001 |
| Ortalama Uterin arter pulsatilite indeksi | 2.05 \pm 0.63 | 2.07 \pm 0.67 | 1.97 \pm 0.61 | 0.014 |
| PAPPA ham MoM | 0.88 \pm 0.51 | 0.94 \pm 0.54 | 1.01 \pm 0.59 | <0.0001 |
| fβhCG ham MoM | 1.18 \pm 0.84 | 1.79 \pm 0.92 | 1.19 \pm 0.77 | 0.072 |

İkiden çok grup mevcut olduğundan normal dağılım göstermeyen değişkenler Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldı ve post hoc teknikler ile çoklu karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılığın hangi iki grubun farkından kaynaklandığı belirlendi.

farktan kaynaklandığının belirlenmesine yönelik çoklu karşılaştırma (post-hoc) analizler yapılmıştır. Gebe yaşı değişkenindeki fark sigara kullanan ve hiç kullanmamış grupları ($p=0.003$) ve gebelikte bırakmış ve hiç kullanmamış grupları ($p<0.0001$) arasındaki farktan kaynaklanıyordu. VKİ farkı çoklu karşılaştırmada (pairwise comparison) anlamlı bulunmamıştır ($p=0.053$). Doğum tartısı ($p<0.0001$), ortalama UtA PI ($p=0.044$) ve PAPPA ham MoM ($p<0.0001$) ortalamaları arasındaki anlamlı farklılık sigara kullanan ve hiç kullanmamış grupları arasındaki farktan kaynaklanmıştır (Tablo 2).

Sigara içen olgular da komplikasyon gelişen ve gelişmeyen alt gruplar karşılaştırıldığında PAPPA ham MoM (1,09'a karşılık 0,70; $p=0.019$) ve ortalama Ut A PI (1,73'e karşılık 2,56; $p<0.0001$) değerleri FGK grubunda Term Komplikeşonsuz Doğum (TKD) grubundan daha düşük iken fβhCG

ham MoM (1,40'a karşılık 1.27; $p=0.696$) değerleri istatistiksel anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 3).

TKD ve erken doğum alt grup karşılaştırmasında PAPPA ham MoM (1,09'a karşılık 0,87; $p=0.144$), fβhCG ham MoM (1,40'a karşılık 1,38; $p=0.952$) ve ortalama Ut A PI (1,73'e karşılık 1,66; $p=0.624$) değerleri istatistiksel anlamlı farklılık göstermedi.

TKD ve geç abortuslar alt grup karşılaştırmasında PAPPA ham MoM (1,09' a karşılık 0,55; $p=0.008$) değerleri abortus ile sonuçlanan gebeliklerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük düzeyde idi. Ortalama Ut A PI (1,73'e karşılık 1,92; $p= 0.412$) ve fβhCG ham MoM (1,40'a karşılık 1,16; $p= 0.513$) değerleri ise anlamlı farklılık göstermemiştir.

Tablo 3. Sigara kullanan kadınlarda komplikasyonsuz term doğum ve plasental disfonksiyon ilişkili fetal gelişim kısıtlılığı alt grubunun karşılaştırılması

| | Term kompilkasyonsuz doğum (n:501) | Fetal gelişim kısıtlılığı (n:40) | p |
|-------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|---------|
| PAPPA ham MoM | 1,09 | 0,70 | 0.019 |
| fβhCG ham MoM | 1,40 | 1,27 | 0.696 |
| Ortalama Ut A PI | 1,73 | 2,56 | <0.0001 |

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için bağımsız grup ortalamaları t-test ile normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı.

Sigara kullanmayı gebelikte bırakmış olgularda yapılan alt grup analizinde yalnızca ortalama Ut A PI TKD ile FGK (1,69'a karşılık 2,82; $p<0.0001$), TKD ile erken doğum (1,69'a karşılık 2,35; $p=0.003$) ve TKD ile geç abortus (1,69'a karşılık 2,40; $p=0.013$) gruplar arasında anlamlı farklılık göstermekte idi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada gebelikte sigara kullanmaya devam eden kadınlarda plasental disfonksiyon ile ilişkili olduğu düşünülen FGK riskinde artış olduğu (O.R:1,97, %95 GA:1,35-2,84) gösterilebilmiş ancak sigaranın klasik komplikasyonları olarak görülen erken doğum ve plasental dekolman sıklıklarında ise anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 1).

Çalışmamızda gebelikte sigara kullanım sıklığı %17,5 olarak saptanmıştır. Bu düzey ülkemizde güncel bir çalışmada rapor edilen %19 oranı ile uyumludur (16).

Kanaatimizce araştırmamızın en önemli çıkarımı sigara kullanımına bağlı obstetrik komplikasyonların büyük ölçekli bireysel farklılıklar gösterdiği ve bu farklılığın uteroplazental dolaşım ile ilişkili olabileceği yönündeki verilerdir. Sigara içen kadınlarda komplikasyon gelişen ve gelişmeyen olgulara bakıldığında ve grup içi analizler yapıldığında fetal gelişim kısıtlılığı olguları başta olmak üzere (Tablo 2) yüksek ortalama Ut A PI ve düşük PAPPA düzeyleri ile gözlemlere yansıyan bir etkilenim farklılığı ortaya konabilmiştir. Sigaranın zararlı etkilerine daha duyarlı ve komplikasyon geliştirmesi muhtemel olgular ilk üç ay tarama döneminde ilk işaretleri verebilmektedir.

Sigara kullanan gebelerde obstetrik komplikasyonlar ile ilgili en zor soru neden bazı kadınlarda erken başlangıçlı ve dramatik komplikasyonlar gelişirken büyük çoğunluğunda ise miadında ve sağlıklı yenidoğanlarla sonuçlanan gebelikler yaşandığıdır. Bu

paradoksal görünen duruma getirilen izah bireysel genetik-epigenetik-metabolik farklılıklar nedeniyle sigara dumanındaki çok sayıdaki toksin ve maddeye duyarlılığın değişken olmasıdır (10). Sigara dumanında 4000'den fazla bileşik saptandığı rapor edilmektedir (17). Bu bileşiklerin büyük çoğunluğu suda çözünebilir ve böylece plasentaya ve oradan da kolaylıkla geçerek fetal dolaşıma ulaşabilir (18).

Sigara ilişkili ksenobiyotik metabolizmasında görevli enzimlerin köken aldığı genlere ait polimorfizmler FGK yatkınlığına yönelik çalışmaların odaklarından biridir. Bu alandaki önemli araştırmalardan birinde sitokrom enzim ailesinden olan CYP1A1 geninde polimorfizm mevcut olgularda fetal ağırlık kaybının ortalama 520 grama ulaşabildiği gösterilmiştir (19).

Genomdan farklı olarak epigenom çevresel olarak daha kısa sürede ve doğrudan değiştirilebilir bir yapıdır. Fetal epigenomun da maternal sigara kullanımına bağlı değişebildiği ve bazı fetuslarda büyüme ve gelişimin kısıtlanacağı bir mekanizma olabileceği iddia edilmektedir (10). Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde metilasyon paternlerinin doğum ağırlığı ile ilişkili olduğu (20), insan plasentalarında bazı gen spesifik metilasyon değişikliklerinin de düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlar ile birliktelik gösterdiği (21) gösterilmiştir. Sigara maruziyetinin fetal epigenomda metilasyon değişikliğine nasıl katkıda bulunduğu ise araştırılmayı bekleyen bir başlıktır.

Kısıtlı fetal büyüme ile PMSK arasındaki ilişkiyi açıklamak için birkaç mekanizma tarif edilmiştir (1,10). Karbonmonoksit sigara dumanının bileşenlerinden biridir ve fetusta oluşan karboksihemoglobinin düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (22,23). Karboksihemoglobin fetal dolaşımdan çok yavaş temizlenir ve fetal oksijenizasyonu bozar.

Diğer olası mekanizma nikotin ve polisiklik aromatik hidrokarbonların

plasental damarlarda daralma, plasental sinsityotrofoblastlarda hızlanmış apoptozis ile ilişkili olduğu üzerine kuruludur (10,11). Sigara içen gebelerde plasentada total hacmin değişmediği (11) ancak kapiller hacim oranının azaldığı ve villöz membran kalınlığının arttığı bildirilmiştir (24,25). Bu değişiklikler plasentada oksijen ve karbondioksit gibi gazların değişimini bozar ve bu etkinin sigara dumanı bileşeni olan kadmiyum konsantrasyonları ile ilişkili olduğu bulunmuştur (11).

Nikotin aracılı vazospazm çokça çalışılmıştır (26). Deneysel hayvan modellerinde kronik nikotin maruziyetinde uterin arterlerde $\alpha 1$ adrenerjik agonist fenilefrin ile uyarılmış kontraksiyonların arttığı aynı etkinin akut maruziyetlerde gözlenmediği bildirilmiştir (12). Uterin arterlerde endotelial nitrik oksit (eNOS) aracılı gevşeme de kronik nikotin maruziyetinde azalmaktadır (12).

Düşük PAPP-A seviyeleri yetersiz implantasyonunun ve yetersiz plasental fonksiyonun işareti olabilir (27). Yetersiz plasentasyonun gebelik kaybı, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı gibi kötü obstetrik sonuçlar ile birlikte olabileceği konusunda güçlü kanıtlar mevcuttur (28,29,30). Kesme noktası 0.3 MoM seviyesi alındığında düşük PAPP-A düzeylerine sahip gebelikler kromozomal anomaliler, yapısal defektler, erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve gebelik kayıpları açısından artmış riskler taşır (27). Özellikle yapısal defekti olmayan gebeliklerde düşük PAPP-A değerleri erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve gebelik kayıpları için daha da güçlü bir indikatör olarak ortaya çıkar (27).

Araştırmamızda bu fikri destekleyen veriler elde edilmiştir. Sigara kullanan gebelerde FGK gelişen olgular TKD yapan olgulara göre daha düşük PAPP-A ham MoM (0,70'e karşılık 1,09; $p=0.019$) ve daha yüksek ortalama Ut A PI (1,73'e karşılık 2,56; $p<0.0001$) değerleri göstermiş, abortus yapan olgularda da PAPP-A ham MoM değerleri term komplikasyonsuz doğum olgularında saptanandan daha düşük düzeyde idi (0,55'e karşılık 1,09; $p=0.008$).

İlk üç ay tarama döneminde Ut A PI ölçümleri preeklampsi ve FGK olmak üzere gebeliğin plasental disfonksiyonla ilişkili komplikasyonlarının öngörüsünde en önemli klinik faktörlerden biri olarak rapor edilmiştir. Spiral arterlerin yetersiz dönüşümüne bağlı plasental iskemi ve inflamasyon

gebelikteki komplikasyonların ortak başlangıç noktası olarak kabul edilmektedir (31,32). Çalışmamızda da yüksek UtA PI ile klinik muayeneye yansıyan plasental perfüzyon azlığı sigara kullanan kadınlarda fetal ve obstetrik komplikasyonların patogenetik mekanizması olarak gözlemlenmiş ve yorumlanmıştır. Hatta sigara kullanan kadınlarda miadında komplikasyonsuz doğum yapan olgular ile kötü obstetrik sonuçlar gelişen olguların ayırıcı özelliği olarak sigara kullanımına bağlı bireysel etkilenimin uterin arter dinamikleri üzerinden olabileceğini destekleyen veriler de elde edilmiştir (Tablo 3).

İlk üç ayda saptanan hCG yüksekliğinin (>2.0 MoM) gebelik komplikasyonları ile belirgin bir ilişkisi kurulamamıştır (33). Düşük hCG seviyelerinin ise (<0.4 veya 0.5 MoM) düşük doğum ağırlığı veya 5. persentilin altında tartıda doğum (O.R 1.6-1.7; %95 GA 1.1-2.5) (28,34) ve abortuslarla (OR 11.7; %95 GA 6.9-19.8) (35) ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Çok düşük hCG seviyeleri (<0.25 MoM) de 24. haftadan önce spontan abortuslarla ilişkili bulunmuştur (28,34). Araştırmamızda fβhCG ham MoM düzeyleri sigara kullanan, gebelikte bırakmış ve hiç kullanmayan kadınlarda çoklu grup karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (Tablo 2). Sigara kullanmayı gebelikte bırakmış kadınlarda reaktif bir sentez artışı düşündürecek ortalama fβhCG ham MoM yüksekliği saptanmıştır (Tablo 2). Çalışmamızın orta ölçekli kohortunda yer alan ve klinik sonuçları belirgin olmayan bu bulgunun daha geniş ölçekli çalışmalarda tekrarlanması gerekir.

Çalışmamızda erken doğum ve plasental dekolman sıklıklarının sigara içen olgularda daha yüksek oranlarda olmaması iki olası nedenle açıklanabilir. Araştırma örneklemini orta büyüklükte bir kohorttur ve erken doğum olguları arasındaki fark istatistiksel anlamlılık sınırına yakın kalmıştır (Tablo 1). Diğer muhtemel durum 35 hafta 5 gün ve sonrası gestasyonel yaştaki doğumların özellikle son adet tarihinin tam hatırlanmadığı olgularda miad olarak kabul ve kayıt edilebiliyor olmasıdır. Zira erken doğumlarda da çok erken doğum (<32 .hafta) ve 37.haftaya yakın erken doğumlar hem patofizyoloji hem de klinik açıdan farklı ele alınan antitelerdir. Çalışmamızdaki en önemli kısıtlılıklardan biri olan retrospektif tasarım nedeni ile erken doğum olguları

klasik oranlardan daha düşük düzeyde saptanmıştır. Bu durum doğumhane kayıtlarına bağlı kalma kısıtlılığından kaynaklanmış olabilir. Literatüre bakıldığında hem erken doğum oranlarını %4,7 ile görece daha düşük bir insidans ile olarak rapor eden hem de sigaranın erken doğum sıklığını artırıcı etkilerini daha önce erken doğum veya abortus gibi kötü obstetrik sonuçlara sahip olgularda daha belirgin olarak gözlemleyen, kötü obstetrik sonuç öyküsü olmayan olgularda sigaranın erken doğum riskini artırıcı etkisini bazı gruplarda gözlemlemeyen büyük ölçekli kohort çalışmaları mevcuttur (36). Erken doğum öyküsü olan gebelerin Eğitim Araştırma veya Üniversite Hastanelerine yönlendirilmesi ve bu kohortta yer almamış olması muhtemeldir.

Gebelikte sigara ve diğer tütün ürünleri (dumansız tütün ve elektronik sigara) kullanımının gerçek prevalansını tespit etmek zordur. Bu güçlüğün en önemli nedeni sigara kullanımına ait kişisel beyanın hem kullanıp kullanmama hem de kullanılan miktar konusundaki güvenilirliğinin az olmasıdır. Sigara kullanımının gebe kadının beyanına bağlı olması araştırmamızın bir diğer kısıtlılığıdır. Bu konuda biyokimyasal belirteçlerden (soluk karbonmonoksit düzeyi ve idrar kotinin düzeyleri gibi) yardım alan daha objektif araştırmalar tasarlanabilmektedir.

SONUÇ

Gebelik, kadınların sigara kullanımının taranması ve bu alışkanlığı bırakmaya yönelik tıbbi yardım ve telkin alabilmeleri açısından önemli bir fırsat sunar. Sigara içen gebelerde özellikle düşük PAPP-A seviyeleri saptandığında ilk üçay tarama kapsamında uterin arter Doppler değerlendirmesi yapılması ve yüksek PI değerleri gözlenen olgularda gerek takip sıklığının gerekse de multivitamin, kalsiyum ve iz element desteğinin planlanması açısından bu olguların riskli gebelikler kategorisinde ele alınması obstetrik ve neonatal sonuçların iyileştirilmesine katkıda bulunabilir.

KAYNAKLAR

1. Sabra S, Gratacós E, Gómez Roig MD. Smoking-Induced Changes in the Maternal Immune, Endocrine, and Metabolic Pathways and Their

Impact on Fetal Growth: A Topical Review. *Fetal Diagn Ther* 2017; 41(4): 241-250.

2. Kirkland SA, Dodds LA, Brosky G. The natural history of smoking during pregnancy among women in Nova Scotia. *CMAJ* 2000; 163(3): 281-282.

3. Pineles BL, Park E, Samet JM. Systematic review and meta-analysis of miscarriage and maternal exposure to tobacco smoke during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2014; 179(7): 807-23.

4. Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M, Malik A, Francis A. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *BMJ* 2013; 346: f108.

5. Lee T, Silver H. Etiology and epidemiology of preterm premature rupture of the membranes. *Clin Perinatol* 2001; 28(4): 721-34.

6. Polakowski LL, Akinbami LJ, Mendola P. Prenatal smoking cessation and the risk of delivering preterm and small-for-gestational-age newborns. *Obstet Gynecol* 2009; 114(2 Pt 1): 318-25.

7. Tikkanen M. Placental abruption: epidemiology, risk factors and consequences. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90(2): 140-9.

8. Pereira PP, Da Mata FA, Figueiredo AC, de Andrade KR, Pereira MG. Maternal Active Smoking During Pregnancy and Low Birth Weight in the Americas: A Systematic Review and Meta-analysis. *Nicotine Tob Res* 2017; 19(5): 497-505.

9. Durualp E, Bektaş G, Ergin D, Karaca E, Topçu E. Annelerin Sigara Kullanımı ile Yenidoğanın Doğum Kilosu, Boyu ve Baş Çevresi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2011, 64(3): 119-126.

10. Suter MA, Anders AM, Aagaard KM. Maternal smoking as a model for environmental epigenetic changes affecting birthweight and fetal programming. *Mol Hum Reprod* 2013; 19(1): 1-6.

11. Ganer Herman H, Miremberg H, Nini N, Feit H, Schreiber L, Bar J, et al. The effects of maternal smoking on pregnancy outcome and placental histopathology lesions. *Reprod Toxicol* 2016; 65: 24-28.

12. Xiao D, Huang X, Yang S, Zhang L. Direct effects of nicotine on contractility of the uterine artery in pregnancy. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 322(1): 180-5.

13. Wang R, Wang Z. Three different vasoactive responses of rat tail artery to nicotine. *Can J Physiol Pharmacol* 2000; 78(1): 20-8.
14. Salihi HM, Wilson RE. Epidemiology of prenatal smoking and perinatal outcomes. *Early Hum Dev.* 2007 Nov;83(11):713-20.
15. Bhide A, Acharya G, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, Hernandez-Andrade E, et al. ISUOG practice guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Feb;41(2):233-39.
16. Barut A, Gültekin İB, Akkaş Yılmaz E, Sabancı M, Karşlı F, Kara OF, ve ark. Geç preterm fetüslerin nörogelişimsel sorunları ve nörolojik morbiditeye etki eden faktörler. *Perinatoloji Dergisi* 2015; 23 (3): 141-147.
17. Brunnemann KD, Hoffmann D. Analytical studies on tobacco-specific N-nitrosamines in tobacco and tobacco smoke. *Crit Rev Toxicol* 1991; 21(4): 235-40.
18. Jauniaux E, Burton GJ. Morphological and biological effects of maternal exposure to tobacco smoke on the fetoplacental unit. *Early Hum Dev* 2007; 83(11): 699–706.
19. Wang X, Zuckerman B, Pearson C, Kaufman G, Chen C, Wang G, et al. Maternal cigarette smoking, metabolic gene polymorphism, and infant birth weight. *JAMA* 2002; 287(2): 195–202.
20. Fryer AA, Emes RD, Ismail KM, Haworth KE, Mein C, Carroll WD, et al. Quantitative, high-resolution epigenetic profiling of CpG loci identifies associations with cord blood plasma homocysteine and birth weight in humans. *Epigenetics* 2011; 6(1): 86–94.
21. Ferreira JC, Choufani S, Grafodatskaya D, Butcher DT, Zhao C, Chitayat D, et al. WNT2 promoter methylation in human placenta is associated with low birthweight percentile in the neonate. *Epigenetics* 2011; 6(4): 440–449.
22. Wilhelm M, Ritz B. Local variations in CO and particulate air pollution and adverse birth outcomes in Los Angeles County, California, USA. *Environ Health Perspect* 2005; 113(9): 1212–1221.
23. Liu S, Krewski D, Shi Y, Chen Y, Burnett RT. Association between maternal exposure to ambient air pollutants during pregnancy and fetal growth restriction. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2007; 17(5): 426–432.
24. Burton GJ, Palmer ME, Dalton KJ. Morphometric differences between the placental vasculature of non-smokers, smokers and ex-smokers. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96(8): 907–915.
25. Larsen LG, Clausen HV, Jønsson L. Stereologic examination of placentas from mothers who smoke during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(3): 531–537.
26. Lehtovirta P, Forss M. The acute effect of smoking on intervillous blood flow of the placenta. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85(10): 729-31.
27. Barrett SL, Bower C, Hadlow NC. Use of the combined first-trimester screen result and low PAPP-A to predict risk of adverse fetal outcomes. *Prenat Diagn* 2008; 28(1): 28-35.
28. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH, et al. First trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: A population-based screening study (The FASTER trial). *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(4): 1446–51.
29. Liu DF, Dickerman LH, Redline RW. Pathologic findings in pregnancies with unexplained increases in midtrimester maternal serum human chorionic gonadotropin levels. *Am J Clin Path* 1999; 111(2): 209–15.
30. Jauniaux E, Suri S, Muttukrishna S. Evaluation of the impact of maternal smoking on ultrasound and endocrinological markers of first trimester placentation. *Early Hum Dev* 2013; 89(9): 777-80.
31. Burton GJ, Jauniaux E. Placental oxidative stress: from miscarriage to preeclampsia *J Soc Gynecol Investig* 2004; 11(6): 342–352.
32. Pijnenborg R, Vercruyssen L, Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. *Placenta* 2006; 27(9-10): 939–958.
33. Gagnon A, Wilson RD; Society Of Obstetricians And Gynaecologists Of Canada Genetics Committee. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers

analytes. *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 30(10): 918-932.

34. Smith GCS, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein A and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(4): 1762-7.

35. Rissanen A, Niemimaa M, Suonpää M, Ryyänänen M, Heinonen S. Pregnancy-associated plasma protein A, free human chorionic gonadotrophin and nuchal translucency as predictors of miscarriage. *Clin Genet* 2006; 69(3): 287-9.

36. Nabet C, Ancel PY, Burguet A, Kaminski M. Smoking during pregnancy and preterm birth according to obstetric history: French national perinatal surveys. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2005; 19(2): 88-96.